



**Síntese de compostos com interesse para a indústria
farmacêutica a partir de resíduos de plástico**

Daniel Leal Lourenço

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Engenharia Farmacêutica

Orientador: Doutora Ana Cristina da Silva Fernandes

Júri

Presidente: Doutor Miguel Ângelo Joaquim Rodrigues

Orientador: Doutora Ana Cristina da Silva Fernandes

Vogais: Doutora Carla Maria Duarte Nunes

Outubro 2021

Declaração

Declaro que o presente documento é um trabalho original da minha autoria e que cumpre todos os requisitos do Código de Conduta e Boas Práticas da Universidade de Lisboa.

Prefácio

O trabalho apresentado nesta tese de mestrado foi efetuado no Centro de Química Estrutural no Instituto Superior Técnico (Lisboa, Portugal), durante o período de abril-setembro de 2021, sob a supervisão da Professora Ana Cristina Fernandes.

Agradecimentos

Ao entregar esta dissertação de mestrado, é com o maior prazer, que agradeço a todos os que de alguma forma contribuíram para a sua realização, uma vez que senti sempre apoio.

Em primeiro lugar agradeço à minha orientadora, Professora Ana Cristina Fernandes, pela excelente orientação, pela ajuda ao longo da realização do trabalho tanto laboratorial como escrito, de forma a ser possível que tudo se tornasse mais fácil de concretizar e pela permanente disponibilidade e conhecimento transmitidos durante este tempo.

Ao Centro de Química Estrutural, em especial à Doutora Maria João Ferreira pelos ensinamentos de RMN e pela constante disponibilidade para resolver os problemas com os aparelhos.

À minha família e em especial aos meus queridos pais por acreditarem em mim, por me incentivarem e apoiarem em tudo. O seu apoio foi muito importante para o meu crescimento e sucesso, não há palavras que cheguem para agradecer-lhes, estarão sempre no meu coração. Agradeço ainda por toda a paciência e amor que demonstraram sempre

Aos meus amigos e à Joana, que sempre estiveram presentes e sempre me apoiaram. Obrigado por tudo o que partilhámos, por toda a dedicação, carinho e incentivo nas horas mais difíceis.

A todos, um obrigado!

Resumo

A síntese sustentável de fármacos é um dos principais desafios da indústria farmacêutica. A síntese de fármacos a partir de recursos da biomassa e resíduos, representa uma abordagem eficiente e ecológica para a produção sustentável desses compostos. Neste contexto, os resíduos de plásticos podem ser considerados matérias-primas potencialmente baratas para a produção de fármacos.

Em virtude do elevado consumo e da acumulação de resíduos de plástico no mundo, é fundamental haver uma mudança de comportamento da população, assim como uma consciencialização do consumo de plástico. Para além dessa mudança, é também essencial o desenvolvimento de novos métodos para a valorização dos resíduos de plástico.

Neste trabalho é descrita a primeira metodologia para a despolimerização redutiva dos plásticos polibutileno succinato (PBS) e poli(4-hidroxibutirato) (P4HB), originando o 1,4-butanodiol com bom rendimento, utilizando o catalisador $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$, que é ecológico, barato e estável ao ar, e silanos como agentes redutores.

A despolimerização redutiva destes resíduos de plástico com o sistema $\text{KOH}/\text{PhSiH}_3$ foi também eficiente, produzindo o 1,4-butanodiol com 95% de rendimento a partir de P4HB. Este sistema possui a vantagem de não utilizar um catalisador metálico.

O primeiro exemplo da síntese de um fármaco, o anticancerígeno busulfano, a partir de resíduos de plástico é também descrito neste trabalho, e foi realizado por despolimerização redutiva de resíduos referidos anteriormente, seguido de mesilação do 1,4-butanodiol, com rendimentos globais moderados.

Finalmente, foi ainda desenvolvida uma estratégia sintética semelhante para a preparação do derivado da aspirina **1**, a partir dos resíduos de plástico utilizados, com rendimentos globais moderados.

Palavras-Chave: resíduos de plástico, P4HB, PBS, despolimerização redutiva, busulfano, derivado da aspirina

Abstract

The sustainable synthesis of pharmaceuticals is one of the main challenges of the pharmaceutical industry. The synthesis of pharmaceutical substances from biomass resources and wastes provides an efficient and ecological approach for the sustainable production of these compounds. In this context, plastic waste can be regarded as a potential cheap resource for the production of pharmaceutical ingredients.

Due to the high consumption and accumulation of plastic waste worldwide, it is essential to have a change in the population's behavior, as well as an awareness of plastic consumption. In addition to this change, it is also essential to develop new methods to valorize plastic waste.

In this work is reported, for the first time, the reductive depolymerization of the plastic waste polybutylene succinate (PBS) and poly(4-hydroxybutyrate) (P4HB), producing 1,4-butanediol with good yields, using the environmentally friendly, cheap and air stable catalyst $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ and silanes as the reducing agents.

The reductive depolymerization of P4HB and PBS plastic waste with the $\text{KOH}/\text{PhSiH}_3$ system was also efficient, producing 1,4-butanediol with 95% yield from P4HB. This system has the advantage of not using a metallic catalyst.

The first example of the synthesis of a drug, the anticancer busulfan, from plastic waste is also described by reductive depolymerization of PBS and P4HB waste, followed by mesylation of 1,4-butanediol with moderate overall yields.

Finally, we also developed a similar synthetic strategy for the preparation of the aspirin derivative **1** from plastic waste of P4HB and PBS with moderate overall yields.

Keywords: plastic waste, P4HB, PBS, reductive depolymerization, busulfan, aspirin derivative

Índice

Declaração	ii
Prefácio	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vi
Abstract	vii
Índice de Figuras	xi
Índice de tabelas	xii
Lista de abreviaturas	xiii
1. Introdução	1
1.1. Importância dos plásticos	1
1.2. Poliésteres	2
1.3. Poluição causada pelos plásticos	3
1.4. Economia Circular	6
1.5. Reciclagem dos Plásticos	6
1.6. Despolimerização reductiva	7
1.7. Sustentabilidade da indústria farmacêutica	10
1.7.1 Síntese sustentável de compostos com interesse para a indústria farmacêutica	10
1.8. Busulfano	13
2. Parte Experimental	15
2.1. Considerações gerais	15
2.2. Preparação da solução etérea de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$	15
2.3 Despolimerização reductiva de P4HB	16
2.3.1 Despolimerização reductiva de P4HB com o sistema catalítico $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2/\text{TMDS}$	16
2.3.2 Despolimerização reductiva de P4HB em escala maior com o sistema catalítico $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2/\text{TMDS}$	16
2.3.3 Uso do catalisador $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ em vários ciclos	17
2.3.4 Despolimerização reductiva de P4HB com o sistema $\text{PhSiH}_3/\text{KOH}$	17
2.4 Despolimerização reductiva de PBS	17
2.4.1 Despolimerização reductiva de PBS com o sistema catalítico $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2/\text{TMDS}$	17
2.4.2 Despolimerização reductiva de PBS em escala maior com o sistema catalítico $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2/\text{TMDS}$	18
2.4.3 Despolimerização reductiva de PBS com o sistema $\text{PhSiH}_3/\text{KOH}$	18

2.5 Síntese de busulfano a partir de resíduos de plásticos	18
2.5.1 Síntese de busulfano a partir de resíduos de P4HB	18
2.5.2 Síntese de busulfano a partir de resíduos de PBS	19
2.6 Síntese do derivado da aspirina	19
2.6.1 Síntese do derivado da aspirina 1 a partir do P4HB	19
2.6.2 Síntese do derivado da aspirina 1 a partir do PBS	20
3. Resultados e discussão	21
3.1 Despolimerização redutiva do P4HB	21
3.2 Despolimerização redutiva do PBS	23
3.3 Despolimerização redutiva de P4HB e PBS com o sistema KOH/PhSiH₃	25
3.4 Síntese do busulfano a partir de resíduos de plástico	26
3.5 Síntese do derivado da aspirina 1 a partir de resíduos de plástico	27
4. Conclusão	30
5. Referências Bibliográficas	32

Índice de Figuras

Figura 1 - Estruturas dos poliésteres PET, PBT, PCL, PLA, P4HB e PBS.....	2
Figura 2 - Plástico presente numa praia (Fotografia de Leonid Danilov no Pexels).....	3
Figura 3 - Peixe preso numa luva de plástico (Fotografia de Nataliya Vaitkevich no Pexels) e Gaivota confunde comida com saco de plástico (Fotografia de Tim Mossholder no Unsplash).	Erro!
Marcador não definido.	
Figura 4 - Despolimerização redutiva de resíduos de PCL com o sistema silano/ $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$	8
Figura 5 - Despolimerização redutiva de resíduos de PLA com o sistema silano/ $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$	8
Figura 6 - Despolimerização redutiva de resíduos de PET e PBT com o sistema $\text{PhSiH}_3/\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$	8
Figura 7 - Despolimerização redutiva de PCL e PLA com o sistema catalítico $\text{PhSiH}_3/\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	9
Figura 8 - Despolimerização redutiva de resíduos de PET e PBT com o sistema $\text{PhSiH}_3/\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	9
Figura 9 - Exemplos de moléculas biologicamente ativas contendo o anel de furano na sua estrutura.	11
Figura 10 - Conversão da xilose em furfurilaminas catalisada por HReO_4	11
Figura 11 - Síntese “one-pot” de furfurilaminas a partir da xilose.	12
Figura 12 - Síntese “one-pot” de furfurilaminas a partir do polissacárido xilano.....	12
Figura 13 - Síntese “one-pot” de α -aminofosfonatos a partir da xilose e do xilano.	13
Figura 14 - Síntese “one-pot” de α -aminofosfonatos a partir da xilose e do xilano.	13
Figura 15 - Estrutura do busulfano.....	13
Figura 16 - Montagem utilizada para a realização da despolimerização redutiva do P4HB.	16
Figura 17 - Fio de sutura cirúrgico de P4HB.....	21
Figura 18 - Uso de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ em múltiplos ciclos catalíticos na despolimerização redutiva de P4HB.....	23
Figura 19 - Cápsula de café Delta Q eQo de PBS.....	24
Figura 20 - Síntese do busulfano a partir de um fio de sutura cirúrgico de P4HB.....	26
Figura 21 - Síntese do busulfano a partir do PBS, obtido de uma cápsula de café Delta Q eQo.	27
Figura 22 - Síntese do derivado da aspirina 1 a partir de resíduos de P4HB.....	27
Figura 23 - Síntese do derivado da aspirina 1 a partir de resíduos de PBS.....	28
Figura 24 - Síntese proposta para a preparação dos compostos 2 , 3 e 4 a partir de resíduos de P4HB e PBS.	29

Índice de tabelas

Tabela 1 - Despolimerização redutiva do P4HB com o sistema catalítico $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ /Silano	22
Tabela 2 - Despolimerização redutiva do PBS com o sistema catalítico $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ /Silano	25
Tabela 3 - Despolimerização redutiva do P4HB e do PBS usando o sistema $\text{KOH}/\text{PhSiH}_3$	26

Lista de abreviaturas

δ	Desvio químico
^{13}C RMN	Ressonância magnética nuclear de carbono
^1H RMN	Ressonância magnética nuclear de próton
arom	Aromático
d	Dupleto
equiv.	Equivalente
Et₃N	Trietilamina
FDA	Food and Drug Administration
h	Hora
J	Constante de acoplamento
m	Multiplete
Ms	Mesilato
MsCl	Cloreto de metanossulfonilo
ONU	Organização das Nações Unidas
P4HB	Poli(4-hidroxibutirato)
PBS	Polibutileno succinato
PBT	Polibutileno de tereftalato
PCL	Policaprolatona
PDO	Polidioxanona
PET	Poliétileno de tereftalato
PLA	Ácido polilático
PMHS	Polimetil-hidrossiloxano
ppm	partes por milhão
sl	Singleto largo
t.a.	temperatura ambiente
t	Triplete

TMDS

1,1,3,3-tetrametildissiloxano

1.Introdução

1.1. Importância dos plásticos

O plástico é um material notável que melhorou as nossas vidas, devido à sua facilidade de fabricação, baixo custo, impermeabilidade e resistência a produtos químicos, temperatura e luz. Os plásticos são usados numa ampla gama de produtos e substituíram muitos outros materiais como a madeira, o papel, a pedra, o couro, o metal, o vidro e a cerâmica.

Tanto a produção como o desenvolvimento de novos produtos de plástico, aceleraram depois da Segunda Guerra Mundial e atualmente, o plástico tem aplicação em várias áreas da nossa vida. Por exemplo, muitos dos recipientes e embalagens de plástico existentes no nosso quotidiano são resistentes a altas temperaturas geradas nos micro-ondas, sendo possível aquecer comida sem que o plástico sofra alterações ou contamine os alimentos.

Os plásticos ajudam a proteger e a preservar as mercadorias, reduzindo ao mesmo tempo o seu peso de transporte, economizando combustível e conseqüentemente diminuindo também as emissões de gases de efeito estufa.

Os plásticos estão também presentes na tecnologia usada no dia-a-dia como nos telemóveis, televisões, computadores e em todo o tipo de equipamentos eletrónicos.

No ramo da construção de prédios, casas e de infraestruturas, os plásticos permitem que os projetos e construções se tornem mais sustentáveis e mais duradouros. Também neste ramo, eles são utilizados para revestimentos e isolamentos acústicos e térmicos.

Na indústria automóvel, os plásticos ajudaram também a tornar as nossas vidas mais seguras como, por exemplo, na construção de cadeiras de segurança para crianças, airbags, capacetes, proteções acolchoadas, etc.

Outra área onde o plástico veio revolucionar foi na medicina. Os plásticos podem ser facilmente limpos e podem ajudar a melhorar a higiene e a reduzir a transmissão de doenças. Permitem também a construção, por exemplo, de válvulas cardíacas, articulações do joelho e articulações do quadril, ajudando os pacientes amputados a recuperar a mobilidade e a qualidade de vida.

A pandemia de 2020, relativa à COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2, veio também demonstrar a importância dos materiais feitos a partir de plástico para a proteção humana, que por consequência acabou por aumentar substancialmente a quantidade de materiais de plástico lançados no ambiente aquático e terrestre, nomeadamente máscaras e luvas. O aumento de equipamentos de proteção individual descartáveis gerou outra preocupação, uma vez que, durante este período houve também a suspensão de políticas relativas à redução da poluição por plástico e bem como o aumento da sua produção. Além disso, atualmente grande parte das unidades de saúde usa a incineração para a eliminação de agentes patogénicos em resíduos de plástico com possível risco biológico, como o vírus SARS-CoV-2 [1-2].

1.2. Poliésteres

Os poliésteres são polímeros formados a partir de ácidos dicarboxílicos e dióis. Devido às inúmeras combinações possíveis de ácidos dicarboxílicos e de dióis, pode ser sintetizada uma grande variedade de poliésteres. No entanto, apenas um pequeno número de poliésteres ganhou importância comercial. Os poliésteres comerciais mais importantes são o polietileno de tereftalato (PET), o polibutileno de tereftalato (PBT), a policaprolatona (PCL) e o ácido polilático (PLA) (Figura 1). Outros exemplos de poliésteres utilizados em objetos comerciais são o poli(4-hidroxibutirato) (P4HB) e o polibutileno succinato (PBS).

