

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS - UFSCAR
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIAS - CCET
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - DQ

Trabalho de conclusão de curso

Tiago de Oliveira Ramos

**SISTEMAS DE FLUXO CONTÍNUO E SUAS APLICAÇÕES NA
SÍNTESE DE IFAS**

Janeiro/2024

São Carlos

Tiago de Oliveira Ramos

SISTEMAS DE FLUXO CONTÍNUO E SUAS APLICAÇÕES NA SÍNTESE DE IFAS

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Departamento de Química da Universidade
Federal de São Carlos, para obtenção do título
de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira.

Janeiro/2024

São Carlos

**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS****DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - DQ/CCET**

Rod. Washington Luís km 235 - SP-310, s/n - Bairro Monjolinho, São Carlos/SP, CEP 13565-905
Telefone: (16) 33518206 - <http://www.ufscar.br>

DP-TCC-FA nº 3/2024/DQ/CCET

Graduação: Defesa Pública de Trabalho de Conclusão de Curso**Folha Aprovação (GDP-TCC-FA)****FOLHA DE APROVAÇÃO****TIAGO DE OLIVEIRA RAMOS****SISTEMAS DE FLUXO CONTÍNUO E SUAS APLICAÇÕES NA SÍNTESE DE IFAS****Trabalho de Conclusão de Curso****Universidade Federal de São Carlos – Campus São Carlos**

São Carlos, 30 de janeiro de 2024

ASSINATURAS E CIÊNCIAS

Cargo/Função	Nome Completo
Orientador	Prof Dr. Kleber Thiago de Oliveira
Membro da Banca 1	Prof. Dr. Renato Lajarim Carneiro
Membro da Banca 2	Dr. Felipe Camargo Braga



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Samuel Schwab, Professor(a)**, em 31/01/2024, às 14:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufscar.br/autenticacao>, informando o código verificador **1340502** e o código CRC **17536CCD**.

Referência: Caso responda a este documento, indicar expressamente o Processo nº 23112.001933/2024-38

SEI nº 1340502

Modelo de Documento: Grad: Defesa TCC: Folha Aprovação, versão de 02/Agosto/2019

*There`s got to be
Just more to it than this
Or tell me, why do we exist?
I`d like to think that when I die
I`d get a chance, another time
And to return and live again
Reincarnate, play the game
Again and again and again and again*

Infinite Dreams – Iron Maiden

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha mãe Graziella por sempre ter me dado todo suporte e incentivo nas escolhas que fiz durante a minha vida.

Aos meus avós Ivani e Messias, por estarem presentes durante todas as etapas que passei ao longo desses 23 anos.

Às minhas tias Érica e Daniela, que perto ou longe sempre estiveram comigo.

Ao meu tio Rodrigo pelo companheirismo e amizade desde a minha infância.

Aos meus professores do ensino médio Hélder, Didoné, Fabiano, Leonardo, Tadeu, Inajara, Odney, Fábio, Élvis, Márcio, Jorge, Carlos, Daniel, Adriana e Tebaldi, que foram fundamentais para que eu tivesse a chance de ingressar em uma universidade como a UFSCar.

Em memória da professora Fábيا Alves da Silva, minha querida professora de história no ensino fundamental e no ensino médio.

Ao meu professor de química, Fred, quem me incentivou a cursar química.

Ao meu professor de química, Hesly, quem me apresentou a química em laboratório durante o ensino médio.

Aos professores do departamento de química da UFSCar, em especial aos químicos orgânicos.

Ao professor Kleber, por ter me aceitado como IC ainda durante a pandemia de COVID-19 no final de 2021, e que durante estes 2 anos contribui para o meu crescimento como químico orgânico sintético.

Ao meu coorientador Felipe por me acompanhar diariamente no laboratório e ter me ensinando grande parte do conhecimento de bancada que tenho hoje.

Aos meus colegas de laboratório Guilherme Simoso, Samuel, Guilherme Martins, Rone, Flávia, Pedro e Hiroshi.

À Giovana, Bruno e Vinícius, amigos que estiveram comigo desde o meu primeiro mês em São Carlos, e que nestes cinco anos me acompanharam durante toda graduação.

Aos membros da banca, Felipe Camargo Braga, Renato Lajarim Carneiro e Kleber Thiago de Oliveira

Ao CNPq pela bolsa de iniciação científica, à CAPES e à FAPESP pelo financiamento da estrutura do laboratório.

RESUMO

Os fármacos estão presentes em nossas vidas diariamente, seja em medicamentos para dores casuais e alergias, seja para o tratamento de condições graves de saúde. A autonomia de um país em relação à produção de fármacos não está associada apenas ao barateamento da produção, também está ligado à soberania deste país, evitando que o mercado farmacêutico seja refém de fatores externos que possam causar problemas de disponibilidade de medicamentos para a população.

Uma das maneiras que podemos pensar sobre o investimento em uma nova indústria farmacêutica é no aprimoramento de processos com tecnologias facilitadoras de síntese como a tecnologia de reações em regime de fluxo contínuo, que vem sendo aplicadas nas últimas décadas na síntese de moléculas orgânicas na área de química fina, como na produção de insumos farmacêuticos.

Nos últimos 25 anos, os sistemas contínuos estão progressivamente ganhando espaço nas indústrias farmoquímicas para a síntese de insumos farmacêuticos, seja em escala industrial, seja em escala laboratorial. Há ainda o desenvolvimento de novas rotas sintéticas adaptadas exclusivamente aos processos contínuos e/ou a transposição de sínteses em batelada para sínteses em fluxo. A aplicação deste tipo de tecnologia na indústria farmacêutica traz diversos benefícios para a produção de insumos farmacêuticos ativo como a melhora na produtividade, melhor aproveitamento energético e redução dos custos dos processos, além do aumento na segurança no processo de síntese de moléculas com alto valor agregado.

Estes sistemas são constituídos por diversas unidades como bombas, misturadores, reatores, analisadores, separadores e purificadores que acoplados formam o chamado setup de síntese em fluxo contínuo. O menor espaço ocupado pelos sistemas de fluxo em relação à batelada permite uma operação mais simples e segura, facilitando o desenvolvimento de rotas sintéticas de insumos farmacêuticos.

Neste trabalho de conclusão de curso foram abordados alguns componentes fundamentais dos sistemas de fluxo contínuo utilizados na síntese de moléculas com atividade biológica, além da exposição de algumas sínteses publicadas na literatura, como a síntese do fentanil, e da artemisinina

Palavras-Chave: Fluxo contínuo. Síntese orgânica. Insumos farmacêuticos ativos.

ABSTRACT

Pharmaceuticals are present in our lives, whether in medicines for casual pains and allergies or for the treatment of serious health conditions. A country's autonomy about the production of pharmaceuticals is not only associated with cheaper production, it is also linked to that country's sovereignty, preventing the pharmaceutical market from being held hostage to external factors that could cause problems with the availability of medicines for the population.

One of the ways we can think about investing in a new pharmaceutical industry is by improving processes with technologies that facilitate synthesis, such as continuous flow reaction technology, which has been applied in recent decades to the synthesis of organic molecules in the area of fine chemistry, such as the production of pharmaceutical ingredients.

Over the last 25 years, continuous systems have been progressively gaining ground in the pharmaceutical industry for the synthesis of pharmaceutical ingredients, both on an industrial and laboratory scale. There is also the development of new synthetic routes adapted exclusively to continuous processes and/or the transposition of batch synthesis to flow synthesis. The application of this type of technology in the pharmaceutical industry brings several benefits to the production of active pharmaceutical ingredients, such as improved productivity, better use of energy, and reduced process costs, as well as increased safety in the process of synthesizing molecules with high value.

These systems are made up of various units such as pumps, mixers, reactors, analyzers, separators, and purifiers which together form the so-called continuous flow synthesis setup. The smaller space occupied by flow systems compared to batch systems allows for simpler and safer operation, facilitating the development of synthetic routes for pharmaceutical ingredients.

In this final paper (so-called TCC in Portuguese) we present some of the fundamental components of continuous flow systems used in the synthesis of molecules with biological activity, as well as show some syntheses published in the literature, such as the synthesis of fentanyl, as well as artemisinin.

Keywords: Continuous flow. Organic synthesis. Active Pharmaceutical Ingredients.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Panorama geral do mercado farmacêutico nacional.....	13
FIGURA 2. Faturamento anual do mercado farmacêutico entre 2015 e 2022.	14
FIGURA 3. Bomba KNAUER.	17
FIGURA 4. Bomba Syrris Asia.(SYRRIS, [s.d.])	18
FIGURA 5. Bomba de seringa da New Era Pump Systems, Inc.	19
FIGURA 6. Bomba peristáltica da Innofluid Co., Ltd.(INNOFLUID CO., [s.d.])	20
FIGURA 7. Representação interna de uma bomba peristáltica.....	20
FIGURA 8. Tipos de juntas utilizadas em sistemas de fluxo contínuo para a mistura de soluções.....	21
FIGURA 9. Representação de um sistema de difusão de gás através de membrana	22
FIGURA 10. Sistema Tube-In-Tube	22
FIGURA 11. Setup do processo de oxidação do R-(+)-Limoneno em fluxo contínuo.	23
FIGURA 12. Relação entre os tempos de residência e o processamento da reação.	24
FIGURA 13. Comparação entre o tamanho de um reator de batelada e um reator de fluxo.	26
FIGURA 14. Relação entre transmitância e o caminho óptico de diferentes soluções de Ru(bpy) ₃ Cl ₂ em metanol.	26
FIGURA 15. Fotorreator de Fluxo Contínuo Syrris Asia.	27
FIGURA 16. Fotorreator de LED azul.	28
FIGURA 17. Peças utilizadas na montagem do fotorreator.....	28
FIGURA 18. Reatores térmicos Syrris Asia.	29
FIGURA 19. Fotorreator com sistema de tubulação secundária para resfriamento.....	30
FIGURA 20. Chiller acoplado a um fotorreator.	31
FIGURA 21. Representação de uma célula eletroquímica.	32
FIGURA 22. Representação de um reator com catalisador imobilizado.	32
FIGURA 23. Comparação entre reações concorrentes e reações paralelas.	35
FIGURA 24. Exemplos de IFAs sintetizados em regime de fluxo contínuo.....	39
FIGURA 25. Setup de fluxo contínuo de síntese e purificação de IFAs	40
FIGURA 26. IFAs sintetizados no setup de fluxo contínuo.	40
FIGURA 27. Estrutura da molécula de fentanil.	41
FIGURA 28. Catalisador [Ru(bpy) ₃]Cl ₂ utilizado na síntese do fentanil.	41
FIGURA 29. Rota sintética proposta para a síntese do fentanil em sua forma de cloridrato.	42
FIGURA 30. Última etapa da rota sintética do fentanil,	45
FIGURA 31. Estrutura da artemisinina.....	46
FIGURA 32. Estrutura do ácido artemisínico	46
FIGURA 33. Síntese da artemisinina a partir do ácido dihidroartemisínico.....	47
FIGURA 34. Representação geral da planta industrial utilizada na síntese da artemisinina	49
FIGURA 35. Reator de semi-batelada utilizado na etapa de hidrogenação do ácido artemisínico.....	50
FIGURA 36. Sistema de fotorreatores de fluxo para a etapa final da síntese da artemisinina.	51

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1. Esquema geral de um setup de fluxo contínuo.....	37
ESQUEMA 2. Setup simplificado da síntese de p-menta-2,8-dien-1-ol em fluxo contínuo	38
ESQUEMA 3. Setup utilizado na primeira etapa da síntese do fentanil.	43
ESQUEMA 4. Setup utilizado na segunda etapa da síntese do fentanil (Braga et al. 2022).(BRAGA et al., 2022).....	44
ESQUEMA 5. Setup utilizado no escalonamento das duas primeiras etapas acopladas	44
ESQUEMA 6. Representação do setup utilizado na síntese da artemisinina.	47

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Fatores que afetam a funcionalidade de uma bomba.....	16
---	----

LISTA DE EQUAÇÕES

EQUAÇÃO 1. Taxa de fluxo.....	16
EQUAÇÃO 2. Tempo de Residência em minutos.....	24
EQUAÇÃO 3. Lei de Lambert-Beer.....	25
EQUAÇÃO 4. Produtividade (massa/tempo).	34

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo

Abiquifi – Associação Brasileira da Indústria de Insumos Farmacêuticos

ANP – Agência Nacional do Petróleo

BPR – Regulador de Pressão

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

DCM – Diclorometano.

