



Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Química
Programa de Pós Graduação em Química

*Produção de Defensivos Agrícolas: Melhorias na Síntese e
Fabricação do Tebuconazol na Milênia Agrociências S.A.*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Química para obtenção do
título de Mestre Profissional por Jakson Goi Scholze – Farmacêutico Industrial

Porto Alegre, 30 de outubro de 2006.

Declaração de autoria e orientação

A presente dissertação foi realizada inteiramente por Jakson Goi Scholze, exceto as colaborações as quais estão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre março de 2004 e outubro de 2006, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e da Milenia Agrociências S.A. em Taquari, sob a Orientação do Professor Doutor Roberto Fernando de Souza. A dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Roberto Fernando de Souza

Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro

Prof. Dr. Nilson Romeu Marcílio

Dr. Luiz Henrique Sanfelice Rahmeier

Agradecimentos

Ao professor Dr. Roberto F. de Souza pela orientação e dedicação no desenvolvimento deste trabalho.

Aos colegas e amigos do Mestrado Profissional e da Milenia Agrociências S.A., pelo apoio e cooperação, especialmente a equipe da planta piloto.

Aos professores Adriano Lisboa Monteiro e Nilson Romeu Marcílio pela participação da banca examinadora.

A comissão que teve uma iniciativa inovadora na elaboração de um programa de Mestrado que viabilizou a integração de profissionais vinculados à empresa e universidade.

Ao Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pelo aprendizado de qualidade proporcionado ao longo do Mestrado Profissional, bem como aos professores que abdicaram de horários em prol da realização deste curso.

A Milênia Agrociências S.A. pelos incentivos tecnológicos, financeiros e institucionais.

A minha família pela colaboração e compreensão exigidas, e finalmente, a todos que de alguma forma contribuíram para minha formação e conclusão desta dissertação.

Resumo

Com o aumento da exigência de mercado em termos de qualidade total e responsabilidades, os projetos de otimização de processos assumem uma importância primordial.

Neste trabalho foi realizada a otimização da síntese de tebuconazol, um fungicida de ação sistêmica amplamente utilizada nas culturas de soja, milho, algodão e café, com ação sobre mofo e ferrugem.

Para atingir o objetivo, o processo foi mapeado e separado em pequenos blocos, escolhidos pela operação unitária que o define. Com isso, o estudo focou principalmente a etapa de síntese, a destilação do solvente de reação, o processo de extração com o solvente de cristalização e a lavagem deste, e por fim, a cristalização e secagem do produto. Também foi parte integrante do trabalho, a otimização do gerenciamento dos efluentes gerados no processo.

Os estudos foram realizados em escala de bancada e em planta piloto com validação que nos permite a extrapolação para escala industrial, sendo notável o ganho em termos de qualidade do produto e o aumento de rendimento da ordem de 10% para uma molécula com alto valor agregado.

Abstract

With the market-increasing exigency in total quality, responsible care, and so on, the optimizations process project is taking priority over to.

In this study was proposed an optimization of a tebuconazole synthesis, a systemic fungicide widely used in the soy cultures, maize, cotton and coffee, with action on mildew and rust.

To reach the objective, the process was mapping and separate in small blocks, chosen by the unit operation that defines it. With this, the study mainly focusing the stage of synthesis, the distillation of the reaction solvent the extraction process with crystallization solvent and the washing of this, and finally, the crystallization and drying of the product. Also the optimization of the management of the effluent generated in the process was a part of the target of the work.

The studies had been carried through in bench scale and pilot plant with validation that allow us the scale up them for industrial scale. It was remarkable the overcome in quality and yield, almost 10% to a molecule with increased value.

Sumário

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Sumário.....	vi
Índice de esquema.....	ix
Índice de figuras.....	xi
Índice de equação.....	xii
Índice de tabela.....	xiii
Abreviaturas e símbolos.....	xiv
1. Introdução.....	1
2. Revisão Bibliográfica.....	3
2.1. Histórico da molécula.....	3
2.1.1. Síntese da Ilida de enxofre.....	4
2.1.2. Síntese da Cetona.....	5
2.1.3. Síntese do Oxirano.....	5
2.1.4. Síntese do Tebuconazol.....	9
2.1.5. Produtos de reação.....	13
2.2. Modo de ação.....	16
2.3. Estabilidade.....	19
2.4. Metabolismo.....	19

2.4.1. Metabolismo em mamíferos.....	20
2.4.2. Metabolismo em plantas.....	22
2.4.3. Metabolismo em solos.....	25
2.4.4. Metabolismo na água.....	27
2.5. Propriedades.....	29
2.5.1. Identificação.....	29
2.5.2. Propriedades físicas e químicas.....	29
3. Objetivo.....	31
4. Parte Experimental.....	32
4.1. Diagrama de blocos.....	32
4.2. Descrição do processo.....	34
4.3. Metodologia analítica.....	38
4.3.1. Método analítico para determinação do teor de tebuconazol.....	39
4.3.2. Método analítico para determinação do teor de oxirana e cetona.....	41
4.3.3. Método analítico para determinação do teor de dimetilacetamida.....	41
4.3.4. Método analítico para determinação do teor de 1,3,4-Isômero.....	42
5. Resultados e Discussões.....	44
5.1. Processo de fabricação.....	44
5.1.1. Reação entre triazol e a soda.....	45
5.1.2. Reação entre o triazolato e o oxirano.....	46
5.1.3. Cinética de reação entre o triazolato e o oxirano.....	47

5.1.4. Destilação da dimetilacetamida após a conversão.....	51
5.1.4.1.Cinética da reação até a destilação da dimetilacetamida.....	51
5.1.4.2.Destilação da dimetilacetamida a pH neutro.....	53
5.1.4.3.Testes em planta piloto.....	56
5.1.4.4.Efeito da alteração do pH.....	57
5.1.5. Lavagem do tebuconazol e destilação dos efluentes.....	59
5.1.6. Reciclo do licor mãe.....	62
5.2. Validação do processo.....	62
5.3. Impactos econômicos.....	64
5.3.1. Destilação dos efluentes do tebuconazol.....	64
5.3.2. Reciclo do licor mãe.....	65
5.3.3. Destilação da dimetilacetamida a pH controlado.....	66
5.4. Balanço de massa.....	69
6. Conclusão.....	72
7. Referências Bibliográficas.....	73

Índice de Esquema

Esquema 1: Síntese do íldio de enxofre.....	05
Esquema 2: Mecanismo de síntese da cetona.....	06
Esquema 3: Síntese da cetona.....	07
Esquema 4: Síntese do oxirano.....	07
Esquema 5: Mecanismo da reação de Witting proposto para o oxirano.....	08
Esquema 6: Síntese do tebuconazol.....	09
Esquema 7: Mecanismo de síntese do tebuconazol.....	10
Esquema 8: Formas tautoméricas do triazol.....	11
Esquema 9: Produtos de reação.....	15
Esquema 10: Síntese do ergosterol.....	17
Esquema 11: Metabolismo do tebuconazol em mamíferos.....	21
Esquema 12: Metabolismo do tebuconazol em plantas.....	24
Esquema 13: Metabolismo do tebuconazol em solos.....	26
Esquema 14: Metabolismo do tebuconazol na água.....	28
Esquema 15: Síntese de triazolato de sódio.....	34 e 46
Esquema 16: Síntese de tebuconazol.....	35
Esquema 17: Mecanismo de síntese do tebuconazol alcóxido.....	47
Esquema 18: Hidrólise ácida da DMAc.....	57
Esquema 19: Hidrólise alcalina da DMAc.....	57
Esquema 20: Alcoólise da DMAc.....	58
Esquema 21: Saponificação do triazol	58

Esquema 22: Hidrólise do tebuconazol em meio alcalino..... 58

Índice de Figuras

Figura 1: Diagrama de blocos.....	33
Figura 2: Filtro Rosenmund.....	37
Figura 3: Cromatograma dos padrões.....	39
Figura 4: Cromatograma de uma amostra de tebuconazol técnico.....	40
Figura 5: Cromatograma de uma amostra do licor mãe.....	40
Figura 6: Cromatograma de uma amostra de DMAC.....	42
Figura 5: Conversão em função do tempo de reação de formação do tebuconazol.....	49
Figura 6: Gráfico TT <i>versus</i> TTG para síntese de tebuconazol.....	50
Figura 7: Gráfico TT <i>versus</i> TTG para síntese de tebuconazol depois da destilação de dimetilacetamida.....	52
Figura 8: Foto do reator contendo o resíduo de destilação seco.....	60
Figura 9: Foto do reator contendo o resíduo de destilação seco após repetição.....	61
Figura 10: Foto do reator após a drenagem do resíduo.....	61
Figura 11: Balanço de massa para o tebuconazol em escala de piloto.....	71

Índice de Equação

Equação 1: Expressão do rendimento.....	48
Equação 2: Expressão da seletividade.....	48
Equação 3: Expressão da conversão.....	49
Equação 4: Rendimento expresso em conversão e seletividade.....	49
Equação 5: Rendimento expresso em reagentes e produtos.....	49
Equação 6: Cálculo do número de móis por quilo de tebuconazol.....	66
Equação 7: Cálculo da quantidade de oxirano.....	67
Equação 8: Cálculo da quantidade de oxirano.....	67
Equação 9: Custo da matéria prima oxirano.....	67
Equação 10: Índice técnico com destilação a pH alcalino e reciclo de licores.....	67
Equação 11: Índice técnico com destilação a pH neutro e reciclo de licores.....	68

Índice de Tabela

Tabela 1: Reação entre o triazolato de sódio e oxirano: efeito do tempo de reação.....	48
Tabela 2: Efeito da variação das condições de destilação da DMAc em planta piloto.....	56
Tabela 3: Resultados dos testes em planta piloto para o branco de processo.....	63
Tabela 4: Resultados dos testes em planta piloto para o sistema teste.....	64

Abreviaturas e símbolos

DMSO	Dimetilsulfóxido
DMAc:	Dimetilacetamida
DMFA:	Dimetilformamida
Tebuconazol:	1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ilmetil)-3-pentanol
Isômero 1,3,4:	1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-3-(4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-ilmetil)-3-pentanol
Isômero 305:	(1 <i>E</i>)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1-penteno-3-ol
Isopropil Isômero:	1-(4-clorofenil)-4-metil-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ilmetil)-3-pentanol
Oxirano:	2- <i>tert</i> -butil-2-[2-(4-clorofenil)etil]oxirano
Cetona:	1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-3-pentanona
DMIs:	inibidores da demetilação do C-14 esteroide
DON:	deoxinivalenol
FAO:	Food and Agriculture Organizations of USA
EPA:	Environmental Protection Agency
HWG 2061:	5-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ilmetil)penteno-1,3-diol
HWG 2443:	Ácido 5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ilmetil)pentanóico
ECW 4886:	1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ilmetil)penteno-1,3,5-triol

ECW 4873:	Ácido 5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-5-oxo-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ilmetil)pentanóico
ECW 4390:	4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,1-dimetil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ilmetil)butil sulfato de sódio
ia/ha:	Ingrediente ativo por hectare
ABNT:	Associação Brasileira de Normas Técnicas
MCH:	Metilciclohexano
TT:	Taxa de transformação
TTG:	Taxa de transformação global

1. Introdução

A Milenia Agrociências S.A. é uma empresa que atua tanto no segmento de síntese como o de formulação de agroquímicos, a saber, herbicidas, fungicidas, acaricidas, reguladores de crescimento, numa série que compõe um portfólio diversificado e que assegura à empresa uma posição de destaque no cenário nacional e internacional, sob a tutela da Makhteshim Chemical Works e Agan Industries, com sede em Israel.

A competitividade da agro-indústria vem crescendo sistematicamente desde a década de 90, época durante a quais pequenas empresas se fundiram para sobreviver e as maiores se aliaram para aumentar sua competitividade. O resultado desta conjuntura acabou por deixar o ramo agroquímico concentrado num número limitado de grandes grupos industriais.

A crescente pressão de órgãos ambientais, no Rio Grande do Sul representado pela Fepam (Fundação Estadual de Proteção Ambiental), que exercem um papel fundamental em defesa do meio ambiente, levou as empresas do ramo agrícola a adotarem políticas preservacionistas, ou estariam fadadas a fecharem suas portas. Outro fator importante que ocorreu nesta década foi a introdução de tecnologias empregando organismos geneticamente modificados. Neste domínio o grupo Monsanto assumiu uma liderança marcante. O fenômeno dos produtos agrícolas transgênicos afetou a produção da Milenia visto que nesta década nossa maior fatia de mercado era composta por herbicidas como a trifluralina, cujo uso vem diminuindo gradativamente. Esta diminuição da necessidade de herbicidas fez com que a empresa focasse sua produção, prioritariamente, na linha de fungicidas, na qual a empresa especializou-se a partir desta época. Atualmente a Unidade Taquari da Milenia Agrociências S.A., situada em Taquari, Rio Grande do Sul, fabrica o propiconazol e o tebuconazol, enquanto o epoxiconazol é sintetizado na Unidade de Londrina, Paraná.

O comportamento do mercado indica uma tendência de substituição da dependência de herbicidas e aumento do foco em fungicidas. Isto trouxe aos processos de síntese de tebuconazol uma oportunidade de crescimento. No Brasil a utilização do tebuconazol atingiu seu pico nos anos de 2003 e 2004, durante os quais ocorreu ataque por ferrugem na lavoura de soja em todo o sul do país e cerrado (Mato Grosso e Goiás). O fungicida que mostrou o melhor desempenho no combate à ferrugem da soja, foi o tebuconazol, tendo por isso sofrido um aumento excepcional de demanda, levando a Milenia Agrociências a aumentar sua produção. Em contrapartida houve maior geração de efluentes, aumento da complexidade da logística de produção, etc.

Neste trabalho desenvolveu-se a otimização do processo de síntese do tebuconazol com o foco voltado para a última etapa de reação, ou seja, na reação entre o triazol e o oxirano.

Dentro desta etapa do processo, a cadeia produtiva foi seccionada em sub processos, para localizar o ponto, ou os pontos, onde poderia haver um potencial de melhoria de processo que pudesse significar economia. Assim, o grande foco ficou na destilação do solvente após a reação, e de uma forma importante foi a atuação na maneira de fazer a cristalização e no reciclo do solvente de cristalização.

Também foi apresentada uma avaliação de gerenciamento dos efluentes de tal forma que se obteve assim um fechamento da tecnologia, numa proposta mais moderna e alinhada com as tendências mundiais de baixar os custos de produção maximizando os recursos disponíveis.

2. Revisão Bibliográfica

2.1. Histórico da molécula

A atividade fungicida de estruturas derivadas do grupo azole para uso em proteção de plantas foi relatada por Kuck¹, e o processo foi patenteado pela Bayer AG.

A preparação da molécula do tebuconazol foi apresentada por Holmwood² publicado em 1981. Na seqüência do desenvolvimento da molécula, uma grande quantidade de patentes foi elaborada para ampliar a cobertura da tecnologia, bem como para atualização desta. Um breve resumo de cada abordagem proposta nas principais patentes nos permite um entendimento de como esta molécula evoluiu com o decorrer do tempo.

O primeiro sistema descrito como apresentando ação fungicida noticiada é a “calda bordalesa”, que é uma mistura de sulfato de cobre e cal, que até os dias de hoje é difundida devido ao seu baixo custo e toxicidade negligenciável.

A atividade fungicida do acetato de n-acetilguanidina já havia sido proposta, porém ela só podia ser aplicada antes da florada, e isto limitava sua aplicação³.

Outra abordagem consiste no uso de derivados da trimetilamina, tida como parte essencial para conferir atividade à molécula. Estes derivados compreendem sais solúveis em água, de tal sorte que sua aplicação era direta, sem aditivos, apenas diluídos em água na ordem de 0,1ppm, o que na época representava um grande avanço⁴.

Outra linha de pesquisa apontava para o uso de derivados substituídos do 1,2,4-triazol com atividade fungicida, contudo o controle era muito dependente da dosagem, o que às vezes exigia elevada carga de princípio ativo⁵.

A junção das atividades da acetilguanidina com a molécula de triazol foi proposta por Werner⁶, chegando a várias estruturas químicas semelhantes à do tebuconazol.

Depois disso, um novo degrau evolutivo foi vencido, chegando à proposta da molécula do tebuconazol⁷. Desde então, várias pesquisas foram feitas e muitos outros fungicidas foram apresentados, tais como propiconazol, cetoconazol, epoxiconazol entre

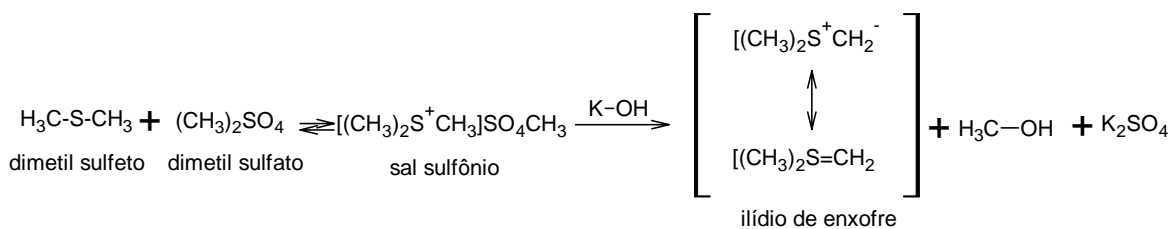
outros, porém, foi notável a mudança de estratégia adotada pela empresa detentora da tecnologia, que iniciou fortes desenvolvimentos no sentido de proteger e ampliar seu domínio em determinada área da ciência. Isto acabou gerando uma quantidade enorme de informações, a maior parte delas com seus direitos de propriedade intelectual devidamente protegidos⁸⁻¹⁸.

2.1.1. Síntese do Ilídio de enxofre

A preparação da primeira ilida de fosfônio data de mais de cem anos atrás, sendo que o termo foi introduzido por George Wittig em 1944. O reconhecimento desta interessante estrutura química como ferramenta importante para os químicos orgânicos só teve efeito com o nascimento das reações de Wittig, em 1953. Desde então esta rota têm sido muito utilizada para reações como a síntese de olefinas, ciclização e formação de anéis de três átomos (epoxidação, azirinação e ciclopropanação). Um ilídio pode ser visto como um carbânion especial, que apresenta um heteroátomo com uma vizinhança carregada positivamente. Um grande número de publicações apresenta o uso de ilidas na formação de epóxidos, porém ainda existem dúvidas quanto ao controle estereoquímico desta reação. As publicações de Li-Xin Dait¹⁹ propõem alguns mecanismos de controle.

Os ilídios de fósforo e de enxofre, gerados pela reação dos sais apropriados com bases fortes condensam-se facilmente com aldeídos e cetonas e fazem parte de um método elegante para o preparo de alquenos e epóxidos²⁰. Existe uma importante diferença entre as reações dos ilídios de enxofre e de fósforo. Os ilídios de fósforo reagem com composto carbonilados para formar alquenos, ao passo que os ilídeos de enxofre formam epóxidos ou oxiranos. Ao invés de uma eliminação, a quatro centros, foi sugerido que a formação dos ilídios de enxofre é o resultado de um deslocamento intramolecular do enxofre em substituição ao oxigênio²¹.

A obtenção do trimetilsulfônio sulfato de metila, vulgarmente chamado de ilídio de enxofre é bastante conhecida, podendo ser preparada “in situ” pela reação direta entre o dimetil sulfeto e o dimetil sulfato em presença de uma base forte²², conforme mostra o esquema 1.



Esquema 1 – Síntese do ilídio de enxofre

Os carbânions adjacentes ao átomo de enxofre são estabilizados. Como o enxofre fica mais eletropositivo nos estados de coordenação mais altos, a participação de orbitais *d* e interações do tipo Coulomb contribuem para a estabilização do carbânion²⁰.