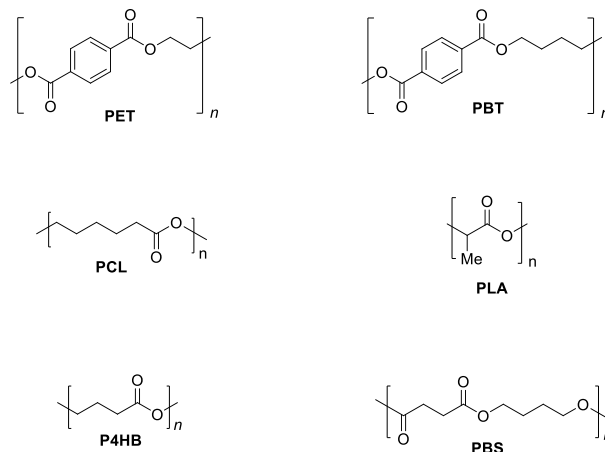


Figura 1 - Estruturas dos poliésteres PET, PBT, PCL, PLA, P4HB e PBS.

Como neste trabalho será estudada a reciclagem e valorização dos poliésteres P4HB e PBS, nesta introdução será dado mais ênfase a estes dois poliésteres. O P4HB é um plástico biodegradável e biocompatível com o corpo humano, daí o grande interesse na sua utilização em medicina, que está autorizada pela FDA. A sua degradação no corpo é feita através de hidrólise enzimática, aumentando a sua relevância na área da medicina. Por ser um polímero biodegradável e biocompatível, em resultado da sua capacidade de absorção e desintegração, é bastante utilizado em medicina, por exemplo, em fios de sutura cirúrgico e em stents. É também utilizado noutros biomateriais como implantes, próteses, pacemaker, entre outros, com o objetivo de substituir, complementar ou tratar um determinado órgão ou tecido [3-4].

O P4HB é produzido através de processos de fermentação, ao contrário de muitos poliésteres biodegradáveis que são produzidos por meios de síntese química. Este polímero apresenta certas vantagens, como a sua elasticidade, uma vez que, consegue ser esticado até 10 vezes o seu comprimento original, a sua solubilidade em solventes orgânicos e a baixa temperatura de fusão, que torna o seu processamento mais simples [3-5].

O PBS é um material com características bastante aliciantes relativamente à sua aplicação por possuir boas propriedades mecânicas. É um polímero biodegradável produzido por policondensação do ácido succínico e o 1,4-butanodiol. O facto destes monómeros poderem ser obtidos de fontes

renováveis, permite que o PBS tenha um custo de produção menor. Contudo, estes monómeros podem também ser produzidos a partir de combustíveis fósseis, mas é de todo o interesse que sejam utilizados os monómeros obtidos de fontes renováveis.

O PBS possui excelentes características tais como as suas capacidades mecânicas e de processamento, bem como, uma boa resistência térmica e química a solventes e a outros produtos químicos. É, portanto, uma boa opção em vários tipos de indústria como na produção de embalagens e materiais biomédicos, para fins agrícolas e também para a indústria automóvel. A sua alta flexibilidade e boa estabilidade térmica tornam-no bastante desejável, contudo, a sua rigidez e viscosidade de fusão são, muitas vezes, um obstáculo para certas aplicações [6-7].

1.3. Poluição causada pelos plásticos

O enorme consumo de plástico tem levado à produção de grandes quantidades de resíduos de plástico, que se tornaram num dos maiores problemas em todo o mundo. Mais de 8 bilhões de toneladas de resíduos de plástico foram acumulados em todo o mundo nos últimos 50 anos. Por exemplo, em 2015, foram produzidos aproximadamente 6.300 milhões de toneladas de resíduos de plástico, dos quais apenas cerca de 9% foram reciclados, 12% foram incinerados e 79% foram acumulados em aterros ou no ambiente natural [8]. Se se continuar a descartar plástico ao ritmo que se observa atualmente, até 2050 existirá cerca de 12 000 milhões de toneladas de plástico acumulado no ambiente e poderá haver mais plástico do que peixes nos oceanos [9].

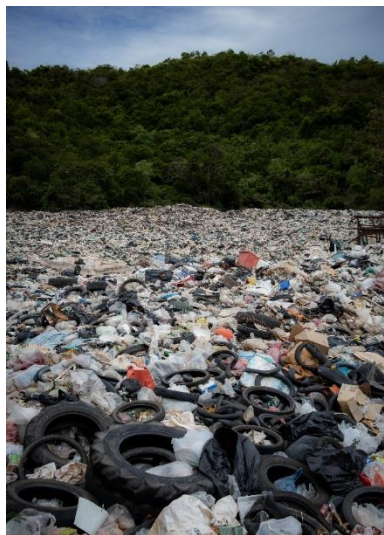


Figura 2 - Plástico presente numa praia (Fotografia de Leonid Danilov no Pexels).

A poluição causada pelos plásticos é visível em todas as zonas do mundo, mas é, mais evidente em países subdesenvolvidos, entre os quais países do continente Asiático e Africano. Este fenómeno ocorre devido aos meios de recolha de resíduos utilizados, serem frequentemente inoperáveis ou até

mesmo inexistentes. Contudo os países desenvolvidos, particularmente os países com uma baixa taxa de reciclagem, apresentam também problemas na recolha correta dos plásticos [10-11].

As mesmas propriedades que tornam os plásticos tão úteis, como a sua durabilidade e resistência à degradação, também os tornam quase impossíveis de serem quebrados pela natureza. A degradação ou decomposição natural de plásticos no ambiente é muito lenta e leva cerca de centenas de anos para ser mineralizada [12]. Por exemplo, o tempo médio para uma garrafa de plástico de uso único se degradar completamente é de, pelo menos, 450 anos [13].

A degradação lenta dos plásticos no meio ambiente com a ajuda de diversos fatores como a luz do sol, o vento e a ação das ondas, leva à quebra dos plásticos libertando pequenos fragmentos, conhecidos como microplásticos e também produtos químicos tóxicos que prejudicam a saúde pública [14-16].

Os microplásticos foram identificados em todo o mundo, inclusive em locais remotos, do Ártico à Antártica, em toda a coluna de água, da superfície às profundezas (bentos), em rios e lagos, e mesmo em água potável, tanto engarrafada como de torneira [17-18]. Também têm sido encontrados em solos agrícolas, sedimentos e até na atmosfera, tanto em ambientes internos e externos [19]. Além disso, os microplásticos também foram encontrados em mais de 100 espécies aquáticas, incluindo peixes, camarões e mexilhões destinados à nossa alimentação [14].

Quanto ao impacto dos plásticos na vida animal, convém realçar a elevada quantidade de animais mortos vítimas da presença de plásticos [19]. Devido à contaminação dos oceanos, muitos dos animais marinhos morrem enforcados ao ficarem presos em redes de pesca. Em diversas ocasiões, os plásticos acabam por bloquear o trato digestivo ou perfurar órgãos, causando a morte, ou, quando ingerido promove o enchimento do estômago, reduzindo a fome e, conseqüentemente, causa a morte devido à falsa sensação de estarem alimentados. A ingestão de plástico por animais pode também causar diferentes efeitos adversos, nomeadamente, vários danos fisiológicos, tais como, inflamações, perturbações do metabolismo e disfunção da barreira intestinal, causando assim constrangimento relativamente ao crescimento e à taxa de reprodução. Num relatório da ONU de 2016 está documentado que cerca de 800 espécies de animais foram contaminadas com plásticos através da sua ingestão, um valor 69% superior ao relatado em 1977 [15], [20].



Os microplásticos podem ter duas classificações, primários e secundários. Os primários têm originalmente menos de 5 mm de tamanho, enquanto que, os secundários resultam da fragmentação de plásticos maiores [15]. Os microplásticos podem decompor-se ainda mais, originando fragmentos de dimensões ínfimas, denominados nanoplásticos, o que torna impossível a sua deteção no ar e na água potável.

A poluição causada pelos microplásticos atraiu recentemente a atenção pública devido ao perigo que estes representam no ecossistema. No ambiente terrestre, os microplásticos podem também alterar a composição das comunidades microbianas dependendo das propriedades físicas do solo, enquanto que, em ambiente aquático, os plásticos promovem a colonização de bactérias patogénicas [20].

Devido à dificuldade da sua deteção, os microplásticos entram no corpo humano como consequência da exposição direta através da sua ingestão ou inalação podendo causar problemas de saúde. Estudos *in vitro* utilizando microplásticos demonstraram que estes podem causar danos à saúde por stress oxidativo em células humanas cerebrais e epiteliais.

A contaminação do ambiente por microplásticos pode ser causada por diversos fatores nomeadamente pelos esgotos domésticos, que contém fibras de roupa, produtos de higiene pessoal, bio sólidos, fertilizantes, e também por aterros de centros urbanos e industriais, pela irrigação com águas residuais, inundação de lagos ou resíduos das estradas proveniente do desgaste da borracha dos pneus [19].

Relativamente aos nanoplásticos, pouco se sabe sobre o risco que estes causam na saúde dos seres humanos. No entanto, estudos efetuados com animais permitiram concluir que as nanopartículas podem estar presentes na circulação sistémica e que os animais quando expostos a certas quantidades de nanopartículas, podem sofrer alterações comportamentais em consequência do sistema nervoso central ser afetado, pressupondo-se que com os nanoplásticos aconteça o mesmo [20].

Como consequência dos problemas causados pela poluição dos plásticos, o desenvolvimento de plásticos biodegradáveis tem atraído cada vez mais atenção, surgindo como uma boa alternativa, por trazer benefícios tanto económicos como ambientais. Contudo, a produção destes plásticos é atualmente muito baixa: estimada em cerca de 4 milhões de toneladas por ano (que representa pouco mais de 1% da produção global de plásticos) [21-23]. A utilização deste plástico é ainda muito limitada como resultado da falta de competitividade a nível de preço, mas também pela sua baixa durabilidade.

A biodegradação de plásticos envolvendo microrganismos é também possível, mas requer a presença de um certo tipo de microrganismo na temperatura certa e essas condições não são encontradas em aterros sanitários, onde a maioria dos plásticos vai parar. Além disso, a degradação dos resíduos de plástico em aterros, geralmente, não leva à recuperação do valor dos materiais. Por outro lado, para se poder beneficiar plenamente destes materiais, é necessária uma subestrutura eficaz para o controlo estrito da compostagem, separação, recolha e certificação, bem como uma ampla conscientização do público [24-26].

1.4. Economia Circular

A Economia Circular consiste na reorganização da cadeia de abastecimento, na qual os recursos são reciclados infundavelmente, sendo a transformação de resíduos em recursos a chave da Economia Circular. No entanto, este conceito não é novo devido à terminologia do “Reduzir, Reutilizar e Reciclar” mais conhecida como a política dos 3 “R’s” [11], [27-28].

Atualmente, o sistema económico baseia-se principalmente numa economia linear, onde as empresas produzem e os consumidores compram e desperdiçam. O problema da economia linear é o pressuposto que os recursos naturais são ilimitados e que a capacidade do nosso planeta para absorver a poluição é também ela ilimitada. Este tipo de economia não é de todo adequada, uma vez que, o meio ambiente está a atingir o limite da quantidade de poluição gerada [29].

O foco da economia circular é integrar as atividades económicas com o bem-estar do ambiente, de uma forma que seja sustentável. Esta economia tem como objetivo a redução de práticas como “extrair, produzir, desperdiçar” e incentivar a política “reduzir, reutilizar e reciclar”, evitando o consumo total de recursos naturais e resíduos.

A economia circular visa abordar questões de sustentabilidade e responsabilidade social, criando um sistema de *loop* fechado, isto é, tem como objetivo manter as matérias-primas e produtos em circulação por mais tempo, preservando o seu valor e minimizando os gastos e desperdício. A economia circular pretende também criar igualdade a nível social, bem como proteger o meio ambiente e não apenas enfatizar o crescimento económico.

Como os recursos naturais são finitos e insubstituíveis e com a necessidade do crescimento económico e da conceção de empregos, é essencial que se criem negócios que consigam promover uma vida, uma produção e um consumo sustentável na indústria. Tendo isto em consciência, cada vez mais as empresas estão a adotar este conceito de economia [11], [27-28].

1.5. Reciclagem dos Plásticos

Relativamente à reciclagem dos plásticos, existem quatro classificações possíveis: reciclagem primária, secundária, terciária e recuperação de energia. A reciclagem primária consiste em transformar diretamente plásticos descartados num “novo” produto igual, preferencialmente, sem perda das suas propriedades. A reciclagem secundária reside na reciclagem mecânica, onde a identidade química do polímero permanece inalterada, mas o polímero é reprocessado fisicamente e, habitualmente, usado para outra aplicação comparável com o seu uso original. A reciclagem terciária, também conhecida como reciclagem química, consiste na utilização de processos químicos para decompor o polímero como, a hidrólise e a pirólise, em monómeros de alto valor e pureza. Os monómeros resultantes da despolimerização são depois utilizados como matéria-prima para a produção de novos polímeros de alta qualidade ou de outros produtos químicos de valor acrescentado, sendo considerada uma das opções mais promissoras para reter o valor dos polímeros após o seu consumo. Contudo, para aumentar a eficiência destas reações é necessário o uso de catalisadores que devem ser eficientes, estáveis e baratos.

O último método de reciclagem é a incineração do plástico para recuperação de energia em forma de calor. No entanto, a incineração liberta gases prejudiciais e também resíduos considerados tóxicos, com consequências ambientais, apresentando custos adicionais para remediar a libertação destes poluentes [10], [30].

O valor que anualmente se perde em embalagens descartáveis corresponde a cerca de 95% do valor investido, sendo que os plásticos recuperados podem ser valorizados através de processos de reciclagem. Aproximadamente 40% do plástico utilizado em embalagens descartáveis, encontra-se no meio ambiente ou em aterros. A sua presença em aterros faz surgir outra preocupação, a libertação de gases de efeito estufa. Apenas uma pequena percentagem se encontra em locais específicos de reciclagem e tratamento [9].

Tanto a produção de plásticos a partir de combustíveis fósseis como a sua incineração expõem para o meio ambiente gases tóxicos. Por consequência, estas emissões irão contribuir para o aumento da temperatura global. Uma possível solução para diminuir o impacto ambiental dos plásticos e tentar reverter o aumento do seu consumo, é recorrer à economia circular [31].

1.6. Despolimerização redutiva

A poluição causada pelos plásticos representa não apenas uma crise ambiental global, mas também uma perda de recursos valiosos. Uma estratégia fundamental para superar esse problema e ao mesmo tempo preservar os recursos de carbono, consiste na utilização dos resíduos de plástico como matéria-prima, evoluindo para uma economia circular. Os resíduos de plástico estão entre os materiais residuais mais valiosos e podem ser considerados uma fonte potencialmente barata para a produção de produtos de valor acrescentado ou matérias-primas para as indústrias química e farmacêutica [30], [32-38]. Nesse contexto, o desenvolvimento de métodos de despolimerização que possam ser usados para quebrar os resíduos de plástico em monómeros ou produtos químicos de valor acrescentado, surge como uma estratégia sintética promissora e também como uma área de pesquisa emergente.

Os métodos tradicionais utilizados para a despolimerização de resíduos de plástico geralmente incluem a reciclagem mecânica, [39] a pirólise, [40] e a reciclagem química (por exemplo, hidrólise, glicólise, alcoólise e aminólise) [41-54]. Nos últimos anos, a despolimerização redutiva surgiu como uma excelente metodologia alternativa para a valorização de resíduos de plástico e vem ganhando força por permitir transformar resíduos de plástico em produtos de valor acrescentado, que não podem ser obtidos por outros processos de reciclagem.

