

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**Reações de Fotooxigenação de Pinenos em
Pinocarvonas, *trans*-pinocarveóis e Mirtenal: Uma
abordagem em Regime de Fluxo Contínuo**

Thiago Izidoro Silva Santos*

Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do título de
MESTRE EM QUÍMICA, na área de
concentração QUÍMICA ORGÂNICA.

Orientador: Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira

*Bolsista CNPq

São Carlos – SP

2022

Reações de Fotooxigenação de Pinenos em Pinocarvonas, *trans*-pinocarveóis e Mirtenal: Uma abordagem em Regime de Fluxo Contínuo

Thiago Izidoro Silva Santos*

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE EM QUÍMICA, na área de concentração QUÍMICA ORGÂNICA.

Orientador: Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira

*Bolsista CNPq

São Carlos – SP

2022

Izidoro Silva Santos, Thiago

Reações de fotooxigenação de pinenos em pinocarvonas, trans-pinocarveióis e mirtural: uma abordagem em fluxo contínuo. / Thiago Izidoro Silva Santos -- 2022. 124f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Carlos, campus São Carlos, São Carlos

Orientador (a): Kleber Thiago de Oliveira

Banca Examinadora: Kleber Thiago de Oliveira, Rodrigo Octavio Mendonça Alves de Souza, Marcio Weber Paixão
Bibliografia

1. Síntese em fluxo contínuo. 2. Fotooxigenação. 3. Escalonamento. I. Izidoro Silva Santos, Thiago. II. Título.

Ficha catalográfica desenvolvida pela Secretaria Geral de Informática (SIn)

DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

Bibliotecário responsável: Ronildo Santos Prado - CRB/8 7325



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Química

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Thiago Izidoro Silva Santos, realizada em 18/04/2022.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira (UFSCar)

Prof. Dr. Rodrigo Octavio Mendonça Alves de Souza (UFRJ)

Prof. Dr. Márcio Weber Paixão (UFSCar)

“Recuso-me a aceitar que o homem seja um mero fardo de despojo jogado ao rio da vida, incapaz de influenciar os eventos que o rodeia”

Martin Luther King Jr

Ganhador do prêmio Nobel da paz

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por todas as oportunidades que me foram oferecidas durante a vida.

Aos Meus Pais, Luiz Izidoro Santos e Maria Rozilda da Silva Noronha, por me proporcionarem todo o amor do mundo e conselhos valiosos durante todo o tempo que estivemos juntos.

Aos meus tios, Maria Soledade da Silva Costa e José de Anchieta Costa por sempre acreditarem no meu potencial, por me apoiarem e me incentivarem nos momentos mais difíceis, permitindo que eu alcançasse novos horizontes. Se eles não tivessem aparecido no meu caminho, nada disso seria possível de ser realizado, pois foi o seu trabalho e dedicação que possibilitaram o alicerce para a minha formação acadêmica e moral.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira, pela orientação, ensinamentos, paciência e compreensão durante todo o mestrado. Obrigado por todos os ensinamentos grandiosos tanto profissionais como pessoais, nesse caminho acadêmico. O senhor contribuiu para minha formação acadêmica, profissional e pessoal, serei sempre grato por todos os ensinamentos.

Agradeço ao Professor Timothy J. Brocksom, que esteve presente durante atividades do grupo, dando excelentes conselhos, contribuindo para a formação de toda a equipe.

Aos meus colegas de laboratório, pela inspiração com suas posturas e comprometimento com o trabalho desenvolvido e pela ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Um agradecimento especial precisa ser dedicado ao estudante de IC, Gabriel S. R. Hiroshi, que foi fundamental para a execução deste trabalho ao dividir comigo as tarefas dos experimentos aqui reportados. Durante a pandemia de COVID-19 esta foi uma estratégia adotada pelo nosso orientador, Prof. Kleber, colocando ambos para se dedicar ao mesmo projeto com o objetivo de dar fluência ao trabalho em função das muitas restrições de acesso e horários impostas pelas condições sanitárias e pela UFSCar. É preciso dizer que o trabalho experimental aqui apresentado foi desenvolvido a 4 mãos.

A todos os meus irmãos e amigos que, estando perto ou distante, se fizeram presente, fazendo com que a esperança de dias melhores estivesse sempre me acompanhando.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química, pela oportunidade de desenvolver este trabalho.

À FAPESP por custear quase toda a pesquisa desenvolvida nesta dissertação.
Ao CNPq, pela ajuda financeira em forma de bolsa de mestrado.

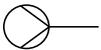
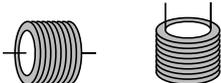
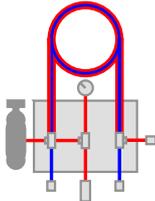
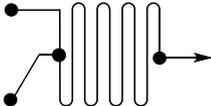
LISTA DE SIGLAS

ACN	Acetonitrila
AMV	Ácido mevalónico
ATP	Trifosfato de adenosina
Ac ₂ O	Anidrido acético
AZADO ⁺ BF ₄ ⁻	Tetrafluoroborato de 2-azaadamantano-N-oxoamônio
ACN	Acetonitrila
BPR	(<i>Back Pressure Regulator</i>),
BaMnO ₄	Manganato de bário
C	Concentração
CFL	Lâmpadas fluorescentes
CG	Cromatografia a gás
C ₈ F ₁₇ SeO ₂ H	Perfluorooctilselenínico
d	Distância entre eletrodos
D	Diâmetro interno do canal
DEPT-135	Distortionless enhancement by polarization transfer – angle 135°.
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMAPP	Dimetilalil PP
E	Enzima
EC	Economia Circular
HOMO	<i>Highest occupied molecular orbital.</i>
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
IFA	Ingredientes Farmacêuticos Ativos
IPP	Isopentenil PP
IPCC	Painel Intergovernamental sobre Mudanças Climáticas

KMD	Kornblum–DeLaMare
I	Caminho ótico
L	Comprimento do canal
LED	Diodo emissor de luz
LUMO	<i>Lowest unoccupied molecular orbital</i>
LQBO	Laboratório de Química Bio-orgânica
LiNEt ₂	Diisopropilamideto de lítio
MMPP·6H ₂ O	Monoperoxiftalato hexaidratado de magnésio
MEP	2-C-metil-d-eritritol-4-fosfato
MoO ₄ ²⁻	Molibdato
MnO ₂	Óxido de manganês
N	Número de canais conectados em paralelo
n _{prod}	Reagentes convertidos
R _{drop}	Resistência ôhmica do eletrólito
RMN	Ressonância magnética nuclear
SET	Transferência de um elétron
SeO ₂	Dióxido de selênio
PS	Fotossensibilizador estado fundamental
PhIO	Iodozilbenzeno
PhMe	Tolueno
¹ PS*	Fotossensibilizador estado singleto
³ PS*	Fotossensibilizador estado tripleto
Py	Piridina
P _λ	Potência radiante espectral
PhI(OAc) ₂	Iodozilbenzeno diacetato
q _{abs}	Fótons absorvidos
q _{n,P,λ}	Fótons absorvido

t.a	Tempera ambiente
TFE	Tetrafluoroetileno
TMS	Tetrametilsilano
TPP	tetrafenilporfirina
TPFPP	Meso-tetra(pentafluorofenil)porfirina
V	Volume
ClO^-	Hipoclorito
$^3\text{O}_2$	Oxigênio triplete (estado fundamental)
$\text{O}_2(^1\Delta_g)$	Oxigênio estado singlete (primeiro estado excitado)
$^1\text{O}_2$	Oxigênio estado singlete (primeiro estado excitado)
$\text{O}_2(^1\Sigma_g^+)$	Oxigênio estado singlete (segundo estado excitado)
ONOO^-	Peroxinitrito
τ_Δ	Tempo de vida do oxigênio singlete
Φ_Δ	Rendimento quântico de oxigênio singlete
Φ	Rendimento quântico
λ	Comprimento de onda
ΔG^\ddagger	Energia de ativação
$h\nu$	Radiação eletromagnética
ε	coeficiente de extinção molar
$[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$	Cloreto de tris(bipiridina)rutênio(II)

SÍMBOLOS DE QUÍMICA EM FLUXO

	Bomba
	Sistema de contrapressão
	Loop
	Reatores tubulares
	Fotorreator
	Reator <i>tube-in-tube</i>
	microchip de Mistura
	Luz LED
	Conector

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Rota sintética IPP e DMAPP	4
Esquema 2 – Rota biossintética da síntese do α -pineno e β -pineno	6
Esquema 3 - (-)-pinocarvona produzida a partir de pineno e seu enantiômero.	7
Esquema 4 - Síntese de (-)-pinocarvona a partir de epóxido.	8
Esquema 5 - Síntese de (+)-pinocarvona a partir do óxido de α -pineno (12).	9
Esquema 6 - Síntese de (-)-pinocarvona em duas etapas com SeO_2 e MnO_2 .	9
Esquema 7 - Conversão do Mirtenal em Pinocarvona, Metodologia one-pot.	10
Esquema 8 - Síntese utilizando como oxidante $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{SeO}_2\text{H}$.	10
Esquema 9 - Produção de Pinocarvona com 2,2'-dipiridildisseleneto.	11
Esquema 10 - metodologia de síntese da (-)-pinocarvona utilizando $\text{AZADO}^+\text{BF}_4^-$.	11
Esquema 11 - Síntese de 3a utilizando molibdato de bis(N,N-dimetil-N,N-di-n-octilammonium).	12
Esquema 12 - Síntese de (-)-pinocarvona a partir de cultura de células <i>Pinus abies</i>	12
Esquema 13 - Síntese de Pinocarvona utilizando Catalisador de Titânio.	13
Esquema 14 - Fotooxigenação do (+)- α -pineno (2).	13
Esquema 15 - Mecanismo reação de Fotooxigenação do (+)- α -pineno (1a) para (-)-Pinocarvona (3a)	15
Esquema 16 – Comprimento de onda emitido pelo oxigênio singlete.	19
Esquema 17 - Possíveis fontes para formação de oxigênio singlete pela rota escura.	20
Esquema 18 - Excitação do oxigênio para o estado singlete.	20
Esquema 19 - Mecanismos de oxidação a partir do fotossensibilizador ⁴⁰ .	21
Esquema 20 - Síntese em fluxo de alisquirem hemifumarato. Error! Bookmark not defined.	
Esquema 21 - Comparativo da síntese de 5-bromometilpirimidina em fluxo e batelada.	35
Esquema 22 – síntese de hipericina a partir de protohipericina utilizando sistema de fluxo modulares acoplados.	36
Esquema 23 - Síntese do intermediário 7-etil-10-hidroxicamptotecina	37
Esquema 24 - síntese de dióxido de trissulfetos em fluxo contínuo.	38
Esquema 25 - Síntese da artemisina (40) em batelada e regime de fluxo.	39
Esquema 26 - Fotooxigenação de hidroxinaftol em fluxo contínuo.	40

Esquema 27 - Foto-oxigenações seguidas de rearranjos para a produção de amplo espectro de produtos oxidados.	41
Esquema 28 – Estudo mecanístico de SET da arilação da ligação Csp ² -H, utilizando TPFPP e TPP em regime de fluxo contínuo.	42
Esquema 29 - Síntese da ascaridol (42) a partir do α -terpineno.	43
Esquema 30 - Conversão do citronelol (43) em hidroperóxido (44) sob regime de fluxo contínuo	44
Esquema 31 - Síntese comparativa de monoterpenos em fluxo e batelada.	45
Esquema 32 - A esquerda, esquema reacional da síntese de 3a . A direita sistema em batelada utilizado para testes iniciais.	52
Esquema 33 - Proposta mecanismo para a síntese da (+)-pinocarvona (3b).	64
Esquema 34 - Proposta de mecanismo para a síntese do (+)-mirtenal (15a).	66
Esquema 35 -Proposta de mecanismo para a síntese do (-)-pinocarveol (14a).	68
Esquema 36 - Montagem do sistema contínuo para a semí-síntese do (-)-trans-pinocarveol (14a).	68
Esquema 37 - Proposta de mecanismo para a síntese do (+)-trans-pinocarveol (14b).	72

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Variação na temperatura da Terra nos últimos 2020 anos.....	1
Figura 2 – Diversificação da pinocarvona em vários produtos.	8
Figura 3 - a) Orbitais moleculares dos diferentes estados da molécula de O ₂ . b) Diferença de energias do estado fundamento e dos dois primeiros estados excitados.	16
Figura 4 – Desativação do ¹ O ₂ pela ligação C-H. Os números de 0 a 5 indicam os níveis vibracionais (v).....	18
Figura 5 - Comparação hipotética das relações área/volume para vasos reacionais (esquerda) e reatores tubulares (direita).	Error! Bookmark not defined.
Figura 6 - Transmitância da radiação eletromagnética no meio reacional em diferentes concentrações e ao longo do caminho ótico.....	Error! Bookmark not defined.
Figura 7 - diferença no perfil de temperatura batelada/fluxo, que garante um aumento na seletividade.....	Error! Bookmark not defined.
Figura 8 - Reator fotoquímico em tubo de PFA (1/8 in, O.D), construído no LQBO ⁵⁵	41
Figura 9 - a) Reator <i>tube-in-tube</i> ; ⁵⁵ b) demonstração do processo de fluxo de gás para o meio reacional no <i>tube-in-tube</i> . ⁵⁶	Error! Bookmark not defined.
Figura 10 - Descrição do foto-reator de batelada.	49
Figura 11 - Montagem do foto-reator de fluxo contínuo. ⁵⁵	50
Figura 12 - Cromatografia em camada delgada da síntese da (-)-pinocarvona.....	52
Figura 13 - Setup 2, (A) Sistema reacional em fluxo contínuo (B) Esquema reacional em fluxo contínuo.	57
Figura 14 - Curava de calibração (+)- α -pineno.....	74
Figura 15 - Curava de calibração (-)-pinocarvona	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tempo de vida do oxigênio singlete.....	17
Tabela 2 - Área interfacial para diferentes reatores. Reproduzida e modificada de The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. ³⁴	31
Tabela 3 - Resultados estudos de foto-oxigenação em batelada.	53
Tabela 4 - Screening dos parâmetros reacionais da semi-síntese da (-)-pinocarvona (3a) a partir do (+)- α -pineno (1a) em fluxo contínuo no Setup 2.	58
Tabela 5 - Screening dos parâmetros reacionais da semi-síntese da (-)-pinocarvona (3a) a partir do (+)- α -pineno (1a) em fluxo contínuo no Setup 3.	61
Tabela 6 - Escalonamento e aplicação das melhores condições obtidas na semi-síntese da (-)-pinocarvona (3a) a partir do (+)- α -pineno (1a) em fluxo contínuo no Setup 3.....	63
Tabela 7 - Escalonamento e aplicação das melhores condições reacionais encontradas na semi-síntese da (-)-pinocarvona (3a), na síntese da (+)-pinocarvona (3b) a partir do (-)- α -pineno (1b) em fluxo contínuo no Setup 3 (Figura 14).....	65
Tabela 8 - Escalonamento e aplicação das melhores condições reacionais encontradas na semi-síntese da (-)-pinocarvona (2), na síntese da (+)-mirtenal (7) a partir do (-)- β -pineno (5) em fluxo contínuo no Setup 3 (Figura 18).....	66
Tabela 9 - Estudo e desenvolvimento da síntese da (-)-trans-pinocarveol (14a) a partir do (+)- α -pineno (1a) em fluxo contínuo no setup 4.	69
Tabela 10 - Curva de calibração (+)- α -pineno.	73
Tabela 11 - Curva de calibração (-)-pinocarvona.....	75
Tabela 12 - valores de áreas para quantificação por CG-MS	77

ANEXO

Anexo 1 - Cromatograma do meio reacional da síntese da (-)-pinocarvona.....	79
Anexo 2 - Cromatograma do meio reacional da síntese da (-)-trans-pinocarveol....	79
Anexo 3 - Cromatograma do meio reacional da síntese da mirtenal.....	80

RESUMO

Neste trabalho foi desenvolvido um protocolo de síntese química em regime de fluxo contínuo para efetuar de maneira segura e escalonada a preparação da (-)-pinocarvona, (-)-trans-pinocarveol, (+)-mirtenal a partir de reações de foto-oxigenação do (+)- α -pineno, (-)- α -pineno e β -pineno. Além disso, sabendo que o desenvolvimento deste protocolo em fluxo leva em consideração um número grande de variáveis, (fluxo, concentração, produtividade, rendimento, pressão de oxigênio e tempo de residência), foi elaborado um novo índice que abrange parte dessas variáveis (concentração, rendimento e produtividade, facilitando a análises dos dados obtidos e a escolha da melhor e mais produtiva condição reacional; este índice recebeu o nome de Eficiência. Com o procedimento em fluxo desenvolvido foi possível realizar a primeira descrição da síntese contínua destes derivados em escala multigramas com rendimentos isolados da (-)-pinocarvona (12,57 g, 73 %), (+)-pinocarvona (13,56 g, 76 %), (-)-trans-pinocarveol (10,83 g, 61 %) e (+)-trans-pinocarveol (10,66 g, 62 %) em experimentos de até 24h ininterruptos. Além disto, foram obtidos resultados promissores para a síntese do (+)-mirtenal com produtividade de 9,05 g.dia⁻¹, um resultado importante para ser levado em conta em futuras investigações. Neste trabalho foi desenvolvido um protocolo de síntese química em regime de fluxo contínuo para efetuar de maneira segura e escalonada a preparação da (-)-pinocarvona, (-)-trans-pinocarveol, (+)-mirtenal a partir de reações de foto-oxigenação do (+)- α -pineno, (-)- α -pineno e β -pineno. Além disso, sabendo que o desenvolvimento deste protocolo em fluxo leva em consideração um número grande de variáveis, (fluxo, concentração, produtividade, rendimento, pressão de oxigênio e tempo de residência), foi elaborado um novo índice que abrange parte dessas variáveis (concentração, rendimento e produtividade, facilitando a análises dos dados obtidos e a escolha da melhor e mais produtiva condição reacional; este índice recebeu o nome de Eficiência. Com o procedimento em fluxo desenvolvido foi possível realizar a primeira descrição da síntese contínua destes derivados em escala multigramas com rendimentos isolados da (-)-pinocarvona (12,57 g, 73 %), (+)-pinocarvona (13,56 g, 76 %), (-)-trans-pinocarveol (10,83 g, 61 %) e (+)-trans-pinocarveol (10,66 g, 62 %) em experimentos de até 24h ininterruptos. Além disto, foram obtidos resultados promissores para a síntese do (+)-mirtenal com produtividade de 9,05 g.dia⁻¹, um resultado importante para ser levado em conta em futuras investigações.

ABSTRACT

In this work, a continuous flow protocol to prepare (-)-pinocarvone, (-)-trans-pinocarveol and (+)-myrtenal from (+)- α -pinene, (-)- α -pinene and β -pinene through photooxygenation reactions was described. Furthermore, taking into account that the development of this protocol under continuous flow involves a large number of variables (flow, concentration, productivity, yield, oxygen pressure, and residence time), a new index was created to cover part of these variables (concentration, yield, and productivity), thus facilitating the analysis of the obtained data and the choice of the best and most productive reactional condition; this index was named as *Efficiency*. With the developed continuous protocol in hand, it was possible to perform the first description of the continuous synthesis of these derivatives on a multigram scale with the following isolated yields: (-)-pinocarvone (12.57 g, 73 %), (+)-pinocarvone (13.56 g, 76%), (-)-trans-pinocarveol (10.83 g, 61%) and (+)-trans-pinocarveol (10.66 g, 62%) in experiments performed in up to 24 h. In addition, promising results were obtained for the synthesis of (+)-myrtenal with a productivity of 9.05 g.day⁻¹, a relevant result to be considered in future investigations.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	VI
LISTA DE SIGLAS	viii
SÍMBOLOS DE QUÍMICA EM FLUXO	xi
LISTA DE ESQUEMAS	xii
LISTA DE FIGURAS	xiv
LISTA DE TABELAS.....	xv
ANEXO	xvi
RESUMO	xvii
ABSTRACT	xviii
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. <i>FONTE RENOVÁVEL DE CARBONO</i>	1
1.2.1. ROTA SINTÉTICA DAS UNIDADES C ₅	3
1.2.2. FONTES E ROTA BIOSINTÉTICA DO α -PINENO E β -PINENO.....	5
1.2.4. ROTAS SINTÉTICAS PARA OBTENÇÃO DAS PINOCARVONAS.....	8
1.3. <i>APLICAÇÃO E DESCRIÇÃO DO OXIGÊNIO MOLECULAR</i>	15
1.3.1. DESCRIÇÃO ORBITALAR DO OXIGÊNIO MOLECULAR	15
1.3.2. DESATIVAÇÃO DO OXIGÊNIO SINGLETE	17
1.3.3. GERAÇÃO DE OXIGÊNIO SINGLETE.....	19
1.4. <i>IMPORTÂNCIA DOS LEDS NA FOTOQUÍMICA</i>	22
1.5. <i>FLUXO CONTÍNUO</i>	24
1.6.3. TRANSFERÊNCIA DE CALOR	31
1.6.4. FOTOQUÍMICA EM FLUXO.....	32
1.6.5. AVANÇOS DO FLUXO NA FOTOQUÍMICA	34
2. OBJETIVOS.....	47
2.1. <i>OBJETIVO PRINCIPAL</i>	47
2.2. <i>OBJETIVOS SECUNDÁRIOS</i>	47
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	48
3.1. <i>INFORMAÇÕES GERAIS</i>	48

3.2.	DESCRIÇÃO DOS REATORES.....	48
3.2.1.	FOTO-REATOR DE BATELADA	48
3.2.2.	FOTO-REATOR DE FLUXO	49
3.2.3.	REATOR <i>TUBE-IN-TUBE</i>	50
3.3.	RESULTADOS EXPERIMENTAIS PARA AS PINOCARVONAS.....	51
3.3.1.	SÍNTESE EM BATELADA DA (-)-PINOCARVONA	51
3.3.2.	SÍNTESE EM FLUXO DA (-)-PINOCARVONA	55
3.3.3.	SÍNTESE EM FLUXO DA (+)-PINOCARVONA	64
3.4.	SÍNTESE DO (+)-MIRTENAL.....	65
3.5.	SÍNTESES DOS TRANS-PINOCARVEOIS.....	67
3.5.1.	SÍNTESES DOS (-)-TRANS-PINOCARVEOIS.....	67
3.5.2.	SÍNTESE DO (+)-TRANS-PINOCARVEOL.....	72
3.6.	BALANÇO DE MASSA DA SÍNTESE DA (-)-PINOCARVONA.....	72
4.	CONCLUSÃO	78
5.	ANEXO	79
6.	DADOS ESPECTROSCÓPICOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	81
6.1.	SESSÃO DE ESPECTROS.....	84
7.	REFERÊNCIAS	98

1. INTRODUÇÃO

1.1. FONTE RENOVÁVEL DE CARBONO

Em agosto de 2021, na apresentação do relatório do Painel Intergovernamental sobre Mudanças Climáticas (IPCC, sigla em inglês de *Intergovernmental Panel on Climate Change*), foi mostrado que ações humanas são as principais contribuintes para provocar o maior aumento na taxa de aquecimento terrestre nos últimos dois mil anos, com início no período da revolução industrial, além de ser o espaço de tempo mais quente nos últimos cem mil anos (Figura 1).¹ Dentre os principais contribuintes para essa variação de temperatura destaca-se o excesso de gás carbônico na atmosfera e o consequente agravamento do efeito estufa.¹

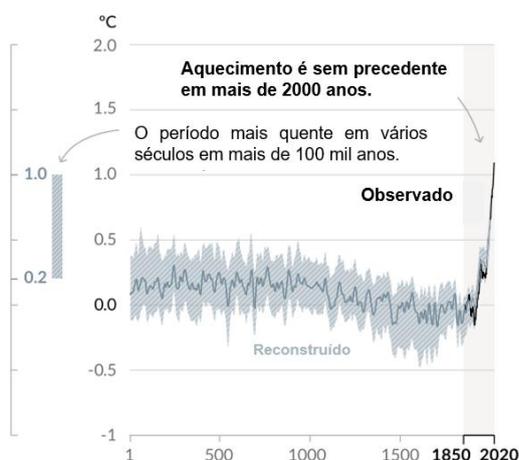


Figura 1 - Variação na temperatura da Terra nos últimos 2020 anos (Reproduzido e modificado de Climate change 2021- the physical science basis).

Os dados são tão preocupantes, que durante a recente apresentação do IPCC o secretário geral da Organização das Nações Unidas (ONU), António Guterres, afirmou que: “Os países devem acabar com novas explorações e produção de combustíveis fósseis, transferindo os recursos desses combustíveis para as energias renováveis”. Esta fala demonstra como deverá ocorrer uma mudança na sociedade, não somente porque os combustíveis fósseis são finitos,

mas também para impedir uma catástrofe climática que poderá levar a extinção das espécies habitantes deste ponto azul no espaço.

Entretanto, não é fácil se livrar do petróleo e seus derivados (reserva fóssil), uma vez que, o eventual decréscimo do uso de petróleo não impactará as matrizes energéticas, mas também, grande parte das indústrias e pesquisas acadêmicas, visto que o petróleo é a principal *commodity*,² para a produção de solventes, intermediários químicos, polímeros e etc³.

Esse novo caminho, que o IPCC alerta para ser seguido, requer uma fonte que seja capaz, não somente, de suprir as necessidades de produção, mas também, que seja renovável, além de economicamente viável para atrair interesse. Esse novo rumo a ser tomado, está relacionado com a capacidade de ressignificar recursos renováveis existentes, agregando valor, logo ele deve estar em concordância com os princípios da Economia Circular (EC).³

EC é um conceito elaborado em 1990 por dois economistas britânicos David W. Pearce e R. Kerry Turner.⁴ Esse conceito é diferente de uma Economia Linear, na qual a produção industrial não se preocupa no destino final dos seus produtos, levando os ecossistemas a acumular quantidades crescentes de resíduos.⁴ A EC leva em consideração além da produção de produtos para a sociedade, também a diminuição da produção de resíduos através da sua reutilização.⁴ Esse conceito propõe seis R's para possibilitar um método de produção menos destrutivo para o planeta, são eles: reduzir (o uso da matéria prima não renováveis), repensar (refletir sobre os processos econômicos, possibilitando a reutilização ou a recirculação), remover (diminuir a produção de produtos com utilização única), reusar (Pesquisar por uma nova utilidade a material que antes não tinha), reciclar e recuperar (extrair novos insumos ou energia daquilo que seria descartado).⁵

Uma fonte renovável capaz de atender em boa parte essa demanda é a biomassa, visto que, provem de fontes renováveis. Ela é definida como toda matéria biológica existente na crosta terrestre e que pode através de soluções inteligentes ser transformada e valorada.⁶ No geral, a partir de partes de plantas, ou delas inteira, ou de resíduos da produção industrial que a utilizam, é possível obter fontes de carbono renováveis, alimentando a indústria e as pesquisas,³

obtendo novos combustíveis,³ polímeros,⁵ cadeias orgânicas funcionalizadas,⁶ blocos de construções² e muitos outros insumos essenciais.⁶ Na atualidade, já existem exemplos significativos de uso de biomassa na produção de biocombustíveis, na extração de ativos para uso inseticida (piretróides), e muitos outros derivados de óleos essenciais. Sendo que, somente o Brasil, ocupa a quarta posição no mercado consumidor de higiene e cosmético.

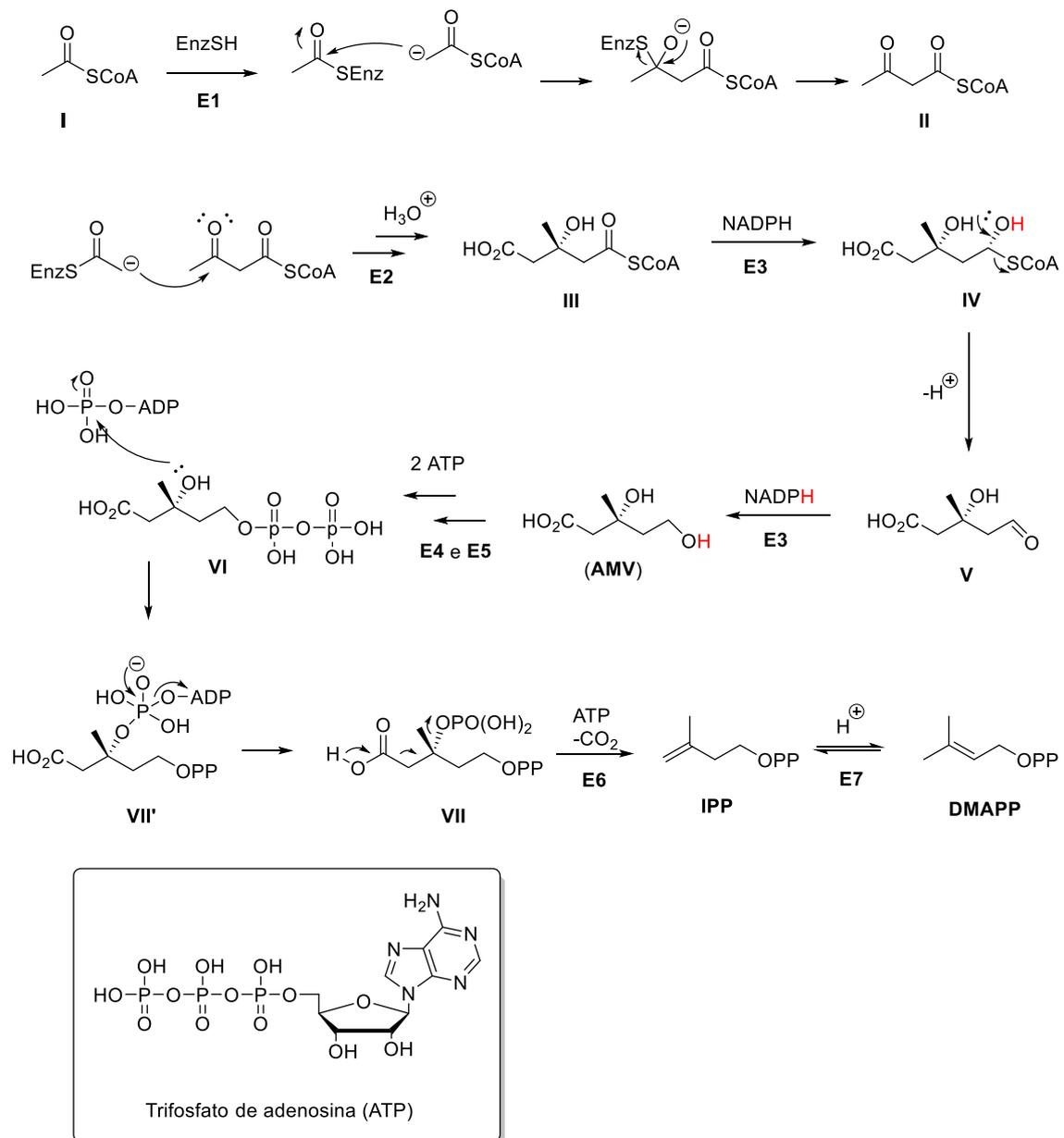
1.2. TERPENÓIDES

1.2.1. ROTA SINTÉTICA DAS UNIDADES C₅

Entre os muitos constituintes da biomassa estão os terpenóides. Por serem de fácil acesso, são amplamente utilizados na indústria como fontes de blocos de construções, flavorizantes, fragrâncias, polímeros e combustíveis.^{2,3,7,8} Terpenóides são compostos constituídos por um esqueleto carbônico contendo duas ou mais unidades isoprênicas (C₅), sendo estas unidades biossinteticamente provenientes do dimetilalil PP (**DMAPP**) e o isopentenil PP (**IPP**) (Esquema 1).⁹

O **DMAPP** e o **IPP** têm origem biossintética por dois caminhos diferentes, ou pelo caminho do ácido mevalônico (**AMV**), ou pelo caminho do 2-C-metil-D-eritritol 4-fosfato (**MEP**). No caminho do ácido mevalônico a molécula de acetil coenzima A (acetil-CoA, **I**) se liga a um resíduo de tiol da enzima acetoacetil-CoA sintase (**E1**). Em seguida, em uma condensação de Claisen ocorre a saída do sítio enzimático, formando o acetoacetil-CoA (**II**). Na presença da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintase (HMG-CoA sintase) (**E2**) ocorre o ataque do carbânion a **II**, gerando o produto 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) (**III**), seguido da hidrólise para liberar o produto do sítio enzimático. Na presença da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase) (**E3**) ocorre a redução da carboxila do tióéster pelo NADPH, o que gera o intermediário, instável, o ácido (**IV**). Por ser instável ocorre a liberação da coenzima A, formando o intermediário (**V**). Logo depois ocorre mais uma redução pelo NADH na presença de **E3**, chegando ao **AMV**. Na presença de duas moléculas de ATP ocorre fosforilações sequenciais do álcool primário gerando um grupo difosfato,

na companhia das enzimas mevanato quinase (**E4**) e fosfomevalonato quinase (**E5**), gerando (**VI**). Logo depois, ocorre mais uma fosforilação no álcool secundário, gerando **VII** que apresenta um bom grupo abandonador, possibilitando uma eliminação descarboxilativa, o que gera o **IPP**. Por fim, na presença da enzima isopentenil difosfato isomerase (**E7**) ocorre uma isomerização, favorecida termodinamicamente, que gera o **DMAPP** (Esquema 1).¹⁰



Esquema 1- Rota sintética IPP e DMAPP

Os terpenóides são classificados segundo o número de unidades C_5 . A união de uma unidade **IPP** com uma unidade **DMAPP** gera um monoterpeno (C_{10}). A partir daí a ligação de unidade **IPP**'s ao novo esqueleto formado geram os: sesquiterpenos (C_{15}), diterpenos (C_{20}) e sesterpeno (C_{25}). Os triterpeno (C_{30}) são formados pela união de duas unidades sesquiterpênicas (C_{15}) e os tetraterpeno (C_{40}) são gerados pela ligação de duas unidades diterpênicas.¹⁰

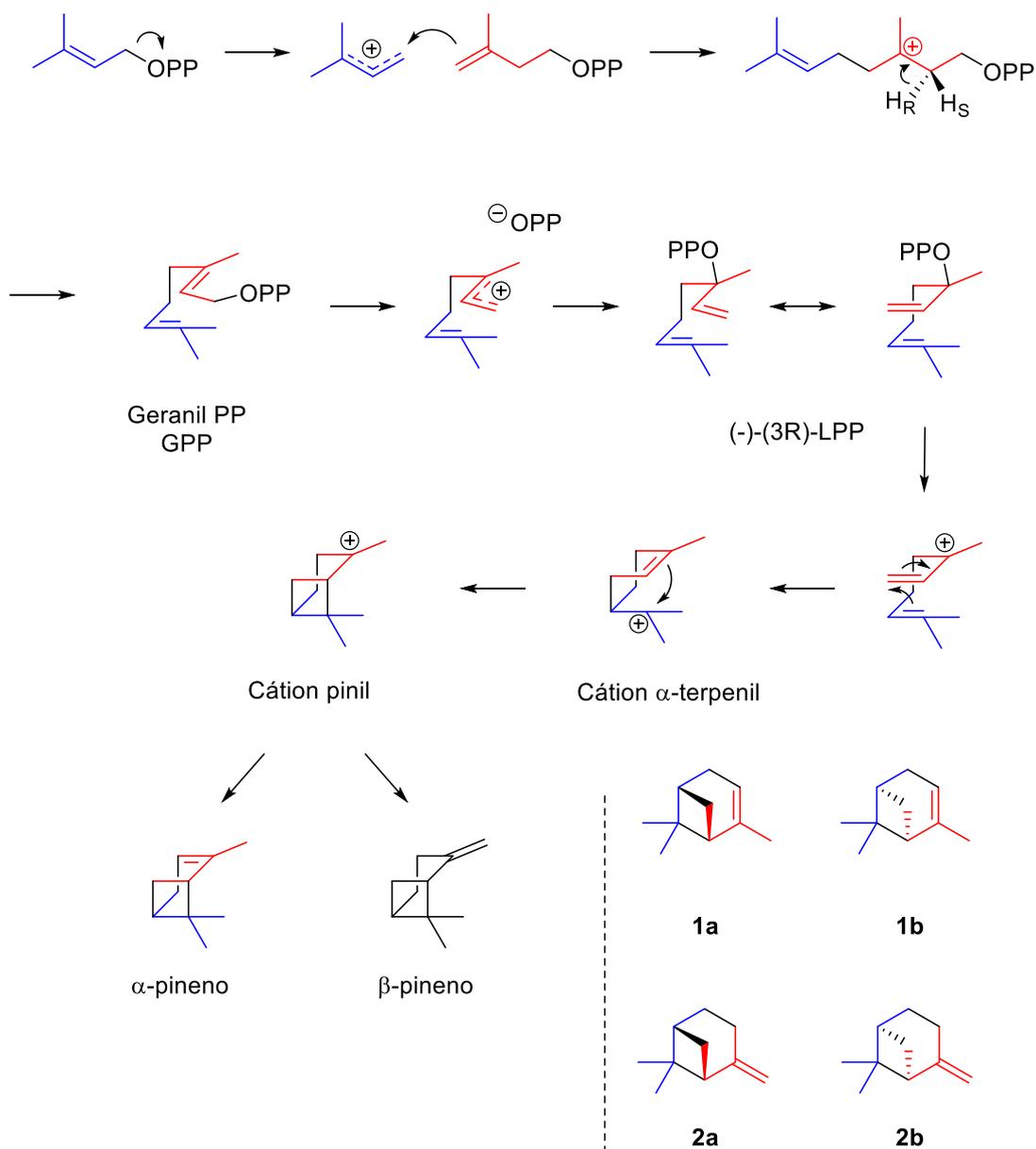
1.2.2. FONTES E ROTA BIOSSINTÉTICA DO α -PINENO E β -PINENO

Entre as fontes industriais de terpenóides está o óleo de turpentina. Este óleo, também conhecido como espírito da turpentina, é obtido a partir da destilação da seiva de coníferas, sendo incolor e apresentando um odor agradável.¹¹ A produção anual mundial supera as 300.000 toneladas métricas.¹²

Seus principais constituintes são os monoterpenos α -pineno (**VIII**) e β -pineno (**IX**) (Esquema 2), sendo o primeiro majoritário em relação ao segundo. No entanto, as quantidades deles não são constantes, variando conforme a região, estação e espécie.¹²

O α -pineno (**1**) e o β -pineno (**2**) são hidrocarbonetos insaturados, bicíclicos, constituídos por um ciclo de quatro e um de seis membros. Eles se diferenciam segundo a posição da ligação dupla, com o primeiro apresentando a dupla interna mais substituída e o segundo, uma dupla externa e menos substituída, o que pode vim a explicar a predominância na produção da natureza do α -pineno em relação ao β -pineno.¹³

A partir desses substratos é possível construir blocos de construção quirais, produção de ligantes, síntese de produtos naturais e moléculas bioativas.

