



UFSCar – UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CCET – CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
DQ – DEPARTAMENTO DE QUÍMICA



Trabalho de Conclusão de Curso

Ana Claudia Bergler Bernardes

A QUÍMICA DE FLUXO CONTÍNUO E FOTOQUÍMICA PARA A SÍNTESE DE FÁRMACOS

São Carlos

2024

Ana Claudia Bergler Bernardes

A QUÍMICA DE FLUXO CONTÍNUO E FOTOQUÍMICA PARA A
SÍNTESE DE FÁRMACOS

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

Orientadora: Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa

São Carlos

2024

**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 22/2024/DQ/CCET

Graduação: Defesa Pública de Trabalho de Conclusão de Curso**Folha Aprovação (GDP-TCC-FA)****FOLHA DE APROVAÇÃO****ANA CLAUDIA BERGLER BERNARDES****A QUÍMICA DE FLUXO CONTÍNUO E FOTOQUÍMICA PARA A SÍNTESE DE FÁRMACOS****Trabalho de Conclusão de Curso****Universidade Federal de São Carlos – Campus São Carlos**

São Carlos, 22 de agosto de 2024

ASSINATURAS E CIÊNCIAS

Cargo/Função	Nome Completo
Orientador	Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa
Membro da Banca 1	Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira
Membro da Banca 2	Dr. Lucas Giani Furniel



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Samuel Schwab, Professor(a)**, em 23/08/2024, às 11:01, 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 **1556412** e o código CRC **3ADF40E5**.

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

SEI nº 1556412

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

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente a Deus por me proporcionar sempre o infinitamente mais, sendo meu socorro bem presente e fiel em suas promessas.

Aos meus familiares, Cleverson, Claudia, Pedro e Sueli, por acreditarem em mim sempre, além de todo o suporte.

Ao meu amado companheiro de vida, Gustavo por todo apoio em dias bons e ruins tornando o processo mais leve.

Aos meus amigos Maria Isadora, Isabela, Natan, Welker e Beatriz por estarem a tantos anos ao meu lado contribuindo com o meu crescimento pessoal e me proporcionando tantos bons momentos.

Aos meus amigos que a UFSCar me presenteou pelo companheirismo em cada uma das disciplinas cursadas, proporcionando uma experiência única nos últimos 5 anos. Em especial, agradeço a Rafaela e Gustavo por estarem sempre ao meu lado.

Aos meus amigos do LSPN, pelos momentos de tanto aprendizado e colaboração deixando a rotina de laboratório muito mais divertida e enriquecedora. Em especial, Alice, Herika, Ingrid, Lorena, Marcelo e Neto, por cada uma das risadas, conselhos e histórias compartilhadas.

À professora Arlene, por toda orientação, dedicação e paciência para o desenvolvimento deste trabalho, bem como todos os preciosos ensinamentos compartilhados ao longo dos anos de iniciação científica e graduação que me fizeram me apaixonar pela química e ter certeza que fiz a escolha certa de curso.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) processo nº 2022/0493-1, pela bolsa concedida.

RESUMO

Os medicamentos são essenciais para os cuidados com a saúde e os insumos farmacêuticos ativos (IFAs) são as substâncias que fornecem o efeito terapêutico desejado. A síntese de IFAs de forma segura, eficiente e robusta é fundamental para o fornecimento adequado de medicamentos e no desenvolvimento de novos fármacos. Neste contexto, métodos sintéticos que permitam a obtenção de IFAs são necessários e demandam novas tecnologias, como o uso da fotoquímica combinada com o fluxo contínuo. A fotoquímica se utiliza da luz para fornecer energia às moléculas e gerar uma transformação dando acesso a novos compostos. Já o fluxo contínuo oferece uma maior transferência de massa e calor, segurança, eficiência da reação, redução no desperdício, escalabilidade e melhor reprodutibilidade, quando comparado com os sistemas tradicionais em batelada. Assim, neste trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica dos principais fundamentos da fotoquímica e das reações em regime de fluxo contínuo, seguida das aplicações destas ferramentas combinadas para a síntese de IFAs.

Palavras-chaves: Fluxo contínuo, fotoquímica, síntese, insumos farmacêuticos ativos.

ABSTRACT

Drugs are essential for healthcare, and active pharmaceutical ingredients (APIs) are the substances that provide the desired therapeutic effects. The safe, efficient, and robust synthesis of APIs is crucial for the adequate supply of medicines and the developing of new drugs. In this context, synthetic methods to obtain APIs are necessary and require the use of new technologies, such as the combination of photochemistry with continuous flow. Photochemistry uses light to provide energy to molecules, generating transformations that lead to the creation of new compounds. Continuous flow offers greater mass and heat transfer, enhanced safety, reaction efficiency, reduced waste, scalability, and better reproducibility than traditional batch processes. Therefore, in this work, a literature review of the main fundamentals of photochemistry and continuous flow was conducted, followed by the applications of these combined tools for the synthesis of APIs.

Keywords: Continuous flow, photochemistry, synthesis, active pharmaceutical ingredients.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sistema geral de um reator de fluxo contínuo	11
Figura 2. Tipos de reator para fluxo contínuo	12
Figura 3. Reator tubular tube-in-tube	14
Figura 4. Estruturas de IFAs sintetizadas em regime de fluxo contínuo	18
Figura 5. (a) Mistura quase homogênea produzida por um misturador cruzado; (b) fluxo segmentado típico de uma mistura bifásica	20
Figura 6. Ativação (A) termoquímica e (B) fotoquímica	23
Figura 7. Processos fotofísicos de transições eletrônicas	26
Figura 8. Correlação fotoquímica em processos em fluxo contínuo e batelada	31

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Fabricação contínua de solução de diazometano	17
Esquema 2. Síntese em fluxo contínuo do imatinibe	19
Esquema 3. Rota sintética do remdesivir	20
Esquema 4. Síntese em fluxo contínuo do intermediário 12	21
Esquema 5. Síntese em fluxo contínuo da varfarina racêmica	22
Esquema 6. Reação fotoquímica de cicloadição (2+2) para formação de 3-azabicyclo[3.2.0]heptanos	27
Esquema 7. Reação de funcionalização C-H	28
Esquema 8. Síntese da artemisinina em um processo de semi-batelada	29
Esquema 9. Mecanismo proposto para foto-oxidação	30
Esquema 10. Síntese da artemisinina em sistema de fluxo contínuo	32
Esquema 11. Síntese do 3- <i>N</i> -butilftalida em fluxo contínuo	33
Esquema 12. Mecanismo para formação da 3- <i>N</i> -butilftalida	34
Esquema 13. Síntese do fentanil (40)	35
Esquema 14. Síntese do inibidor da CDK9 (45)	36
Esquema 15. Preparo de um intermediário chave do brivaracetam (49)	37
Esquema 16. Rota sintética resumida do belzutifan (53)	38
Esquema 17. Rota sintética do intermediário 53 através de reações (a) fotoquímica e (b) térmicas)	39
Esquema 18. Mecanismo para formação do intermediário 53	40

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1 Fluxo contínuo	11
1.1.1 Bombas	12
1.1.2 Misturadores	12
1.1.3 Reatores	12
1.1.4 Término da reação	14
1.1.5 Reguladores de pressão	14
1.1.6 Coleta, purificação e análise do produto	15
1.1.7 Vantagens do regime em fluxo contínuo	15
1.1.8 Síntese de fármacos em regime de fluxo contínuo	18
1.2. Fotoquímica	22
1.2.1 Princípios da fotoquímica	23
1.2.2 Aplicações da fotoquímica na síntese de IFAs	26
2. REVISÃO DA LITERATURA	30
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

1. INTRODUÇÃO

Os medicamentos são essenciais para os cuidados com a saúde e os insumos farmacêuticos ativos (IFAs) são as substâncias presentes na composição do medicamento que fornecem o efeito terapêutico desejado.^{1,2} Apesar do acesso a medicamentos ser um direito humano fundamental, a sua escassez ainda é um problema significativo nos dias atuais.² A falta dos mesmos causam impactos na vida dos pacientes, podendo levar a um agravamento dos sintomas, progressão mais rápida da doença, diminuição da qualidade de vida e até mesmo a morte.^{3,4}

A ausência de medicamentos pode ocorrer por diversos fatores, como problemas de fabricação e remessa ou modificação nos preços e descontinuações de matéria prima.³ Em 2023, a Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou um levantamento destacando como a pandemia de COVID-19 impactou o acesso de medicamentos para doenças crônicas, sendo que o Brasil foi considerado um dos principais países com a maior quantidade de desabastecimentos.⁵ O setor farmacêutico do Brasil produz apenas 5% dos insumos utilizados na fabricação de medicamentos, segundo a Associação Brasileira da Indústria de Insumos Farmacêuticos (Abiquifi) e a dependência de IFAs importadas implica no aumento significativo na escassez de medicamentos do país.^{6,5}

Além dos problemas causados pela falta de IFAs, existem aqueles associados à forma de processamento convencional em batelada ou lote, onde a reação é feita em grandes reatores para obtenção do produto e, caso haja algum imprevisto no decorrer do processo, os materiais utilizados devem ser descartados, ocasionando uma perda significativa de produtos químicos. Mesmo que sem adversidades, o bruto reacional exige purificação, tornando o processo demorado, trabalhoso e ambientalmente desfavorável.³

Assim, a adoção de novas tecnologias torna-se necessária, sendo particularmente a química de fluxo contínuo uma ferramenta fundamental para a melhoria no processo de fabricação. Um número crescente de publicações tem demonstrado o impacto do regime em fluxo em aplicações industriais.³

Também há um grande interesse na síntese de compostos com estruturas mais complexas que podem permitir a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos. Outra ferramenta da química sintética que tem a capacidade de impactar na indústria farmacêutica é a utilização da fotoquímica, pois estas transformações propiciadas por

luz, permitem modificações únicas com a construção de produtos termodinamicamente desfavorecidos, sob condições moderadas e oferecendo uma tolerância a diferentes grupos funcionais. Assim, muitos grupos de pesquisa vem utilizando a fotoquímica para acessar novas metodologias de formação de ligações e rotas sintéticas permitindo a obtenção de IFAs com estruturas mais complexas, com alta seletividade e de forma mais segura, eficiente e robusta.⁷

1.1 Fluxo contínuo

Um sistema em regime de fluxo contínuo é constituído por módulos e acessórios que podem ser divididos nas seguintes zonas básicas: entrada de reagente e solvente, misturador, reator, *quenching*, regulador de pressão e coletor. Também podem ser acoplados módulos de purificação e análises, conforme ilustrado na Figura 1.⁸