DMSO – Dimetilsulfóxido

FDA – Food and Drug Administration

GC-MS – Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas

HOMO – Orbital Molecular Ocupado de Mais Alta Energia

LED – Diodo Emissor de Luz

LQBO – Laboratório de Química Bio-Orgânica

LUMO – Orbital Molecular Vazio de Mais Baixa Energia

MPA – Ácido 3-mercaptopropiônico

PFA – Perfluoroalcoxi Alcano

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

SOMO – Orbital Molecular Semipreenchido de Mais Alta Energia

TFA – Ácido Trifluoroacético

TPP – Tetrafenilporfirina

SUMÁRIO

1 Introdução	13
1.1 A indústria farmacêutica	13
2 - Fluxo contínuo.....	15
2.1 - Sistemas de bombeamento e mistura	15
2.2 - Tipos de reações químicas e seus reatores em fluxo	23
2.2.1 - Reações fotoquímicas em fluxo contínuo.....	24
2.2.2 - Reatores com sistemas de trocas térmicas.....	29
2.2.3 - Reatores eletroquímicos	31
2.2.4 - Reatores com sólido imobilizado.....	32
2.3 - Reguladores de pressão	33
2.4 - Produtividade de uma reação orgânica feita em fluxo contínuo	33
2.5 - Métodos de análise	34
2.6 - Métodos de purificação	36
2.7 - Representação dos sistemas de fluxo	37
3 - Revisão sobre as aplicações do regime de fluxo contínuo na síntese de IFAs.....	39
3.1 - Síntese do Fentanil em escala laboratorial	41
3.2 - Síntese da artemisina.....	45
3.2.1 - Síntese em escala laboratorial	46
3.2.2 - Síntese em escala industrial	48
4 - Considerações finais.....	51
5 - Referências bibliográficas	53

1 Introdução

1.1 A indústria farmacêutica

Segundo dados do Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico de 2022 (figura 1)¹, o faturamento anual da indústria farmacêutica brasileira foi de R\$ 131,2 bilhões¹, seguindo uma tendência de crescimento constante, como é representado na figura 2, onde o faturamento da indústria farmacêutica no Brasil saltou de 64,4 bilhões para 135,2 bilhões entre 2015 e 2021.²



FIGURA 1. Panorama geral do mercado farmacêutico nacional.

Fonte: Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2022¹

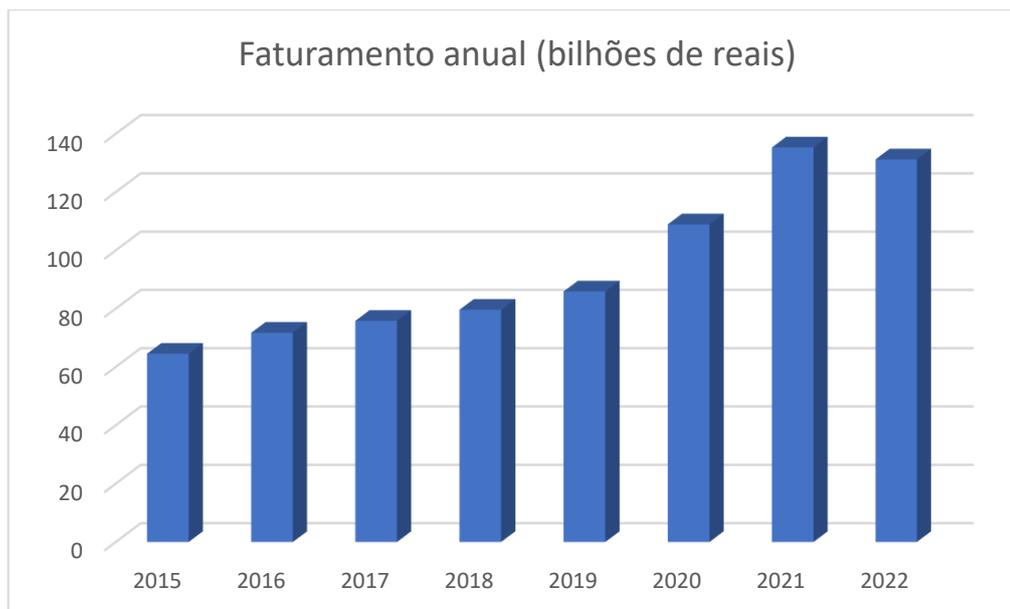


FIGURA 2. Faturamento anual do mercado farmacêutico entre 2015 e 2022.

Fonte: Dados obtidos no Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2019² e no Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2022¹

Apesar destes números expressivos, o Brasil possui um grande gargalo relativo à produção de medicamentos, que é a produção dos insumos farmacêuticos. Dentre os insumos farmacêuticos que são utilizados, existe uma categoria chamada Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs). Pela definição da ANVISA, um IFA é definido como a substância que, presente na formulação de um medicamento, é responsável pela propriedade farmacológica que torna a formulação apta a ser utilizada no diagnóstico, prevenção ou tratamento de determinadas condições clínicas.

Segundo dados da Associação Brasileira da Indústria de Insumos Farmacêuticos (Abiquifi), o Brasil produz apenas 5% dos insumos farmacêuticos presentes na formulação dos medicamentos comercializados no país, ou seja, existe uma necessidade de que estes componentes sejam importados.³ Essa situação, como observada durante a pandemia de COVID-19, acaba tornando o país vulnerável a situações em que existe uma alta demanda global por medicamentos e vacinas, bem como incidentes diplomáticos com o país fornecedor ou até mesmo problemas na cadeia de logística global.

Por todos estes fatores, é fundamental que um país tenha capacidade de suprir suas demandas internas em setores estratégicos, como os setores de energia, de alimentos e no setor farmacêutico e, para isso, o investimento em tecnologias nas

diversas cadeias produtivas deve ser promovido por políticas governamentais de longo prazo.

Uma das formas de sintetizar IFAs, que é utilizada tanto em escala laboratorial quanto em escala industrial é a utilização de sistemas onde o processo ocorre de forma ininterrupta, ou seja, de maneira contínua, esses sistemas são chamados de sistemas de processamento contínuo, sistemas contínuos ou sistemas sob regime de fluxo contínuo.

2 - Fluxo contínuo

Os sistemas de fluxo contínuo são baseados na transformação contínua das matérias-primas em produtos, possuindo certa semelhança com um modelo de linha de, onde os processos ocorrem de forma sequencial e ininterrupta durante o funcionamento da fábrica.

Nos últimos 25 anos, vários processos e reações orgânicas vêm sendo desenvolvidas utilizando-se estes conceitos de processamento contínuo. Estes processamentos contínuos têm agregado muito valor às reações e produções contínuas da indústria de química fina, em especial da de produção de IFAs com diversos processos já aprovados por agências regulatórias ao redor do mundo, como o FDA, onde já existem procedimentos de obtenção de licenças exclusivamente para medicamentos produzidos em sistemas de fluxo contínuo.⁴

Nos sistemas contínuos utilizados para reações orgânicas fundamentalmente temos os bombeamentos dos reagentes através de reatores diversos, podendo-se monitorar, isolar, purificar e até mesmo formular o ativo final.⁵

2.1 - Sistemas de bombeamento e mistura

As bombas utilizadas para promover os fluxos de reagentes estão entre os componentes principais dos sistemas de fluxo contínuo.

Uma terminologia muito empregada nos sistemas de fluxo contínuo é a taxa de fluxo (equação 1), que representa a medida em que um determinado volume é bombeado durante um intervalo de tempo, isto é, a taxa de fluxo tem como unidade de medida volume/tempo. A importância da taxa de fluxo será melhor elucidada na discussão sobre reatores.

$$\text{Taxa de fluxo} = \frac{\text{Volume (mililitros)}}{\text{Tempo (minutos)}}$$

EQUAÇÃO 1. Taxa de fluxo.

As bombas, portanto, são o ponto inicial de um sistema de fluxo, por meio delas os solventes e reagentes são direcionados para os processos seguintes. Existem alguns tipos de sistemas de bombeamento que podem ser acoplados em sistemas de fluxo contínuo, cada um com suas particularidades, vantagens e limitações. Alguns fatores cruciais para a escolha da bomba a ser utilizada estão expostos na tabela 1.

Fator	Motivo de sua importância
Faixa de fluxo	Permite que sejam testados diversos tempos de residência durante o desenvolvimento da síntese.
Precisão do fluxo	O fluxo está diretamente relacionado ao tempo de processamento da reação, grandes imprecisões no fluxo tornam a síntese imprecisa, levando a resultados equivocados.
Compatibilidade química	É fundamental que uma bomba tenha robustez suficiente para que diversos solventes possam ser utilizados no sistema, caso contrário, limita o desenvolvimento da síntese.
Pressão suportada	Muitas reações em fluxo são realizadas em sistemas pressurizados, deste modo, é preciso que a bomba mantenha um fluxo constante mesmo com uma força atuando contra seu movimento.
Pulsações	Os sistemas de válvulas devem operar de maneira contínua, mantendo o fluxo inalterado. Caso ocorram pulsações ou solavancos no fluxo, o tempo de residência pode ser afetado.

TABELA 1. Fatores que afetam a funcionalidade de uma bomba.

Fonte: Autor

Uma primeira classe de bombas são as bombas que suportam pressões na ordem de 400 bar. Esse tipo de bomba é utilizado em sistemas de fluxo pressurizados,

ou seja, é usada em sistemas onde há uma contrapressão em relação à passagem da reação.

Os usos deste tipo de bomba podem variar, algumas delas são sensíveis a solventes muito voláteis como diclorometano e éter etílico, bem como possuem pouca compatibilidade química com solventes com potencial corrosivo, como DMSO e soluções contendo reagentes em geral, este tipo de bomba é ideal para realizar o bombeamento de solventes como metanol e acetonitrila. Um exemplo deste tipo de bomba são as bombas KNAUER ⁶ (Figura 3).



FIGURA 3. Bomba KNAUER.

Fonte: Site da KNAUER

Esse tipo de bomba é capaz de operar sob pressões de 400 bar, além disso, operam em uma grande faixa de taxas de fluxo, sendo capaz de bombear soluções em taxas de fluxo desde 1 $\mu\text{L}/\text{min}$ até próximo de 10 mL/min .

Um outro modelo de bomba presentes em diversos sistemas de fluxo são produzidos pela Syrris, chamadas de bombas de seringa de bombeamento contínuo. Um dos modelos de bomba desenvolvido pela empresa está representado na figura 4.



FIGURA 4. Bomba Syrris Asia.⁷

Fonte: Site da Syrris

Esta bomba possui uma maior compatibilidade química com o uso de solventes como diclorometano, além de ser possível utilizá-la para bombear soluções de reagentes e não apenas solventes. Outro fator positivo presente nessa bomba é a possibilidade de remover facilmente as seringas para limpeza.

Em relação a bomba KNAUER, ela possui um limite inferior de pressão suportada, próximo a 20 bar. Isto ocorre devido à pressão máxima suportada pelas seringas de vidro, com isso, caso a pressurização alcance 20 bar, a bomba trava,

Um outro sistema, mais antigo, porém, ainda com uma boa utilidade nos dias atuais são os sistemas de bomba-seringa para realizar o bombeamento de soluções através do sistema é muitas vezes utilizado quando o volume total a ser processado é pequeno, em geral as seringas são limitadas a um volume de até 100 mL, visto que para adicionar mais solvente na seringa o processo deve ser interrompido para que a seringa seja desacoplada e recarregada com solvente, sendo ideais para processos em pequena escala.

O sistema de bombeamento através de seringas (Figura 5) é constituído por uma base composta por um pistão no qual é acoplada uma seringa. A seringa é colocada no equipamento já preenchida com o solvente ou solução reacional, é

realizado o acoplamento da seringa com a tubulação do sistema de fluxo através de um adaptador e finalmente ocorre o bombeamento da solução através do sistema de fluxo.⁸



FIGURA 5. Bomba de seringa da New Era Pump Systems, Inc.

Fonte: Site da New Era Pump Systems, Inc.

Cada equipamento possui uma listagem das seringas que foram testadas e aprovadas para uso nele. Uma desvantagem visível da utilização desse sistema de bombeamento é a limitação de volume, que é o volume máximo da seringa, ou seja, caso seja utilizada uma seringa de 50 mL, o processamento fica limitado a este volume.

Uma outra classe de bombas capazes de bombear uma solução sem o problema da recarga da solução, problema presente nas seringas, são as bombas peristálticas (Figura 6). Seu funcionamento está representado na Figura 7 se dá pela rotação do rotor, que pressiona a mangueira pela qual passa a solução de forma a empurrar o líquido para frente e no momento em que determinada secção da mangueira deixa de ser pressionada, ela retorna a sua forma original, criando um vácuo que puxa o líquido que vem logo atrás, criando um fluxo de sentido único de bombeamento.