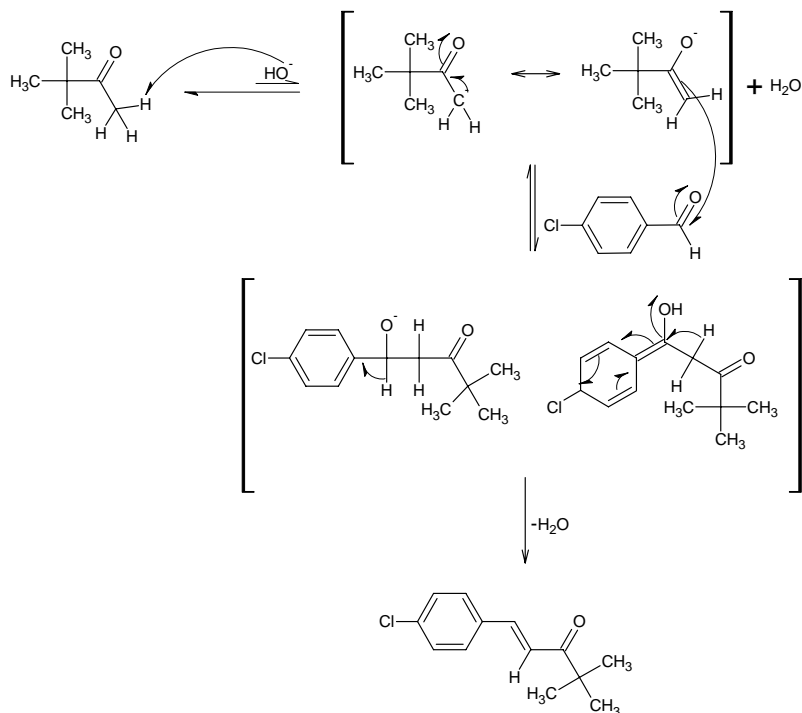
2.1.2. Síntese da Cetona

Os processos de síntese da cetona foram amplamente estudados, sendo uma tecnologia já bastante desenvolvida. Algumas moléculas, devido ao seu interesse comercial foram objeto de proteção de propriedade intelectual.

O primeiro passo do preparo da cetona de interesse passa pela condensação aldólica, onde um íon enolato reage com a carbonila para formar um hidroxialdeído ou hidroxicetona, que se desidrata gerando a enona conjugada.

A reação se divide basicamente em duas partes, onde a primeira parte é uma reação aldol, e a segunda parte é uma eliminação. A desidratação pode ser acompanhada por uma descarboxilação quando houver presente um grupo carboxil ativado. A base utilizada deve ser forte o suficiente para remover o próton ácido do carbono alfa à cetona²¹.

A base forte é adicionada para remover o próton do carbono alfa da cetona formando o íon enolato. O íon enolato formado é o produto cinético e irreversível, que agora reage com o benzaldeído e se desidrata conforme o esquema 2.



Esquema 2 – Mecanismo de síntese da cetona

A condensação aldólica pode ser simples ou mista. A simples envolve a reação de formação do enolato onde o carbono α de uma molécula se liga ao carbono da carbonila da segunda molécula. As condensações mistas ocorrem tanto com reagentes simples, no caso da acetona ou do acetaldeído, onde pode haver dimerização.

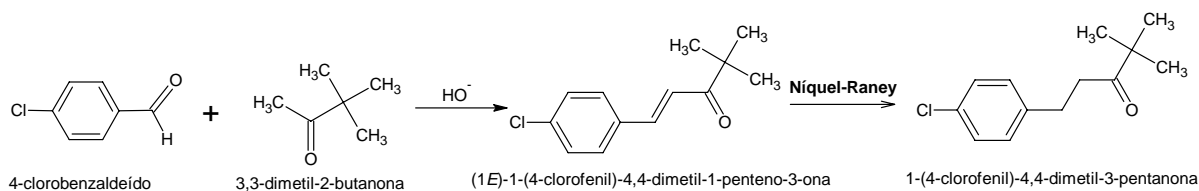
No entanto, em alguns casos, o uso compostos carbonilados que não possuem hidrogênios α e não podem formar enolatos e o outro composto carbonilado possui uma carbonila pouco reativa frente às adições (para impedir autocondensações), a condensação aldólica pode funcionar muito bem²¹.

No nosso exemplo, o benzaldeído que não tem hidrogênios α é apropriado para fazer condensação aldólica mista. Neste caso, as cetonas, cujas carbonilas são bem menos reativas do que as dos aldeídos funcionam bem como enolatos.

Os aldóis aromáticos podem formar um extenso sistema conjugado por desidratação. Nosso substrato não permite isto pelo fato do carbono terciário impedir este efeito. Contudo, a condensação do benzaldeído ocorre normalmente em condições que permitam a

desidratação do aldol inicialmente formado. O composto carbonilado α , β insaturado obtido é, de um modo geral, o esteroisômero termodinamicamente mais estável²⁰.

A rota para o preparo da cetona de interesse neste trabalho pode ser vista no esquema 3, abaixo:



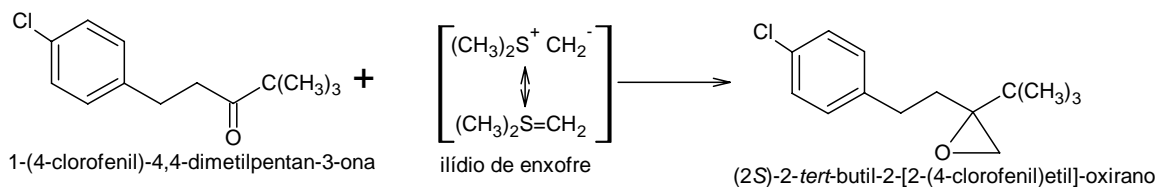
Esquema 3 – Síntese da cetona

onde a 3,3-dimetil-2-butanona reage com o 4-clorobenzaldeído em meio a tolueno e presença de uma base forte (soda ou potassa) sob refluxo. O produto de reação é a 1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-1-penteno-3-ona, que é reduzida com catalisador de Níquel Raney sob pressão de 10 bar a 80-90°C, com um rendimento de 90%^{6,12,22-26}.

Esta etapa de reação não é realizada nas instalações da Milenia Agrociências, sendo apenas utilizada a cetona final como matéria prima do processo.

2.1.3. Síntese do Oxirano

A reação de obtenção do oxirano compreende a reação entre a cetona e o sal de ilídio de enxofre previamente discutido no item 2.1.1 (preparado “in situ”), conforme mostra o esquema 4, abaixo.



Esquema 4 – Síntese do oxirano

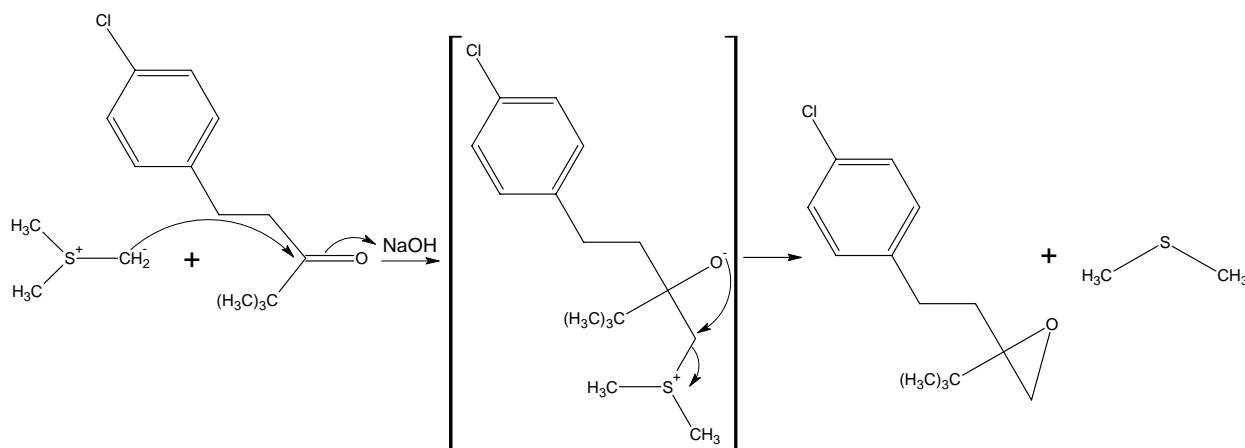
O ilídio é um sal interno formado pela remoção de um próton de um carbono adjacente ao heteroátomo positivamente carregado. Sem dúvida, a participação dos orbitais *d* contribui para a estabilização dos ilídios e ânions acima propostos ²⁰.

Os ilídeos não são habitualmente isolados. Imediatamente após a sua geração, são utilizados para reagir com compostos carbonilados. Esta aplicação prevê a formação de um oxirano (epóxido) devido ao uso do ilídio de enxofre, porém no caso de se utilizar fósforo, haveria formação de alcenos, podendo apresentar as formas *cis* e *trans*.

Mecanismo da reação de Wittig

A reação de Wittig envolve o deslocamento interno no átomo de enxofre através de um estado de transição, onde acetona em meio alcalino forma o alcóxido, que polariza a ligação C=O tornando a carbonila ácida para receber o carbânion do ilídio de enxofre, de tal forma que no estado de transição o carbânion fica estável e acomoda os elétrons do oxigênio, fechando o oxirano e liberando o dimetil sulfeto.²¹

Uma proposta de mecanismo simplificada pode ser vista no esquema 5 abaixo.



Esquema 5 - Mecanismo da reação de Wittig proposto para o oxirano

Após a obtenção do ilídio de enxofre, o solvente é evaporado do meio reacional até a secura. O resíduo constitui o ilídio, apto a reagir com a cetona. A reação é amplamente

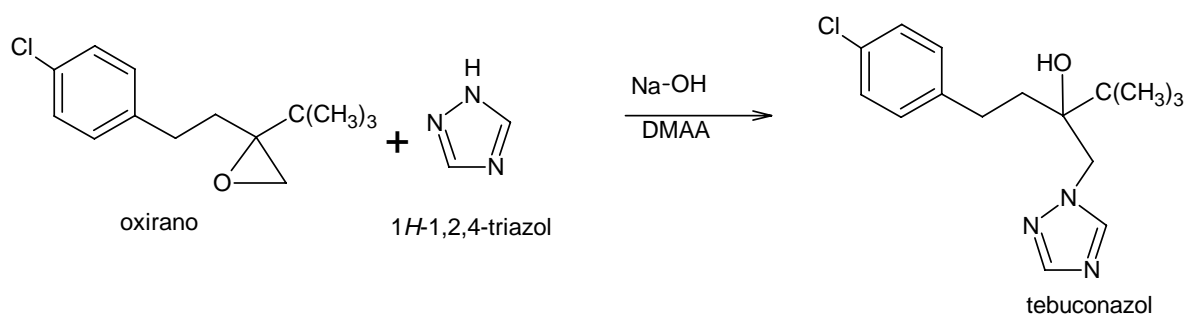
favorável, e nas condições de processo apresenta um rendimento praticamente estequiométrico.

Do mesmo modo que os precursores, este processo também foi amplamente estudado e protegido por patentes, de forma que vários exemplos e formas de obtenção deste derivado foram apresentados ^{2,3,7,8,12,14,24,25}.

Este processo foi realizado na Milenia Agrociências até meados de 2001. Porém, com a necessidade de aumento da capacidade produtiva, foi necessária a otimização do uso das plantas, assim, o processo de síntese do oxirano foi transferido para a unidade da empresa em Israel, e a reação do oxirano com o triazol passou a ser concentrado na unidade da empresa Milenia em Taquari, Rio Grande do Sul.

2.1.4. Síntese do Tebuconazol

A reação de obtenção do tebuconazol compreende basicamente no preparo do sal triazolato de sódio pela reação do triazol com soda. A reação libera água que é retirada do meio por destilação azeotrópica com solvente aprótico. Em seguida, quando garantida a obtenção de condições anidras, é adicionado o oxirano e o meio é aquecido até conversão total em tebuconazol, conforme mostra o esquema 6.



Esquema 6 – Síntese do tebuconazol

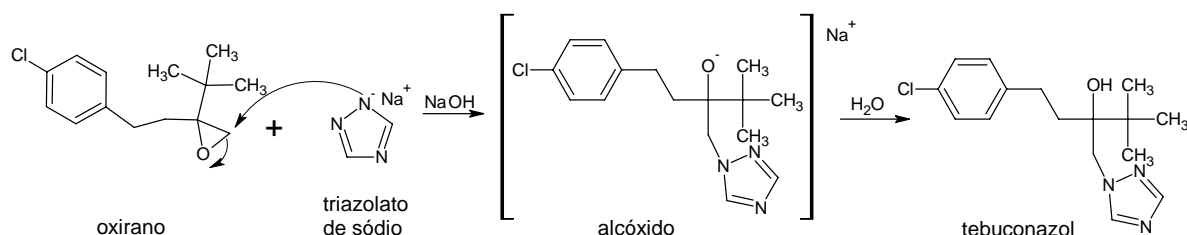
Os epóxidos, também chamados de oxiranos ou óxidos de alquenos reagem facilmente com ácidos e bases devido à tensão do anel. As reações de clivagem (abertura do

anel) do oxirano ocorrem em condições brandas devido à forte tensão existente no anel de três elementos. A maior reatividade dos epóxidos pode ser notada, particularmente em suas reações com nucleófilos²⁰.

Os epóxidos em condições ácidas têm a abertura do anel que leva a dióis por um mecanismo de adição *anti*²¹. As reações catalisadas por bases, na qual o nucleófilo provê as forças para a abertura do anel, envolve geralmente a quebra da ligação do epóxido no carbono menos substituído, desde que esta seja a posição mais vulnerável para o ataque nucleofílico.

A síntese do tebuconazol compreende a reação do oxirano com o triazolato de sódio, numa reação que segue uma cinética de segunda ordem, e o ataque do triazolato de sódio, que tem uma estrutura volumosa se dá pelo lado menos impedido da molécula suporta um mecanismo de abertura tipo S_N2 . O produto de reação da abertura é um alcóxido, onde é postulado a inversão da configuração do carbono atacado na abertura S_N2 , onde o produto racêmico trans se forma com exclusividade²¹.

O mecanismo proposto é apresentado no esquema 7.



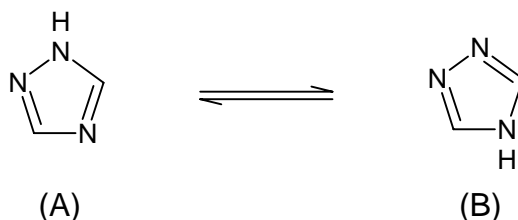
Esquema 7: Mecanismo de síntese do tebuconazol

A partir do ano de 2001, toda a unidade de fungicidas da Milenia Agrociências foi destinada à realização desta etapa de reação. Foram vários os motivos que nortearam esta decisão, sendo os mais relevantes o fato da legislação ambiental aumentar o nível de exigência, aliado a necessidade do mercado que exigia uma duplicação da planta dentre outros fatores. Assim, foi proposta que a unidade de Israel faria até a síntese do oxirano e que aqui no Brasil seria feita a última etapa da reação.

O foco da otimização proposta neste trabalho é justamente sobre esta etapa de reação, por este motivo foi realizada uma revisão da reatividade dos triazóis.

2.1.4.1.Reatividade de Triazóis

O triazol existe nas configurações tautoméricas 1-*H*-1,2,4-triazol (A) e 4-*H*-1,2,4-triazol (B) mostradas no esquema 8.



Esquema 8 – Formas tautoméricas do triazol

Cálculos teóricos sugerem o domínio das formas (A) que foram confirmados por análises cristalográficas de Raios-X e pesquisa com espectro de massas, contudo, a relação entre a quantidade de (A) e (B) pode variar em função de estado físico e do solvente²⁷.

Recentes revisões atestam que o equilíbrio tautomérico ainda era pouco conhecido²⁸. Estudos mais recentes levam as mesmas observações anteriormente citadas, ou seja, o tautômero 1-*H* (A) predomina sobre o 4-*H* (B), conforme mostrado em estudos nos quais os mesmos foram submetidos a microondas e em fase gasosa²⁹.

Estudo com espectroscopia de foto-elétrons também concluem que, em fase gasosa o tautômero 4-*H* apresentava-se em níveis não detectáveis. Em fase líquida a avaliação foi levada em análise de RMN-¹H, onde apontou que a concentração relativa do tautômero 4-*H* (B) em meio ao tetrahydrofurano era menor que 1% a -70°C²⁹.

A reação do triazol com soda é uma neutralização, onde o triazol assume caráter ácido (próton ligado ao nitrogênio).

A abertura nucleofílica dos epóxidos tem sua importância pelo fato de poder viabilizar a formação da ligação C-N da molécula do tebuconazol. Uma fronteira não

explorada neste estudo refere-se ao fato de que a abertura do anel do epóxido em meio a alumina ou outros catalisadores poderia seguir por um caminho tal que gerasse apenas uma forma regioseletivamente^{30, 31}.

As reações do azol passam pela formação de seu sal, onde o sal de sódio do triazol apresenta um valor de pK_a de 10,0 para o 1,2,4-triazol e de 9,3 para o 1,2,3-triazol³².

2.1.4.2. Reação do Triazolato com o Epóxido

A reação de tebuconazol compreende basicamente duas etapas, sendo a primeira a desprotonação do triazol, seguida do deslocamento nucleofílico do epóxido.

Industrialmente, as duas reações são realizadas em uma só etapa, e muitas vezes em um único reator, onde um único solvente é utilizado em ambas as etapas. Geralmente se faz o uso de solventes apróticos, tipo dimetil sulfóxido (DMSO), dimetil formamida (DMFA) e dimetil acetamida (DMAc).

O processo pode ser otimizado pela seleção da base, do solvente e do eletrófilo. Contudo, se as duas etapas fossem consideradas separadamente, os seguintes requisitos deveriam ser especificados:

- (i) a base deverá desprotonar o substrato estequiometricamente;
- (ii) a base e/ou o substrato devem ser suficientemente solúveis no solvente da 1ª etapa para assegurar a desprotonação;
- (iii) o ânion do substrato e/ou o eletrófilo devem ser suficientemente solúveis no solvente da 2ª etapa para assegurar sua reação;
- (iv) a base não pode destruir o substrato nem tão pouco o solvente;
- (v) o eletrófilo não pode atacar nem o produto, nem o solvente, e finalmente,
- (vi) uma reação mais branda ocorre se o solvente da 2ª etapa aumenta a nucleofilia do substrato aniônico.

O grande problema do processo é que a reação é feita num único reator, e não existe um solvente que preencha todos os requisitos e condições de (i) a (v). Este e outros

problemas poderiam ser resolvidos fazendo a reação em duas etapas distintas, usando um solvente para a desprotonação e um segundo para o deslocamento nucleofílico.

Em muitos procedimentos de síntese de alquilazol pode haver a quaternização não intencional, e isto levaria a uma redução do rendimento em termos de alquilazol. No caso da reação aqui descrita isto não ocorre por que a abertura do epóxido não apresenta força suficiente para levar até uma quaternização.

A alquilação de azóis que exibem tautomerismo pode dar dois tipos de alquilazóis. A relação entre os tautômeros depende das condições reacionais usadas, e está relacionada ao tipo de agente alquilante, e ao solvente de reação³².

Na síntese de tebuconazol, o agente alquilante é constituído pelo epóxido, que apresenta uma discreta formação do tautômero indesejado 1,3,4-triazol substituído, usualmente presente em quantidade inferior a 2% no total da reação.

2.1.5. Produtos de reação

Diversos produtos de reação podem ser observados durante síntese do tebuconazol. Os produtos de reação têm como origem as diversas reações que podem ocorrer entre as matérias primas do processo e as impurezas advindas das matérias primas entre si.

A maior quantidade que se forma é obviamente o tebuconazol, e a principal impureza encontrada é a forma tautomérica do triazolato de sódio, que reage com o oxirano formando o isômero-1,3,4 do tebuconazol, produto que costuma estar presente no sistema em até, no máximo, 1,5 % no cristal seco.

Outra impureza considerável é o isômero isopropil tebuconazol, cuja origem pode ser atribuída à cetona sem o grupamento terciário, ou a degradação do tebuconazol durante a destilação do solvente a elevadas temperaturas. Não foi realizado nenhum estudo relativo à degradação térmica do tebuconazol nas condições de destilação a pH alcalino, e nem a pH neutro.