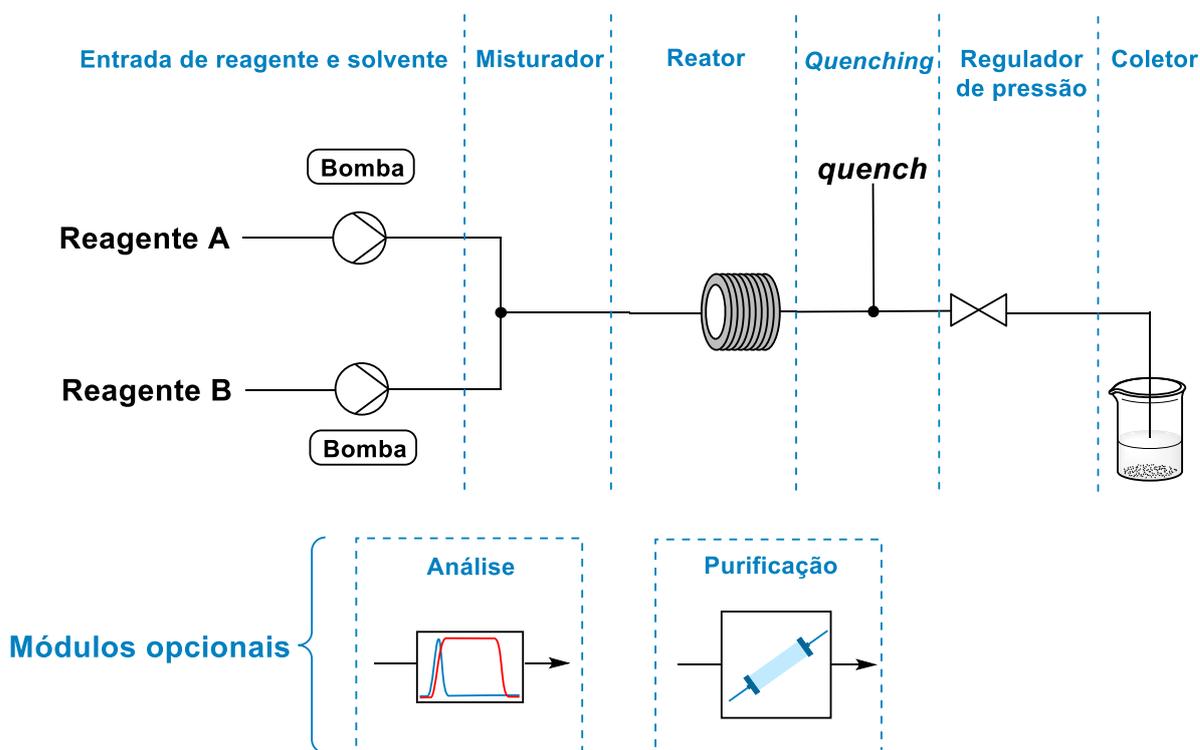


Figura 1. Sistema geral de um reator de fluxo contínuo (adaptado da referência Plutschack, M. B. et al. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796).⁸

1.1.1 Bombas

Para a entrada de solventes/reagentes são utilizados comumente três tipos de bombas: HPLC, seringa e peristáltica. As bombas de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) são para aplicação de baixa a alta pressão em vazões superiores a 0,1 mL/min, enquanto as bombas de seringa são para taxas de fluxo mais baixas e, por fim, as bombas peristálticas são para bombear soluções com suspensões através de um movimento de um rotor central que faz pressão nas tubulações flexíveis.

1.1.2 Misturadores

Na segunda zona do sistema de fluxo contínuo, a alimentação dos solventes e reagentes são misturados através de um dispositivo de mistura, como por exemplo os misturadores em T ou Y, podendo conectar duas os mais tubulações.⁸ Esta etapa é fundamental para a eficiência do processo, pois a depender do tipo escolhido há diferenças significativas no rendimento.

1.1.3 Reatores

Após a passagem pelo misturador, a mistura reacional entra no compartimento onde as reações químicas acontecem. A depender da natureza da transformação (por exemplo, exotérmica, endotérmica, eletroquímica, fotoquímica ou multifásica), o tipo e o material do reator é escolhido. Os reatores podem ser divididos em três tipos principais: microchips (Figura 2, A), tubulares (Figura 2,B) e de cartucho (Figura 2,C).⁸

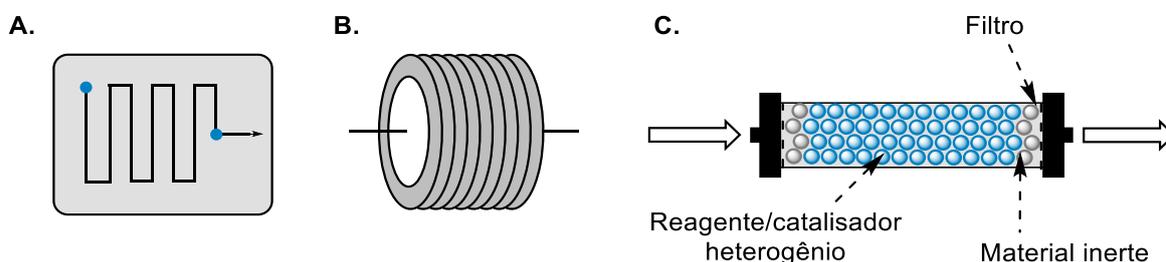


Figura 2. Tipos de reator para fluxo contínuo (adaptado da referência Plutschack, M. B. et. al. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796).⁸

Uma das vantagens dos reatores de microchip é sua relação superfície-volume alta, permitindo o aumento de transferência de calor e fazendo com que as reações

térmicas possam ser controladas com precisão. Dessa forma, reações que seriam inalcançáveis pelos métodos convencionais passam a ser possíveis.⁹

Já os reatores tubulares são empregados devido a sua facilidade de operação e obtenção (disponíveis comercialmente em diversas matérias como PTFE, PFA, FEP ou aço inoxidável), entretanto, como dependem da mistura difusional, são propensos a efeitos de dispersão.^{8,9} Tais reatores podem ser usados para reações bifásicas do tipo líquido/gás através de reatores específicos conhecidos como *tube-in-tube*. Eles possuem um tubo interno e outro externo, em que no tubo interno há uma membrana permeável à gases e no tubo externo é impermeável, permitindo que o gás ultrapasse para a fase líquida reagindo com o substrato ou apenas a saturando (Figura 3).⁸

Por fim, os reatores de cartucho são utilizados em caso de reagentes ou catalisadores heterogêneos, onde o sólido é embutido entre unidades de filtro e a solução de reação é passada em alguma região do fluxo, conforme a Figura 2, C. O tamanho das partículas do material são importantes, pois, se forem grandes, podem sofrer conversão ineficiente da transformação devido à baixa relação superfície-volume e as pequenas podem entupir os filtros. Além disso, a utilização deste tipo de reator demanda maior planejamento, já que a dinâmica dos fluidos não é controlada e há limitações na transferência de calor.⁸

Muitos destes reatores podem ser encontrados comercialmente, entretanto, quando a complexidade das reações é aumentada, pode surgir a necessidade de equipamentos sob medida. A fabricação aditiva, isto é, feita através de impressão 3D, possui alto potencial para proporcionar a produção eficiente de reatores mais complexos.¹⁰ Dependendo da química em que estes reatores serão aplicados, diferentes materiais e técnicas de sua confecção podem ser escolhidos. A modelagem por disposição fundidos (FDM) é a que possui estabilidade química e apresenta melhores custos, entretanto, o desafio da sua utilização é a aplicação de camadas do tipo extrusão que pode dar problemas de vazamento se as camadas não forem bem ligadas.¹¹ A técnica de estereolitografia (SLA) liga as camadas quimicamente, além de permitir a mais alta resolução geométrica da fabricação aditiva. Por fim, um método de impressão 3D de maior custo é a fusão seletiva a laser (SLM) de diversos metais, que é uma opção promissora para reações térmicas.¹⁰

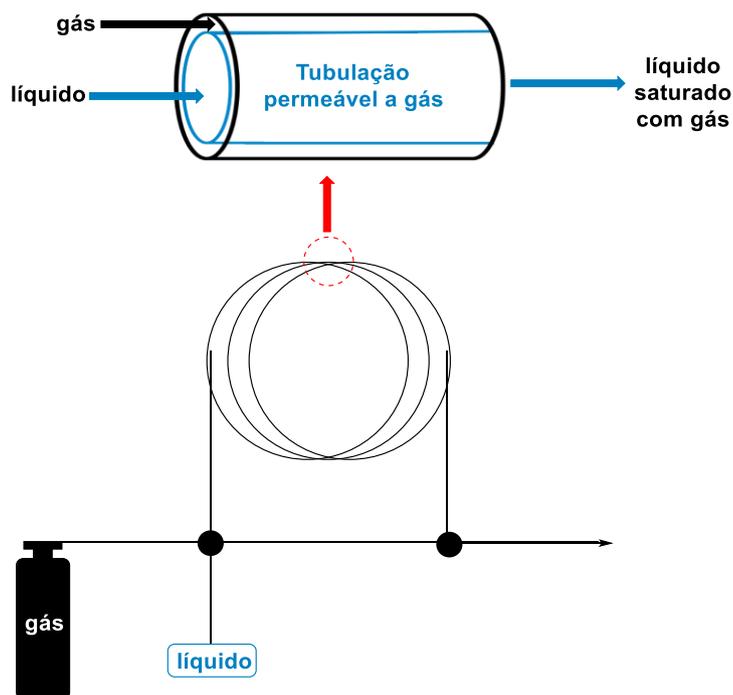


Figura 3. Reator tubular tube-in-tube (adaptado da referência Plutschack, M. B. et. al. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796).⁸

1.1.4 Término da reação

Após a saída do reator, a mistura deve passar pela unidade onde a reação é interrompida (*quenching*). Isso possibilita um controle mais preciso do tempo de reação, já que muitas reações podem continuar levando a formação de subprodutos. O *quenching* depende do tipo de reação, como no caso de transformações térmicas, em que há necessidade de um resfriamento rápido. Também existem casos onde deve ser feita a adição de algum reagente através de uma unidade de mistura. Já para reações fotoquímicas e eletroquímicas, comumente ao sair do reator a reação é interrompida, pois não há mais presença da fonte de fótons ou elétrons. Ao se utilizar uma zona de *quenching*, é possível obter o tempo preciso de algumas reações rápidas, que não seriam possíveis em sistemas de batelada.⁸

1.1.5 Reguladores de pressão

Os reguladores de contrapressão são válvulas que garantem a pressão constante no sistema, além de permitir operar em altas temperaturas. Com isto, é

possível ter maior controle de reagentes voláteis e gases e realizar reações acima do ponto de ebulição do solvente da reação.⁸

1.1.6 Coleta, purificação e análise do produto

No final do processo de fluxo, o produto da reação é coletado em frascos. De forma opcional, ao sistema podem estar acoplado a unidades de análise como cromatografia gasosa (CG), HPLC ou ressonância magnética nuclear (RMN) ou a sistemas de purificação antes do produto ser coletado.