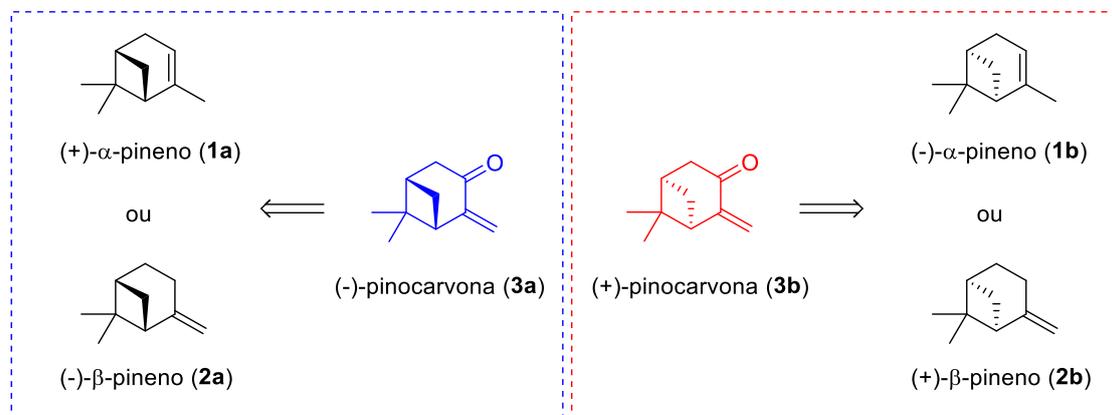


Esquema 2 – Rota biossintética da síntese do α -pineno e β -pineno

1.2.3. UTILIZAÇÃO DAS PINOCARVONAS COMO BLOCOS DE CONSTRUÇÃO

Entre os derivados biossinteticamente do esqueleto pinênico está um bicíclico cetônico α,β -insaturado denominado pinocarvona, que existe como dois enantiômeros (-)-pinocarvona (**3a**) e (+)-pinocarvona (**3b**) (Esquema 3), ela é um produto natural encontrado principalmente em óleo de eucalipto, tal como o

Spanish eucalyptus, e outras plantas como *Cedronella canariensis*,¹⁴ entretanto, aparecem sempre em menor quantidade que os dois pinenos supracitados.



Esquema 3 - (-)-pinocarvona produzida a partir de pineno e seu enantiômero.

A (-)-pinocarvona (**3a**) e (+)-pinocarvona (**3b**) são blocos de construção quirais utilizados na produção de ligantes quirais, tais como ligantes piridínicos (**4**), fenantrolínicos (**5**), imínicos (**6**) e etc (**Figura 2**),^{15,16} podendo, também, ser utilizadas para a produção de derivados sulfonados (**7**),¹⁷ furanos quirais (**8**),¹⁸ moléculas bioativas, como endoperóxidos (**9**) e produtos naturais,¹⁹ como (-)-aritzona (**10**) (Figura 2). Entre essas moléculas vale a pena evidenciar que o endoperóxido (**9**) tem grande importância, uma vez que, apresenta atividade antimalárica.²⁰

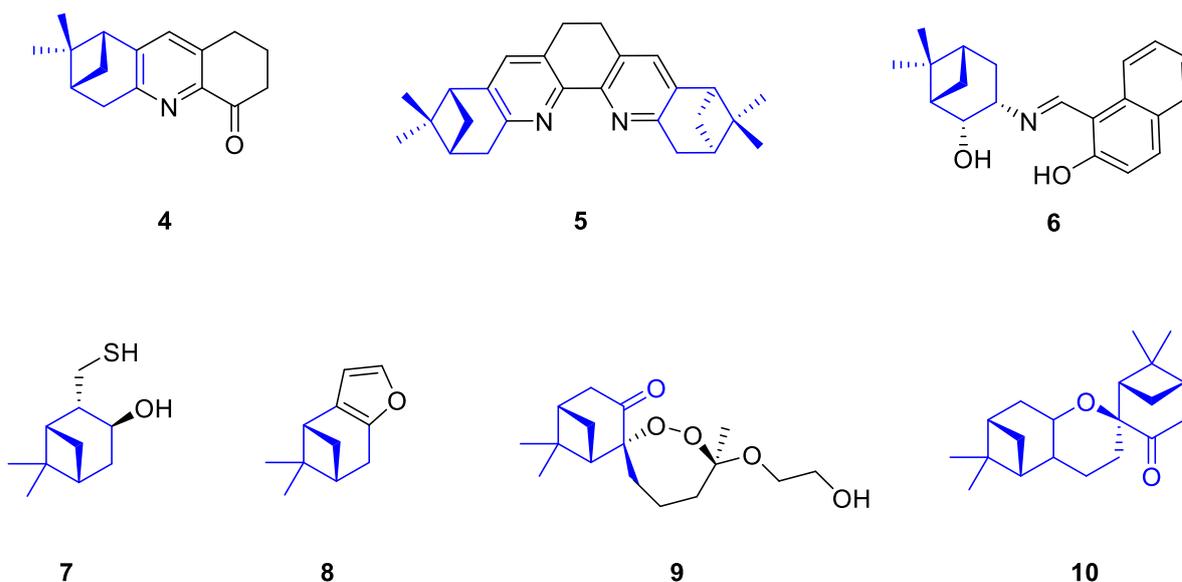
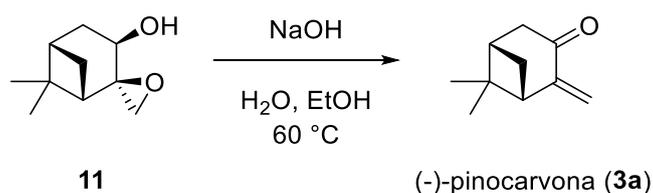


Figura 2 – Diversificação das pinocarvonas em vários produtos.

1.2.4. ROTAS SINTÉTICAS PARA OBTENÇÃO DAS PINOCARVONAS

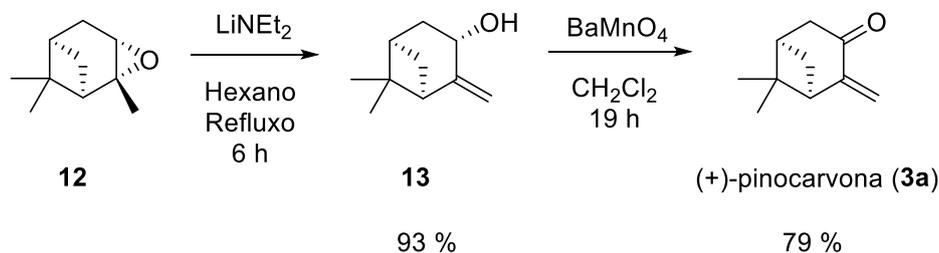
Em 1968 J. M. Coxon e colaboradores²¹ desenvolveram um método para síntese da (-)-pinocarvona (**3a**) partindo de um intermediário epóxido bastante avançado, utilizando para isso meio básico, obtendo rendimentos quantitativos de **3a** (Esquema 4).



Esquema 4 - Síntese de (-)-pinocarvona a partir de epóxido.

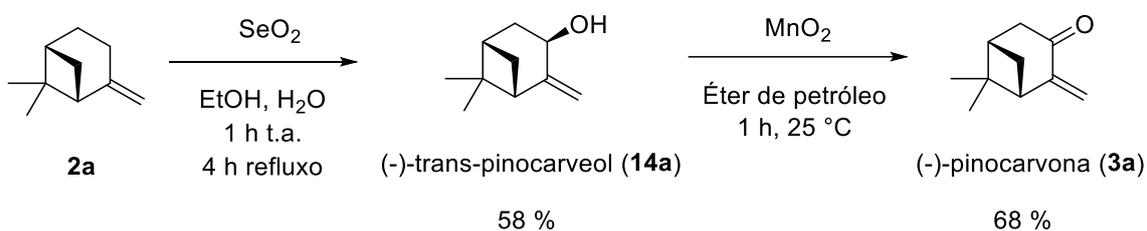
Outra síntese que utiliza esqueleto pinênico com um epóxido em sua estrutura foi realizada por Hoffrabb e Köver em 1988^{18,22}. Nesta metodologia o óxido de α -pineno (**12**) reage com diisopropilamido de lítio (LiNEt_2) em hexano, gerando o (-)-*trans*-pinocarveol (**13**). Em seguida, ocorre a oxidação do álcool para a (+)-pinocarvona (**3a**) na presença de manganato de bário (BaMnO_4) com

rendimento global de 79% em (2 etapas) e um total de 25 h de reação (Esquema 5).



Esquema 5 - Síntese de (+)-pinocarvona a partir do óxido de α -pineno (**12**).

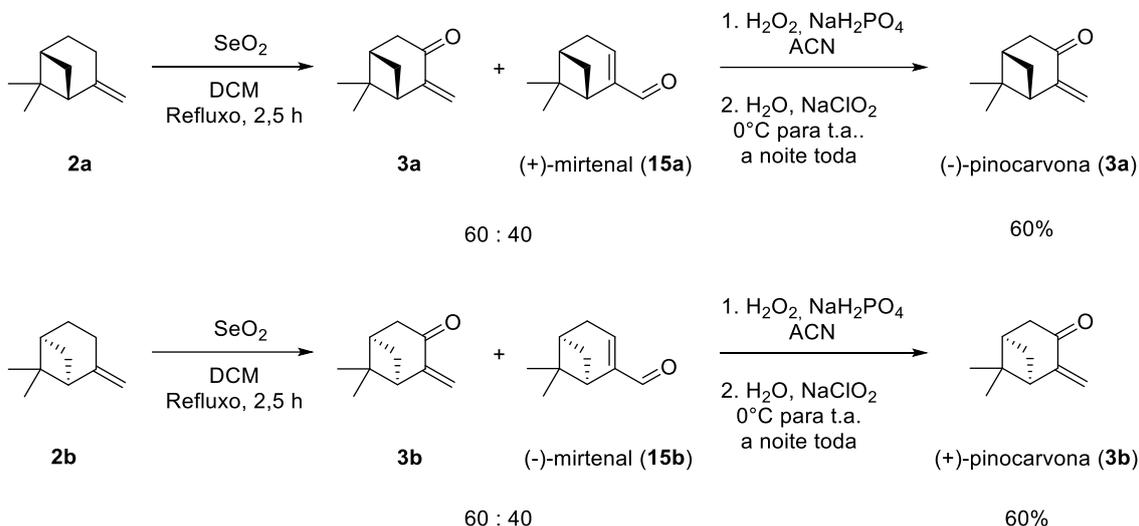
Uma rota muito utilizada para a síntese de (-)-pinocarvona (**3a**) provem do (-)- β -pineno como material de partida. Em 1974 Arnold^{23,24} e colaboradores realizaram a síntese do produto de interesse deste trabalho, em duas etapas. Sendo que na primeira etapa é utilizando dióxido de selênio (SeO_2) em uma mistura com água e etanol para produzir o ácido selenoso *in situ*, e permitir a obtenção do (+)-trans-pinocarveol (**14a**). Em seguida, o composto **14a** é oxidado na presença de óxido de manganês (MnO_2), gerando a (-)-pinocarvona (**3a**) com 68 % de rendimento. Todavia como essa reação envolve mais de uma etapa o rendimento global é de apenas 39% (Esquema 6).



Esquema 6 - Síntese de (-)-pinocarvona em duas etapas com SeO_2 e MnO_2 .

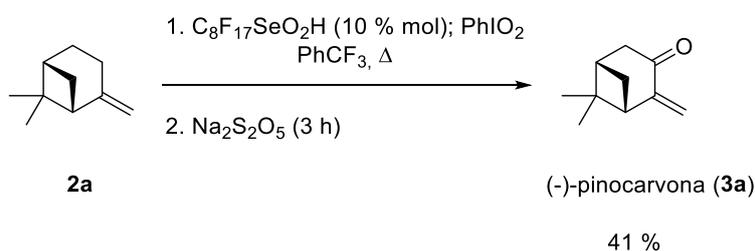
Unelius e colaboradores²⁵ afirmam que uma grande desvantagem da síntese da pinocarvona pela oxidação com SeO_2 é a formação do (+) ou (-)-mirtenal (**15a** e **15b**) (Esquema 7). Buscando solucionar esse problema, os

autores desenvolveram uma metodologia que realiza um rearranjo oxidativo *in situ*, convertendo o mirtenal em pinocarvona (Esquema 7).



Esquema 7 - Conversão do Mirtenal em Pinocarvona, Metodologia one-pot.

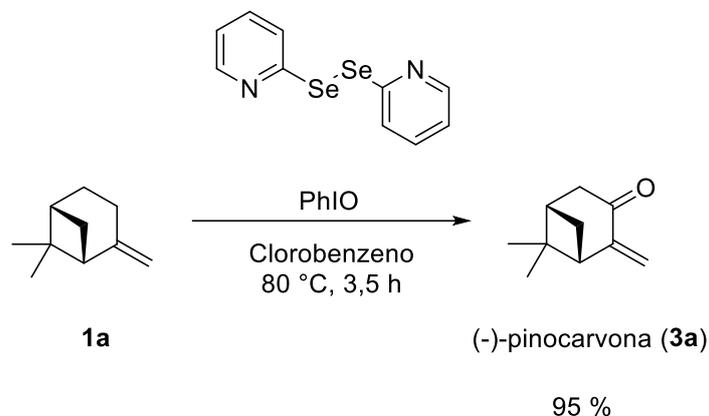
Outras metodologias menos eficientes envolvem a preparação de oxidantes de selênio mais complexos, tal como a proposta por Zou e Crich²⁶, onde se utilizou o ácido perfluorooctilselenínico ($\text{C}_8\text{F}_{17}\text{SeO}_2\text{H}$) fornecendo a (-)-pinocarvona (**3a**) em 41% de rendimento (Esquema 8).



Esquema 8 - Síntese utilizando como oxidante $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{SeO}_2\text{H}$.

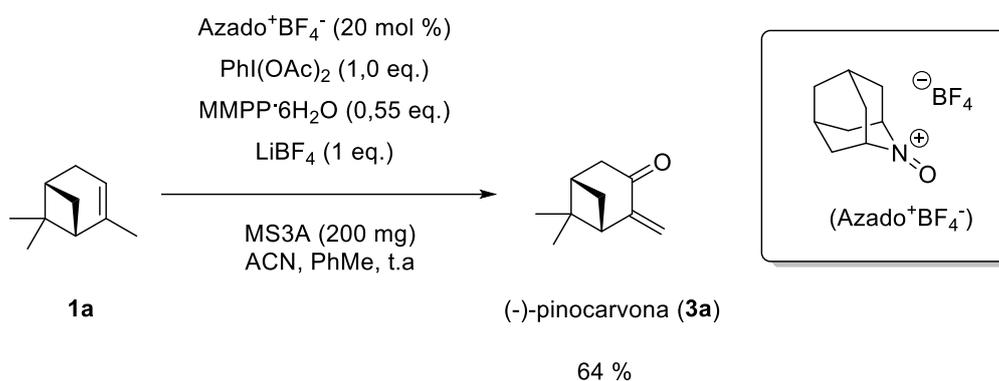
Crich e Barton²⁷ enquanto buscavam a produção de olefinas, desenvolveram uma metodologia para a produção chalconas e álcoois alílicos, utilizando 2,2'-dipiridildisseleneto e iodobenzeno (PhIO), o que levou a produção

de **3a** com rendimento de 95%, no entanto, utilizando reagentes e condições pouco amigáveis do ponto de vista ambiental. (Esquema 9).



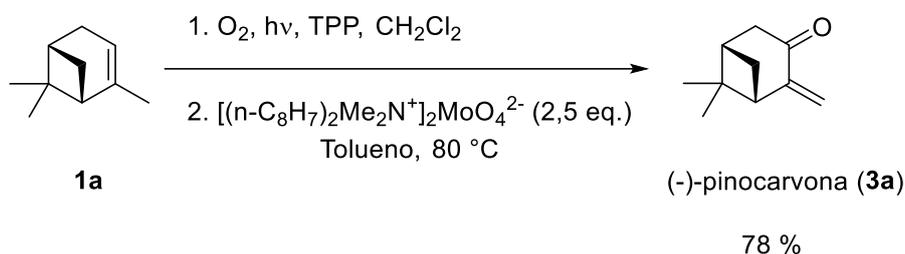
Esquema 9 - Produção de Pinocarvona com 2,2'-dipiridildisseleneto.

Iwabuchi e colaboradores desenvolveram uma metodologia para síntese de enonas utilizando sal de tetrafluoroborato de 2-azaadamantano- N-oxoamônio (AZADO⁺BF₄⁻) como catalisador, monoperoxifalato hexaidratado de magnésio (MMPP·6H₂O) como oxidante, na presença de tetrafluoroborato de lítio (LiBF₄), iodozilbenzeno diacetato (PhI(OAc)₂), além de peneira molecular (MS3A), acetonitrila (ACN) e tolueno (PhMe). Por essa metodologia, os autores conseguiram produzir **3a** com um rendimento de 64 % (Esquema 10).²⁸



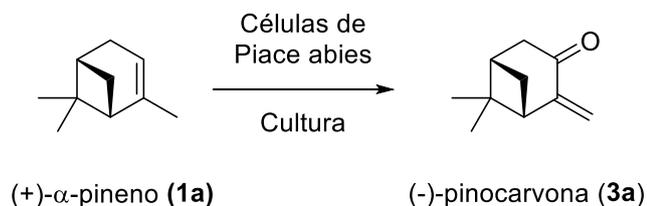
Esquema 10 - metodologia de síntese da (-)-pinocarvona utilizando AZADO⁺BF₄⁻.

Como alternativa ao trabalho de Iwabuchi e colaboradores, Rataj e Lebeuf propuseram uma metodologia que elimina a necessidade da utilização de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ e $\text{MMPP} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ como oxidantes, usando para isto o molibdato de bis(N,N-dimetil-N,N-di-n-octilammonium) para reduzir o intermediário hidroperóxido formado durante a reação de fotooxigenação em enonas ou álcoois, conseguindo assim produzir várias moléculas, entre elas a (-)-pinocarvona (**3a**) (Esquema 11).²⁹



Esquema 11 - Síntese de **3a** utilizando molibdato de bis(N,N-dimetil-N,N-di-n-octilammonium).

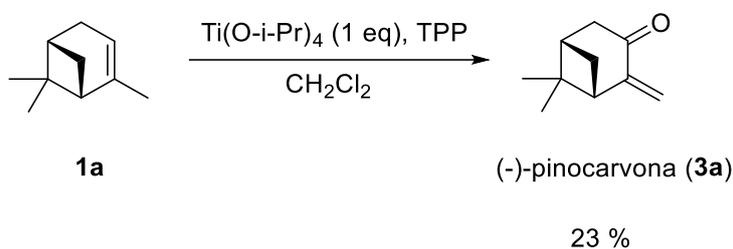
Uma outra metodologia de síntese de pinocarvonas se baseia em estratégias biossintéticas. Valterova e co-autores³⁰ utilizaram uma cultura de suspensão de células de plantas *Picea abies* para converter o (+)- α -pineno (**1a**) na (-)-pinocarvona (**3a**), todavia conseguiram somente quantidades muito pequenas deste produto de interesse (a tal ponto de não informarem), sendo a maior conversão em outros terpenóides oxigenados que foram os principais estudados (Esquema 12).



Esquema 12 - Síntese de (-)-pinocarvona a partir de cultura de células *Picea abies*

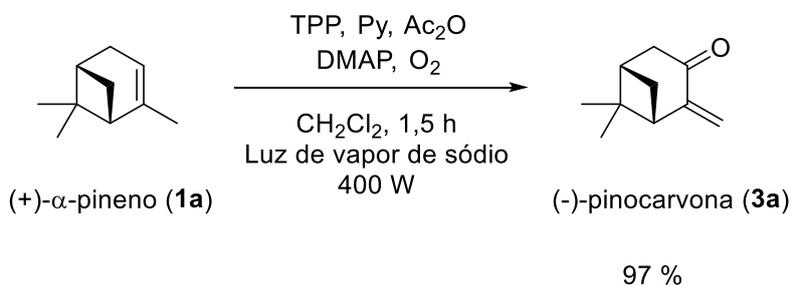
A maioria das sínteses supracitadas tem em comum uma baixa economia atômica. Uma alternativa para melhorar esse aspecto provem das reações de fotooxigenação.

Will e colaboradores³¹, realizaram experimentos de fotooxigenação de olefinas na presença de tetrafenilporfirina (TPP) e catalisador de titânio (Ti(O-*i*-Pr)₄), ou vanádio (VO(acac)₂), conseguindo produzir vários pinenos oxigenados. Todavia durante seus estudos, os autores obtiveram apenas 23% de rendimento do produto de interesse (**3a**) (Esquema 13).



Esquema 13 - Síntese de Pinocarvona utilizando Catalisador de Titânio.

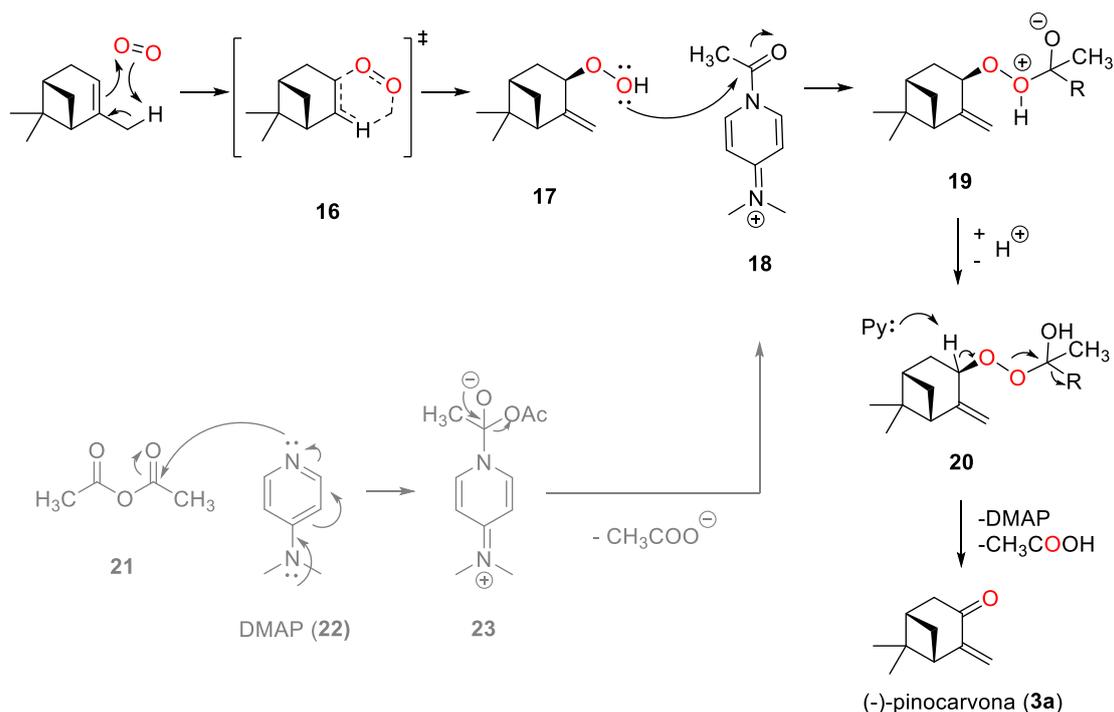
Outro exemplo provém do trabalho de Eickhoff e Mihelich³². Neste trabalho os autores realizaram a reação de fotooxigenação do (+)- α -pineno (**2**) para a obtenção da (-)-pinocarvona (**3a**). Nesse trabalho os autores utilizaram TPP (0,01 mol%), anidrido acético, piridina, oxigênio (O₂), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) sendo possível obter **3a** com 97% de rendimento (Esquema 14).



Esquema 14 - Fotooxigenação do (+)- α -pineno (**2**).

Todavia, o mecanismo desta reação demonstra (Esquema 15) que ela reação passa por um intermediário hidroperóxido, os quais são reconhecidamente explosivos,²⁸ com limitações técnicas de segurança para um eventual escalonamento em batelada. Ademais, o protocolo desenvolvido utiliza um reator contendo lâmpada de vapor de sódio, com uma elevada potência (400W) dificultando quaisquer tentativas de resfriamento do meio reacional e impondo riscos ainda maiores em escalonamentos. Esse risco em escala laboratorial tende a ter um forte aumento em escala industrial, inviabilizando por vez este protocolo.

Sabendo disso, uma alternativa que traria segurança ao processo em batelada seria trabalhar com soluções muito diluídas,³³ todavia isso não é atrativo para as atividades industriais e de escalonamento. Outro fator impeditivo neste protocolo é que esses reatores, no geral, apresentam baixo tempo de vida útil, aumentando assim, os custos de produção, além de que, em batelada, a transferência de fase gasosa (transferência de massa de O₂) para a solução reacional é bastante limitada.³⁴ Sendo assim, considerando todas as potenciais vantagens e desvantagens do método supracitado, entendemos que as tecnologias contínuas (foto-oxigenações em regime de fluxo contínuo) poderiam trazer melhorias significativas a este protocolo entregando otimizações da reação, segurança, escalonamento, além de outras vantagens as quais descreveremos adiante.



Esquema 15 - Mecanismo reação de Fotooxigenação do (+)- α -pineno (**1a**) para (-)-Pinocarvona (**3a**)

1.3. APLICAÇÃO E DESCRIÇÃO DO OXIGÊNIO MOLECULAR

1.3.1. DESCRIÇÃO ORBITALAR DO OXIGÊNIO MOLECULAR

Sabendo da importância da reação de foto-oxigenação para a produção de **3a** e **3b**, vale a pena entender como ocorre o mecanismo de excitação do oxigênio por um fotocatalisador.

O oxigênio (O_2) compõe 21% da atmosfera terrestre, quando se desconsidera o vapor de água. Mesmo constituindo uma grande porcentagem da atmosfera, ele só foi isolado no século 18 pelo químico farmacêutico sueco Carl Wilhelm Scheele.³⁵ Em seu estado fundamental possui configuração eletrônica da camada de valência $((2\sigma_g)^2(2\sigma_u^*)^2(3\sigma_g)^2(2\pi_u)^4(2\pi_g^*)^2)$, apresenta dois elétrons desemparelhados no orbital degenerado $2\pi_g^*$, sendo, portanto, paramagnético, e tem ordem de ligação igual a 2 (Figura 3).³⁶ O orbital $2\pi_g^*$ é composto por 3, 2 e 1 uma função de onda, que diz respeito aos estados 3O_2 , 1O_2 e $O_2(^1\Sigma_g^+)$, respectivamente.³⁷ Assim, seu estado energético fundamental é o estado tripleto, 3O_2 ($O_2(^3\Sigma_g^-)$), enquanto que seus dois estados excitados são estados singletes. O estado 1O_2 ($O_2(^1\Delta_g)$) encontra-se $94,29 \text{ kJ mol}^{-1}$ acima do

estado fundamental, com dois elétrons emparelhados no orbital $2\pi_g^*$, sendo, portanto, diamagnético. O segundo estado excitado é o $O_2(1\Sigma_g^+)$ e encontra-se $150,69 \text{ kJ mol}^{-1}$ acima do estado fundamental, também apresentando dois elétrons desemparelhados.³⁶

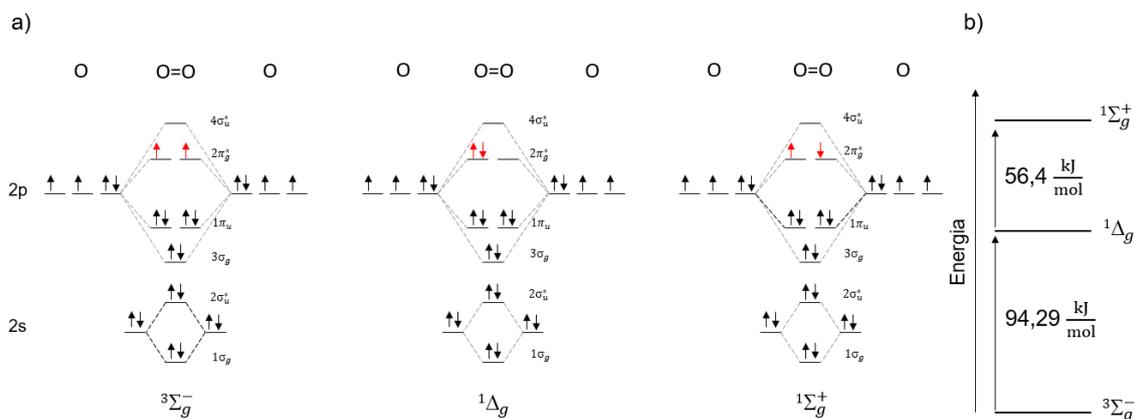


Figura 3- a) Orbitais moleculares dos diferentes estados da molécula de O_2 . b) Diferença de energias do estado fundamento e dos dois primeiros estados excitados.

Esta pequena diferença na distribuição eletrônica dos orbitais moleculares faz com que ocorra uma leve mudança nos comprimentos de ligações dos três estados energéticos do oxigênio, $120,752 \text{ pm}$, $121,156 \text{ pm}$ e $122,688 \text{ pm}$, correspondendo, respectivamente, ao estado fundamental e ao primeiro e segundo estado excitado.³⁶

Os estados singletes são mais oxidativos que o estado tripleto, isto dá-se devido a maior afinidade eletrônica dos estados singletes, gerando um maior potencial de oxidação, além de que, a maioria das substâncias orgânicas apresentam o estado fundamental eletrônico singlete, isto favorece sua oxidação pelos estados excitados do O_2 , devido a conservação de spin.³⁶

Mesmo sendo gerado oxigênio em dois estados excitados, somente o $1O_2$ (primeiro estado excitado) é capaz de promover reações. A explicação para este fato é obtida pela descrição do orbital molecular desta espécie. As transições singlete \leftrightarrow tripleto são proibidas por spin, no entanto, a transição $O_2(1\Sigma_g^+) \rightarrow 3O_2$ é 400 vezes mais forte (transição muito mais rápida) que a transição $O_2(1\Delta_g) \rightarrow 3O_2$, isto ocorre devido a um grande acoplamento spin-orbita entre o $O_2(1\Sigma_g^+)$ e o $3O_2$, conferindo um caráter singlete ao $3O_2$ e um caráter tripleto ao $O_2(1\Sigma_g^+)$.³⁷ O

mesmo acoplamento spin-orbita ocorre entre $O_2(^1\Delta_g)$ e o 3O_2 , entretanto isso acontece de maneira menos intensa, explicando, assim, o maior tempo de vida do primeiro estado excitado em relação ao segundo, pois o primeiro estado excitado apresenta um caráter maior de singlete, fazendo com que essa transição seja “mais proibida”.³⁷

O tempo de vida (τ_Δ) do 1O_2 varia de acordo com o tipo de solvente utilizado, sendo menor para solventes próticos e maior para solventes deuterados (Tabela 1), além de que em solventes clorados τ_Δ é normalmente maior.^{36,38}

Tabela 1 - Tempo de vida do oxigênio singlete.

Solvente	τ_Δ (μs)	τ_Δ (μs) solvente deuterado
Acetonitrila (CH ₃ CN)	77,1	-
Acetona	51,2	992
Água	3,1	68
Clorofórmio	220	-
Etanol	14	-
Diclorometano (CH ₂ Cl ₂)	97	7000
Metanol	9,5	-
Tetraclorometano	900	-
Tetrahidrofurano	20	-
Tolueno	29	280

1.3.2. DESATIVAÇÃO DO OXIGÊNIO SINGLETE

Existem três formas pelas quais o 1O_2 é desativado para o estado 3O_2 : desativação não irradiativa, desativação irradiativa e reação química.

A desativação não irradiativa, corresponde a vários mecanismos competitivos de desativação, transferência de energia eletrônica para vibracional, decaimento de energia (*quenching*) induzido por transferência de carga e transferência eletrônica de energia comum.³⁶ No mecanismo de

transferência de energia eletrônica para vibracional, o qual apresenta maior velocidade de desativação, o $^1\text{O}_2$ transfere energia vibracional por meio de colisões para moléculas ao seu redor, passando do estado excitado para o estado fundamental, enquanto que a espécie química com a qual ele interage tem sua energia vibracional aumentada. Assim, como pode ser visto na Figura 4, onde dois acoplamentos diferentes para transferência de energia para a ligação C-H são mostrados, o oxigênio passa do estado singlete para o tripleto, enquanto que ocorre um aumento da energia vibracional da ligação C-H (Figura 4).³⁶

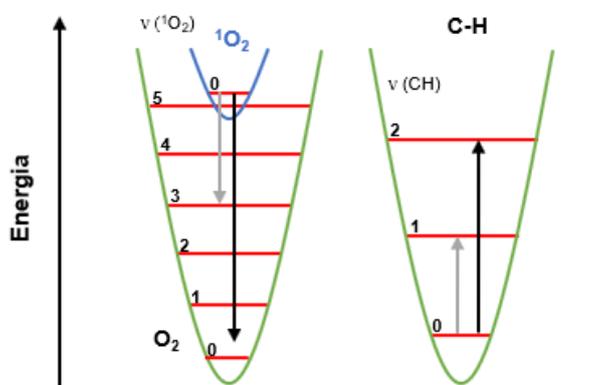
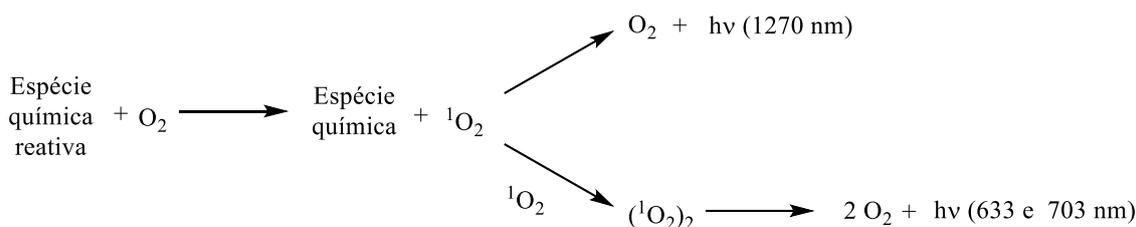


Figura 4 – Desativação do $^1\text{O}_2$ pela ligação C-H. Os números de 0 a 5 indicam os níveis vibracionais (ν).

O segundo mecanismo para a desativação do $^1\text{O}_2$ é a desativação radiativa. Nesse mecanismo o estado singlete retorna ao estado fundamental pela liberação de energia para o meio. Como a transição do estado singlete para o tripleto é proibida, ela apresenta um tempo de vida longo em fase gasosa (72 min), no entanto, este tempo de vida pode ser alterado caso essa espécie esteja na fase líquida, devido a interações intermoleculares que levam a perturbações eletrônicas. Existem um grande número de comprimentos de onda que podem ser emitidos na transição dos estados excitados (Esquema 16).³⁸

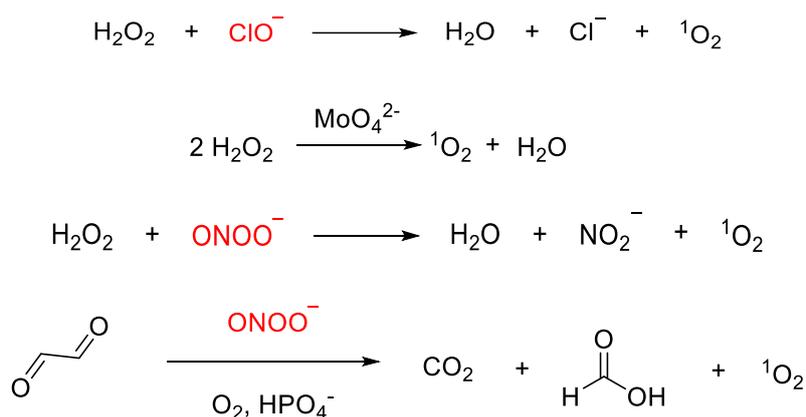


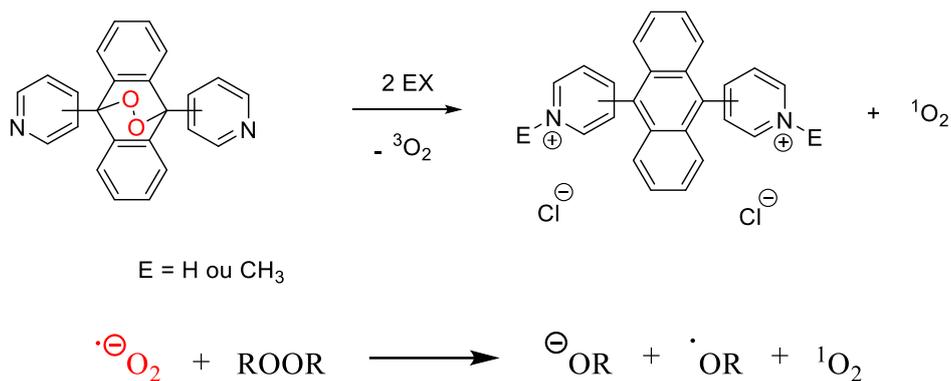
Esquema 16 – Comprimento de onda emitido pelo oxigênio singlete.

O último método para a desativação do oxigênio é a desativação por reação química onde o oxigênio singlete atua como espécie eletrofílica em reações pericíclicas ou com heteroátomos (N, S, Se, P e outros).³⁹

1.3.3. GERAÇÃO DE OXIGÊNIO SINGLETE

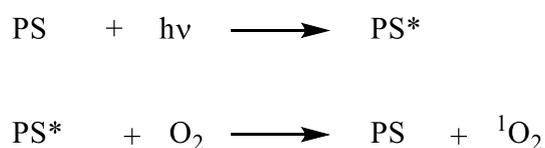
Há duas rotas para a geração do ${}^1\text{O}_2$, a rota escura,⁴⁰ na qual o estado excitado do oxigênio é gerado através de diversas fontes, entre elas, a reação do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) com hipoclorito (ClO^-)⁴¹, molibdato (MoO_4^{2-})³⁸, ou peroxinitrito (ONOO^-),⁴¹⁻⁴³ endoperóxidos aromáticos⁴⁴, peroxioxalatos⁴⁵ e organoperóxidos reagindo com superóxidos⁴⁶ (Esquema 17).