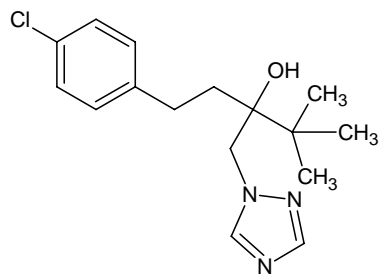
O aparecimento do isômero 305 é devido a este ser gerado na etapa de formação do oxirano, sendo que tal produto costuma estar presente em quantidades de até 0,04 %.

As impurezas oxirano e cetona são oriundas do processo, sendo que uma proposta de mecanismo de formação é apresentada adiante.

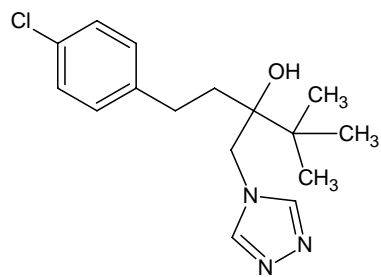
No esquema 9 são apresentadas as estruturas químicas do produto principal, tebuconazol, e das impurezas que ocorrem no processo.

As diversas moléculas apresentadas no esquema 9 são identificadas por seus nomes usuais, para facilidade de identificação, mas abaixo segue o nome oficial de cada estrutura:

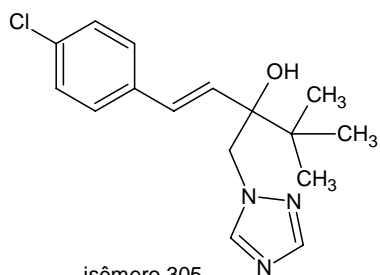
Tebuconazol:	1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ilmetil)-3-pentanol
Isômero 1,3,4:	1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-3-(4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-ilmetil)-3-pentanol
Isômero 305:	(1 <i>E</i>)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1-penteno-3-ol
Isopropil Isômero:	1-(4-clorofenil)-4-metil-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ilmetil)-3-pentanol
Oxirano:	2- <i>tert</i> -butil-2-[2-(4-clorofenil)etil]oxirano
Cetona:	1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-3-pentanona



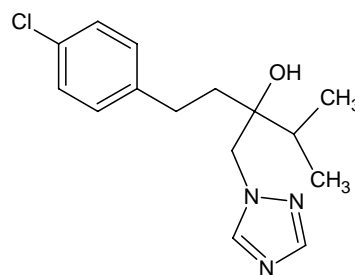
tebuconazol



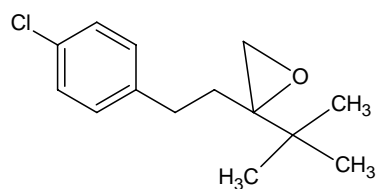
isômero 1,3,4
(máx. 1,5%)



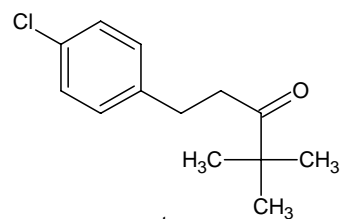
isômero 305
(máx. 0,04%)



isopropil isômero
(máx. 0,4%)



oxirana
(máx.0,2%)



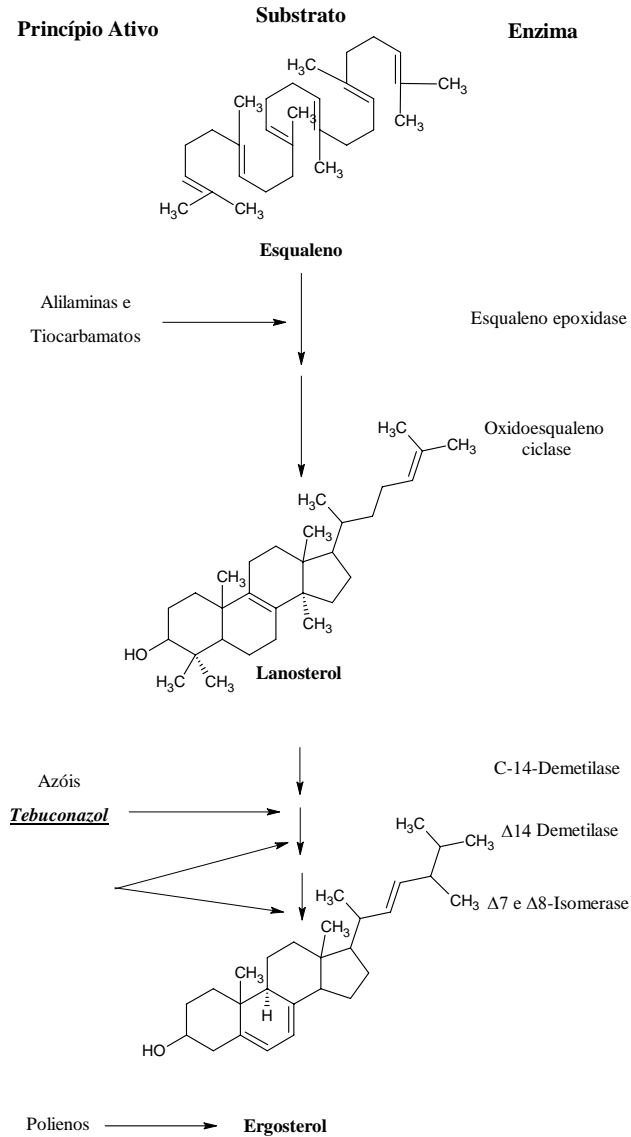
cetona
(máx. 0,3%)

Esquema 9 – Produtos de reação

2.2.Modos de ação

Os agentes antifúngicos derivados do azol compreendem apenas um grupo dentre diversos outros que podem exercer esta função. Apesar da existência de outros antifúngicos de natureza química diferente à dos azóis, o modo de ação de todas as categorias químicas dos fungicidas passa pela inibição da síntese do ergosterol, principal esterol da membrana plasmática da maioria dos fungos. O que diferencia estes grupos entre si é o modo de inibição da síntese deste importante componente presente na membrana dos fungos. O ergosterol é necessário para a manutenção da permeabilidade e fluidez da membrana, garantindo a modulação de enzimas ligadas à membrana plasmática. A ausência do ergosterol e o acúmulo de seus precursores afetam a estrutura da membrana plasmática e a absorção de vários nutrientes, tornando o fungo vulnerável a danos^{33,34}.

O esquema 10 mostra a rota de síntese do ergosterol na parede celular do fungo e os sítios de ação de seus principais inibidores.



Esquema 10 – Síntese do ergosterol

Os polienos ligam-se ao esterol da membrana causando um aumento na permeabilidade da membrana, levando à perda de componentes citoplasmáticos e conseqüentemente à morte celular.

Tanto as alilaminas quanto os tiocarbamatos inibem a esqualeno epoxidase, que juntamente com a oxidoesqualeno ciclase transformam o esqualeno em lanosterol.

Os compostos azólicos atuam primariamente na biossíntese do ergosterol no passo da demetilação C-14, uma reação dependente do citocromo P-450. Este é o mecanismo de ação antifúngica do tebuconazol.

O tebuconazol, que pertence ao grupo dos inibidores da demetilação do C-14 esterol (DMIs), é usado como um fungicida de amplo espectro, e que é usado extensivamente em vários tipos de plantações. É o fungicida eleito para controle da maioria das infestações de fungos e age sobre as infestações provocadas por *Erysiphe graminis*, *Puccinia spp.*, *Septoria nodorum* e *Septoria tritici*, além de *Fusarium spp.*³⁴.

Devido aos danos causados nas várias plantações de cereais, tipo soja, trigo, feijão e ervilhas ou a numerosas plantas tropicais, estudos de efeitos do tebuconazol sobre *Fusarium spp.* foram iniciados por vários autores³⁴.

Os estudos mostraram como esperado para um inibidor sitio específico, que a resistência poderia ocorrer com o uso extensivo do tebuconazol. De fato, vários DMIs têm sido afetados pela prática da resistência, a saber, triadimenol, a maioria dos triazóis ou procloraz. A resistência de tais fungicidas pode resultar de mutações na maioria dos genes ou pode envolver o sistema do complexo poligênico. Já o estudo do mecanismo de resistência DMIs mostra que uma diferença no entendimento do DMIs tira vantagem da formação de esteróis tóxicos, ou a mudança de organismo alvo poderia ser responsável pela resistência³⁵⁻³⁸.

O tebuconazol é rapidamente absorvido pelas partes vegetativas da planta, com translocação principalmente acropétala.

Existem vários estudos nos quais foi relatada a atividade fungicida do tebuconazol. Destacam-se os ensaios in vitro sobre cepas de *Fusarium culmorum*, um tipo de fungo causador de murchas e podridões, morte de plântulas e aborto de flores, que levaram a evidência de que o crescimento micelar fora extremamente inibido pelo fungicida, causando inchaço irregular e excessiva ramificação da hifa. As modificações morfológicas induzidas pelo fungicida incluíram considerável espessamento da parede celular da hifa, septação excessiva, formação de septos incompletos, vacuolização excessiva, acúmulo de corpos lipídicos e necrose progressiva, levando a degeneração do citoplasma da hifa. A

toxina do *Fusarium* é o deoxinivalenol (DON), que se localiza nas paredes celulares, citoplasma, mitocôndria e vacúolos, e que nas cepas tratadas com o fungicida, a toxina diminuiu drasticamente^{34,39}.

2.3. Estabilidade

A molécula de tebuconazol é extremamente estável em condições normais de armazenagem e estocagem. Uma vez isolada na forma de cristal ela suporta temperaturas acima do seu ponto de fusão sem sofrer modificações significativas no teor de ingrediente ativo.

A exposição de derivados substituídos do triazol a condições de termólise pode levar a um mecanismo de eliminação, especialmente do metil triazol, que apresenta característica de ser um bom grupo de saída. A tendência na regioseletividade observada na termólise a 320°C foi a mesma nas alquilações à temperatura ambiente. A posição 5-metil substituída do triazol parece se relacionar com o efeito de bloqueio estérico. Estes estudos constituem um suporte adicional para a proposta de mecanismo por deslocamento nucleofílico³¹.

A estabilidade a hidrólise do tebuconazol indica um tempo de meia vida maior que um ano para soluções aquosas tamponadas a pH 4, 7 e 9 a 22°C⁴⁰.

A degradação fotoquímica a partir da luz solar em condições naturais ocorre muito lentamente no solo devido à absorção ser muito baixa em comprimentos de onda acima de 290 nm, assim, a fotodegradação direta do tebuconazol no meio ambiente não tem grande importância. Não foi observada foto-reação em soluções aquosas após 30 dias de irradiação⁴⁰.

2.4. Metabolismo

Foi encontrada uma dificuldade na obtenção de artigos relativos ao tema que se refere ao metabolismo do tebuconazol e seus derivados, sobretudo devido ao fato de tais estudos serem objeto de obtenção de registro em órgãos federais, não podendo ser publicados em sua totalidade, porém, um relatório completo está disponibilizado na biblioteca da FAO

(Food and Agriculture Organizations of USA), sendo que o relatório 1055 se refere ao tebuconazol. Tal documento está disponível no endereço eletrônico (hipertexto): http://www.fao.org/ag/AGP/AGPP/Pesticid/JMPR/Download/94_eva/tebucona.pdf. Os comentários que seguem quanto a metabolismo em diversos sistemas foram extraídos majoritariamente deste relatório⁴⁰.

2.4.1. Metabolismo em Mamíferos

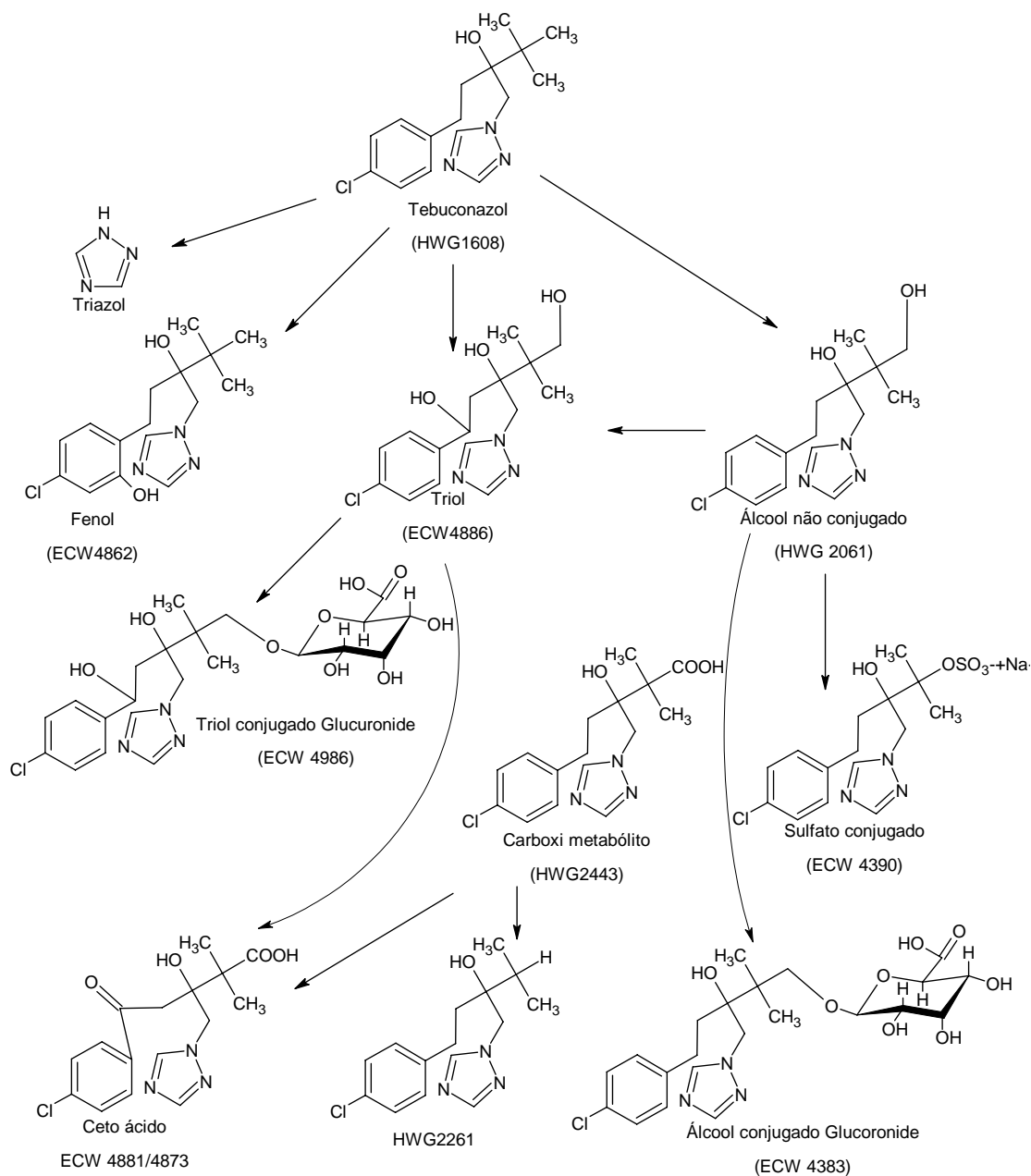
O ambiente biocinético do tebuconazol foi estudado em ratos como um modelo para o comportamento deste nos mamíferos em ensaios com ¹⁴C marcado. Os ratos e ratas foram submetidos a uma dosagem de 2 a 20 mg/kg que foram administradas via oral. A escolha da dosagem está de acordo com a exigência do EPA (Environmental Protection Agency Guideline 85-1)

Após a administração da amostra radioativa, observou-se a absorção completa da radioatividade. Deste total administrado, 90,7 % foram recuperados pela excreção da bile, enquanto que 7,4 % na urina e 1,5 % nas fezes. Quando os ratos foram sacrificados, restou em seu corpo apenas 0,21 % da radioatividade inicialmente administrada.⁴¹⁻⁴⁴

Também foi apurado que a radioatividade foi rapidamente eliminada, de forma que em 72 horas 99% dela já havia sido metabolizada e excretada.

Segundo o estudo proposto por Weber, o comportamento biocinético da metabolização do tebuconazol foi semelhante para ambos os sexos de mamíferos testados, bem como a avaliação com a amostra ¹⁴C-triazol e fenil marcada, porém, o estudo de Eckert mostrou diferença na metabolização em ratos fêmeas e machos. Segundo Eckert, de 26 a 35% da dosagem administrada seria recuperada na urina de ratas, enquanto que nos ratos este número seria de 15 a 17 %. Nos machos houve uma maior proporção de eliminação da radioatividade nas fezes (77 a 80 %) que nas fêmeas (60-67 %) ⁴⁰.

O esquema 11 abaixo apresenta a rota metabólica do tebuconazol em ratos. ⁴⁰



Esquema 11 – Metabolismo do tebuconazol em mamíferos, reproduzido da referência 40.

A metabolização do tebuconazol nas ratazanas se dá pela oxidação primária, formando o hidroxí (HWG 2061) e o carboxi (HWG 2443) derivados, sendo subseqüentemente conjugado com o ácido glucurônico.

Com os ratos, o metabolismo segue outros padrões, mais complexos que nas fêmeas. Primeiramente ocorre uma oxidação ao triol ECW 4886 (junto com o glucuronide), e o ceto ácido ECW 4873, e por fim a formação do triazol.

Em resumo, a metabolização do tebuconazol em mamíferos mostrou completa absorção seguida de sua distribuição no organismo e rápida eliminação. A concentração em tecidos foi muito baixa, não havendo acúmulo de tebuconazol. O maior metabólito observado foi o álcool ter-butil (HWG 2061) na ordem de 17-30%, e o ácido ter-butil (HWG 2443) na ordem de 15-38%, e a soma de todos os outros metabólitos ficou inferior a 10% do total ¹⁴C-marcado excretado.

O mesmo estudo foi realizado com cabritas usadas para fornecimento de leite, e uma análise de amostras de tecidos e leite levou ao conjugado sulfatado (ECW 4390), cuja origem se deve ao composto hidroxilado no grupo tert-butil como o principal metabólito (de 43 a 93% do ¹⁴C). Outro metabólito encontrado foi o álcool não conjugado (HWG 2061), que ficou com uma concentração na ordem de 2 a 22%. A quantidade de tebuconazol não modificado foi considerada baixa nos tecidos, 0% nos músculos e 14% no leite. Os outros metabólitos não foram encontrados.

Já a biocinética em galinhas poedeiras mostrou também uma rápida absorção e distribuição do tebuconazol no corpo e, do mesmo modo, uma eliminação rápida. Após 3,5 horas da última dosagem, a quantidade excretada era de 80,6% da dosagem administrada. Após 24 horas da última dosagem, um terço da radioatividade administrada já havia sido eliminada. O tebuconazol foi o principal resíduo encontrado em todos os tecidos examinados, exceto no fígado e rins. A oxidação do grupo tert-butil levando ao HWG2061 e HWG 2443 foi a principal rota metabólica ⁴⁰.

2.4.2. Metabolismo em Plantas

O metabolismo do tebuconazol em plantas foi investigado em culturas de amendoim, trigo, uvas e em culturas de rotação com tebuconazol marcado com [3,5-¹⁴C]-triazol- e [¹⁴C] fenil, sendo que o resumo deste trabalho está apresentado no esquema 12.

No amendoim os estudos foram conduzidos por Smyser e Halpin em ambiente de casa de vegetação. Foi estabelecida a dosagem de 250 g de ingrediente ativo por hectare e a colheita somente após 50 dias da última aplicação. O residual de ¹⁴C marcado nas folhas foi de 29,2mg/kg de tebuconazol, 0,16 mg/kg na casca e 1,19 mg/kg nas sementes.

Os resíduos solúveis em água identificados como maior metabólito encontrado nas sementes foram o triazol (0,1 mg/kg), triazolil alanina (0,55 mg/kg) e triazolil ácido láctico (0,10 mg/kg).