FIGURA 6. Bomba peristáltica da Innofluid Co., Ltd.⁹

Fonte: Site da Innofluid Co., Ltd

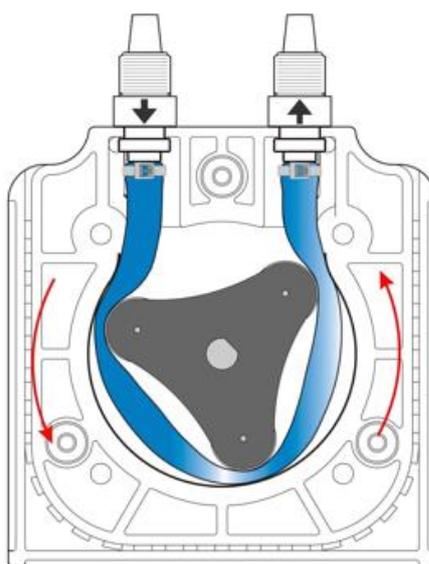


FIGURA 7. Representação interna de uma bomba peristáltica.

Fonte: Site da Innofluid Co. Ltd ¹⁰

Uma vantagem interessante dessa bomba é uma taxa de fluxo máximo, que podem passar de 300 mL/min nas bombas de pequena escala. Porém, a simplicidade dessa classe de bombas acaba tornando-as mais suscetíveis a pulsações e erros de taxa de fluxo, principalmente com o desgaste do tubo, que com o tempo tende a não recuperar seu formato original devido ao constante processo de deformação que sofre a cada ciclo, além disso, a maior limitação das bombas peristálticas é a impossibilidade de atuarem em sistemas pressurizados, devido a sua baixa resistência mecânica.

Após o bombeamento, as soluções de reagentes ou catalisadores devem misturar-se de forma homogênea. Para são utilizados conectores que fazem a mistura de diferentes soluções, como os misturadores presentes na figura 8.

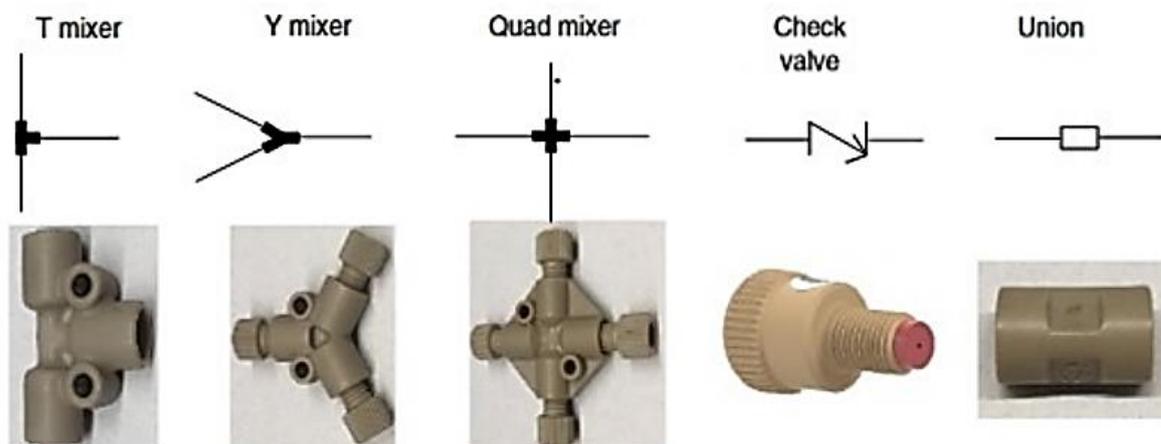


FIGURA 8. Tipos de juntas utilizadas em sistemas de fluxo contínuo para a mistura de soluções.

Fonte: Adaptado de (HONE; KAPPE, 2021) ¹¹

Além dos misturados de líquidos, existem os misturadores de gás-líquido. Dentre as diversas classes de reações químicas, temos aquelas que são realizadas na presença de um gás. Em regime de fluxo contínuo são utilizados sistemas pressurizados para realizar a adição de gás no sistema pois a pressurização permite que a solução solubilize uma maior quantidade de gás que o normal, ou seja, atinge um estado de saturação maior quando comparado a um sistema não pressurizado.

Na figura 9 está representado um sistema de difusão de gás através de uma membrana semipermeável. Esta membrana permite a passagem do gás para a fase líquida sem permitir que o líquido realize o caminho inverso.

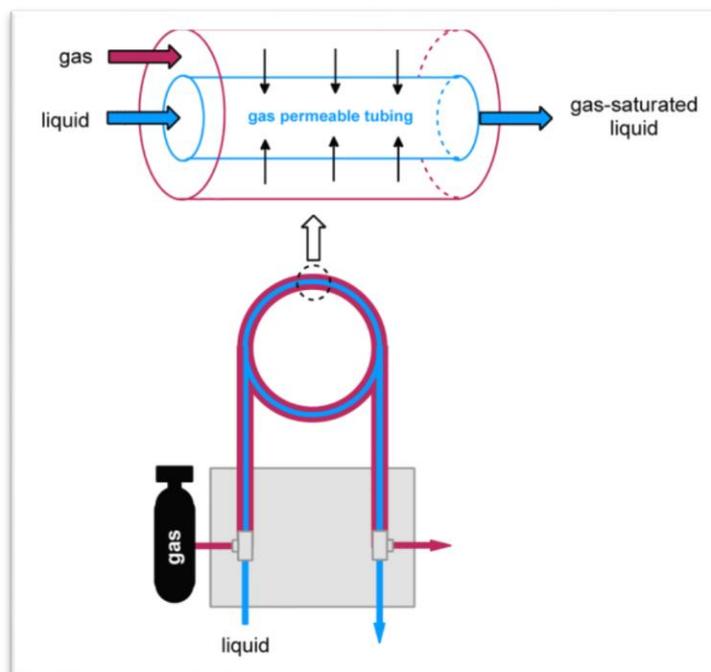


FIGURA 9. Representação de um sistema de difusão de gás através de membrana
Fonte: (PLUTSCHACK et al., 2017) ¹²

Um exemplo prático é um sistema contínuo de membrana (Figura 10) utilizado para difundir oxigênio em solução para realizar reações de foto-oxigenação (Figura 11).



FIGURA 10. Sistema Tube-In-Tube

Fonte: Autor



FIGURA 11. Setup do processo de oxidação do R-(+)-Limoneno em fluxo contínuo.

Fonte: Autor

No setup representado na figura 11, a bomba KNAUER realiza o bombeamento de acetonitrila pura através do sistema Tube-In-Tube pressurizado, onde o solvente é oxigenado e, após sair do Tube-In-Tube, a acetonitrila é misturada com duas linhas de diclorometano, uma contendo o material de partida R-(+)-Limoneno e outra contendo o catalisador tetrafenilporfirina (TPP). Após a mistura, a solução passa pelo fotorreator de LED azul e por fim é coletada em um Erlenmeyer ou balão de fundo redondo. Neste sistema o tempo de residência otimizado foi de 30 minutos, contra 4 horas de reação em batelada.

2.2 - Tipos de reações químicas e seus reatores em fluxo

Os reatores químicos utilizados em fluxo contínuo são igualmente fundamentais para o sucesso de uma reação química

Nos sistemas de fluxo contínuo um fator fundamental a ser considerado é o tempo de permanência de cada seção da mistura reacional dentro do reator, chamado tempo de residência. O tempo de residência deve ser entendido simplesmente como sendo o tempo em que a reação de fato acontece, por exemplo, em batelada, se um balão é deixado sob aquecimento por 2 horas, o tempo de reação foi de 2 horas, já em fluxo contínuo, se o tempo de residência foi de 30 minutos, então a uma determinada fração da reação efetivamente aconteceu durante 30 minutos.

$$\text{Tempo de Residência (minutos)} = \frac{\text{Volume (mL)}}{\text{Taxa de Fluxo (mL/minuto)}}$$

EQUAÇÃO 2. Tempo de Residência em minutos

Fonte: Autor

Avaliar o tempo de residência (figura 12) é fundamental para a otimização de uma reação pois um tempo de residência menor que o ideal acarreta rendimentos inferiores ao rendimento máximo. Por outro lado, caso a solução permaneça por um tempo demasiadamente alto no reator, podem ocorrer processos paralelos como a degradação do produto formado, bem como reações laterais, gerando subprodutos indesejados.

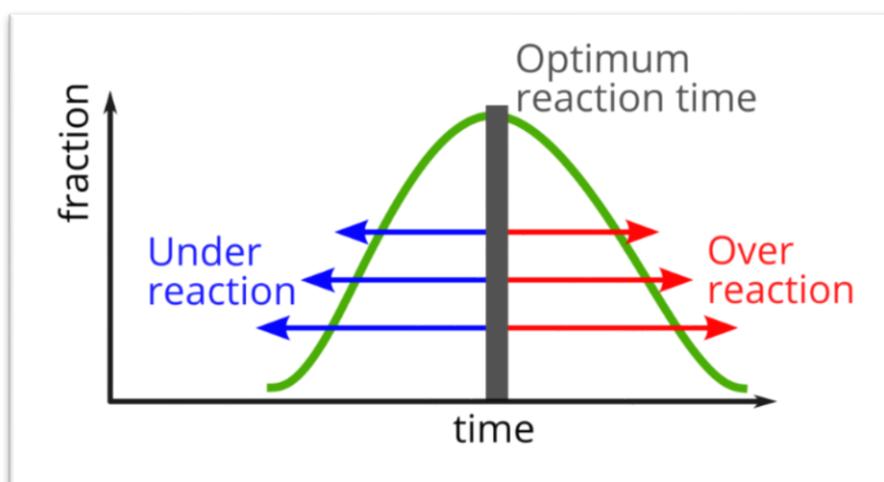


FIGURA 12. Relação entre os tempos de residência e o processamento da reação.

Fonte: (ADAMS, 2021) ¹³

Para cada tipo de reação, há um reator apropriado que cumpre as demandas energéticas necessárias ao sistema reacional para que os processos químicos ocorram. Nos tópicos a seguir estão listadas algumas categorias de reatores presentes na química orgânica sintética, com foco nas sínteses em escala laboratorial.

2.2.1 - Reações fotoquímicas em fluxo contínuo

Dentre as diversas maneiras de iniciar uma reação química, existem reações que necessitam de energia luminosa, as chamadas reações fotoquímicas e fotocatalisadas. Essas classes de reações são caracterizadas pela necessidade da

absorção de luz pelo sistema reacional para que a reação química ocorra, sendo que a absorção é feita diretamente pelos reagentes no caso das reações fotoquímicas, enquanto nas reações fotocatalisadas o catalisador absorve esta energia, transferindo-a para o substrato.

Em um reator de batelada utilizado para reações fotoquímicas, existem as moléculas dos reagentes que estão mais próximas das paredes do reator e acabam recebendo quase que a totalidade da intensidade luminosa emitida pela fonte e há moléculas mais internas na solução, ou seja, estão distantes das paredes do reator. De acordo com a Lei de Lambert-Beer, a intensidade de luz transmitida (I) é inversamente proporcional ao caminho óptico percorrido pela luz (l) (Equação 3), que ainda conta com os termos intensidade luminosa da fonte (I_0), concentração (c) e absorvidade molar da substância (α).

$$I = I_0 \times 10^{-\alpha lc}$$

EQUAÇÃO 3. Lei de Lambert-Beer.

De uma forma simplificada podemos considerar que as moléculas próximas às paredes do reator recebem uma quantidade de energia maior, enquanto os reagentes localizados na região interna do reator recebem menos energia. Esse fato acarreta um desequilíbrio energético no meio reacional, onde as moléculas que recebem mais luz reagem mais rapidamente, enquanto as moléculas mais internas reagem lentamente, além disso o excesso de luz pode causar a degradação dos produtos.

Tendo em vista as questões expostas, os sistemas de fluxo contínuo possuem uma grande vantagem. Nas sínteses em escala laboratorial, um balão de fundo redondo de 250 mL possui um diâmetro máximo na faixa de 10 centímetros, já a tubulação de um fotoreator possui, em geral, um diâmetro inferior a 5 mm de diâmetro, ou seja, o caminho óptico percorrido pela luz no fotoreator é proporcionalmente muito inferior ao caminho óptico percorrido em um balão ou reator de batelada (figura 13). Com isso, há uma melhor distribuição energética no meio reacional, o que permite um melhor controle da intensidade luminosa, mantendo-a em uma faixa ideal para a reação. Na figura 14 está representada a relação entre a transmitância do complexo $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ em relação ao caminho óptico percorrido pela luz, um catalisador que absorve luz na região do UV-visível.