A despolimerização redutiva requer a utilização de um catalisador, que deve ser eficiente, de baixo custo, estável ao ar, à humidade e aos contaminantes orgânicos, como, por exemplo, o catalisador dicloreto dioxomolibdénio, $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$. Esta metodologia requer também um agente redutor como, por exemplo, um silano, que são reagentes benignos para o ambiente, estáveis ao ar e à humidade e de fácil manuseamento.

Fernandes e seus colaboradores demonstraram a eficiência do sistema catalítico silano/ $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ na redução de uma vasta gama de grupos funcionais nomeadamente de cetonas, sulfóxidos, iminas, amidas e ésteres [55-60].

Este grupo investigou também a aplicação do sistema catalítico silano/ $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ na despolimerização redutiva de diferentes poliésteres, nomeadamente, PCL, PLA, PDO, PET e PBT [61]. Por exemplo, a despolimerização do poliéster alifático PCL usando como agente redutor o silano PhSiH_3 e como catalisador o dicloreto de dioxomolibdênio $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ em tolueno à temperatura de 110°C provou ser bastante eficiente, produzindo 1,6-hexanodiol com 85% de rendimento (Figura 4). Um rendimento semelhante (84%) foi também obtido quando esta reação foi realizada com o polimetil-hidrossiloxano (PMHS), um agente redutor não tóxico e mais barato, usando também $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ como catalisador em tolueno a 110°C (Figura 4).

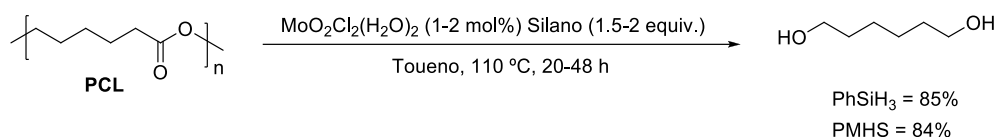


Figura 3 - Despolimerização redutiva de resíduos de PCL com o sistema silano/ $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ [61].

Esta nova metodologia foi também aplicada com sucesso na despolimerização redutiva de duas amostras de ácido polilático (PLA), obtidas de um copo de plástico e de um filamento de uma impressora 3D, levando à formação de gás propano com excelentes conversões (Figura 5).

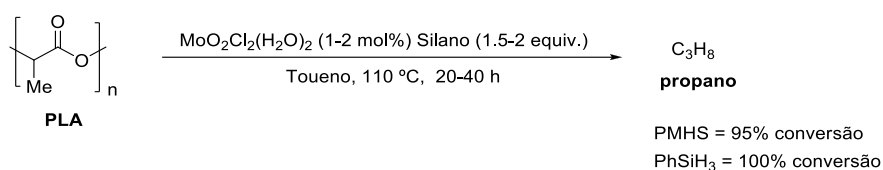


Figura 4 - Despolimerização redutiva de resíduos de PLA com o sistema silano/ $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ [61].

Seguidamente, o sistema catalítico $\text{PhSiH}_3/\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ foi também testado na despolimerização de vários resíduos dos dois poliésteres mais usado o PET, obtido de uma garrafa de água de plástico ou de peças de vestuário, e o PBT, obtido de uma peça de um automóvel, produzindo *p*-xileno e etilenoglicol ou *p*-xileno e 1,4-butanodiol, respetivamente (Figura 6).

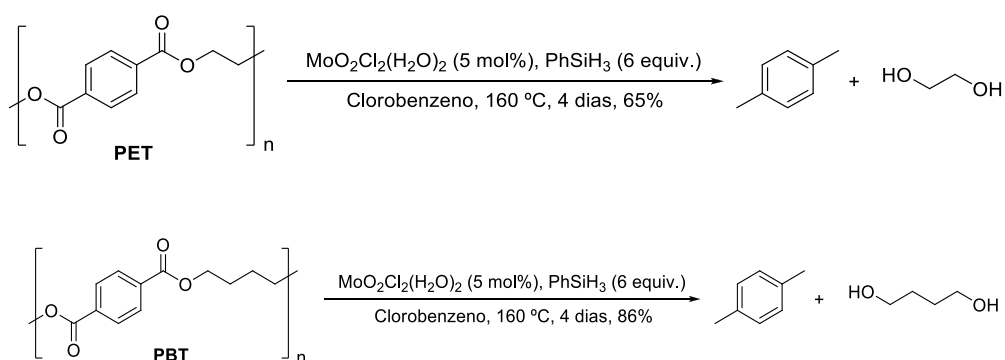


Figura 5 - Despolimerização redutiva de resíduos de PET e PBT com o sistema $\text{PhSiH}_3/\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ [61].

Mais recentemente, este grupo de investigação desenvolveu um outro sistema catalítico para a despolimerização redutiva de resíduos de plástico usando o $\text{Zn(OAc)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, que é um catalisador amigo do ambiente, barato e disponível comercialmente [62]. O sistema catalítico $\text{PhSiH}_3/\text{Zn(OAc)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ foi aplicado na despolimerização redutiva dos poliésteres alifáticos PCL e PLA, originando os dióis 1,6-hexanodiol e 1,2-propanodiol com 98% e 71% de rendimento, respetivamente (Figura 7).

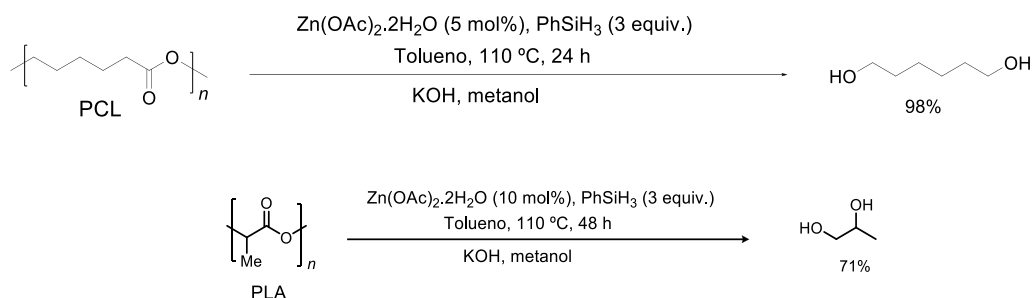


Figura 6 - Despolimerização redutiva de PCL e PLA com o sistema catalítico $\text{PhSiH}_3/\text{Zn(OAc)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [62].

Este sistema catalítico foi também aplicado com sucesso na despolimerização redutiva de várias amostras do poliéster PET, obtidas de uma garrafa de plástico de água, de uma T-shirt e do enchimento de uma almofada, originando *p*-xileno e etilenoglicol com rendimentos moderados (Figura 8). Estes autores investigaram também a despolimerização de amostras de PBT, uma amostra granulada e outra amostra obtida de uma peça do motor de um automóvel, observando a formação de *p*-xileno e, em vez da formação expectável de 1,4-butanodiol, foi identificada a formação de tetra-hidrofurano como resultado da ciclização *in situ* deste diol (Figura 8).

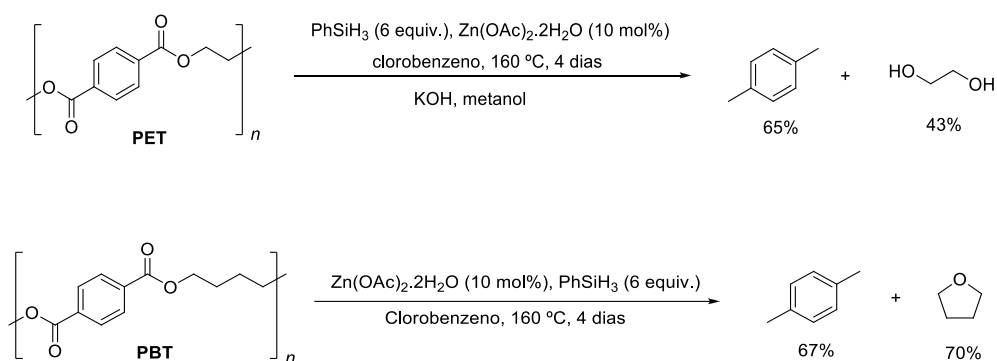


Figura 7 - Despolimerização redutiva de resíduos de PET e PBT com o sistema $\text{PhSiH}_3/\text{Zn(OAc)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [62].

Comparativamente, ao método de despolimerização redutiva usando PhSiH_3 e $\text{Zn(OAc)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, o método catalisado pelo dicloreto de dioxo-molibdénio necessita de uma menor quantidade de catalisador.

1.7. Sustentabilidade da indústria farmacêutica

A indústria farmacêutica evoluiu de tal forma que criou impacto na vida das pessoas contribuindo para melhorar a qualidade de vida da população, sendo um dos setores com mais interesse para a economia global. Esta indústria é responsável pela pesquisa, desenvolvimento, produção e comercialização de medicamentos, vacinas e terapias para doenças comuns e/ou raras. Com o envelhecimento da população mundial e a melhoria dos sistemas de saúde, a indústria farmacêutica está ciente da necessidade de se tornar mais sustentável, oferecendo de igual modo uma grande variedade de produtos farmacêuticos, mantendo a elevada qualidade.

Nos últimos tempos, houve um aumento no interesse relativamente ao tratamento de questões associadas à sustentabilidade, isto porque a sociedade começou a tomar consciência sobre assuntos tanto ambientais como sociais. Neste panorama, as empresas começaram a ter em consideração, não só a produção e a comercialização dos seus bens e serviços como também o desenvolvimento sustentável, isto é, induzir que sejam implementados métodos mais sustentáveis. Daí, a adoção do conceito *Triple Bottom Line* por parte das empresas, criado pelo sociólogo e consultor britânico *John Elkington* no final da década de 1990, e que segundo este autor, para ser sustentável, uma empresa deve ser economicamente viável, socialmente justa e ambientalmente responsável [63].

Por norma, os consumidores não impõem que os medicamentos sejam feitos a partir de processos mais sustentáveis, contudo a indústria farmacêutica sabe que se utilizar esses métodos, minimiza o desperdício, diminui o uso de substâncias perigosas e aumenta a segurança tanto no meio ambiente como para quem trabalha nesta indústria [64].

A sustentabilidade pode ser entendida no sentido de considerar as necessidades do presente sem comprometer as necessidades do futuro, tendo em consideração a preservação do meio ambiente e da vida animal. Estudos realizados, demonstraram que a indústria farmacêutica pode ser uma ameaça para os ecossistemas e para a vida humana, podendo afetar, por vezes, o comportamento reprodutivo de peixes e a resistência antimicrobiana [65-66].

As empresas farmacêuticas estão a funcionar cada vez mais de forma otimizada, por exemplo, ajustando a quantidade de calor que é aplicada aos blisters de forma a economizar energia; monitorizando o consumo de água e otimizando os sistemas de ventilação, melhorando a sua sustentabilidade [65].

Quanto à produção de produtos farmacêuticos, a sustentabilidade pode apresentar duas vertentes diferentes. A primeira vertente representa a proteção do negócio, amenizando os riscos que podem comprometer a produção e o lucro gerado. A segunda vertente, refere-se à diminuição do impacto e dos recursos utilizados nos processos farmacêuticos relativamente ao meio ambiente [67].

1.7.1 Síntese sustentável de compostos com interesse para a indústria farmacêutica

A produção de compostos com interesse para a indústria farmacêutica de forma sustentável é um dos maiores desafios da indústria farmacêutica. Particular interesse tem sido observado no

desenvolvimento de novas metodologias para a produção de fármacos ou ingredientes farmacêuticos a partir de recursos da biomassa como os hidratos de carbono. Por exemplo, o furfural, que pode ser produzido a partir da biomassa, é um composto de enorme valor como resultado do grande número de aplicações que tem na indústria química e farmacêutica. O anel de furano pode ser encontrado na estrutura de uma grande variedade de fármacos, nomeadamente em compostos com atividade antibacteriana, anti-inflamatória, anti-histamínica, anticancerígena, entre outras (Figura 9).

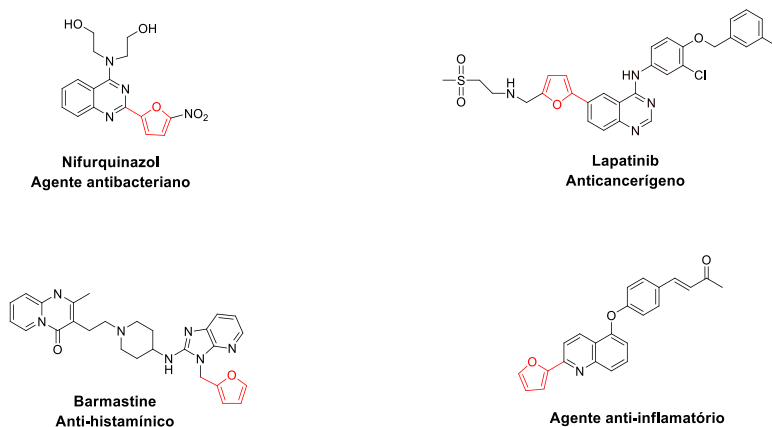


Figura 8 - Exemplos de moléculas biologicamente ativas contendo o anel de furano na sua estrutura.

As furfurilaminas, aminas derivadas do furfural, têm também diversas aplicações incluindo na síntese de compostos biologicamente ativos e de intermediários usados na preparação de vários fármacos como, por exemplo, agentes antissépticos, anti-hipertensivos e diuréticos como a furosemida, comercialmente conhecida por Lasix. Fernandes e seus colaboradores [68] desenvolveram uma nova metodologia para a síntese “one-pot” de furfurilaminas, a partir de hidratos de carbono como a xilose catalisada pelo ácido perrénico (Figura 10).

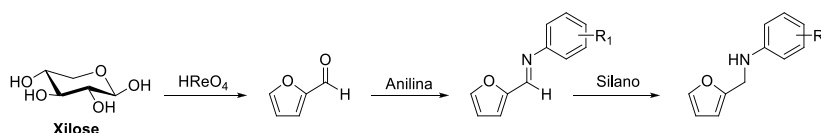
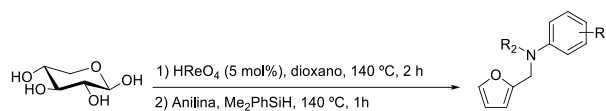


Figura 9 - Conversão da xilose em furfurilaminas catalisada por HReO₄.

Esta metodologia foi aplicada com sucesso na síntese de uma grande variedade de furfurilaminas com rendimentos moderados a bons, a partir da xilose e de anilinas possuindo diferentes grupos funcionais (Figura 11). Este processo que envolve várias reações “in one-pot” e tem a vantagem de minimizar os desperdícios químicos e reduzir o custo, o tempo e a separação de compostos intermediários.



Exemplos selecionados

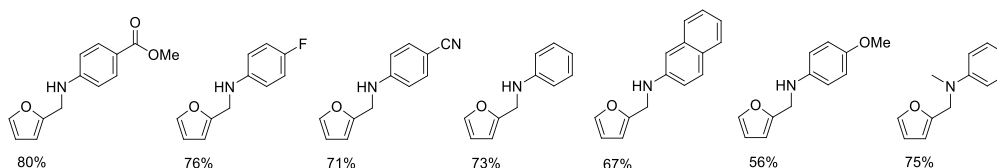


Figura 10 - Síntese “one-pot” de furfurilaminas a partir da xilose.

Esta estratégia sintética foi também aplicada à produção de furfurilaminas a partir do polissacárido xilano, que é constituído por unidades de xilose e pode ser encontrado na parede celular de plantas e de algumas algas. Essa transformação química envolve quatro reações “in one-pot”, incluindo a clivagem do xilano em xilose, promovida pela solução aquosa de HReO_4 , seguida pela desidratação da xilose em furfural e aaminação redutora *in situ* deste aldeído (Figura 12).