As unidades de purificação podem fazer o uso de cartuchos de limpeza que são preenchidos com materiais adequados para eliminar impurezas ou excedentes de material de partida. Outra técnica que pode ser implementada são os sistemas de membranas que permitem separação líquido/líquido e gás/líquido.⁸

1.1.7 Vantagens do regime em fluxo contínuo

Quando comparados com os métodos convencionais em batelada, os sistemas de fluxo contínuo oferecem diversas vantagens como maior transferência de massa e calor, segurança, eficiência de reação, redução no desperdício, escalabilidade e melhor reprodutibilidade. Além disso, estes sistemas proporcionam o controle e análise da cinética de reação que levam a produtos de alta qualidade e com processamento simplificado. Desta forma, com todos estes benefícios, há uma crescente implementação da química do fluxo no meio acadêmico e em diversas indústrias farmacêuticas.¹²

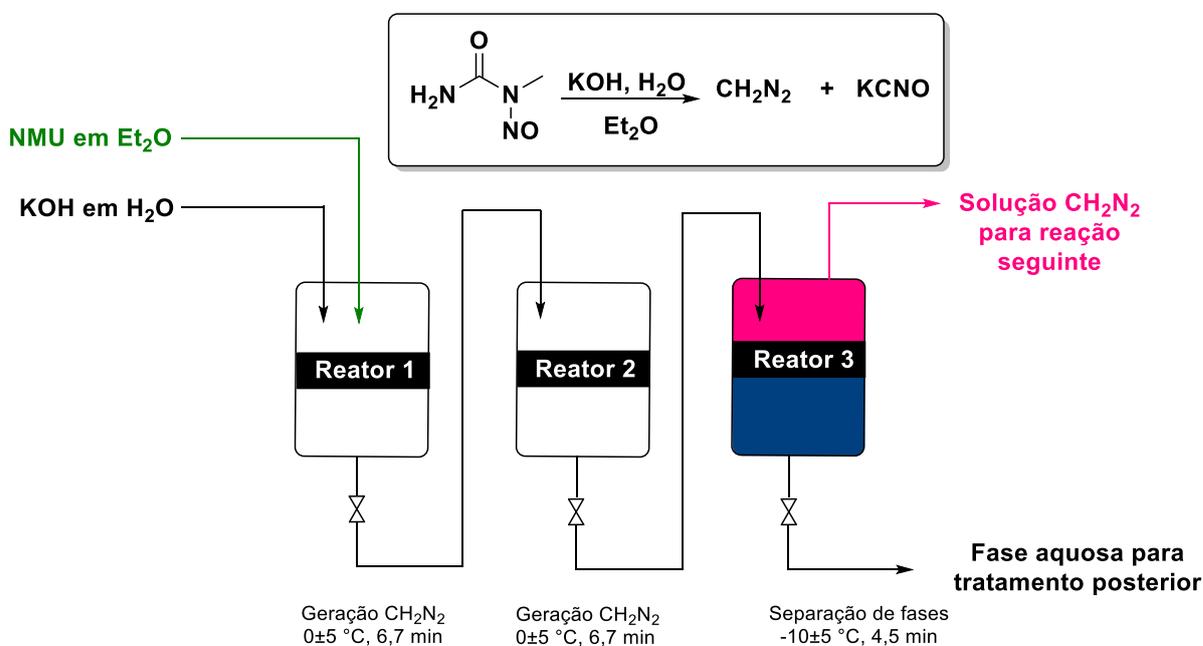
Transferência de massa é definida como o movimento líquido de uma espécie de um ponto a outro do reator devido a difusão e/ou convecção, de tal forma que este parâmetro irá definir o quanto a reação irá se misturar.¹² Este princípio torna-se crucial nos casos de reações multifásicas, em que um dos reagentes precisará migrar por difusão para a outra fase sendo mais efetivos nos sistemas de fluxo, e portanto, tendem a superar os seus equivalentes em batelada.^{8,13} Outro caso que a transferência de massa é relevante são em reações extremamente rápidas, que em um reator de fluxo contínuo passam a ser controladas e podem produzir compostos com alta seletividade.¹²

Outro parâmetro que pode ser melhorado em um sistema de fluxo contínuo é a transferência de calor, visto que a alta relação área/volume dos microcanais torna a troca mais eficiente e o aquecimento/resfriamento das reações são acelerados. Dentre as vantagens que este fundamento otimizado proporciona está a capacidade de operar em condições isotérmicas e superaquecidas.¹² Em reações exotérmicas, a possibilidade do sistema operar quase isotermicamente permite um maior controle da temperatura, gerando um aumento da seletividade. Já para as reações que são lentas mesmo em sistema de refluxo, podem se beneficiar da condição superaquecida e em alta pressão, proporcionando um aumento da taxa de reação.¹² Com estes fenômenos de transferência de massa, calor e fóton (como será visto posteriormente) aprimorados devido a utilização dos microcanais, as condições reacionais oferecem o benefício de alta reprodutibilidade.¹⁴

A geração de compostos químicos ou reagentes perigosos são de uso restrito nos laboratórios sintéticos, principalmente quando utilizados em larga escala, entretanto muitos apresentam reatividade interessante e exigem uma forma da sua manipulação segura. Assim, em um sistema de fluxo os intermediários perigosos podem ser gerados e consumidos *in situ* o que torna o procedimento sintético mais seguro. Além disso, devido aos pequenos volumes do reator resultam em pequenas quantidades de intermediários perigosos possibilitando as suas produções de forma segura.¹⁵ Com isto, reações com reagentes explosivos, muito reativos e tóxicos, como por exemplo diazos, cianetos e azidas, com os avanços dos reatores em fluxo se tornam acessíveis, mesmo em escala industrial.¹⁶

O diazometano (CH_2N_2) é um dos reagentes mais versáteis para construção de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo. Entretanto, este composto estabelece riscos no armazenamento e transporte, exigindo, assim, que ele seja gerado no momento da reação. A Aerojet-General Corporation (agora AMPC Fine Chemicals), possui uma aplicação do diazometano em uma escala industrial patenteada em 1998 através de um processo contínuo (Esquema 1).¹⁷ A geração de diazometano é feita através do precursor *N*-nitroso-*N*-metilureia (NMU) dissolvido em um solvente orgânico imiscível (como o éter etílico) em contato com uma solução aquosa de base inorgânica. Esta etapa deve ser feita em temperatura baixa (-5 a 5°C) para minimizar o risco de vaporização do composto perigoso. Em seguida, a mistura bifásica formada é separada, removendo o excesso de reagentes e subprodutos no

resíduo aquoso. A solução de diazometano em éter etílico é utilizada diretamente para conversão dos produtos finais. Em 2000, a empresa afirmou que milhares de lotes já haviam sido produzidos utilizando diazometano em uma escala de 3000 L e sem acidentes.^{18,19}



Esquema 1. Fabricação contínua de solução de diazometano.¹⁹

Por fim, uma das principais vantagens dos sistemas em regime de fluxo contínuo é sua facilidade de escalonamento de reações sem a necessidade de uma nova otimização ou diminuição de eficiência do processo.¹⁵ De forma geral, este processo pode ser feito de duas formas, a primeira delas é através da numeração, em que o número de canais de microrreatores é aumentado. Esta estratégia é comum no escalonamento de reações, pois a retenção da hidrodinâmica e propriedades de transferência do microambiente como a mistura, transferência de calor e eficiência de irradiação permitem que as reações ocorram em condições idênticas ao do microrreator. Já a segunda forma é através do dimensionamento, onde o comprimento ou o diâmetro dos microtubos são aumentados.¹²

Apesar de todas as vantagens descritas até o momento, a maior limitação da química de fluxo contínuo são reações que envolvem precipitação de sólidos ou insolubilidade de algum reagente, que podem gerar entupimento no sistema. Existem equipamentos para evitar o entupimento, porém não é uma solução universal e, para casos assim, a configuração em batelada ainda é mais conveniente.⁸

1.1.8 Síntese de fármacos em regime de fluxo contínuo

Encontram-se na literatura vários exemplos de síntese de IFAs em regime de fluxo contínuo,²⁰ como o antiviral vidarabina **1**²¹ e o anticancerígeno mesilato de eribulina **2**²² (Figura 4).

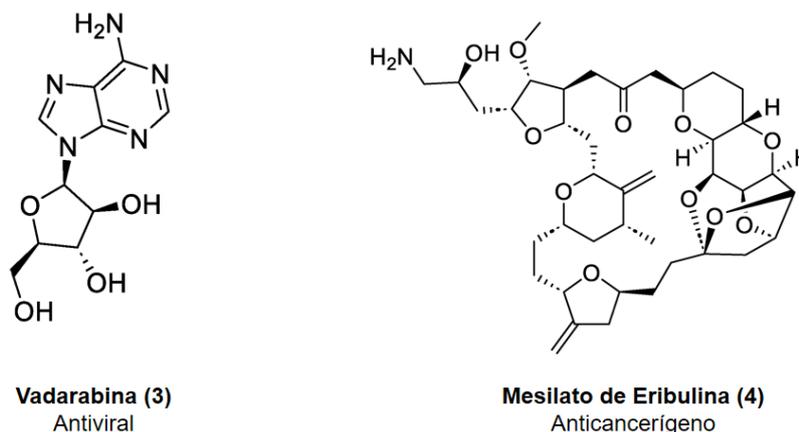
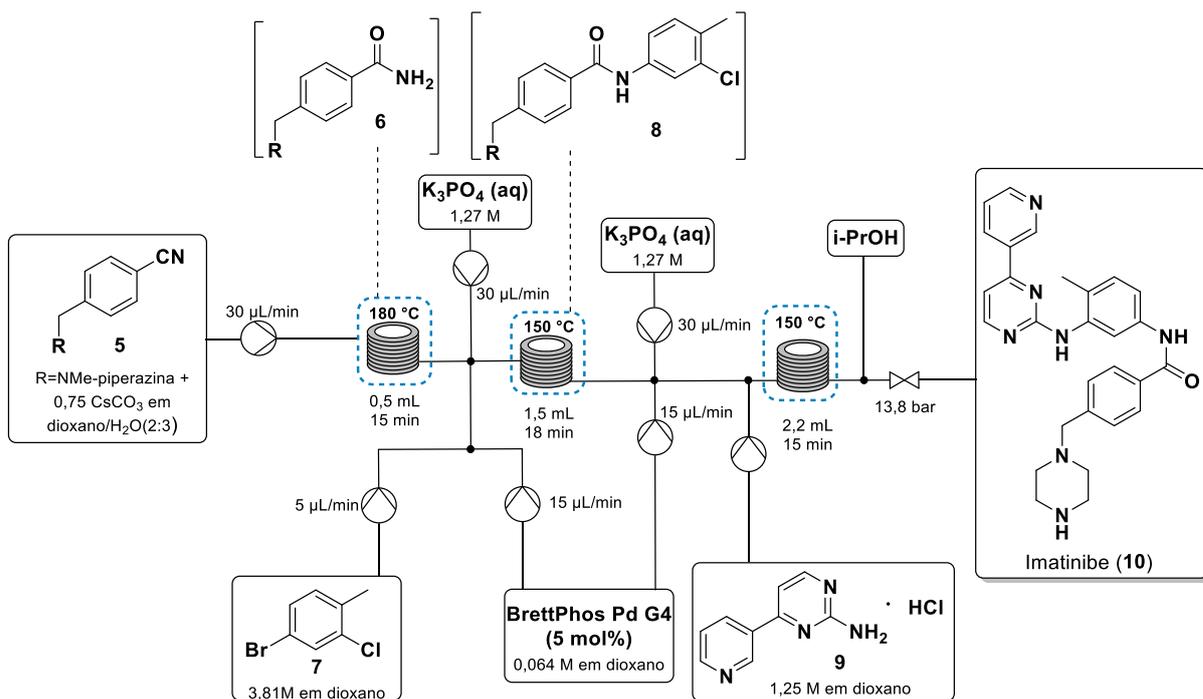


Figura 4. Estruturas de IFAs sintetizadas em regime de fluxo contínuo.²⁰

Em 2019, Jamison e colaboradores demonstraram uma estratégia para a síntese do imatinibe (**10**), princípio ativo do medicamento anticancerígeno comercial Gleevec.²³ Tal composto já havia tido sua síntese em fluxo contínuo relatada em 2010 pelo grupo de Ley,²⁴ entretanto, o procedimento apresentou algumas limitações como purificação de intermediários e trocas de solventes. Já na síntese relatada mais recentemente, todas as etapas foram integradas no processo de fluxo contínuo e devido às estratégias utilizadas na configuração do sistema de fluxo e da mistura de solventes, não necessitou de purificação em linha, troca de solventes ou reatores de cartucho.²³ O sistema de fluxo para síntese do Imatinibe é mostrado no Esquema 2 e o processo foi feito através de 3 etapas sintéticas: hidrólise da nitrila **5** e duas reações consecutivas de acoplamento cruzado de Buchwald-Hartwig.³ Estes acoplamentos foram promovidos pelo mesmo catalisador de quarta geração, o BrettPhos Pd G4 (2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-metilamino-1,1'-bifenil-2-il)paládio(II) metanossulfonato).