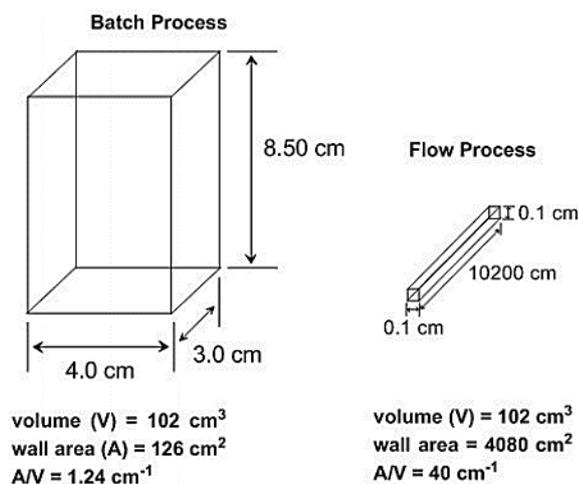


FIGURA 13. Comparação entre o tamanho de um reator de batelada e um reator de fluxo.
 Fonte: (DE SOUZA et al., 2018) ⁴

Na figura 13 é notável a diferença que existe, para um mesmo volume total, entre a área de contato direto da luz (wall area) em batelada em comparação com uma tubulação presente nos sistemas de fluxo contínuo.

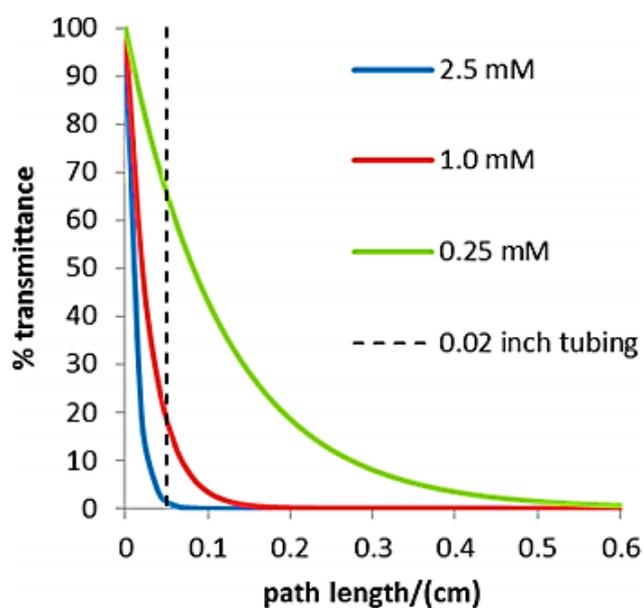


FIGURA 14. Relação entre transmitância e o caminho óptico de diferentes soluções de Ru(bpy)₃Cl₂ em metanol.

Fonte: (PLUTSCHACK et al., 2017) ¹²

Os fotorreatores utilizados em fluxo contínuo podem ser comprados, e há empresas especializadas em tecnologias de fluxo contínuo que desenvolvem diversos fotorreatores modernos de bancada (figura 15).¹⁴



FIGURA 15. Fotorreator de Fluxo Contínuo Syrris Asia.

Fonte: Site da Syrris¹⁴

Devido às limitações financeiras ou até mesmo por indisponibilidade de um reator ideal para a síntese em questão, é possível realizar a construção de um fotorreator utilizando materiais do cotidiano de um laboratório, os chamados “Homemade Reactors”. Estes reatores podem ser produzidos utilizando-se latas de reagentes, fitas de LED, lâmpadas e tubos de PFA (figura 16 e figura 17).

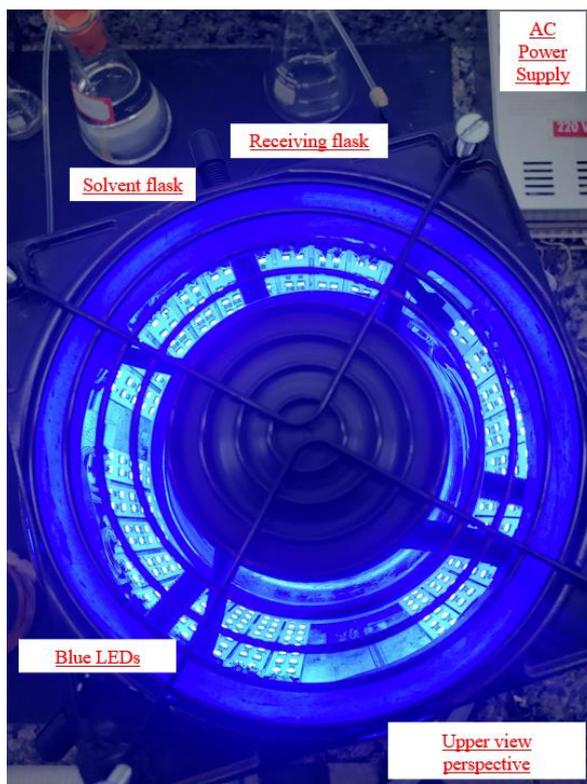


FIGURA 16. Fotorreator de LED azul.

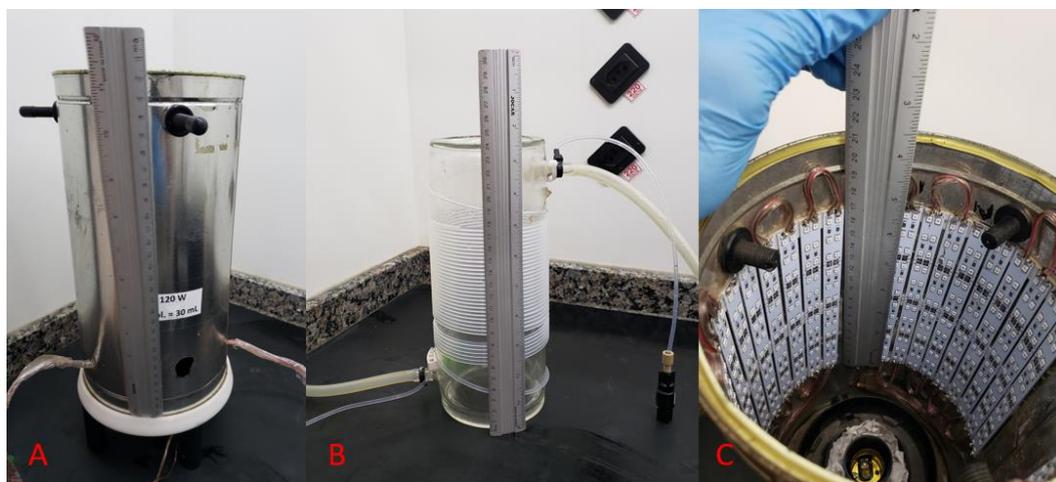
Fonte: (BRAGA et al., 2022) ¹⁵

FIGURA 17. Peças utilizadas na montagem do fotorreator.

Fonte: (BRAGA et al., 2022) ¹⁵

Esse fotorreator permite que a solução receba luz de forma contínua e bem distribuída por toda solução, com o tempo de exposição controlado pelo fluxo determinado previamente levando em consideração o volume do reator (30 mL).

2.2.2 - Reatores com sistemas de trocas térmicas

É interessante notar que, assim como a intensidade luminosa é melhor distribuída em um sistema de fluxo contínuo, o calor também é melhor distribuído. Isto ocorre pelo de que a superfície de contato é muito maior no sistema de fluxo quando comparado a batelada e essa diferença permite uma distribuição mais uniforme do calor ao longo da solução, evitando a ocorrência de pontos quentes e pontos frios dentro do meio reacional, mantendo a temperatura muito próxima da homogeneidade.

Assim como fotorreatores, existem reatores com aquecimento disponíveis no mercado, como reatores tubulares, reatores de microchip e reatores com coluna para sólidos (figura 18).¹⁶



FIGURA 18. Reatores térmicos Syrris Asia.

Fonte: Site da Syrris¹⁶

Além dos reatores específicos de aquecimento ou resfriamento citados, é possível a construção de reatores polivalentes, isto é, reatores que podem ser utilizados tanto em reações que necessitam de aquecimento quanto em reações realizadas em temperaturas mais baixas (figura 19).



FIGURA 19. Fotorreator com sistema de tubulação secundária para resfriamento.
Fonte: (AGUILLÓN et al. 2020) ¹⁷

Este líquido é capaz de realizar trocas térmicas com a mistura reacional, transferindo ou removendo calor dela. O líquido utilizado em geral é bombeado a partir de um chiller. Um exemplo desse sistema (figura 20) foi utilizado em publicações recentes ¹⁷ para realizar o resfriamento de reações até temperaturas de até -30 °C. Em temperaturas mais baixas o movimento das moléculas é menor, ou seja, a cinética da reação é muito mais controlada, favorecendo a formação de determinado produto em detrimento de outro possível. Além disso, temperaturas mais baixas são ideias para que seja seguro trabalhar com alguns compostos altamente reativos.



FIGURA 20. Chiller acoplado a um fotorreator.

Fonte: (AGUILLÓN et al. 2020) ¹⁷

Nesta figura temos uma bomba Syrris (1), um sistema de oxigenação Tube-In-Tube (2), um sistema de ventilação (3) sobre o fotorreator (6), o sistema de tubulação (4) para o resfriamento do fotorreator pelo chiller 2, um sistema de resfriamento antes do reator (5) a partir do chiller 1.

2.2.3 - Reatores eletroquímicos

Reações eletroquímicas também podem ser realizadas em regime de fluxo contínuo, para isso, existem células eletroquímicas confeccionadas especificamente para este uso, representadas na figura 21. Neste tipo de célula, a solução reacional passa através do reator em contato com ambos os eletrodos, cátodo e ânodo.

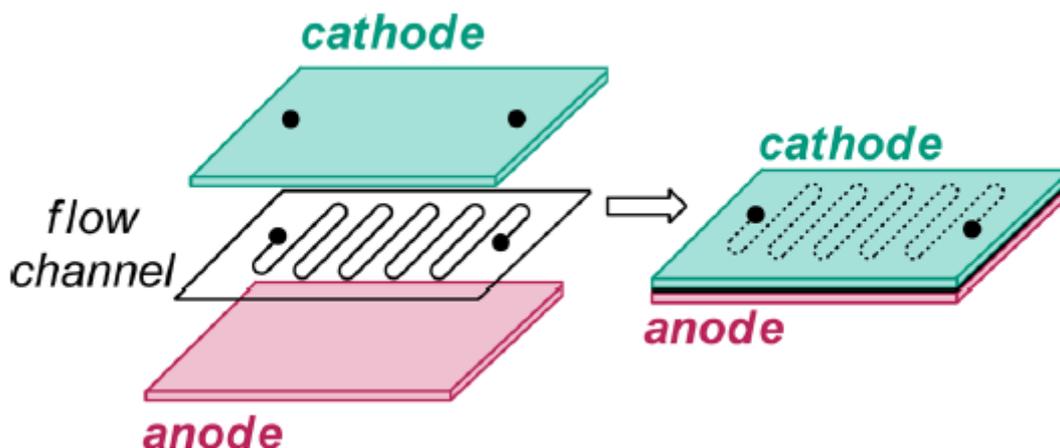


FIGURA 21. Representação de uma célula eletroquímica.

Fonte: (PLUTSCHACK et al., 2018) ¹²

2.2.4 - Reatores com sólido imobilizado

Os sistemas de fluxo são extremamente sensíveis a presença de sólidos na tubulação, devido a possibilidade de acúmulo de sólido precipitado, causando o entupimento do sistema, porém, determinadas reações exigem a utilização de catalisadores sólidos em sistemas contínuos. A forma mais comum de inserir um catalisador sólido em um sistema contínuo é a imobilização do catalisador dentro de uma coluna (figura 22).

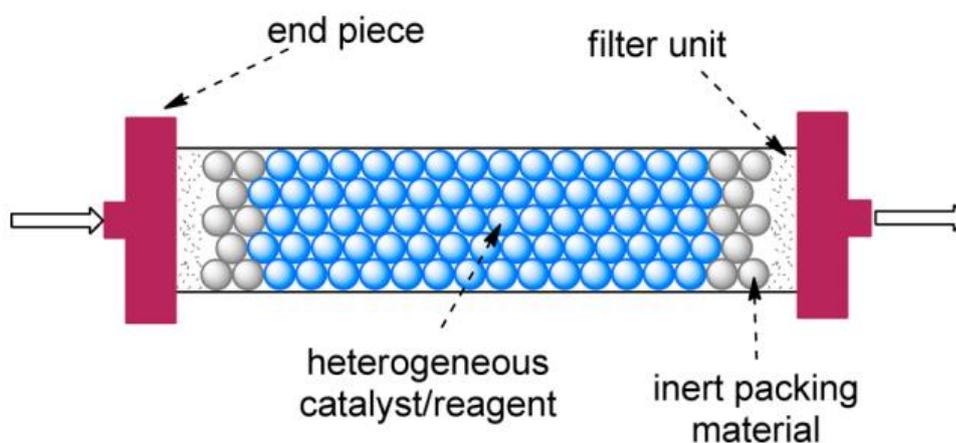


FIGURA 22. Representação de um reator com catalisador imobilizado.