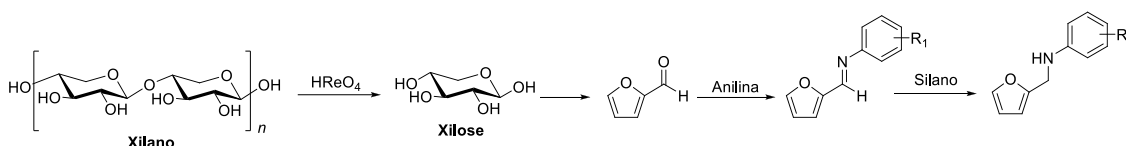


Figura 11 - Síntese “one-pot” de furfurilaminas a partir do polissacárido xilano.

A conversão da biomassa em produtos de valor acrescentado usualmente dá origem a compostos que contêm apenas átomos de C, H e O. Presentemente, existe um grande interesse na produção sustentável de compostos contendo outros heteroátomos como o N e P, mas a sua abundância nos recursos da biomassa limita a produção destes compostos. Por essa razão, o desenvolvimento de metodologias que permitam a conversão de compostos oxigenados em seus análogos contendo nitrogénio e fósforo surge como uma possível estratégia para o desenvolvimento de indústrias química e farmacêutica mais sustentáveis.

Os α -aminofosfonatos são análogos dos aminoácidos que possuem também uma vasta gama de aplicações na indústria química e farmacêutica, agricultura e medicina. Estes compostos possuem uma grande variedade de atividades biológicas, nomeadamente, antibacterial, antiviral, antifungal, antitumoral, herbicida, HIV protease, entre outras. Usando uma estratégia sintética semelhante à desenvolvida para a preparação de furfurilaminas a partir de hidratos de carbono, Fernandes e seus colaboradores [69] desenvolveram um método novo para a síntese “one-pot” de α -aminofosfonatos a partir dos hidratos de carbono xilose e xilano (Figura 13).

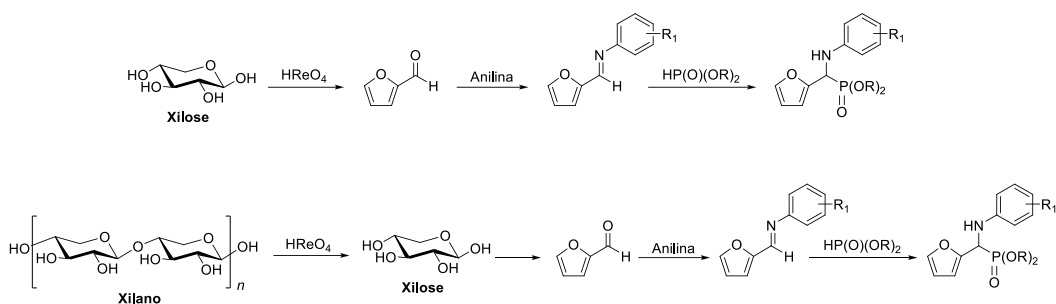


Figura 12 - Síntese “one-pot” de α -aminofosfonatos a partir da xilose e do xilano.

Este processo permitiu a síntese de uma variedade de α -aminofosfonatos, compostos contendo átomos de N e P, diretamente a partir de recursos da xilose e do xilano com diferentes anilinas e dietilfosfito, com rendimentos moderados a bons (Figura 14).

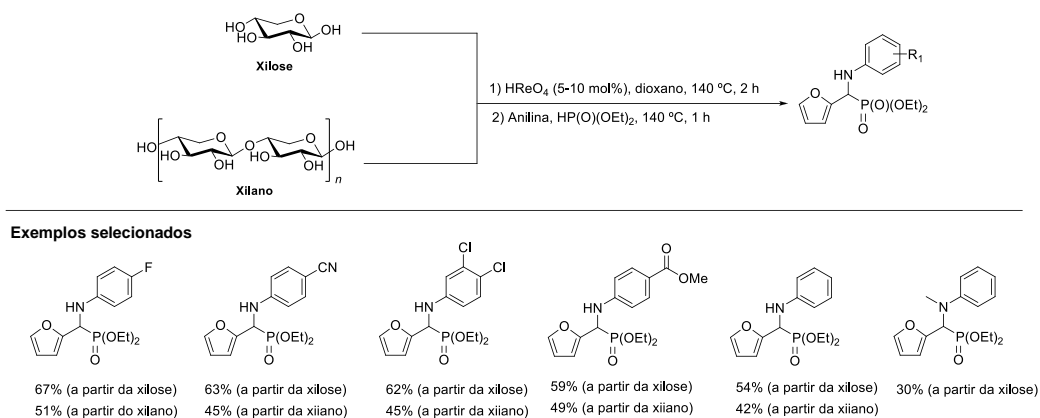


Figura 13 - Síntese “one-pot” de α -aminofosfonatos a partir da xilose e do xilano [69].

Alternativamente aos recursos da biomassa, os resíduos, nomeadamente, os resíduos de plástico, podem também ser considerados como matéria-prima barata para a preparação de compostos com interesse para a indústria farmacêutica. No entanto, a síntese de fármacos a partir de resíduos de plástico, para além de nunca ter sido realizada, constitui também uma área de pesquisa nova.

1.8. Busulfano

O busulfano ou 1,4-butanodiol metanossulfonato (Figura 15) é um medicamento usado para tratar a leucemia mieloide crónica, certas doenças do sangue, como policitemia vera e metaplasia mieloide e em alguns regimes de condicionamento antes do transplante de medula óssea.

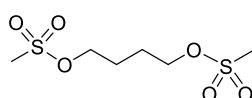


Figura 14 - Estrutura do busulfano.

O busulfano seguido de ciclofosfamida (BuCy2) é apropriado como tratamento condicionante antes do transplante convencional de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH), em doentes adultos, enquanto que, em doentes pediátricos o busulfano é seguido de ciclofosfamida ou melfalano [70].

O busulfano é um agente citotóxico potente e um agente alquilante bifuncional, diminuindo ou impedindo o crescimento de células cancerígenas no corpo. Após a sua introdução no corpo humano abre e destrói tanto a estrutura como a função do DNA. Em meio aquoso ocorre libertação dos grupos metanosulfonato com produção de carbocatiões que reagem com a posição N-7 da guanosina podendo induzir a formação de ligações intra N7G:N3A ou ligações intercruzadas N7G:N7G do DNA, ou ainda ligações cruzadas proteína-DNA. Estas ligações impedem a replicação do DNA e a transcrição do RNA e como as ligações cruzadas dentro da própria cadeia de DNA não podem ser restauradas pelo ciclo celular, a célula sofre apoptose. O controlo terapêutico do medicamento é essencial para se minimizar a citotoxicidade, mas garantir de igual modo, que concentrações adequadas de busulfano destroem completamente a medula óssea [71].

O busulfano possui várias vantagens, tais como, ser de fácil absorção pelo trato gastrointestinal e oral, podendo perfurar a barreira hematoencefálica. No entanto, este medicamento apresenta também desvantagens como reações adversas no trato digestivo, supressão da medula óssea, alterações cutâneas, mucosite oral e fibrose pulmonar. Pode também causar tonturas e eritemas em certos pacientes, desenvolvimento da mama ou atrofia testicular em homens e menorragia em mulheres [72].

Este medicamento esteve primeiramente disponível apenas em formulação oral, tendo sido aprovado pela FDA em 1999, começando a sua comercialização em forma de injetável no ano de 2003, data na qual foram desenvolvidos protocolos de administração de busulfano intravenoso. A administração do busulfano intravenoso começou a ser preferencial em relação à formulação oral, uma vez que vários estudos demonstram uma variabilidade terapêutica notável entre os pacientes medicados com a busulfano oral. Os pacientes a fazer tratamento com busulfano intravenoso são, normalmente, administrados a cada 6 horas, durante 4 dias, com uma dose de 0,8 mg/kg para pessoas com mais de 12 kg, completando um total de 16 doses administradas de busulfano. No entanto, a dosagem do busulfano deve ser adaptada à forma como o paciente reage ao fármaco e à altura e peso corporal. A ciclofosfamida é administrada, pelo menos, após 24 horas da 16ª dose de busulfano com uma dose de 60 mg/kg/dia durante 2 dias [73].

A injeção de busulfano, com o método de preparação existente, em que é dissolvido em dimetilacetamida (DMA) e macrogol 400 (PEG 400), não pode ser armazenada durante muito tempo, sendo um inconveniente que se traduz num aumento considerável no custo da sua produção. A preparação do busulfano com alta pureza é de extrema importância, dado que a pureza está relacionada com biodisponibilidade e eficácia do mesmo [72], [74].

2. Parte Experimental

Neste capítulo são apresentadas técnicas utilizadas para a realização e monitorização das reações de despolimerização dos vários polímeros utilizando diferentes agentes redutores (silanos), catalisadores e temperaturas.

2.1. Considerações gerais

O sistema catalítico silano/ $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ foi aplicado na despolimerização redutiva de resíduos de plástico, tendo-se utilizado um fio de sutura cirúrgico MONOMAX em P4HB, gentilmente cedido pela B Braun Medical Portugal e uma cápsula de café Delta Q eQo biodegradável em PBS. Ambos foram cortados em pedaços pequenos e utilizados sem tratamento adicional.

As reações foram feitas em atmosfera ambiente e sem utilização de solventes secos. Os solventes tolueno, diclorometano e éter dietílico foram adquiridos de fornecedores comerciais, assim como o molibdato de sódio, o sulfato de magnésio, o hidróxido de potássio, o ácido clorídrico, o mesitileno, o cloreto de metanossulfonilo, o cloreto de acilo do ácido salicílico, a trietilamina e os silanos PhSiH_3 , $(\text{EtO})_2\text{MeSiH}$, PMHS e TMDS.

Os espectros de ^1H e de ^{13}C RMN das misturas reacionais, dos produtos e dos padrões foram realizados no espectrómetro Bruker Avance II+ 300 MHz, e os desvios químicos são exibidos em partes por milhão (ppm).

As reações descritas neste trabalho foram repetidas diversas vezes e apresentaram resultados conformes. No presente trabalho estão apenas apresentados os melhores resultados.

2.2. Preparação da solução etérea de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$

A uma solução de $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (20 mmol, 4,84 g) em água (8 mL) foi adicionado HCl concentrado (200 mmol, 17,0 g). De seguida, a mistura foi agitada à temperatura ambiente, numa placa de agitação magnética durante aproximadamente 15 minutos, observando-se a formação de NaCl cristalizado. Posteriormente, adicionou-se éter dietílico (30 mL) e agitou-se durante cerca de 2 minutos. Procedeu-se à separação da fase etérea numa ampola de decantação. O processo de extração foi repetido duas vezes. Adicionou-se MgSO_4 anidro (4 g) aos extratos de éter dietílico e deixou-se a agitar durante 15 minutos. De seguida filtrou-se a solução e o MgSO_4 foi lavado com éter dietílico. Por fim, o filtrado foi transferido para um balão volumétrico e adicionou-se éter dietílico de modo a perfazer os 100 mL.

Para determinar a concentração da solução do catalisador foram retiradas diversas amostras de 3 mL desta solução, que foram evaporadas de forma a determinar a massa do catalisador. Concluiu-se que a concentração da solução do catalisador é de 0,37 M.

2.3 Despolimerização redutiva de P4HB

2.3.1 Despolimerização redutiva de P4HB com o sistema catalítico $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2/\text{TMDS}$

A mistura contendo um fio de sutura cirúrgico de P4HB (0,043 g, 0,5 mmol), cortado em pedaços pequenos, a solução etérea de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ (5 mol%) e o TMDS (0,265 mL, 1,5 mmol) em tolueno (3 mL) foi aquecida à temperatura de refluxo durante 24 h. Após arrefecimento, foi adicionada uma solução de HCl 1M (1 mL) e a mistura reacional foi agitada durante mais 16 h à temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi fracionada entre diclorometano (20 mL) e H_2O (15 mL) e separada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL) e posteriormente a fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e evaporada em vácuo, obtendo o 1,4-butanodiol.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 3,68 (t, $J = 5,46$ Hz, 5,59 Hz, 4H, 2 CH_2), 2,07 (sl, 2H, 2 OH), 1,68 (t, $J = 5,67$ Hz, 5,64 Hz, 4H, 2 CH_2) ppm. ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3): 62,6, 29,8 ppm.



Figura 15 - Montagem utilizada para a realização da despolimerização redutiva do P4HB.

2.3.2 Despolimerização redutiva de P4HB em escala maior com o sistema catalítico $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2/\text{TMDS}$

A mistura contendo o fio de sutura cirúrgico de P4HB (0,172 g, 2 mmol), cortado em pedaços pequenos, a solução etérea de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ (5 mol%) e o TMDS (1,06 mL, 6 mmol) em tolueno (6 mL) foi aquecida em refluxo durante 24 h. Após arrefecimento, foi adicionada uma solução de HCl

1M (3 mL) e a mistura reacional foi agitada durante mais 16 h à temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi fracionada entre diclorometano (20 mL) e H₂O (15 mL) e separada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL) e posteriormente a fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e evaporada em vácuo, obtendo o 1,4-butanodiol.

2.3.3 Uso do catalisador MoO₂Cl₂(H₂O)₂ em vários ciclos

A uma solução contendo um fio de sutura cirúrgico de P4HB (0,043 g, 0,5 mmol), cortado em pedaços pequenos, em tolueno (3 mL), foi adicionada a solução etérea de MoO₂Cl₂(H₂O)₂ (5 mol%) e o TMDS (0,265 mL, 1,5 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura de refluxo durante 24 h. Após arrefecimento, o rendimento do 1,4-butanodiol foi determinado por espectroscopia de ¹H RMN usando mesitileno (0,070 mL, 0,5 mmol) como padrão interno. Nos ciclos catalíticos seguintes, foi adicionado P4HB (0,043 g, 0,5 mmol), TMDS (0,265 mL, 1,5 mmol) e mesitileno (0,070 mL, 0,5 mmol) à mistura reacional e agitou-se à temperatura de refluxo durante mais 24 h. Após arrefecimento, repetiu-se o processo já referido para a determinação dos rendimentos.

2.3.4 Despolimerização redutiva de P4HB com o sistema PhSiH₃/KOH

À solução de um fio de sutura cirúrgico P4HB (0,043 g, 0,5 mmol), cortado em pedaços pequenos, em tolueno (3 mL) foi adicionado KOH (11 mg, 0,2 mmol) e PhSiH₃ (0,185 mL, 1,5 mmol) e a mistura reacional foi agitada à temperatura de refluxo durante 24 h. O rendimento (95%) do 1,4-butanodiol foi determinado por espectroscopia de ¹H NMR usando mesitileno como padrão interno.

2.4 Despolimerização redutiva de PBS

2.4.1 Despolimerização redutiva de PBS com o sistema catalítico MoO₂Cl₂(H₂O)₂ /TMDS

A mistura contendo uma cápsula de café Delta Q eQo de PBS (0,043 g, 0,25 mmol), cortado em pedaços pequenos, a solução etérea de MoO₂Cl₂(H₂O)₂ (5 mol%) e o TMDS (0,265 mL, 1,5 mmol) em tolueno (3 mL) foi aquecida em refluxo durante 24 h. Após arrefecimento, foi adicionada uma solução de HCl 1M (1 mL) e a mistura reacional foi agitada durante mais 16 h à temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi fracionada entre diclorometano (20 mL) e H₂O (15 mL) e separada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL) e posteriormente a fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e evaporada em vácuo, obtendo o 1,4-butanodiol.