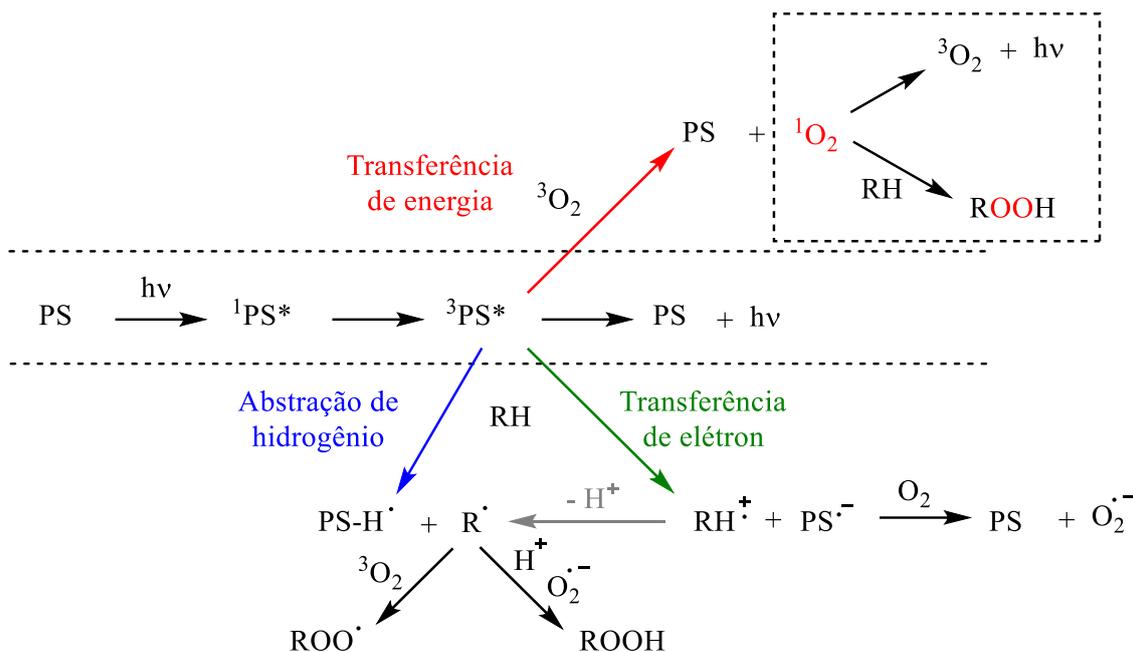
Esquema 17 - Possíveis fontes para formação de oxigênio singlete pela rota escura.

Uma segunda rota para a geração do oxigênio singlete é uma rota que mimetiza a natureza. Nela o oxigênio é excitado por um fotossensibilizador (PS).³⁹ Esse é um caminho muito vantajoso, pois o fotossensibilizador é seletivo a um determinado comprimento de onda e o oxigênio gasoso é um reagente de fácil acesso (Esquema 18).³⁹



Esquema 18 - Excitação do oxigênio para o estado singlete.

Esse processo de geração do ¹O₂ pelo fotossensibilizador (PS) têm início com a passagem do estado fundamental do PS para o estado excitado singlete (¹PS*), a partir da interação com a radiação eletromagnética (hν), sendo que este estado excitado tem baixo tempo de vida.⁴⁰ Em seguida, ocorre um cruzamento intersistemas, fazendo com que o ¹PS*, singlete passe para o estado tripleto (³PS*), o qual apresenta um tempo de vida mais longo.^{40,47} Ao chegar no estado tripleto o fotossensibilizador pode decair de energia por dois mecanismos distintos (Tipo I ou II) (Esquema 19).⁴⁰



Esquema 19 - Mecanismos de oxidação a partir do fotossensibilizador⁴⁰.

No mecanismo de Tipo I o fotossensibilizador pode seguir por duas rotas. A mais frequente é a transferência de elétrons para uma espécie química, gerando um par de radicais (aniônico e catiônico).⁴⁸ Após isto o radical aniônico transfere um elétron para o O_2 formando um radical superóxido aniônico ($\text{O}_2^{\bullet-}$), restaurando o fotossensibilizador para o estado fundamental.⁴⁸ Este mecanismo, também, pode seguir um caminho de menor frequência, o qual se baseia na abstração de um hidrogênio pelo ${}^3\text{O}_2$ da espécie RH^+ , gerando dois radicais, devido à quebra homolítica da espécie ⁴⁸. O radical não protonado, ou reage com o ${}^3\text{O}_2$ gerando um radical peróxido, ou reage com um radical superóxido aniônico na presença de ácido, gerando um hidroperóxido. Este mecanismo pode causar o fotobranqueamento do fotossensibilizador devido a presença de oxigênio radicalar.³⁹

No outro mecanismo (Tipo II) que o fotossensibilizador transfere energia do estado tripleto (${}^3\text{PS}^*$) para o oxigênio em seu estado fundamental (também tripleto, ${}^3\text{O}_2$). (Esquema 17).⁴⁸ Neste mecanismo, de forma resumida, o ${}^3\text{PS}^*$ interage com o ${}^3\text{O}_2$, formando um complexo excitado com multiplicidade de spin de 1 ou 3 (${}^1,{}^3({}^3\text{sens}^* {}^3\Sigma)$) e energia de excitação E_T .⁴⁹ Em seguida, este complexo pode se converter em um dos complexos ${}^3(\text{PS} {}^3\Sigma)$, ${}^1(\text{PS} {}^1\Sigma)$ e ${}^1(\text{PS} {}^1\Delta)$ com energias de excitação, respectivas de zero, E_Σ , e E_Δ .⁴⁹ Por fim, eles se dissociam

em $^3\text{O}_2$, $\text{O}_2(^1\Delta_g)$ e $\text{O}_2(^1\Sigma_g^+)$, ocorrendo assim a transferência de energia permitida por spin do $^3\text{PS}^*$ para o $^3\text{O}_2$.^{40,49} Para a maioria dos fotossensibilizadores, este processo ocorre com uma constante de velocidade entre $1 \times 10^9 - 3 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.⁴⁰

1.4. IMPORTÂNCIA DOS LEDS NA FOTOQUÍMICA

Em um reator fotoquímico, a fonte de luz ocupa um papel principal. O diodo emissor de luz (LED, sigla em inglês de *light-emitting diode*) possibilitou um avanço nas reações fotoquímicas, uma vez que, apresenta um longo tempo de vida, possibilita um elevado rendimento elétrico, elevada compactação espacial e apresenta uma estreita faixa de emissão.^{50,51}

Essa estreita faixa de emissão é uma vantagem para evitar a produção de reações laterais, não sendo necessário a utilização de filtros que bloqueiem outros comprimentos de onda como nas lâmpadas incandescentes ou fluorescentes.⁵¹ Além disso a emissão de um estreito comprimento de onda permite que ocorra uma maior eficiência energética, visto que, as reações fotocatalíticas ocorrem em um comprimento de onda específico.⁵² Seu estreito comprimento de emissão é somente superado pelos lases.⁵¹

As fontes de luz podem ser classificadas como:

- i. Tipo A - Espectro de emissão policromático contínuo (lâmpadas incandescentes, lâmpadas fluorescentes (CFL) compactas, lâmpadas halogenadas e lâmpadas de argônio);
- ii. Tipo B - Espectro policromático discreto (lâmpada de vapor de mercúrio);
- iii. Tipo C - Espectro de banda estreita monocromática (LEDs e lasers).

Essa faixa de emissão é importante, pois indica a energia do fóton que interagem com o meio reacional (Equação 1).

$$E = h\nu$$

Equação 1 – Equação da energia da radiação eletromagnética, onde h é a constante de Planck e ν é a frequência.

Outra variável importante é o rendimento quântico (Φ). Ela consiste na razão entre a quantidade de produtos formados ou reagentes convertidos (n_{prod}) pela quantidade de fótons absorvidos (q_{abs}) (Equação 2). Uma reação que apresenta Φ menor que 1, tem como etapa determinante da velocidade a absorção de fótons, enquanto que, uma reação que tem Φ maior que 1, a etapa fotoquímica inicializa a reação.

$$\Phi = \frac{n_{\text{prod}}}{q_{\text{abs}}}$$

Equação 2 - Rendimento quântico.

A partir da equação 1 e da potência radiante espectral (P_{λ}) é possível calcular o fluxo de fótons absorvido ($q_{n,P,\lambda}$) (Equação 3), que consiste no número de fótons de um particular comprimento de onda que é absorvido por intervalo de tempo.⁵³

$$q_{n,P,\lambda} = \frac{P_{\lambda} \lambda}{hc}$$

Equação 3 - Fluxo de fótons absorvido.

Neste caso, a potência radiante espectral (P_{λ}) consiste na energia eletromagnética em um determinado comprimento de onda emitida, refletida, transmitida ou recebida por intervalo de tempo, sendo sua unidade no Sistema internacional (SI) o Watt por segundo ($W \cdot s^{-1}$).⁵³

Para luz policromática o fluxo de fótons deve ser calculado pela integração dos vários comprimentos de ondas emitidos (Equação 4).⁵¹

$$q_{n,P,\lambda} = \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} P_{\lambda} \lambda d\lambda$$

Equação 4 - para vários comprimentos de onda.

Outra vantagem importante proveniente da utilização de LEDs é a diminuição do preço por quantidade de lúmen, podendo ser até 20 vezes

menores que os emitidos pelas fontes tradicionais.⁵² Lúmen é uma unidade de medida secundário do SI, consiste na quantidade total de luz emitida por uma fonte por unidade de tempo.⁵²

Por apresentar uma melhor eficiência na luz emitida, os LEDs emitem menos energia na forma de calor que as demais lâmpadas, o que possibilita a diminuição de reações laterais e a diminuição dos riscos de explosão.^{51,52,54}

1.5. FLUXO CONTÍNUO

As tecnologias em fluxo contínuo vêm se mostrando como tecnologias de fato disruptivas no contexto de inovação, tanto para a produção em escala laboratorial, como para a implementação em escala industrial.³⁴ Fluxo contínuo é um termo construído no fato de que ocorre o bombeamento constante de reagentes para dentro de um sistema tubular ou que permita fluir, onde após ocorrer a reação, os produtos são obtidos de forma contínua.

Desta forma, as tecnologias contínuas tem possibilitado o surgimento de diversas vantagens:

- i. Melhora nos processos de mistura
- ii. Avanços no escalonamento, incluindo reações no comprimento de micro-ondas e eletroquímicas
- iii. Rápida transferência de calor
- iv. Utilização de condições extramas de processo (novel process Windows)
- v. Pequeno volume reacional
- vi. Elevada concentração do meio reacional
- vii. Aumento na seletividade
- viii. Otimização do gasto energético
- ix. Aumento no fluxo de fótons
- x. Aumento na segurança
- xi. Monitoramento e controle remoto dos sistemas em tempo real
- xii. Diminuição do uso de eletrólitos suporte
- xiii. Diminuição dos impactos ambientais devido a uma menor geração de resíduos
- xiv. Uso seguro de solventes e reagentes nocivos

- xv. Aumento da seletividade
- xvi. Diminuição da necessidade de promover workup para continuar a rota sintética.^{34,55-57}

Essas vantagens vêm possibilitando avanços em várias áreas, tais como na indústria produtora de ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs),⁵⁸ na síntese de produtos naturais,⁵⁷ e no desenvolvimento de reações químicas em geral para a exploração de novas reatividades.

1.6. COMPONENTES DOS SISTEMAS DE FLUXO

Essa tecnologia assistida apresenta uma série de componentes que proporcionam o controle do fluxo, através de bombas (peristáltica, pistão e seringa) que além de medirem o fluxo com precisão podem vir equipadas com medidores de pressão e outros controles de processo

Além disso, pode-se utilizar sistemas de contra pressão para permitir a saturação do meio reacionais com gases, evitar a formação de bolhas e proporcionar a estabilização do fluxo e permitir trabalhos com solventes em temperaturas acima de seus pontos de ebulição. Vários sistemas contínuos possibilitam que sejam alcançadas condições de temperatura e pressão elevadas, muito difíceis de serem aplicadas para o escalonamento em batelada.⁵⁷

Em desenvolvimentos iniciais de processos e buscando evitar a o contato direto de reagentes com os sistemas de bombeamento pode-se utilizar sistemas de looping, que são tubos de volumes fixos a serem preenchidos com o meio reacional/reagentes para depois direcionar o conteúdo reacional à um sistema de reatores.

Outro compartimento importante utilizado nas montagens de sistemas contínuos são os misturadores, os quais podem ser do tipo dinâmicos ou estáticos. Misturadores dinâmicos utilizam equipamentos externos, como agitadores magnéticos, ultrassom e etc. Misturadores estáticos têm uma estrutura interna montada de tal forma que ofereça uma relativa resistência a passagem dos fluidos e possibilite a mistura eficiente entre eles.⁵⁷

No geral os sistemas de fluxo contínuo apresentam também uma ampla variedade de reatores, tais como: colunar, microesfera, microchip, tubulares (aço ou poliméricos), laminares, e de membrana (reator tube-in-tube).⁵⁷ Além disso, em quaisquer pontos das montagens é possível adaptar sistemas reguladores de pressão (BPR), sistemas de monitoramento in-line (FT-IR, HPLC, RMN, UV-Vis) e término da reação (*workup* e purificação).⁵⁷

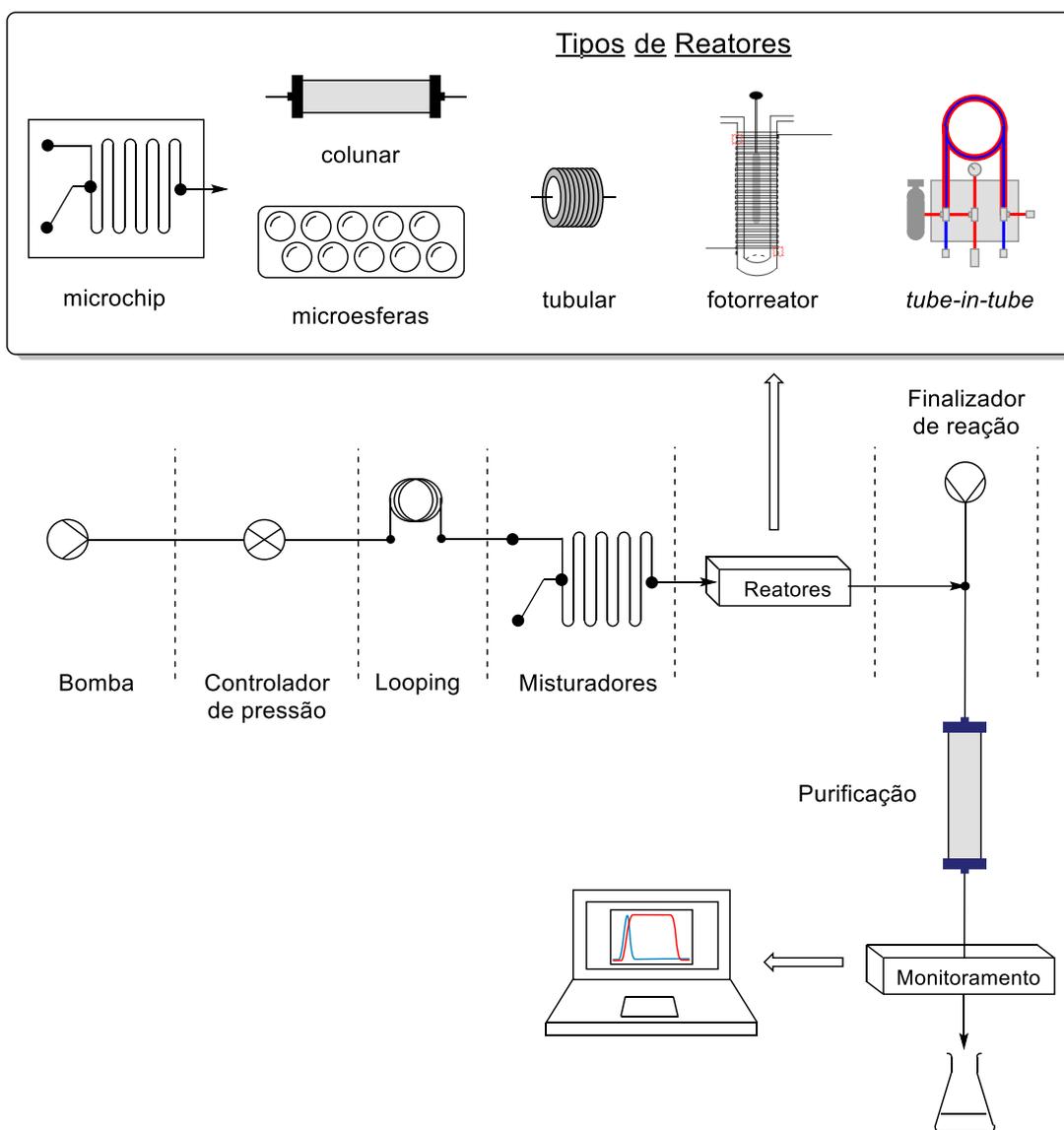


Figura 5 - Componentes dos sistemas de fluxo contínuo.

1.6.1. CLASSIFICAÇÃO DOS SISTEMAS EM FLUXO

Sistemas de fluxos contínuo podem ser classificados conforme a extensão do diâmetro do canal tubular, sendo desde o tipo micro-reator até meso-reator, a depender do diâmetro dos canais tubulares.⁵⁶ Esses tipos de reatores possibilitam um grande aumento no rendimento e eficiência em pequena escala.⁵⁶ O volume (V) dos micro-reatores e meso-reatores são calculados a partir do número de canais conectados em paralelo (N), comprimento do canal (L) e diâmetro interno do canal (D) (equação 1).⁵⁶

$$V = \frac{\pi}{4} \cdot N \cdot L \cdot D$$

Equação 5 - Cálculo do volume de microrreatores e milerreatores.

O escalonamento em micro/meso-reatores pode ser realizados através do aumento do número de canais paralelos, ou aumentando o comprimento e diâmetro deles.⁵⁶ O aumento do número de canais possibilita a reprodutibilidade das condições hidrodinâmicas mais apropriada,⁵⁶ além de permitir que as características associadas ao diâmetro dos reatores se mantenham constantes, tais como transferência de calor e transmitância da luz. Todavia são necessários dispositivos de regulador de fluxo e um aumento do número de bombas para manter um fluxo uniforme.⁵⁶ Esse escalonamento pode apresentar dificuldade associada a obstrução dos canais devido a precipitação de produto ou reagentes durante o percurso do meio reacional.

O escalonamento pelo aumento do diâmetro do canal permite o uso de um número menor de canais, um maior processamento de massa e um risco menor de obstrução dos canais por precipitação, entretanto, pode ocorrer mudanças na hidrodinâmica do fluido quando comparado ao reator de menor diâmetro.⁵⁶

1.6.2. TIPOS DE FLUXOS

As tecnologias contínuas apresentam vantagens em reações que ocorrem em sistemas multifásicos. Sistemas reacionais multifásicos necessitam de um processo eficiente de mistura da região interfacial, buscando aumentar o transporte de massa de uma fase para outra.³⁴ Logo o desenvolvimento da

arquitetura de reatores, que possibilitem um aumento da região interfacial e uma melhora nos processos de mistura, mostra-se de grande importância neste tipo de estudo reacional.³⁴

A utilização de gases em sistemas líquido-gasoso requer, justamente, a melhoria no desenvolvimento de processos de misturas para aumentar o transporte de massa entre as fases. O fluxo contínuo detém vários regimes de fluxos (bolhas, *slug* e anular), os quais possibilitam misturas eficientes (Figura 6).

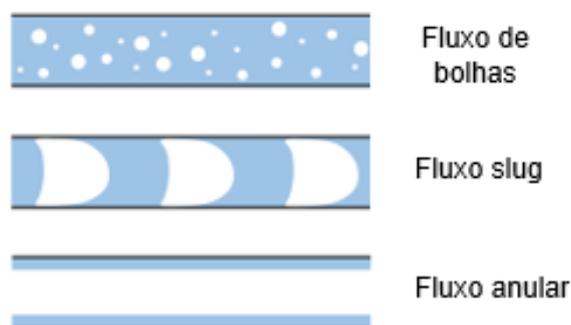


Figura 6 - Tipos de fluxo em sistema líquido-gasoso

Entretanto, o melhor processo para promover a gaseificação de líquidos envolvem a utilização de reatores de membrana como os do tipo *tube-in-tube*. Esse tipo de reator é composto por um tubo polimérico, amorfo, semipermeável (Teflon AF-2400), geralmente com diâmetro interno de 0,8 mm e diâmetro externo de 1,0 mm, dentro de um tubo não permeável (normalmente PTSE) (Figura 7a).^{55,57} O Teflon AF-2400 é formado por tetrafluoroetileno (TFE) e o 2,2-bis(trifluorometil)-4,5-difluoro-1,3-dioxole (Figura 7b).⁵⁵ Esse polímero permite a passagem de gases, sem possibilitar a passagem do solvente, proporcionando a saturação do líquido por vários tipos de gases reacionais (O_2 , O_3 , H_2 , N_2 , NH_3 , CO_2 , CO), além de permitir a utilização de altas pressões e concentrações de gases com segurança.^{55,57,59} Nesse equipamento um fluxo de gás pode ser injetado na câmara existente entre o tubo interno, o qual pode estar preenchido com o meio reacional, e o tubo externo não permeável. Devido a diferença de pressão (líquido-gás), ocorre o fluxo de gás através do teflon, com consequente saturação da fase líquida (Figura 7c). Cabe ressaltar que é possível a

pressurização do tubo interno com o gás, fazendo a fase líquida passar pelo tubo externo.

Nosso grupo de pesquisa desenvolveu um sistema *tube-in-tube* com custos acessíveis e excelente qualidade capaz de atender necessidades de muitos projetos (Figura 7d).⁶⁰ Montagem adequada deste sistema permite com que um gás permeie e sature significativamente uma mistura reacional que passe pelo tubo interno através da aplicação de pressões baixas (2-6 bar).

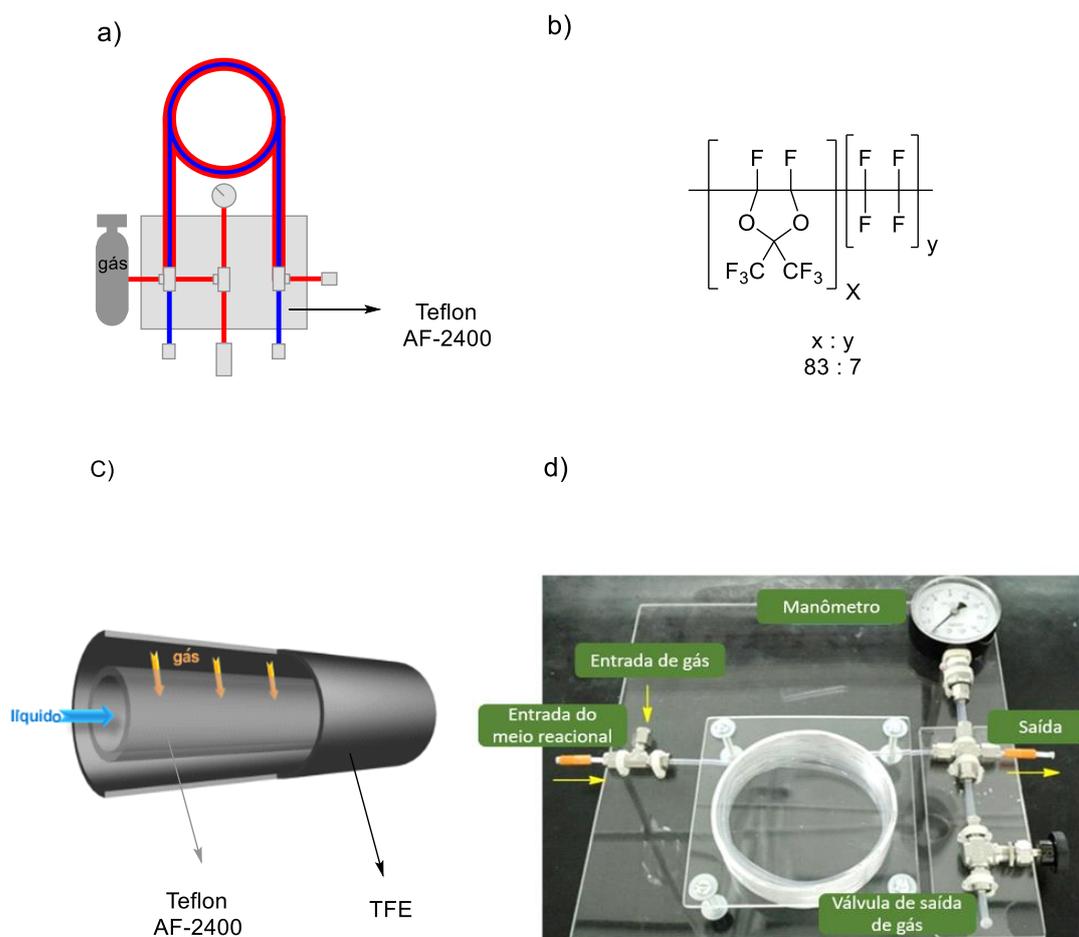


Figura 7 - a) Composição do polímero Teflon AF-2400; b) Esquema do sistema tube-in-tube, estando em azul o Teflon AF-2400 e em vermelho o TFE; c) Processo de transferências de gás através do polímero semipermeável; d) tube-in-tube produzido pela equipe do LQBO⁶⁰.

Não somente para misturas líquido-gás ocorrem impacto dos regimes de fluxo nos sistemas de fluxo contínuo, mas também existem regimes que são aplicados para sistemas de misturas líquido-líquido, como o fluxo laminar e *slug*; além disso ocorrem configurações de reatores que permitem reações sólido-líquido. Esses reatores podem ser montados com empacotamento diferentes das

partículas sólidas, o que possibilita a ocorrência ou não da movimentação dessas partículas sólidas no canal tubular durante o fluxo do fluido (Figura 8).³⁴

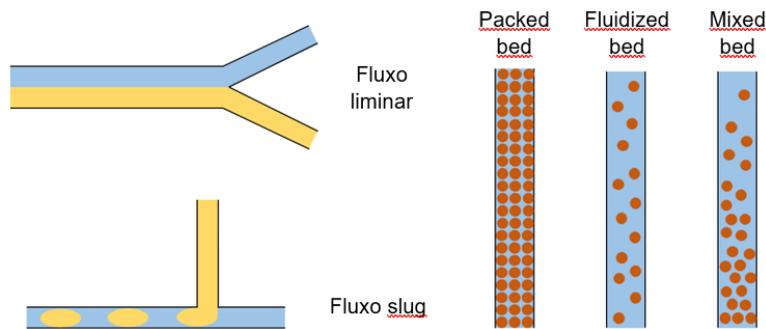


Figura 8 - A esquerda: tipos de fluxos em sistemas reacionais líquido-líquido; A direita: configurações de fluxos para sistemas sólido-líquido.

Além do desenvolvimento de bons processos de mistura, torna-se necessário o aumento da região interfacial, levando, conseqüentemente, a uma melhora nos processos de transferências de massa entre as fases.³⁴ É de fácil observação que a diminuição do volume reacional, gera um crescimento da razão área-volume, provocando um aumento da região interfásica (Figura 9).

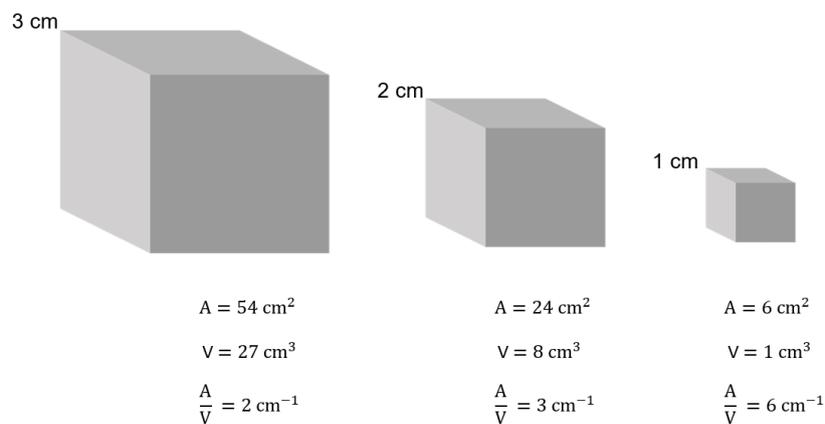


Figura 9 - Aumento da razão área-volume.

Todavia, este aumento da região interfásica, tende a se tornar prejudicial nos processos em batelada, uma vez que se busque o escalonamento, visto que impacta diretamente na quantidade de produto obtido. Os sistemas em fluxo contínuo por apresentar a vantagem de produção de maneira contínua, são muito mais beneficiados pelo aumento da área superficial com a diminuição do

volume sendo os reagentes continuamente bombeados para o reator numa extremidade do *setup*, e os produtos continuamente obtidos na outra. Desta forma, é possível escalar uma reação, se aproveitando do aumento da área interfacial dos reatores, mesmo a reação ocorrendo em um volume pequeno (Tabela 2).³⁴

Tabela 2 - Área interfacial para diferentes reatores. Reproduzida e modificada de The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry.³⁴

Reator	Área interfacial (m⁻¹)
250 mL Balão de fundo redondo (bfr)	38
50 mL bfr	66
5 mL bfr	141
Microcanal (líquido-gás)	34000 - 18000

Um ponto muito importante a ser destacado é que os reatores tubulares e microrreatores são capazes de eliminarem a região de armazenamento de gases (*headspace*), presentes nos processos em bateladas, o que confere uma maior segurança para os operadores e um maior aproveitamento do equipamento reacional.³⁴

1.6.3. TRANSFERÊNCIA DE CALOR

Não somente os processos de transferência de massa são afetados positivamente pelo fluxo contínuo, mas também a dinâmica dos processos de transferência de calor tem impacto fundamental nas reações realizadas nesse regime. As transferências de calor são mais eficientes nos reatores de fluxo, proporcionando uma menor diferença de temperatura entre o meio externo e interno do reator. Dessa forma, todo o meio reacional tende a estar em uma mesma temperatura. Isso ocorre devido a uma maior área superficial, permitindo uma melhor transferência de calor nos sistemas contínuos. Cabe ressaltar que o tipo de material do qual é composto os canais de fluxo, influencia no processo de transferência de calor.³⁴

No geral, os sistemas de fluxo tendem a acessar perfis de temperatura menores no meio reacional que os sistemas em batelada. Isso constitui uma

grande vantagem para a diminuição da formação de subprodutos, como pode ser visto no sistema hipotético abaixo (Figura 10), onde a barreira para conversão dos intermediários I_1 e I_2 nos produtos Produto 1 e Produto 2 é governada pela energia de ativação ($\Delta\Delta G^\ddagger$). Caso o produto de interesse seja o Produto 1, o perfil largo de temperatura, como o encontrado nos sistemas em batelada, tem uma probabilidade maior de estar contaminado pelo Produto 2. Assim, sendo o perfil de temperatura dos sistemas contínuos mais estreito, podemos realizar finos controles reacionais e um aumento da seletividade.³⁴

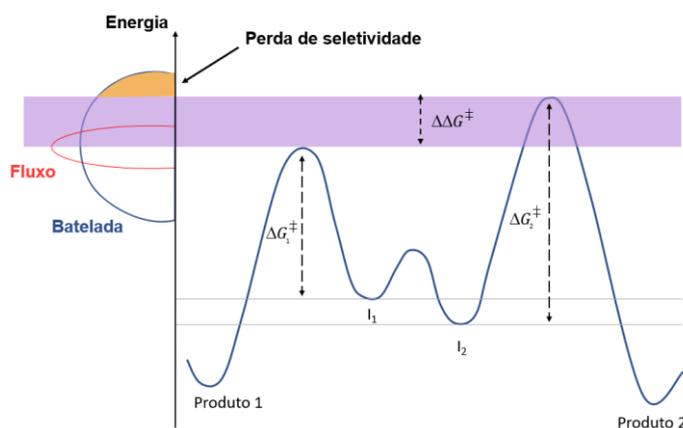


Figura 10 - diferença no perfil de temperatura batelada/fluxo, que garante um aumento na seletividade.

Essa vantagem na transferência de calor é significativa quando as reações requerem longos tempos reacionais, ou quando são muito exotérmicas.⁶¹

1.6.4. FOTOQUÍMICA EM FLUXO

As tecnologias contínuas tem um particular impacto nas reações fotoquímicas e fotocatalisadas, isto porque pequenas dimensões dos canais tubulares dos sistemas de fluxo permitem uma perfeita fluência da luz por todo o conteúdo reacional, ou seja, todo o conteúdo pode ser irradiado com a mesma intensidade, trazendo eficiência, melhorias de processos e seletividade para as reações.³⁴

A fotoquímica é o ramo da química e física que se debruça sobre as características transformacionais, eletrônicas e físico-químicas, que ocorrem

quando a matéria passa do estado fundamental para o estado eletronicamente excitado e vice-versa, podendo permitir a ocorrência de reação durante esse percurso.⁶²

Um dos desafios das reações fotoquímicas está relacionado com a atenuação da luz pelo meio reacional. A lei de Lambert-Beer (equação 2) mostra que essa atenuação pode ocorrer devido a três fatores, concentração (C), coeficiente de extinção molar (ϵ) e o caminho óptico (l).

$$A = Cl\epsilon$$

Equação 6 - Lei de Lambert- Beer.

Esta atenuação faz com que ocorra a existência de pontos não irradiados em regiões próximas a parede dos sistemas em batelada. Isso pode ser demonstrado quando se mede a transmitância na presença de um fotocatalisador de cloreto de tris(bipiridina)rutênio(II) ($[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$) (Figura 11). Essa diferença na penetrabilidade da radiação pode levar à necessidade de um maior tempo de irradiação do sistema, o que pode gerar uma diminuição do rendimento devido a um esse excesso de irradiação, podendo formar subprodutos.³⁴

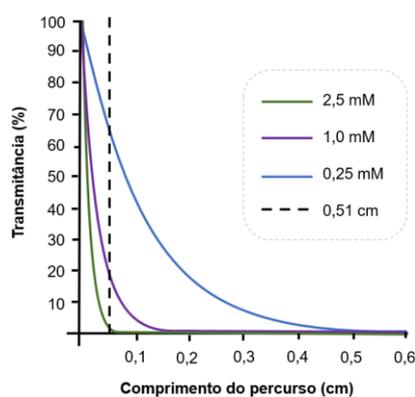


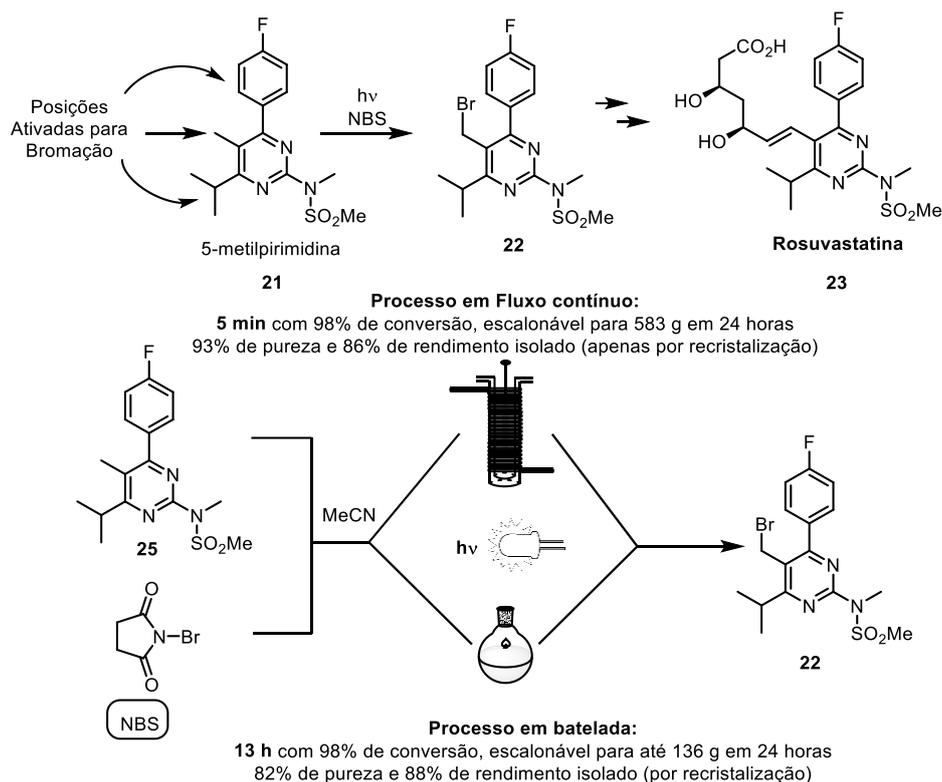
Figura 11 - Transmitância da radiação eletromagnética no meio reacional em diferentes concentrações e ao longo do caminho ótico.

Assim, analisando o gráfico, percebe-se que uma maneira de aumentar a transmitância, sem modificar a reação, seria diminuir a concentração do meio reacional, ou diminuir o comprimento dele. Entretanto, isso provoca impacto negativo para os escalonamento em batelada, visto que, é preciso diminuir a

quantidade de material processado.³⁴ Essa dificuldade é superada quando se utiliza reatores de fluxo, uma vez que, seu caminho óptico reduzido, possibilita uma maior fluência da radiação eletromagnética.