Fonte: (PLUTSCHACK et al., 2017) ¹²

Neste tipo de reator a mistura reacional passa através dele, devido a sua porosidade, e ocorrem as reações químicas na superfície do sólido. Na saída do reator há uma barreira física que permite a passagem da solução reacional, prendendo qualquer tipo de sólido que tenha se desprendido. O tamanho das partículas do sólido é importante devido à relação entre a facilidade com que o líquido passa através do reator, visto que quanto menor o tamanho das partículas, o espaço livre para passagem da solução diminui. Por outro lado, quando as partículas do sólido são maiores, a superfície de contato com a solução é menor, ou seja, uma menor quantidade de sólido reage efetivamente com a solução reacional.

2.3 - Reguladores de pressão

A pressurização de sistemas de fluxo é importante pois possibilita a criação de condições reacionais únicas, como o uso de solventes acima de seu ponto de ebulição sob pressão atmosférica, visto que a pressurização do sistema dificulta a vaporização das moléculas, causando o aumento do ponto de ebulição dos líquidos.

Além desse fator relativo às temperaturas de trabalho, a pressurização do sistema é importante para a solubilização de gases no líquido reacional.

Essa pressurização do sistema é o fator que mais influencia a escolha do sistema de bombeamento. Uma bomba peristáltica definitivamente deve ser descartada neste tipo de situação, restando as bombas com capacidade de atuação em sistemas pressurizados como os modelos da KNAUER e da Syrris, com a decisão final sendo tomada de acordo com a compatibilidade química entre o material a ser bombeado e a bomba.

2.4 - Produtividade de uma reação orgânica feita em fluxo contínuo

O conceito de produtividade está relacionado com a eficiência do processo em relação às suas variáveis, como tempo para que uma determinada quantidade de produto seja produzida, aproveitamento energético, quantidade de reagentes e catalisadores utilizados na síntese de uma mesma quantidade de produto. No contexto da síntese orgânica, o conceito de produtividade está relacionado com a quantidade de produto sintetizado em uma unidade de tempo podendo-se até se levar em conta outras variáveis (equação 4)¹¹. Os sistemas contínuos possuem uma

vantagem em relação ao regime de batelada no que tange o processamento do material, pois uma síntese em batelada na escala industrial é feita em um reator com uma determinada capacidade e, após o fim da reação, o produto deve ser removido do reator, bem como impurezas e reagentes que deixaram de reagir, para que a reação seja novamente processada. Além disso, a maioria das sínteses são multietapas, isto é, para que o produto final seja obtido, uma série de reações em sequência devem ser realizadas, algumas delas em reatores diferentes.

$$\text{Produtividade} = \frac{\text{gramas de produto sintetizado}}{\text{tempo de processamento}}$$

EQUAÇÃO 4. Produtividade (massa/tempo).

Fonte: Baseado em (HONE; KAPPE, 2021) ¹¹

Em um sistema contínuo as reações são realizadas de forma sequencial, ou seja, o sistema de fluxo contínuo funciona como uma grande engrenagem sincronizada, onde todas as etapas estão ocorrendo em sequência, o produto da primeira etapa reacional é formado e imediatamente submetido à segunda etapa reacional e assim por diante. Além disso, quando há um produto saindo de uma etapa, já temos concomitantemente esta mesma etapa ocorrendo novamente, de maneira ininterrupta. Por estes fatores, é possível que reações em fluxo sejam processadas por várias horas e até dias, sendo necessária apenas a reposição do estoque de matéria prima no início da linha. Assim, é possível que seja processada uma maior quantidade de material em sistemas contínuos pois não há problemas como limite de capacidade do reator, além da necessidade de iniciar uma etapa reacional apenas quando a etapa anterior já foi processada por completo.

2.5 - Métodos de análise

Quando realizamos a síntese de um composto, precisamos confirmar que a molécula alvo foi realmente sintetizada, visto que dentro de um sistema reacional diversas reações estão acontecendo ao mesmo tempo e competindo pelo mesmo substrato. Essas reações adicionais que ocorrem no sistema reacional são classificadas como reações concorrentes e reações paralelas (figura 23).

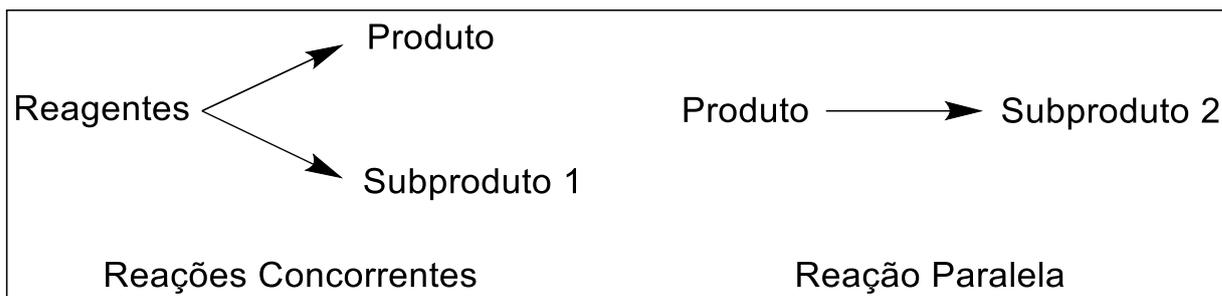


FIGURA 23. Comparação entre reações concorrentes e reações paralelas.

Fonte: Autor

Esta mistura de moléculas presente no bruto reacional necessita ser analisada para que se tenha ciência de que processos de fato ocorreram na reação, como quantidade de produto obtida (rendimento), a quantidade de material de partida que não reagiu e quantidade de subprodutos formados. No desenvolvimento de uma metodologia sintética, diversas condições reacionais são variadas, como concentração dos reagentes, catalisadores, temperatura, tempo de processamento e pressão. Nessa situação, analisar o comportamento da reação é fundamental para que o processo seja otimizado, descartando as condições que se mostram menos eficientes e aprimorando as condições que apresentam uma melhor relação entre produtividade, custo benefício e segurança.

Nas sínteses em fluxo contínuo realizadas em escala laboratorial, boa parte das análises são feitas após o término da reação a partir de RMN, análise cromatográfica via GC-MS e até mesmo análises mais simples como cromatografia em camada delgada (CCD), utilizada muitas vezes no acompanhamento dos estágios iniciais do desenvolvimento de uma metodologia quando o interesse é analisar puramente se ocorre formação de produto ou consumo dos reagentes. Porém, quando pensamos em processos em larga escala, é ideal que a reação possa ser observada durante seu processamento, ou seja, em tempo real.¹⁸

Dentre os métodos de análise presentes em sistemas contínuos existem os métodos de análise in-line, caracterizado pela presença do analisador dentro do reator, em contato direto com a solução reacional durante o processamento. As medições são realizadas em determinados intervalos de tempo para que as condições reacionais sejam mantidas dentro dos padrões estabelecidos.

Um segundo método de análise em tempo real é conhecido como análise on-line. Assim como o método in-line, ele analisa a reação em tempo real, com a diferença

que o analisador está na parte externa do reator, interagindo com o sistema através de uma película de vidro, por exemplo.

Além dos métodos que analisam diretamente os sistemas reacionais, existe o método de análise at-line, situação em que, em determinados espaços de tempo, uma amostra da solução reacional é direcionada para o analisador, neste caso a análise pode ser destrutiva, já que a amostra não retornará ao meio reacional, permitindo o uso de equipamentos como GC-MS, onde, em um primeiro momento, ocorre a separação dos compostos na coluna cromatográfica (GC) e posteriormente estes compostos são ionizados e fragmentados pelo espectrômetro de massas (MS).

2.6 - Métodos de purificação

Ao final de uma reação química é interessante obter o produto isolado, seja para processos quantitativos de análise, bem como para o acúmulo de material para realizar outras reações. Na escala industrial, é fundamental que este processo esteja acoplado ao sistema de síntese contínuo, dado que a quantidade de material processado torna métodos de purificação off-line menos vantajosos e mais demorados e, além disso, não é apenas o produto final que passa por processos de purificação. O que muitas vezes ocorre é a incompatibilidade química entre o bruto reacional de uma etapa em relação a etapa subsequente, isto é, a solução reacional resultante de uma primeira reação pode conter materiais que não podem estar presentes quando a etapa seguinte for realizada.

Para isso, podemos utilizar sistemas de purificação que eliminem alguns dos compostos indesejados antes da introdução da solução no próximo reator, seja reagindo esses compostos de forma a torná-los inertes, seja separando fisicamente esses compostos fazendo sua remoção do sistema.

Uma das formas de realizar a purificação do produto final é através da extração, onde ocorre a separação entre compostos que são mais solúveis em diferentes solventes. Um material polar presente em solução, como um sal, tende a ser solubilizado por um solvente polar, como a água, já um composto orgânico neutro, que tem menor polaridade, tende a ser mais solúvel em solventes menos polares como DCM.

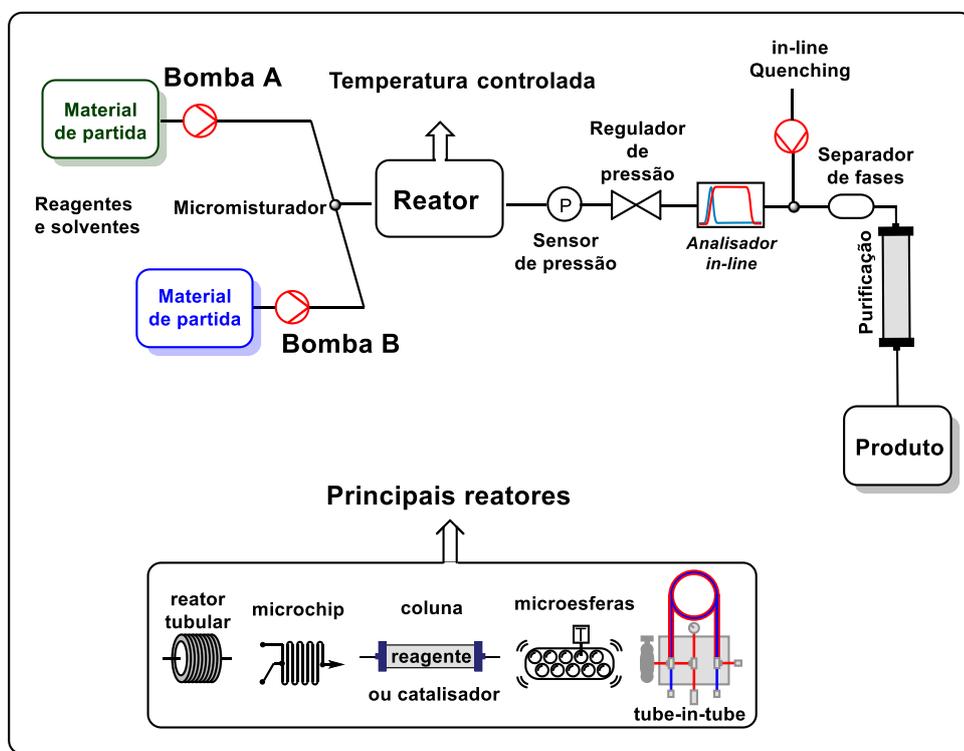
Além da purificação do produto final, existem situações em que se faz necessária a remoção de alguns materiais do bruto de uma etapa antes do

processamento da etapa seguinte, tornando interessante a utilização de um método de purificação, evitando a necessidade de purificar o bruto em batelada e inserir novamente os materiais no sistema contínuo.

2.7 - Representação dos sistemas de fluxo

Devido a sua alta complexidade, descrever em palavras a estrutura de um sistema de fluxo contínuo pode ser complicado e até mesmo confuso, por isso, a representação dos sistemas de fluxo a partir de uma imagem onde cada componente é representado por um símbolo se torna muito útil para o entendimento de como o sistema está estruturado.