2.4.2 Despolimerização redutiva de PBS em escala maior com o sistema catalítico $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2/\text{TMDS}$

À solução de PBS (0,344 g, 2 mmol), obtida a partir de uma cápsula de café Delta Q eQo, em tolueno (10 mL) foi adicionada a solução etérea de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ (5 mol%) e o TMDS (2,12 mL, 12 mmol) e aqueceu-se à temperatura de refluxo durante 48 h. Após arrefecimento, foi adicionada à mistura reacional uma solução de HCl 1M (3 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante mais 16 h. Seguidamente, a mistura reacional foi fracionada entre diclorometano (20 mL) e H_2O (15 mL) e separada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL) e a fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e evaporada em vácuo, obtendo o 1,4-butanodiol.

2.4.3 Despolimerização redutiva de PBS com o sistema $\text{PhSiH}_3/\text{KOH}$

À solução de PBS (0,043 g, 0,25 mmol), obtido a partir de uma cápsula de café Delta Q eQo, em tolueno (3 mL) foi adicionado KOH (11 mg, 0,2 mmol) e PhSiH_3 (0,185 mL, 1,5 mmol) e a mistura reacional foi agitada à temperatura de refluxo durante 48 h. O rendimento (51%) do 1,4-butanodiol foi determinado por espectroscopia de ^1H NMR usando mesitileno como padrão interno.

2.5 Síntese de busulfano a partir de resíduos de plásticos

2.5.1 Síntese de busulfano a partir de resíduos de P4HB

Uma mistura contendo um fio de sutura cirúrgico de P4HB (0,172 g, 2 mmol), cortado em pequenos pedaços, a solução etérea de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ (5 mol%) e o TMDS (1,06 mL, 6,0 mmol), em tolueno (6 mL), foi aquecido à temperatura de refluxo durante 24 h. Após arrefecimento, foi adicionada uma solução de HCl 1M (3 mL) e a mistura foi agitada durante mais 16 h à temperatura ambiente. Posteriormente, a mistura reacional foi fracionada entre diclorometano (20 mL) e H_2O (15 mL) e separada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL) e a fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e evaporada em vácuo, originando o 1,4-butanodiol, que foi usado na síntese do busulfano, sem purificação. Após dissolução do 1,4-butanodiol em diclorometano (5 mL), foi adicionada Et_3N (0,307 mL, 2,2 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, foi adicionado MsCl (0,17 mL, 2,2 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante mais 1 noite. Após evaporação da mistura reacional em vácuo, o resíduo foi dissolvido em diclorometano (20 mL) e extraído com H_2O (15 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL). Finalmente, a fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e evaporada em vácuo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 4,32-4,25 (m, 4H, 2 CH_2), 3,03 (s, 6H, 2 OMs), 1,97-1,86 (m, 4H, 2 CH_2) ppm. ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3): 68,8, 37,5, 25,5 ppm.

2.5.2 Síntese de busulfano a partir de resíduos de PBS

Uma mistura contendo PBS (0,344 g, 2 mmol), obtida a partir de uma cápsula de café Delta Q eQo, a solução etérea de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ (5 mol%) e o TMDS (2,12 mL, 12 mmol) em tolueno (10 mL) foi aquecida à temperatura de refluxo durante 48 h. Após arrefecimento, foi adicionada uma solução de HCl 1M (3 mL) e a mistura reacional foi agitada durante mais 16 h à temperatura ambiente. Posteriormente, a mistura reacional foi fracionada entre diclorometano (20 mL) e H_2O (15 mL) e separada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL) e a fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e evaporada em vácuo, originando o 1,4-butanodiol, que foi usado na síntese de busulfano, sem purificação. Após dissolução do 1,4-butanodiol em diclorometano (5 mL), foi adicionado Et_3N (0,61 mL, 4,4 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, foi adicionado MsCl (0,34 mL, 4,4 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante mais 1 noite. Após evaporação da mistura reacional em vácuo, o resíduo foi dissolvido em diclorometano (20 mL) e extraído com H_2O (15 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL). Finalmente, a fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e evaporada em vácuo.

2.6 Síntese do derivado da aspirina

2.6.1 Síntese do derivado da aspirina 1 a partir do P4HB

Uma mistura contendo um fio de sutura cirúrgico de P4HB (0,172 g, 2 mmol), cortado em pequenos pedaços, a solução etérea de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ (5 mol%) e o TMDS (1,06 mL, 6 mmol), em tolueno (6 mL) foi aquecida à temperatura de refluxo durante 24 h. Após arrefecimento, foi adicionada uma solução de HCl 1M (3 mL) e a mistura foi agitada durante mais 16 h à temperatura ambiente. Posteriormente, a mistura reacional foi fracionada entre diclorometano (20 mL) e H_2O (15 mL) e separada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL) e a fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e evaporada em vácuo, originando o 1,4-butanodiol, que foi usado na síntese do derivado da aspirina 1, sem purificação. Após dissolução do 1,4-butanodiol em diclorometano (5 mL), foi adicionado Et_3N (0,31 mL, 2,2 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, foi adicionado cloreto de acilo do ácido salicílico (0,437 g, 2,2 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante mais 1 noite. Após evaporação da mistura reacional em vácuo, o resíduo foi dissolvido em diclorometano (20 mL) e extraído com H_2O (15 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL). Finalmente, a fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e evaporada em vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em placa preparativa usando a mistura de eluentes acetato de etilo:n-hexano (1:2).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,00 (d, 2H, $J = 7,83$ Hz, H-arom), 7,55 (t, 2H, $J = 7,59$ Hz, 7,77 Hz, H-arom), 7,30 (t, 2H, $J = 7,62$ Hz, 7,53 Hz, H-arom), 4,33 (sl, 4H, 2CH_2), 2,34 (s, 6H, 2CH_3), 1,88 (sl,

4H, 2CH₂) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 169,7, 164,4, 150,7, 133,9, 131,6, 126,0, 123,8, 123,2, 64,5, 25,4, 21,0 ppm.

2.6.2 Síntese do derivado da aspirina 1 a partir do PBS

Uma mistura contendo PBS (0,344 g, 2 mmol), obtida a partir de uma cápsula de café Delta Q eQo, a solução etérea de MoO₂Cl₂(H₂O)₂ (5 mol%) e o TMDS (2,12 mL, 12 mmol) em tolueno (10 mL) foi aquecida à temperatura de refluxo durante 48 h. Após arrefecimento, foi adicionada uma solução de HCl 1M (3 mL) e a mistura foi agitada durante mais 16 h à temperatura ambiente. Posteriormente, a mistura reacional foi fracionada entre diclorometano (20 mL) e H₂O (15 mL) e separada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL) e a fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e evaporada em vácuo, originando o 1,4-butanodiol, que foi usado na síntese do derivado da aspirina **1**, sem purificação. Após dissolução do 1,4-butanodiol em diclorometano (5 mL), foi adicionado Et₃N (0,61 mL, 4,4 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, foi adicionado cloreto de acilo do ácido salicílico (0,874 g, 4,4 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante mais 1 noite. Após evaporação da mistura reacional em vácuo, o resíduo foi dissolvido em diclorometano (20 mL) e extraído com H₂O (15 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL). Finalmente, a fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e evaporada em vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em placa preparativa usando a mistura de eluentes acetato de etilo:n-hexano (1:2).

3. Resultados e discussão

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos durante a investigação realizada sobre a despolimerização de resíduos de plástico de P4HB e PBS e ainda a sua utilização na síntese sustentável de compostos com interesse para a indústria farmacêutica.

Embora alguns dos produtos obtidos da despolimerização dos plásticos sejam utilizados na indústria farmacêutica como o 1,6-hexanodiol ou o etileno glicol, não existe nenhum exemplo na literatura da síntese de um fármaco a partir de resíduos de plástico. Esta tese de mestrado tem como principal objetivo a preparação de compostos com interesse para a indústria farmacêutica como o fármaco busulfano, a partir de resíduos de plástico, nomeadamente de P4HB e PBS, obtidos a partir de objetos do lixo doméstico ou hospitalar.

Este trabalho foi iniciado com a preparação de uma solução etérea do catalisador $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ segundo o procedimento desenvolvido por Arnáiz et al. [75] e descrito no capítulo 2.

Tendo por base os resultados obtidos anteriormente no nosso grupo de investigação usando o sistema catalítico $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ /silano na despolimerização de vários poliésteres nomeadamente do PCL, PLA, PET e PBT [61], a despolimerização redutiva dos poliésteres alifáticos P4HB e PBS foi inicialmente investigada com este sistema catalítico. Do que se sabe, não existem metodologias descritas na literatura sobre a despolimerização redutiva destes poliésteres.

3.1 Despolimerização redutiva do P4HB

O primeiro poliéster a ser estudado foi o fio de sutura cirúrgico de P4HB (Figura 17), tendo-se investigado a despolimerização redutiva de uma amostra deste fio, cortado em pequenos pedaços, catalisada pelo dicloreto de dioxomolibdénio ($\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$), usando vários silanos como agentes redutores, nomeadamente fenilsilano (PhSiH_3), dietoximetilsilano ($(\text{EtO})_2\text{MeSiH}$), polimetil-hidrossiloxano (PMHS) e 1,1,3,3-tetrametildissiloxano (TMDS). Todas as reações foram realizadas em atmosfera ambiente.



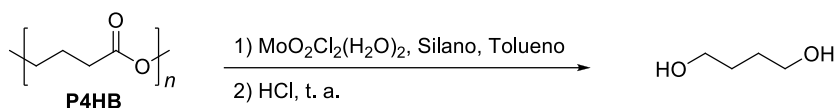
Figura 16 - Fio de sutura cirúrgico de P4HB.

Inicialmente, a despolimerização redutiva do P4HB foi realizada na presença de 2 mol% de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ usando 1 ou 3 equivalentes de PMHS em tolueno à temperatura de refluxo durante 24 h. Estas reações conduziram à formação do 1,4-butanodiol com rendimentos de 39% e 52%, respetivamente (Tabela 1, entradas 1 e 2). A despolimerização redutiva do P4HB foi também estudada

usando (EtO)₂MeSiH (3 equiv.) como agente redutor e MoO₂Cl₂(H₂O)₂ (2 mol%) como catalisador, produzindo o 1,4-butanodiol com 50% de rendimento após 24 h à temperatura de refluxo (Tabela 1, entrada 3). Este diol foi também obtido com 55% de rendimento na reação do P4HB com PhSiH₃ (3 equiv.) na presença de 5 mol% de MoO₂Cl₂(H₂O)₂ (Tabela 1, entrada 4).

Para avaliar a eficiência do sistema catalítico MoO₂Cl₂(H₂O)₂/TMDS na despolimerização do P4HB, esta reação foi testada com diferentes quantidades de MoO₂Cl₂(H₂O)₂ e de TMDS, usando o tolueno como solvente, às temperaturas de refluxo e ambiente. O melhor rendimento de 1,4-butanodiol (72%) foi obtido na presença de 5 mol% de MoO₂Cl₂(H₂O)₂ e de 3 equivalentes de TMDS após 24 h em refluxo (Tabela 1, entrada 5). A formação do 1,4-butanodiol foi confirmada pela análise do espectro de ¹H RMN da mistura reacional onde são visíveis dois tripletos a ~ 3,68 e 1,68 ppm correspondentes aos grupos CH₂ deste diol e também pela ausência dos sinais pertencentes ao P4HB.

Tabela 1 - Despolimerização redutiva do P4HB com o sistema catalítico MoO₂Cl₂(H₂O)₂/Silano.^a



Entrada	Catalisador (mol%)	Silano	Silano (equiv.)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	2	PMHS	1	110	24	39
2	2	PMHS	3	110	24	52
3	2	(OEt) ₂ MeSiH	3	110	24	50
4	5	PhSiH ₃	3	110	24	55
5	5	TMDS	3	110	24	72
6	2	TMDS	2	110	24	52
7	2	TMDS	3	110	24	59
8	5	TMDS	2	110	24	52
9	5	TMDS	3	t. a.	48	Sem reação
10	5	TMDS	3	110	24	65 ^c

^aAs reações foram realizadas com 0,5 mmol de P4HB, obtido a partir de um fio de sutura cirúrgico. ^bOs rendimentos foram determinados por espectroscopia de ¹H RMN usando o mesitileno como padrão interno. ^cA reação foi realizada com 2,0 mmol de P4HB.

Quando a despolimerização foi realizada com menores quantidades tanto de catalisador como de TMDS, o 1,4-butanodiol foi obtido com rendimentos de cerca de 50%, observando-se ainda substrato por reagiu no espectro de ¹H RMN da mistura reacional (Tabela 1, entradas 6-8).

O estudo do efeito da temperatura na despolimerização do P4HB com o sistema MoO₂Cl₂(H₂O)₂/TMDS foi demonstrado pela reação realizada à temperatura ambiente que não conduziu à despolimerização do P4HB (Tabela 1, entrada 9).

Seguidamente, foi investigado o aumento de escala da reação de despolimerização do P4HB com o sistema catalítico MoO₂Cl₂(H₂O)₂/TMDS. Com este objetivo foi realizada a reação a partir de 2 mmol (0,172 g) de P4HB usando 3 equivalentes de TMDS e 5 mol% de MoO₂Cl₂(H₂O)₂ em tolueno, à temperatura de refluxo durante 24 h, obtendo-se o 1,4-butanodiol com 65% de rendimento (Tabela 1,

entrada 10). Este resultado é muito interessante, pois sugere a possível aplicação deste sistema ecológico e económico na produção do 1,4-butanodiol em escala grande a partir de resíduos de plástico, reduzindo assim o uso de recursos fósseis.

Neste trabalho foi ainda explorada a possibilidade de utilização do catalisador $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ (5 mol%) em vários ciclos catalíticos na despolimerização redutiva do P4HB efetuada com TMS em tolueno a 110°C. Este estudo foi realizado por adições sucessivas de P4HB (0,5 mmol) e TMS (3 equiv.) à mistura reacional após cada 24 horas e os rendimentos de cada ciclo catalítico foram determinados por espectroscopia de ^1H RMN, usando mesitileno com padrão interno. A análise dos resultados obtidos (Figura 18) permite concluir que este catalisador pode ser usado em pelo menos 8 ciclos catalíticos originando o 1,4-butanodiol com bons rendimentos.

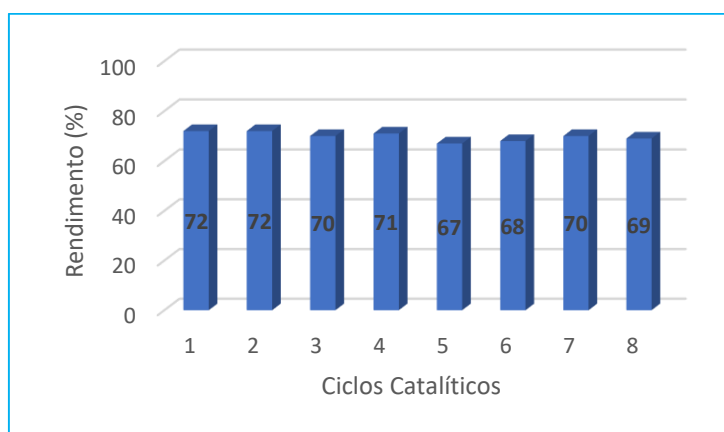


Figura 17 - Uso de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ em múltiplos ciclos catalíticos na despolimerização redutiva de P4HB.