Esquema 2. Síntese em fluxo contínuo do imatinibe (adaptado da referência Di Filippo et al. *Molecules* **2021**, *26*, 6992).³

No primeiro reator, a nitrila **5** foi rapidamente convertida na amida **6** através de uma reação em alta temperatura de hidratação com Cs_2CO_3 sem a necessidade de purificação. Em seguida, através de um misturador cruzado foi possível realizar a mistura quase homogênea de três correntes imiscíveis (corrente da reação, solução de haleto de arila **7** e o catalisador de Pd) melhorando o contato entre as fases orgânica e aquosa, conforme mostrado na Figura 5.

Por fim, o intermediário **8** gerado, foi combinado com a aminopirimidina **9** e o catalisador de Pd para realização do acoplamento cruzado C-N no último reator em alta temperatura. O imatinibe (**10**) foi isolado com 58% de rendimento e com tempo de residência de 48 minutos. Neste exemplo, é possível demonstrar como a manipulação devida da configuração do fluxo contínuo e das misturas de solventes pode resolver um problema de transferência de massa inadequada de misturas bifásicas.^{3,23}

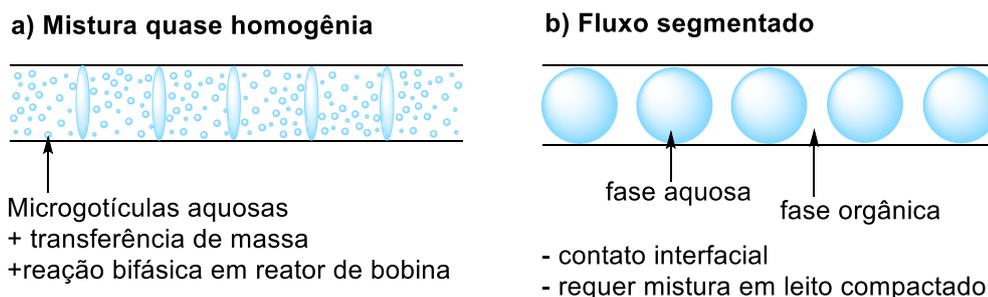
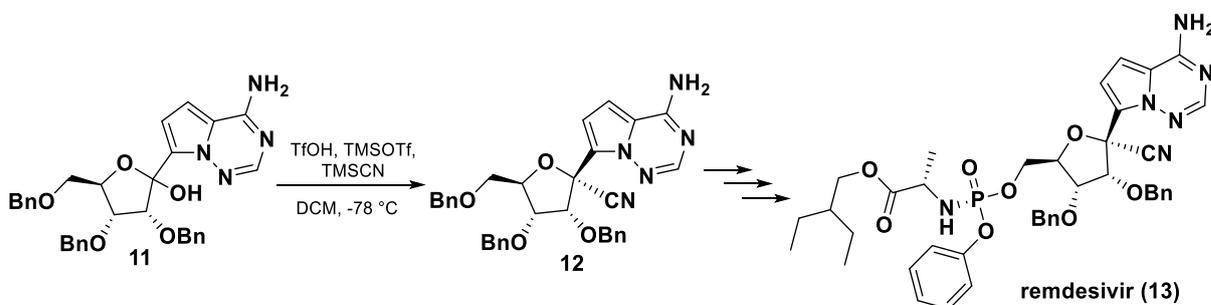


Figura 5. (a) Mistura quase homogênea produzida por um misturador cruzado; (b) fluxo segmentado típico de uma mistura bifásica (adaptado da referência Fu, W. C. et al. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6112).²³

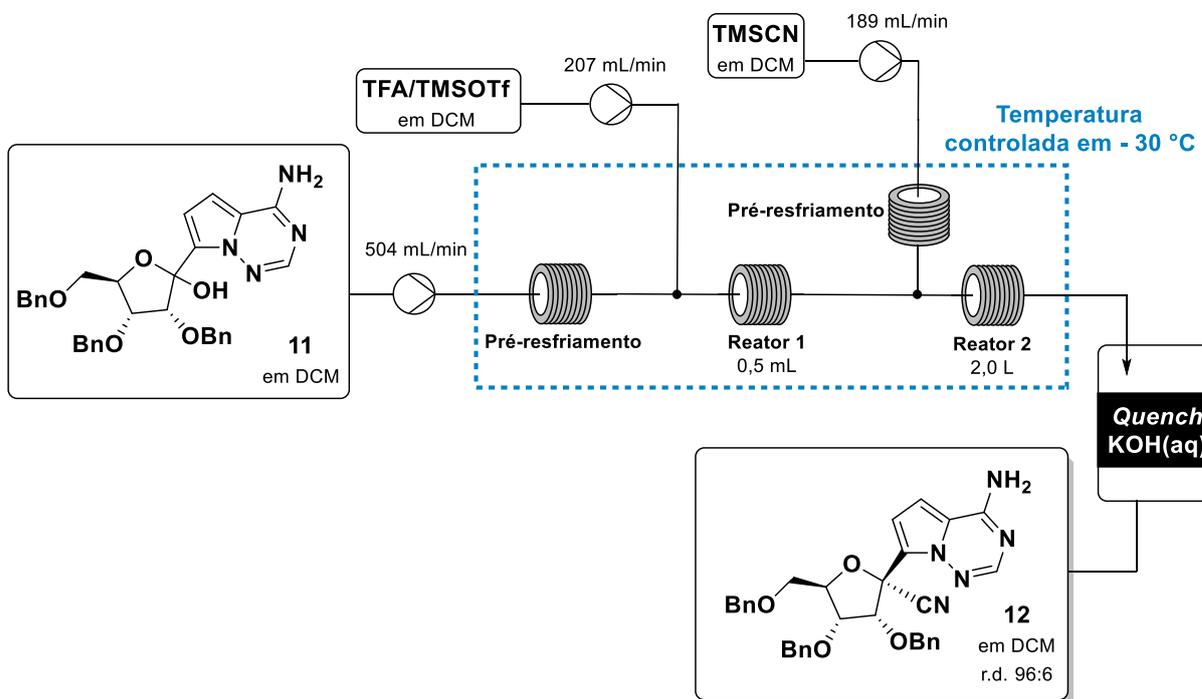
O remdesivir (**13**) foi o primeiro medicamento antiviral aprovado pela Agência Americana de Alimentos e Medicamentos (US-FDA) para a o tratamento do COVID-19,²⁵ com isto houve grande demanda global do fármaco exigindo um aumento em sua produção. A síntese relatada anteriormente consistia num procedimento de 6 etapas (Esquema 3), com a inserção do grupo ciano através de uma adição estereosseletiva na posição 1 do composto **11**, sob condições criogênicas de -78°C e liberação de quantidades significativas de HCN, gás extremamente tóxico, sendo considerado um obstáculo para produção em larga escala.²⁶



Esquema 3. Rota sintética do remdesivir.²⁶

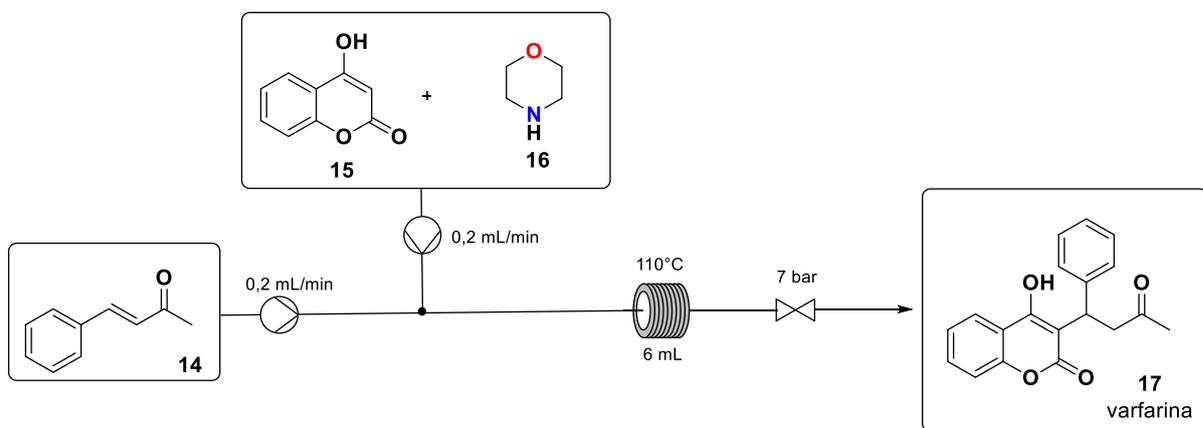
Em 2020, Vieira e colaboradores relataram o síntese do composto **12** em escala de fabricação de planta em fluxo contínuo permitindo a avaliação clínica deste fármaco (Esquema 4). Este trabalho é um exemplo do aumento de segurança devido ao fluxo, pois foi possível produção de 500 Kg do intermediário chave **12** de forma segura, onde

reatores foram construídos com aço inoxidável e passaram por testes de pressão rigorosos.²⁶



Esquema 4. Síntese em fluxo contínuo do intermediário **12** (adaptado da referência Vieira, T. et al. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 2113).²⁶

Recentemente, a síntese da varfarina (**17**), um importante anticoagulante que faz parte da lista de medicamentos essenciais da OMS, também foi descrita por meio do fluxo contínuo por Monbaliu e colaboradores.²⁷ A síntese racêmica deste composto consiste em uma reação de adição de Michael entre os compostos **14** e **15** do Esquema 5, que através da metodologia patenteada tem-se tempos de reação em refluxo de 12 h e rendimento de 40%. Através da reação em fluxo contínuo foi possível a sua obtenção com 85% de rendimento e 15 minutos de tempo de residência. Além disso, o produto pode ser obtido com pureza maior que 97% utilizando apenas HCl para precipitação do produto desejado de forma *off-line*. Assim, este protocolo se mostrou mais eficiente que o anterior e também, segundo a estimativa feita pelos autores, o novo processo pode ser economicamente mais favorável, pois mostrou-se 3 vezes mais barato.²⁷



Esquema 5. Síntese em fluxo contínuo da varfarina (17) racêmica.²⁷

1.2. Fotoquímica

As reações fotoquímicas são aquelas desencadeadas pela luz, que fornece energia para gerar uma transformação.⁸ O uso de fótons na química orgânica é antigo, entretanto sempre foi recebido com ceticismo devido às reações serem consideradas de cinética com alta complexidade, aumento de escala desafiador e elevados custos. Estes pontos dificultaram a adoção de processos fotoquímicos em rotas sintéticas, principalmente em produtos da indústria da química fina e farmacêutica.²⁸