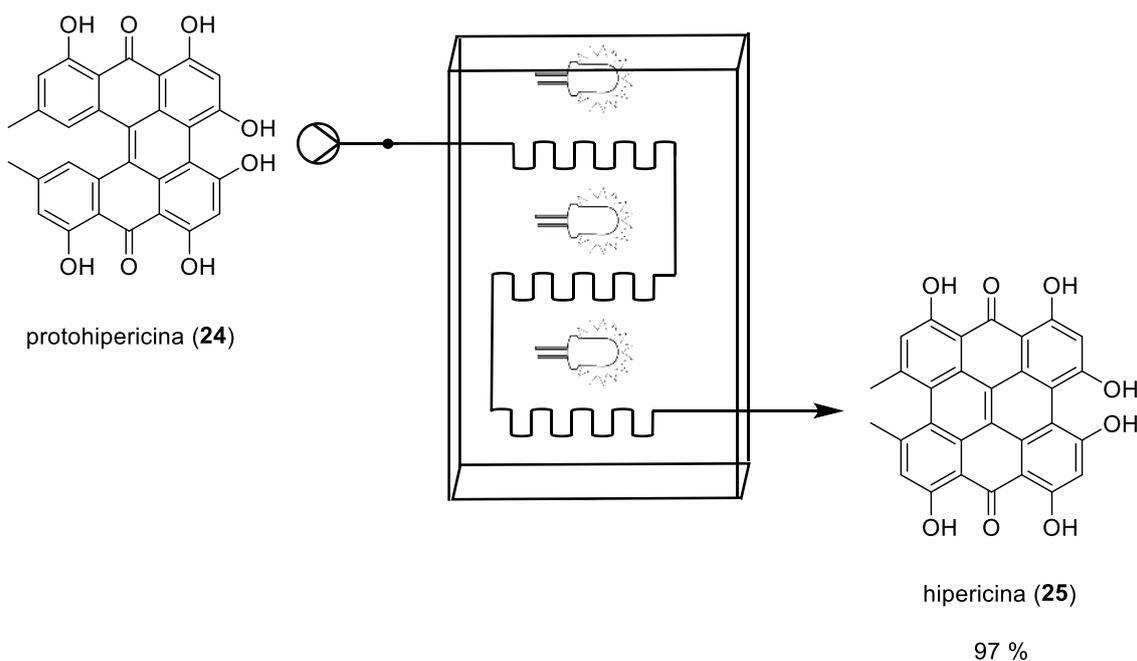
1.6.5. AVANÇOS DO FLUXO NA FOTOQUÍMICA

Como mencionado anteriormente, as tecnologias de fluxo contínuo vêm gerando avanços significativos nas reações fotoquímicas e fotocatalisadas. Entre esses exemplos pode-se citar o avanço na síntese de um representante das superestatinas, como a rosuvastatina (**23**). Essa molécula possui um precursor sintético muito importante é a 5-bromometilpirimidina (**22**) que pode ser obtida a partir de uma reação de bromação fotoquímica, no entanto, esta reação tem tendência de formar subprodutos quando realizada em batelada (82% de pureza e 88% de rendimento), os quais são difíceis de serem removidos por purificação.⁶³ Časar e colaboradores, utilizando a tecnologia de fluxo, conseguiram aumentar em 4 vezes a produção de **22** em uma síntese de 24 h em relação àquela obtida em batelada, além de aumentar a pureza para 93 % e reduzir o tempo reacional (tempo de residência) para 5 min, o que traz grandes vantagens industriais (Esquema 20).⁶³



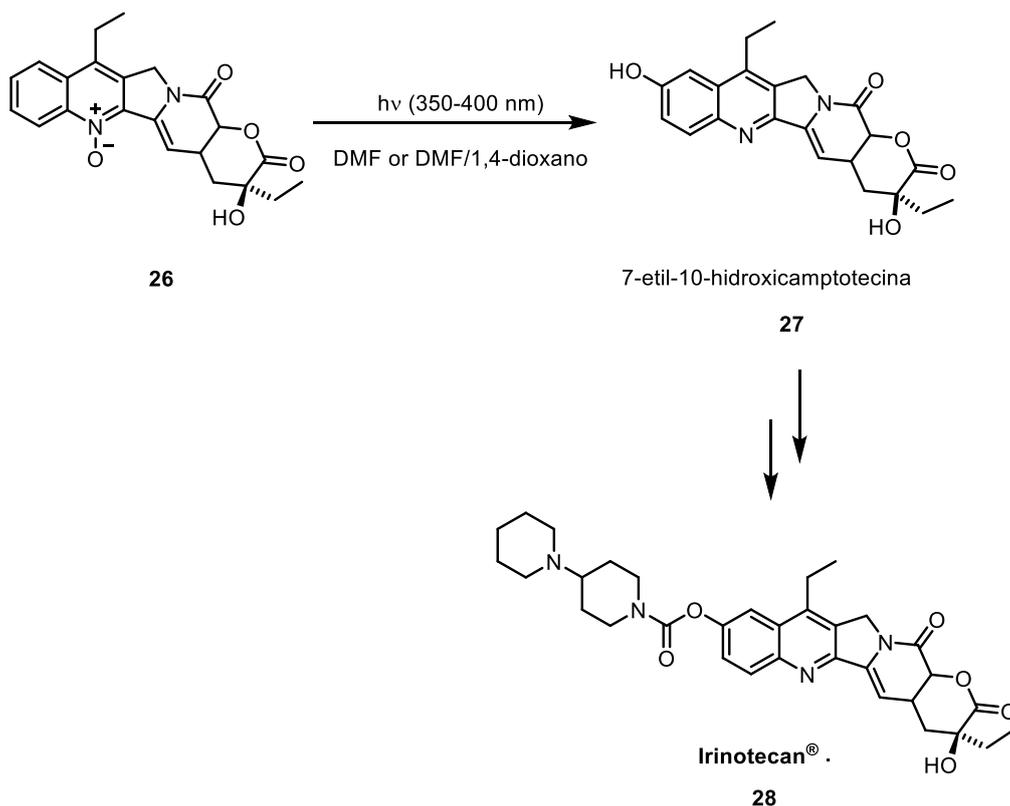
Esquema 20 - Comparativo da síntese de 5-bromometilpirimidina em fluxo e batelada.

Outro exemplo significativo da aplicação de condições contínuas foi apresentado por Caetano e coautores.⁶⁴ Estes autores estudaram o impacto do fluxo contínuo na síntese da hipericina (**25**) que é uma substância natural e fotossensibilizadora encontrada em plantas do gênero *Hypericum*. Neste trabalho eles estudaram a conversão da proto-hipericina (**24**) em **25** utilizando para isto unidades modulares de fluxo acopladas e irradiadas com lâmpadas LED vermelhas (629 nm). O sistema proposto por eles apresenta como principal vantagem em relação aos sistemas em batelada, o aumento do rendimento de 79% para 97%, conseguindo produzir 4,85 g da hipericina (**25**) em um tempo de residência de 13,6 min (Esquema 21).^{65,66}



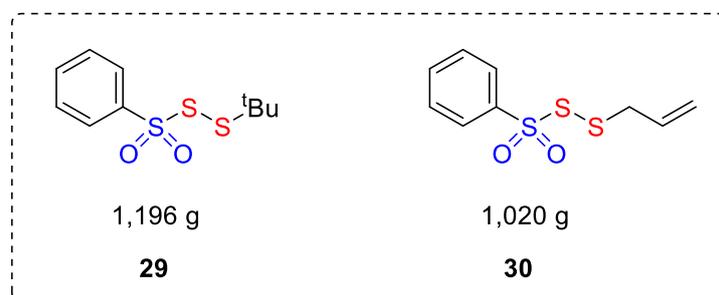
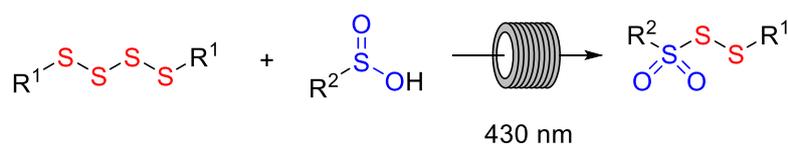
Esquema 21 – síntese de hipericina a partir de protohipericina utilizando sistema de fluxo modulares acoplados.

Somado a estes processos, pode-se citar o trabalho desenvolvido pela empresa Heraeus Noblelight, que utilizando múltiplos fotorreatores de placas conseguiram melhorar a produção do intermediário 7-etil-10-hidroxicamptotecina (**27**), importante para a síntese do medicamento anti-câncer Irinotecan[®] (**28**) (Esquema 22).⁶⁷ A partir da planta industrial, foram capazes de produzir 2 kg/dia de **28**, com um rendimento de 95 % e uma concentração 6 vezes maior contra um rendimento de 50% em batelada,. Isto permitiu um ganho de eficiência, tornando o processo mais atrativo industrialmente e possibilitando com que uma única planta fabril seja capaz de suprir praticamente toda a demanda anual do produto **27** (1t·ano⁻¹).⁶⁷



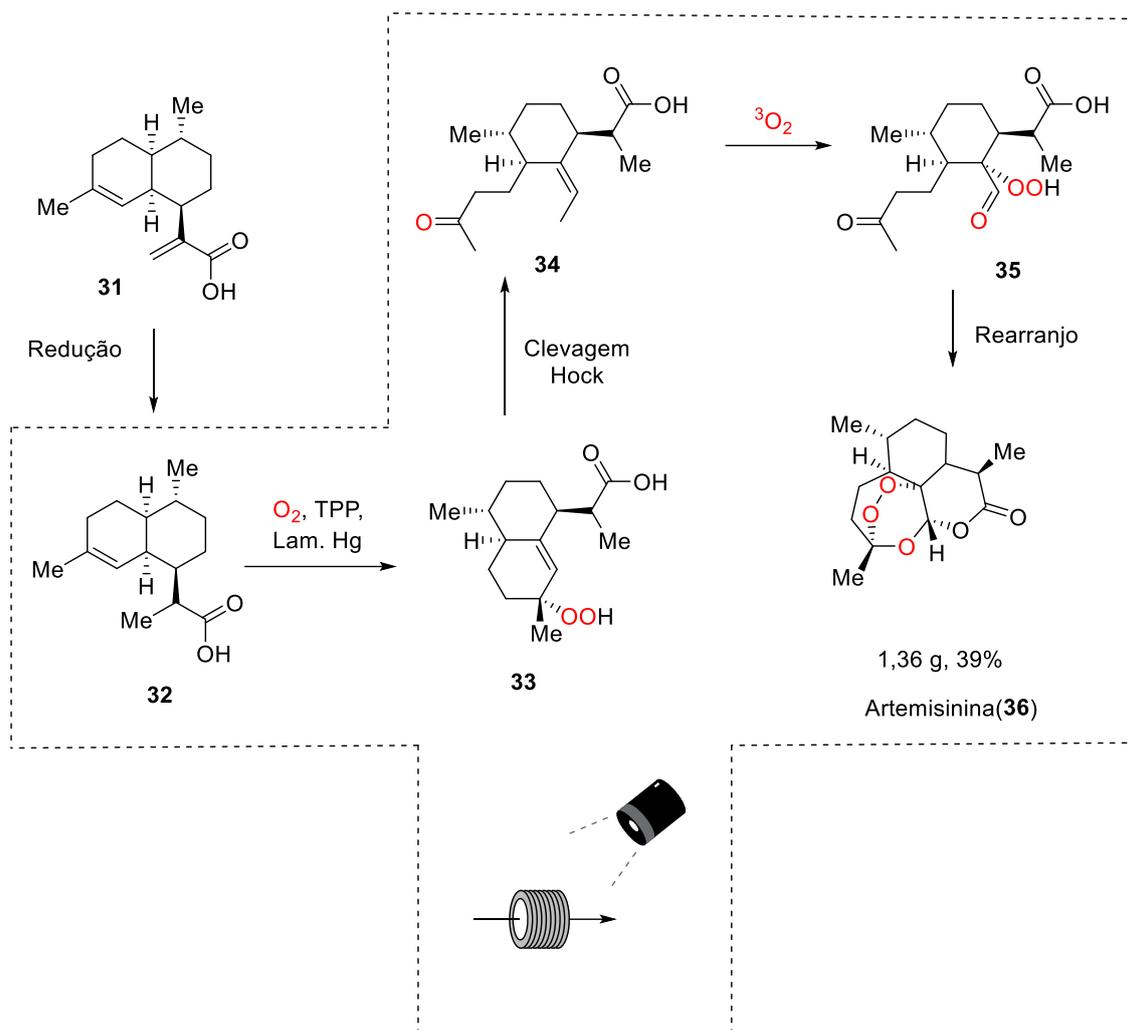
Esquema 22 - Síntese do intermediário 7-etil-10-hidroxicamptotecina

Outro trabalho publicado recentemente, mostra que a tecnologia de fluxo contínuo pode No trabalho publicado por Jiang e colaboradores foi investigado a síntese de dióxido de trissulfetos que são precursores para se obter dióxidos de dissulfetos não simétricos.⁶⁸ Os autores conseguiram produzir 1,196 g com rendimento de 76 % de **29** e 1,020 g com rendimento de 69 % da molécula **30**, o que indica a possibilidade de empregar a tecnologia de fluxo para aplicação industrial desta síntese (Esquema 23).⁶⁸



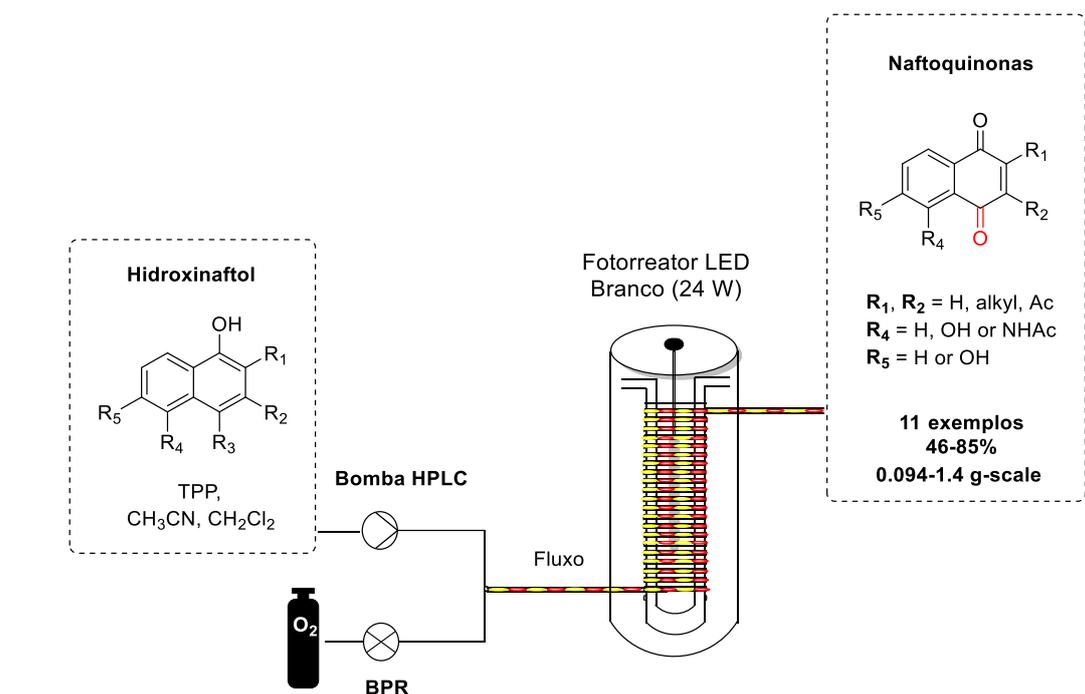
Esquema 23 - síntese de dióxido de trissulfetos em fluxo contínuo.

No campo das transformações fotocatalíticas em regime contínuo, vale destacar a síntese da artemisinina (**36**) uma poderosa droga utilizada no tratamento contra malária.⁶⁹ Seeberger e colaboradores desenvolveram uma metodologia para a síntese de **36** em quatro etapas partindo-se do ácido artemisínico (**31**) (Esquema 25), sendo que o principal desafio foi a conversão de **32** em **36** a partir de uma sequência de etapas de fotooxigenação.⁶⁹ Os autores conseguiram obter um rendimento de 39% na síntese da artemisinina (**36**) produzindo 1,39 g. Eles estimaram que seria possível produzir 200 g·dia⁻¹ de **36** (Esquema 24).^{69,70}



Esquema 24 - Síntese da artemisinina (**36**) em batelada e regime de fluxo.

Nosso laboratório na UFSCar (Laboratório de Química Bio-Orgânica - LQBO) também vem desenvolvendo trabalhos utilizando transformações fotocatalisadas em regime contínuo. Entre estes trabalhos, pode-se citar o trabalho publicado em 2016,³³ no qual foi realizada a reação de fotooxigenação de vários derivados de Naftol. Para a realização deste trabalho foi utilizado um fotorreator produzido em nosso grupo de pesquisas o qual foi utilizado para o desenvolvimento da metodologia na Florida State University. Neste trabalho foram realizadas várias reações de fotooxigenação, produzindo um escopo robusto, com aumento de produtividade e baixa carga de fotossensibilizador TPP (0,3 mol%). Alguns experimentos foram conduzidos por 24 h ininterruptas gerando até 1,4 g do composto modelo com 74% de rendimento (Esquema 25).



Comparação entre regime de fluxo contínuo e batelada

Flow:	82%	75%	72%	46%	82%
Batch:	11%	7%	8%	traces	20%

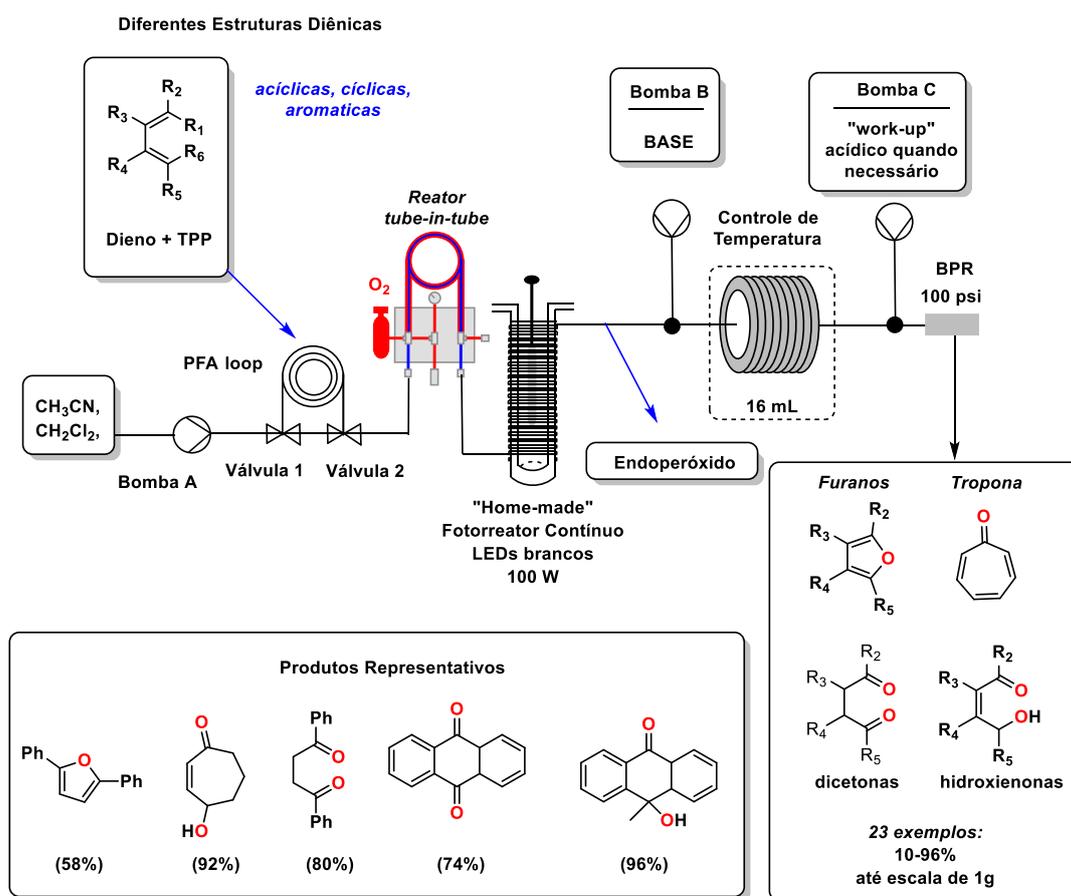
Esquema 25 - Fotooxigenação de hidroxinaftol em fluxo contínuo.

A partir desta experiência, junto com a expertise que o grupo vinha adquirindo com o desenvolvimento de outros reatores contínuos, foi possível desenvolver um fotorreator numa versão aprimorada (Figura 12) e um sistema de *tube-in-tube* (para oxigenação) (Figura 7d), a partir de materiais de fácil acessibilidade.⁶⁰ Esses equipamentos foram utilizados para estudar reações de fotooxigenação de sistemas diênicos substituídos, produzindo como intermediários endoperóxidos, os quais sofrem um rearranjo de Kornblum–DeLaMare (KMD) na presença de base (Esquema 26). Com isso foi

possível produzir intermediários sintéticos de alto valor e com múltiplas oxidações C-H, dentre outras transformações.

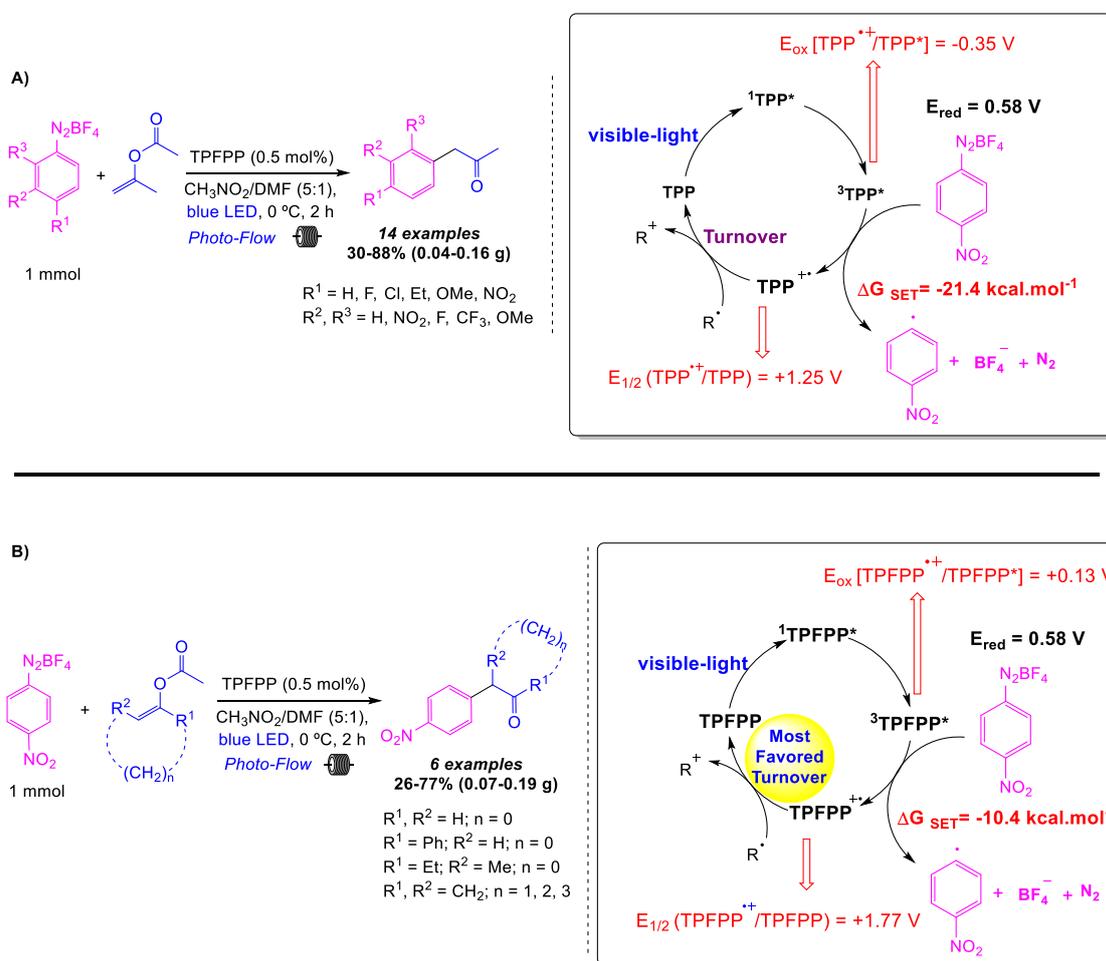


Figura 12 - Reator fotoquímico em tubo de PFA (1/8 in, O.D), construído no LQBO⁶⁰.



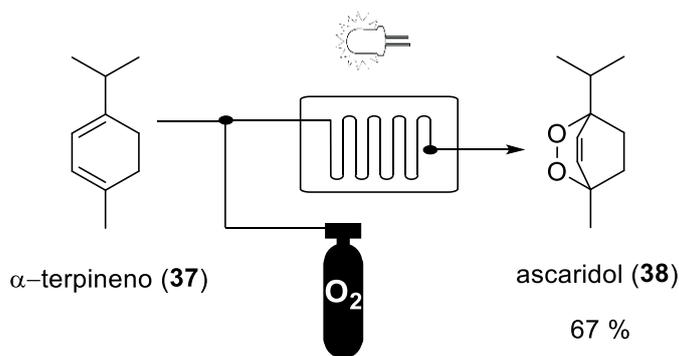
Esquema 26 - Foto-oxigenações seguidas de rearranjos para a produção de amplo espectro de produtos oxidados.

Outro trabalho do grupo que versa sobre as reações fotocatalisadas em regime de fluxo contínuo foi publicado em 2018⁷¹ e versa sobre a arilação da ligação C_{sp}²-H de enois-acetato. Neste trabalho foi utilizado uma versão de fotorreator adaptado com refrigeração (Esquema 27). Neste estudo nosso grupo de pesquisas estudou a capacidade da meso-tetra(pentafluorofenil)porfirina (TPFPP) em atuar em reações de transferência de um elétron (SET, sigla em inglês para *single electron transfer*) de maneira melhor que a TPP, sendo que o primeiro fotocatalisador apresenta melhor geração de radicais arila e melhor *turnover*. Neste trabalho as reações foram otimizadas em regime contínuo com tempos de 40 min e rendimentos de 85% sendo o produto da reação modelo gerado numa estaca de até 3 g.



Esquema 27 – Estudo mecanístico de SET da arilação da ligação C_{sp}²-H, utilizando TPFPP e TPP em regime de fluxo contínuo.

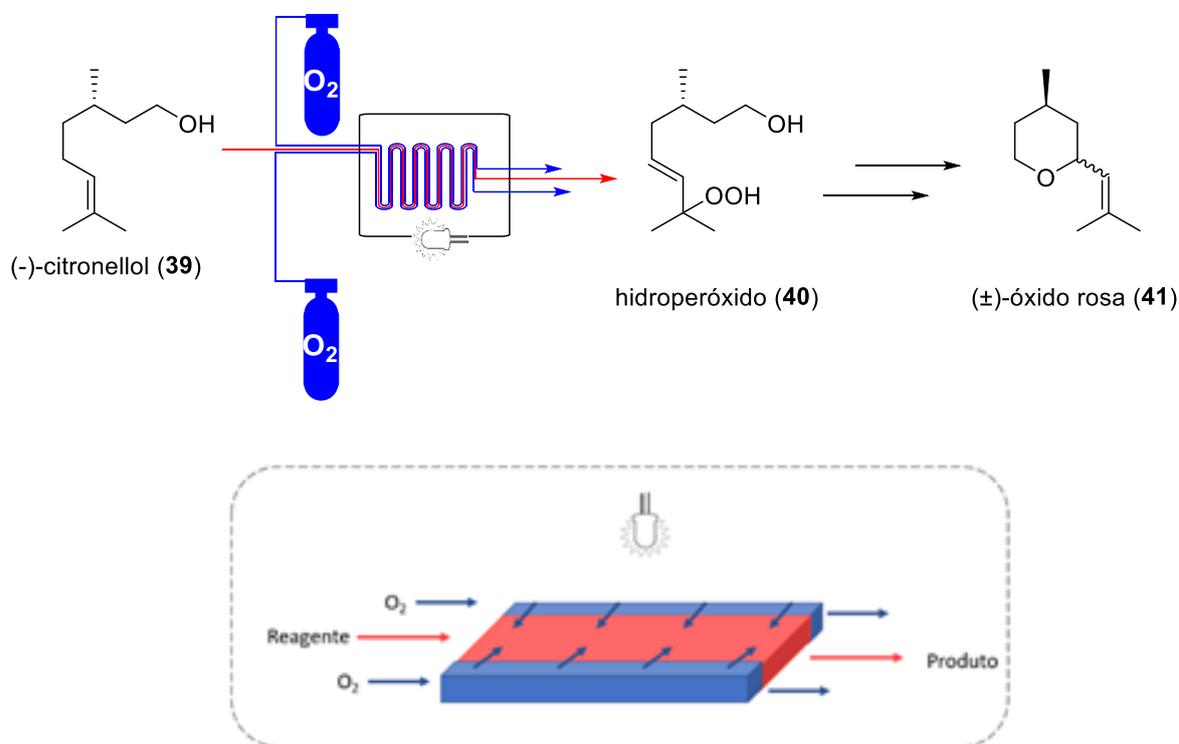
Aliado a esses conjuntos de evidências que indicam a possibilidade das sínteses em fluxo contribuírem positivamente na síntese das pinocarvona, têm-se trabalhos que mostram o impacto dessa tecnologia na síntese de terpenóides a partir de reações de fotooxigenação. Um dos primeiros exemplos deste impacto foi mostrado por Mello e coautores⁷² na síntese da ascaridol (**38**) (peróxido incolor, explosivo, que tem ação anti-parasita) a partir do α -terpineno (**37**) (Esquema 28). Eles conseguiram sintetizar **38** com um microrreator de 50 μ L, irradiado com lâmpada de tungstênio de 20 W e fotossensibilizador rosa bengala. Eles conseguiram uma conversão elevada (80%) e alto rendimento (67%), todavia em uma escala muito pequena de 0,502 g, o que não é viável para atividades industriais.



Esquema 28- Síntese da ascaridol (**38**) a partir do α -terpineno.

Kim e colaboradores⁷³ demonstram outra vantagem da síntese de fluxo nas transformações de terpenos via reações de fotooxigenação. Eles projetaram um microfotorreator de fluxo (3,3 μ L volume reacional) com 3 canais separados por uma fina membrana que permite o transporte de oxigênio na face superior e inferior do fluxo do meio reacional. Com este reator os autores estudaram, a fotooxigenação do citrionelol (**39**) para o hidroperóxido (**40**), um intermediário da síntese do (\pm)-óxido de rosa (**41**) (substância de grande interesse para indústria de fragrâncias) (Esquema 29). Este trabalho apresenta melhorias em relação a outros processos em batelada (balão de 50 mL), tais como, o aumento da relação área volume da região interfacial de 0,76 cm^{-1} para 80 cm^{-1} , diminuição da pressão de O_2 requerida,⁷⁴ o tempo para conversão acima de 90 % do material

de partida de 6 h para 1 min. Todavia os autores não trazem dados de rendimento do produto de interesse **40**.

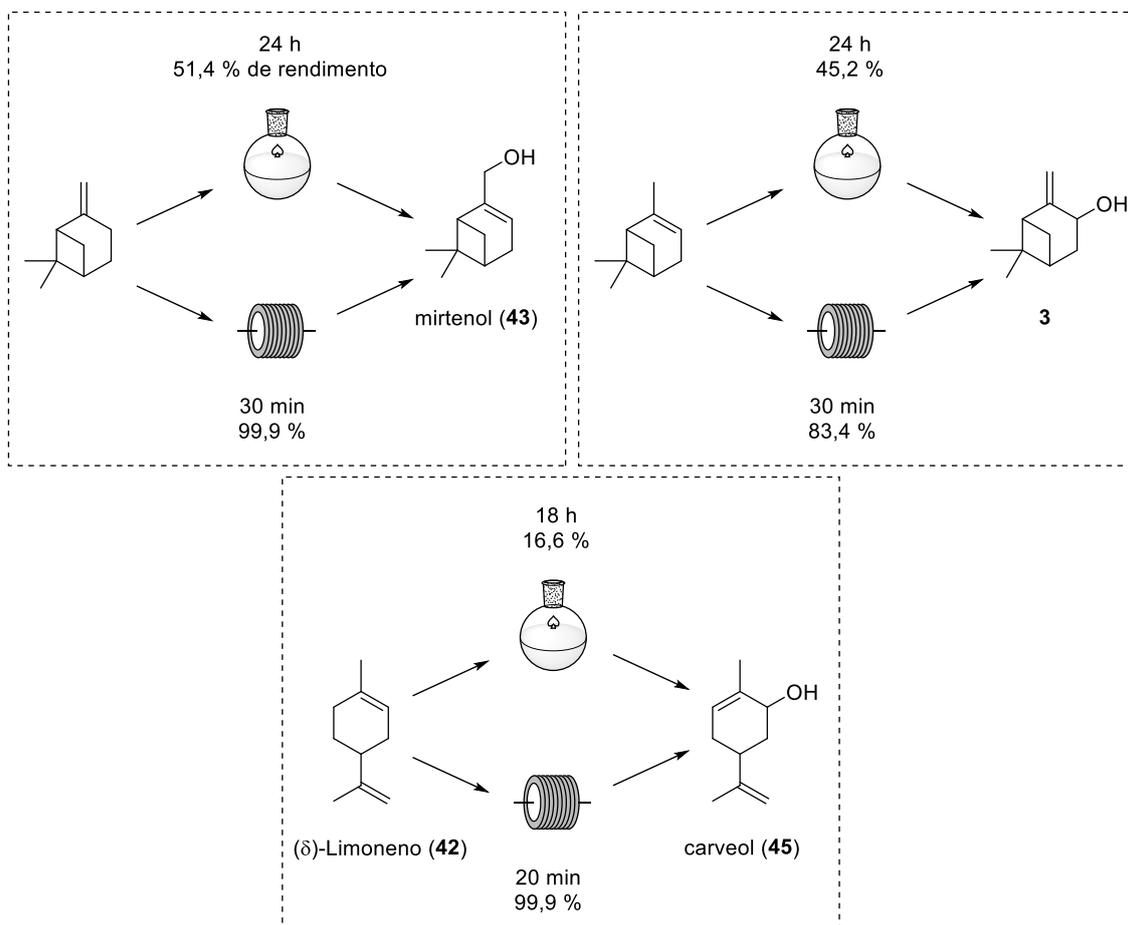


Esquema 29 - Conversão do citronelol (**39**) em hidroperóxido (**40**) sob regime de fluxo contínuo

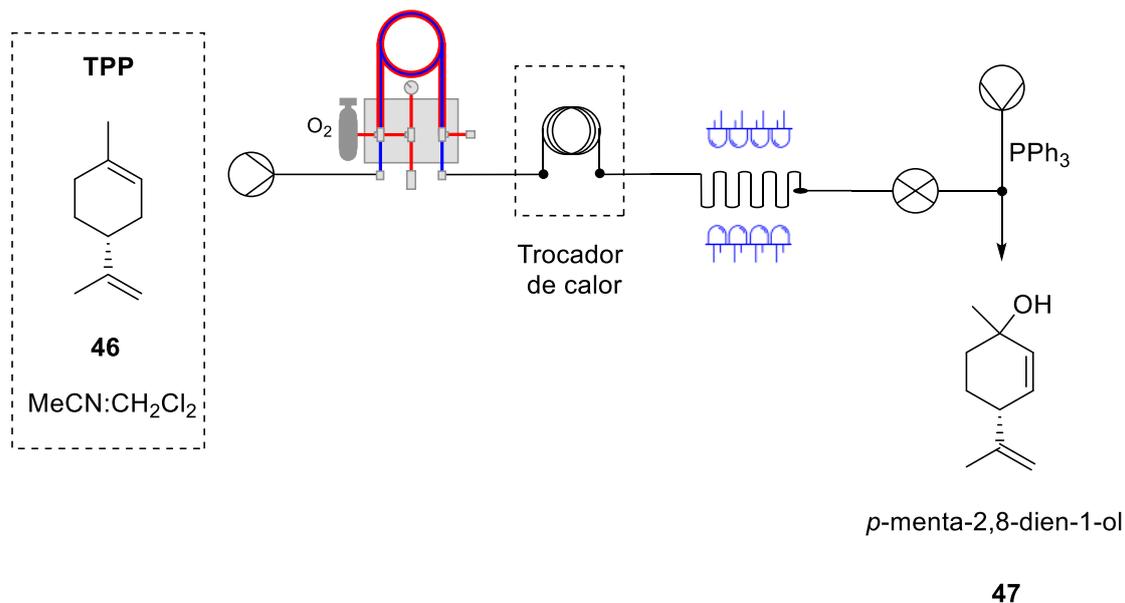
Park e colaboradores⁷⁵ também aplicaram processos em regime de fluxo contínuo na fotooxigenação de monoterpenos, obtendo produtos com elevados rendimento e seletividade. Entre estes estão mirtenol (**43**) e o *trans*-pinocarveol (**14**) e o carveol (**45**). Os resultados apresentados por eles mostram uma melhora significativa em relação a batelada considerando o tempo de residência, seletividade e rendimento, todavia os autores não apresentam os rendimentos isolados dos produtos, sendo este rendimento determinado por cromatografia gasosa acoplado ao massas (CG-MS); nem testaram a robustez do sistema realizando sínteses em escalas de grama (Esquema 30).

As vantagens do fluxo contínuo também foram aplicadas por Souza e colaboradores na síntese do *p*-menta-2,8-dien-1-ol (**47**), um importante precursor para a síntese de cannabidióis, a partir da fotooxigenação do (R)-

limoneno (**46**). Nesse experimento os autores conseguiram o composto **47** a uma taxa de $580,8 \mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}$, podendo com isso chegar a obter uma produção de $66,7 \text{ g}\cdot\text{dia}^{-1}$.



Esquema 30 - Síntese comparativa de monoterpênos em fluxo e batelada.



Esquema 31 - Síntese em fluxo do *p*-menta-2,8-dien-1-ol (**47**),

Por fim, é importante destacar que já existe um trabalho da síntese da (-)-pinocarvona (**3a**) em um sistema de fluxo contínuo. Todavia neste trabalho os autores não estão interessados em descobrir a melhor condição para a síntese deste terpeno, mas sim, estudam diferentes configurações de sistemas de fluxo (reator) e a adoção de diferentes fontes de irradiação, entre elas o LED, logo focam apenas no desenvolvimento do “setup”, ou seja, de engenharia de reatores (Figura 10). No trabalho, eles não reportam o rendimento isolado, nem a quantidade de produto gerado, mas somente a conversão do material de partida, deixando inclusive de explorar a robustez dos sistemas propostos por eles com sínteses de 24 h. Pelas variáveis demonstradas no trabalho (teóricas) talvez fosse possível produzir até 1,9 g de (-)-pinocarvona (**3a**) por dia com as ferramentas e a expertise desenvolvida pelo grupo, deixando claro haver uma janela de oportunidades para estudar essa reação e suas produtividades utilizando nossos reatores contínuos (ambos fotoquímico e *tube-in-tube*).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Este projeto de pesquisa tem como principal objetivo o desenvolvimento de condições contínuas para a fotooxigenação de pinenos de origem natural nas respectivas pinocarvonas, *trans*-pinocarveóis e mirtenal. Aspectos como otimização dos rendimentos em batelada e fluxo, avaliação das variáveis reacionais, escalonamento e experimentos de longo prazo estão entre os objetivos fundamentais deste trabalho.

2.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Propor e aplicar de um fator numérico permitisse uma análise global das condições de rendimento, tempo de residência, concentração, produção e perda de material de partida, de modo a selecionar as melhores condições de fato para os escalonamentos

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. INFORMAÇÕES GERAIS

Todos os reagentes foram usados sem a necessidade de purificação. Os terpenos foram obtidos da Sigma-Aldrich. Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C foram feitos utilizando o equipamento de 400 MHz da Bruker, sendo o solvente utilizado CDCl_3 . Os deslocamentos químicos estão reportados em ppm com relação ao TMS. Os espectros de cromatografia gasosa acoplado ao espectrômetro de massas (CG MS) foram obtidos pelas análises no equipamento da SHIMADZU (GCMS-P5000), sendo o solvente para as diluições de amostra acetato de etila (HPLC).