A conversão de resíduos de plástico em 1,4-butanodiol é muito importante uma vez, que este diol tem várias aplicações na indústria nomeadamente na produção de tetra-hidrofurano (THF), plásticos, fibras elásticas, poliuretanos e resinas de revestimento. É também usado na produção de γ -butirolactona (GBL) que é utilizada na indústria eletrónica, farmacêutica e agroquímica, assim como para produção de polímeros de alto desempenho. O 1,4-butanodiol é ainda largamente utilizado como solvente e na síntese de fármacos [76], [77].

3.2 Despolimerização redutiva do PBS

Seguidamente, foi investigada a despolimerização redutiva do poliéster PBS obtido a partir de cápsulas de café Delta Q eQo (Figura 19). Estas cápsulas de café feitas de PBS são de origem biológica, obtidas a partir de cana-de-açúcar, mandioca e milho.



Figura 18 - Cápsula de café Delta Q eQo de PBS.

Com o objetivo de se encontrarem as melhores condições reacionais para a realização da despolimerização reductiva do PBS, esta reação foi testada usando diferentes quantidades de vários silanos e diferentes temperaturas. Tendo por base estudos realizados anteriormente no nosso grupo de investigação, que indicaram que a despolimerização de poliésteres contendo dois grupos ésteres em cada monômero necessita de 5 mol% do catalisador $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$, todas reações de despolimerização do PBS foram realizadas com esta quantidade de catalisador. As reações foram todas efetuadas em atmosfera ambiente.

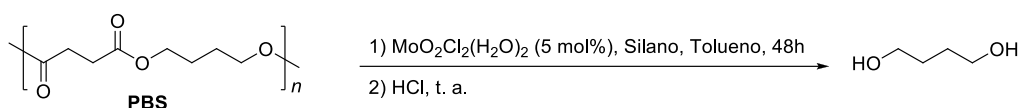
Inicialmente, a despolimerização do PBS foi investigada com o sistema catalítico $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2/\text{PMHS}$ utilizando 2 e 6 equivalentes de PMHS em tolueno, à temperatura de refluxo, tendo originado o 1,4-butanodiol com rendimentos de 48% e 72%, respetivamente, após 48 h (Tabela 2, entradas 1 e 2).

Seguidamente, a despolimerização do PBS foi testada com o sistema catalítico $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2/\text{PhSiH}_3$ (6 equiv.) tendo conduzido à formação do 1,4-butanodiol com 67% de rendimento também após 48 h (Tabela 2, entrada 3).

A eficácia do sistema catalítico $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2/\text{TMDS}$ na despolimerização do PBS, foi avaliada usando diferentes quantidades de TMDS. O melhor rendimento de 1,4-butanodiol (75%) foi obtido quando se utilizaram 6 equivalentes de TMDS em tolueno à temperatura de refluxo após 48 h (Tabela 2, entrada 4), enquanto que, quando se utilizaram 4 equivalentes de TMDS foi obtido um rendimento de 48% (Tabela 2, entrada 5). Em contraste, à temperatura ambiente, esta reação não ocorreu (Tabela 2, entrada 6), o que foi comprovado pela análise do espectro de ^1H RMN da mistura reacional onde foi possível observar a presença dos sinais pertencentes ao PBS e a ausência dos sinais correspondentes ao 1,4-butanodiol.

Para avaliar o possível aumento de escala desta reação, a despolimerização de PBS foi realizada a partir de 2 mmol (0,344 g), com o sistema catalítico $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2/\text{TMDS}$, tendo originado o 1,4-butanodiol com bom rendimento (65%) (Tabela 2, entrada 7). Este resultado é muito interessante porque sugere a possível aplicação deste sistema catalítico, barato e amigo do ambiente, na produção de 1,4-butanodiol em escala grande.

Tabela 2 - Despolimerização redutiva do PBS com o sistema catalítico $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ /Silano.^a



Entrada	Silano	Silano (equiv.)	Temperatura (°C)	Rendimento (%) ^b
1	PMHS	2	110	48
2	PMHS	6	110	72
3	PhSiH ₃	6	110	67
4	TMDS	6	110	75
5	TMDS	4	110	48
6	TMDS	6	t. a.	Sem reação
7	TMDS	6	110	69 ^c

^aAs reações foram realizadas com 0,25 mmol de PBS, obtidos a partir de uma cápsula de café Delta Q eQo. ^bOs rendimentos foram determinados por espectroscopia de ¹H RMN usando o mesitileno como padrão interno. ^cA reação foi realizada com 2,0 mmol de PBS.

3.3 Despolimerização redutiva de P4HB e PBS com o sistema KOH/PhSiH₃

Nesta tese de mestrado pretendeu-se também investigar a despolimerização redutiva dos poliésteres P4HB e PBS usando metodologias eficientes que não envolvessem o uso de catalisadores metálicos. Nolan et al. [78] desenvolveram um novo procedimento para a redução de ésteres usando o sistema KOH/PhSiH₃ obtendo os álcoois correspondentes com bons rendimentos. No entanto, este sistema nunca foi aplicado na despolimerização redutiva de resíduos de plástico. Com base no trabalho de Nolan, decidimos testar este método na despolimerização de P4HB e PBS.

A despolimerização redutiva do fio de sutura, P4HB, foi realizada com KOH (0,4 equiv.) e PhSiH₃ (3 equiv.) em tolueno, à temperatura de refluxo durante 24 h, produzindo 1,4-butanodiol com 95% (Tabela 3, entrada 1). Pela análise do espectro de ¹H RMN da mistura reacional após 24 h, foi possível observar os sinais correspondentes à formação do 1,4-butanodiol e a ausência dos sinais pertencentes ao P4HB, confirmando a despolimerização total do poliéster.

Uma reação semelhante usando apenas 2 equivalentes de PhSiH₃ também conduziu à formação de 1,4-butanodiol, mas com um rendimento inferior de 38% (Tabela 3, entrada 2). Em contraste, à temperatura ambiente, a reação não ocorreu (Tabela 3, entrada 3), mostrando o efeito da temperatura na despolimerização do P4HB com o sistema KOH/PhSiH₃.

Quanto à despolimerização redutiva do PBS, obtido da cápsula de café, esta foi realizada com o KOH (0,8 equiv.) e PhSiH₃ (6 equiv.) em tolueno, a 110°C durante 48 h, produzindo 1,4-butanodiol com 51% de rendimento (Tabela 3, entrada 4). No entanto, esta reação foi realizada apenas duas vezes, por falta de tempo, e será repetida futuramente, usando outras condições reacionais, com o objetivo de melhorar o rendimento do 1,4-butanodiol.

Tabela 3 - Despolimerização reductiva do P4HB e do PBS usando o sistema KOH/PhSiH₃.^a

Entrada	Poliéster	KOH (equiv.)	PhSiH ₃ (equiv.)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
1	P4HB	0,4	3	Refluxo	24	95 ^b
2	P4HB	0,4	2	Refluxo	24	38 ^b
3	P4HB	0,4	3	t. a.	24	Sem reação ^b
4	PBS	0,8	6	Refluxo	48	51 ^c

^aOs Rendimentos foram determinados por espectroscopia de ¹H RMN usando o mesitileno como padrão interno. ^bAs reações foram realizadas com 0,5 mmol de P4HB, obtidos a partir de um fio de sutura cirúrgico. ^cA reação foi realizada com 0,25 mmol de PBS, obtido a partir de uma cápsula de café Delta Delta Q eQo.

Esses resultados demonstram pela primeira vez a aplicabilidade do sistema KOH/PhSiH₃ na despolimerização de resíduos de plástico. Para além do excelente rendimento obtido na despolimerização do P4HB, este sistema catalítico possui ainda as vantagens de usar uma base barata e de não necessitar de um catalisador metálico.

3.4 Síntese do busulfano a partir de resíduos de plástico

O próximo objetivo desta tese de mestrado consistiu na valorização do 1,4-butanodiol, obtido a partir da despolimerização de resíduos de P4HB e PBS, na síntese de compostos com interesse para a indústria farmacêutica. Neste contexto, foi investigada a síntese do anticancerígeno busulfano, a partir de resíduos de plástico de P4HB e PBS.

Uma amostra de P4HB, obtida a partir de fio de sutura cirúrgico, foi inicialmente convertida em 1,4-butanodiol por despolimerização reductiva com o sistema catalítico MoO₂Cl₂(H₂O)₂/TMDS, seguida de hidrólise. O 1,4-butanodiol obtido foi diretamente mesilado, sem purificação adicional, por reação com cloreto de metanossulfonilo e trietilamina em diclorometano à temperatura ambiente, produzindo busulfano com um rendimento global de 42% (Figura 20). Este resultado é bastante encorajador pois poderá contribuir para a produção mais sustentável deste fármaco.

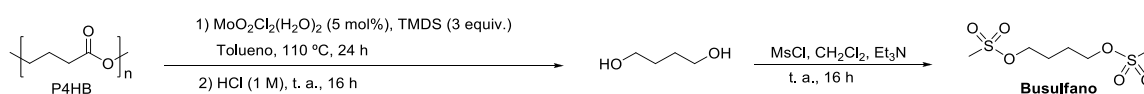


Figura 19 - Síntese do busulfano a partir de um fio de sutura cirúrgico de P4HB.

A formação do busulfano foi confirmada pela análise do seu espectro de ¹H NMR que onde são visíveis dois multipletos ~4,23 e 1,92 ppm pertencentes aos grupos CH₂ e um singlete a 3,03 ppm correspondente ao grupo CH₃. O espectro de ¹³C RMN apresenta dois sinais a δ 68,8 e 25,5 ppm correspondentes aos grupos CH₂ e outro sinal a 37,5 ppm pertencente ao grupo CH₃, confirmando também a formação deste fármaco.

Um procedimento semelhante foi também desenvolvido para a síntese do busulfano a partir de resíduos de plástico de PBS, obtido a partir uma cápsula de café Delta Q eQo, com um rendimento

global moderado de 37% (Figura 21). A formação do busulfano foi também confirmada pela análise dos seus espectros de ^1H e ^{13}C RMN do produto.

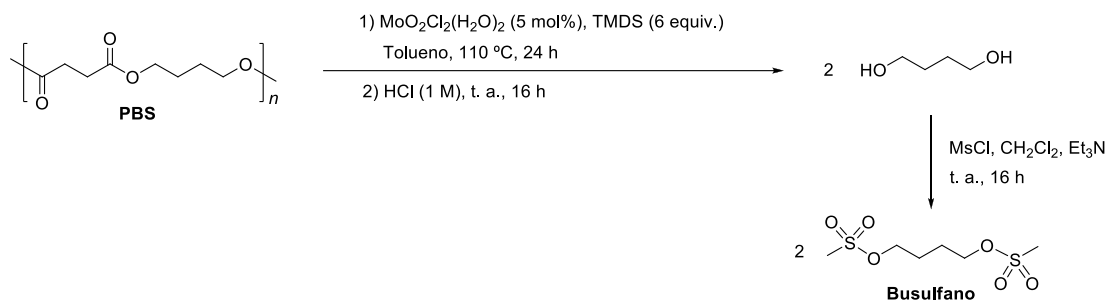


Figura 20 - Síntese do busulfano a partir do PBS obtido de uma cápsula de café Delta Q eQo.

3.5 Síntese do derivado da aspirina 1 a partir de resíduos de plástico

Nesta tese de mestrado foi ainda explorada a aplicação do 1,4-butanodiol na síntese do derivado da aspirina **1**, seguindo uma estratégia sintética semelhante à desenvolvida para a preparação do busulfano. Assim, amostras de resíduos de plástico de P4HB (fio de sutura cirúrgico) e de PBS (cápsula de café Delta Q eQo) foram despolimerizadas usando o sistema catalítico $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2/\text{TMDS}$, seguido de hidrólise ácida, originando o 1,4-butanodiol. Em seguida, este diol reagiu com o cloreto de acilo do ácido salicílico em trietilamina e diclorometano à temperatura ambiente. Esta reação originou o derivado da aspirina **1** com um rendimento global de 44% a partir de resíduos de P4HB (Figura 22).

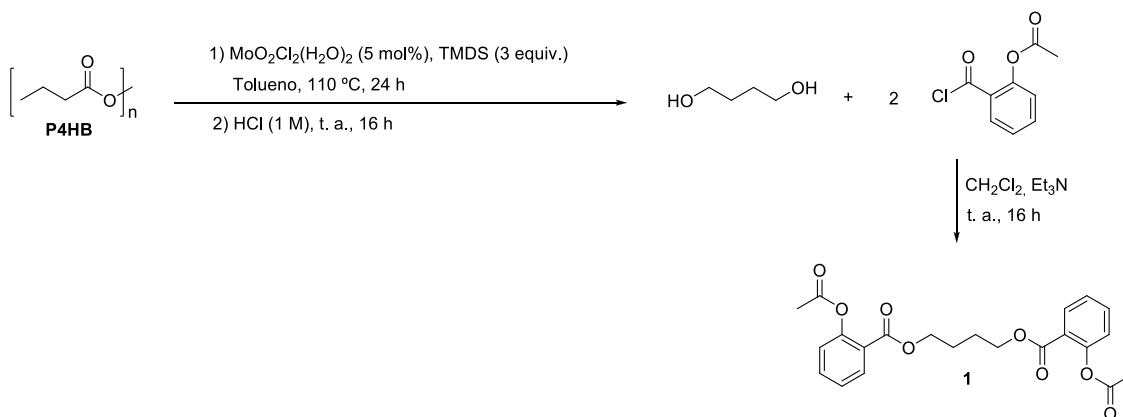


Figura 21 - Síntese do derivado da aspirina **1** a partir de resíduos de P4HB.

A formação do derivado da aspirina foi confirmada pela análise do seu espectro de ^1H RMN onde são visíveis os sinais correspondentes aos prótons aromáticos entre δ 8,00-7,30 ppm, bem como os sinais pertencentes aos grupos CH_2 a δ 4,33 e 1,88 ppm e ainda o sinal correspondente aos dois grupos CH_3 a δ 2,34 ppm.

No espectro de ^{13}C RMN deste composto é possível ver os sinais correspondentes aos grupos carbonílicos a δ 169,7 e 164,4 ppm, os sinais pertencentes os seis carbonos dos anéis aromáticos entre

δ 150,7 a 123,2 ppm, os carbonos dos grupos CH₂ a δ 64,5 e 25,4 ppm e ainda o sinal correspondente ao CH₃ dos grupos acetilo a δ 21,0 ppm.

De forma análoga, o derivado da aspirina **1** foi sintetizado a partir de resíduos de plástico de PBS, com um rendimento global de 43% (Figura 23).

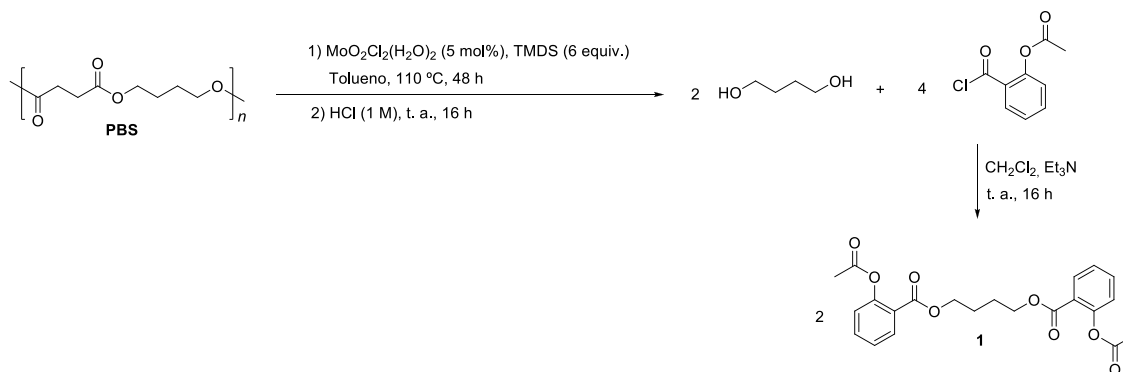


Figura 22 - Síntese do derivado da aspirina **1** a partir de resíduos de PBS.