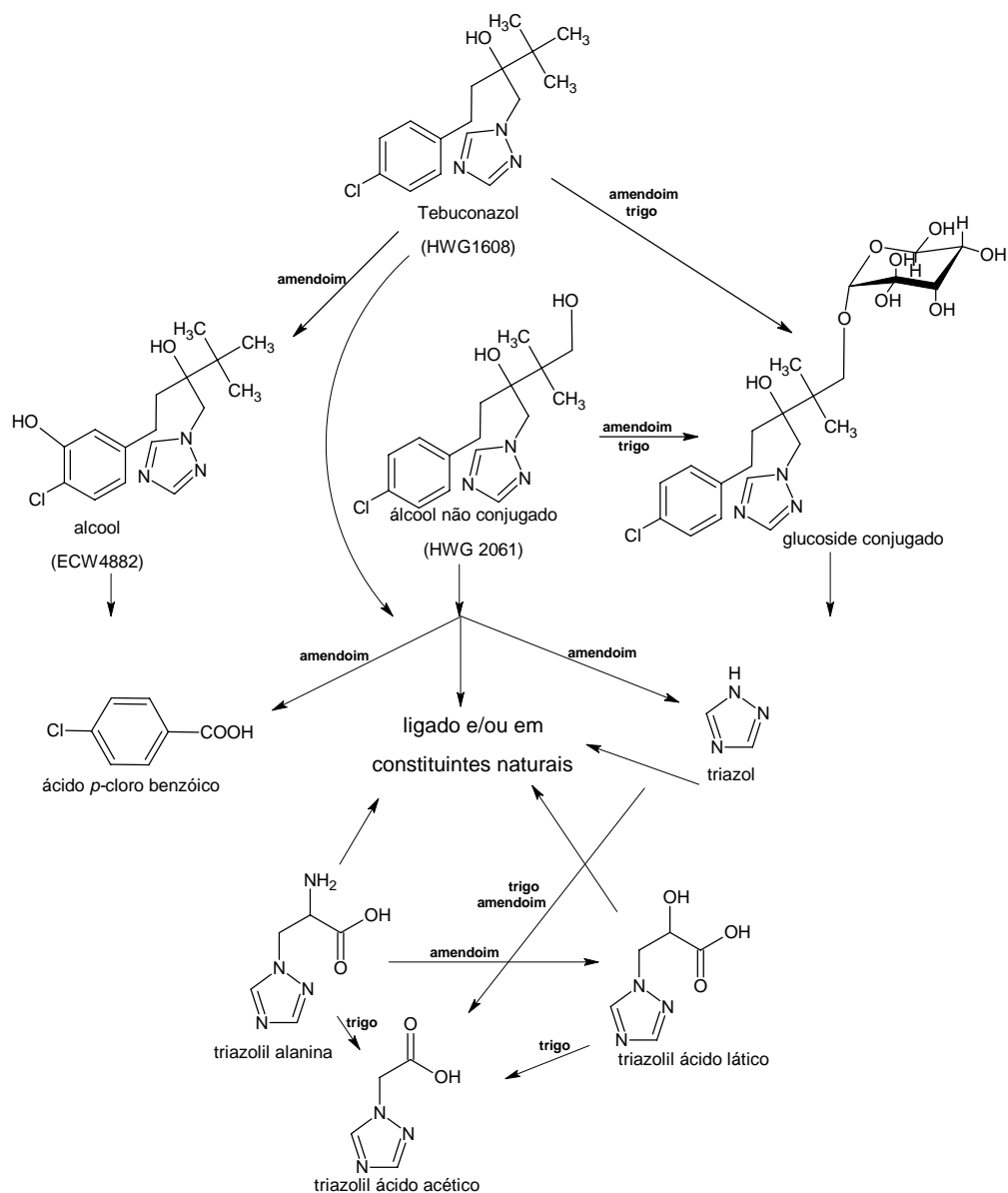
A análise da parte foliar da planta exigiu a extração desta com metanol, seguido de acidificação e refluxo, de forma que toda estrutura ligada fosse liberada. Houve uma recuperação de tebuconazol que representou 55,9% (16,3 mg/kg), e HWG 2061 que foi isolado com o tratamento ácido representou 15,1% (4,4 mg/kg). Os produtos desconhecidos ou não identificados representaram 13,7% (4,0 mg/kg).

As cascas também foram tratadas como as folhas, porém nesta, a quantidade de recuperação foi de 58,5 % do que foi extraído (20% permaneceram ligados e não foi liberado pelo tratamento metanol-ácido). Desta fração extraída, tebuconazol representou 15,6% (0,025 mg/kg), HWG 2061 3,4% (0,005 mg/kg) e triazolil alanina 2,6% (0,004 mg/kg).

As sementes foram extraídas com hexano e metanol, compondo assim uma extração de até 99,4%, sendo que a fração hexano contribuiu com apenas 0,7 %, e 91,6 % com metanol e metanol aquoso. O extrato obtido apresentou solubilidade em água, e não foi identificado tebuconazol nesta fração. Apenas produtos da clivagem do triazol, triazolil alanina e triazolil ácido acético. Deste total, 64% foram identificados, e 0,6 % permaneceram ligados.

O mesmo estudo acima foi repetido, porém com um intervalo de 100 dias entre a última aplicação do fungicida e a colheita do amendoim.

Os resultados obtidos seguiram a mesma tendência do estudo realizado com 50 dias de intervalo entre a última aplicação e a colheita, porém esta análise foi mais detalhada. O esquema 12 mostra a rota metabólica do tebuconazol no amendoim e também no trigo.⁴⁰



Esquema 12 – Metabolismo do tebuconazol em plantas, reproduzido da referência 40.

O metabolismo da parte triazol marcada do tebuconazol em trigo foi estudada por Leimkühler, onde foram pulverizados 500 mg ia/ha, que corresponde ao dobro da dosagem recomendada.

Os resultados obtidos de uma forma resumida compreendem uma recuperação de tebuconazol não modificado nas seguintes proporções: na parte verde do trigo, de 91 a 98%, nos talos aproximadamente 90%, e na palha 56%.

O grão maduro apresentou apenas 1% do total presente na planta, e deste, 6% era de tebuconazol não modificado, 80% era de triazolil alanina e 13% triazolil ácido acético. A quantidade de material ficou em 0,03mg/kg de tebuconazol, 0,2mg/kg de triazolil alanina, e 0,03mg/kg de ácido triazolil acético. O HWG 2061 ficou menor que 0,005mg/kg.

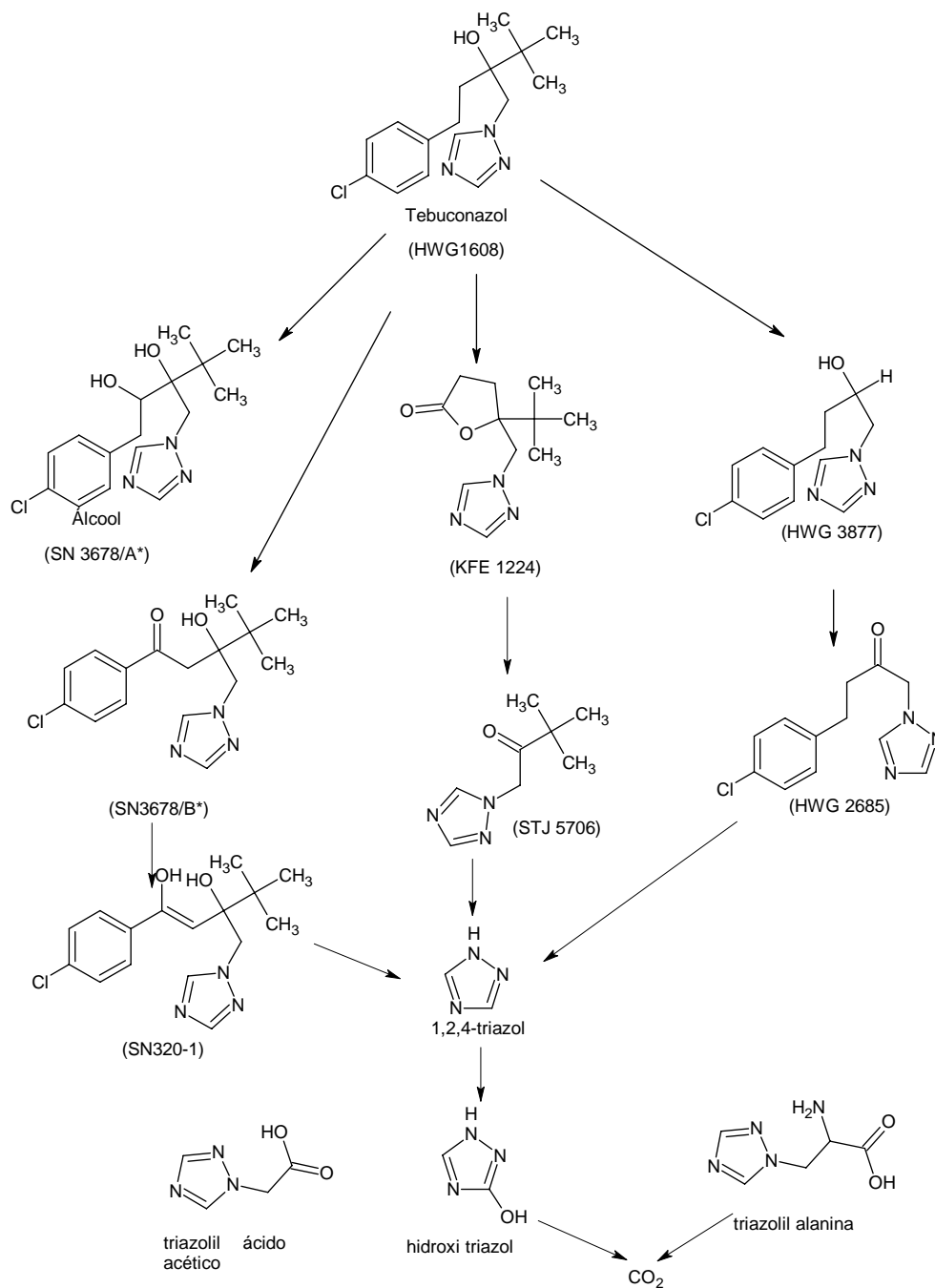
Uma importante aplicação deste fungicida é o tratamento de sementes selecionadas para plantio, como meio de conservação. Pelo fato da semente ser exposta ao ingrediente ativo, um estudo avaliou o efeito deste na translocação, metabolismo e distribuição deste nas plantas maduras. Assim, Leimkübler, tratou sementes com 5g ia/ha numa razão de 11 kg de semente/ha. O resultado obtido no talo maduro foi de 0,11 mg/kg, nos grãos 0,02 mg/kg e nas raízes 0,16 mg/kg. A distribuição obtida apenas nos grãos de trigo foi de 14 % no glúten, 12 % nas cascas e 74 % no amido. Do total da radioatividade aplicada, 24 % foi translocada e se distribuiu pela planta. O principal metabólito observado foi o HWG 2061, e o principal resíduo foi o tebuconazol a 25% na palha e 76% nas raízes.

Ambos os estudos realizados, sobre amendoins e trigo mostraram que ocorre uma pequena modificação no tebuconazol na parte foliar da planta, mas que também em ambos, no grão do trigo ou na semente do amendoim contém resíduos de ácido triazolil acético, triazolil alanina, triazol, e ácido triazolil láctico, o que comprova que tenha ocorrido um significativo metabolismo ⁴⁰.

2.4.3. Metabolismo em Solos

O estudo de degradação do tebuconazol no solo revelou que o mesmo tem grande estabilidade no solo, não sendo muito atacado pelos micronutrientes ou microorganismos. A maioria dos estudos revelou uma recuperação de 50-60% de tebuconazol e pequena quantidade de triazol.

O esquema 13 mostra os principais produtos identificados durante o metabolismo do tebuconazol nos solos ⁴⁰.



Esquema 13 – Metabolismo do tebuconazol em solos, reproduzido da referência 40.

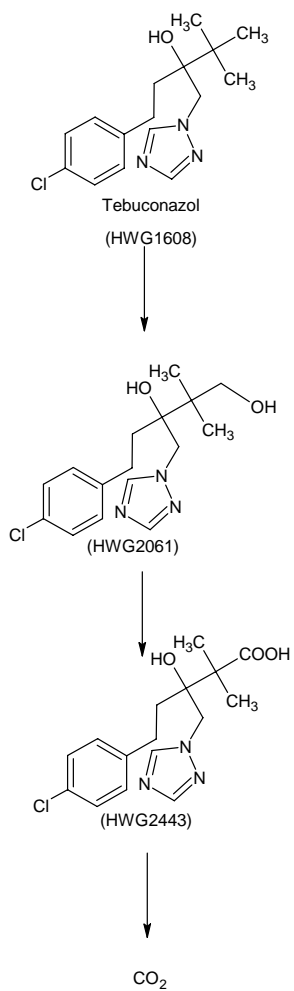
Dados resumidos em documentos de registro protegidos e não publicáveis sugerem um tempo de meia vida no solo da ordem de 100 dias, contudo, foi proposto um modelo de cinética de primeira ordem resultando num tempo de meia vida de 49 dias. Isto é metade do

que o proposto pelos documentos de registro. O principal produto de degradação foi o 1,2,4-triazol, mais tarde degradado a CO₂. Com este estudo foi concluído que o tebuconazol não apresenta efeito significativo na atividade metabólica do solo desde que aplicado nas dosagens previstas pelos agrônomos e/ou indicados na bula^{39,44}.

Estudos conduzidos para investigar a contaminação do subsolo levaram a conclusão de que o tebuconazol não foi detectado nas camadas inferiores do solo, assim, contaminação de lençol freático não vai ocorrer.

2.4.4. Metabolismo na Água

Estudos do metabolismo do tebuconazol em água mostraram que o mesmo é extremamente estável, mesmo em soluções tamponadas a pH 5, 7 e 9. Não foi evidenciada fotólise em água. Estudos mostraram a contribuição que o uso de nitrato traz para acelerar a foto degradação do produto, sendo os produtos mostrados no esquema 14. Contudo, estudos com água de rios incubados no escuro mostraram que o produto é estável por até um ano. O mesmo ensaio sendo realizado com sedimentos do rio, também no escuro levaram a uma biodegradação do tebuconazol. O sedimento também absorveu boa parte do produto, onde a concentração deste foi mais elevada⁴⁰.



Esquema 14 – Metabolismo do tebuconazol na água, reproduzido da referência 40.

2.5. Propriedades

A seguir, algumas propriedades químicas e físicas do tebuconazol, foram compiladas para fornecer informações importantes tanto para a sua síntese quanto para sua manipulação, utilização e compreensão de aspectos que serão avaliados nos ensaios a seguir.

2.5.1. Identificação

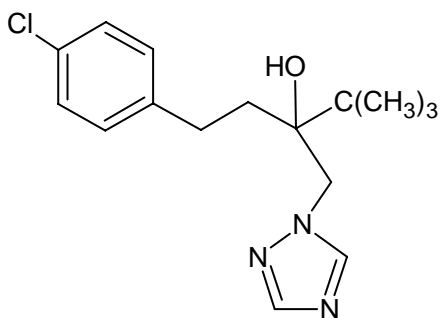
Nome comum: Tebuconazol

Nome IUPAC: (RS)-(1-*p*-clorofenil)-4,4-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-3-pentanol

CAS RN: 107534-96-3

Nomes usuais e/ou comerciais: Orius, HWG1608, Folicur, Raxil, Elite, Horizon, Matador, Silvaur, Aurore e Líbero.

Fórmula estrutural:



Fórmula molecular: C₁₆H₂₂ClN₃O

Peso molecular: 307,83 g.mol⁻¹

2.5.2. Propriedades físicas e químicas

Pressão de vapor: 1,3 x 10⁻³ mPa (20°C); 1,28 x 10⁻⁸ mmHg (20°C); 3,1 x 10⁻³ mPa (25°C)

Ponto de fusão: 102,4°C

Coefficiente de partição octanol/água: $\log P_{oa}$: 3,7 a 20°C

Solubilidade (g/l a 20°C)

água:	0,032
n-hexano:	2-5
diclorometano:	>200
2-propanol:	100-200
tolueno:	50-100

Densidade a 20°C: 1,249 g.cm⁻³

Constante da Lei de Henry: $1,45 \times 10^{-10} \text{ atm.m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ (20)

3. Objetivo

O objetivo deste trabalho é definir a causa da variabilidade do rendimento do processo de síntese do tebuconazol e avaliar cada etapa da reação com relação à cinética. Também todas as operações unitárias com relação a rendimento de cada operação, de tal forma que seja encontrada a causa raiz da variabilidade de rendimento, bem como seja definido o ponto onde ocorre a maior perda de rendimento, e que esta etapa seja detalhada, estudada e otimizada ao máximo, para no final atingirmos um grau de excelência na produção do fungicida tebuconazol.

Todo este esforço de pesquisa deve ter uma abrangência em todos os níveis de produção, sendo conduzida à avaliação até a geração e disposição dos efluentes que o processo encerra, sendo que faz parte dos objetivos à geração de informações técnicas que sustentem a obtenção de licença de operação das alterações junto à Fepam.

Também faz parte do escopo desenvolver ações que não afetem ou comprometam a capacidade de produção da planta.

Por fim, depois de definidos todos os esforços de otimização viáveis, será feito um balanço de massas da reação de síntese do tebuconazol, monitorando as etapas de síntese e operações unitárias de forma a estabelecer um padrão de desempenho de cada etapa para que o processo se mantenha dentro deste, e assegure assim a excelência de produção deste fungicida.

4. Parte Experimental

A parte experimental foi dividida em três partes, onde no início foi apresentado um diagrama de blocos, na seqüência a descrição do processo de síntese do tebuconazol e depois a parte analítica.

Diferentes técnicas foram empregadas, de modo a criar um controle conveniente do sistema, incluindo os procedimentos de amostragem (levando em conta a possibilidade de problemas associados a amostras heterogêneas), valendo-se de recursos estatísticos de validação do processo, e valendo-se de dados oriundos de técnicas analíticas como a cromatografia líquida (HPLC), cromatografia em fase gasosa GC/FID, GC/MS além de análises via úmida tipo densidade, pH, acidez, umidade e etc.

4.2. Descrição do processo

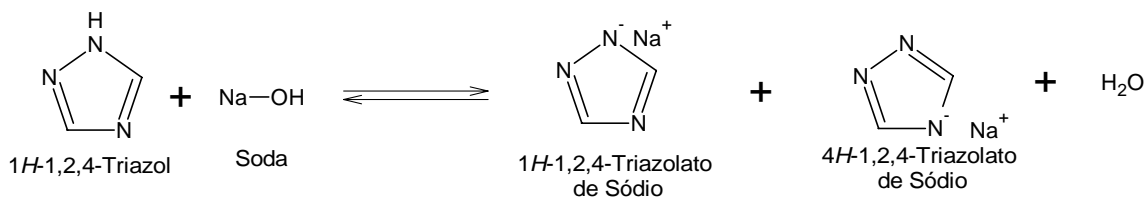
As tecnologias atualmente empregadas para a produção de Tebuconazol estão baseadas nas patentes EP40345² e US 4,723,984⁷ sendo apresentado abaixo o conjunto de operações envolvidas na preparação industrial e que foram objeto de análise na presente dissertação.

Síntese do Tebuconazol

O processo industrial de síntese do tebuconazol consiste basicamente nas seguintes etapas:

(a) Síntese do triazolato de sódio.