3.2. DESCRIÇÃO DOS REATORES

3.2.1. FOTO-REATOR DE BATELADA

Os experimentos de foto-oxidação realizados em batelada foram obtidos a partir de um foto-reator fabricado no laboratório em trabalhos anteriores.⁷¹ Ele foi produzido utilizando uma lata de sílica da Sigma Aldrich (Figura 13a) com 18 cm de altura e 16 cm de comprimento, nela foram realizados cortes de 12,5 cm por 1,5 cm nas partes de baixo das quatro laterais para possibilitar um maior fluxo de ar (Figura 13b). A tampa da embalagem foi retirada e na parte superior foi realizado um corte circular de 8,5 cm de diâmetro (Figura 13c) para a instalação de um cooler que possibilitará um maior fluxo de ar (Figura 13d). nas laterais internas do fotorreator foram instalados trilhos de alumínio que permitiram a fixação de 10 fitas de LEDs branco, com 12 cm de comprimento cada, em série em cada parede (Figura 13e-f), sendo um total de 20 W em cada parede e totalizando 80 W no reator.

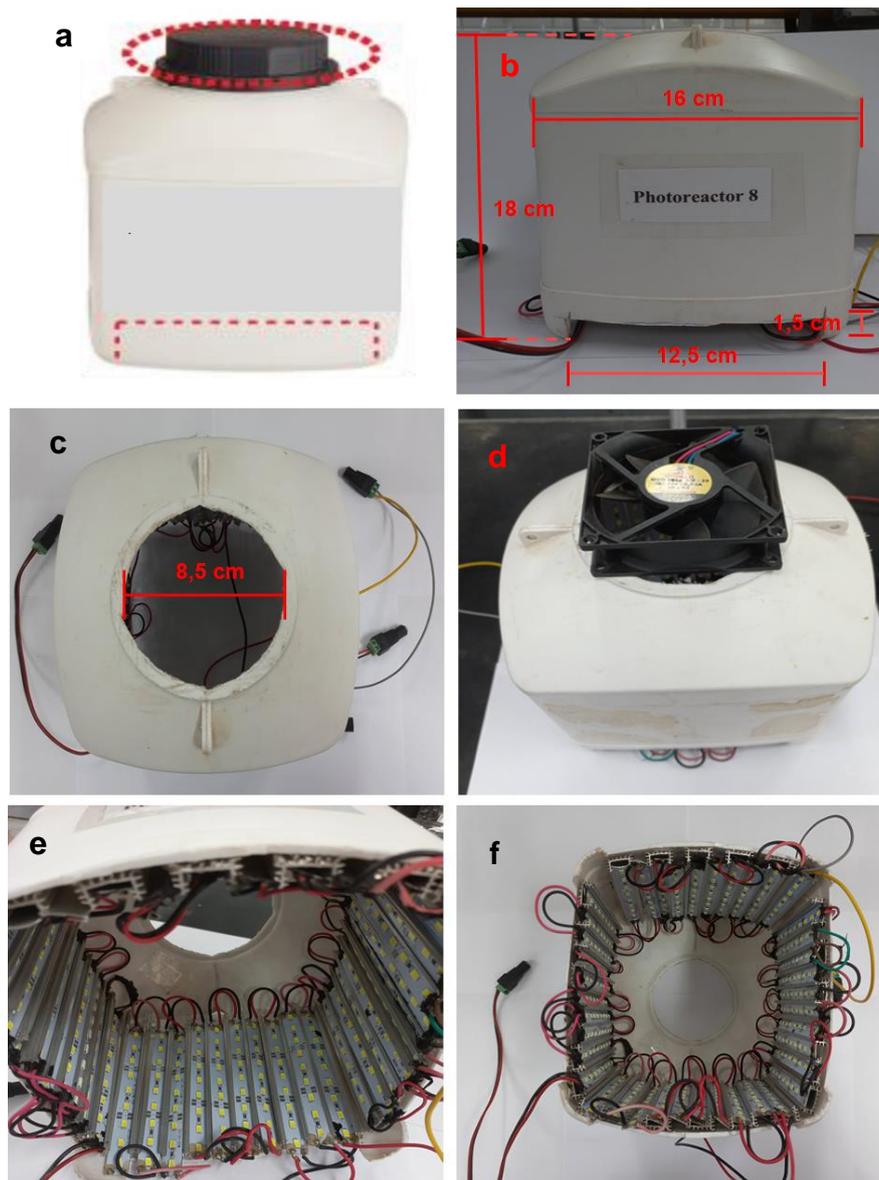


Figura 13 - Descrição do foto-reator de batelada.

3.2.2. FOTO-REATOR DE FLUXO

Os procedimentos de fotooxigenação em fluxo foram realizados utilizando um fotorreator produzido pelo grupo em trabalhos anteriores.⁶⁰ Para sua construção foi utilizado uma lata de reagente da Sigma Aldrich com 30 cm de altura e 16 cm de diâmetro, cujas tampas inferior e superior foram retiradas. Na parte superior e inferior foram instalados dois coolers para permitir um fluxo de ar de baixo para cima (Figura 14a-b). Nas paredes internas do recipiente foram adicionadas fitas de LEDs, utilizando para isto fita dupla face e internamente foi

instalada uma lâmpada LED (Figura 14c). Entre o cilindro metálico e a lâmpada foi instalado um cilindro de material transparente com 8 cm de diâmetro e 28 cm de altura, o qual não impede a passagem da luz (Figura 14c-d). Nesse cilindro foi enrolado 11,47 m de tubo de PFA (com diâmetro interno de 0,065 polegada e diâmetro externo de 0,125 polegada, totalizando um volume de 22 mL) (Figura 14d-e).

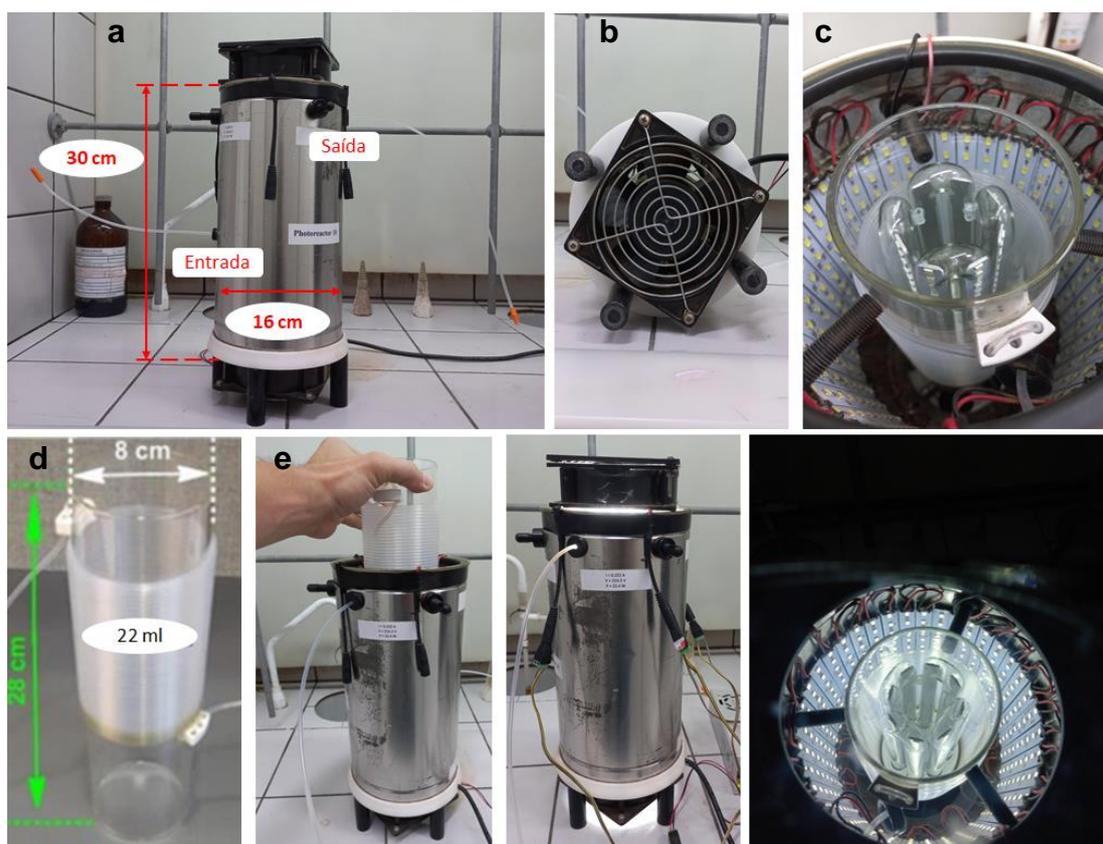


Figura 14 - Montagem do fotorreator de fluxo contínuo.⁶⁰

3.2.3. REATOR *TUBE-IN-TUBE*

O sistema de tube-in-tube utilizado foi construído em nosso laboratório para uso em trabalhos anteriores, baseando-se numa versão publicada pelo grupo de Ley.^{55,60} Sua montagem ocorreu sobre uma placa acrílica sobre a qual foi instalado um manômetro e um tubo dentro de um tubo, sendo o tubo externo de PFA (com diâmetro interno de 0,065 polegada e diâmetro externo de 0,125

polegada) e o interno de TeflonAF-2400® (com diâmetro externo de 1,0 mm e diâmetro interno de 0,8 mm). O sistema de tubos concêntricos que permitem a difusão do gás apresenta comprimento de 1,4 m (Figura 15 e 7d).

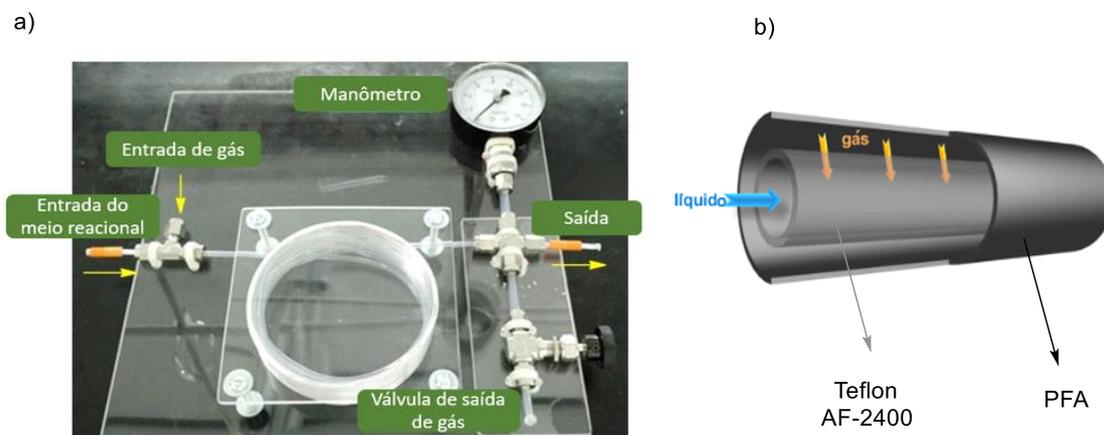
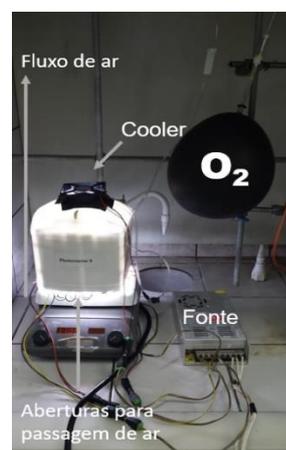
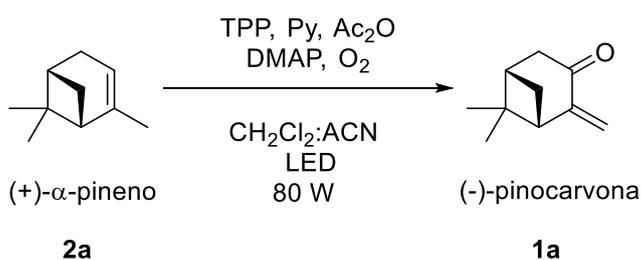


Figura 15 – a) Reator tube-in-tube; b) Processo de fluxo de gás para o meio reacional.

3.3. RESULTADOS EXPERIMENTAIS PARA AS PINOCARVONAS

3.3.1. SÍNTESE EM BATELADA DA (-)-PINOCARVONA

Os estudos a respeito da semi-síntese das pinocarvonas foram iniciados com os testes em batelada para a síntese da (-)-pinocarvona (**3a**), baseando-se no processo de batelada proposto por Eickhoff e Mihelich.³² Esta etapa foi realizada utilizando o reator em batelada desenvolvido pelo grupo, sendo que no centro do septo adaptado ao balão de reação foi instado uma fonte de oxigênio gasoso mantido durante toda a reação pela aplicação de pequena pressão exercida pelo balão inflado com O₂ (**Esquema 27**).



Esquema 32 - A esquerda, esquema reacional da síntese de **3a**. A direita sistema em batelada utilizado para testes iniciais.

Para o primeiro teste, foi adotada uma escala de 500 mg (3,7 mmol) do (+)-(α)-pineno (**1a**) o que é aproximadamente 80 vezes menor que a escala reportada em flow.⁷⁶ Ademais, utilizamos uma fonte de luz bastante diferente (LED branco, 80 W) quando comparada com aquela utilizada na literatura em batelada³² (lâmpada de vapor de sódio, 400W, imersa no sistema reacional), o que diminui o risco de explosão do intermediário hidroperóxido, devido a menor transferência de calor para o meio reacional. Foram utilizadas as mesmas proporções dos demais reagentes como: Ac₂O 1,05 equiv, piridina 0,5 equiv, do fotossensibilizador TPP (0,012 mol%) e CH₂Cl₂ como solvente (Entrada 1, Tabela 3).

Neste experimento notamos a necessidade de acrescentar mais 0,50 mg da TPP na reação, pois, após o tempo de 1,5 h, o material de partida ainda não havia sido inteiramente consumido e pôde-se observar uma degradação parcial do fotocatalisador TPP. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) (Figura 16) e revelada com solução de permanganato de potássio. Tanto pela CCD como por GC-MS foi possível identificar um subproduto minoritário que, pela indicação da biblioteca de dados do GC-MS, deve ser o pinocarveol (correspondente álcool da pinocarvona). Todavia, neste primeiro momento não foi realizada a sua caracterização por RMN. A reação foi finalizada quando não se observou um aumento significativo da formação do produto de interesse.

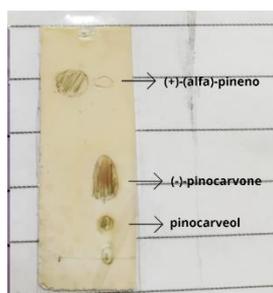


Figura 16 - Cromatografia em camada delgada da síntese da (-)-pinocarvona.

Neste primeiro teste reacional (exploratório) a (-)-pinocarvona (**3a**) foi isolada por cromatografia em coluna de sílica, sendo o eluente uma mistura de hexano e acetato de etila (9:1), obtendo-se um rendimento de 29%. Este procedimento de isolamento foi adotado para todos os demais experimentos. Para contornar o problema da foto-oxigenação incompleta do (+)-(α)-pineno (**1a**) optou-se por utilizar uma carga maior do fotossensibilizador (TPP) de 0,4 mol%, seguindo um protocolo previamente otimizado em nosso grupo de pesquisas envolvendo fotooxigenações de dienos⁶⁰ e diminuiu-se a concentração de material de partida para 0,04 M.

Utilizando as novas quantidades de material de partida e **TPP** deixou-se a reação se processar por um período de 1 h no escuro para termos em mãos um experimento controle e que fosse comprobatório da necessidade do fotossensibilizador (Entrada 2, Tabela 4). Neste experimento obtivemos um rendimento isolado de 2,8% e chegamos à óbvia conclusão de que a irradiação/TPP são fundamentais para a reação. A partir disso, decidiu-se reavaliar a questão do tempo reacional (Entrada 3, Tabela 3), ajustando os outros reagentes baseados nos equivalentes de material de partida. Neste caso a (-)-pinocarvona (**3a**) foi obtida em 58% de rendimento (isolado por cromatografia).

Tabela 3 - Resultados estudos de foto-oxigenação em batelada.

Entrada	Mmol (1a)	M	TPP (%mol)	Solvente	t (h)	Rend. 3a (%)
1	3,7	0,37	0,012	DCM	3,7	29
2^a	1	0,04	0,4	DCM / ACN	1	2,8
3	1	0,04	0,4	DCM / ACN	1	58
4	1	0,04	0,4	DCM / ACN	2	73
5	1	0,04	0,4	DCM / ACN	3	88
6	1	0,04	0,4	DCM / ACN	4	73, 77
7	1	0,04	0,05	DCM / ACN	3	69
8	1	0,04	0,1	DCM / ACN	3	83
9	1	0,04	0,2	DCM / ACN	3	85

10	1	0,04	0,3	DCM / ACN	3	88
11	1	0,04	0,2	DCM / ACN	3	79
12	1	0,04	0,2	DCM	3	71
13	2	0,08	0,2	DCM / ACN	3	70
14	4	0,16	0,1	DCM / ACN	3	71

Condições reacionais gerais: Ac₂O 1,05 eq, piridina 0,5 eq, DMAP 0,2 % mol, 12,5 mL de diclorometano e 12,5 mL de acetonitrila. LEDs branco potência 80 W. a – Reação realizada na ausência de luz.

A fim de encontrar a melhor otimização do tempo reacional, foram realizados mais três experimentos. No primeiro deles com duas horas de reação foi obtido um aumento de 15% obtendo-se a (-)-pinocarvona (**3a**) com 73 % (Entrada 4, Tabela 3). Já no experimento de 3h de reação (Entrada 5, Tabela 4) foi alcançado o melhor resultado até então, um rendimento de 88%. Visando otimizar ainda mais esse parâmetro, realizamos um experimento com 4h de reação (Entrada 6, Tabela 3) com experimentos checados em duplicata (73 % e 77%). Surpreendentemente observou-se uma diminuição média de 13% de rendimento em comparação com a reação de 3h, indicando possivelmente uma degradação do produto formado.

Tendo a variável tempo otimizada em 3h, partiu-se para a avaliação da quantidade de **TPP** na reação. Começamos com um teste de 0,05 mol% (Entrada 7, Tabela 3), obtivemos um rendimento de 69%. Dobrando-se a quantidade de fotocatalisador (de 0,05 para 0,1 mol%) foi observado um rendimento de 83 % que representa um aumento de 14 % (Entrada 8, Tabela 3). Este resultado indica que o eventual aumento de carga de fotocatalisador deve ser positivo para o processo. Dobrando novamente essa quantidade de fotocatalisador (Entrada 9, Tabela 3, 0,2 % mol) foi obtido um rendimento de 85%, um aumento estatisticamente pouco significativo (2 %). A fim de explorar totalmente esse parâmetro decidiu-se realizar um experimento de 0,3 % mol (Entrada 10, Tabela 3) e obtivemos um rendimento final de 88%, um ligeiro aumento de 3 % em relação a entrada anterior e equivalente a Entrada 3, que é realizado com 0,4 % mol de TPP. Por não haver um grande aumento no rendimento final com o incremento de mais fotocatalisador a partir de 0,2 % mol decidimos adotar este valor como o ideal nos estudos em batelada.

Baseando-se no mecanismo da reação citado anteriormente no Esquema 14, decidimos novamente aumentar a quantidade de piridina de 0,5 eq molar para 0,6 eq. molar e anidrido acético de 1,05 eq molar para 1,2 eq. molar (Entrada 11, Tabela 4). Novamente o resultado não foi conforme o esperado e observou-se um rendimento de 79% (diminuição de 6% em relação ao experimento similar, Entrada 9, Tabela 3).

Com o intuito de comparar a mistura de solvente 1:1 de diclorometano/acetonitrila com o uso de apenas diclorometano, como é utilizado no artigo de referência desta reação, realizou-se um experimento (Entrada 12, Tabela 3) com 25 mL de diclorometano e obtivemos um resultado de 71% de rendimento, o que representa uma diminuição de 14 % em relação a entrada 9. Este resultado faz sentido, visto que o solvente acetonitrila é reconhecidamente melhor saturado com gás oxigênio.

Por fim, para pudéssemos finalizar esta otimização prévia em batelada e nos direcionássemos para a transposição para o fluxo contínuo, realizamos dois experimentos dobrando e quadruplicando a quantidade de material de partida/concentração. No experimento com 2 mmol de (+)- α -pineno (**1a**) (Entrada 13, Tabela 3) obteve-se um rendimento da (-)-pinocarvona (**3a**) de 70 % observando-se sobra do material de partida por CCD e GC-MS. Já no experimento com 4 mmol de (**1a**) e 0,1 % mol de TPP, (Entrada 14, Tabela 3) obtivemos um rendimento de **3a** de 71%, sendo que adotamos essa quantidade de TPP nesse experimento devido ser a concentração limite de porfirina no meio para que não ocorra problemas futuros de entupimento nos equipamentos de fluxo contínuo.

Assim sendo, a condição ótima em batelada escolhida foi a entrada 8 (tabela 3), pois a diferença do rendimento em relação as entradas 9 e 10 é pequena (máximo de 5%) e a partir da experiencia do grupo, uma menor quantidade de TPP tenderá a evitar problemas de entupimento das válvulas do equipamento de fluxo contínuo.

3.3.2. SÍNTESE EM FLUXO DA (-)-PINOCARVONA

Todos os experimentos e otimizações em batelada contribuíram para o desenvolvimento da reação em fluxo contínuo, dando direções cruciais para o andamento do projeto. Para os desenvolvimentos da reação em regime contínuo, decidiu-se utilizar um *setup* de fluxo contínuo com reatores *tube-in-tube* e o foto-reator contínuo, construídos pela equipe do Laboratório de Química Bio-orgânica (*setup* 2, Figura 17). Neste *setup* de processamento, foi utilizada uma bomba Knauer “AZURA P 4.1S” para bombeamento integral da mistura reacional previamente acondicionada em um balão de 50 mL. Foram utilizados dois BPR (*Back Pressure Regulator*), um logo na saída da bomba da Knauer (xx barr) e outro depois do fotorreator, totalizando 9 bar, para manter o gás oxigênio saturado na solução e impedir cavitações.

A)



B)

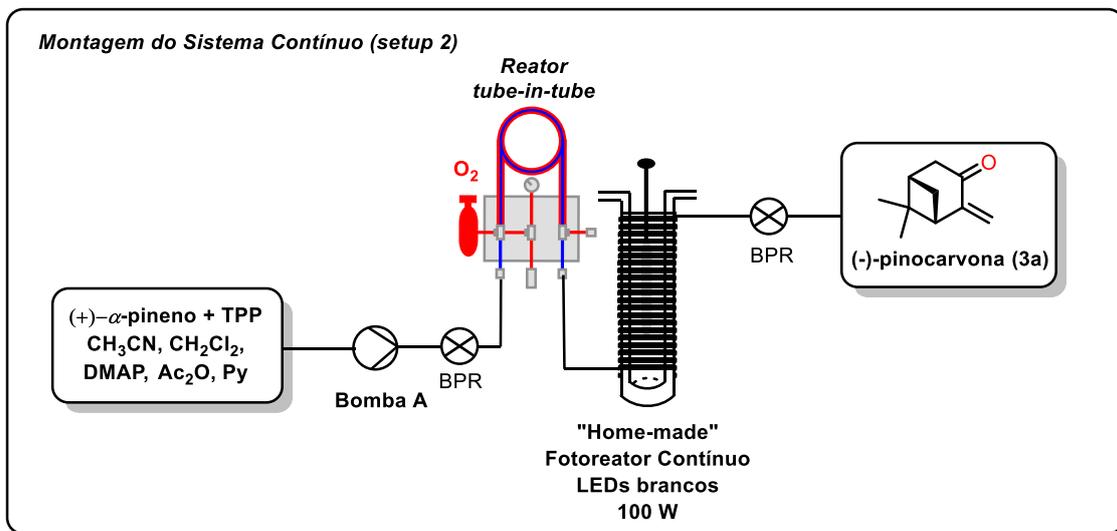


Figura 17 - Setup 2, (A) Sistema reacional em fluxo contínuo (B) Esquema reacional em fluxo contínuo.

A fim de comparar os resultados obtidos em flow de uma forma mais coerente, criamos um índice, intitulado por nós como *Eficiência* (E, Equação 3), cujo valor penaliza as reações de menor rendimento, e aumenta conforme temos maiores produtividades e concentrações. Note-se que a variável “produtividade” já envolve o conceito massa de produto/tempo (Produtividade = massa de produto/dia). De uma maneira geral, quanto maior o E maior será a produtividade em gramas do produto, em menor tempo e com menor perda de material de partida não reagente e/ou descartado.

$$E = \frac{\text{Produtividade} * \text{concentração} * 100}{(100 - \text{rendimento})}$$

Equação 7 - Equação da eficiência (E).

Observou-se em testes anteriores de experimentos incompletos que o uso de 0,2 % mol de TPP trazia problemas à bomba de alta pressão Knauer (bomba de HPLC) quando a mistura reacional era bombeada diretamente, necessitando assim de diversas manutenções, limpeza dos canais e até perda de várias *check valves*. Já com o uso de 0,1 % mol de TPP esse problema não era mais observado. Assim, nosso primeiro teste completo foi semelhante a entrada 8 da

Tabela 3. Partindo de 1 mmol de material de partida **1a**, com 8 bar de pressão de oxigênio e um fluxo de 1 mL/min, obtivemos os rendimentos de **3a** em 70 %, 71 % e 68% (em triplicata) o que confere uma produtividade média de 6,01g/dia e um E de 0,79 (Entrada 1, Tabela 4). Além disso, diferente da reação em batelada que era observado a presença de um subproduto, neste sistema é observado por TLC e GC-MS somente a presença da (-)-pinocarvona e do (+)- α -pineno no balão de coleta (Anexo 1).

Tabela 4 - Screening dos parâmetros reacionais da semi-síntese da (-)-pinocarvona (**3a**) a partir do (+)-(α)-pineno (**1a**) em fluxo contínuo no Setup 2.

Entrada ^a	(1a) mmol	M	Fluxo (mL/min)	Tempo de resid.	Rend. 3a (%)	Produtividade (g/dia)	E
1	1,00	0,040	1,0	22,0	70, 71, 68	6,01	0,79
2	1,00	0,040	0,5	44,0	91	3,95	1,75
3	1,00	0,040	1,5	14,7	61	7,92	0,81
4	1,00	0,040	2,0	11,0	50	8,70	0,70
5	1,75	0,070	1,0	22,0	72	10,95	2,74
6	2,00	0,080	1,0	22,0	79	13,75	5,24
7	2,00	0,080	2,0	11,0	54	18,88	3,28

a. Condições reacionais: TPP 0,1 % mol, Ac₂O 1,05 eq, piridina 0,5 eq, DMAP 0,2 % mol, 8 bar de oxigênio, 12,5 mL de diclorometano e 12,5 mL de acetonitrila. LEDs branco potência 120 W.

Visando estudar como a variação do fluxo impacta na reação, realizaram-se alguns experimentos variando de 0,5 mL·min⁻¹ a 2,0 mL·min⁻¹. Partindo de uma ordem lógica, o primeiro teste foi realizado com 0,5 mL·min⁻¹ (Entrada 2, Tabela 4) e foi possível obter um rendimento de 91 % e uma E de 1,75 (um aumento de 20 % no rendimento em relação a Entrada 1 (Tabela 4)). O segundo experimento nesta ordem foi de 1,5 mL·min⁻¹ (Entrada 3, Tabela 4), em que obtivemos 61 % de rendimento e um E de 0,81. Já no experimento de 2,0 mL·min⁻¹ (Entrada 4, Tabela 4), foi possível obter um rendimento de apenas 50 % e um E de 0,70.

Esses experimentos mostraram que o aumento do fluxo proporciona uma diminuição no rendimento final, partindo de 91 % com 0,5 mL·min⁻¹ até 50 % com 2,0 mL·min⁻¹. Sabendo como essa variável se comporta, decidiu-se partir para a

variação da concentração de **1a** no meio. Primeiramente aumentamos a concentração no meio de 0,040 M para 0,070 M (Entrada 5, Tabela 4, com 1,75 mmol processados), obtendo assim 72 % de rendimento e 2,74 de E a um fluxo de 1 mL·min⁻¹ (um rendimento similar à Entrada 1, Tabela 4, mas com um aumento na Eficiência).

Já com o experimento de 0,080 M (Entrada 6, Tabela 4), com 2 mmol processados de (+)- α -pineno (**1a**) à um fluxo de 1 mL·min⁻¹, se obtive um rendimento de 79% e um E de 5,24. Visando aumentar a Eficiência realizou-se um experimento com um fluxo de 2 mL·min⁻¹, entretanto, alcançando apenas um rendimento de 54 % e um 3,28 de E. Esses experimentos nos mostram uma tendência de aumento de rendimento conforme se aumenta a concentração do meio.

Apesar de que a utilização de 0,1 %mol de TPP provocar entupimentos bem menos frequentes, ainda continuamos a verificar algumas intercorrências após a realização de experimentos múltiplos. Devido a este problema de entupimento na bomba da KNAUER e necessidade de limpezas constantes nas *check valve* foi decidido mudar o *setup* reacional. Na nova configuração colocamos a bomba da KNAUER apenas para empurrar o solvente reacional no *tube-in-tube* e um equipamento da Syrris Syringe Pump Asia com dois canais de injeção, um adicionando o material de partida e o outro canal uma solução de TPP, DMAP, Piridina e Anidrido acético (*Setup 3*, Figura 18).

Optou-se por não utilizar as bombas seringas da Syrris como única fonte de bombeamento visto que este sistema é tecnicamente o menos adequado para trabalhar com fluxos maiores, por tempos prolongados e sob pressão de gás devido aos desgastes dos contatos de teflon nas seringas. Também, quando utilizadas sob altos fluxos, os giros das válvulas desta bomba seringam da Syrris provocam turbulências que pode atrapalhar a dinâmica das reações, especial no microchip de mistura.

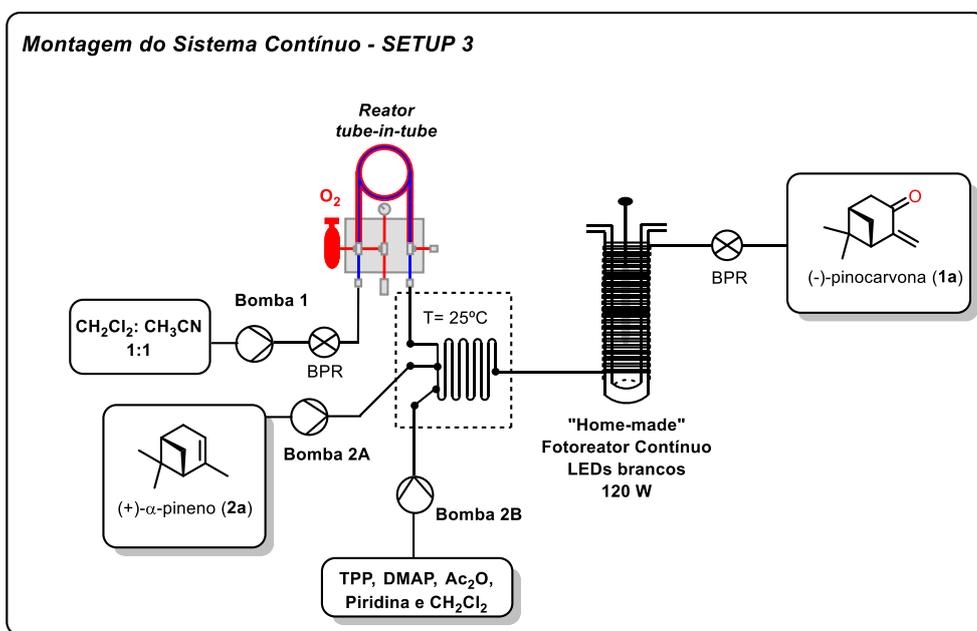


Figura 18 - (Acima) Sistema reacional em fluxo contínuo **(Abaixo)** Esquema reacional em fluxo contínuo.

A mudança de *setup* reacional permitiu um fluxo mínimo na adição de material de partida **1a** de $10 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ (injeção de composto puro, sem solvente), o que equivale a $1,57 \text{ mmol}$ de material de partida quando para cada 25 minutos e foi coletado os mesmos 25 mL de reação em relação ao setup anterior. Entretanto, essa mudança resultou em efeitos positivos, o que já era esperado, visto que o aumento da concentração do material é benéfico à reação conforme pode ser analisado na Tabela anterior.

Os experimentos com esse novo *setup* reacional começaram com uma concentração de 0,063 M (1,57 mmol de **1a** processados em 25 mL), com um fluxo de 1 mL·min⁻¹ (Entrada 1, Tabela 5). O resultado obtido foi um rendimento de 83 % e uma Eficiência de 4,17, um resultado melhor que as entradas de 0,04 M (com 1 mmol processado) da Tabela 4.

A fim de aumentar a Eficiência (E) decidimos variar o fluxo total da reação, aumentando de 1 mL·min⁻¹ para 1,5 mL·min⁻¹ (Entrada 2, Tabela 5), sendo obtido um rendimento de 63% de **3a**, entretanto, com uma queda de 1,99 na E. Já com 2 mL·min⁻¹ foi observado um rendimento ainda menor (55%) e 2,05 de Eficiência

Para validar o *setup* 3, (Figura 18), optou-se por repetir algumas entradas da Tabela 4 (feitas no *setup* 2 com injeção direta de todos os reagentes). Para o experimento partindo de uma solução de 0,07 M (1,75 mmol, Entrada 4, Tabela 5), foi obtido exatamente o mesmo rendimento de 72%. Repetindo também a Entrada 6 e 7 da Tabela 4, ambas com uma concentração de 0,080 M e fluxos respectivos de 1 mL·min⁻¹ e 2 mL·min⁻¹ (Entradas 5 e 7, Tabela 5), e foi observada pequena variação de 2 % e 3 % no rendimento final. Por estes resultados pudemos concluir que o *setup* atual é equivalente ao anterior e seus resultados são comparáveis além do que resolvemos o problema de degradação e necessidade constante de manutenção da bomba da Knauer em função do processamento da mistura reacional em uma única bomba.

Tabela 5 - *Screening* dos parâmetros reacionais da semi-síntese da (-)-pinocarvona (**3a**) a partir do (+)-(α)-pineno (**1a**) em fluxo contínuo no *Setup* 3.

Entrada ^a	(1a) mmol	Concentração (M)	Fluxo (mL/min)	Tempo de residência (min)	Rend. (3a) (%)	Produt. (g/dia)	E
1	1,57	0,063	1,0	22,0	83	11,28	4,17
2	1,57	0,063	1,5	14,7	63	12,76	2,16
3	1,57	0,063	2,0	11,0	55	14,84	2,05
4	1,75	0,070	1,0	22,0	72	10,78	2,69
5	2,00	0,080	1,0	22,0	77	13,38	4,65
6	2,00	0,080	1,5	14,7	53	13,76	2,32
7	2,00	0,080	2,0	11,0	51	17,79	2,90

8	3,00	0,120	0,8	27,5	43	8,21	1,73
9	3,00	0,120	1,0	22,0	40	10,26	2,05
10	3,00	0,120	1,5	14,7	39	15,35	3,00
11	3,00	0,120	2,2	10,0	38	21,54	4,17
12	4,00	0,160	1,0	22,0	34	11,67	2,82
13	4,00	0,160	2,0	11,0	28	19,81	4,40

a. Condições reacionais: **TPP** 0,1 % mol, Ac_2O 1,05 eq, piridina 0,5 eq, DMAP 0,2 % mol, 8 bar de oxigênio, 25 mL coletados da fase estacionária. LEDs branco potência 120 W.

Com o intuito de chegar em uma melhor Eficiência, realizou-se um experimento partindo de uma solução 0,080 M (2 mmol processados) com um fluxo de $1,5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ (Entrada 6, Tabela 5). Entretanto, o resultado obtido foi semelhante a entrada 7 da Tabela 4 com $2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, e com uma E inferior. Concentrou-se ainda mais o material de partida, visto que a tendência era que se obtivesse rendimentos melhores com concentrações maiores.

Partindo de uma solução 0,120 M (3 mmol) realizaram-se 4 experimentos (Entradas 8-11, Tabela 5) com fluxos diferentes, de $0,8 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ até $2,2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. Os rendimentos foram basicamente os mesmos, variando de 43 % a 38 %, variando bastante a Eficiência de 1,73 a 4,17. Os rendimentos semelhantes se dão devido ao possível consumo total de oxigênio no meio. Mesmo sendo o reator *tube-in-tube* de grande eficiência para a difusão de gases, nestas concentrações maiores de **1a**, observou-se que não havia mais fragmentação da fase gasosa/liquida após o BPR indicando esse consumo total de O_2 .

Apenas com o objetivo de confirmar esta hipótese realizaram-se mais dois experimentos com uma concentração de 0,160 M (4 mmol) à um fluxo de $1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ (Entrada 12, Tabela 5) e $2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ (Entrada 13, Tabela 5), obtendo-se a (-)-pinocarvona (**3a**) com 34 % e 28 % de rendimento, respectivamente. As Eficiências foram 2,82 e 4,40, respectivamente, seguindo as mesmas tendências dos experimentos anteriores partindo de uma concentração de 0,120 M de **1a**.

Considerando devidamente otimizada a reação da transformação do (+)-(α)-pineno (**1a**) na (-)-pinocarvona (**3a**), pôde-se observar que apesar da melhor produtividade ser de $21,54 \text{ g}\cdot\text{dia}^{-1}$ na entrada 11 da Tabela 5, essa condição não é a mais ideal, visto que o baixo rendimento reacional equivale a um grande desperdício de material de partida não convertido. Assim, temos que o melhor

experimento obtido baseado na Eficiência (E) é a entrada 5 da Tabela 5, que equivale a uma concentração de 0,080 M, e um fluxo de 1 mL·min⁻¹, com um rendimento reacional de 77 % rendimento, 13,38 g/dia de produtividade (estimada) e E de 4,65.

Com o propósito de se testar o escalonamento desta reação, foram realizados alguns experimentos adicionais. Escolheu-se duas entradas para esse teste de escalonamento, a entrada 1 da Tabela 5 e entrada 5 da Tabela 5.

Com isso, o primeiro experimento nesse propósito foi realizado como processamento de **1a** a uma concentração de 0,063 M, com um fluxo total de 1 mL·min⁻¹ por um período de 480 minutos (8 horas) (Entrada 1, Tabela 6), rendimento foi de 80 %, apenas 3 % menor do que o experimento realizado em 25 minutos (processamento de 1,57 mmol), o que nos mostrou uma consistência dos valores e a reprodutibilidade dos processos contínuos quando escalonados (*process intensification*).