O derivado da aspirina **1** contém duas unidades estruturais semelhantes à da aspirina ligadas pela cadeia do 1,4-butanodiol. A presença destas duas unidades poderá contribuir para aumentar a atividade farmacológica deste composto comparativamente à da aspirina.

A utilização do 1,4-butanodiol, obtido da despolimerização dos resíduos de plástico P4HB e PBS, na síntese do busulfano e do derivado da aspirina **1**, para além de contribuir de uma forma inovadora para a valorização de resíduos destes plásticos, poderá também contribuir para a síntese de compostos com interesse para a indústria farmacêutica de uma forma mais sustentável.

Outro objetivo inicial desta tese de mestrado consistia na utilização desta estratégia sintética inovadora para a preparação de outros compostos semelhantes, mas contendo unidades estruturais de outros fármacos como, por exemplo, o naproxeno, flurbiprofeno e ibuprofeno. Assim, por reação entre o 1,4-butanodiol, obtido a partir da despolimerização reductiva do P4HB e PBS, com os cloretos de acilo do naproxeno, flurbiprofeno e ibuprofeno seria possível obter os compostos **2**, **3** e **4**, respetivamente (Figura 24). Em virtude do curto período de tempo em que a parte experimental desta tese de mestrado foi realizada, em consequência da pandemia provocada pela Covid-19, não foi possível realizar a síntese destes compostos. No entanto, é igualmente importante realçar a aplicabilidade desta estratégia sintética para a valorização dos resíduos de plástico e sua aplicação na indústria farmacêutica.

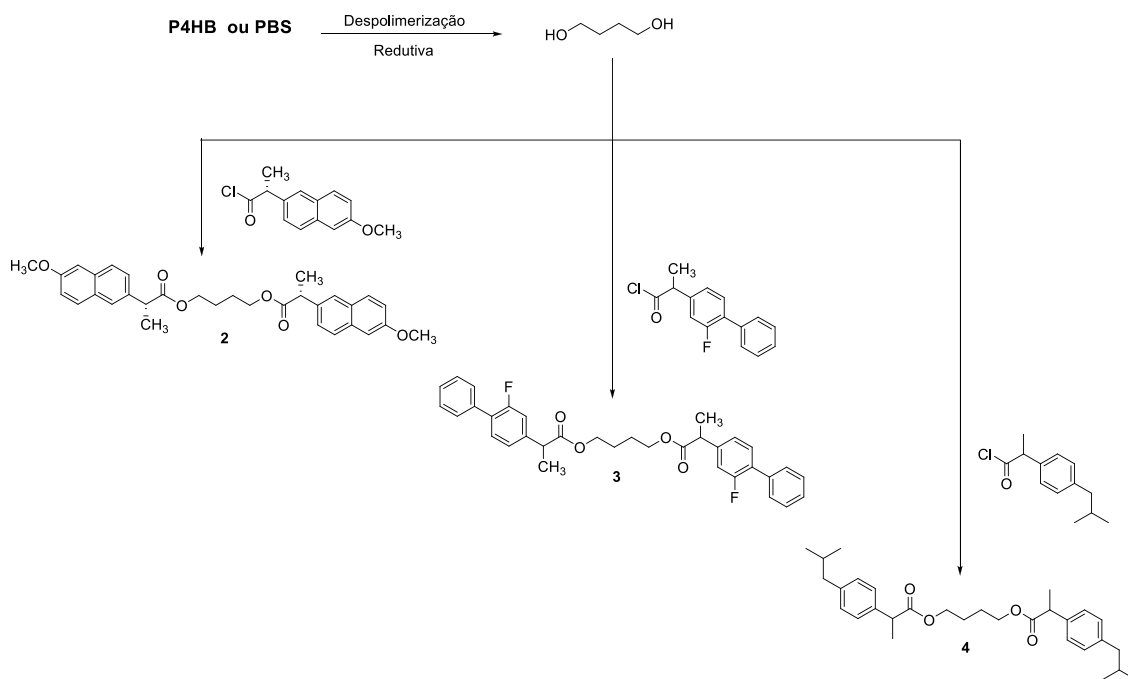


Figura 23 - Síntese proposta para a preparação dos compostos **2**, **3** e **4** a partir de resíduos de P4HB e PBS.

4. Conclusão

Na presente dissertação foi inicialmente estudada pela primeira vez a despolimerização redutiva dos poliésteres alifáticos P4HB e PBS. Inicialmente, a despolimerização destes poliésteres foi realizada com o sistema catalítico $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ /silano, que possui a vantagem de usar um catalisador que se destaca por ser barato, ecológico, estável ao ar e de fácil preparação. Os silanos usados como agentes redutores foram PhSiH_3 , $(\text{EtO})_2\text{MeSiH}$, PMHS (polimetil-hidrossiloxano) e TMDS (1,1,3,3-tetrametildissiloxano). Todas as reações foram realizadas em atmosfera ambiente.

Os resultados obtidos demonstraram que o sistema catalítico $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ /TMDS foi bastante eficiente tanto na despolimerização redutiva do P4HB como na despolimerização do PBS, originando o 1,4-butanodiol com 72% e 75% de rendimento, respectivamente. Este sistema catalítico, para além de utilizar um catalisador barato, ecológico e estável ao ar, utiliza o TMDS que é também um agente redutor ecológico, barato, não tóxico e estável ao ar.

Verificou-se ainda que foi possível utilizar o catalisador $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ em pelo menos 8 ciclos catalíticos na despolimerização redutiva de P4HB, originando o 1,4-butanodiol com bons rendimentos, usando o TMDS como agente redutor.

Posteriormente, foi também investigada pela primeira vez a aplicação do sistema $\text{KOH}/\text{PhSiH}_3$ na despolimerização redutiva de resíduos de plástico, nomeadamente na despolimerização de P4HB e de PBS. Este sistema tem a vantagem de não utilizar um catalisador metálico e permitir a despolimerização do P4HB com excelente rendimento (95%). Outra vantagem deste sistema consiste na utilização do KOH que é uma base barata. Contudo, o sistema $\text{KOH}/\text{PhSiH}_3$ não foi tão eficiente na despolimerização redutiva do PBS, originando o 1,4-butanodiol com apenas 51% de rendimento. No entanto, esta reação foi realizada apenas duas vezes, por falta de tempo, e será repetida futuramente, usando estas e outras condições reacionais, com o objetivo de se melhorar o rendimento deste diol.

Nesta tese de mestrado foi ainda desenvolvida a primeira metodologia para a síntese de um fármaco, o anticancerígeno busulfano, a partir da despolimerização redutiva de resíduos de plástico de P4HB e PBS, com rendimentos globais moderados de 42% e 37%, respectivamente. Estes resultados para além de serem extremamente inovadores, são também bastante encorajadores. Esta metodologia abre, portanto, uma nova área de pesquisa quer para a valorização dos resíduos de plástico, quer para a síntese mais sustentável de fármacos, permitindo que a indústria farmacêutica torne os seus processos mais ecológicos e económicos, contribuindo desta forma para diminuição da utilização de matérias-primas de origem fóssil.

Finalmente, nesta dissertação foi ainda sintetizado o derivado da aspirina **1**, a partir da despolimerização redutiva de resíduos de plástico de P4HB e de PBS, com rendimentos globais moderados de 44% e 43%, respectivamente. A síntese deste derivado, que contém duas unidades de aspirina na sua estrutura, poderá contribuir para o aumento da atividade farmacológica da aspirina.

Os bons resultados obtidos da utilização dos sistemas $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ /TMDS e $\text{KOH}/\text{PhSiH}_3$ na despolimerização redutiva de resíduos de P4HB e PBS, bem como a estratégia sintética inovadora para a preparação do fármaco busulfano e do derivado da aspirina **1**, sugerem a continuação da investigação

destes tópicos. Assim, relativamente às perspetivas de trabalhos futuros podem ser considerados os seguintes aspetos:

- i. Aplicação do sistema KOH/PhSiH₃ na despolimerização de outros resíduos de plástico.
- ii. Desenvolver metodologias de despolimerização redutiva de resíduos de plástico utilizando catalisadores heterogéneos.
- iii. Estudar a aplicação de outros catalisadores homogéneos, que sejam ecológicos, baratos e estáveis ao ar, na síntese do busulfano a partir de resíduos de plástico.
- iv. Investigar a aplicação de catalisadores heterogéneos na síntese do busulfano a partir de resíduos de plásticos.
- v. Aplicar a estratégia sintética utilizada para a preparação do derivado da aspirina **1** na síntese de outros compostos semelhantes a partir de vários fármacos, nomeadamente, a partir do naproxeno, ibuprofeno e flurbiprofeno.

Um artigo com base nos resultados obtidos nesta tese de mestrado está a ser presentemente redigido para ser submetido a uma revista científica internacional da especialidade.

5.Referências Bibliográficas

- [1] Pulluaim, R. "Plastic", *ChemicalSafetyFacts*, 2014, <https://www.chemicalsafetyfacts.org/plastics/> (Acedido em 05/08/2021)
- [2] Celis, E. J., Espejo W., Paredes-Osses, E, Contreras, A. S., Chiang, G., Bahamonde, P., "Plastic residues produced with confirmatory testing for COVID-19: Classification, quantification, fate, and impacts on human health", *Science of the Total Environment*, 2021, 760, 144167. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.144167.
- [3] Martin, P. D., Williams, F. S., "Medical applications of poly-4-hydroxybutyrate: a strong flexible absorbable biomaterial", *Biochemical Engineering Journal*, 2003, 16, 97-105. DOI: 10.1016/S1369-703X(03)00040-8.
- [4] Utsunomia, Camila., Ren, Q., Mandred, Z., "Poly(4-Hydroxybutyrate): Current State and Perspectives", *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2020, 8, 257. DOI:10.3389/FBIOE.2020.00257.
- [5] Keridou, I., Franco, L., del Valle, J. L., Martínez, C. J., Funk, L., Turon, P., Puiggali, J., "Hydrolytic and enzymatic degradation of biobased poly(4-hydroxybutyrate) films. Selective etching of spherulites", *Polymer degradation and Stability*, 2021, 183, 109451. DOI: [10.1016/j.polymdegradstab.2020.109451](https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2020.109451).
- [6] Su, S., Kopitzky, R., Tolga, S., Kabasci, S., "Polylactide (PLA) and Its Blends with Poly(butylene succinate) (PBS): A Brief Review", *Polymers*, 2019, 11, 1193. DOI: 10.3390/polym11071193.
- [7] Wise Guy Report, "Polibutileno Succinato (PBS) Segmentação de Mercado, Aplicação, Análise de Mercado e Tecnologia Relatório de Pesquisa 2025", *iCrowdNewswire*, 2019, <https://icrowdpt.com/2019/02/28/polibutileno-succinato-pbs-segmentacao-de-mercado-aplicacao-analise-de-mercado-e-tecnologia-relatorio-de-pesquisa-2025/>. (Acedido em 04/05/2021)
- [8] Geyer, R., Jambeck, R. J., Law, L. K., "Production, use, and fate of all plastics ever made", *Science Advances*, 2017, 3, e1700782. DOI: 10.1126/sciadv.1700782.
- [9] Coates, W. G., Getzler. L. Y. D. Y. "Chemical recycling to monomer for an ideal, circular polymer economy", *Nature Reviews Materials*, 2020, 5, 501-516. DOI : 10.1038/s41578-020-0190-4.
- [10] Thiounn, T., Smith, C. R., "Advances and approaches for chemical recycling of plastic waste", *Journal of Polymer Science*, 2020, 58, 1347-1364. DOI: 10.1002/pol.20190261.

- [11] Dijkstra, H., Beukering, V. P., Brouwer, R. "Business models and sustainable plastic management: A systematic review of the literature", *Journal of Cleaner Production*, 2020, 258, 120967. DOI: 10.1016/j.jclepro.2020.120967.
- [12] Chamas, A, Moon, H., Zheng, J., Qiu, Y., Tabassum, T., Jang, H. J., Abu-Omar, M., Scott, L. S., Suh, S. "Degradation Rates of Plastics in the Environment", *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2020, 8, 3494-3511. DOI: 10.1021/acssuschemeng.9b06635.
- [13] Delaney, P. "How Long It Takes for Some Everyday Items to Decompose.", *Down2Earth Materials*, 2013. <https://www.down2earthmaterials.ie/2013/02/14/decompose/> (Acedido em 15/05/2020)
- [14] North, J. E., Halden, U. R. "Plastics and Environmental Health: The Road Ahead", *Reviews on Environmental Health*, 2013, 28, 1-8. DOI: 10.1515/reveh-2012-0030.
- [15] Smith, M., Love, C. D., Rochman, M. C., Neff, A. R. "Microplastics in Seafood and the Implications for Human Health", *Current Environmental Health Reports*, 2018, 5, 375-386. DOI: 10.1007/s40572-018-0206-z.
- [16] Alabi, A. O., Ologbonjaye, I. K., Awosolu, O., Alalade, E. O. "Public and Environmental Health Effects of Plastic Wastes Disposal: A Review", *Journal of Toxicology and Risk Assessment*, 2019, 5, 021. DOI: 10.23937/2572-4061.1510021.
- [17] Costa, D. P. J., Rocha-Santos, T., Duarte, C. A. "The environmental impacts of plastics and microplastics use, waste and pollution: EU and national measures", *European Parliament*, 2020. [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2020/658279/IPOL_STU\(2020\)658279_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2020/658279/IPOL_STU(2020)658279_EN.pdf). (Acedido em 15/05/2020)
- [18] Gewert, B., Plassman, M. M., MacLeod, M. "Pathways for degradation of plastic polymers floating in the marine environment", *Environmental Science: Processes & Impacts*, 2015, 17, 1513-1521. DOI: 10.1039/C5EM00207A .
- [19] Chae, Y., An, Y.J. "Current research trends on plastic pollution and ecological impacts on the soil ecosystem: A review", *Environ Pollut.*, 2018, 240, 387-395. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.05.008.
- [20] Wang, J., Peng, C., Li, H., Zhang, P., Liu, X. "The impact of microplastic-microbe interactions on animal health and biogeochemical cycles: A mini-review", *Science of the Total Environment*, 2021, 773, 145697. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.145697.