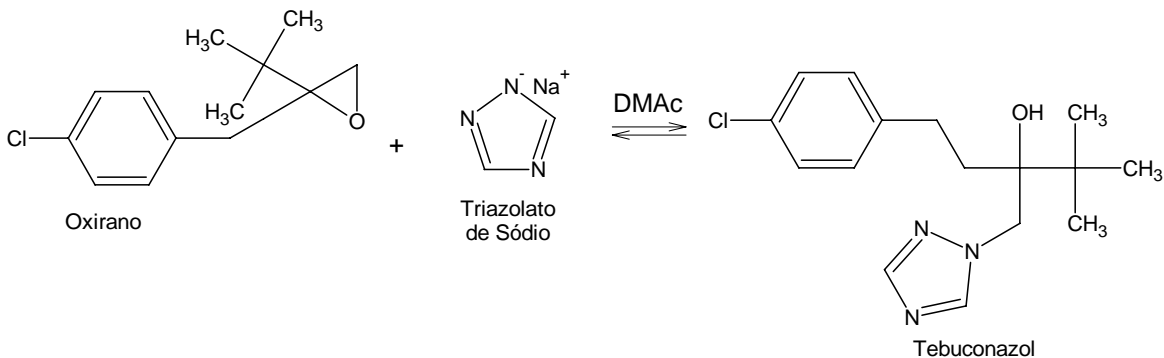
Esta etapa compreende basicamente na neutralização do triazol com pequeno excesso de soda para assegurar formação do triazolato de sódio. A reação de neutralização libera um mol de água por mol de reagente, então existe uma etapa de secagem do triazolato de sódio formado. O esquema 15 mostra a síntese do triazolato de sódio



Esquema 15 – Síntese do triazolato de sódio

O reator é carregado com as seguintes matérias primas: dimetilacetamida (DMAc), triazol e soda 95%. Parte do solvente é destilada para remoção da umidade do meio. Uma vez estando em condições anidras, sobre o sal em meio ao solvente aprótico, carrega-se o oxirano.

(b) Acoplamento com o oxirano. O oxirano reage com o triazolato de sódio em meio a solvente aprótico (dimetilacetamida) em condições controladas (anidras), gerando o tebuconazol conforme descrito no esquema 16.



Depois de carregar o reator onde está o triazolato de sódio anidro, em meio DMAc, com o oxirano, a reação é rapidamente aquecida a 120°C onde permanece até conversão final, que é controlada pelo teor de oxirano residual (menor que 0,2%). Fatores como o tempo de aquecimento, relação estequiométrica de soda e triazol:oxirano levam à formação maior ou menor do produto e de seu isômero ou ainda, à degradação do oxirano e do próprio tebuconazol.

Hoje a reação é efetuada industrialmente com rendimentos da ordem de 83,5%, apesar de já terem sido obtidos lotes com rendimentos variando entre 70 e 90%. A razão de uma variabilidade grande não está estabelecida, contanto a suspeita recai nas condições operacionais de processo.

(c) Destilação do solvente de reação:

Depois de atingida a conversão desejada destila-se o solvente do meio sob pressão reduzida, para depois fazer uma lavagem do produto obtido. Na etapa de destilação da dimetilacetamida pode haver forte hidrólise do solvente, com liberação de aminas voláteis.

Esta corrente acaba tendo um forte impacto no sistema de tratamento de efluentes, onde existe um rígido controle sobre o nitrogênio orgânico, inorgânico e amoniacal.

(d) Dissolução no solvente de cristalização

O resíduo de destilação se apresenta como uma massa heterogênea, contendo sais e o tebuconazol formado, fundido. Sobre esta massa amorfa fluida adiciona-se o solvente de cristalização, fazendo com que a solução atinja uma concentração de aproximadamente 25-30% de tebuconazol. Esta troca de solvente tem como objetivo preparar o substrato para ser lavado e, na seqüência, cristalizado.

(e) Lavagem do tebuconazol com água:

A seguir, o produto é lavado uma primeira vez com água para remover todo o solvente de reação, os sais presentes (triazolato de sódio), a alcalinidade do meio e outras impurezas. Uma segunda lavagem é realizada, porém nesta, adiciona-se ácido fosfórico para extrair na forma do sal fosfato isômero e impurezas derivadas da reação, além de remover o excesso de alcalinidade do meio.

Agora a fase orgânica carrega uma acidez que pode prejudicar a etapa de formulação, então para eliminar este problema, a fase orgânica é submetida a mais duas lavagens com água, totalizando quatro lavagens com água.

Estes elevados volumes de águas de lavagem constituem um grande problema para disposição, pois a estação de tratamento da Milenia Agrociências em Taquari, RS, não suporta a presença de fungicidas.

(f) Cristalização e secagem

Terminada a série de quatro lavagens, a fase orgânica é transferida para um reator onde sua temperatura será abaixada numa taxa de refrigeração constante até a nucleação, onde ocorre a cristalização; na seqüência o sistema é resfriado até a temperatura de filtração. A etapa de secagem se dá num filtro Rosenmund, figura 2, que é um equipamento

especialmente desenhado para filtrar e secar, ou seja, um único equipamento cumpre as duas funções.

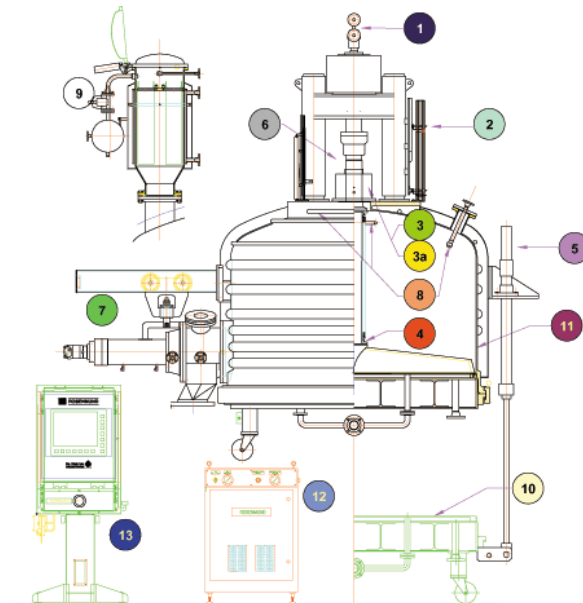


Figura 2 – Filtro Rosenmund

As descrições dos itens que compõem a figura 2 são:

- 1- Junta rotativa do sistema de aquecimento do eixo.
- 2- Régua de monitoramento do nível
- 3- Selo mecânico
- 3.a- Anéis do sistema de vedação
- 4- Haste de agitação do filtro
- 5- Cilindro hidráulico de abertura do filtro
- 6- Eixo de agitação
- 7- Válvula de descarga do licor
- 8- Bicos aspersores para lavagem da torta
- 9- Equipamento periférico para fazer a carga ao filtro
- 10- Tela em aço inox 316L com um poro de 25 micras

- 11- Casco do filtro encamisado
- 12- Comando do sistema hidráulico
- 13- Painel de controle

(g) Operações complementares

As operações complementares tratam da recuperação da dimetilacetamida (DMAc) e do solvente de cristalização. A DMAc apresenta-se com umidade acima da especificação, além do que é percebida hidrólise alcalina devido à emissão de vapores de amina depois de determinado tempo de uso.

Destila-se o DMAc, eliminando a cabeça da destilação e o fundo da destilação será utilizado no próximo lote de síntese. A DMAc não é totalmente retificado, e à medida que se recicla este adquire coloração castanho escuro, embora analiticamente apresente um teor maior que 96%. Não houve estudo para determinar a relação de causa e efeito entre estes ciclos de DMAc e o desempenho da reação, contudo, estudos analíticos realizados em Israel revelaram a presença de metil triazol na DMAc antes da reação.

O solvente da cristalização, depois da filtração é denominado licor mãe, e 40% deste é reciclado num próximo lote sem ser retificado, porém o restante é todo retificado, sendo destilado ao resíduo. O resíduo constitui-se de alcatrão com 6% de tebuconazol.

4.3. Metodologia Analítica

A metodologia analítica do tebuconazol, processo de síntese e do produto técnico foi toda desenvolvida em Israel, porém, esta técnica foi validada pelas normas ABNT.

Esta metodologia descreve o método de determinação quantitativa da cetona, do oxirano e do tebuconazol por meio de cromatografia em fase gasosa por padronização interna para o acompanhamento de síntese e para o produto técnico.

Da mesma forma é a metodologia analítica para determinação da DMAc.

Já a metodologia para determinação do 1,3,4-Isômero foi usado cromatografia líquida de alta pressão.

4.3.1. Método analítico para determinação do teor de tebuconazol

A análise das matérias primas, e do produto acabado foi desenvolvida em cromatografia gasosa com cromatógrafo a gás (HP5890 ou HP6890) equipado com detector de ionização de chama (FID), conectado a integrador ou ChemStation; coluna capilar HP-1(HP/PN=19091Z-433), com 30 metros de comprimento, 0,25mm de diâmetro interno e filme de 0,25 microns.

Condições analíticas:

Cromatógrafo a gás (HP 6890) equipado com detector de ionização de chama (FID).

Coluna: capilar HP-1(HP/PN=19091Z-433), com 30 metros de comprimento, 0,25mm de diâmetro interno e filme de 0,25 microns.

Temperaturas: Vaporizador: 220°C

Detector: 250°C

Coluna: 200°C – 1,0 min.

20°C - 250°C – 3,0 min

Fluxos: Make-up: 29 ml/min.

Hidrogênio: 40 ml/min.

Ar sintético: 400 ml/min.

Purga do septo: 3 ml/min.

Fluxo da coluna (Hidrogênio): 1,0 ml/min. – 1,0 min.

5,0 ml/min – 1,3 ml/min. – 0,0 min.

Técnica de injeção: 1 microlitro no modo split: 1:100

A amostra é preparada na mesma concentração do padrão e injetada nas condições acima.

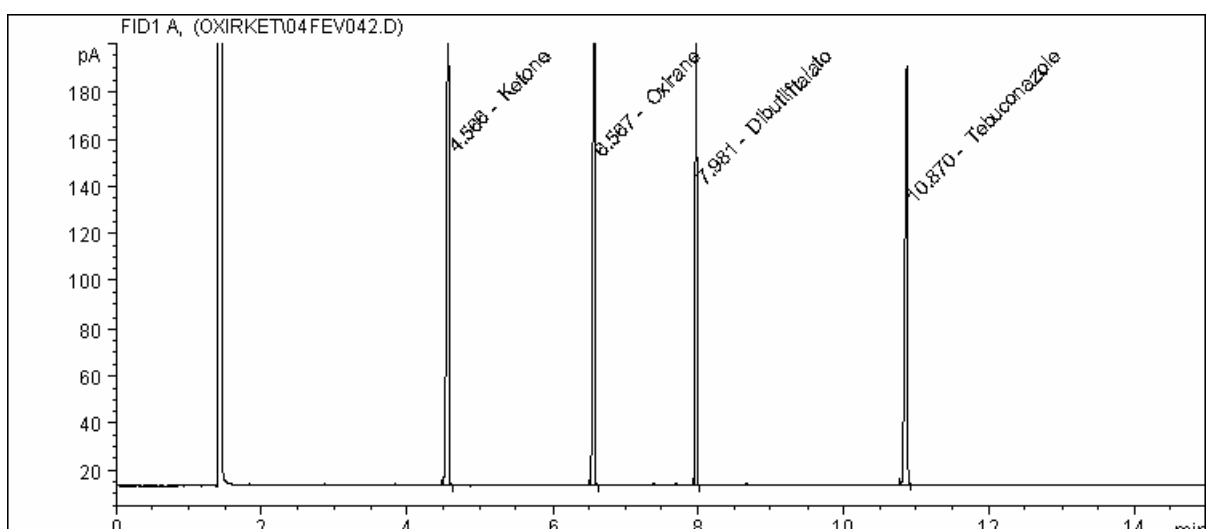


Figura 3: Cromatograma dos padrões

O cromatograma dos padrões mostra uma qualidade de separação muito boa, num tempo de análise bastante rápido, com os picos bem resolvidos. O pico de 8,1 minutos é o dibutilftalato, que é o padrão interno.

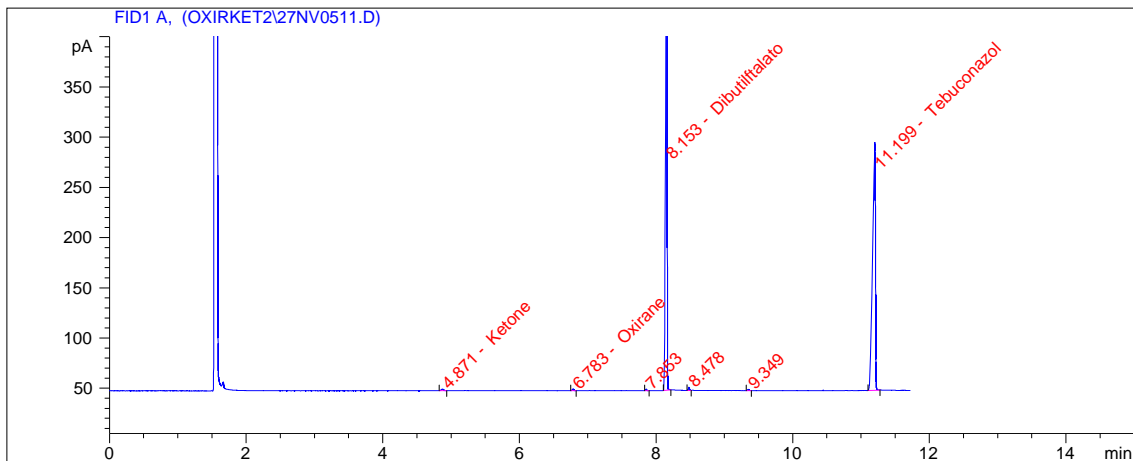


Figura 4: Cromatograma de uma amostra de tebuconazol técnico

A figura 4 mostra o cromatograma do tebuconazol técnico, onde foi observada a baixa quantidade das impurezas do processo, que são o oxirano, a cetona e as demais impurezas, devido à alta pureza do tebuconazol, cuja especificação é de no mínimo 97,0%.

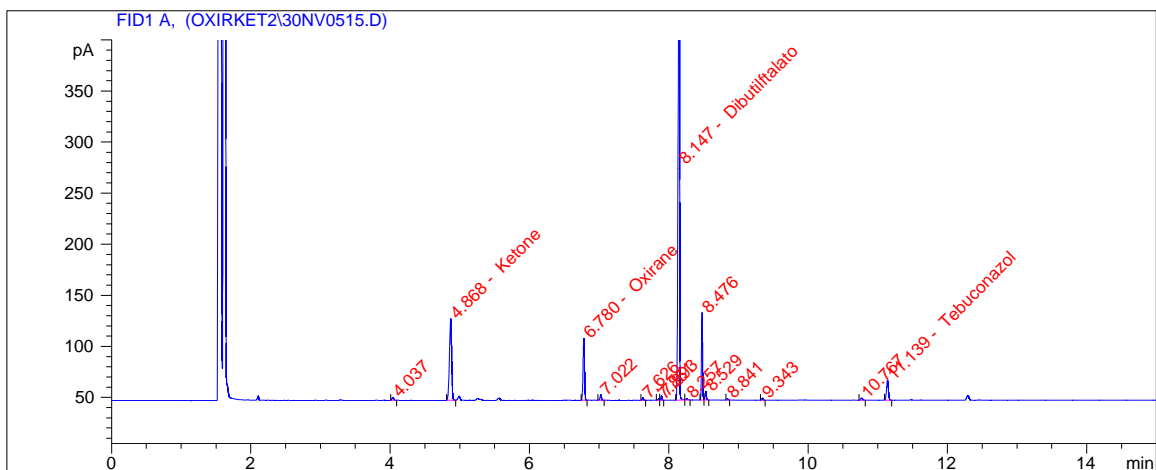


Figura 5: Cromatograma de uma amostra do licor mãe

Já na figura 5, que mostra o licor mãe, pode-se observar a seletividade do solvente eleito para a cristalização, onde a quantidade de tebuconazol arrastada no licor é muito menor que a das impurezas.

4.3.2. Método analítico para determinação do teor de oxirano e cetona

Da mesma forma como é realizada a análise do tebuconazol, a determinação do oxirano e da cetona é realizada por cromatografia gasosa, com pequenas alterações na metodologia anterior.

Condições analíticas:

Cromatógrafo a gás (HP 6890) equipado com detector de ionização de chama (FID).

Coluna: capilar HP-1(HP/PN=19091Z-433), com 30 metros de comprimento, 0,25mm de diâmetro interno e filme de 0,25 microns.

Temperaturas: Vaporizador: 250°C

Detector: 280°C

Coluna: 175°C – 6,0 min.

40°C - 250°C – 7,12 min

Fluxos: Make-up: 29 ml/min.

Hidrogênio: 40 ml/min.

Ar sintético: 400 ml/min.

Purga do septo: 3 ml/min.

Fluxo da coluna (Hidrogênio): 1,0 ml/min. – 1.0 min. A fluxo constante.

Técnica de injeção: 1 microlitro no modo split: 1:100

A amostra é preparada na mesma concentração do padrão e injetada nas condições acima.

4.3.3. Método analítico para determinação do teor de dimetilacetamida

A análise da DMAC também foi desenvolvida em cromatografia gasosa.

Condições analíticas:

Cromatógrafo a gás (HP 6890) equipado com detector de ionização de chama (FID).

Coluna: capilar HP-1(HP/PN=19091Z-433), com 30 metros de comprimento, 0,25mm de diâmetro interno e filme de 0,25 microns.

Temperaturas: Vaporizador: 220°C

Detector: 250°C

Coluna: 50°C – 1,0 min.

50°C - 250°C – 7,12 min

Fluxos: Make-up: 29 ml/min.

Hidrogênio: 40 ml/min.

Ar sintético: 400 ml/min.

Purga do septo: 3 ml/min.

Fluxo da coluna (Hidrogênio): 1,0 ml/min. – 1.0 min. A fluxo constante.

Técnica de injeção: 1 microlitro no modo split: 1:50

A amostra é preparada na mesma concentração do padrão e injetada nas condições acima.

A figura 6 mostra um cromatograma da análise do DMAc, onde podemos observar a baixa pureza que este apresenta, sendo importante a retificação periódica deste solvente para manter a qualidade do processo de síntese.

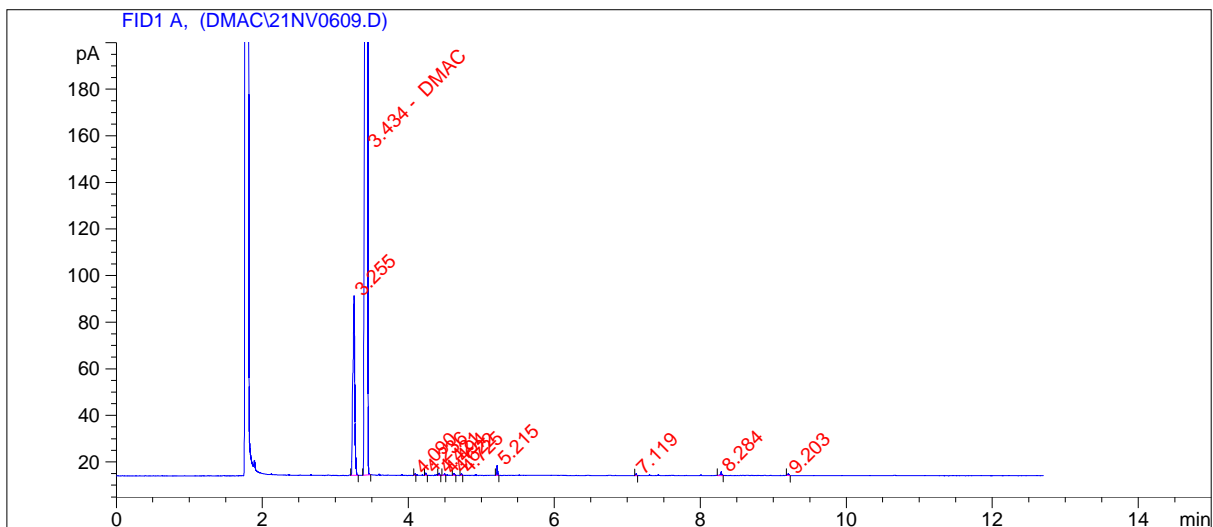


Figura 6: Cromatograma de uma amostra da DMAc

4.3.4. Método analítico para determinação do teor de 1,3,4-Isômero

A análise dos isômeros do tebuconazol foi desenvolvida empregando HPLC, devido à possibilidade de decomposição nas temperaturas de operação dos cromatógrafos a gás.