No entanto, na última década este cenário vem se mostrando diferente, de tal forma que a fotoquímica parece estar sofrendo avanços definitivos para sua consolidação na indústria. Isto se deve, primeiramente, ao aumento de pesquisas tanto na academia quanto na indústria. Em segundo lugar, a diminuição dos custos dos fótons devido ao desenvolvimento dos diodos emissores de luz (LED) que permitem fontes monocromáticas, energeticamente eficientes, duráveis e de alta intensidade. Por fim, diversos reatores foram desenvolvidos recentemente, permitindo a produção em escala laboratorial e industrial.²⁸

A energia de ativação (EA) corresponde aquela necessária para que moléculas sofram reações químicas. A razão para aquecer uma reação é acelerá-la, dando mais energia para que os reagentes superem a barreira de ativação,²⁹ mas existem casos que a temperatura exigida para gerar a transformação é tão alta que antes da mesma ocorrer há a degradação dos materiais de partida. Para superar tais barreiras

energéticas, existem diversas estratégias como a utilização de um catalisador (Figura 6, A) ou também a absorção seletiva de fótons (Figura 6, B).²⁸

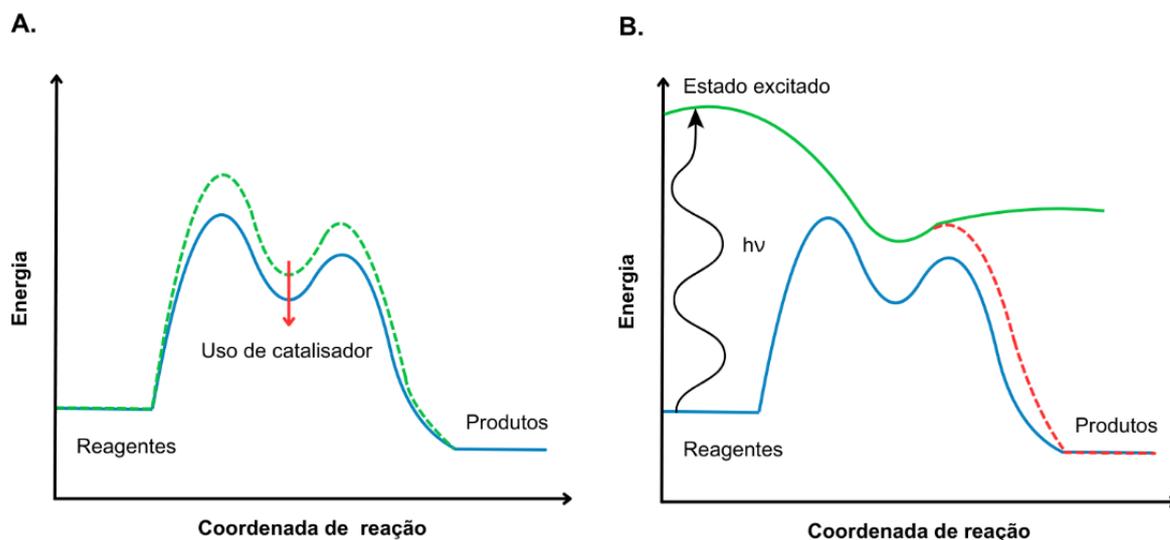


Figura 6. Ativação (A) termoquímica e (B) fotoquímica (adaptado da referência Buglioni, L. et al. *Chem. Rev.* **2022**, 122, 2752).²⁸

1.2.1 Princípios da fotoquímica

Um dos aspectos importantes para a aplicação da fotoquímica é a compreensão dos princípios fundamentais, sendo eles dados pelas cinco leis: Grotthuis-Draper, Stark-Einstein, Inverso do quadrado, Lambert-Beer e Bunsen-Roscoe.³⁰ Na irradiação de uma mistura reacional, uma quantidade significativa da luz é espalhada, transmitida e refletida, enquanto apenas uma pequena parte é absorvida.²⁸ Pela Lei de Grotthuis-Draper, apenas a luz absorvida é capaz de gerar transformação.³¹ A absorção de fótons acontece em comprimentos de ondas específicos, por isto é fundamental que o mesmo seja selecionado para a reação desejada no comprimento de máximo de absorção (λ) destas substâncias. As lâmpadas de LEDs são as mais utilizadas, já que possuem um espectro suficientemente estreito e evitam a excitação de componentes não-alvo que poderiam levar a produtos secundários indesejados.²⁸ Portanto, a qualidade da luz utilizada é um dos parâmetros chaves da fotoquímica.

A segunda lei da fotoquímica é da equivalência fotoquímica ou Lei de Stark-Einstein, que determina que um fóton é capaz de ativar apenas uma única molécula e, portanto, a reação é considerada um processo quântico.²⁸ A partir dela é definido o parâmetro de rendimento quântico (Equação 1), que expressa o número de moléculas formadas pelo número de fótons absorvidos resultando em valores entre 0 e 1.³⁰ Entretanto, a lei só se aplica a processos fotoquímicos primários, pois uma vez que um fóton é absorvido e a molécula atinge seu estado excitado, ela pode reagir para dar o produto fotoquímico ou decair para o estado fundamental liberando luz (luminescência) ou calor (relaxamento vibracional).³¹ Caso ocorra o decaimento, há a diminuição do rendimento quântico e ele torna-se menor que 1. Já quando há a formação de radicais livres, uma reação em cadeia pode ser gerada, e os valores do rendimento quântico são muito maiores do que 1, o que do ponto de vista energético tais processos são vantajosos, pois exigem menos fótons para alcançar a completa conversão.²⁸

$$\Phi = \frac{\text{número moléculas formadas}}{\text{número de fótons absorvidos}} \quad (\text{Equação 1})$$

A lei do inverso do quadrado descreve que a intensidade de luz é inversamente proporcional ao quadrado da distância da fonte de luz (Equação 2). Desta forma, quanto mais longe se encontra o fluxo de luz do reator, mais luz é perdida e conseqüentemente menor a intensidade do meio reacional. Assim, o posicionamento da fonte de luz também é um aspecto importante para o projeto das reações fotoquímicas.²⁸

$$I = \frac{S}{4\pi r^2} \quad (\text{Equação 2})$$

A lei de Lambert-Beer (Equação 3) descreve o fenômeno de extinção de luz, em que quando um feixe de luz atravessa uma solução, os fótons são absorvidos pelas moléculas absorventes levando a uma diminuição gradual na intensidade de luz e, conseqüentemente, a distribuição da radiação não é uniforme. A intensidade de luz é mais alta na parede do reator e diminui em direção ao centro. É devido a este fenômeno que o escalonamento de reações fotoquímicas torna-se desafiador, já que as estratégias convencionais para ampliação influenciam significativamente na homogeneidade de irradiação, pois ao aumentar o diâmetro do reator para escalar, maior se tornarão as zonas escuras no interior do mesmo, o que influencia na formação de subprodutos, tempo de reação e o controle geral do processo.³⁰

$$A = -\log_{10} \frac{I_0}{I} = \varepsilon \cdot c \cdot l \quad (\text{Equação 3})$$

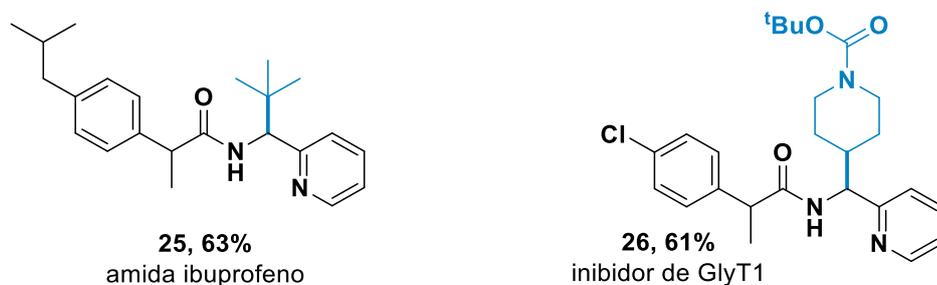
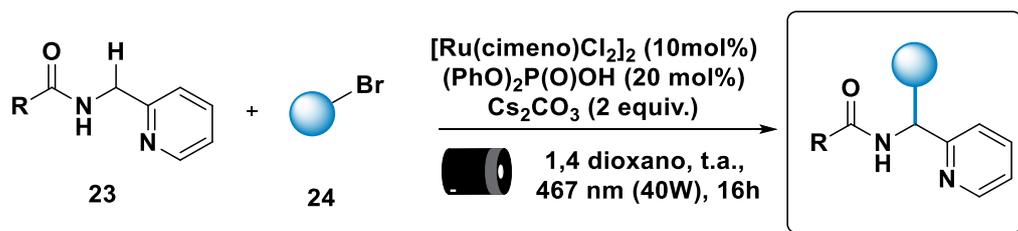
Por fim, a última lei fundamental para reações fotoquímicas é a de Reciprocidade de Bunsen-Roscoe que fornece a noção que a razão entre fótons absorvidos e quantidade de substrato deve ser mantida constante ao longo do tempo. Ela é dada pela Equação 4, em que a intensidade de luz multiplicada pelo tempo de exposição deve ser mantido constante,²⁸ e através desta relação a mudança de sistemas/ lâmpadas é facilitada, como por exemplo o escalonamento de uma reação ou também a mudança de um reator em batelada para um de fluxo contínuo. Mas, esta lei não considera reações fotoquímicas indesejadas geradas pela alta intensidade de luz irradiada gerando subprodutos, de forma que é apenas um parâmetro para os testes iniciais de tais mudanças.³⁰

$$I \cdot t = \text{constante} \quad (\text{Equação 4})$$

Muitas moléculas orgânicas não absorvem luz visível, tornando-se necessário a adição de fotocatalisadores, como compostos orgânicos com bons cromóforos ou alguns complexos de metais de transição. Os fotocatalisadores vão absorver luz promovendo um elétron para um estado de energia excitado e, em seguida, o transferem para outra molécula orgânica permitindo a transformação desejada. Este processo pode ocorrer por diversos mecanismos, sendo eles via transferência de um único elétron (SET), por transferência de energia (EnT) ou pela transferência de um átomo de hidrogênio (HAT).²⁸

Os fotocatalisadores possuem diferentes reatividades devido às propriedades fotofísicas do estado excitado. Quando uma molécula absorve luz, ela é excitada e há a promoção de um único elétron do estado fundamental (S_0) para um nível de energia mais alto, isto é, singleto no estado excitado (S_1), conforme demonstrado no Diagrama de Jablonski (Figura 7). Uma variedade de singletos no estado excitado com diferentes energias vibracionais podem ser acessados, mas dentro de picossegundos, todos os estados excitados mais elevados relaxam para o primeiro estado excitado (S_1).