Tabela 6 - Escalonamento e aplicação das melhores condições obtidas na semi-síntese da (-)-pinocarvona (**3a**) a partir do (+)-(α)-pineno (**1a**) em fluxo contínuo no *Setup* 3.

Entrada ^a	(1a) mmol	Concentração (M)	Fluxo (mL/min)	Tempo de residência (min)	Tempo de reação	Rend. (%)	Grama (g)
1	30,24	0,063	1,0	22,0	8	80	3,597
2	90,72	0,063	1,0	22,0	24	80	10,89
3	115,2	0,080	1,0	22,0	24	73	12,57

a. Condições reacionais: TPP 0,1 % mol, Ac₂O 1,05 eq, piridina 0,5 eq, DMAP 0,2 % mol, 8 bar de oxigênio. LEDs branco potência 120 W.

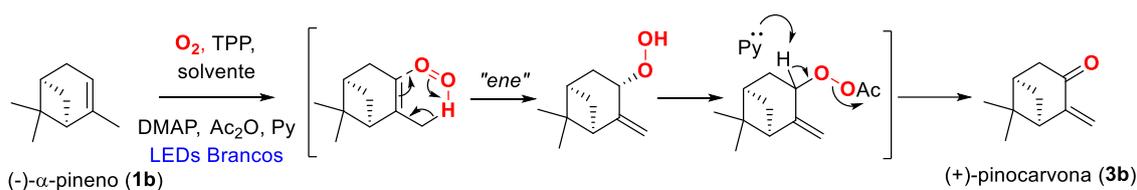
Com a mesma ideia, realizamos um experimento nas mesmas condições anteriores por um período de 1440 minutos (24 horas ininterruptas) (Entrada 2, Tabela 6). O rendimento final foi de 80 %, idêntico a entrada anterior, reforçando ainda mais a ideia de consistência do escalonamento. Por fim, realizou-se outro experimento de 24 horas com a entrada da melhor Eficiência obtida até então, as condições experimentais foram uma concentração de 0,080M a um fluxo de 1 mL·min⁻¹ (Entrada 3, Tabela 6). O resultado final obtido foi de 73 %, que é estatisticamente compatível ao experimento realizado por 25 minutos (77%,

Entrada 5, Tabela 5). Outro fator a ser comparado nestes 3 últimos experimentos é a compatibilidade das produtividades calculadas (estimativas de g/dia, Tabela 5) com as produções (produtividades reais (g/dia)) aqui obtidas (por exemplo, obtida de 12,57 g, entrada 3, Tabela 6 vs estimada de 13,38 g, entrada 5, Tabela 5).

Tendo já uma metodologia eficiente e comprovadamente escalonada com experimentos de até 24h (aprox. 13 g/dia) para a produção de (-)-pinocarvona (**3a**) e, pensando em uma futura publicação dos dados obtidos, decidiu-se estender a aplicação desta reação e processo para outros terpenos abundantes: (-)-(α)-pineno (**1b**) e (-)-(β)-pineno (**2a**).

3.3.3. SÍNTESE EM FLUXO DA (+)-PINOCARVONA

O (-)-(α)-pineno (**1b**) é o enantiômero do composto de partida anteriormente estudado, razão pela qual aplicou-se a metodologia contínua otimizada para a obtenção da (+)-pinocarvona (**3b**) (Esquema 33), sendo observado ao final da reação, somente o respectivo produto e material de partida no balão de coleta..



Esquema 33 - Proposta mecanismo para a síntese da (+)-pinocarvona (**3b**).

Para a transformação de **1b** foram realizados 4 experimentos: (i) processamento de **1b** à uma concentração molar de 0,063 M, 25 minutos de processamento de reação e fluxo total de 1 mL \cdot min⁻¹ (Entrada 1, Tabela 7) rendendo a (+)-pinocarvona (**3b**) com 74 % de rendimento. Este resultado é 9% menor do que aquele obtido para correspondente enantiômero de (+)- α -pineno (1); (ii) processamento de **1b** à uma concentração molar de 0,063 M e 24h de

processamento reacional obtendo-se (+)-pinocarvona (**3b**) com 84 % de rendimento (entrada 2, Tabela 7). Este resultado é 3 % superior ao obtido para correspondente enantiômero de (+)- α -pineno (**1a**) (entrada 2, Tabela 6, 80 %); (iii e iv) processamento em duplicata de **1b** a uma concentração 0,080 M e 24 h de tempo de processamento, obtendo um rendimento médio de 74% (duplicata) e uma produção média de 12,91 g (Entrada 3, Tabela 7). Este resultado é muito semelhante a síntese de 24h realizada para o seu enantiômero, sendo o rendimento médio 2,6 % superior

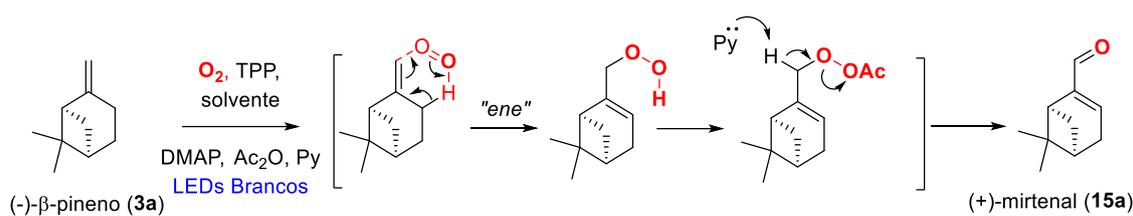
Tabela 7 - Escalonamento e aplicação das melhores condições reacionais encontradas na semi-síntese da (-)-pinocarvona (**3a**), na síntese da (+)-pinocarvona (**3b**) a partir do (-)- α -pineno (**1b**) em fluxo contínuo no *Setup* 3 (**Figura 14**).

Entrada ^a	(1b) mmol	(M)	Fluxo (mL/min)	Tempo de resid. (min)	Tempo de reação	Rend. (%)	Escalon. (g)
1	1,57	0,063	1,0	22,0	25	74	0,173
2	90,69	0,063	1,0	22,0	1440 (24h)	84	11,43
3	115,2	0,080	1,0	22,0	1440 (24h)	76 / 72	13,26 / 12,56

a. Condições reacionais: TPP 0,1 % mol, Ac₂O 1,05 eq, piridina 0,5 eq, DMAP 0,2 % mol, 8 bar de oxigênio. LEDs branco potência 120 W.

3.4. SÍNTESE DO (+)-MIRTENAL

Na mesma ideia, partiu-se para os primeiros testes da semi-síntese do (+)-mirtrenal (**15a**) partindo-se do (-)-(β)-pineno (**2a**) (Esquema 34), aplicando as metodologias já estudadas na semi-síntese da (-)-pinocarvona (**3a**). Essa molécula é de grande interesse sintético, devido a seu potencial inibidor da KARI, enzima presente em plantas e microrganismos, todavia ausente em mamíferos, podendo, portanto, ser utilizado para a produção de herbicidas e fungicidas, sem risco para humanos.⁷⁷ Além disso pode também ser utilizado como material de partida na produção de outras moléculas, agindo como bloco de construção quiral.² O seu desenvolvimento em fluxo contínuo pode trazer maior segurança e produtividade na síntese.



Esquema 34 - Proposta de mecanismo para a síntese do (+)-mirtenal (**15a**).

Realizaram-se alguns experimentos partindo do (-)-β-pineno (**2a**) a uma concentração de 0,064 M e fluxo de 1 mL.min⁻¹ (Entrada 1, Tabela 8). Após a realização de experimentos em duplicata foram obtidos rendimentos de 63% e 61% com uma Eficiência de 1,52 e 1,39. Além disso, acompanhando a reação por TLC e por GC-MS não foi observado a ocorrência de subprodutos (Anexo 2).

Devido aos menores rendimentos obtidos em relação a semi-síntese da (+)-pinocarvona (**1a**) decidiu-se avaliar se um eventual maior tempo de residência poderia surtir efeitos positivos e, para testar essa hipótese, conectou-se dois foto-reatores em série, dobrando assim o tempo incidência de luz na reação (Entrada 2, Tabela 8). Entretanto, o rendimento obtido foi de 65%, estatisticamente compatível com o anterior (63%).

Outra hipótese levantada durante a realização destes estudos foi que um leve aquecimento auxiliasse a formação do (+)-mirtenal (**15a**). Com isso realizou-se um experimento (Entrada 3, Tabela 8) com um aquecimento de 40°C (Anteriormente era de 25°C – 30°C), porém o resultado o obtido foi de 64%, estatisticamente igual aos experimentos anteriores.

Tabela 8 - Escalonamento e aplicação das melhores condições reacionais encontradas na semi-síntese da (-)-pinocarvona (2), na síntese da (+)-mirtenal (7) a partir do (-)-(β)-pineno (5) em fluxo contínuo no Setup 3 (Figura 18).

Entrada ^a	(1) mmol	Concentração (M)	Fluxo (mL/min)	Tempo de residência (min)	Rend. (%)	Produção (g/dia)	E
1	1,59	0,064	1,0	22,0	63/61	8,83/8,50	1,52/1,39
2^b	1,59	0,064	1,0	22,0	65	9,05	1,62

3^c	1,59	0,064	1,0	22,0	64	8,92	1,58
----------------------	------	-------	-----	------	----	------	------

a. Condições reacionais: TPP 0,1 % mol, Ac₂O 1,05 eq, piridina 0,5 eq, DMAP 0,2 % mol, 8 bar de oxigênio, 25 mL coletados. LEDs branco potência 120 W

b. Reação com dois fotorreatores em série, um de luz branca de potência 120 W e outro de luz azul de 120W de potência.

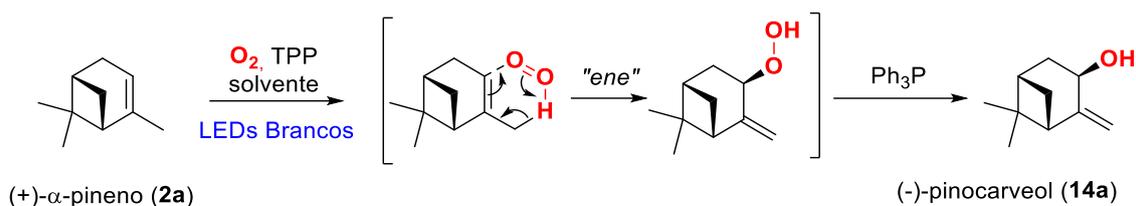
c. Aquecimento de 40°C.

Esses resultados se mostram promissores, indicando que estudos mais aprofundados podem vir a produzir escalonamento da reação, podendo obter massa superior a 10 g com rendimentos acima de 60%.

3.5. SÍNTESES DOS TRANS-PINOCARVEOIS

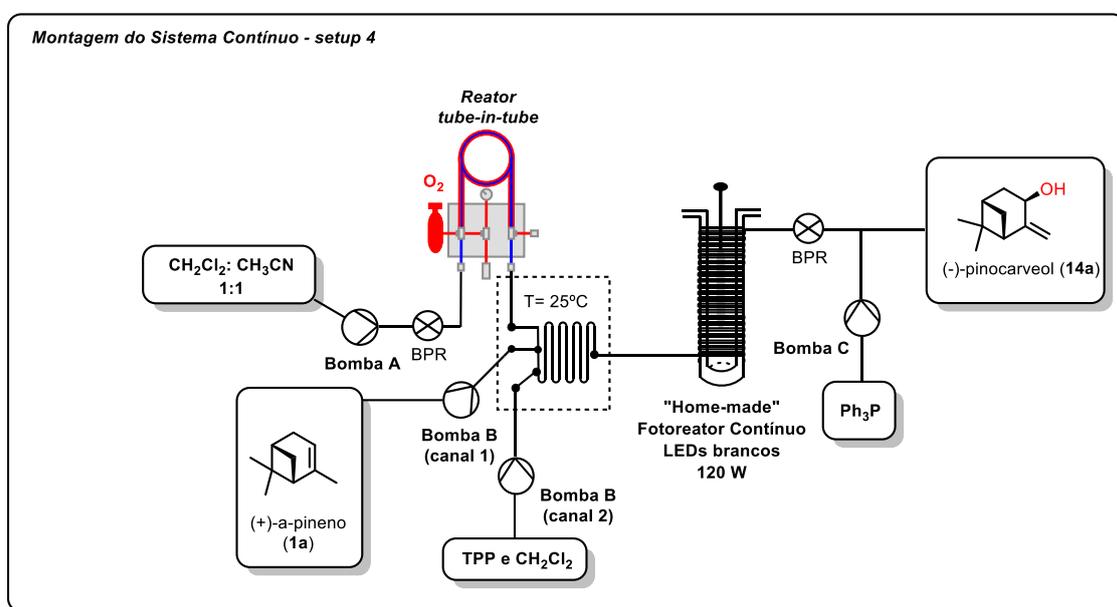
3.5.1. SÍNTESES DOS (-)-TRANS-PINOCARVEOIS

Ao longo dos estudos de fotooxigenação dos pinenos, percebeu-se que com algumas pequenas modificações no *setup* reacional e nos reagentes da reação era possível se obter um subproduto que julgou-se ser o álcool derivado dos terpenos trabalhados até então: (+)-(α)-pineno, (-)-(α)-pineno e (-)-(β)-pineno. No entanto, uma avaliação mais criteriosa do subproduto de fotooxigenação do (+)- α -pineno (**1a**) revelou ser o correspondente hidroperóxido que, surpreendentemente, pôde ser isolado por cromatografia (Esquema 35). Ademais, notou-se que quando a reação era executada na ausência de Ac₂O e base apenas este derivado hidroperóxido era obtido, chegando a alcançar um rendimento de 91 % em experimento exploratório (ao se partir de uma concentração de 0,063 M, fluxo de 1,0 mL·min⁻¹ e tempo de residência de 25 min). A literatura já reporta a redução deste hidroperóxido à álcool pela reação com Ph₃P.⁷⁸ O (-)-*trans*-pinocarveol (**14a**) pode ser utilizado para a produção de ligantes quirais.⁷⁸ Assim, sabendo de sua importância e da capacidade de produzi-lo, foi elaborado um *setup* que possibilitasse a redução ao final da síntese do hidroperóxido. Desta forma, partiu-se para os primeiros testes de semi-síntese do (-)-*trans*-pinocarveol (**14a**) (Esquema 35).



Esquema 35 -Proposta de mecanismo para a síntese do (-)-pinocarveol (**14a**).

O primeiro teste foi realizado utilizando os mesmos equipamentos do *Setup 3* com a adição de um novo canal de injeção (bomba seringada New Era Syringe Pump) na saída do segundo BPR com uma solução de Ph_3P (Esquema 36).



Esquema 36 - Montagem do sistema contínuo para a semi-síntese do (-)-*trans*-pinocarveol (**14a**).

Foram realizados testes exploratórios neste primeiro momento, para saber o comportamento do sistema nesta síntese. No primeiro, as condições iniciais foram: concentração de 0,063M de (+)- α -pineno (**1a**), a um fluxo de $1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ e uma solução de Ph_3P (1,256 M, 2 eqv. totais) a um fluxo de $100 \text{ }\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ (Entrada 1, Tabela 9). A reação foi ainda deixada sob agitação por 2 horas depois de ser completado o processamento no sistema de fluxo contínuo. O rendimento isolado do (-)-*trans*-pinocarveol (**14a**) foi de 85 % com uma Eficiência de 4,91. Além disso, não foi observado a ocorrência de subprodutos (Anexo 3).

Com o intuito de diminuir o número de equivalentes de Ph₃P realizou-se outro experimento idêntico ao anterior apenas diminuindo a quantidade de equivalentes de Ph₃P (1,5 eqv totais, Entrada 2, Tabela 9), a um fluxo de 100 μL·min⁻¹. O rendimento final foi de 87 % e um E de 5,77.

Com o objetivo de buscar uma maior produtividade aumentou-se o fluxo de material de partida processado (**1a**), mantendo a proporção de trifenilfosfina (150 μL·min⁻¹). Todavia este experimento gerou um rendimento médio inferior do produto de interesse (**14a**), 75,5 % e um valor médio de E de 4,01 (Entrada 3, Tabela 9).

Com esta mesma proposta de continuar buscando um aumento no escalonamento foi realizado mais um teste semelhante a entrada 5 da Tabela 5, com concentração de 0,080 M do material de partida, c fluxo da mistura reacional de 1,0 mL·min⁻¹, e fluxo de “quencher” Ph₃P de 100 μL·min⁻¹. Ao final desta reação foi obtido uma produtividade de 14,00 g/dia, um rendimento de 80 % e um valor de E de 6,00 (Entrada 4, Tabela 9).

Tabela 9 - Estudo e desenvolvimento da síntese da (-)-trans-pinocarveol (**14a**) a partir do (+)-α-pineno (**1a**) em fluxo contínuo no *setup* 4.

Entrada ^a	mmol (2a)	(M)	Fluxo mL/min	Tempo de residência (min)	Temp o (min)	Rend. (%)	Produt. (14a) (g/dia)	E
1	1,57	0,063	1,0	22,0	25	85	11,73	4,91
2^b	1,57	0,063	1,0	22,0	25	87	11,95	5,77
3^b	1,57	0,063	1,5	16,7	16,6	74; 77	15,61	4,01
4^c	2,00	0,080	1,0	22,0	25	80	14,99	6,00
5^{c,d}	2,00	0,080	1,0	22,0	1440	60	10,48	2,09
6^{c,d}	2,00	0,080	1,0	22,0	1440	15	2,71	0,25
7^c	2,00	0,080	1,0	22,0	25	55	9,71	2,72
8^{c,d}	2,00	0,080	1,0	22,0	1440	62	10,83	2,28

- a. Condições reacionais: TPP 0,1 % mol, Ac₂O 1,05 eq, piridina 0,5 eq, DMAP 0,2 % mol, 8 bar de oxigênio, 25 mL coletados da fase estacionária. LEDs branco potência 120 W
- b. Solução de fosfina com concentração de 0,942 M (1,5 eqv) e agitação por 2 horas.
- c. Solução de fosfina com concentração de 1,2 M (1,5 eqv) e agitação por 2 horas.
- e. Produção em 24 h do produto de interesse.

Com base no excelente resultado da entrada 4, foi realizado o experimento de escalonamento de 24 h com as condições desta entrada. Neste experimento foi obtido um rendimento de 60%, uma produção real de 10,48 g e um valor de E de 2,09 (entrada 5, tabela 9).

Este rendimento e produção abaixo do estimado se deve a dois fatores: (i) a ocorrência de formação de uma grande quantidade de óxido de trifenilfosfina (Ph₃PO), que após a extração do solvente do meio reacional, permanece dissolvido e dificulta muito a purificação por coluna cromatográfica. (ii) a necessidade de realização de uma segunda purificação por cromatografia.

Com base neste resultado, levantou-se a hipótese de realizar a purificação do produto por destilação. Esse procedimento foi realizado após a execução de um experimento de 24 h (Entrada 6, Tabela 9), No entanto, a elevada quantidade de Ph₃PO formado reteve uma parte do produto no balão de destilação, além de o produto arrastar e Ph₃P e Ph₃PO durante a destilação, observando-se alíquotas contaminadas. Com isso foi obtido um rendimento de 15%, uma produção de 2,71 g e um E de 0,25 (entrada 6, tabela 9).

Uma hipótese levantada para solucionar a mistura de alíquotas contaminadas com Ph₃P e Ph₃PO durante a etapa de purificação, foi a conversão do Ph₃P remanescente em Ph₃PO com H₂O₂, seguida da precipitação do Ph₃PO com 3 equivalentes de ZnCl₂ (em relação a Ph₃P) para precipitação.

Assim sendo, foi realizado um experimento partindo de uma concentração de 0,08 M do material de partida (Entrada 7, Tabela 9) e as mesmas condições da entrada 5 (Tabela 9). O resultado obtido, foi um rendimento de 55%, 25 % menor ao obtido na entrada 4 (Tabela 9), uma produtividade de 9,71 g/dia e um valor de E de 2,72. Durante a realização deste experimento foi observado a

formação de subprodutos reacionais possivelmente devido à presença H_2O_2 no meio.

Com base neste resultado levantou-se a hipótese de que a obtenção de um método de redução do hidroperóxido mais ameno que o realizado com Ph_3P possibilitaria um maior rendimento. Assim, foram realizados alguns testes ao fim da reação de formação do álcool (**14a**), sendo eles acompanhados por CCD e utilizando como padrão a entrada 4 da Tabela 9.

O primeiro teste para a conversão foi a adição de 1 equivalente de sulfato de ferro (II) hepta-hidratado ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$). Todavia foi observada a formação de muitos subprodutos, o que dificultaria a purificação do (-)-trans-pinocarveol (**14a**). Logo, não foi realizada a etapa de precipitação com ZnCl_2 .

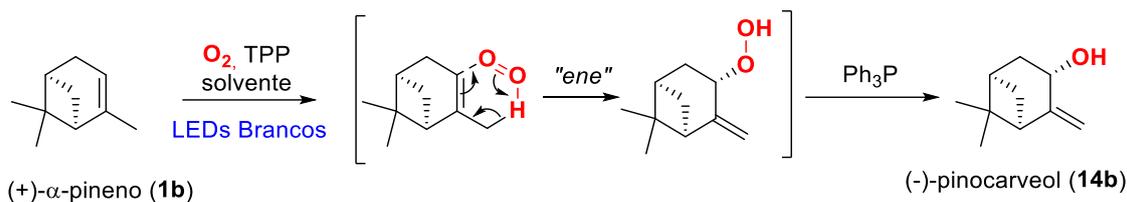
Testou-se também a utilização de 4,0 e 2,0 equivalentes de bissulfito de sódio. Entretanto, mais uma vez foi observado a formação de mistura complexa de subprodutos, sendo assim, não foi realizada a etapa de purificação para esta metodologia.

Uma outra abordagem utilizada, foi realizar o borbulhamento de oxigênio no meio reacional por 4h, visando a conversão Ph_3P remanescente em Ph_3PO , seguida da precipitação do Ph_3PO com 3 equivalentes de ZnCl_2 . Esta metodologia não mostrou a formação de subprodutos em pequena escala, portanto, foi utilizada para o escalonamento do (-)-trans-pinocarveol (**14a**)

Aplicando a metodologia/solução supracitada no escalonamento de **14a**, partindo de uma concentração de 0,08 M do material de partida **1a**, ou seja, condições semelhantes a entrada 4 (Tabela 9), o produto **14a** foi obtido um rendimento de 62 % (entrada 8, Tabela 9), 10,83 g de produção, um valor de E de 2,28. Esse valor de E, mesmo sendo menor, apresenta vantagens uma vez que a filtração do complexo formado, possibilitar uma melhor purificação devido à ausência de precipitação de Ph_3PO no corpo da coluna cromatográfica. Além disto, foi necessário somente uma etapa de purificação, não sendo observada a presença de alíquotas contaminadas com Ph_3PO .

3.5.2. SÍNTESE DO (+)-TRANS-PINOCARVEOL

A metodologia utilizada na entrada 8, Tabela 9, foi aplicada na síntese do (+)-*trans*-pinocarveol (**14b**) (Esquema 37) (concentração do (-)- α -pineno (2b) de 0,08 M, a um fluxo de 1 mL·min⁻¹, 1,5 equivalentes de Ph₃P). Após o processamento do conteúdo reacional, o solvente foi removido sob pressão reduzida e adicionaram-se, 300 mL de acetato de etila para que borbulhamento de O₂ fosse realizado durante 4h. Por fim, o tratamento da mistura reacional com 3 equivalentes de ZnCl₂ seguido de filtração e purificação por cromatografia rendeu o composto **14b** com rendimento de 61%, uma produção de 10,66 g e um valor de E de 2,18. Esses valores são muito semelhantes a entrada 8, Tabela 9, o que mostra a reprodutibilidade dos resultados obtidos. Além disso, semelhante a reação com seu enantiômero, não foi observado a formação de subprodutos.



Esquema 37 - Proposta de mecanismo para a síntese do (+)-*trans*-pinocarveol (**14b**).

3.6. BALANÇO DE MASSA DA SÍNTESE DA (-)-PINOCARVONA

Como durante os estudos da síntese das pinocarvonas não foi observado a formação de muitos subprodutos. Como o principal objetivo era o escalonamento das pinocarvonas, não se preocupou em isolar o material de partida remanescente após cada reação, visando certificar que o balanço de massa correspondia a realidade. Todavia, buscando avaliar um balanço de massa desenvolvemos uma metodologia analítica por CG-MS.

Os monitoramentos por CG-MS podem ser utilizados para quantificar o produto e o material de partida, uma vez que o espectrômetro de massas gera sinais proporcionais à concentração das espécies químicas em análise.

Uma outra metodologia que poderia ser utilizada para quantificar tanto o material de partida com o produto seria a quantificação por RMN. Inicialmente pensou-se em realizar a quantificação por esta metodologia, entretanto, como supracitado, tanto o material de partida, como o produto são muito voláteis, o que faz com que, quando se trabalha com uma escala menor (0,2 mmol) haja perda tanto do produto, como do material de partida, durante o processo de extração/evaporação.. Portanto, a técnica utilizada foi a quantificação por CG-MS por calibração externa.

Inicialmente foi preparada uma solução estoque com 10,16 mg de (-)-pinocarvona (**3a**), previamente purificado por destilação, e completou-se o volume do balão volumétrico (10 mL) com acetato de etila (HPLC) Foi transferida uma alíquota de 0,984 mL com uma micropipeta para um balão volumétrico de 10 mL e completado o volume com acetato de etila, produzindo uma solução de trabalho (100 ppm).

Em seguida, foi preparada uma solução estoque de (+)- α -pineno (**2a**) com 11,78 mg em um balão volumétrico de 10 mL, tendo seu volume completado com acetato de etila HPLC. Desta solução trabalho foi retirada uma alíquota de 0,894 mL com uma micropipeta, transferida para um balão de 10 mL, completado seu volume com solvente, gerando uma solução trabalho (100 ppm).

Com o objetivo de diminuir o erro de pipetagem foi preparada uma solução trabalho (100 ppm) de dodecano a partir de uma solução estoque (1.128 ppm). Sendo utilizado 0,500 mL desta solução trabalho (5 ppm) em cada ponto da curva de calibração.

Para a realização da calibração externa foram preparadas soluções de 10 mL, em triplicada, contendo a mesma concentração de **1a** e **3a** (coluna 2, tabela 10 e 11) e uma concentração fixa de n-dodecano (5 ppm).

Tabela 10 - Curva de calibração (+)- α -pineno.

ppm (2a)	Área	Área 2a	2a / Dodecano	Média
				Dodecano

	5531081	761468	0,137670737	
1	5163432	586773	0,113640114	0,124822751
	5844399	719781	0,123157402	
	5767356	1831025	0,317480835	
2,5	5813016	1839803	0,316497151	0,321882524
	5356783	1776682	0,331669586	
	5559189	3519665	0,633125623	
5	5545355	3532666	0,637049567	0,60762634
	5590960	3090145	0,552703829	
	5626782	5445234	0,967735022	
7,5	5761892	5388163	0,935137798	0,96879409
	5315932	5334588	1,00350945	
	5797188	7812763	1,347681497	
10	5079852	8018253	1,578442246	1,330466831
	7418859	7903138	1,065276749	

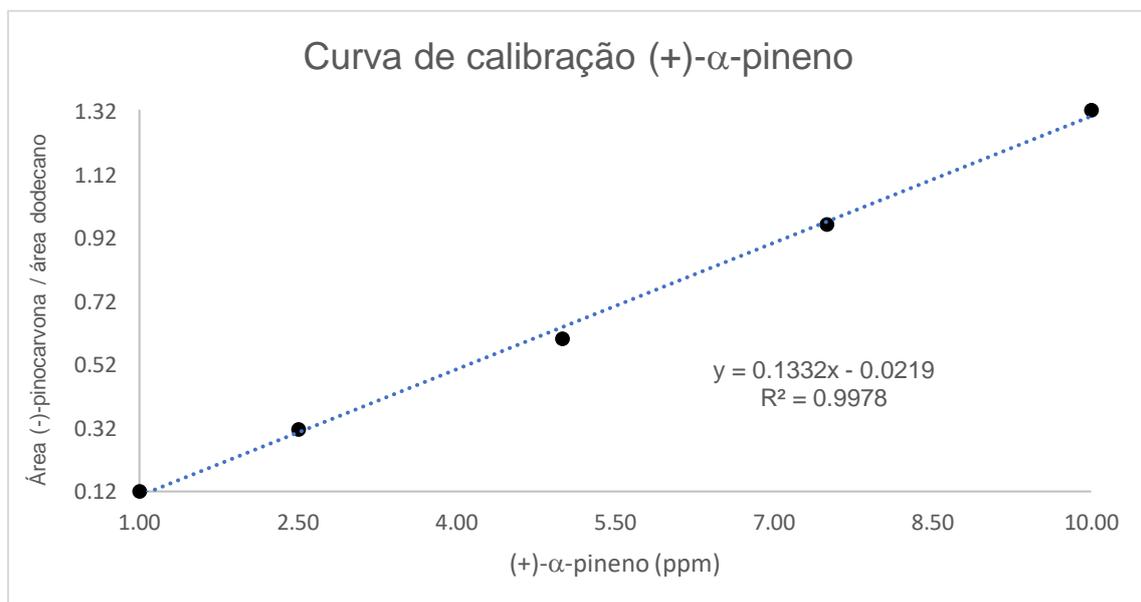


Figura 19 - Curava de calibração (+)- α -pineno.

A partir disto foi obtido uma equação linear para a curva de calibração do (+)- α -pineno (equação 5, onde X é a concentração obtida pelo CG-MS e Y é a área do sinal do (+)- α -pineno no cromatograma) com um R^2 de 0,9978 (figura

19), o que indica que o modelo matemático está de acordo com 0,9978 dos dados.

$$X = \frac{Y + 0,0219}{0,1332}$$

Equação 8 - equação da curva de calibração do (+)- α -pineno

Tabela 11 - Curva de calibração (-)-pinocarvona

ppm (1a)	Área Dodecano	Área 1a	1a / Dodecano	Média
	5531081	446443	0,137670737	
1	5163432	394224	0,113640114	0,077255669
	5844399	436591	0,123157402	
	5767356	1241868	0,317480835	
2,5	5813016	1217379	0,316497151	0,206717903
	5356783	1046735	0,331669586	
	5559189	2527418	0,633125623	
5	5545355	2320620	0,637049567	0,414235485
	5590960	2066355	0,552703829	
	5626782	3978653	0,967735022	
7,5	5761892	4257132	0,935137798	0,723928192
	5315932	3858568	1,00350945	
	5797188	5418088	1,347681497	
10	5079852	5154721	1,578442246	0,892748246
	7418859	5407607	1,065276749	

A partir disto foi obtido uma equação linear para a curva de calibração da (-)-pinocarvona (equação 6, onde X é a concentração obtida pelo CG-MS e Y é a área do sinal do (-)-pinocarvona no cromatograma) com um R² de 0,9927 (figura 20).

$$X = \frac{Y + 0,0219}{0,0935}$$

Equação 9 - equação da curva de calibração da (-)-pinocarvona

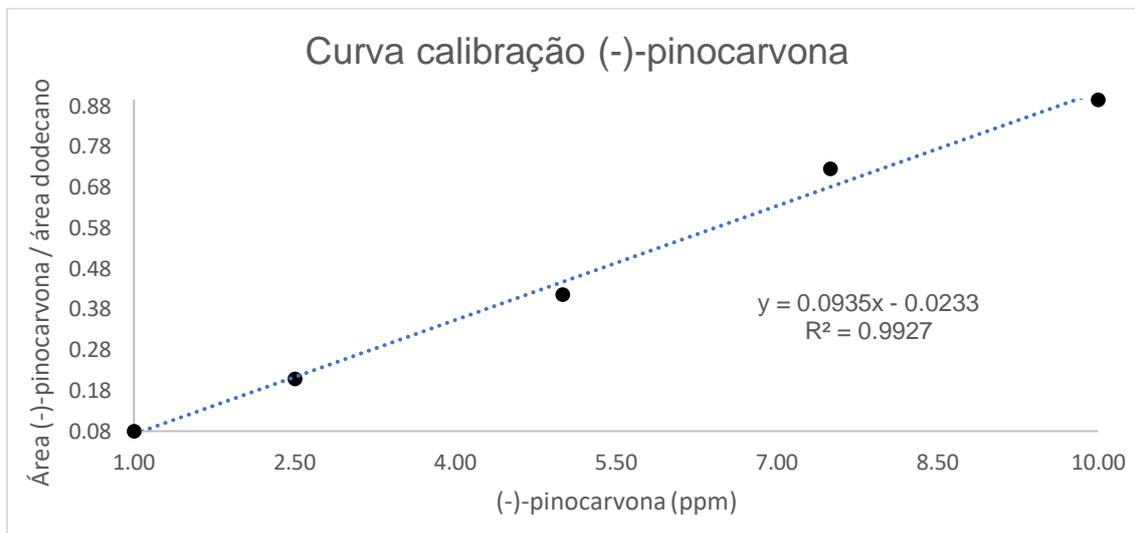


Figura 20 - Curava de calibração (-)-pinocarvona

Com estes resultados em mãos, foi realizado um experimento com as condições reacionais da entrada 5, Tabela 6, visto que estas foram as condições utilizado para o escalonamento da (-)-pinocarvona (**3a**). Ao final do experimento 0,125 mL do meio reacional de concentração inicial de 0,08 mM do material de partida (**1a**) foi diluído até atingir 10 mL com acetato de etila HPLC, produzindo uma solução estoque com concentração de $9,98 \cdot 10^{-1}$ mM.

Em seguida, foram produzidas 3 soluções, cada uma contendo 0,500 mL da solução de trabalho, 0,500 mL (5ppm) da solução de n-dodecano seguidas de diluição em balões volumétricos de 10 mL com acetato de etila, gerando uma solução trabalho de concentração $4,99 \cdot 10^{-2}$ mM (7,5 ppm) em relação ao material de partida.

Caso a conversão do material de partida em (-)-pinocarvona (**3a**) fosse de 100 %, era esperado que a concentração da solução de trabalho tivesse a mesma concentração de **1a** ($4,99 \cdot 10^{-2}$ mM; 7,5 ppm). Com base neste raciocínio foram realizados experimentos com 0,1 μ L (com $4,990 \cdot 10^{-8}$ mmol de **3a**). (Tabela 12).

Tabela 12 - valores de áreas para quantificação por CG-MS

Entrada	n-dodecano	(-)-pinocarvona	(+)-a-pineno
1	5310506	2565981	1542333
2	4848323	2670290	1255347
3	4969939	2372892	1271473
Média	5042922	2536387	1356384

Utilizando as equações 4 e 5 foi possível calcular a concentração do material de partida por CG-MS, de 5,628 ppm ($3,746 \cdot 10^{-2}$ mM; $3,746 \cdot 10^{-8}$ mmol) para a (-)-pinocarvona (**2a**) e 2,184 ppm ($1,603 \cdot 10^{-2}$ mM; $1,603 \cdot 10^{-8}$), o que corresponde a um rendimento de 75 % para **2a** e uma recuperação de 32 % de **1a**.

Os valores de rendimentos obtidos por CG-MS diferem 2 % para **2a** e 1 % para **1a**, isto se deve muito provavelmente a pequenos erros de diluição e a ruídos do solvente durante a análise.

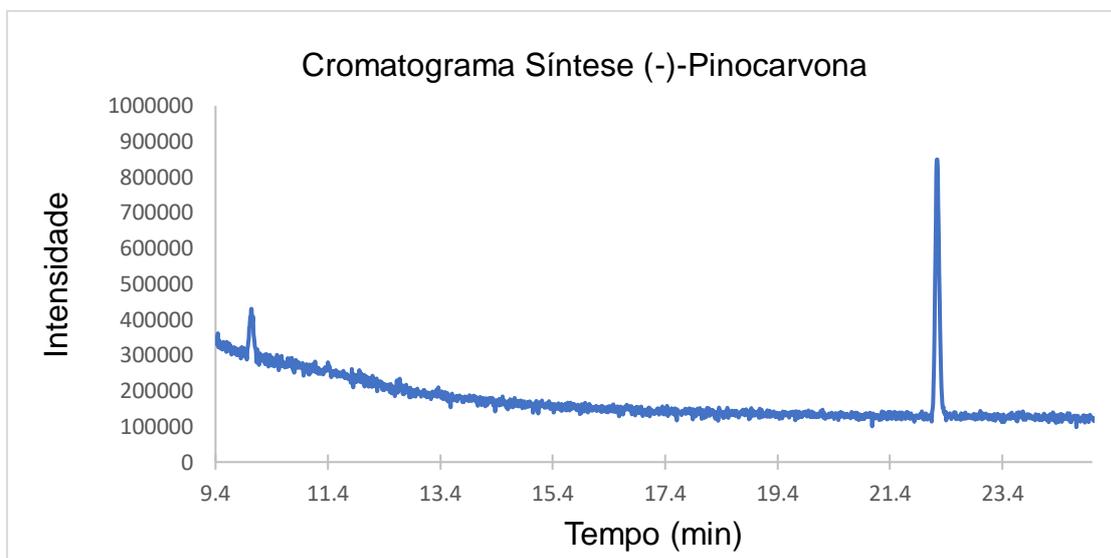
4. CONCLUSÃO

Neste trabalho, desenvolvemos um protocolo otimizado para a fotooxigenação em regime de fluxo contínuo dos dois enantiômeros do α -pineno para a produção das respectivas pinocarvonas e trans-pinocarveois, sendo alcançados resultados significativos, tais como:

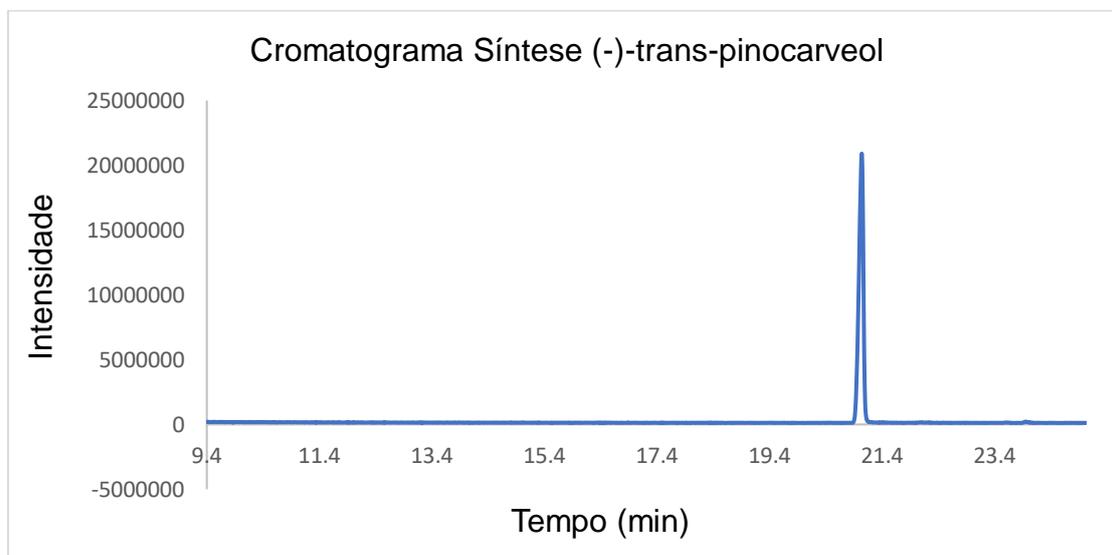
- (i) baixo tempo de residência (22 min);
- (ii) condições seguras de produção dos produtos via intermediário hidroperóxido;
- (iii) o desenvolvimento da variável Eficiência (E) que permite um norteamento mais rápido das melhores condições para o escalonamento das reações em fluxo;
- (iv) estudos de diferentes regimes de fluxo na síntese da (-)-pinocarvona, permitindo adaptar o rendimento a produção que for de maior interesse;
- (v) produção de 12,57 g da (-)-pinocarvona (73%), 13,56 g da (+)-pinocarvona (76 %), 10,66 do (-)-*trans*-pinocarveol (61 %) e 10,83 g do (-)-*trans*-pinocarveol (62%).