Condições de análise:

Cromatógrafo líquido de alta eficiência - HPLC (HP 1100) equipado com detector de Ultra Violeta e forno termostatizado para coluna.

Coluna de aço inox com 4,0 mm de diâmetro interno, 250mm de comprimento, contendo sílica com grupamentos de octadecilsilano de 10 micras. (Lichrosorb RP 18).

Parâmetros do cromatógrafo:

Temperatura da coluna: 40 °C

Vazão da fase móvel: 1,0 ml/min
Comprimento de onda: UV/ 235 nm

Preparação da fase móvel:

Solução A: em balão volumétrico de 1000 ml, pesar 3,85 g. de acetato de amônio P.A., completando o volume com água de alto grau de pureza, homogeneizar.

Solução B: misturar 320 ml da Solução A com 680 ml de metanol grau HPLC, homogeneizar com agitador magnético, filtrar sob vácuo com membrana de celulose 0,2 micras. Transferir para garrafa, desgaseificar em ultra-som e identificar. (fase móvel).

5. Resultados e Discussões

O objeto de estudo desta dissertação foi avaliar o conjunto integral da produção industrial do tebuconazol realizado na Milenia Agrociências, verificando-se os gargalos do sistema, otimizando-se processos produtivos, principalmente em termos de condições reacionais e procedimentos de operação. A proposta de trabalho mantém a estrutura do processo industrial de fabricação, ou seja, serão descritos neste capítulo os procedimentos adotados em cada uma das fases do processo, concentrando-se nas modificações introduzidas e mostrando os resultados obtidos em termos de desempenho do sistema.

A apresentação dos resultados obtidos segue a mesma estrutura do processo de fabricação, ou seja, os resultados e as discussões relativas a cada etapa de produção serão feitos à medida que o processo evolui na sua descrição.

5.1. Processo de fabricação

A otimização do processo produtivo de um produto químico como o tebuconazol inicia no correto entendimento do mecanismo da reação, bem como no estudo da estabilidade do produto (tebuconazol) e dos reagentes (em particular do oxirano) nas condições aos quais eles serão submetidos durante o processo de fabricação.

Foram realizadas análises macro com a finalidade de definir a estratégia de ação. Os pontos críticos apurados compreendem:

- (a) reação entre o triazol e a soda;
- (b) condições anidras do triazolato formado;
- (c) reação entre o triazolato formado e a oxirana;
- (d) destilação do DMAc após conversão;
- (e) lavagem do tebuconazol em meio ao solvente de cristalização;

- (f) extração das águas de lavagem com MCH;
- (g) cristalização do tebuconazol (corte na especificação mais rentável);
- (h) reciclo do licor mãe;

Alguns pontos acima levantados já foram amplamente discutidos e otimizados durante o histórico de implantação do processo produtivo da Milenia Agrociências. A reação de formação do triazolato de sódio está otimizada, bem como a garantia de condição anidra no final desta etapa, que foi obtida pela destilação do DMAc em produção, até obtenção da especificação exigida. Estes itens estão sob controle.

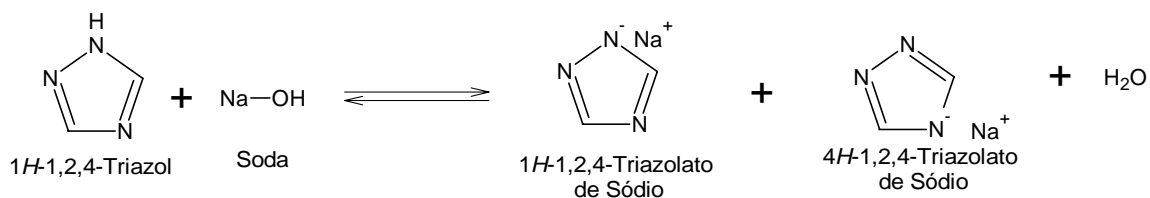
A reação entre o oxirano e o triazolato foram investigadas neste projeto de otimização, e apontaram rendimentos surpreendentes, e da ordem de 96-98% base tebuconazol.

Outro item objeto deste estudo foi a destilação do DMAc em condições alcalinas e neutras, mostrando uma quebra de rendimento da ordem de 10% - alinhado com o rendimento obtido na produção, que é da ordem de 83% (os outros 3% fazem parte das perdas existentes entre a extração, lavagem, cristalização e secagem do produto).

A lavagem, cristalização e secagem do produto já têm sistemas redundantes que resgatam parte do tebuconazol, e compreendem a extração das águas de lavagem com MCH, e reciclo de parte do licor mãe (40%) sem retífica, aproveitando assim boa parte do tebuconazol nele dissolvido.

5.1.1. Reação entre triazol e a soda

Primeiramente, partiu-se da premissa de que a reação do triazol com soda, esquema 15, é uma reação simples, estequiométrica, e que não existem nela dificuldades relativas à cinética. Tais características, sugeridas pela experiência prévia, levam a que o monitoramento desta etapa seja desnecessário. Sabemos, entretanto, da existência do isômero 1,3,4-triazolato de sódio que se forma nesta etapa, e esta formação está atrelada ao equilíbrio das duas formações tautoméricas discutidas anteriormente.



Esquema 15 – Síntese do triazolato de sódio

A condição anidra é requisito para manter o equilíbrio da formação isomérica mais favorável ao isômero 1H-1,2,4-triazolato de sódio, de forma que esta foi assegurada nos processos pela rígida especificação na umidade do solvente de reação, que deve ser de no máximo 2000ppm.

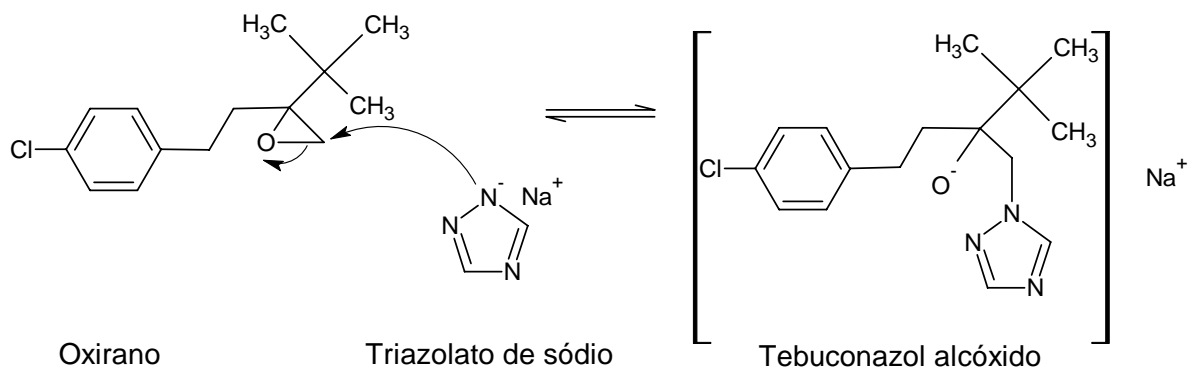
Novamente, o sistema produtivo instalado na Milenia Agrociências de Taquari permite se chegar a esta especificação sem dificuldade. Caso esta não seja atingida é realizada uma adição de mais solvente seguido de sua destilação, para assim garantir a especificação.

5.1.2. Reação entre o triazolato e o oxirano

A etapa seguinte é a reação do triazolato de sódio formado em condições anidras com o oxirano como mostrado no esquema 16. As condições anidras são asseguradas pelo processo industrial, sendo que amostras foram retiradas após o final da conversão, de maneira a determinar o rendimento da reação entre o triazolato e o oxirano.

A proposta de mecanismo está apresentada da página 11, onde o esquema 7 mostra o mecanismo da reação. A força motriz da reação é determinada pela tensão do anel do oxirano, que ao abrir adquire uma conformação de menor energia.

O esquema 17 mostra a formação do tebuconazol alcóxido, que permanece nesta forma até o final da destilação da DMAc, liberando tebuconazol apenas na etapa de lavagem, quando água é adicionado ao sistema para remover o residual de DMAc não destilado.



Esquema 17 – Mecanismo de síntese do tebuconazol alcóxido

5.1.3. Cinética da reação entre o triazolato e o oxirano

A reação do triazolato de sódio com o oxirano em condições anidras foi acompanhada através da retirada de amostras que, após análise, permitem o cálculo das quantidades e, portanto, conversão.

Foram coletadas amostras logo após a carga de oxirano e, na seqüência, de 30 em 30 minutos, até que a reação estivesse completa, o que ocorre com um período de cerca de 3 horas. Os resultados obtidos foram apresentados na Tabela 01. Observou-se que a reação apresenta uma excelente conversão e seletividade, levando a um rendimento de 95%, muito acima do obtido hoje na planta industrial, que é de 83,5%. A quebra de rendimento foi inicialmente atribuída à interação entre o meio fortemente alcalino na etapa da destilação do solvente de reação

Foram monitorados cinco lotes em produção que apresentaram boa representatividade, indicando em média um rendimento de 95%, antes da destilação do solvente.

A tabela abaixo resume o comportamento da reação.

Tabela 1. Reação entre triazolato de sódio e oxirano: efeito do tempo de reação.

Tempo (min.)	Móis		Massa (kg)		TT	TTG
	Oxirano	Tebuc.	Oxirano	Tebuc.	Tebuc.	Tebuc.
0	3196,93	4,72	763,27	1,45	0,0015	0,0000
30	694,99	2409,99	165,93	741,87	0,7538	0,7826
60	271,29	2871,60	64,77	883,97	0,8982	0,9151
90	206,49	2958,52	49,30	910,72	0,9254	0,9341
120	174,58	3007,25	41,68	925,72	0,9407	0,9437
150	152,82	3079,35	36,49	947,92	0,9632	0,9497
180	134,90	3137,48	32,21	965,81	0,9814	0,9546

Onde TT significa a taxa de transformação, ou seja, é o rendimento da reação, e sua origem está relacionando a seletividade e a conversão segundo a equação (1):

Seja a reação de obtenção do tebuconazol, expressa por:

Oxirano + Triazolato = Tebuconazol + isômeros + impurezas

O rendimento é dado pelo cálculo da quantidade de produto formado dividido pela quantidade que havia de oxirano para ser convertido em tebuconazol, sempre em número de móis (ver equação (5)).

Uma forma mais didática de expressar o rendimento de um processo é apresentada segundo a equação (1):

$$\text{Rendimento} = \text{seletividade} \times \text{conversão} \quad (\text{equação 1})$$

A definição de seletividade é a razão entre a quantidade de produto que se formou pela soma de todos os produtos formados, inclusive o tebuconazol, que pode ser expressa segundo a equação (2).

$$\text{Seletividade} = \frac{\text{tebuconazol}}{\text{tebuconazol} + \text{isômeros} + \text{impurezas}} \quad (\text{equação 2})$$

A definição de conversão é a razão do consumo da matéria prima oxirano pela quantidade de matéria prima disponível no início do processo. Pode ser resumida como a razão da quantidade molar de oxirano que reagiu pela quantidade molar de oxirano inicial, que pode ser expressa segundo a equação (3).

$$\text{Convers\~{a}o} = \frac{\text{oxirano}_{\text{in\~{i}cio}} - \text{oxirano}_{\text{final}}}{\text{oxirano}_{\text{in\~{i}cio}}} \quad (\text{equa\~{c}\~{a}o 3})$$

Substituindo as equa\~{c}\~{o}es (2) e (3) em (1), obtem-se:

$$\text{rendimento} = \frac{\text{tebuconazol}}{\text{tebuconazol} + \text{is\~{o}meros} + \text{impurezas}} \times \frac{\text{oxirano}_{\text{in\~{i}cio}} - \text{oxirano}_{\text{final}}}{\text{oxirano}_{\text{in\~{i}cio}}} \quad (\text{equa\~{c}\~{a}o 4})$$

A soma tebuconazol+is\~{o}meros+impurezas corresponde ao que se formou na rea\~{c}\~{a}o, e a quantidade de oxirano no in\~{i}cio menos a quantidade de oxirano no final da rea\~{c}\~{a}o, corresponde ao oxirano que desapareceu. Como essas quantidades, em m\~{o}is, s\~{a}o iguais, ent\~{a}o se pode simplificar a equa\~{c}\~{a}o (4), que assume a seguinte forma:

$$\text{rendimento} = \frac{\text{tebuconazol}}{\text{tebuconazol} + \text{is\~{o}meros} + \text{impurezas}} \times \frac{\text{oxirano}_{\text{in\~{i}cio}} - \text{oxirano}_{\text{final}}}{\text{oxirano}_{\text{in\~{i}cio}}}$$

Por fim, o rendimento \~{e} dado pela equa\~{c}\~{a}o (5):

$$\text{Rendimento} = \frac{\text{tebuconazol}}{\text{oxirano}_{\text{in\~{i}cio}}} \quad (\text{equa\~{c}\~{a}o 5})$$

Sempre lembrando que as quantidades ser\~{a}o expressas em n\~{u}mero de m\~{o}is. A partir da tabela acima, constru\~{i}mos o gr\~{a}fico de convers\~{a}o apresentado na figura 5.

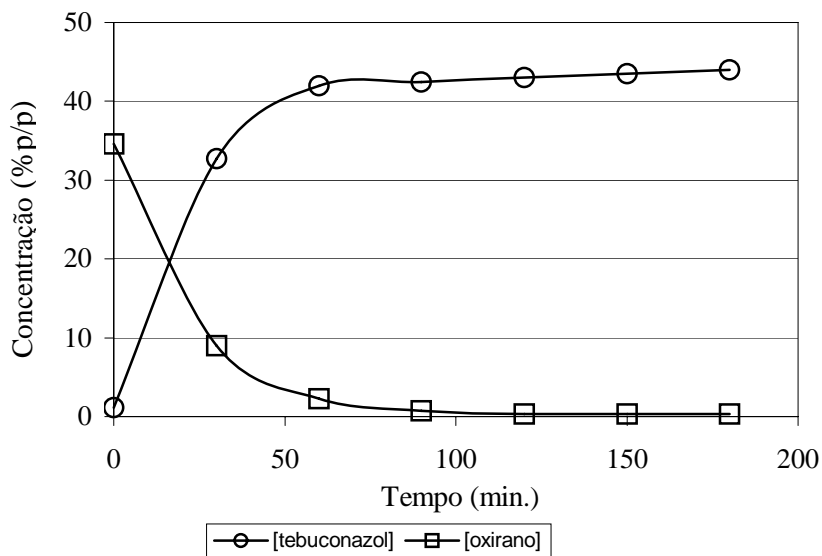


Figura 05 - Convers\~{a}o em fun\~{c}\~{a}o do tempo de rea\~{c}\~{a}o de forma\~{c}\~{a}o do tebuconazol.

Tais dados fornecem os elementos necessários para propor uma modelagem da reação, e isto pode ser realizado através da mudança de dimensão, onde se deixará de tratar os dados sob o domínio do tempo e passar-se-á a tratá-los sob o domínio da Taxa de Transformação Global (TTG). Obtém-se assim o gráfico TT x TTG (taxa de transformação em tebuconazol *versus* taxa de transformação global), mostrado na figura 6, a qual forneceu uma reta, cuja equação define o rendimento previsto para o sistema nas mesmas condições reacionais.

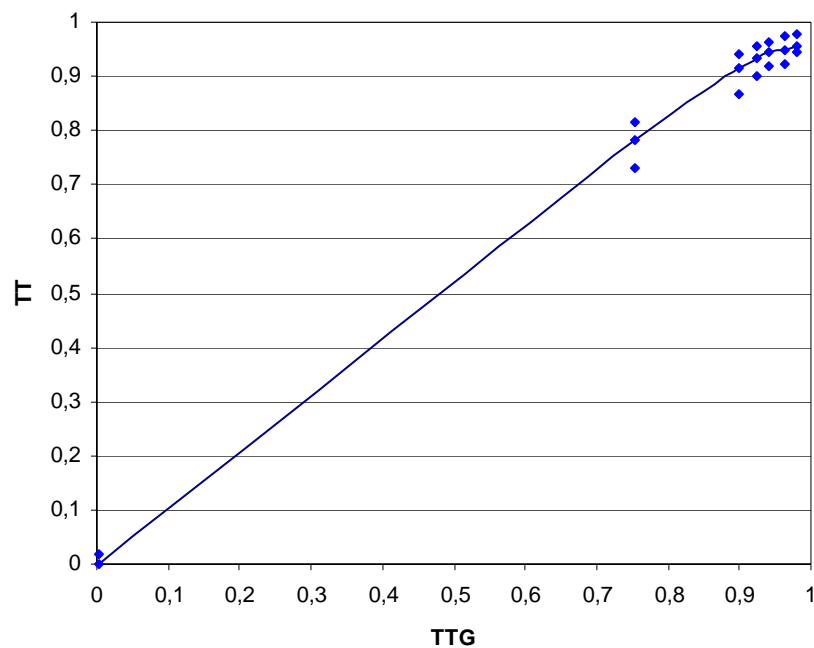


Figura 6. Gráfico TT *versus* TTG para a síntese do tebuconazol.

A reta tem como equação: $y_{(\text{Rendimento})} = 0,9605x + 0,0249$

A taxa de transformação é o rendimento da reação, obtido pela equação (5). No início da reação, ou seja, no tempo zero, o valor calculado de TT apresentado na tabela 1 é

dado por:
$$TT = \frac{4,72}{3196,93} = 0,0015$$

O cálculo da taxa de transformação global é a conversão, e segundo a definição proposta na equação (3), no tempo 30 minutos é dado por:

$$TTG = \frac{3196,93 - 694,99}{3196,93} = 0,7826$$

O tratamento matemático apresentado acima foi realizado em todos os lotes avaliados, e após o monitoramento de cinco lotes de produção foi evidenciado um rendimento de reação acima de 96%, e que este ponto do processo está bem dominado.

Como a cinética, seletividade e rendimento estão com ótimo desempenho, evoluiu-se na aferição do processo para a próxima etapa, que consiste no monitoramento após a destilação do solvente, sob vácuo e alta temperatura.

5.1.4. Destilação da dimetilacetamida após a conversão

A etapa a seguir consiste em monitorar a destilação do solvente, pois esta pode estar envolvida na hidrólise do substrato, sendo ela a causa raiz da perda de rendimento. Mais de cinco lotes de produção foram monitorados, porém, neste monitoramento, a amostragem apresentou-se heterogênea. Para contornar esta limitação optou-se pelo monitoramento de uma quantidade maior de lotes para deste modo, obter uma resposta mais fidedigna.

5.1.4.1. Cinética da reação até a destilação da dimetilacetamida

A etapa seguinte do monitoramento da produção compreende levar esta análise até a destilação do DMAc. O mesmo trabalho acima foi levado até o final da destilação de DMAc, onde obteve-se os seguintes resultados para TT x TTG.

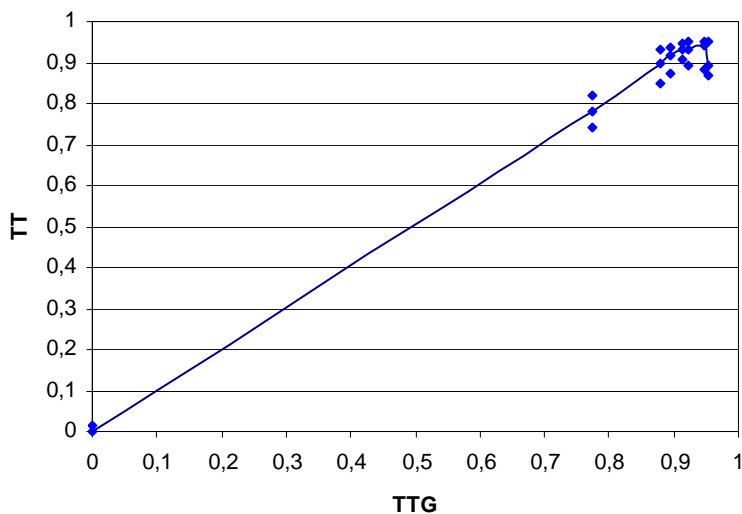


Figura 7. Gráfico TT *versus* TTG para a síntese do tebuconazol depois da destilação de dimetilacetamida.