Em seguida, o decaimento de S_1 irá ocorrer via radioativa ou não. Para o primeiro caso, são as transições para o estado de energia mais baixo emitindo luz. Já para o segundo caso, a transição pode ser com a energia sendo dissipada como calor, ou também através de um processo de spin proibido, conhecido como cruzamento

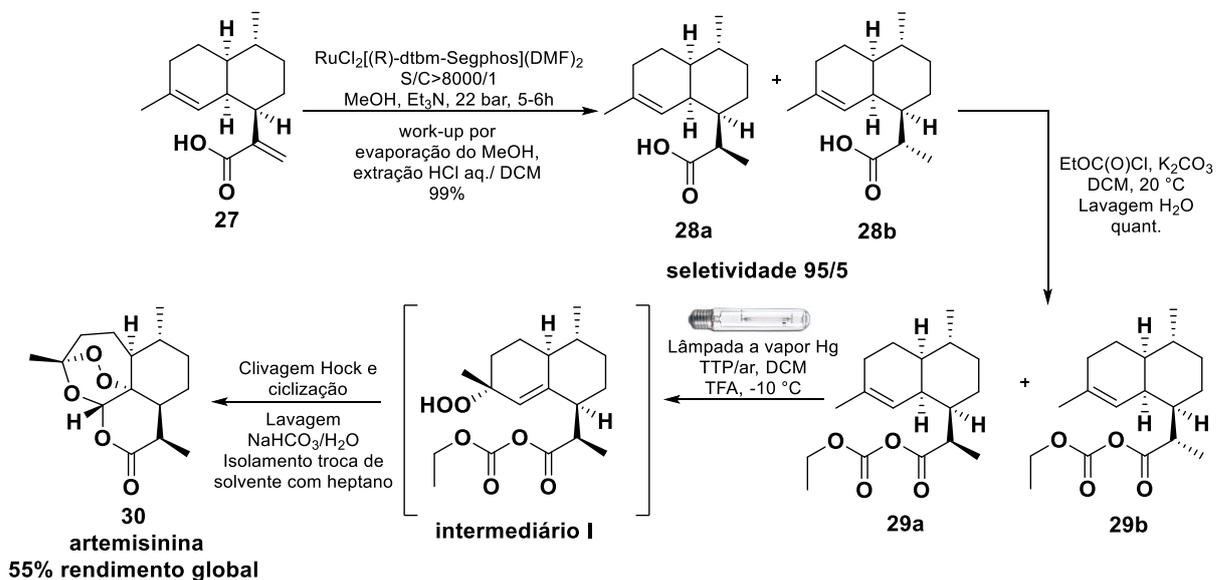


Esquema 7. Reação de funcionalização C-H. (adaptado referência Zhu, W. F. et al. *J. Med. Chem.* **2024**, 67, 4322).³³

Apesar dos trabalhos anteriores demonstrarem o potencial das reações mediadas por luz na indústria farmacêutica, existem poucos exemplos aplicados em escala de produção e uma exceção notável é a fabricação de artemisinina (**30**) pela Sanofi publicada em 2014.³⁸ A artemisinina e seus derivados são componentes-chave para o tratamento da malária³⁹ e sua obtenção convencional é através da extração da planta *Artemisia annua*, que contém quantidades variáveis em suas folhas, acarretando variações no preço do medicamento final e um fornecimento instável. Embora a sua síntese total seja trabalhosa, a semissíntese a partir do ácido artemisínico (**27**) utilizando hidrogenação diastereosseletiva e a foto-oxidação foi efetiva, sendo capaz de produzir 370 Kg de artemisinina isolada por lote e resultando em uma produção de 60 toneladas.³⁸

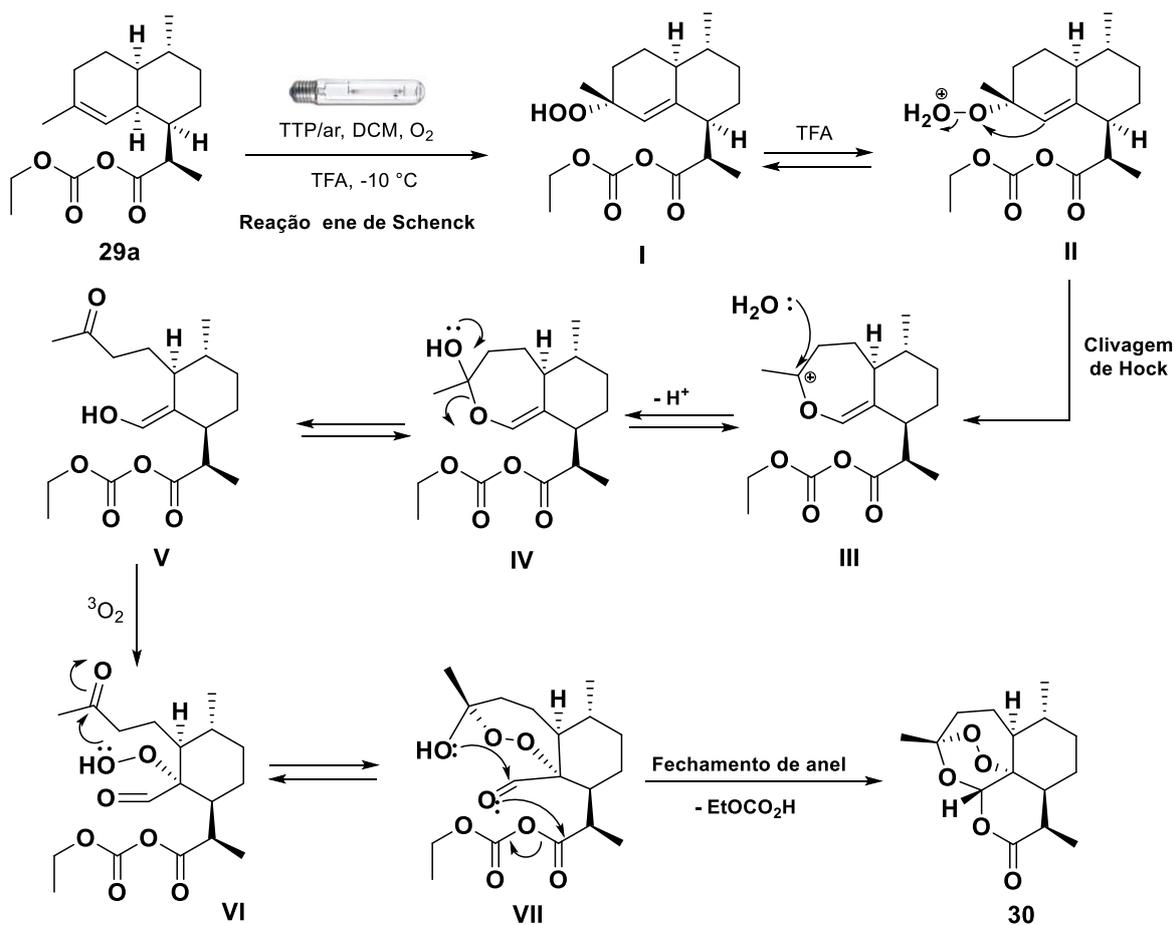
A rota sintética é iniciada pela hidrogenação diastereosseletiva de **27** com o catalisador de rutênio-Segphos, que proporcionou a hidrogenação completa em poucas horas com seletividade de 95:5 (Esquema 8). Em seguida, foi realizada a ativação do ácido diidroartemisínico (DHAA, **28**) com cloroformiato de etila, formando o anidrido misto equivalente que facilitou o fechamento final do anel. Na etapa fotoquímica, foi realizada uma reação de ene de Schenck utilizando tetrafenilporfirina (TTP) como sensibilizador e uma lâmpada de vapor de Hg em um reator com um *loop* de recirculação operando em um processo de semi-batelada. Devido ao hidroperóxido

I formado, foi implementada uma sequência *one-pot* do DHAA para artemisinina usando TFA, resultando em um rendimento global de 55%.³⁸



Esquema 8. Síntese da artemisinina em um processo de semi-batelada.³⁸

O mecanismo proposto para a foto-oxidação está mostrado no Esquema 9. A primeira etapa envolve uma reação ene de Schenck entre o oxigênio singlete e a ligação dupla formando intermediário I. Logo após, houve a protonação do grupo hidroperóxido e liberação de água seguida de uma clivagem de Hock formando III. Então, ocorre uma oxigenação e posteriormente há a ciclização formando o produto de interesse.³⁸



Esquema 9. Mecanismo proposto para foto-oxidação.³⁸

2. REVISÃO DA LITERATURA

A combinação entre as tecnologias de fluxo contínuo e fotoquímica vem se tornando a aplicação mais comum da química de fluxo. Como descrito anteriormente, devido a Lei de Lambert-Beer, o fenômeno de atenuação da luz em função da distância em um reator gera diversos problemas de zonas escuras no interior do reator que impossibilitam o escalonamento destas reações.¹² Assim, os microrreatores tornam-se interessantes para solução deste problema, pois toda a mistura reacional experimenta a mesma intensidade de luz (Figura 8), levando a tempos menores de reação, menor formação de subprodutos e alta produtividade, além de oferecer também todas as vantagens dos reatores de fluxo contínuo já explicitados.

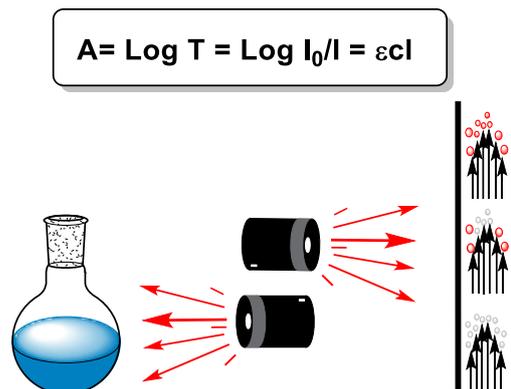
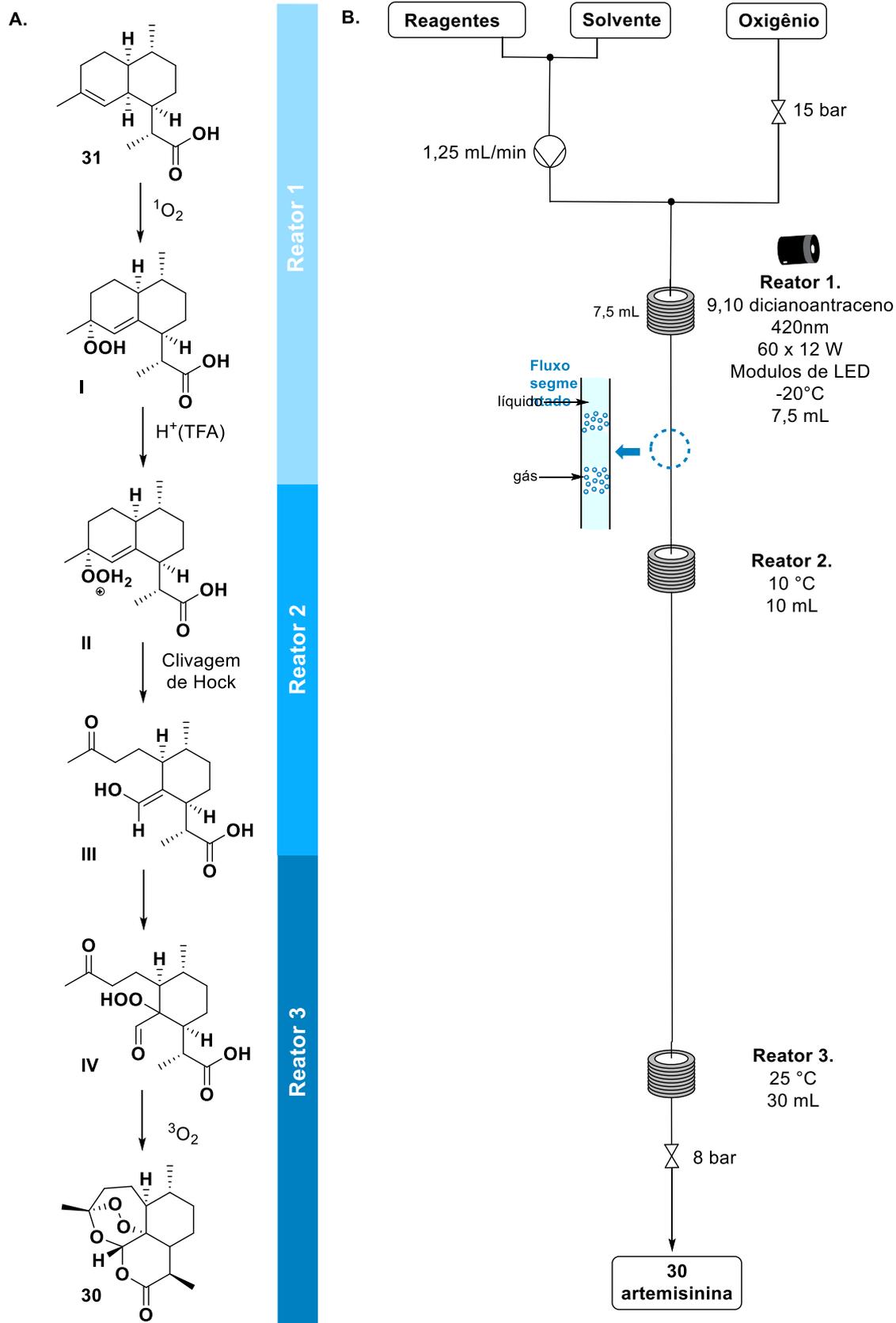