Além dos avanços alcançados foi possível amadurecer muito sobre as melhores configurações dos reatores contínuos utilizados nestes processos e levantar uma série de limitações, pontos fracos e vantagens de cada um desses setups. Uma constatação importante foi que apesar das muitas melhorias trazidas pelas condições contínuas, muitas vezes, os velhos problemas de purificação de reações em escala multigrama permanecem, lançando desafios maiores e posteriores nestes processos. As soluções de purificação encontradas neste trabalho são bastante satisfatórias, mas ainda carecem de possíveis melhorias.

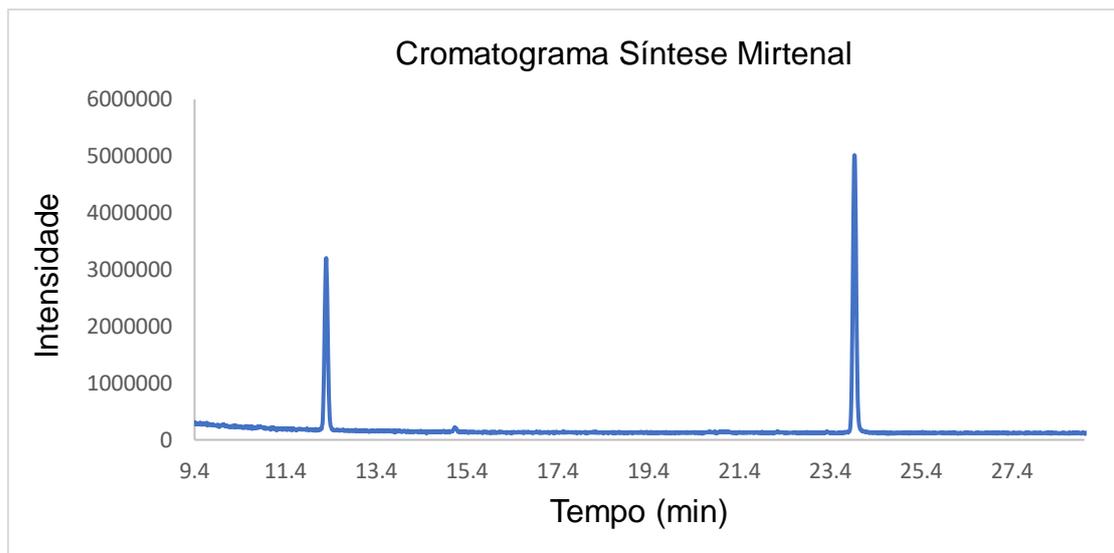
5. ANEXO



Anexo 1 - Cromatograma do meio reacional da síntese da (-)-pinocarvona.



Anexo 2 - Cromatograma do meio reacional da síntese da (-)-trans-pinocarveol.



Anexo 3 - Cromatograma do meio reacional da síntese da mirtenal.

6. DADOS ESPECTROSCÓPICOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

(-)-pinocarvona (1a)

(1S,5S)-6,6-Dimetil-2-metilenobicyclo[3.1.1]heptan-3-ona ((-)-pinocarvona)¹⁹. Produto foi isolado como um óleo incolor em coluna de sílica gel (70-230 mesh) eluido com mistura hexano/acetato de etila na proporção 9,0/1,0. δ (400 MHz; CDCl₃) 5,98 (s, 1H); 5,02 (s, 1H); 2,78 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H); 2,73–2,72 (m, 2H); 2,54 (dd, $J = 19,3$ e $3,0$, 1H); 2,23–2,19 (m, 1H); 1,37 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 10.3$, 1H), 0,82 (s, 3H); δ (100 MHz; CDCl₃) 200,0 (C); 149,1 (C), 117,4 (CH₂), 48,3 (CH); 42,5 (CH₂); 40,8 (C); 38,6 (CH); 32,4 (CH); 26,0 (CH₃); 21,6 (CH₃).

(+)-pinocarvona (1b)

(1R,5R)-6,6-dimetil-2-metilenobicyclo[3.1.1]heptan-3-ona ((+)-pinocarvona). Produto foi isolado como um óleo incolor em coluna de sílica gel (70-230 mesh) eluido com mistura hexano/acetato de etila na proporção 9,0/1,0. δ (400 MHz; CDCl₃) 5,98 (s, 1H); 5,02 (s, 1H), 2,77 (t, $J = 6,0$, 1H), 2,73-2,66 (m, 2H); 2,53 (dd, $J = 19,6$ e $2,95$, 1H); 2,23-2,19 (m, 1H), 1,37 (s, 3H); 1,31 (d, 1H); 0,82 (s, 3H); δ (100 MHz; CDCl₃) 200,2 (C); 149,1 (C); 117,5 (CH₂); 48,2 (CH); 42,5 (CH₂); 40,8 (CH); 38,5 (CH); 32,4 (CH₂), 26,0 (CH₃), 21,6 (CH₃).

Mirtenal (15a)

(1S,5R)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-eno-2-carbaldeido ((+)-mirtenal)⁷⁹. Produto foi isolado como um óleo incolor em coluna de sílica gel (70-230 mesh) eluído com mistura hexano/acetato de etila na proporção 9,0/1,0. δ H (400 MHz; CDCl₃) 9,94 (s, 1H); 6,73-6,71 (m, 1H); 2,87 (t, $J = 5.6$, 1H); 2,59-2,47 (m, 3H); 2,19 (s, 1H); 1,34 (s, 3H); 1,06 (d, $J = 9.2$, 1H); 0,74 (s, 3H); δ (100 MHz; CDCl₃) 191,4 (CO); 151,5 (C); 148,0 (CH); 4,6 (CH); 38,1 (CH₂); 37,6 (C); 33,0 (CH₂); 31,1 (CH₂); 25,7 (CH₃); 20,9 (CH₃).

Hidroperóxido (17)

(1S,5S)-3-hidroperóxi-6,6-dimetil-2-metilenobiciclo[3.1.1]heptano⁷⁹.

Produto foi isolado como um óleo incolor em coluna de sílica gel (70-230 mesh) eluído com mistura hexano/acetato de etila na proporção 9,0/1,0. δ H (400 MHz; CDCl₃) 7.93 (s, 1H); 5.14 (s, 1H); 5.00 (s, 1H); 4.62 (d, $J = 8,2$, 1H); 2.50 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H); 2.37-2,32 (m, 1H); 2.28-2,23 (m, 1H); 1,99-1,90 (m, 2H); 1.52 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 0,68 (s, 3H); δ C (100 MHz; CDCl₃) 148,4 (C); 115,0 (CH₂); 80,7 (CH); 50,4 (CH₂); 41,2 (C); 39,3 (CH); 30,7(CH₂); 27,6 (CH₂); 25,9 (CH₃); 21,9 (CH₃).

(-)-trans-pinocarveol (14a)

(1S,5S)-6,6-dimetil-2-metilenobiciclo[3.1.1]heptan-3-ol ((-)-pinocarveol)⁷⁵.

Produto foi isolado como um óleo incolor em coluna de sílica gel (70-230 mesh) eluído com mistura hexano/acetato de etila na proporção 7,5/2,5. δ (400 MHz; CDCl₃) 5,00 (s, 1H); 4,82 (s, 1H); 4,43 (d, $J = 7,6$, 1H); 2,52 (t, $J = 5,4$, 1H); 2,40-2,38 (m, 1H); 2,24 (dd, $J = 14,7$ e $7,6$, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,84 (dd, $J = 14,7$ e $4,2$, 1H); 1,72 (d, $J = 9,9$, 1H); 1.61 (br s, 1H); 1,28 (s, 3H), 0,64 (s, 3H); δ (100 MHz; CDCl₃) 156.2 (C); 111.4 (CH₂); 67,1 (CH), 50.5 (CH); 40,4 (C); 39.8 (CH); 34.4 (CH₂); 27,9 (CH₂); 25,9 (CH₃); 21,9 (CH₃).

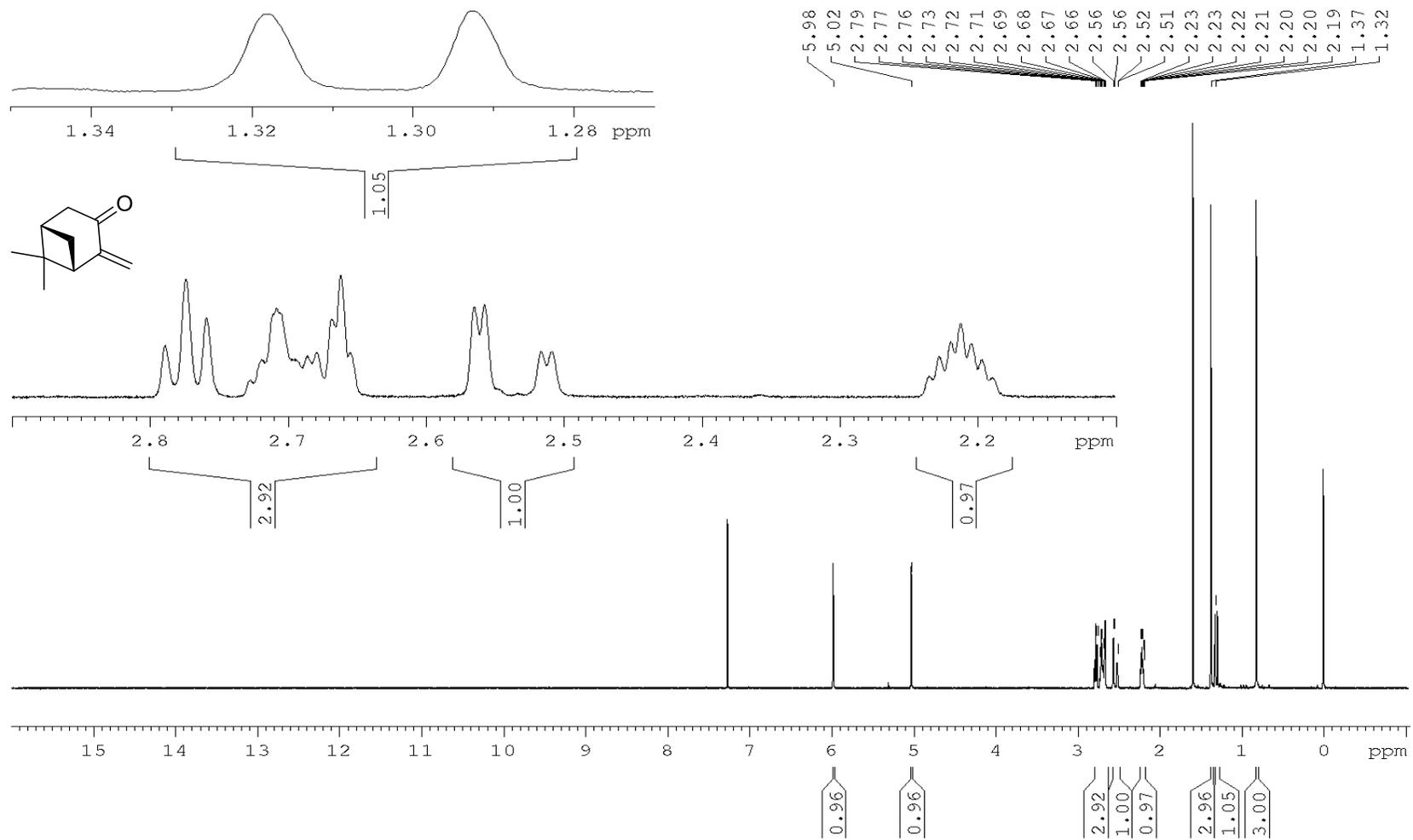
(+)-trans-pinocarveol (14b)

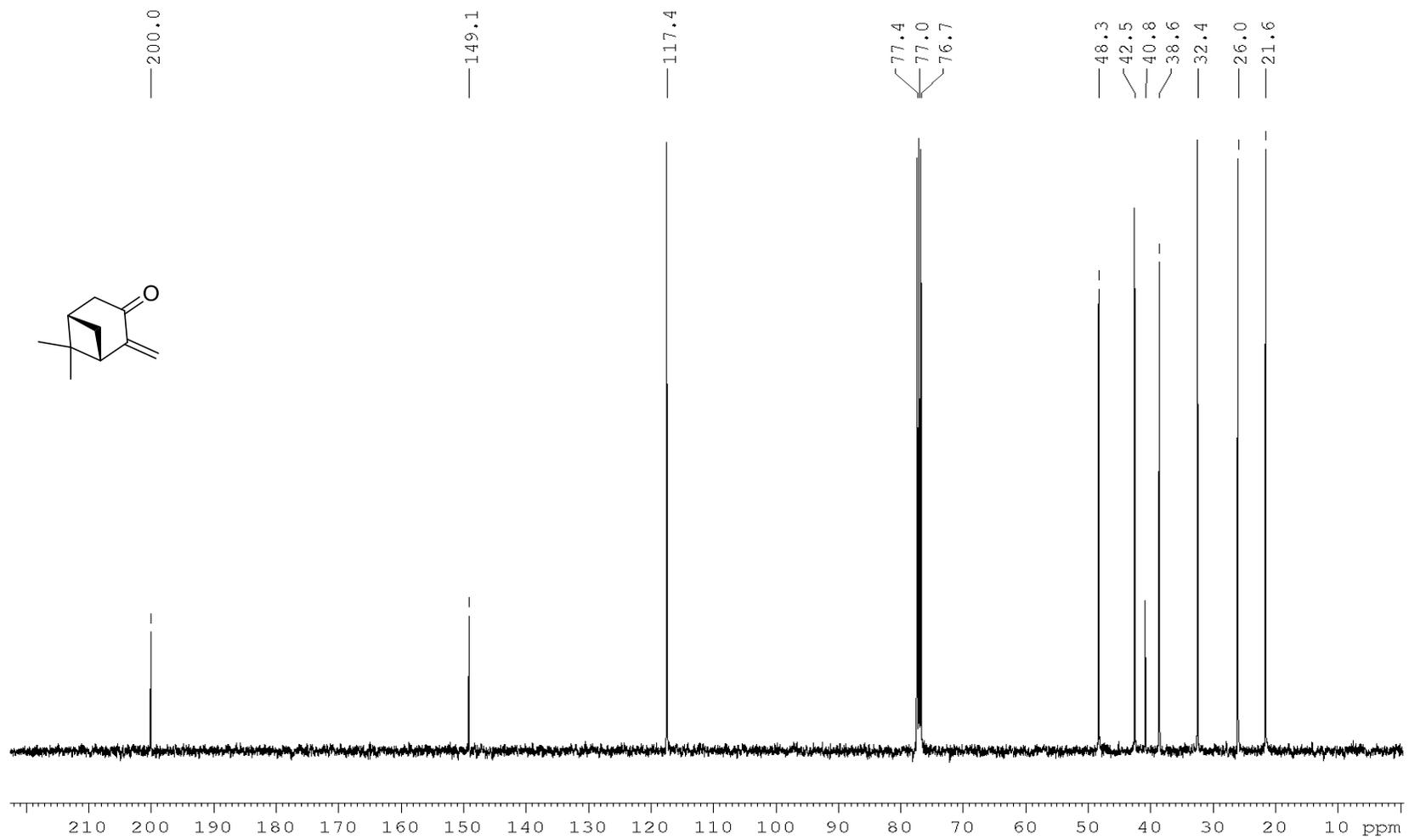
(1R,5R)-6,6-dimetil-2-metilenobiciclo[3.1.1]heptan-3-ol ((-)-pinocarveol)⁷⁵.

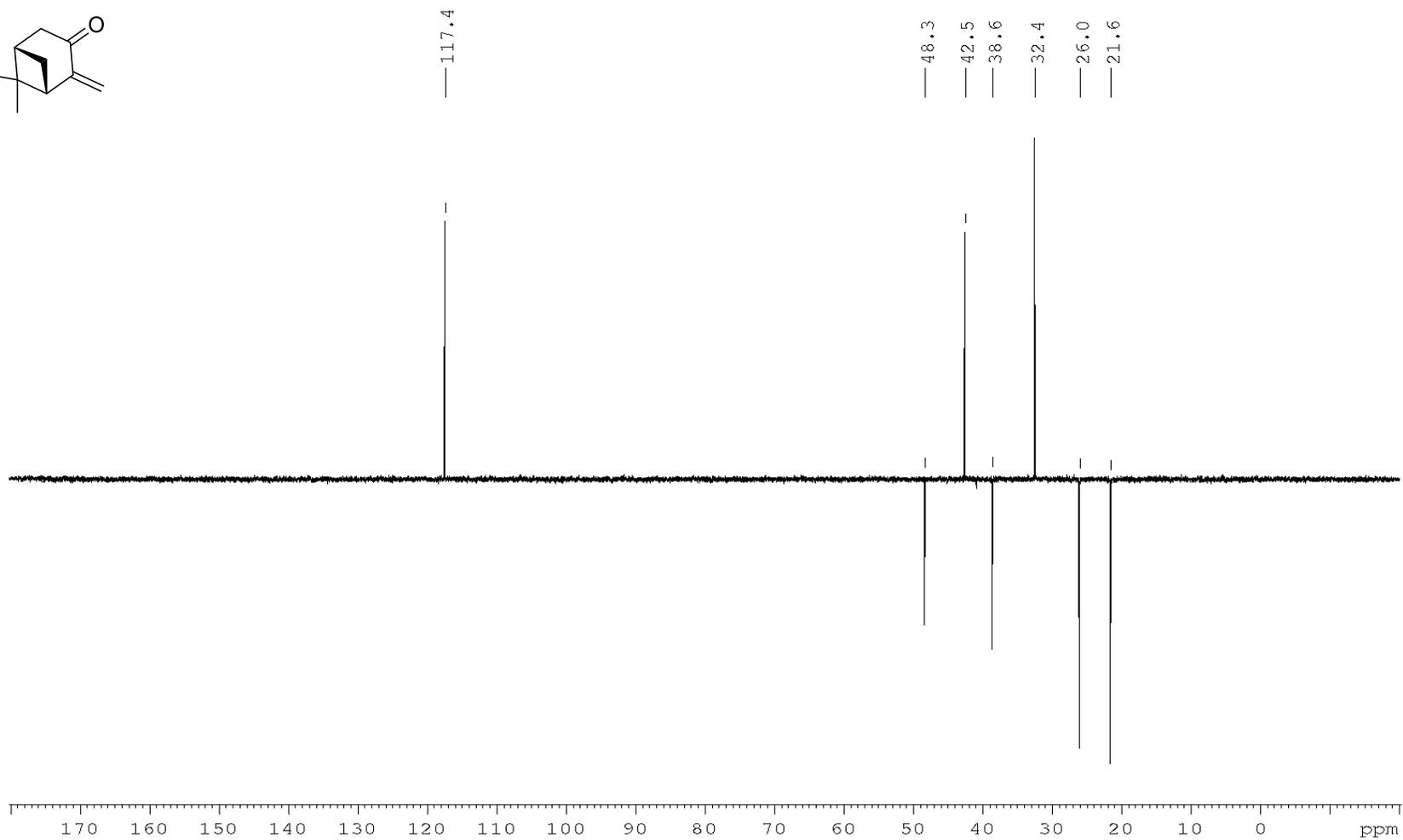
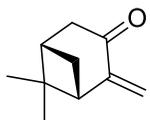
Produto foi isolado como um óleo incolor em coluna de sílica gel (70-230 mesh) eluído com mistura hexano/acetato de etila na proporção 7,5/2,5. δ (400 MHz; CDCl₃) 5,00 (s, 1H); 4,91 (s, 1H); 4,42 (d, $J = 7,6$, 1H); 2,52 (t, $J = 5,5$, 1H); 2,42-2,37 (m, 1H); 2,24 (dd, $J = 14,6$ e $7,6$, 1H); 2,02-1,98 (m, 1H); 1,84 (dd, $J = 14,7$ e $4,1$, 1H); 1,72 (d, $J = 9,9$, 1H); 1.63 (br s, 1H); 1,28 (s, 3H), 0,64 (s, 3H); δ (100

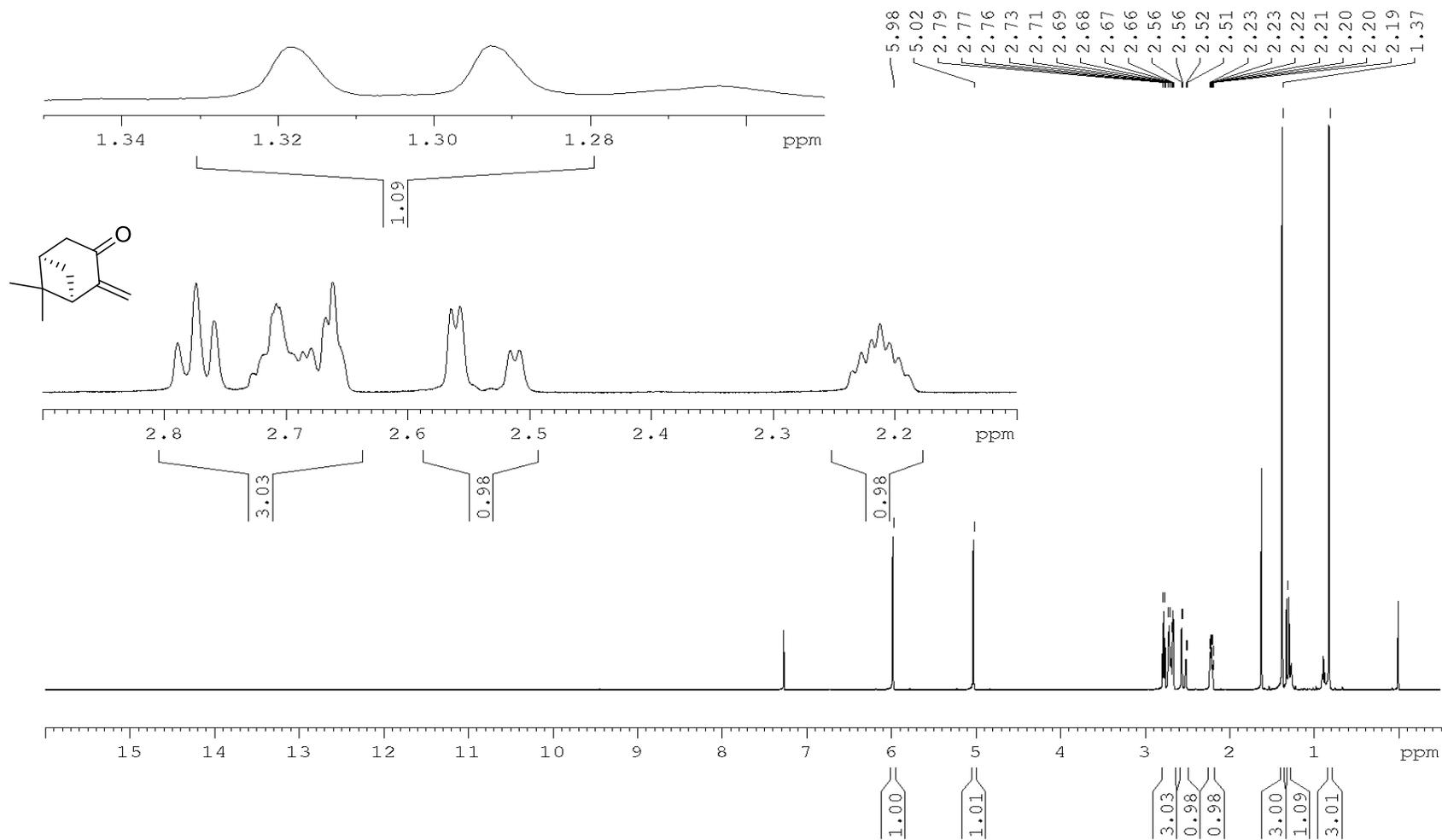
MHz; CDCl₃) 156.2 (C); 111.4 (CH₂); 67,1 (CH), 50.5 (CH); 40,4 (C); 39.8 (CH);
34.4 (CH₂); 27,9 (CH₂); 25,9 (CH₃); 21,9 (CH₃).

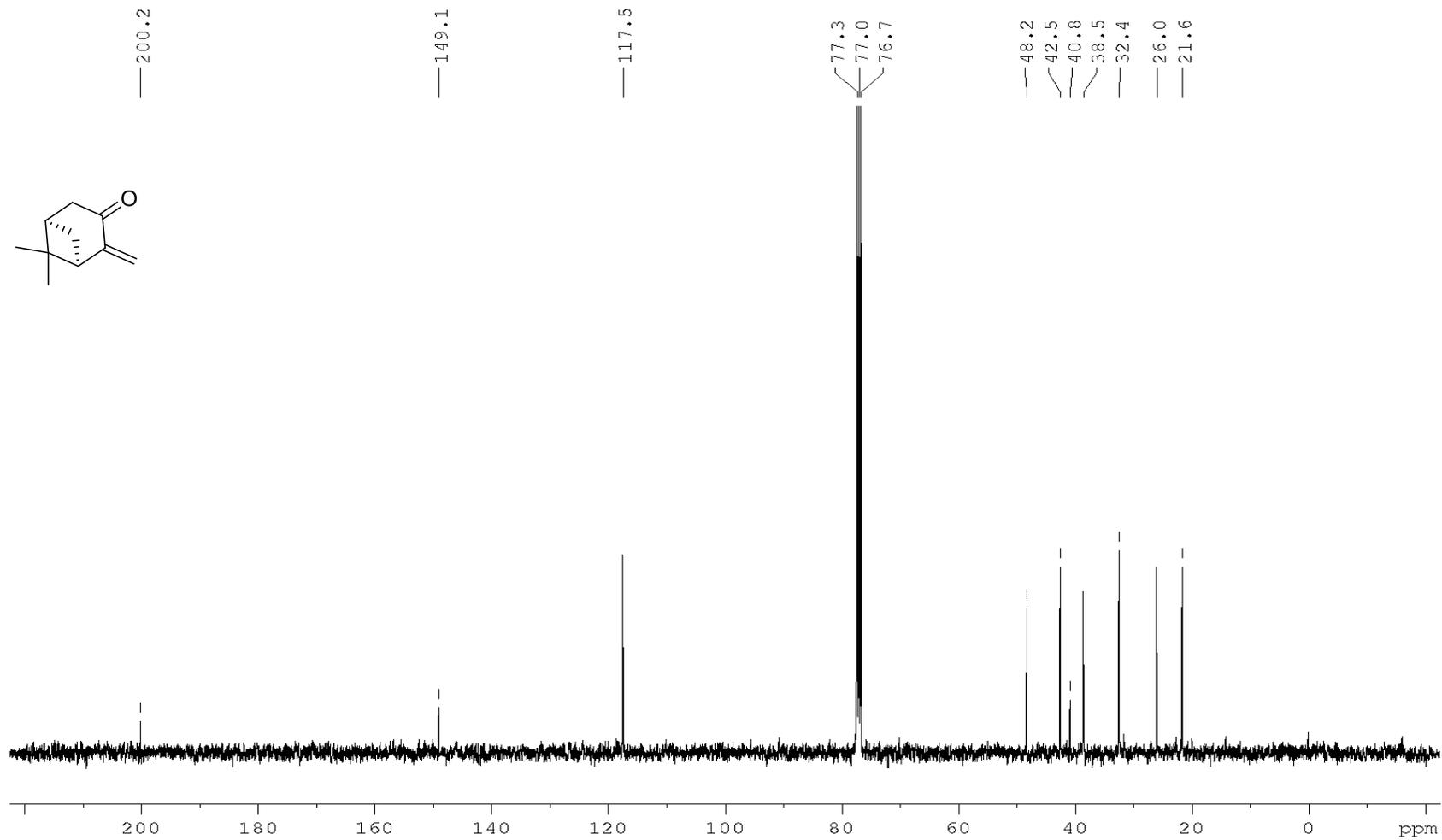
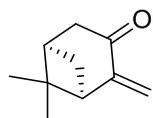
6.1. SESSÃO DE ESPECTROS

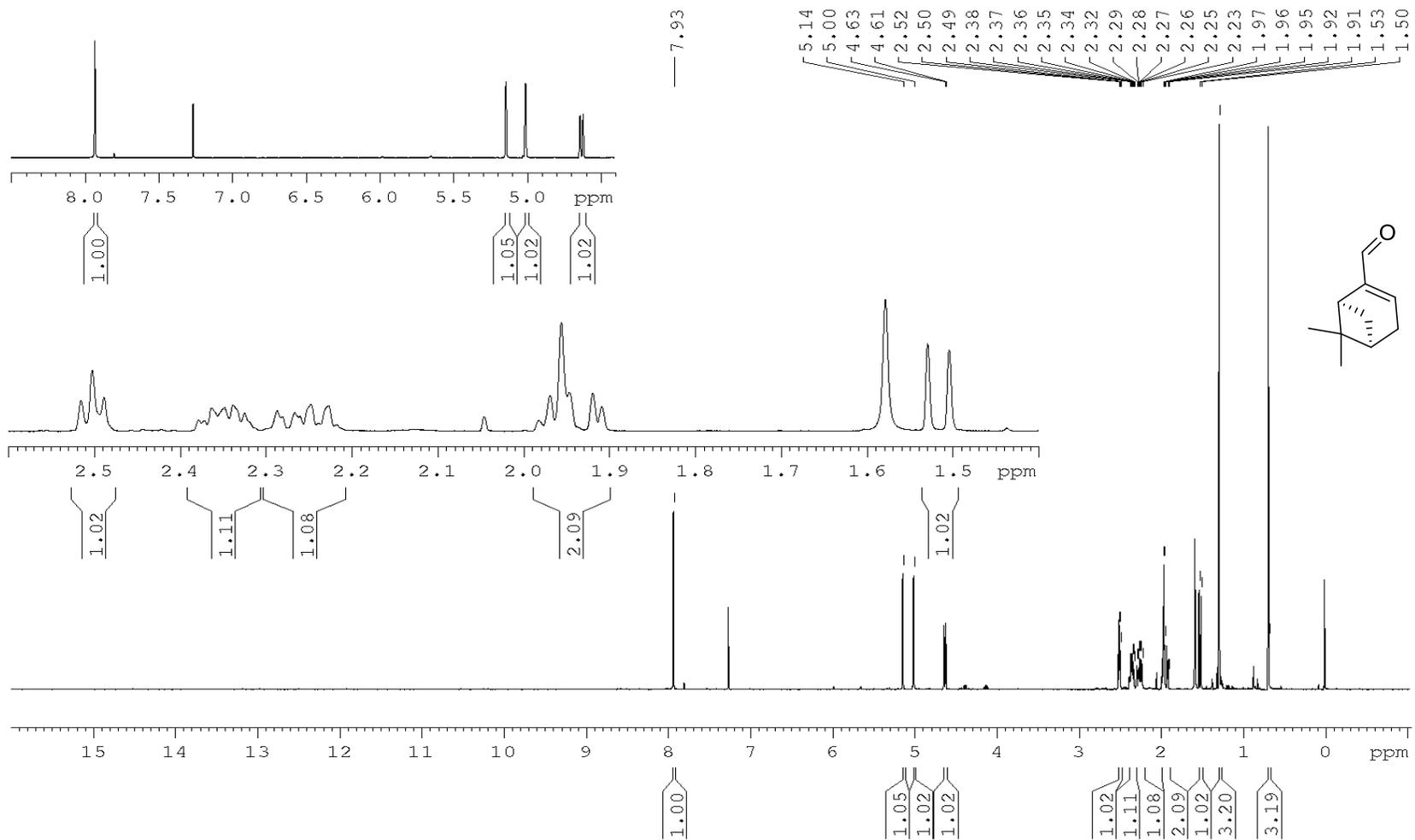


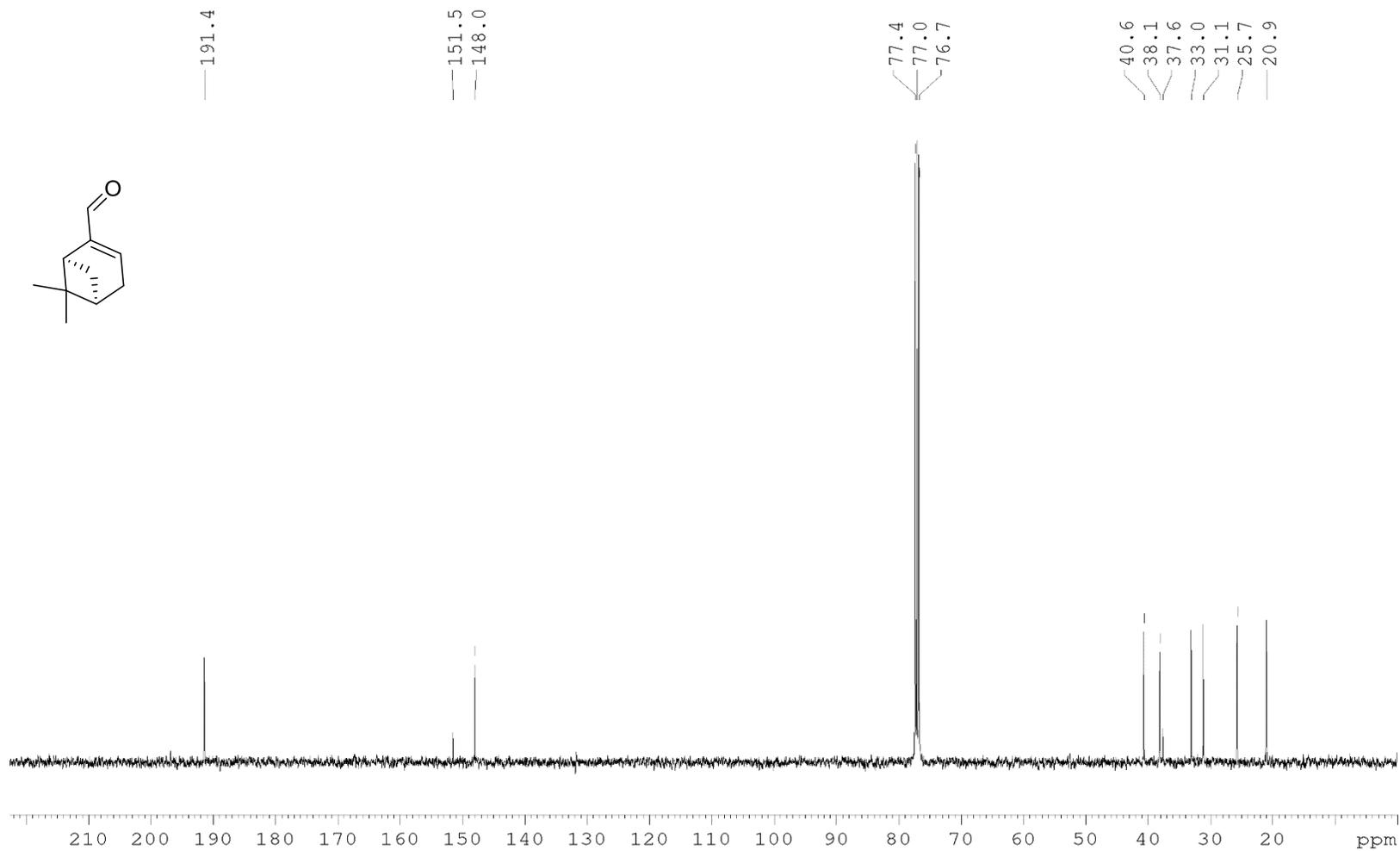


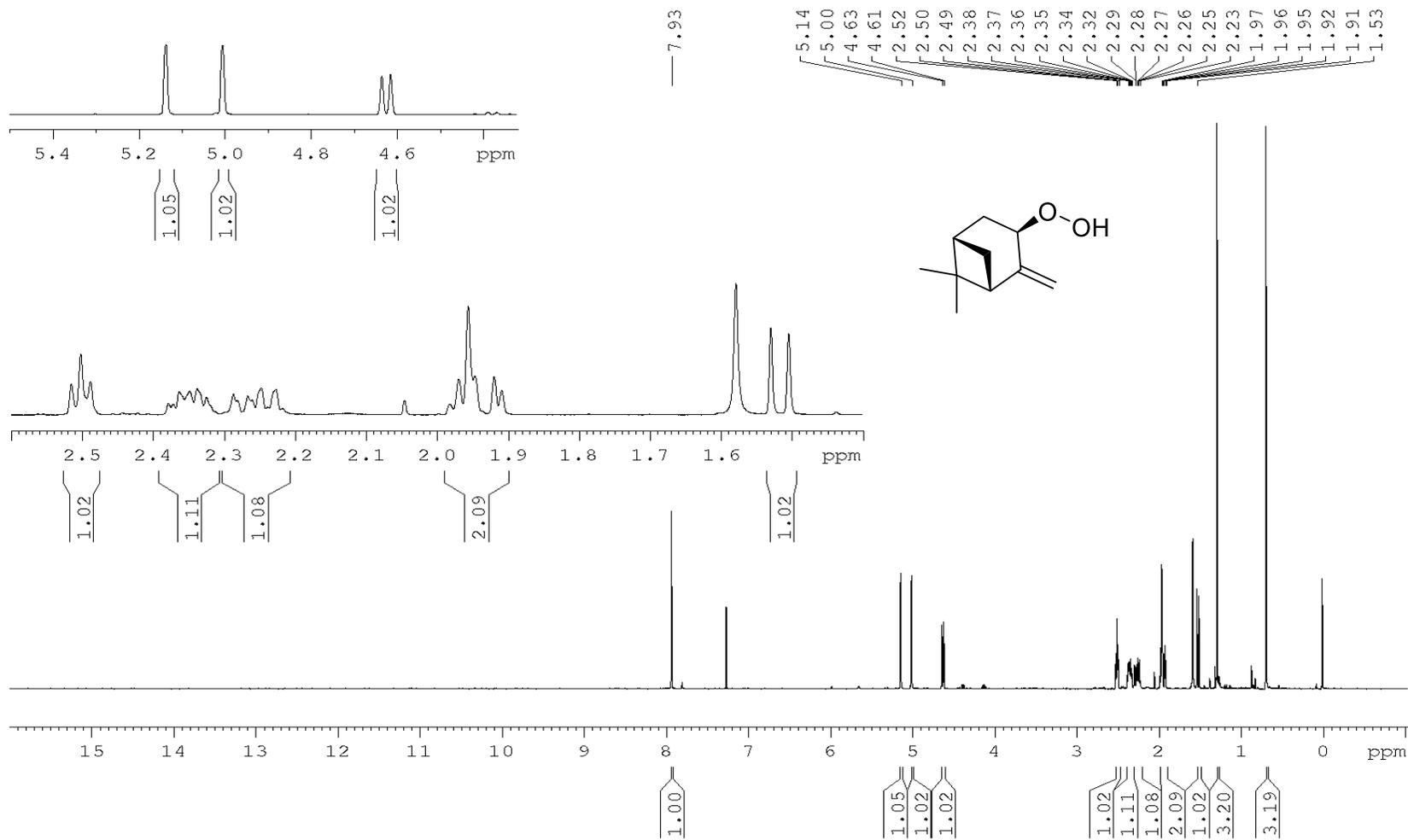


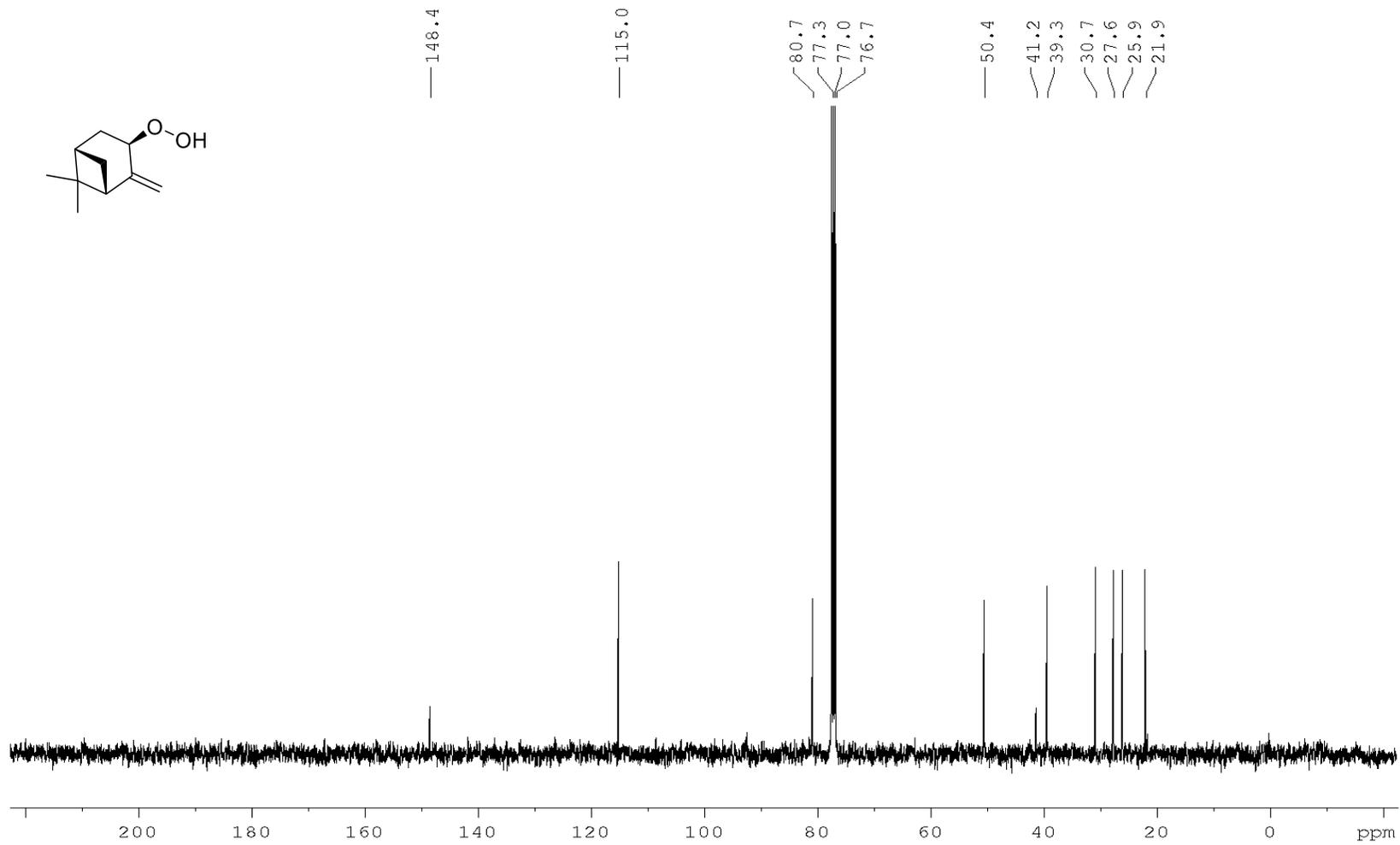
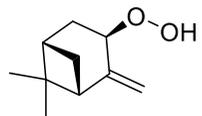