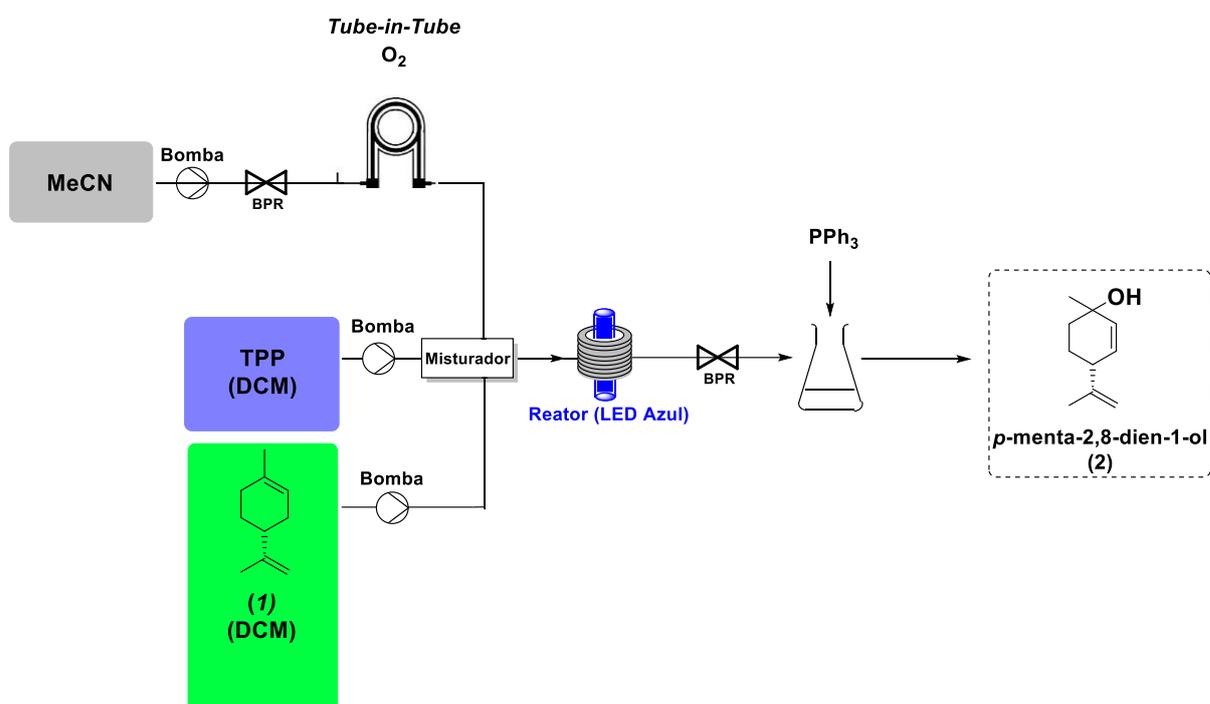
O esquema 1 apresenta um setup genérico de fluxo, com alguns componentes gerais como um sistema de bombeamento, misturador e reator. Também apresenta sistemas de controle de pressão (BPR), analisadores in-line e um sistema de tratamento do bruto reacional in-line, como por exemplo a acidificação do meio reacional e posterior separação de fases da solução, como separação da fase orgânica da fase aquosa e finalmente a purificação, representada por uma coluna.



ESQUEMA 1. Esquema geral de um setup de fluxo contínuo.

Fonte: Adaptado de (DE SOUZA et al., 2018) ⁴

Na parte inferior do esquema 1 estão representados alguns tipos de reatores, que no caso apresentado não se limitam apenas às unidades em que ocorrem as reações, mas também unidades de mistura de gás, como o Tube-In-Tube, além dos reatores clássicos como microchip e reator com sólido imobilizado.



ESQUEMA 2. Setup simplificado da síntese de *p*-mentha-2,8-dien-1-ol em fluxo contínuo
Fonte: Autor

No esquema 2 está representado o setup da figura 11, onde há três linhas de bombeamento, com as bombas devidamente indicadas, com duas linhas bombeando reagentes em DCM e uma linha bombeando acetonitrila. A acetonitrila passa pelo sistema de oxigenação tube-in-tube, onde recebe o agente oxidante e segue para o misturador, onde se encontra com os demais reagentes e a solução segue para o fotorreator de LED azul, onde a reação é processada. O sistema tube-in-tube é pressurizado através da presença de um BPR em sua entrada e ao final da linha, na saída do fotorreator, um outro BPR é acionado para manter todo sistema pressurizado, permitindo a melhor solubilização do oxigênio na solução reacional.

3 - Revisão sobre as aplicações do regime de fluxo contínuo na síntese de IFAs

Nas últimas duas décadas diversos compostos com atividade biológica têm sido sintetizados em regime de fluxo contínuo. (figura 24) como a lidocaína ¹⁹, molécula que possui atividade anestésica, o Diazepam ¹⁹, que causa um efeito calmante. Além destes fármacos, também há registros da síntese de vitaminas, como a vitamina K3 ²⁰.

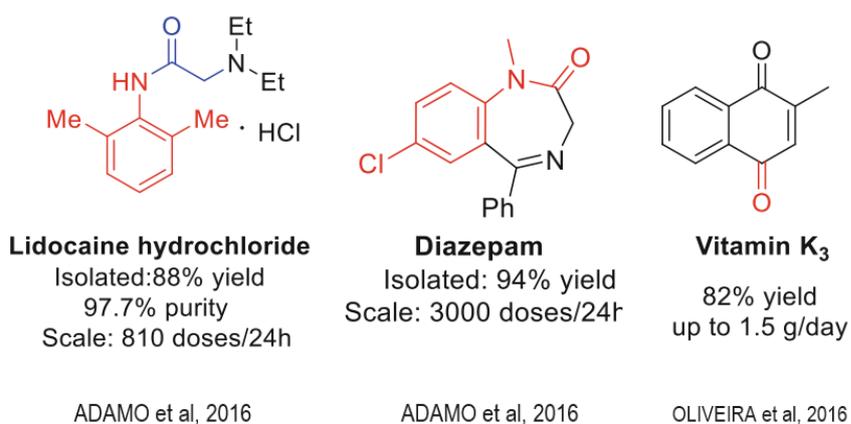


FIGURA 24. Exemplos de IFAs sintetizados em regime de fluxo contínuo.

Fonte: Adaptado de (DE SOUZA et al., 2021) ⁵

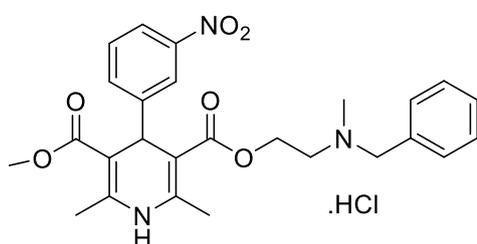
Em 2018, Zhang e colaboradores ²¹ desenvolveram uma planta de fluxo contínuo para realizar a síntese de medicamentos sob demanda (Figura 25). Nesta planta os medicamentos são sintetizados e obtidos já purificados.



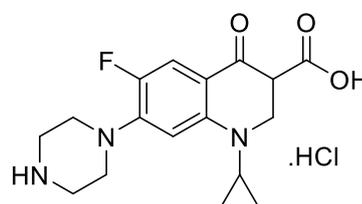
FIGURA 25. Setup de fluxo contínuo de síntese e purificação de IFAs

Fonte: Adaptado de (ZHANG et al., 2018) ²¹

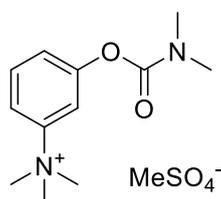
Este setup pode ser utilizado na síntese de diversos IFAs (Figura 26), como a nicarpidina (ant hipertensivo), a ciprofloxacina (antibiótico), a neostigmina (agente colinérgico) e a rufinamida (anticonvulsivante)



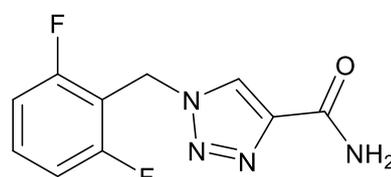
Hidrocloreto de Nicarpidina



Hidrocloreto de Ciprofloxacina



Metilsulfato de Neostigmina



Rufinamida

FIGURA 26. IFAs sintetizados no setup de fluxo contínuo.

Fonte: Adaptado de (ZHANG et al., 2018) ²¹

A transposição de síntese do regime de batelada para o regime de fluxo contínuo em geral é acompanhada por uma diminuição no tempo de reação, aumento na capacidade produtiva, melhor aproveitamento energético, imediatamente relacionado com uma redução no custo operacional.

A seguir estão expostas duas sínteses de IFAs em regime de fluxo publicados recentemente.

3.1 - Síntese do Fentanil em escala laboratorial

O fentanil é um opioide sintético utilizado principalmente em procedimentos médicos que necessitam da anestesia geral do paciente, agindo em conjunto com outros compostos como o propofol. É obtido sinteticamente e seu poder de ação é cerca de cem vezes maior que a morfina.²² No ano de 2022, foi publicada a síntese deste medicamento utilizando a química de fluxo aliada à fotoquímica, a partir da catálise com complexos de transição (Braga et al. 2022).¹⁵

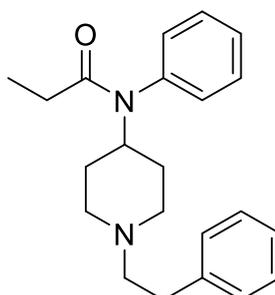


FIGURA 27. Estrutura da molécula de fentanil.

Fonte: Autor

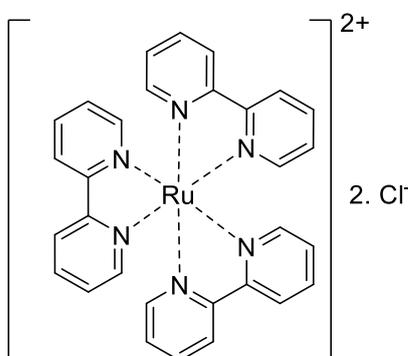


FIGURA 28. Catalisador $[Ru(bpy)_3]Cl_2$ utilizado na síntese do fentanil.

Fonte: Autor

A síntese proposta pelo nosso grupo apresenta 3 etapas (figura 29), as duas primeiras tratam-se de reações de aminação reductiva, utilizando o fotocatalise com o complexo $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$, LED azul, ácido ascórbico e MPA. Já a última etapa ocorre em batelada, onde a molécula obtida da síntese em fluxo reage com cloreto propiônico, onde ocorre a formação de uma amida.

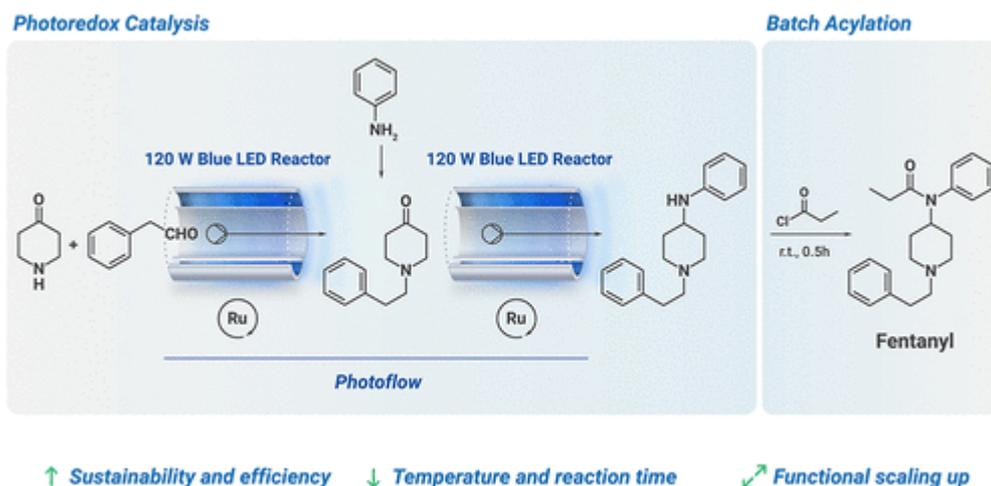
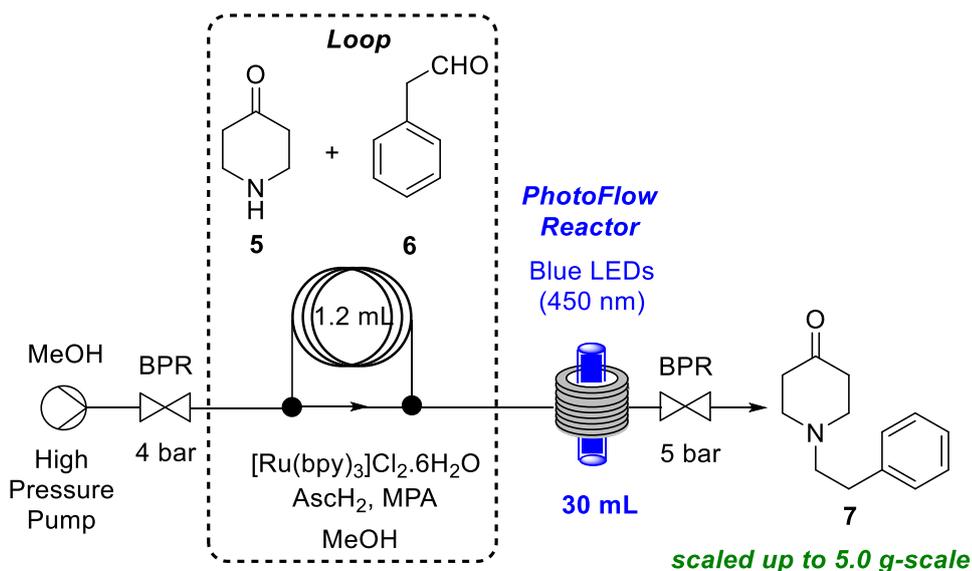


FIGURA 29. Rota sintética proposta para a síntese do fentanil em sua forma de cloridrato.
Fonte: (BRAGA et al., 2022) ¹⁵

A primeira etapa foi inicialmente desenvolvida em batelada e posteriormente transposta para o sistema contínuo (esquema 3). No sistema em batelada, nas melhores condições, foi obtido um rendimento isolado de 50 %, com um tempo de reação de 72 horas na escala de 0,25 mmol. Em fluxo, na condição otimizada nesta mesma escala, foi obtido um rendimento isolado de 57% com o tempo de residência igual a 3 horas.