Figura 8. Correlação fotoquímica em processos em fluxo contínuo e batelada.⁴⁰

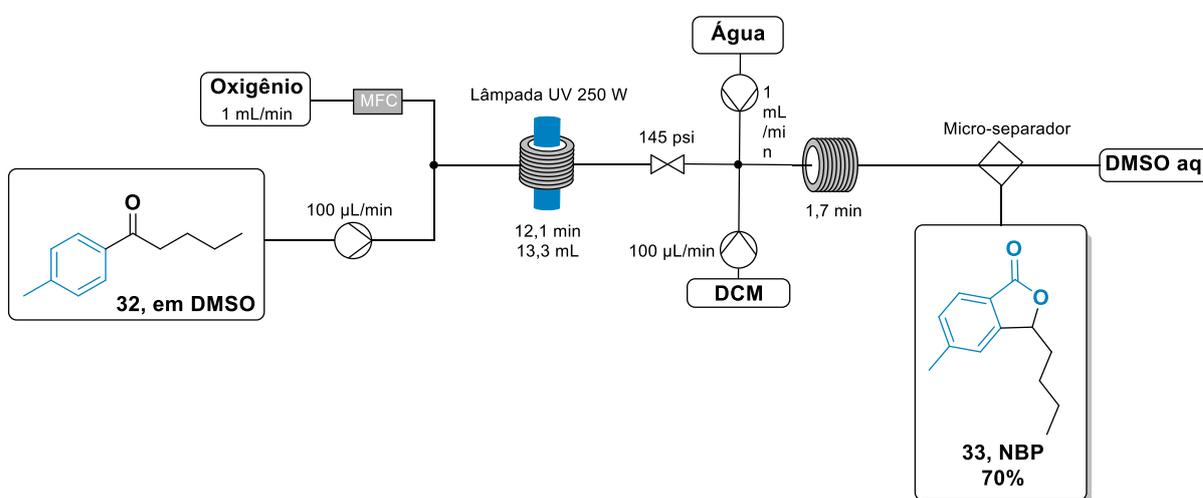
Nesta seção são mostrados os exemplos encontrados na literatura da síntese de fármacos envolvendo processos fotoquímicos em regime de fluxo contínuo.

A síntese da artemisinina também foi descrita em um sistema de fluxo contínuo por Seeberger e colaboradores em 2013, ao invés da operação em semi-batelada implementado pela Sanofi.⁴¹ A síntese prossegue de forma semelhante ao processo descrito através da oxidação do DHAA, com oxigênio singleto gerado fotocataliticamente na primeira etapa, seguido da clivagem de Hock em meio ácido e por fim a reação com o oxigênio tripleto para formação da artemisinina (Esquema 10).³³ Todas estas etapas foram realizadas em um processo fotoquímico de fluxo contínuo, proporcionando uma maior transferência de massa de oxigênio para a solução, além do fácil resfriamento do fotorreator, melhorando a seletividade da reação. Assim, foi possível a produção com 65% de rendimento e um tempo de residência para todo o processo de 11,5 minutos. Os autores estimaram que com estas condições seria possível produzir no reator 165 g por dia de artemisinina.⁴¹



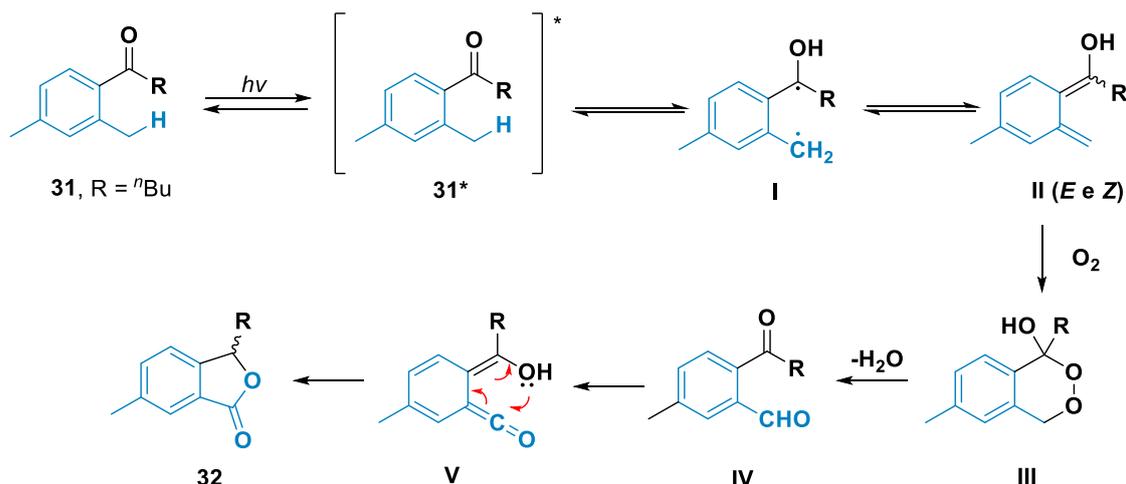
Esquema 10. Síntese da artemisinina em sistema de fluxo contínuo (adaptado da referência Zhu, W. F et. al. *J. Med. Chem.* 2024, 67, 4322).³³

A 3-*N*-butilftalida (NBP, **33**) (Esquema 11) é um produto natural relevante para tratamento de Acidente Vascular Cerebral (AVC). Em 2018, Singh e colaboradores propuseram a síntese deste IFA utilizando uma reação oxidativa de foto-fluxo para obtenção da ftalida. Inicialmente, ocorre a foto-oxidação e ciclização da cetona substituída **32** utilizando O₂ como oxidante. Em seguida, em um processo completamente integrado, foi feita a extração do produto formado utilizando extração líquido-líquido com diclorometano (DCM) e água, seguida da separação utilizando uma membrana hidrofóbica de PTFE. Através deste procedimento foi possível obter a NBP com 70% de rendimento em um tempo de apenas 12 minutos para a foto-oxidação e ciclização e 1,8 minutos na extração/separação.⁴²



Esquema 11. Síntese do 3-*N*-butilftalida em fluxo contínuo.⁴²

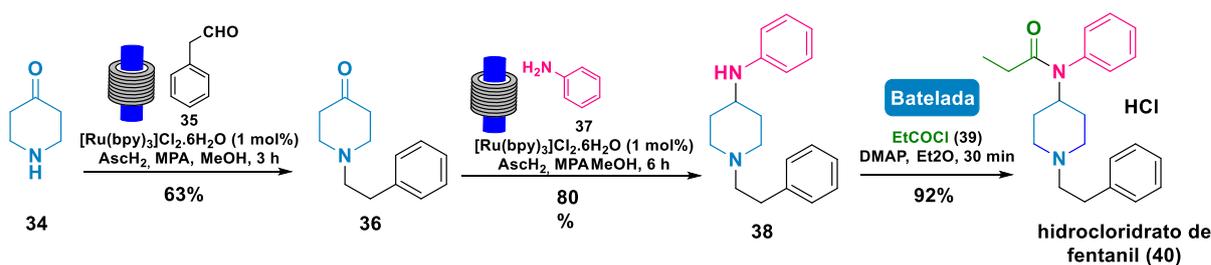
O mecanismo proposto pelos autores para formação da 3-*N*-butilftalida é mostrado no Esquema 12. Inicialmente, a cetona **31** absorve um fóton passando para o estado excitado. O oxigênio da carbonila abstrai um hidrogênio do grupo *orto*-metil resultando no intermediário **I**. De forma espontânea, há a formação do *E,Z*-quinodimetano **II** que reage com O₂ para formação do ciclo **III**. Com a perda de água, este ciclo gera o aldeído **IV**, que é capaz de sofrer uma isomerização fotoquímica formando a ftalida **32**.⁴²



Esquema 12. Mecanismo para formação da 3-*N*-butilfentalida (adaptado da referência Aand, D. et al. *Green Chem.* **2018**, *20*, 4584).⁴²

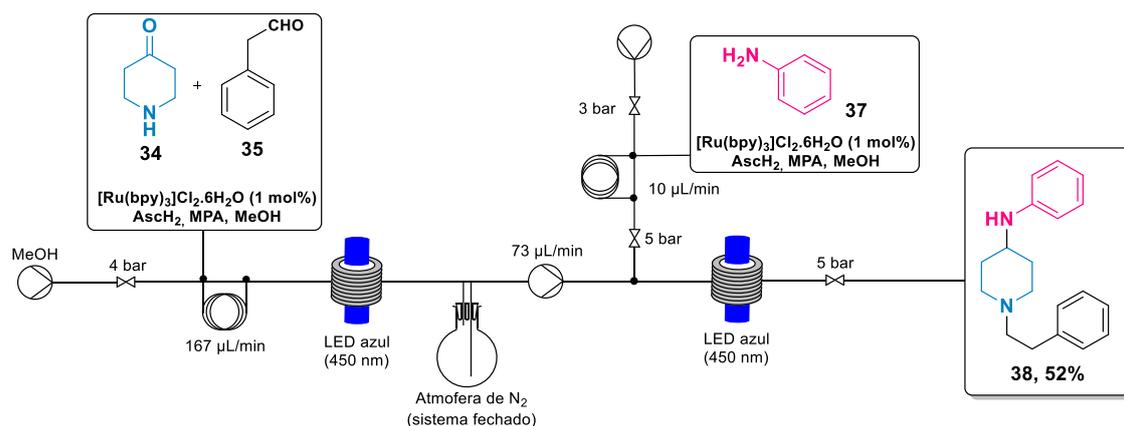
Em 2022, Oliveira e colaboradores descreveram a síntese do fentanil (**40**), um anestésico utilizado para o tratamento de dores crônicas e sedação para procedimentos cirúrgicos. A formação do primeiro intermediário **36** foi feita *one-pot* para formação do íon imínio, seguida de uma catálise via SET utilizando o fotocatalisador de $[\text{Ru}(\text{pby})_3]\text{Cl}_2$ e de uma transferência por HAT para extinção do radical formado (Esquema 13). O segundo intermediário foi gerado de forma integrada no sistema de fluxo, em que o intermediário **36** formado foi bombeado simultaneamente ao encontro da anilina, resultando no intermediário **37** e eliminando a etapa de purificação de **36**.