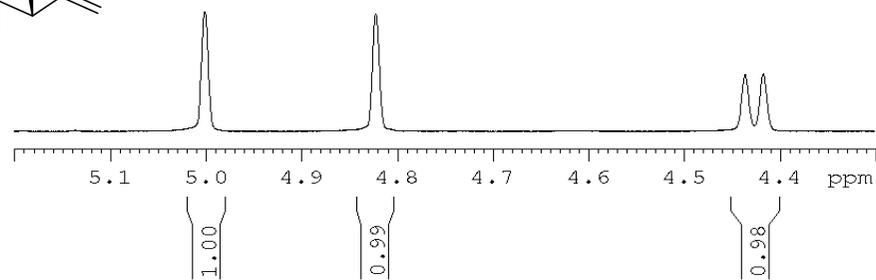
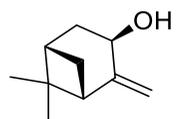




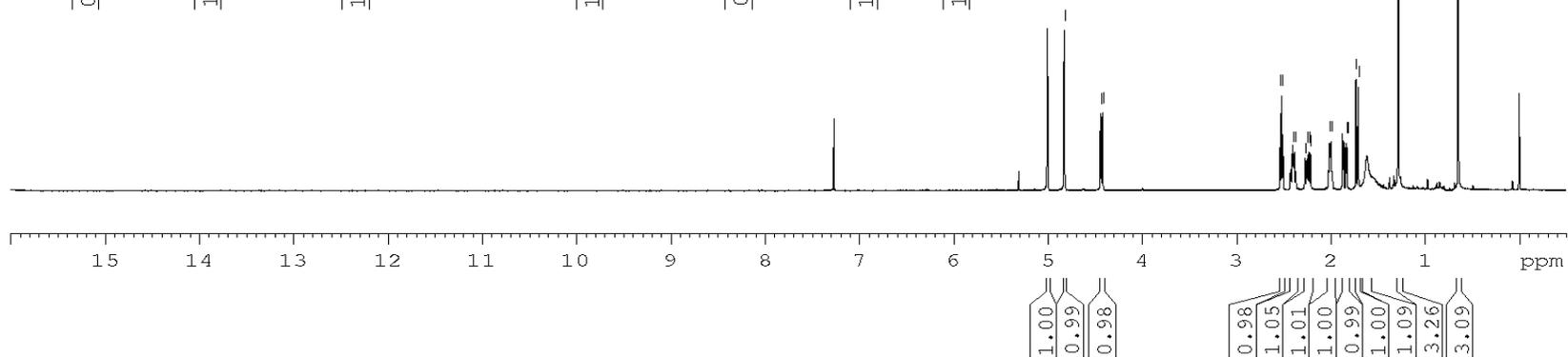
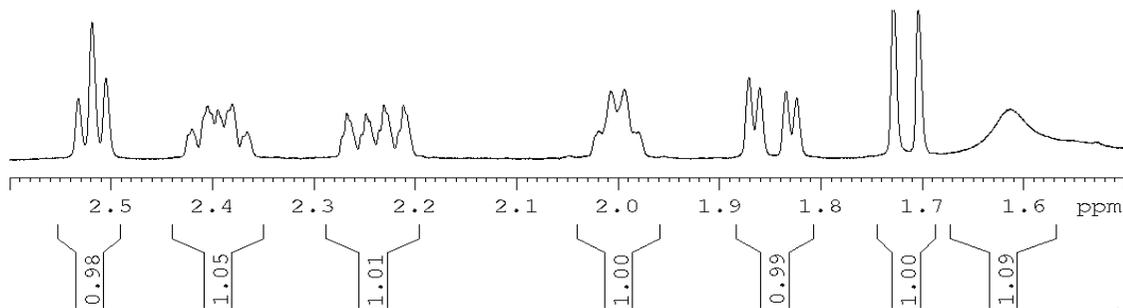


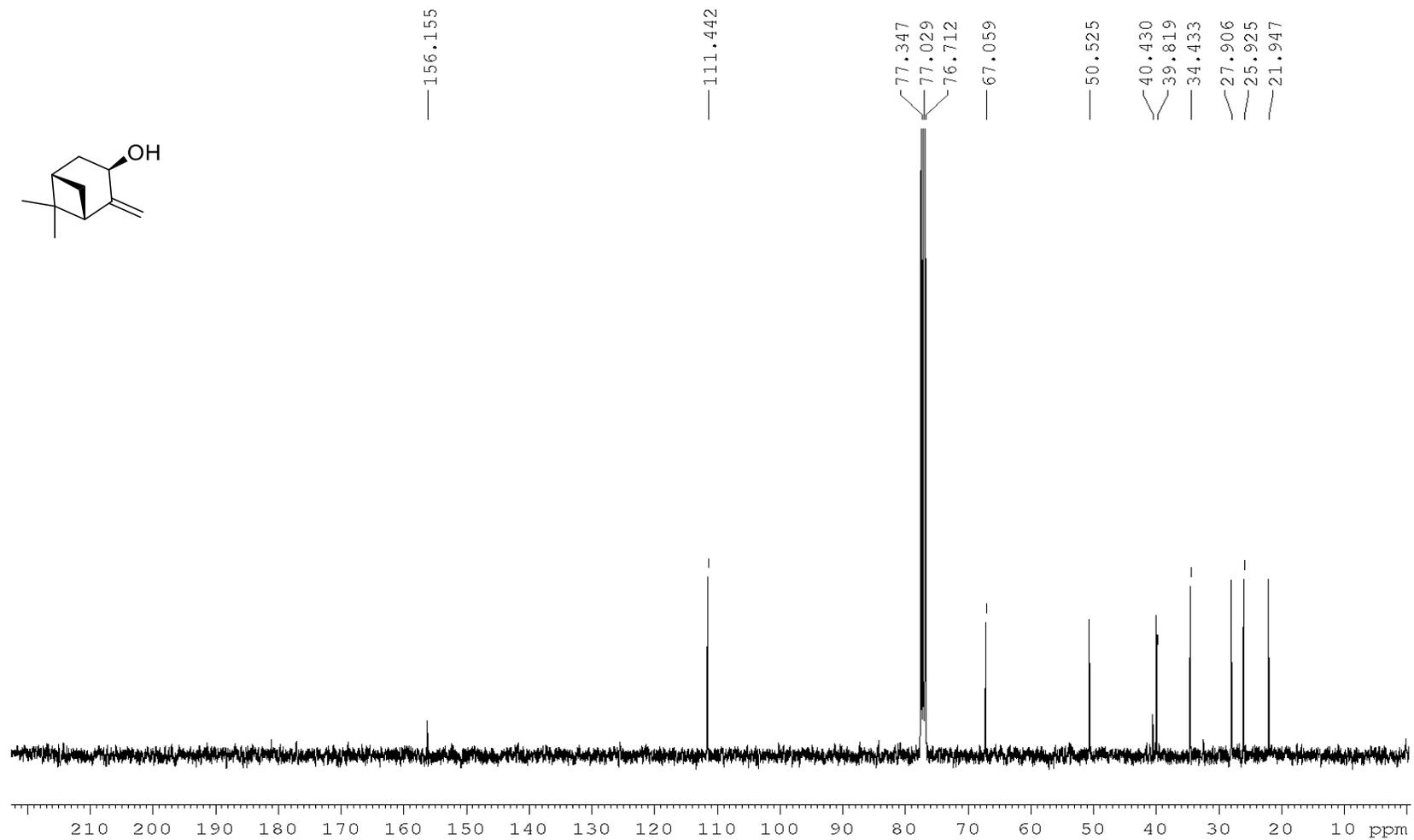
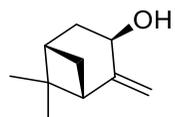


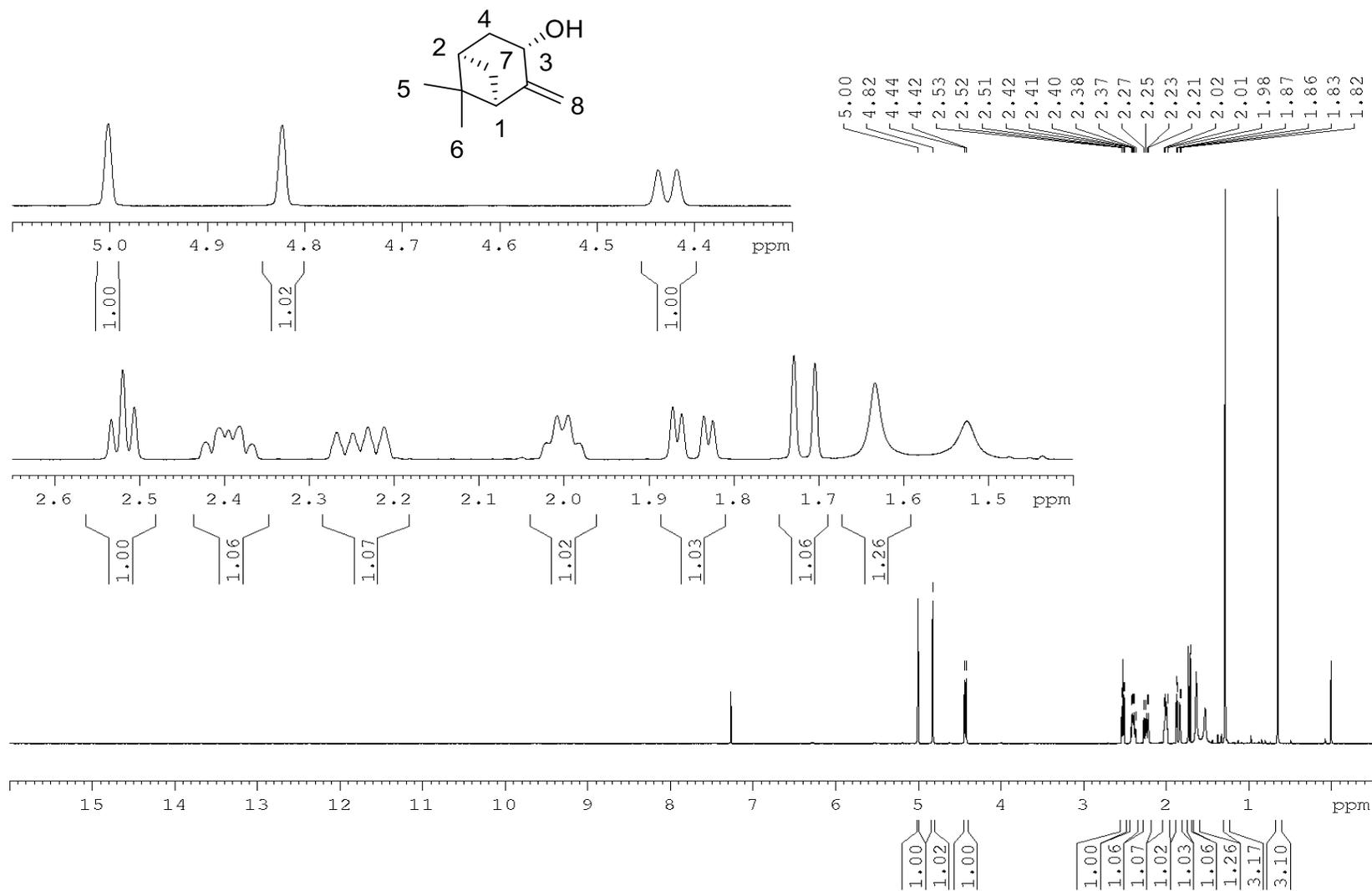


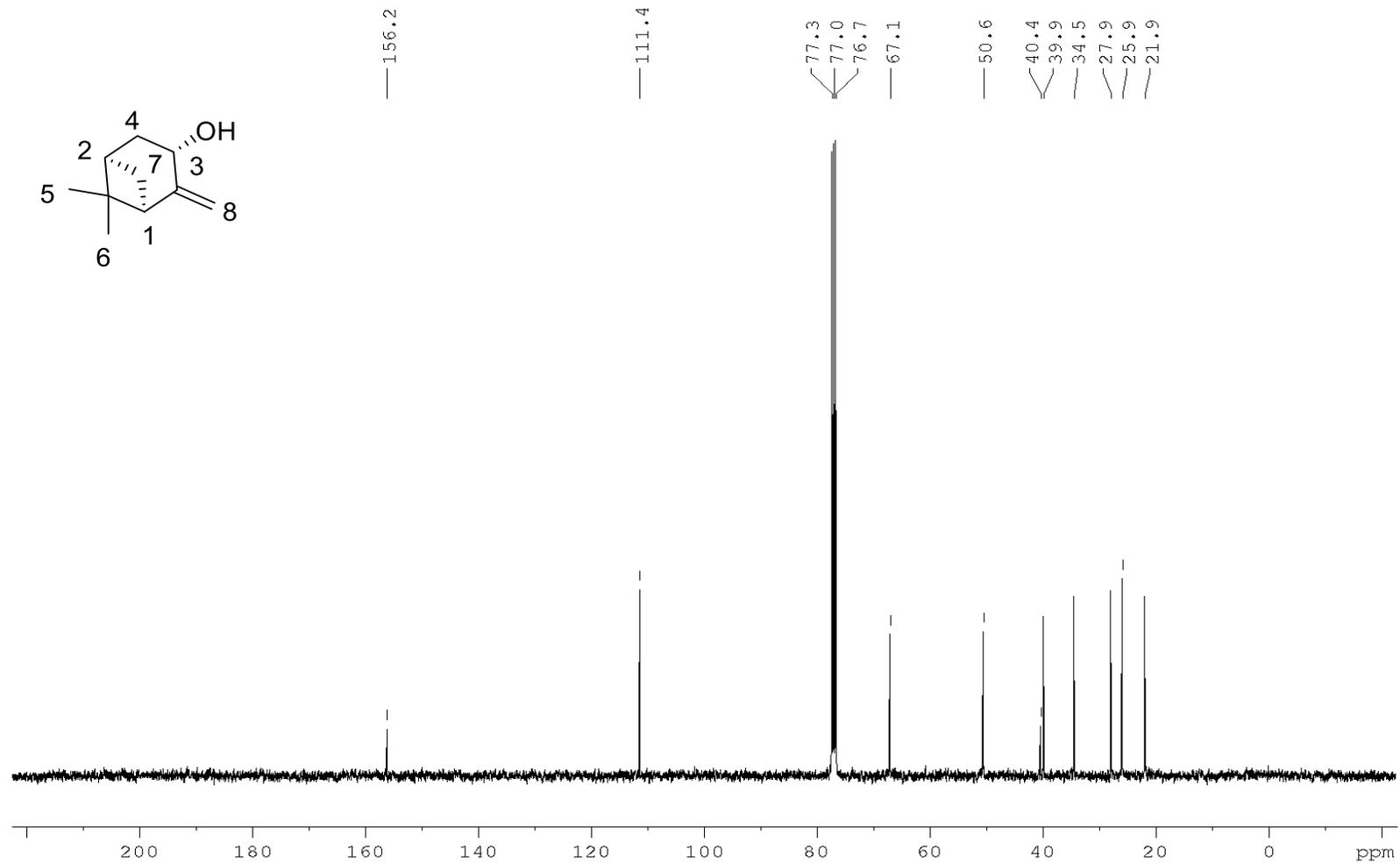


- 5.00
- 4.82
- 4.44
- 4.42
- 2.53
- 2.52
- 2.51
- 2.41
- 2.40
- 2.38
- 2.27
- 2.25
- 2.23
- 2.21
- 2.01
- 1.99
- 1.87
- 1.86
- 1.83
- 1.82
- 1.73
- 1.70









7. REFERÊNCIAS

- (1) Landman, W. *Climate Change 2021- the Physical Science Basis*; 2010; Vol. 92.
- (2) Meyer, M.; Verho, O.; Lati, M. P.; Sta, J. A Study of an 8-Aminoquinoline-Directed C(Sp²)-H Arylation Reaction on the Route to Chiral Cyclobutane Keto Acids from Myrtenal. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 8527–8537.
- (3) Anastas, P.; Agency, E. P. Furan Platform Chemicals beyond Fuels and Plastics. *Green Chem.* **2021**, 1–52.
- (4) Santos, M. R. dos; Shibao, F. Y.; Silva, F. C. da. Economia Circular: Conceitos e Aplicação. *Rev. Eletrônica Gestão e Serviços* **2020**, *10* (2), 2808.
- (5) Sheldon, R. A.; Norton, M. Green Chemistry and the Plastic Pollution Challenge: Towards a Circular Economy. *Green Chem.* **2020**, *22* (19), 6310–6322.
- (6) Straathof, A. J. J. Transformation of Biomass into Commodity Chemicals Using Enzymes or Cells. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (3), 1871–1908.
- (7) Li, W.; Li, S.; Luo, L.; Ge, Y.; Xu, J.; Zheng, X.; Yuan, M.; Li, R.; Chen, H.; Fu, H. Visible-Light-Initiated Catalyst-Free Oxidative Cleavage of Triaryl-Substituted Alkenes C=C Bonds under Ambient Conditions. *Green Chem.* **2021**.
- (8) Wang, Y.; Chai, J.; You, C.; Zhang, J.; Mi, X.; Zhang, L.; Luo, S. π -Coordinating Chiral Primary Amine/Palladium Synergistic Catalysis for Asymmetric Allylic Alkylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (6), 3184–3195.
- (9) Weinhold, F.; Landis, C. R. *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals*; 2012.
- (10) Cseke, L. J.; Kirakosyan, A.; Kaufman, P. B.; Warber, S.; Duke, J. A.; Briemann, H, L. *Natural Products from Plants, Second Edition*, 2nd ed.; CRC Press, 2006; Vol. 1.
- (11) Evans, F. S.; Mayer, R. *The Artist's Handbook of Materials and*

- Techniques. *Art Educ.* **1971**, 24 (5), 45.
- (12) Miyaji, H.; Satoh, K.; Kamigaito, M. Bio-Based Polyketones by Selective Ring-Opening Radical Polymerization of α -Pinene-Derived Pinocarvone. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, 55 (4), 1372–1376.
- (13) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*, Quinta.; Springer: New York, 2007.
- (14) Banthorpe, D. V.; Whittaker, D. The Preparation and Stereochemistry of Pinane Derivatives. *Chem. Rev.* **1966**, 66 (6), 643–656.
- (15) Vasilyev, E. S.; Agafontsev, A. M.; Tkachev, A. V. Microwave-Assisted Synthesis of Chiral Nopinane-Annulated Pyridines by Condensation of Pinocarvone Oxime with Enamines Promoted by FeCl₃ and CuCl₂. *Synth. Commun.* **2014**, 44 (12), 1817–1824.
- (16) Boobalan, R.; Chang, Y. M.; Chen, C.; Lee, G. H. Copper Complex of Pinene Based Schiff Base [CuSBADBH]₂: Synthesis and Its Application in Catalytic Asymmetric Nitroaldol (Henry) Reaction. *ChemistrySelect* **2016**, 1 (9), 2028–2034.
- (17) Banina, O. A.; Sudarikov, D. V.; Krymskaya, Y. V.; Frolova, L. L.; Kuchin, A. V. Synthesis of Chiral Hydroxythiols Based on Oxygen-Containing α -And β -Pinene Derivatives. *Chem. Nat. Compd.* **2015**, 51 (2), 261–265.
- (18) Köver, A.; Hoffmann, H. M. R. Synthesis and π -Facially Selective Cycloadditions of Pinofurans. *Tetrahedron* **1988**, 44 (22), 6831–6840.
- (19) Uroos, M.; Pitt, P.; Harwood, L. M.; Lewis, W.; Blake, A. J.; Hayes, C. J. Total Synthesis of (-)-Aritasone: Via the Ultra-High Pressure Hetero-Diels-Alder Dimerisation of (-)-Pinocarvone. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15 (40), 8523–8528.
- (20) Organization, W. H. *World Malaria Report 2021*, primeira.; 2021.
- (21) Coxon, J. M.; Dansted, E.; Hartshorn, M. P.; Richards, K. E. Reaction of Epoxides: A Novel Base-Catalysed Rearrangement of Hydroxy-Epoxides. *Chem. Commun.* **1968**, 1073.
- (22) Publication, A. BASE-INDUCED REARRANGEMENT OF EPOXIDES TO

- ALLYLIC ALCOHOLS: Trans-PINOCARVEOL. *Org. Synth.* **1973**, 53 (September), 17.
- (23) Garsky, V.; Koster, D. F.; Arnold, R. T. Studies of the Stereochemistry and Mechanism of the Ene Reaction Using Specifically Deuterated Pinenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4207–4210.
- (24) Quinn, J. M. Polypinocarveol. *J. Chem. Eng. Data* **1964**, 9 (3), 389.
- (25) Ganji, S.; Svensson, F. G.; Unelius, C. R. Asymmetric Synthesis of Oxygenated Monoterpenoids of Importance for Bark Beetle Ecology. *J. Nat. Prod.* **2020**, 83 (11), 3332–3337.
- (26) Crich, D.; Zou, Y. Catalytic Allylic Oxidation with a Recyclable, Fluorous Seleninic Acid. *Org. Lett.* **2004**, 6 (5), 775–777.
- (27) Barton, D. H. R.; Crich, D. Oxidation of Olefins with 2-Pyridineseleninic Anhydride. *Tetrahedron* **1985**, 41 (19), 4359–4364.
- (28) Nagasawa, S.; Sasano, Y.; Iwabuchi, Y. Catalytic Oxygenative Allylic Transposition of Alkenes into Enones with an Azaadamantane-Type Oxoammonium Salt Catalyst. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, 23 (43), 10276–10279.
- (29) Lebeuf, R.; Nardello-Rataj, V. Dual Catalytic Role of Molybdate Ions for Direct Conversion of Photo-Oxidized Fatty Acid Methyl Esters into Keto or Hydroxy Derivatives. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2019**, 7 (3), 3034–3041.
- (30) Lindmark-Henriksson, M.; Isaksson, D.; Sjödin, K.; Högberg, H. E.; Vaněk, T.; Valterová, I. Transformation of α -Pinene Using *Picea Abies* Suspension Culture. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66 (3), 337–343.
- (31) Adam, W.; Braun, M.; Griesbeck, A.; Staab, E.; Will, B.; Lucchini, V. Photooxygenation of Olefins in the Presence of Titanium(IV) Catalyst: A Convenient “One-Pot” Synthesis of Epoxy Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111 (1), 203–212.
- (32) Mihelich, E. D.; Eickhoff, D. J. One-Pot Conversion of Olefins to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds. An Easy Synthesis of 2-Cyclopentenone and Related Compounds. *J. Org. Chem.* **1983**, 48 (22), 4135–4137.

- (33) De Oliveira, K. T.; Miller, L. Z.; McQuade, D. T. Exploiting Photooxygenations Mediated by Porphyrinoid Photocatalysts under Continuous Flow Conditions. *RSC Adv.* **2016**, *6* (16), 12717–12725.
- (34) Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (18), 11796–11893.
- (35) Clennan, E. L.; Pace, A. Advances in Singlet Oxygen Chemistry. *Tetrahedron* **2005**, *61* (28), 6665–6691.
- (36) Schürmann, A.; Luerßen, B.; Mollenhauer, D.; Janek, J.; Schröder, D. Singlet Oxygen in Electrochemical Cells: A Critical Review of Literature and Theory. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 12445.
- (37) Schweitzer, C.; Schmidt, R. Physical Mechanisms of Generation and Deactivation of Singlet Oxygen. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (5), 1685–1757.
- (38) Elsherbini, M.; Allemann, R. K.; Wirth, T. "Dark" Singlet Oxygen Made Easy. *Chem. - A Eur. J.* **2019**, *25* (54), 12486–12490.
- (39) Ghogare, A. A.; Greer, A. Using Singlet Oxygen to Synthesize Natural Products and Drugs. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 9994–10034.
- (40) Di Mascio, P.; Martinez, G. R.; Miyamoto, S.; Ronsein, G. E.; Medeiros, M. H. G.; Cadet, J. Singlet Molecular Oxygen Reactions with Nucleic Acids, Lipids, and Proteins. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (3), 2043–2086.
- (41) Miyamoto, S.; Martinez, G. R.; Martins, A. P. B.; Medeiros, M. H. G.; Di Mascio, P. Direct Evidence of Singlet Molecular Oxygen [O₂ (1Δg)] Production in the Reaction of Linoleic Acid Hydroperoxide with Peroxynitrite. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (15), 4510–4517.
- (42) Massari, J.; Tokikawa, R.; Medinas, D. B.; Angeli, J. P. F.; Di Mascio, P.; Assunção, N. A.; Bechara, E. J. H. Generation of Singlet Oxygen by the Glyoxal-Peroxynitrite System. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (51), 20761–20768.
- (43) Mascioa, P. D. M.; Bechara, E. J. H.; Medeirosa, M. H. G.; Brivibab, K.; Sies, H. Singlet Molecular Oxygen Production in the Reaction of Peroxynitrite with Hydrogen Peroxide. *FEBS Lett.* **1994**, *355*, 287–289.

- (44) Fudickar, W.; Linker, T. Release of Singlet Oxygen from Aromatic Endoperoxides by Chemical Triggers. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57* (39), 12971–12975.
- (45) Augusto, F. A.; Bartoloni, F. H.; Pagano, A. P. E.; Baader, W. J. Mechanistic Study of the Peroxyoxalate System in Completely Aqueous Carbonate Buffer. *Photochem. Photobiol.* **2021**, *97* (2), 309–316.
- (46) MacManus-Spencer, L. A.; Edhlund, B. L.; McNeill, K. Singlet Oxygen Production in the Reaction of Superoxide with Organic Peroxides. *Chem. Lett.* **2007**, *71*, 796–799.
- (47) Jeong, H. G.; Choi, M. S. Design and Properties of Porphyrin-Based Singlet Oxygen Generator. *Isr. J. Chem.* **2016**, *56* (2–3), 110–118.
- (48) Di Mascio, P.; Martinez, G. R.; Miyamoto, S.; Ronsein, G. E.; Medeiros, M. H. G.; Cadet, J. Singlet Molecular Oxygen Reactions with Nucleic Acids, Lipids, and Proteins. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (3), 2043–2086.
- (49) Schmidt, R. Photosensitized Generation of Singlet Oxygen. *Photochem. Photobiol.* **2007**, *82* (5), 1161–1177.
- (50) Radjagobalou, R.; Blanco, J. F.; Petrizza, L.; Le Behec, M.; Dechy-Cabaret, O.; Lacombe, S.; Save, M.; Loubiere, K. Efficient Photooxygenation Process of Biosourced A-Terpinene by Combining Controlled LED-Driven Flow Photochemistry and Rose Bengal-Anchored Polymer Colloids. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2020**, *8* (50), 18568–18576.
- (51) Sender, M.; Ziegenbalg, D. Light Sources for Photochemical Processes – Estimation of Technological Potentials. *Chemie-Ingenieur-Technik* **2017**, *89* (9), 1159–1173.
- (52) Williams, J. D.; Kappe, C. O. Recent Advances toward Sustainable Flow Photochemistry. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2020**, *25*.
- (53) Braslavsky, S. E. Glossary of Terms Used in Photochemistry 3rd Edition: (IUPAC Recommendations 2006). *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79* (3), 293–465.
- (54) Haas, C. P.; Roeder, T.; Hoffmann, R. W.; Tallarek, U. Light as a Reaction Parameter-Systematic Wavelength Screening in Photochemical

- Synthesis. *React. Chem. Eng.* **2019**, *4* (11), 1912–1916.
- (55) Polyzos, A.; O'Brien, M.; Petersen, T. P.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. The Continuous-Flow Synthesis of Carboxylic Acids Using CO₂ in a Tube-In-Tube Gas Permeable Membrane Reactor. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (5), 1190–1193.
- (56) Dong, Z.; Wen, Z.; Zhao, F.; Kuhn, S.; Noël, T. Scale-up of Micro- and Milli-Reactors : An Overview of Strategies , Design Principles and Applications Keywords. *Chem. Eng. Sci. X* **2021**, *10*.
- (57) de Souza, J. M.; Galaverna, R.; de Souza, A. A. N.; Brocksom, T. J.; Pastre, J. C.; de Souza, R. O. M. A.; de Oliveira, K. T. Impact of Continuous Flow Chemistry in the Synthesis of Natural Products and Active Pharmaceutical Ingredients. *An. Acad. Bras. Cienc.* **2018**, *90* (1), 1131–1174.
- (58) Kockmann, N.; Gottsponer, M.; Zimmermann, B.; Roberge, D. M. Enabling Continuous-Flow Chemistry in Microstructured Devices for Pharmaceutical and Fine-Chemical Production. *Chem. - A Eur. J.* **2008**, *14* (25), 7470–7477.
- (59) The Chemours Company. Teflon AF Product Information. 2016.
- (60) De Souza, J. M.; Brocksom, T. J.; McQuade, D. T.; De Oliveira, K. T. Continuous Endoperoxidation of Conjugated Dienes and Subsequent Rearrangements Leading to C-H Oxidized Synthons. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (15), 7574–7585.
- (61) Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. The Microwave-to-Flow Paradigm: Translating High-Temperature Batch Microwave Chemistry to Scalable Continuous-Flow Processes. *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17* (43), 11956–11968.
- (62) Neumann, M. G.; Química, I. De; Carlos, D. S.; Paulo, U. D. S.; Sp, S. C.; Quina, F. H. A FOTOQUÍMICA NO BRASIL. *Photochemistry* **2002**, *25*, 34–38.
- (63) Šterk, D.; Jukič, M.; Časar, Z. Application of Flow Photochemical Bromination in the Synthesis of a 5-Bromomethylpyrimidine Precursor of

- Rosuvastatin: Improvement of Productivity and Product Purity. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17* (1), 145–151.
- (64) Rehm, T. H. Reactor Technology Concepts for Flow Photochemistry. *ChemPhotoChem* **2019**, *3*, 1–21.
- (65) Gonçalves, R. S.; Rabello, B. R.; César, G. B.; Pereira, P. C. S.; Ribeiro, M. A. S.; Meurer, E. C.; Hioka, N.; Nakamura, C. V.; Bruschi, M. L.; Caetano, W. An Efficient Multigram Synthesis of Hypericin Improved by a Low Power LED Based Photoreactor. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21* (12), 2025–2031.
- (66) Neyt, N. C.; Riley, D. L. Application of Reactor Engineering Concepts in Continuous Flow Chemistry: A Review. *React. Chem. Eng.* **2021**, *6* (8), 1295–1326.
- (67) Oelgemöller, M.; Shvydkiv, O. Recent Advances in Microflow Photochemistry. *Molecules* **2011**, *16* (9), 7522–7550.
- (68) Gong, K.; Zhou, Y.; Jiang, X. From Symmetrical Tetrasulfides to Trisulfide Dioxides via Photocatalysis. *Green Chem.* **2021**, *23* (24), 9865–9869.
- (69) Lévesque, F.; Seeberger, P. H. Continuous-Flow Synthesis of the Anti-Malaria Drug Artemisinin. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51* (7), 1706–1709.
- (70) Costa e Silva, R.; da Silva, L. O.; de Andrade Bartolomeu, A.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. Recent Applications of Porphyrins as Photocatalysts in Organic Synthesis: Batch and Continuous Flow Approaches. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 917–955.
- (71) De Souza, A. A. N.; Silva, N. S.; Müller, A. V.; Polo, A. S.; Brocksom, T. J.; De Oliveira, K. T. Porphyrins as Photoredox Catalysts in Csp² -H Arylations: Batch and Continuous Flow Approaches. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (24), 15077–15086.
- (72) Wootton, R. C. R.; Fortt, R.; De Mello, A. J. A Microfabricated Nanoreactor for Safe, Continuous Generation and Use of Singlet Oxygen. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6* (2), 187–189.

- (73) Maurya, R. A.; Park, C. P.; Kim, D. P. Triple-Channel Microreactor for Biphasic Gas-Liquid Reactions: Photosensitized Oxygenations. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1158–1163.
- (74) Han, X.; Bourne, R. A.; Poliakoff, M.; George, M. W. Immobilised Photosensitisers for Continuous Flow Reactions of Singlet Oxygen in Supercritical Carbon Dioxide. *Chem. Sci.* **2011**, *2* (6), 1059–1067.
- (75) Park, C. Y.; Kim, Y. J.; Lim, H. J.; Park, J. H.; Kim, M. J.; Seo, S. W.; Park, C. P. Continuous Flow Photooxygenation of Monoterpenes. *RSC Adv.* **2015**, *5* (6), 4233–4237.
- (76) Loponov, K. N.; Lopes, J.; Barlog, M.; Astrova, E. V.; Malkov, A. V.; Lapkin, A. A. Optimization of a Scalable Photochemical Reactor for Reactions with Singlet Oxygen. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18* (11), 1443–1454.
- (77) Lin, G.; Bai, X.; Duan, W.; Cen, B.; Huang, M.; Lu, S. High Value-Added Application of Sustainable Natural Forest Product α -Pinene: Synthesis of Myrtenal Oxime Esters as Potential KARI Inhibitors. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2019**, *7* (8), 7862–7868.
- (78) Lévesque, F.; Seeberger, P. H. Highly Efficient Continuous Flow Reactions Using Singlet Oxygen as a “Green” Reagent. *Org. Lett.* **2011**, *13* (19), 5008–5011.
- (79) Kuga, T.; Sasano, Y.; Iwabuchi, Y. IBX as a Catalyst for Dehydration of Hydroperoxides: Green Entry to α,β -Unsaturated Ketones: Via Oxygenative Allylic Transposition. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (7), 798–801.