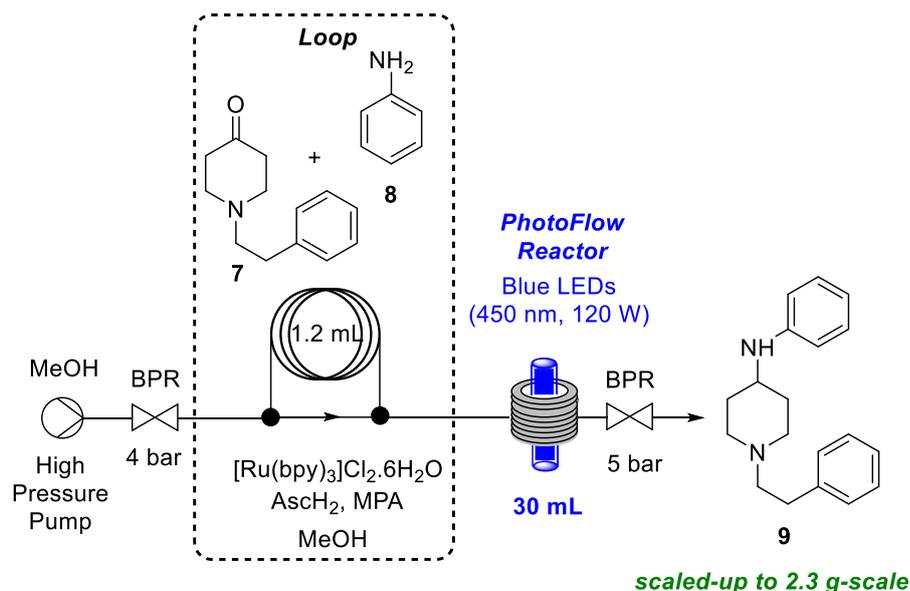


ESQUEMA 3. Setup utilizado na primeira etapa da síntese do fentanil.

Fonte: (BRAGA et al., 2022) ¹⁵

Esta etapa foi escalonada com o processamento de material durante 24 horas, neste período, foram processados 47 mmols de 4-piperidona (4.71 g), resultando em uma conversão de 50 %, obtendo-se aproximadamente 5 gramas do primeiro intermediário da síntese.

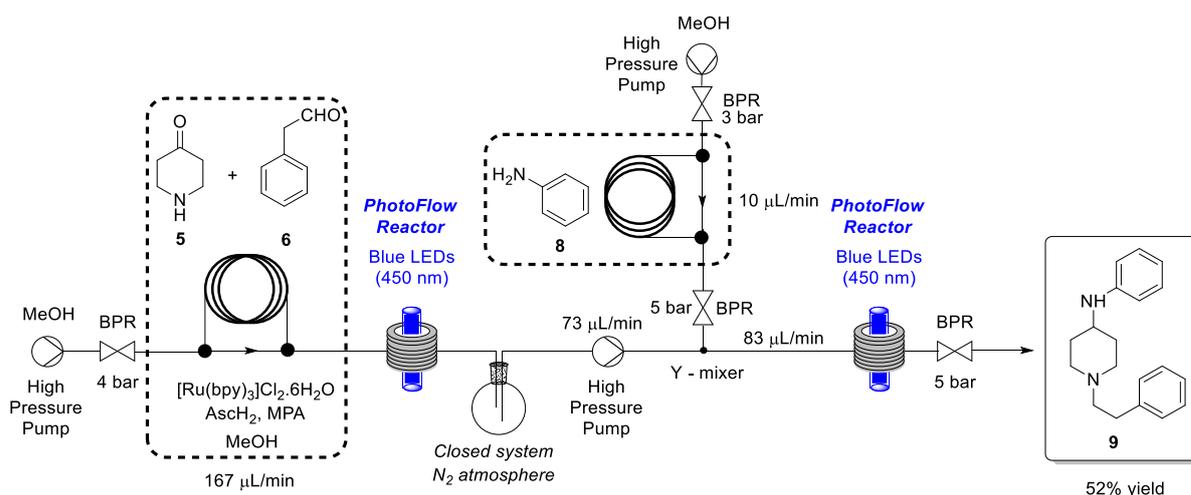
A segunda etapa (esquema 4), semelhante a primeira, realiza novamente uma reação entre uma amina (anilina) e a carbonila do primeiro intermediário da síntese utilizando-se das mesmas condições reacionais que a etapa anterior. O rendimento otimizado obtido, na escala de 0,25 mmol, com 3 horas de residência foi de 71 %, tempo idêntico à etapa anterior. Foi atingido um rendimento máximo de 80 %, com a solução permanecendo no reator por 6 horas.



ESQUEMA 4. Setup utilizado na segunda etapa da síntese do fentanil (Braga et al. 2022).¹⁵
 Fonte (BRAGA et al., 2022) ¹⁵

Esta condição otimizada com 6 horas de tempo de residência foi escalonada, com o processamento de 9,8 mmols primeiro intermediário, com um rendimento isolado de 84 %.

Com isso, dada a semelhança entre a primeira e a segunda etapa, ambas foram acopladas e processadas de forma sequencial, como mostrado no esquema 5.



ESQUEMA 5. Setup utilizado no escalonamento das duas primeiras etapas acopladas
 Fonte: (BRAGA et al., 2022) ¹⁵

A primeira etapa se processa sem alterações em seu setup e seu bruto reacional é coletado em um balão de três bocas com atmosfera inerte, conforme a

solução se acumula no balão, ela é bombeada por uma segunda bomba e misturado com uma solução de anilina e após o encontro destas linhas elas passam por um misturador estático, visando homogeneizar a solução e evitar precipitações.

A presença de uma bomba entre a primeira e a segunda etapa é necessária pois o fluxo da primeira etapa é mais que o dobro do fluxo da segunda etapa, desfavorecendo o acoplamento direto que, se realizado, forçaria o sistema a operar em um único fluxo, tirando uma das etapas reacionais de sua faixa ótima. A síntese realizada com fluxo variável teve um rendimento isolado de 42 % (52 % via CG-MS com curva de calibração), enquanto na síntese em fluxo fixo foi obtido um rendimento por volta de 25%.

Após sair do segundo fotorreator, a solução é coletada para que a última etapa, agora em batelada, seja processada e obtenha-se o fentanil (figura 30).

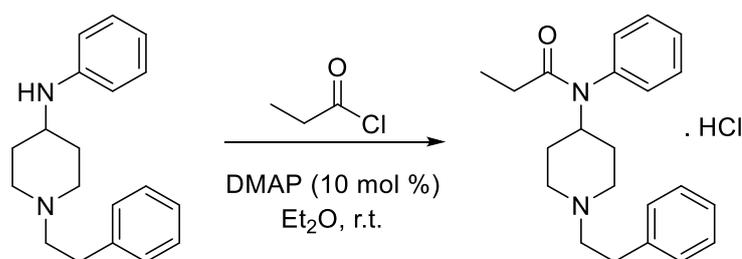


FIGURA 30. Última etapa da rota sintética do fentanil,

Fonte: Adaptado de (BRAGA et al., 2022) ¹⁵

A opção pela batelada na última etapa se deu pelo fato de que o fentanil rapidamente precipita quando é formado, ou seja, a realização desta etapa em fluxo acarretaria o entupimento do sistema.

Como apresentado na figura 30, nesta última etapa foi obtido um rendimento de 92 %, sempre realizada em uma escala reduzida, na ordem de 100 mg, devido aos perigos em potencial do contato mínimo com o fentanil.²³

Analisando o processo como um todo, temos o rendimento do sistema de fluxo com as duas primeiras etapas acopladas (42 %) com o rendimento em batelada da última etapa (92 %), temos um rendimento global de 38 % em uma síntese de 3 etapas, tendo um rendimento médio por etapa de 72 % por etapa.

3.2 - Síntese da artemisina

A artemisina é um composto natural encontrado na planta *Artemisia annua*. Junto com seus derivados, são os principais componentes de medicamentos utilizados no combate à malária. Apesar da possibilidade de obtenção dessa molécula a partir da extração da planta, este processo é pouco efetivo devido a sua baixa concentração, tornando o processo de alto custo, visto que a ineficiência da extração leva a necessidade de grandes plantações da planta para que se obtenha uma quantidade baixa da molécula alvo.

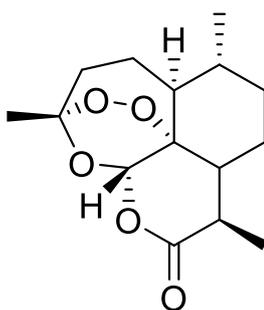


FIGURA 31. Estrutura da artemisinina

Fonte: Autor

Devido a estes fatores, uma forma alternativa de obtenção da artemisinina é a partir da semi-síntese partindo do ácido artemisínico (figura 32), também presente na *Artemisia annua* mas em maior quantidade quando comparado a artemisinina.

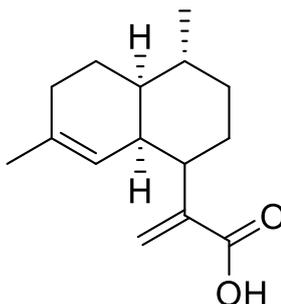


FIGURA 32. Estrutura do ácido artemisínico

Fonte: Autor

3.2.1 - Síntese em escala laboratorial

Em 2012, François Lévesque e Peter H. Seeberger publicam a síntese da artemisinina em fluxo contínuo, partindo do ácido dihidroartemisínico, espécie resultante da redução do ácido artemisínico (figura 33).²⁴

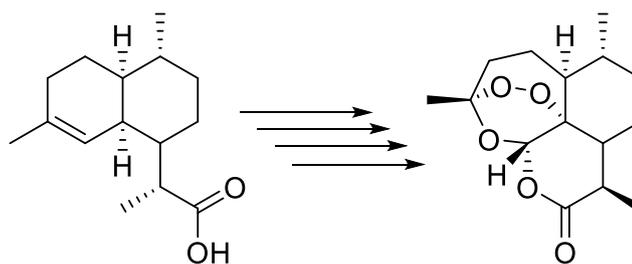
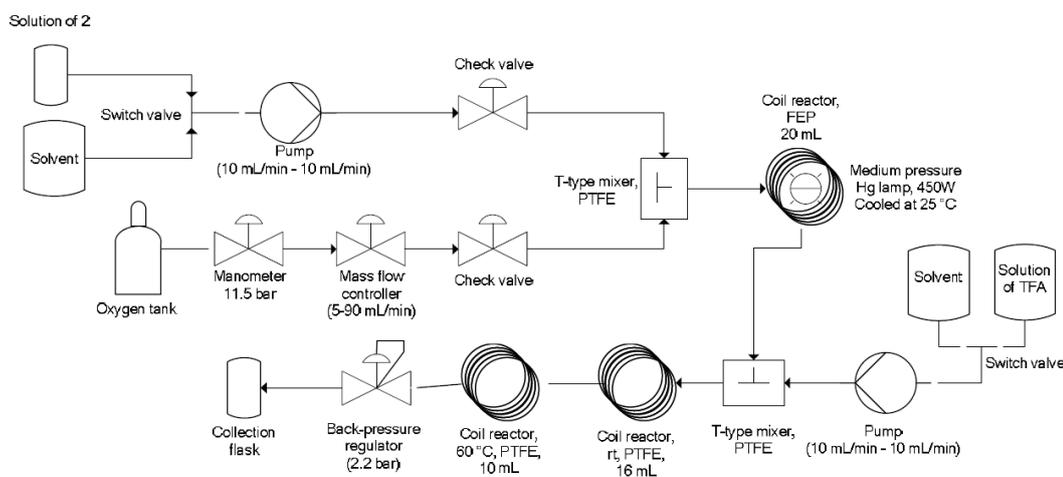


FIGURA 33. Síntese da artemisinina a partir do ácido dihidroartemisínico

Fonte: Adaptado de (LÉVESQUE; SEEBERGER, 2012) ²⁴



ESQUEMA 6. Representação do setup utilizado na síntese da artemisinina.

Fonte: (LÉVESQUE; SEEBERGER, 2012) ²⁴

No esquema 6 está representado o setup otimizado para a síntese da artemisinina, o sistema conta com uma bomba para a solução do ácido dihidroartemisínico e do fotossensibilizador TPP em DCM (solution 2), esta solução é misturada com gás oxigênio e passa por um fotoreator, onde ocorre o primeiro processo oxidativo. Após a passagem por este reator, o bruto reacional é misturado com uma solução de ácido trifluoroacético (TFA), que é introduzida no sistema através de uma segunda bomba.