- [21] European Bioplastics, Bioplastics-Facts and Figures (European Bioplastics 2017) http://docs.european-bioplastics.org/publications/EUBP_Facts_and_Figures.pdf (Acedido em 20/04/21)
- [22] Haider, T. P., Völker, C., Kramm J., Landfester K., Wurm, R. F. "Plastics of the Future? The Impact of Biodegradable Polymers on the Environment and on Society", *Angewandte Chemie International Edition*, 2018, 58, 50-62. DOI: 10.1002/anie.201805766.
- [23] Ahmed, T., Shahid, M., Azeem, F., Rasul, I., Shah, A. A., Noman, M., Hamed, A., Manzoor., Manzoor, I., Muhammad, S. "Biodegradation of plastics: current scenario and future prospects for environmental safety", *Environmental Science and Pollution Research*, 2018, 25, 7287-7298. DOI: 10.1007/s11356-018-1234-9.
- [24] Kawai, F., Kawabata, T., Oda, M. "Current knowledge on enzymatic PET degradation and its possible application to waste stream management and other fields", *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2019, 103, 4253-4268. DOI: 10.1007/s00253-019-09717-y.
- [25] Danso, D., Chow, J., Streit, R. W. "Plastics: Environmental and Biotechnological Perspectives on Microbial Degradation", *Applied and Environmental Microbiology*, 2019, 85, e01095-19. DOI: 10.1128/AEM.01095-19.
- [26] Oliveira, J., Belchior, A., Silva, D. V., Rotter, A., Petrovski, Z., Almeida, L. P., Lourenço, D. N., Gaudêncio P. S. "Marine Environmental Plastic Pollution: Mitigation by Microorganism Degradation and Recycling Valorization", *Frontiers in Marine Science*, 2020, 7, 567126. DOI: 10.3389/fmars.2020.567126.
- [27] Garrido, J., Sáez, J., Armesto, I. J., Espada, M.A., Silva, D., Goikoetxea, J., Arrillaga, A., Lekube, B. "3D printing as an enabling technology to implement maritime plastic Circular Economy", *Procedia Manufacturing*, 2020, 51, 635-641. DOI: 10.1016/j.promfg.2020.10.089.
- [28] Parker, L. "The world's plastic pollution crisis explained", *National Geographic*, 2019, <https://www.nationalgeographic.com/environment/article/plastic-pollution> (Acedido em 17/02/2021)
- [29] Kee, H. S., Chiongson, V. B. J., Saludes, P. J., Vigneswari, S., Ramakrishna, S., Bhubalan, K. "Bioconversion of agro-industry sourced biowaste into biomaterials via microbial factories - A viable domain of circular economy", *Environmental Pollution*, 2021, 271, 116311. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.116311.

- [30] Jehanno, C., Pérez-Madrugal, M. M., Demarteau, J., Sardon, H., Dove, P. A. "Organocatalysis for depolymerisation", *Polymer Chemistry*, 2019, 10, 172-186. DOI: 10.1039/C8PY01284A.
- [31] Schwarz, E. A., Ligthart, N. T., Bizarro, G. D., Wild, D. P., Vreugdenhil, B., Harmelen, V. T. "Plastic recycling in a circular economy; determining environmental performance through an LCA matrix model approach", *Waste Management*, 2021, 121, 331-342.
DOI: 10.1016/j.wasman.2020.12.020.
- [32] Rahimi, A., García, M. J. "Chemical recycling of waste plastics for new materials production", *Nature Reviews Chemistry*, 2017, 1, 0046. DOI: 10.1038/s41570-017-0046.
- [33] Hong, M., Chen, -X. Y. E. "Chemically recyclable polymers: a circular economy approach to sustainability", *Green Chemistry*, 2017, 19, 3692-3706. DOI: 10.1039/C7GC01496A.
- [34] Lu, -B. X., Liu, Y., Zhou, H. "Learning Nature: Recyclable Monomers and Polymers", *Chemistry – A European Journal*, 2018, 24, 11255-11266. DOI: 10.1002/chem.201704461.
- [35] Tang, X., Chen, -X. Y. E. "Toward Infinitely Recyclable Plastics Derived from Renewable Cyclic Esters", *Chem*, 2019, 5, 284-312. DOI: 10.1016/j.chempr.2018.10.011.
- [36] Tang, H., Li, N., Li, G., Wang, A., Cong, Y., Xu, G., Wang, X., Zhang, T. "Synthesis of gasoline and jet fuel range cycloalkanes and aromatics from poly(ethylene terephthalate) waste", *Green Chemistry*, 2019, 21, 2709-2719. DOI: 10.1039/C9GC00571D.
- [37] Kim, T. H., Kim, G. J., Cha, G. H., Kang, J. M., Lee, S. H., Khang, U. T., Yun, J. E., Lee, H. D., Song, K. B., Park, J. S., Joo, C. J., Kim, J. L. "Biological Valorization of Poly(ethylene terephthalate) Monomers for Upcycling Waste PET", *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2019, 7, 19396-19406. DOI: 10.1021/acssuschemeng.9b03908.
- [38] Fukushima, K., Jones, O. G., Horn, W. H., Rice, E. J., Kato, T., Hedrick, L. J. "Formation of bis-benzimidazole and bis-benzoxazole through organocatalytic depolymerization of poly(ethylene terephthalate) and its mechanism", *Polymer Chemistry*, 2020, 11, 4904-4913. DOI: 10.1039/D0PY00436G.
- [39] Vollmer, I., Jenks, F. J. M., Roelands, P. C. M., White, J. R., Harmelen, v. T., Wild, d. P., Laan, d. v. P. G., Meirer, F., Keurentjes, F. T. J., Weckhuysen, M. B. "Beyond Mechanical Recycling: Giving New Life to Plastic Waste", *Angewandte Chemie International Edition*, 2020, 59, 15402-15423. DOI: 10.1002/anie.201915651.

- [40] Miandad, R., Rehan, M., Barakat, M., Aburizaiza, A., Khan, H., Ismail, I., Dhavamani, J., Gardy, J., Hassanpour, A., Nizami, -S. A. "Catalytic pyrolysis of plastic waste: Moving toward pyrolysis based biorefineries", *Frontiers in Energy Research*, 2019, 7, 1-27. DOI: 10.3389/fenrg.2019.00027.
- [41] Geyer, B., Lorenz, G., Kandelbauer, A. "Recycling of poly (ethylene terephthalate)-A review focusing on chemical methods", *EXPRESS Polymer Letters*, 2016, 10, 559-586. DOI: 10.3144/expresspolymlett.2016.53.
- [42] McKeown, P., Jones, D. M. "The Chemical Recycling of PLA: A Review", *Sustainable Chemistry*, 2020, 1, 1-22. DOI: 10.3390/suschem1010001.
- [43] Ügdüler, S., Geem, V. M. K., Denolf, R., Roosen, M., Mys, N., Ragaert, K., Meester, D. S. "Towards closed-loop recycling of multilayer and coloured PET plastic waste by alkaline hydrolysis", *Green Chemistry*, 2020, 22, 5376-5394. DOI: 10.1039/D0GC00894J.
- [44] Yue, F. Q., Xiao, F. L., Zhang, L. M., Bai, F. X. "The Glycolysis of Poly(ethylene terephthalate) Waste: Lewis Acidic Ionic Liquids as High Efficient Catalysts", *Polymers*, 2013, 5, 1258-1271. DOI: 10.3390/polym5041258.
- [45] Sharma, V., Shrivastava, P., Agarwal, D. D. "Degradation of PET-bottles to monohydroxyethyl terephthalate (MHT) using ethylene glycol and hydrotalcite", *Journal of Polymer Research*, 2015, 22, 241. DOI: 10.1007/s10965-015-0884-2.
- [46] Musale, M. R., Shukla, R. S. "Deep eutectic solvent as effective catalyst for aminolysis of polyethylene terephthalate (PET) waste", *International Journal of Plastics Technology*, 2016, 20, 106-120. DOI: 10.1007/s12588-016-9134-7.
- [47] Jamdar, V., Kathalewar, M., Sabnis, A. "Glycolytic depolymerization of PET waste using MP-diol and utilization of recycled product for UV-curable wood coating", *Journal of Coatings Technology and Research*, 2018, 15, 259-270. DOI: 10.1007/s11998-017-9992-8.
- [48] Hoang, C. N., Le, T. T. N., Hoang, Q. D. "Glycolysis of poly(ethylene terephthalate) waste with diethyleneglycol under microwave irradiation and ZnSO₄center dot7H(2)O catalyst", *Polymer Bulletin*, 2019, 76, 23-34. DOI: 10.1007/s00289-018-2369-z.
- [49] Esquer, R., García, J. J. "Metal-catalysed Poly(Ethylene) terephthalate and polyurethane degradations by glycolysis", *Journal of Organometallic Chemistry*, 2019, 902, 120972. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2019.120972.

- [50] Kang, J. M., Yu, J. H., Jegal, J., Kim, S. H., Cha, G. H. "Depolymerization of PET into Terephthalic Acid in Neutral Media Catalyzed by the ZSM-5 Acidic Catalyst", *Chemical Engineering Journal*, 2020, 398, 125655. DOI: 10.1016/j.cej.2020.125655.
- [51] Fuentes, A. C., Gallegos, V. M., García, R. J., Sambeth, J., Peluso, A. M. "Catalytic glycolysis of poly (ethylene terephthalate) using zinc and cobalt oxides recycled from spent batterie", *Waste and Biomass Valorization*, 2020, 11, 4991-5001. DOI: 10.1007/s12649-019-00807-6.
- [52] Wang, L., Nelson, A. G., Toland, J., Holbrey, D. J. "Glycolysis of PET Using 1,3-Dimethylimidazolium-2-Carboxylate as an Organocatalyst", *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2020, 8, 13362-13368. DOI: 10.1021/acssuschemeng.0c04108.
- [53] Demarteau, J., Olazabal, I., Jehanno, C., Sardon, H. "Aminolytic upcycling of poly(ethylene terephthalate) wastes using a thermally-stable organocatalyst", *Polymer Chemistry*, 2020, 11, 4875-4882. DOI: 10.1039/D0PY00067A.
- [54] Pham, D. D., Cho, J. "Low-energy catalytic methanolysis of poly(ethyleneterephthalate)", *Green Chemistry*, 2021, 23, 511-525. DOI: 10.1039/D0GC03536J.
- [55] Fernandes, C. A., Romão, C. C. "A novel method for the reduction of sulfoxides and pyridine N-oxides with the system silane/MoO₂Cl₂", *Tetrahedron*, 2006, 62, 9650-9654. DOI: 10.1016/j.tet.2006.07.077.
- [56] Fernandes, C. A., Romão, C. C. "Reduction of sulfoxides with boranes catalyzed by MoO₂Cl₂", *Tetrahedron*, 2007, 48, 9176-9179. DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.10.106.
- [57] Fernandes, C. A., Fernandes, R., Romão, C. C., Royo, B. "[MoO₂Cl₂] as catalyst for hydrosilylation of aldehydes and ketones", *Chemical Communications*, 2005, 213-214. DOI: 10.1039/b414145h.
- [58] Fernandes, C. A., Fernandes, A. T. "Dioxomolybdenum Complexes as Excellent Catalysts for the Deoxygenation of Aryl Ketones to Aryl Alkenes", *ChemCatChem*, 2015, 7, 3503-3507. DOI: 10.1002/cctc.201500560.
- [59] Sousa, A. C. S., Fernandes, A. T., Fernandes, C. A. "Highly Efficient Deoxygenation of Aryl Ketones to Arylalkanes Catalyzed by Dioxidomolybdenum Complexes", *European Journal of Organic Chemistry*, 2016, 3109-3112. DOI: 10.1002/ejoc.201600441.
- [60] Fernandes, C. A., Romão, C. C. "Silane/MoO₂Cl₂ as an efficient system for the reduction of esters", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2006, 253, 96-98.

DOI: 10.1016/j.molcata.2006.03.006.

- [61] Nunes, S. F. B., Oliveira, C. M., Fernandes, C. A. "Dioxomolybdenum complex as an efficient and cheap catalyst for the reductive depolymerization of plastic waste into value-added compounds and fuels", *Green Chemistry*, 2020, 22, 2419-2425. DOI: 10.1039/C9GC04206G.
- [62] Fernandes, C. A. "Reductive Depolymerization of Plastic Waste Catalyzed by $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ ", *ChemSusChem*, 2021, 14, 4228-4233. DOI: 10.1002/cssc.202100130.
- [63] Vieira, V. R. J., "Análise da Sustentabilidade nas Cadeias de Abastecimento Farmacêuticas", Dissertação de Mestrado, Instituto Superior Técnico, 2015.
- [64] Carroll Jr, F. W. "Advancing sustainability in the pharmaceutical industry", *Chemical & Engineering News*, 2020, 98, 17.
<https://cen.acs.org/acs-news/comment/Advancing-sustainability-pharmaceutical-industry/98/i17>
(Acedido em 15/04/21)
- [65] Greenwood, M. "How is Sustainability Incorporated into Pharmaceutical Packaging?", *News Medical*, 2021.
<https://cen.acs.org/acs-news/comment/Advancing-sustainability-pharmaceutical-industry/98/i17>
(Acedido em 15/04/21)
- [66] Nicholson, D. "Sustainability in pharmaceutical industry practices: The role of a QMS", Ideagen, 2020.
<https://www.ideagen.com/thought-leadership/blog/sustainability-in-pharmaceutical-industry-practices-the-role-of-a-qms>. (Acedido em 15/04/21)
- [67] Martin, J. "Improving Sustainability in Pharmaceutical Manufacturing", *Pharmaceutical Processing World*, 2016. <https://www.pharmaceuticalprocessingworld.com/improving-sustainability-in-pharmaceutical-manufacturing/> (Acedido em 15/04/21)
- [68] Caetano, T. A. J., Fernandes, C. A. "One-pot synthesis of amines from biomass resources catalyzed by $HReO_4$ ", *Green Chemistry*, 2018, 20, 2494–2498. DOI: 10.1039/C8GC00915E.
- [69] Isca, S. M. V., Fernandes, C. A. "Direct synthesis of α -aminophosphonates from biomass resources catalyzed by $HReO_4$ ", *Green Chemistry*, 2018, 20, 3242–3245. DOI: 10.1039/C8GC01343H.

- [70] European Medicines Agency, Bussulfano Resumo das Características do Medicamento, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/busulfan-fresenius-kabi-epar-product-information_pt.pdf (Acedido em 15/04/2021)
- [71] Puyo, S., Montaudon, D., Pourquoi, P. "From old alkylating agents to new minor groove binders", *Oncology Hematology*, 2014, 89, 43-61. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.006.
- [72] Sha, J., Cao, Z., Huang, Z., Gong, Y., Wan, Y., Sun, R., He, H., Jiang, G., Li, Y., Li, T., Ren, B. "Solid-liquid phase equilibrium of busulfan in fifteen pure solvents: Solubility determination, solvent effect, model correlation and thermodynamic analysis", *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 2021, 154, 106328. DOI: 10.1016/j.jct.2020.106328.
- [73] Patel, R., Prasanna, T. "Busulfan", *StatPearls*, 2021.
https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/18732#ref_7803883
(Acedido 06/10/2021)
- [74] Shunting, Y., Wenchao, L., Haiying, Z., Xiaojun, Q., Lianwen, W., Tao, W. "*Busulfan injection and preparation method thereof*" (CN Patent No. 104546698A), China Resources Double Crane, 2014.
<https://patents.google.com/patent/CN104546698A/en>
- [75] Arnáiz, F. J., Aguado, R., Pedrosa, M. R., De Cian, A., "Addition compounds of dichlorodioxomolybdenum (VI) with sulfoxides. Molecular structure of $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{Me}_2\text{SO})_2]$ ", *Inorganica chimica acta*, 2003, 347, 33-40. DOI: doi.org/10.1016/S0020-1693(02)01434-2.
- [76] Lee, A. J., Ahn, H. J., Lee, Y. S. ".15 - Organic Acids: Succinic and Malic Acids", *Comprehensive Biotechnology (Third Edition)*, 2019, 3, 172-187.
DOI: 10.1016/B978-0-444-64046-8.00159-2
- [77] World Health Organization, *1,4-Butanediol (1,4 BD) Critical Review Report Agenda item 4.4*, 2014.
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4_4_Review.pdf (Acedido em 07/10/2021)
- [78] Fernandez-Salas, A. J., Manzini, S., Nolan, P. S. "Facile and efficient KOH-catalysed reduction of esters and tertiary amides", *Chemical Communications*, 2013, 49, 9758-9760.
DOI: 10.1039/C3CC45930F.