A reta tem como equação: $y_{\text{(Rendimento)}} = 0,8665x + 0,0502$

Este lote confirma a modelagem matemática proposta, ou seja, na produção a expectativa é de obter-se um rendimento de 87% e na produção foi obtido um rendimento de 87,7%, valor considerado em excelente concordância com o modelo.

Esta avaliação foi feita monitorando os lotes de produção. Neste monitoramento foi observada degradação na etapa de destilação do solvente aprótico, tendo como resultante uma grande variabilidade de resultados.

O estudo de cinética da reação retratou a rotina da planta, ou seja, lotes de rendimento alto, lotes de rendimento baixo sem uma causa aparente.

Os resultados obtidos pelo monitoramento mostram um rendimento em potencial muito acima do praticado atualmente (83,5%), apontando para valores de 93-95%.

Uma vez diagnosticado que a principal causa do problema é a etapa de destilação do DMAc, onde foi constatada uma variabilidade grande, foi adotada uma estratégia para minimizar esta hidrólise.

5.1.4.2. Destilação da dimetilacetamida a pH neutro

A proposta inicial leva a investir no uso de uma solução de ácido fosfórico 30% para ajustar o pH antes da destilação do solvente em 4,0, porém os estudos de bancada apontaram para uma destilação a pH neutro (6,0 a 7,0) e solução fosfórica a 50%. A escolha do ácido fosfórico está baseada no fato de que ele não ataca o aço inox 316L. Tentativas de utilizar uma solução mais concentrada esbarraram no rendimento que variava; o uso de soluções mais diluídas, em contrapartida, levou a uma diminuição da capacidade da planta, fator absolutamente crítico para a empresa neste momento.

Tornou-se necessário o uso de um artifício para contornar o fato de que no final da destilação a amostra era heterogênea. A amostra heterogênea foi extraída com metil ciclohexano e lavada com água, apresentando-se deste modo homogênea para análise.

Alguns testes foram realizados em bancada e não estão aqui apresentados. Uma vez definido o procedimento a ser adotado em planta piloto foram iniciados os ensaios, que estão apresentados na tabela 02.

No primeiro teste, um reator de 200 litros em aço inox multipropósito foi carregado com uma mistura oriunda da produção com 131,6 kg de uma solução de tebuconazol final de conversão em meio à DMAc numa concentração de 43,2% em tebuconazol. A amostra neste momento é homogênea. A soma dos dados analíticos nos fornece 81,6%, e o restante é triazolato de sódio em excesso, soda, dimetilamina, metil triazol e outras impurezas.

A seguir 52,8 kg de ácido fosfórico a 30% em solução aquosa foram dosados até pH do meio ficar em 5,5. A destilação do DMAc sob vácuo foi iniciada e levada ao resíduo. Sobre o resíduo foi adicionado metil ciclohexano e na seqüência foram realizadas quatro lavagens aquosas. A fase orgânica homogênea foi pesada e caracterizada.

A quantidade de tebuconazol obtida na solução em metil ciclohexano foi comparada à quantidade inicial da solução de tebuconazol em DMAc informando o rendimento obtido nesta etapa do processo. No primeiro teste, o rendimento obtido foi de 94,9%.

No segundo teste foi adotado o mesmo procedimento, porém utilizou-se solução aquosa de ácido fosfórico a 50% e o rendimento se repetiu. O terceiro teste foi uma duplicata do segundo, consolidando o alto rendimento desta etapa.

Dos testes 4 ao 7 foi feito um branco, ou seja, a amostra chegou na planta piloto e foi carregada no reator e o solvente foi destilado sem a correção de pH com ácido fosfórico - foi utilizada a mesma técnica de destilação dos testes anteriores, que corresponde ao da produção. O resultado obtido, de 88,9% torna evidente a existência de um processo de decomposição do substrato, tendo em vista o rendimento obtido estar alinhado com o de produção. É interessante observar a variabilidade de resultados também presente na escala de planta piloto.

Dos testes 8 ao 10, uma triplicata com o processo de destilação do DMAc a pH agora próximo de 7,0 – mais precisamente, 6,5. O resultado obtido foi surpreendente, onde pode-se assumir um rendimento estequiométrico.

Os testes 11 e 12 têm como objetivo o uso do ácido fosfórico concentrado (solução aquosa a 85%), e foram realizados em reator de 12 litros por que a campanha do tebuconazol havia acabado, e o objetivo deste teste é diminuir a quantidade de água no sistema, bem como aumentar a capacidade operacional da planta. O resultado obtido na duplicata também foi surpreendente, sendo o mais baixo de todos e sem uma causa aparente para tal comportamento. Mais tarde testes de bancada comprovaram a baixa eficiência.

Tornou-se necessário encontrar uma razão para o ganho de rendimento do processo. Comparando os mesmos grupos de testes (branco versus destilação a pH 6,5 com fosfórico 50%), foi buscada uma resposta a este questionamento na parte analítica, onde foi constatada uma diminuição significativa nos teores da cetona e do oxirano.

Os resultados dos testes em branco apresentados na tabela 2 (teste 4 a 7) comprovam a variabilidade de rendimentos obtidos na produção, onde o lote com rendimento de 93,3 % opõe-se ao de 85,3 %. Pode-se atribuir esta diferença às variações de vácuo que ocorrem na etapa de destilação de DMAc, e/ou a variações de temperatura, ou a degradação do DMAc e a atuação de suas impurezas como agente promotor da decomposição do tebuconazol.

Os testes efetuados com o uso de solução fosfórica a 50% (testes 8 a 10) apresentaram um rendimento estequiométrico, o que comprovou que a etapa de destilação da DMAc em condições alcalinas tem promovido a hidrólise do tebuconazol.

5.1.4.3. Testes em planta piloto

Tabela 2. Efeito da variação das condições de destilação de dimetilacetamida em planta piloto.

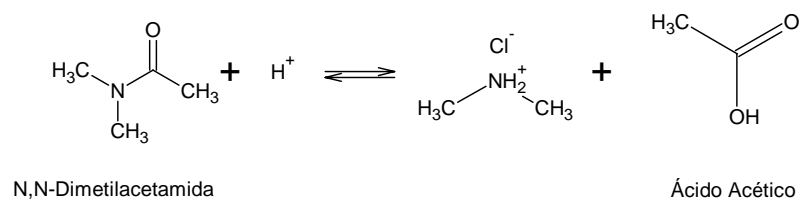
Lote	033/04	037/04	039/04	038/04	040/04	041/04	001/05	002/05	003/05	004/05	005/05	006/05	
Teste:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Massa tebuconazol+DMAC (kg)	131,6	126,6	123,8	132,3	128,8	131,4	132,4	123,4	119,6	118,6	1,37	1,00	
[Tebuconazol] (%p/p)	43,2	44,6	44,87	43,8	44,35	42,93	45,7	44,6	44,2	44,2	51,9	46,8	
[Cetona] (%p/p)	2,9	2,1	1,8	1,95	1,7	1,75	1,7	1,9	1,9	1,9	1,9	1,7	
[Isômero 1,3,4] (%p/p)	0,03	0,05	0,03	0,12	0	0,07	0,34	0,28	0,28	0,18	0,28	0,28	
[Oxirano] (%p/p)	0	0,10	0,10	0	0,12	0,16	0,20	0,16	0,08	0,08	0,08	0,40	
[DMAC] (%p/p)	35,49	33,4	32,9	33,26	33	31,0	31,3	28,1	30,0	30	27	25,5	
Massa H ₃ PO ₄ (kg)	52,8	24	29,2	0	0	0		19,6	20,8	25	0,183	0,144	
Condições do Teste	pH = 5,5 em H ₃ PO ₄ 30%	pH = 5,5 em H ₃ PO ₄ 50%		pH >> 12 Branco Teste igual ao da produção				pH = 6,5 em H ₃ PO ₄ 50%			pH = 6,5 em H ₃ PO ₄ 80%		
Produto final	Massa tebuconazol + MCH (kg)	238,2	227,4	178,1	222,0	222	225	231,4	169,8	205,4	205	2,9	2,0
	[Tebuconazol] (%p/p)	22,66	23,53	29,72	22,88	24	22,42	22,3	31,05	25,5	25,6	20,7	20,2
	[Cetona] (%p/p)	1,5	1,13	1,2	1,4	1,29	1,86	2	1,4	1,1	0,9	0,77	0,7
	[Isômero 1,3,4] (%p/p)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	[Oxirano] (%p/p)	0	0,04	0,06	0,69	0,96	1,5	1,2	0,11	0,06	0,06	0,15	0,1
	Rendimento Molar (%)	94,9	94,8	95,3	87,7	93,3	89,4	85,3	95,8	99,1	100,1	83,6	84,3
	Média de Rendimentos (%)		95,0		88,9				98,3			83,95	

5.1.4.4. Efeito da alteração do pH

Faz-se necessário uma breve abordagem sobre a estabilidade da dimetilacetamida. A dimetilacetamida é extremamente estável em meio aquoso alcalino, porém, com o uso intensivo, e seu reciclo sem que haja uma etapa de retificação pode levar a um lento e gradual aumento a susceptibilidade às reações abaixo.

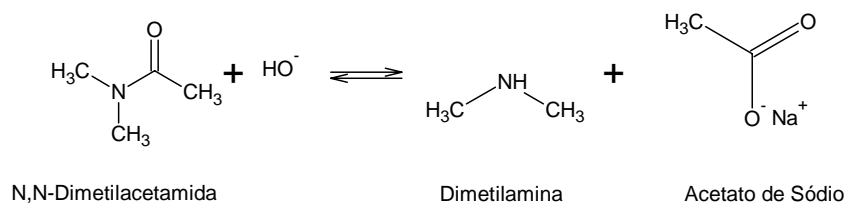
As reações químicas do DMAc são aquelas típicas das amidas dissustituídas. Sob condições adequadas, DMAc poderá reagir segundo os esquemas 18 a 20.

(a) Hidrólise em presença de ácidos fortes:



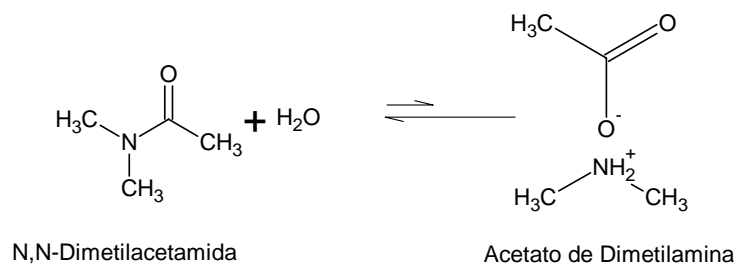
Esquema 18 – Hidrólise ácida da DMAc

(b) saponificação na presença de bases fortes, segundo o esquema 19, e



Esquema 19 – Hidrólise alcalina da DMAc

(c) alcóólise na presença de íons de hidrogênio – pode ser encarado como hidrólise considerando a água como agente, segundo o esquema 20.



Esquema 20 – Alcoólise da DMAc

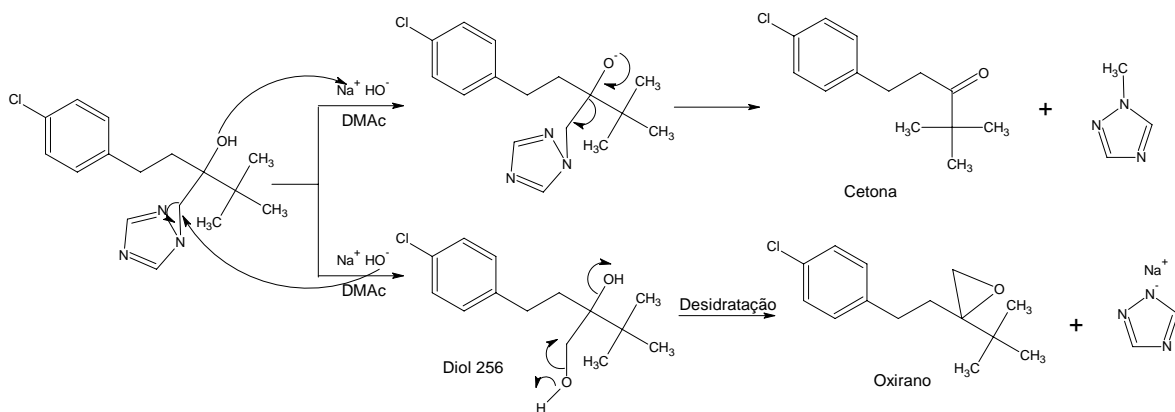
O aparecimento de metil triazol, detectado na DMAc recuperada ocorre na etapa de destilação do solvente, onde processos de hidrólise alcalina concorrem entre si, a saber:

- (a) Saponificação da DMAc com liberação de metilamina que desloca o próton do triazolato, formando assim o metil triazol; conforme no esquema 20.



Esquema 21 – Saponificação do triazol

- (b) Hidrólise do tebuconazol em meio alcalino, conforme mostrado no esquema 21.



Esquema 22 – Hidrólise do tebuconazol em meio alcalino

Foi proposto que o tebuconazol em meio a um excesso de soda cáustica poderia deprotonar a hidroxila do tebuconazol deixando o oxigênio instável com uma carga negativa. Os elétrons do oxigênio migram para o carbono quaternário em busca de estabilidade, transferindo a carga em direção ao triazol, que abstrai uma ligação, eliminando o metil triazol que é um bom grupo de saída e regenerando a cetona.

A outra rota de hidrólise proposta compreende a reação da soda na metila do triazol, regenerando o triazolato de sódio e o oxirano, depois deste sofrer desidratação. Na verdade o meio oferece condições para que isto ocorra, e poderá também se associar com o equilíbrio da reação, de tal forma que esta rota também pode ser viável. A evidência de que isto possa ocorrer está ligado ao fato de obter-se um pico do diol 256 identificado pelo espectro de massa.

5.1.5. Lavagem do tebuconazol e destilação dos efluentes

Nos testes de bancada teve-se dificuldade na caracterização da amostra após a destilação da dimetilacetamida pelo fato desta ser heterogênea. Assim, para obter-se uma amostragem significativa, o resíduo de destilação foi dissolvido com o solvente de cristalização. O solvente de cristalização dissolve apenas os compostos orgânicos, constituídos de tebuconazol e impurezas do processo. Os sais presentes no sistema ficam em suspensão, a saber, sal fosfato de sódio e triazolato de sódio que a pH neutro retorna ao triazol livre.

A primeira lavagem é feita junto com a adição do solvente de cristalização, onde remove-se toda a carga salina, do tipo triazol, e o fosfato de sódio formado pela adição do ácido fosfórico durante a destilação da dimetilacetamida.

Ao todo, são realizadas quatro lavagens com água sem necessidade da lavagem ácida do processo original.

No início dos testes, reduziram-se as quantidades de água de lavagem de 1.400 litros por lavagem por lote para 1.000 litros por lavagem por lote base quantidades de trabalho na escala de produção, reduzindo muito o volume a ser descartado.

Com o aumento do volume de produção, fizemos um estudo de destilação destas águas, para disposição apenas do resíduo da destilação, composto basicamente por sal.

Este estudo é um capítulo a parte, onde foram geradas as informações para obter a licença de operação junto à Fepam. Por questão de segurança de processo, nos testes de destilação destas correntes em planta piloto dois lotes foram levados à secura total para ver se haveria algum evento descontrolado que pudesse gerar pressão. Não foi identificado nenhum evento desta natureza.

A água destilada foi caracterizada e reutilizada no processo (lavagens) sem nenhuma alteração da qualidade do produto final. A seguir algumas fotos mostram o aspecto do sal e o reator após a drenagem do resíduo de destilação.

A Figura 8 apresenta uma foto do reator contendo o produto seco ao resíduo. Este teste foi realizado até a destilação a seco para verificar se, na hipótese de ocorrer um descontrole de operação, e por algum motivo a destilação fosse ao resíduo, e submetida a uma carga térmica elevada, isto não poderia implicar em reações que poderiam de algum modo gerar processos exotérmicos não controláveis, levando a um aumento de pressão não controlável. Este tipo de ensaio é indicado para avaliação da análise de risco de processo, porém não é muito freqüente a sua realização em escala piloto. A figura 8 é uma foto após uma evaporação a secura.



Figura 8. Foto do reator contendo o resíduo de destilação seco

A Figura 9 apresenta a mesma situação da Figura 8, sendo, porém uma repetição para confirmação de dados.



Figura 9. Foto do reator contendo o resíduo de destilação após a repetição.

Depois de vários ciclos de destilações de efluentes à secura, sempre deixando o resíduo salino do lote anterior dentro do reator, o resíduo da destilação composto por uma porção salina impregnada de fosfato, cloreto e triazolato de sódio, dentre outros compostos orgânicos, foi descarregado do reator deixando-se apenas uma quantidade de água suficiente para drenar a suspensão formada. A foto apresentada na Figura 10 mostra o aspecto do reator após a drenagem do resíduo, uma solução líqüida a 60°C, mas que lentamente vai cristalizando até formar um bloco salino à temperatura ambiente.



Figura 10. Foto do reator após drenagem do resíduo

5.1.6. Reciclo do licor mãe

O objetivo do reciclo do licor mãe é reaproveitar o tebuconazol nele dissolvido, cuja concentração varia de 0,25 a 1%. Depois da filtração, o volume total do solvente de cristalização é levado a um tanque. Parte dele é reutilizada no próximo lote sem nenhum tratamento; o restante é levado a uma unidade de destilação onde este é destilado ao resíduo.

Este teste foi programado para ser realizado em produção.

Os reciclos iniciaram com 10% e depois passaram para 20% até 40% do volume do licor mãe. O comportamento da cristalização foi normal, mas a concentração do tebuconazol diminuiu um pouco, e as filtrações às vezes apresentaram-se lentas. Por este motivo foi adotado o reciclo de aproximadamente 38-40% do volume do licor mãe.

Os testes realizados em produção foram feitos em duas etapas:

- (a) reciclo alternado, compreendendo o reciclo de 40% do licor mãe num lote e no outro não foi feito reciclo, assim, um lote sim, outro não. Esta estratégia foi adotada para não comprometer o programa de produção.
- (b) reciclo normal, compreendendo o reciclo de 40% do licor mãe num lote e no seguinte também, de forma manter o sistema em regime contínuo.

5.2. Validação do processo

Com os resultados obtidos nos ensaios de planta piloto apresentados na tabela 2, verificou-se que a proposta era promissora, porém, até então, havia-se apenas partido de amostras de reações feitas em produção, realizado a destilação em planta piloto e conduzido o ensaio até que o tebuconazol estivesse em meio ao solvente de cristalização. Em nenhum momento havia sido feita uma avaliação desde o início do processo até o final, ou seja, desde a síntese até o isolamento do cristal, que nada mais seria do que a validação do processo.

Para consolidação e validação da proposta apresentada, tornou-se necessário realizar várias sínteses em escala piloto, de modo a testar as entradas e saídas, para desta forma, consolidar o projeto.

Assim, foram realizadas várias sínteses em escala piloto de modo a simular as etapas de produção, contemplando todo o processo e suas peculiaridades, tipo, condições operacionais da planta, condições de destilação do solvente DMAc, lavagem e reciclo das águas de lavagem, destilação e reutilização destas águas, reciclo de 40% do licor mãe e 100% do licor de lavagem, ajuste no processo de cristalização, em fim, todas as operações simuladas em planta piloto.

Primeiramente foi feito cinco lotes com o processo de destilação a pH alcalino, cuja função será o referencial, ou seja, o branco. O propósito desta seqüência de testes é verificar se a resposta de “scale up” oferecida pelas instalações da planta piloto está confiável com relação aos resultados de planta industrial.

A tabela 03 apresenta os resultados obtidos nos cinco lotes realizados em planta piloto. Os rendimentos e a pureza do produto estão concordantes com o resultado médio de produção, assim, o “scale up” obtido na planta piloto poderá ser extrapolado para a escala de produção industrial.