A mistura passa através de dois reatores, o primeiro a temperatura ambiente e o segundo com aquecimento de 60 °C. A solução final deixa o sistema em fluxo, passando por um BPR que mantém o sistema pressurizado e é coletada, obtendo-se a artemisinina, a qual foi purificada utilizando-se coluna cromatográfica com sílica. Na síntese completa foram processados 5 mmol (2,95 g) e o rendimento global foi de 39 % (1,36 g). Os autores estimaram que seria possível produzir 200 g de artemisinina por dia.

3.2.2 - Síntese em escala industrial

Em 2014 é publicada a síntese da artemisinina em escala industrial ²⁵ desenvolvida pela farmacêutica francesa SANOFI S.A., uma multinacional que atua em diversos países, inclusive no Brasil. O desenvolvimento desta pesquisa, que contou com financiamento da fundação Bill e Melinda Gates e teve seus primeiros resultados em 2011, com a síntese realizada em batelada na escala de 50 kg, partindo também do ácido artemisínico. Com a consolidação das etapas sintéticas, foi realizada a transposição parcial da síntese para o regime de fluxo contínuo (figura 34).

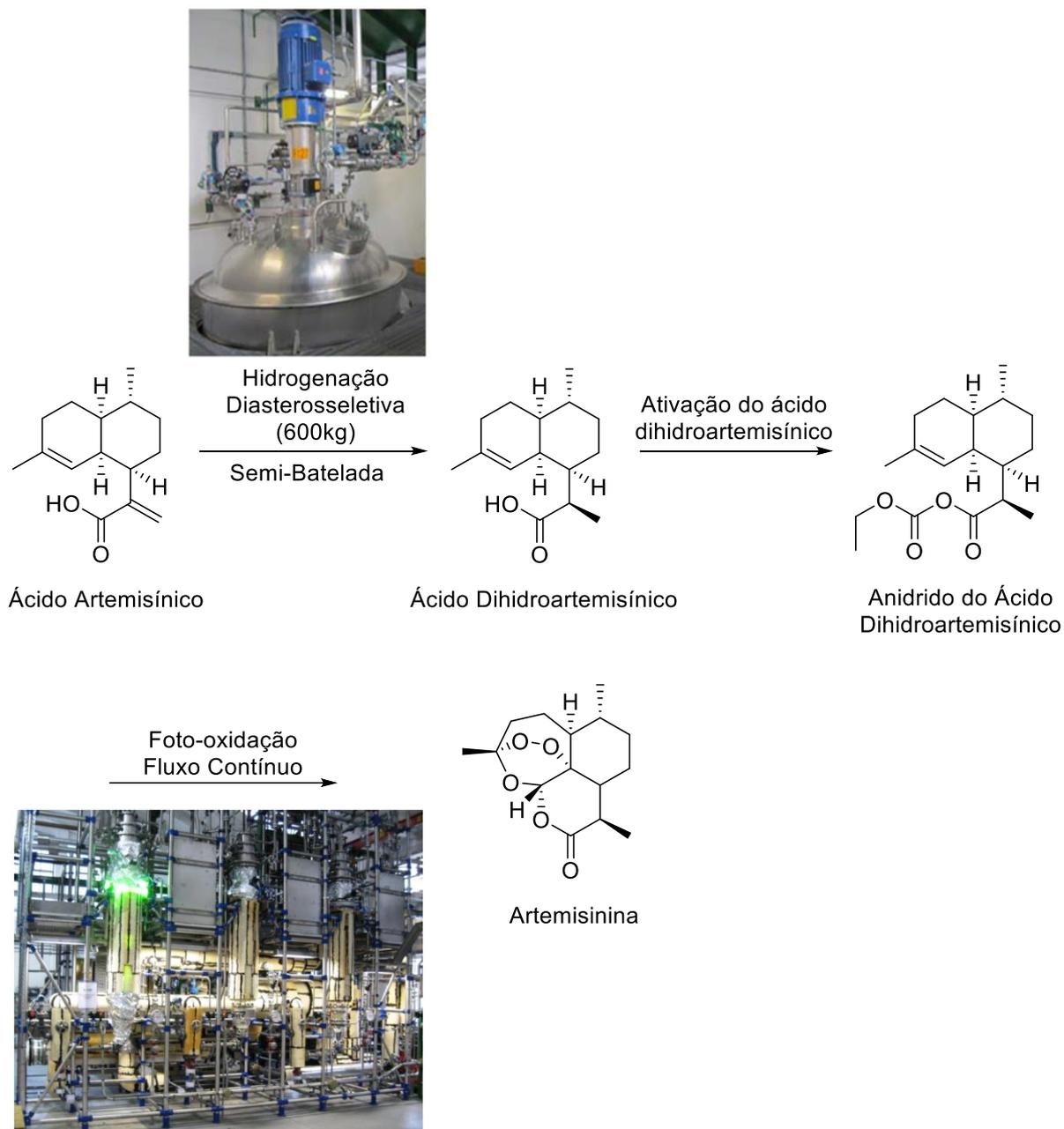


FIGURA 34. Representação geral da planta industrial utilizada na síntese da artemisinina
 Fonte: Adaptado de (TURCONI et al., 2014) ²⁵

A primeira etapa, realizada em um regime de semi-batelada, ou seja, a reação é feita em um reator de batelada, com a diferença que periodicamente os produtos são removidos e os reagentes são adicionados, de forma que a reação não é interrompida (figura 35).



FIGURA 35. Reator de semi-batelada utilizado na etapa de hidrogenação do ácido artemisínico.

Fonte: (TURCONI et al., 2014) ²⁵

Após o tratamento do bruto reacional da primeira etapa, sem necessidade de purificação, é feita a adição de carbonato de potássio para realizar a etapa de ativação do ácido di-hidroartemisínico. O bruto reacional então passa por um processo simples de extração, recebe a adição de TFA e de tetrafenilporfirina (TPP), a solução é então bombeada através do sistema de 3 fotorreatores de fluxo sequenciais (figura 36).



FIGURA 36. Sistema de fotorreatores de fluxo para a etapa final da síntese da artemisinina. Fonte: (TURCONI et al., 2014) ²⁵

Após a purificação final, foram obtidos 370 kg de artemisinina pura, com a síntese tendo sido iniciada com aproximadamente 600 kg de ácido artemisínico. Os autores relatam que a capacidade sintética da planta industrial foi capaz de sintetizar 35 toneladas de artemisinina no ano de 2013 e 60 toneladas no ano de 2014.

4 - Considerações finais

Como exposto neste trabalho, sistema de fluxo contínuo agregam diversos fatores positivos na síntese orgânica como a redução do tempo de reação, como demonstrado na síntese do fentanil em regime de fluxo contínuo, onde o tempo de reação em fluxo foi 24 vezes menor que o tempo de reação em batelada. A redução no tempo de reação também acarreta um aumento na produtividade visto que o processamento ocorre em um tempo menor, possibilitando que mais material seja processado.

Outro ponto importante observado nos sistemas contínuos é o melhor aproveitamento energético presente principalmente em reações fotoquímicas e em reações com trocas térmicas. Além de reduzir o gasto energético e por consequência o custo do processo, a formação de subprodutos é reduzido, obtendo-se reações mais limpas e com menos impurezas, gerando uma menor quantidade de resíduos.

O nível de automação do sistema reduz a mão de obra humana, tornando a operação mais segura e menos passível dos erros de operador. Também é importante salientar que a tecnologia de fluxo permite a miniaturização das plantas industriais permitindo que haja um melhor aproveitamento espacial e facilitando a manutenção de um ambiente de boas práticas operacionais.

Apesar de algumas limitações operacionais como a formação de sólidos em sistemas pressurizados e a necessidade de um alto investimento inicial na conversão de plantas industriais de batelada para fluxo e necessidade da revalidação de licenças junto aos órgãos regulatórios, esta tecnologia está ganhando cada vez mais espaço na indústria farmoquímica pelas vantagens de processamento oferecidas.

5 - Referências bibliográficas

- (1) BRASIL. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. **Anuário Estatístico Do Mercado Farmacêutico 2022**. Brasília, DF. 2023.
- (2) BRASIL. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. **Anuário Estatístico Do Mercado Farmacêutico 2019**. Brasília, DF. 2020.
- (3) Associação Brasileira da Indústria de Insumos Farmacêuticos. **O custo do atraso: Brasil produz apenas 5% dos insumos de medicamentos**. Disponível em: <https://abiquifi.org.br>. Acesso em: 05 dez. 2023
- (4) DE SOUZA, J. M. et al. Impact of continuous flow chemistry in the synthesis of natural products and active pharmaceutical ingredients. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 90, n. 1, p. 1131–1174, 22 nov.2018.
- (5) DE SOUZA, A. A. N. et al. Improved Synthesis of Bioactive Molecules Through Flow Chemistry. **Topics in Medicinal Chemistry**, v. 38, p. 317–371, 7 abr. 2021.
- (6) KNAUER. High Pressure Pumps. Disponível em: <https://www.knauer.net>. Acesso em: 12 dez. 2023.
- (7) SYRRIS. Asia Syringe Pump. Disponível em: <https://www.syrris.com>. Acesso em: 12 dez. 2023.
- (8) New Era Pump Systems, Inc. Precise Programmable Syringe Pumps. Disponível em: <https://www.syringepump.com/>. Acesso em: 12 dez. 2023.
- (9) Innofluid Co., Ltd. New generation Quick Load EasyPump. Disponível em: <https://www.innofluid.com>. Acesso em: 12 dez. 2023.
- (10) Beonchip. Peristaltic pump vs pressure-based microfluidic flow control systems for Organ on chip applications. Disponível em: <https://beonchip.com>. Acesso em: 12 dez. 2023.
- (11) HONE, C. A.; KAPPE, C. O. Towards the Standardization of Flow Chemistry Protocols for Organic Reactions. **Chemistry Methods**, v. 1, n. 11, p. 454–467, 5 nov. 2021.
- (12) PLUTSCHACK, M. B. et al. The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 18, p. 11796–11893, 27 set. 2017.
- (13) Adams, S. What Is Residence Time Distribution? How Residence Time Affects Product Quality in Flow Chemistry. **STOLLI Chem**, 2 ago. 2021. Disponível em: <https://stollichem.com>. Acesso em: 30 out. 2023

- (14) SYRRIS. Asia Photochemistry System. Disponível em: <https://www.syrris.com>. Acesso em 12 dez. 2023.
- (15) BRAGA, F. C. et al. Synthesis of Fentanyl under Continuous Photoflow Conditions. **Organic Letters**, v. 24, n. 45, p. 8331–8336, 18 nov. 2022.
- (16) SYRRIS. Asia Heater. Disponível em: <https://www.syrris.com>. Acesso em 12 dez. 2023.
- (17) AGUILLÓN, A. R. et al. Process Intensification for Obtaining a Cannabidiol Intermediate by Photo-oxygenation of Limonene under Continuous-Flow Conditions. **Organic Process Research and Development**, v. 24, n. 10, p. 2017–2024, 16 out. 2020.
- (18) REIZMAN, B. J.; JENSEN, K. F. Feedback in Flow for Accelerated Reaction Development. **Accounts of Chemical Research**, v. 49, n. 9, p. 1786–1796, 20 set. 2016.
- (19) ADAMO, A. et al. On-demand continuous-flow production of pharmaceuticals in a compact, reconfigurable system. **Science**, v. 352, n. 6281, p. 61-67, 1 abr. 2016.
- (20) DE OLIVEIRA, K. T.; MILLER, L. Z.; MCQUADE, D. T. Exploiting photooxygenations mediated by porphyrinoid photocatalysts under continuous flow conditions. **RSC Advances**, v. 6, n. 16, p. 12717-12725, 26 jan. 2016.
- (21) ZHANG, P. et al. Advanced Continuous Flow Platform for On-Demand Pharmaceutical Manufacturing. **Chemistry - A European Journal**, v. 24, n. 11, p. 2776-2784, 31 jan. 2018.
- (22) BRASIL. Ministério da Justiça e Segurança Pública. **4º Informe do Subsistema de Alerta Rápido sobre Drogas (SAR). Fentanil: Caracterização e Presença No Brasil**. Brasília, DF. 2023.
- (23) FUJII, K. et al. Effects of chronic fentanyl administration on behavioral characteristics of mice. **Neuropsychopharmacology Reports**, v. 39, n. 1, p. 17–35, mar. 2019.
- (24) LÉVESQUE, F.; SEEBERGER, P. H. Continuous-flow synthesis of the anti-malaria drug artemisinin. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 51, n. 7, p. 1706–1709, 13 fev. 2012.
- (25) TURCONI, J. et al. Semisynthetic artemisinin, the chemical path to industrial production. **Organic Process Research and Development**, v. 18, n. 3, p. 417–422, 21 mar. 2014.