Tabela 03 – Resultados dos testes em planta piloto para o branco de processo.

	Processo de destilação DMAc a pH alcalino						
	Lote	001-06	002-06	003-06	004-06	005-06	Média
Massa oxirano	(kg)	28,30	28,30	28,30	28,30	28,30	28,30
Conc. oxirano	(% p/p)	97,96	97,96	97,96	97,96	97,96	97,96
Massa tebuconazol	(kg)	30,50	32,40	32,30	31,50	31,70	31,68
Conc. tebuconazol	(%p/p PI)	96,60	95,55	95,78	97,59	97,16	96,54
Conc. 1,3,4-Isômero	(%p/p PI)	1,59	2,00	0,96	1,36	0,59	1,30
Conc. 305-Isômero	(%p/p PI)	0,01	0,01	0,01	0,02	0,00	0,01
Conc.oxirano	(%p/p PI)	0,05	0,00	0,14	0,29	0,09	0,11
Conc. cetona	(%p/p PI)	0,30	0,25	0,20	0,25	0,25	0,25
Rendimento	(%)	82,43	86,67	86,55	86,00	86,17	85,56

O primeiro lote sempre apresenta resultado inferior em termos de massa e, por conseguinte rendimento também inferior, pois por ser o primeiro, não contempla reciclo de licores, e fica um pouco de produto nas linhas entre o reator e o filtro.

A partir deste ponto, foi iniciada uma seqüência de testes neutralizando com ácido fosfórico antes da destilação do DMAc para obter-se uma previsão de qual seria o rendimento quando este processo fosse para a escala industrial. Os resultados obtidos foram sumarizados, e estão apresentados na tabela 4.

Tabela 4 – Resultado dos testes realizados na planta piloto com o sistema teste.

	Processo de destilação DMAc a pH neutro								
	Lote	06-06	07-06	08-06	09-06	10-06	11-06	12-06	Média
Massa oxirano	(kg)	28,30	28,30	28,30	28,30	28,30	28,30	28,30	28,30
Conc. oxirano	(% p/p)	97,96	97,96	97,96	97,96	97,96	97,96	97,96	97,96
Massa tebuconazol	(kg)	35,15	34,54	34,61	34,18	34,40	35,11	35,09	34,73
Conc. tebuconazol	(% p/p PI)	95,55	96,50	97,15	98,30	97,88	98,43	96,41	97,17
Conc. 1,3,4-Isômero	(% p/p PI)	2,10	0,74	0,81	0,80	1,80	0,30	0,66	1,03
Conc. 305-Isômero	(% p/p PI)	0,03	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
Conc.oxirano	(% p/p PI)	0,15	0,10	0,27	0,03	0,04	0,07	0,07	0,10
Conc. cetona	(% p/p PI)	0,22	0,20	0,25	0,05	0,07	0,13	0,28	0,17
Rendimento	(%)	93,96	93,25	94,05	94,00	94,20	96,68	94,65	94,40

Neste caso, o primeiro lote recebeu tanto as águas de lavagem como os licores de lavagem e 40% do licor mãe do lote anterior, por isso o primeiro lote não ficou com um rendimento baixo.

Os resultados obtidos nos testes comprovam a eficiência da destilação da dimetil acetamida em pH neutro, gerando um produto técnico com uma pureza maior e a quantidade de impurezas menor que o processo com a destilação a pH alcalino.

5.3. Impactos econômicos

É conveniente neste ponto realizar uma análise resumida dos ganhos e impactos econômicos que a otimização proposta em planta piloto pode representar para a empresa.

A base referência para este cálculo, de 629 toneladas por ano foi estabelecida a partir da quantidade de produção prevista no orçamento da campanha a ser realizada no ano de 2005.

5.3.1. Destilação dos efluentes do tebuconazol

O primeiro estudo foi realizado no ano de 2003, onde uma abordagem inicial apenas reduziu a quantidade de água utilizada em cada lavagem aquosa. A redução foi de quatro lavagens de 1.400 litros de água para quatro lavagens de 1.000 litros de água considerando a escala de produção.

Esta proposta foi consolidada em produção tão logo o estudo terminou, sem apresentar problemas de especificação do produto.

O estudo desta destilação pressupõe pelo menos três hipóteses:

- (i) destilação da água do tebuconazol (todas correntes misturadas);
- (ii) segregando as águas cujo teor de nitrogênio amoniacal é elevado;
- (iii) repetição da proposta (i) ajustando o pH alcalino desta corrente para 6,0 pela adição de ácido, tornando assim as aminas voláteis em fixas na forma de seu derivado salino e enviando este resíduo para incineração.

A economia prevista pelas propostas acima pode seguir dois caminhos distintos:

Foram exploradas duas hipóteses, sendo que a primeira compreende a destilação das águas de lavagem gerando uma cabeça de destilação com alto teor de aminas, que seria incinerada, e o resíduo de destilação que seria disposto em aterro. Isto representaria uma economia de US\$ 255.400,00/ano.

A segunda hipótese compreende a destilação das águas de lavagem gerando uma cabeça de destilação com alto teor de aminas, e o resíduo de destilação que seriam incineradas. Isto representaria uma economia de US\$ 154.000,00/ano.

5.3.2. Reciclo do licor mãe

A campanha de 2004 ficou dividida em três momentos:

- A primeira e a segunda campanha, compreendendo o período de janeiro e fevereiro de 2004 e maio a julho de 2004, respectivamente, nas quais o processo foi realizado de maneira normal;

- A terceira campanha, compreendendo o período de agosto a outubro de 2004, na qual foi realizado o reciclo alternado licor mãe;
- A quarta campanha, compreendendo o período de novembro de 2004 a janeiro de 2005, na qual foi realizado o reciclo normal do licor mãe;

O rendimento obtido pelo processo normal seguiu os padrões de anos anteriores, ficando em média 83,1%, enquanto o rendimento obtido com o processo de reciclo alternado ficou com média de 86,42% e o rendimento obtido com o processo de reciclo normal ficou com média de 86,38%.

Assim, os reciclos alternado ou normal levaram a um aumento de rendimento da ordem de 3,3 %. Este aumento de rendimento gerou uma economia de US\$ 741.100,00 na campanha de 2004 (terceira e quarta campanha do ano de 2004) e a expectativa para o ano de 2005, com uma produção de 629 toneladas, foi de US\$ 1.225.000,00 por ano.

5.3.3. Destilação da dimetilacetamida (DMAc)

O ano de 2003 apresentou um rendimento médio de 83,5% base oxirano, porém, com uma variabilidade muito grande.

O índice técnico expressa a quantidade de matéria prima necessária para a obtenção de 1,00 unidades de massa de produto acabado base seca (100% de pureza).

As concentrações médias do oxirano e do tebuconazol foram, respectivamente, 98,5% e 98,3% no ano de 2003.

Para o cálculo do índice técnico utilizam-se os seguintes dados:

Mol do oxirano = 238,75

Mol do tebuconazol = 307,83

Concentração do oxirano = 98,5%

Concentração do tebuconazol = 98,3%

5.3.3.1. Destilação da DMAc a pH alcalino

Para efeito de cálculo de índice técnico, o mesmo é referenciado ao processo de destilação em pH alcalino. Em um quilo de tebuconazol base seca, têm-se, de acordo com a equação (6), 3,2485 móis de produto.

$$\frac{1000g}{307,83g/mol} = 3,2485móis \quad (\text{equação 6})$$

Como a reação é equimolar, será necessário a mesma quantidade de móis de oxirano para um rendimento estequiométrico. Foi verificado que o rendimento médio na campanha de 2003 foi de 83,5%. Assim, o cálculo da quantidade de oxirano base seca para se obter um quilo de tebuconazol também base seca será:

$$\frac{3,2485móis \times 238,75g \cdot mol^{-1} \times 100\%}{83,5\%} = 928,84g \quad (\text{equação 7})$$

A equação (7) mostra a quantidade de oxirano base seca (100%).

Se a concentração média de oxirano é de 98,5%, a quantidade necessária seria de:

$$\frac{928,84 \times 100}{98,5} = 942,98g \quad (\text{equação 8})$$

A equação (8) mostra a quantidade de oxirano necessária para obter-se 1 kg de tebuconazol pelo processo com destilação da dimetilacetamida em pH alcalino.

Assim, o índice técnico de oxirano é de 0,94298.

O oxirano chega a um custo de US\$ 54,32/kg. Mantendo a premissa de uma campanha anual de 629 toneladas, teríamos em 2003 um custo de matéria prima oxirano de:

$$629.000 \times 0,94298 \times 54,32 = US\$K 32.219.061,00 \quad (\text{equação 9})$$

A equação (9) é o custo da matéria prima oxirano para obtenção de 629 toneladas de tebuconazol.

5.3.3.2. Destilação da DMAc a pH alcalino com reciclo de 40% do licor mãe

No ano de 2004 foi introduzido o reciclo do licor mãe.

Esta proposta levou a um aumento do rendimento da ordem de 3,3%, assim, o rendimento passou da base de 83,5% para 86,8%. O resultado é um índice técnico segundo a equação (10).

$$\frac{3,2485\text{móis} \times 238,75\text{g.mol}^{-1}}{0,868 \times 0,985 \times 1000} = 0,90713 \quad (\text{equação 10})$$

Com o reciclo do licor mãe, a economia gerada assumindo uma campanha de 629 toneladas por ano, seria de:

$$629.000\text{kg} \times 0,90713 \times \text{US\$} \frac{54,32}{\text{kg}} = \text{US\$K } 30.994.164,00$$

A diferença $\text{US\$}32.219.061,00 - \text{US\$}30.994.164,00 = \text{US\$K } 1.224.897,00$

No ano de 2004 apenas uma parte da campanha (aproximadamente 60%), foram realizados reciclos do licor mãe, o que gerou uma economia de aproximadamente, US\$ 741.000,00.

5.3.3.3. Destilação da DMAc a pH neutro

Com o reciclo do licor mãe já consolidado, existem duas formas de apresentação da economia gerada. Uma seria comparando com o índice 0,94298 e o outro comparando com 0,90713.

Para efeito do cálculo da economia gerada a partir do reciclo do licor mãe, assumiu-se um rendimento de reação de 94,0%. Na mesma base de concentração de oxirano, tem-se como índice o valor representado pela equação (11).

$$\frac{3,2485\text{móis} \times 238,75\text{g.mol}^{-1}}{0,94 \times 0,985 \times 1000\text{g}} = 0,83765 \quad (\text{equação 11})$$

O cálculo do custo do oxirano para a mesma campanha será:

$$629.000\text{kg} \times 0,83765 \times \text{US\$} \frac{54,32}{\text{kg}} = \text{US\$K } 28.620.222,00$$

A economia gerada com a proposta de destilação da DMAc a pH neutro é de:

- (a) Comparando com as campanhas sem reciclo do licor mãe:

$$US\$32.219.061,00 - US\$28.620.222,00 = US\$K 3.598.839,00$$

(b) Comparando com as campanhas com reciclo do licor mãe:

$$US\$30.994.164,00 - US\$28.620.222,00 = US\$K 2.373.942,00$$

O cálculo da economia gerada com o processo de destilação da DMAc a pH neutro não contemplou a provável diminuição da quantidade de resíduo da destilação do licor mãe, visto que tanto o rendimento, como a pureza do produto final ficaram maior, por conseguinte a quantidade de resíduo ficou menor, e isto implica na diminuição do custo de incineração.

Em contrapartida, arcar-se-á com o custo de processo, oriundo do aumento do tempo da destilação da água utilizada na solução do ácido fosfórico, porém, pelo fato desta destilação ocorrer em pH neutro, a hidrólise do solvente com a liberação de aminas livres fica reduzida a praticamente zero, quando esta era presente no processo de destilação a pH alcalino.

Por fim, as considerações previstas devem equilibrar os custos de forma a ser viável a economia proposta da ordem de US\$ 2.400.000,00.

6. Conclusão

Os resultados obtidos com os estudos realizados para a otimização do processo de síntese do fungicida tebuconazol nos permitem concluir que:

- 1) A reação entre a soda e o triazolato de fato é estequiométrica, e que o equilíbrio tautomérico está deslocado para a forma tautomérica 1-*H*-1,2,4-triazol.
- 2) A reação entre o oxirano e o triazolato de sódio apresenta um rendimento acima de 96%.
- 3) O meio alcalino como condição reacional na destilação da dimetilacetamida promove a decomposição do tebuconazol.
- 4) Embora não houve estudo de mecanismo de decomposição do tebuconazol nas condições de destilação do DMAc a pH alcalino, a proposta apresentada está de acordo com os dados analíticos que evidenciaram altos teores de metil triazol no DMAc.
- 5) O reciclo de 100% do licor de lavagem, e 40% do licor mãe mostrou-se tecnicamente viável, com um ganho de rendimento de aproximadamente 3%.
- 6) A estrutura da planta piloto validou os testes através do branco, obtendo o mesmo resultado da planta industrial, permitindo extrapolar para um rendimento final em produção da ordem de 94%.

Muito embora o trabalho proposto alavancou uma diminuição no custo da matéria prima por intermédio da diminuição de seu consumo, a economia gerada tendo como foco apenas o custo da matéria prima oxirano, que é importada, é da ordem de US\$ 3.600.000,00 por ano, o que significa uma economia de quase 10% em termos de custo de matéria prima.

Apesar do tema ser bastante estudado, verifica-se que ainda existem lacunas para serem avaliadas, pois com uma otimização significativa destas, que trouxe uma grande redução na decomposição do produto final, certamente poder-se-á reduzir ainda mais a quantidade de águas de lavagem neste processo.

7. Referências bibliográficas

1. Kuck & Berg, Mitt. Biol. Bundesanstalt. Land-u-Forstwirtschaft Berlin-Dahlem, (1986), **232**, 196
2. Holmwood, G., K.H. Büchel, EP 0040345 (1981)
3. Panden, J.M. Alexander F.M., US 2,425,341 (1947)
4. Nathan, E. Tolbert et al, US 3,156,554 (1964)
5. Büchel, K.H. et al, CH 488713 (1970) (ou US 3,723,622 e US 3,682,950)
6. Werner, Meiser, K.H. Büchel, US 3,912,752 (1975)
7. Holmwood, G., Büchel, K.H., Lürssen, K., et al, US 4,723,984 (1988)
8. Lantzsich, R. and Reubke, K.-J., US 4,626,594 (1986)
9. Holmwood, G., K.H. Büchel, US 4,672,134 (1987)
10. Lantzsich, R. and Reubke, K.-J., US 4,719,307 (1988)
11. Lantzsich, R. and Wilhelm, B., US 4,921,529 (1990)
12. Reiser, W. et al., DE 3921167 (1990)
13. Fiedler, P., M. Littmann et al, US 4,988,829 (1991)
14. Holmwood, G., K.H. Büchel, US 4,645,767 (1987)
15. Schaub, F. et al, US 4,609,668 (1986)
16. Schaub, F. et al, US 4,664,696 (1987)
17. Jager, Gerhard et al, US 4,578,396 (1986)
18. Janssen, Bernd et al, US 4,464,381 (1984)
19. Dait, L.-X., Hou, X.-L., Zhou, Y.G., Pure Appl. Chem., vol 71, nº 3, pág. 369-376 (1999)
20. Allinger, Norman L. et al. Química Orgânica, 2ª ed., LTC – Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., Rio de Janeiro – RJ (1976)

21. Carey, Francis A., 1937. *Advanced organic chemistry/* Francis Carey and Richard J. Sundberg. 3rd. ed. Part A and B – October 1991, Plenum Press, New York
22. Kutsuma Teruo, I. Nagayama et. al, *Heterocycles*, 8, 397, (1977)
23. Balasubramanyan, S., M. C. Shephard. US 4,243,405 (1981)
24. Steinacker, K., H. Freese, M. Herzhoff, DE 40 04 031 (1990)
25. Ramamurthy, V. and R.S.H. Liu, *Tetrahedron*, vol. 31, n° 3, pág. 202-206, (1975)
26. Gass, Phillip; Teague, Mary; Abazid, Bassem; Mebane, Robert. Catalytic transfer hydrogenation of epoxides using Raney nickel and 2-propanol. Abstracts, 55th Southeast Regional Meeting of the American Chemical Society, Atlanta, GA, United States, November 16-19, 2003, 1021.
27. Grénman, H., T. Salmi, P. Mäki-Arvela et al, *Organic Process Research & Development*, n° 7, pág. 942-950, (2003)
28. Elguero, J. Marzin, C., Katritzky, A.R., Linda, P. *The Tautomerism of Heterocycles*, Academic Press, New York, 1976, p 283
29. Cox, James R., Stephen Woodcock, Ian H. Hillier and Mark A. Vincent *J. Phys. Chem*, n° 94, pág. 5499-5501, (1990)
30. Harrak, Y.; M. D. Pujol, *Tetrahedron Letters*, vol. 43, pág. 000-000, (2002) "Mild cleavage of aliphatic epoxides with substituted anilines on alumina".
31. Jørgensen, K.B.; Olsen, R.B. and Carlsen, H.J., *Molecules*, vol. 61, pág. 481-495, (2001); Carlsen H.,J., and Odd Reidar Gautun, *Acta Chemica Scandinavica* 44 (1990) 485-488; Odd Reidar Gautun and Carlsen H.,J., *Acta Chemica Scandinavica* 48 (1994) 411-416; Carlsen H.,J. and Käre B. Jørgensen, *J. Heterocyclic Chem.*, **34**, 797, (1997);
32. Begtrup, Mikael and Peter Larsen; *Acta Chemica Scandinavica*, vol. 44, pág. 1050-1057, (1990)

33. Tomlin, Clive. The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council and The Royal Society of Chemistry 1994, Tenth Edition, UK (1995)
34. Kang, Zhencheng; L. Huang; U. Krieg; A. Mauler-Machnik; H. Buchenauer, Pest Management Science vol. 57, n°6, pág 491-500, (2001)
35. Jones, R.K., Plant Disease, vol. 84, page 1021-1030 (2000)
36. Heier, T., Jain, S.K., Kogel, K.H., Pons-Kuhnemann, J., Journal of phytopatology, vol. 153, 9, p. 551-557 (2005)
37. Kimura, M.K., Souza, P.E., Castro, H.A., Ciênc. Agrotec., Lavras, vol. 25, n° 5, p. 1150-1160, (2001)
38. Leroux, P., Fritz, P., Debieu, D., Albertini, C., Lanen, C., Bach, J., Gredt, M., Chapeland, F. Pest management science, vol 58, 9, p. 876-888, (2002)
39. Strickland, T.C., Thomas L. Potter, Hyun Joo, Pest Management Science, vol. 60, n° 7, pág. 703-709, (2004)
40. http://www.fao.org/ag/AGP/AGPP/Pesticid/JMPR/Download/94_eva/tebucona.pdf
41. Weber, H. (1987) [Phenyl-U-¹⁴C]-HWG 1608; Study of biokinetic behaviour in the rat.-Unpublished report-Ref. N° PF 2859, Metab II/15, prepared by Bayer AG, Leverkusen, Germany, submitted to WHO by Bayer AG, Leverkusen, Germany
42. Weber, H. (1988) [Phenyl-U-¹⁴C]-HWG 1608; Ganzkörperautoradiographische Verteilung der Radioaktivität in der Ratte. Unpublished report Ref. No. PF 2962. Metab II/16, prepared by Bayer AG, Leverkusen, Germany, submitted to WHO by Bayer AG, Leverkusen, Germany
43. Chopade, H. M. (1992) Addendum I.-[Phenyl-U-¹⁴C]-HWG 1608; Study of biokinetic behaviour in the rat.-Response to EPA requests and inquiries. -Unpublished report-Ref. N° MR 97439-1, Metab I/2, prepared by Miles Inc., Stilwell, K.S., USA -submitted to WHO by Bayer AG, Leverkusen, Germany

44. Potter, T.L., Strickland, T.C., Potter, Hyun Joo, and A.K. Culbreath. J Environ Qual, vol. 34, pág. 1205-1213, (2005)