Por fim, a última etapa da síntese do fentanil em forma de sal (como é comercializado), é uma acilação direta catalisada por *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) realizada em batelada, pois quando o intermediário **36** reage, há a rápida precipitação dos produtos o que ocasionaria o entupimento do sistema. O rendimento global da síntese foi de 47%, sendo este um exemplo de aproveitamento das tecnologias de fotoquímica e fluxo, para a redução de energia, tempo de reação e número de etapas aplicada a síntese de IFAs.^{43,44}



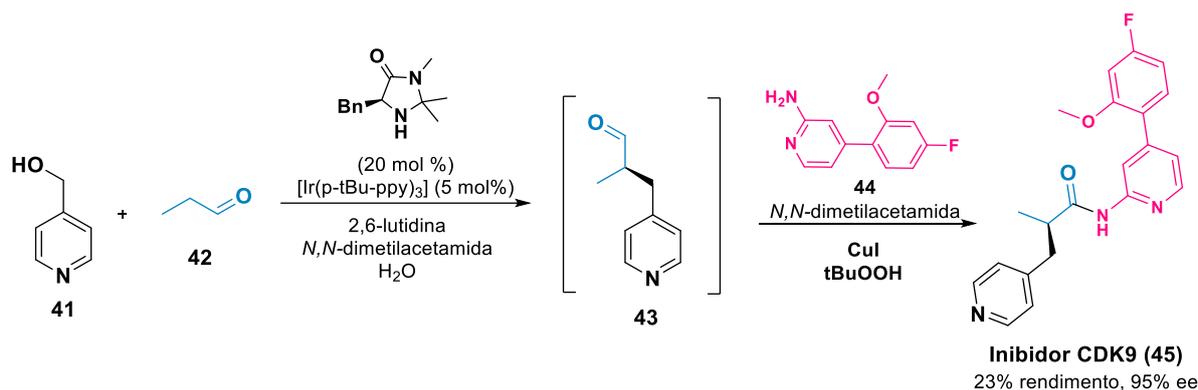
47 % de rendimento global

Sistema de fluxo contínuo integrado



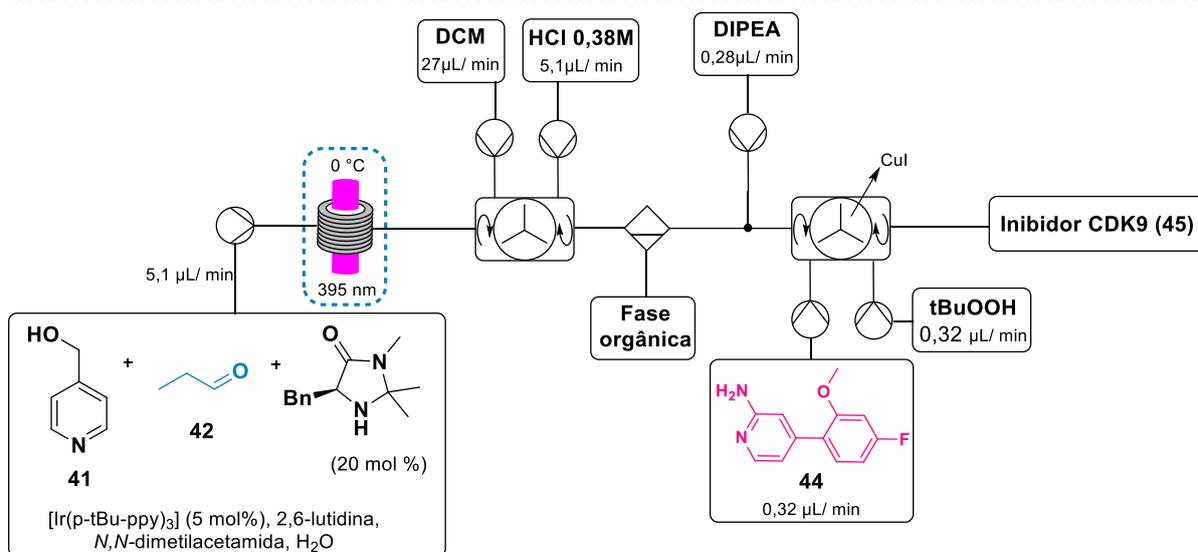
Esquema 13. Síntese do fentanil (**40**) (adaptado da referência Braga, F. C. et al. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8331).⁴³

Outro exemplo interessante, publicado em 2022 pelo grupo de Benaglia, foi a síntese organofotocatalítica enantiosseletiva do CDK-9 (**45**),⁴⁵ que é um IFA que possui ação inibitória da cinase dependente de ciclina 9, sendo um potencial medicamento contra o câncer.^{46,47} A preparação do CDK-9 (Esquema 14) envolveu uma benzilação assimétrica conduzida por luz visível, seguida do *work-up* com HCl (0,35 M) em linha, neutralização com diisopropiletilamina (DIPEA) e por fim a amidação oxidativa direta do aldeído com a aminopiridina catalisado por Cu(I) em presença de hidroperóxido de *tert*-butila. O produto final foi obtido com 23% de rendimento global e enantiosseletividade de 95%.⁴⁵ Este resultado demonstrou a eficiência da realização de reações em fluxo contínuo, pois quando comparado com o processo em lote, são necessárias 6 etapas que resultam em um produto racêmico com 6% de rendimento global.⁴⁶



Inibidor CDK9 (45)

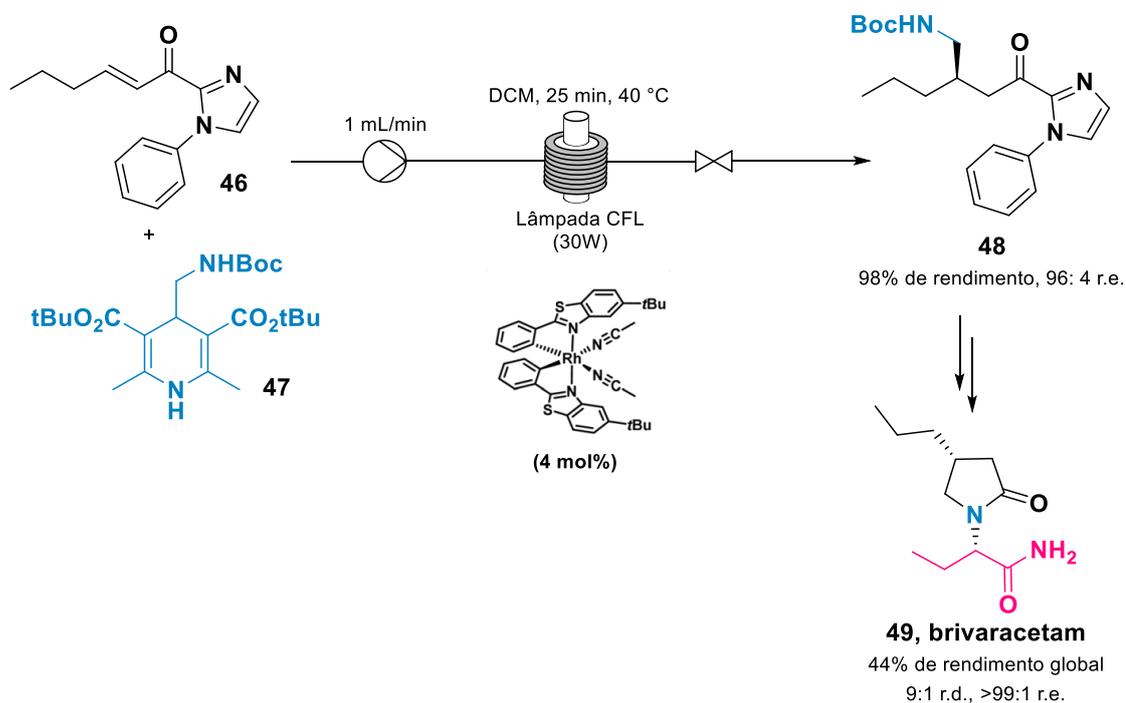
23% rendimento, 95% ee



Esquema 14. Síntese do inibidor da CDK9 (45) (adaptado da referência Herbrik, F.; et. al. *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e202200164).⁴⁵

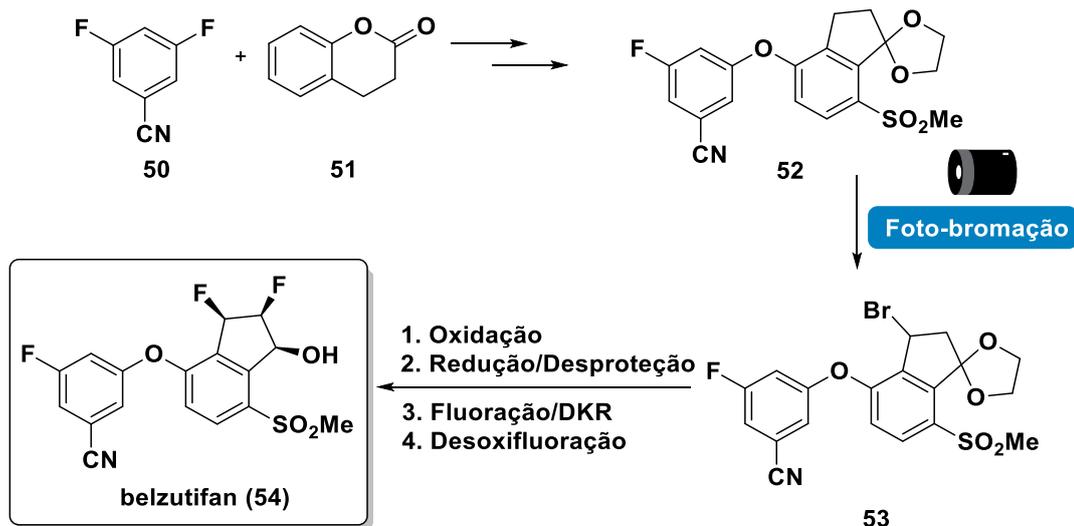
Em 2023, a síntese do brivaracetam (49), um fármaco antiepiléptico, foi relatada por Oliveira e colaboradores. empregando fotocatalise assimétrica em fluxo contínuo. O principal desafio associado a sua síntese é a instalação do centro estereogênico e, por esta razão, muitas rotas sintéticas se utilizam da separação quiral por HPLC ou na resolução com agentes químicos ou enzimáticos. Desta forma, a etapa-chave desta rota sintética foi a adição enantiosseletiva de Giese mediada por luz visível entre os compostos 46 e 47, catalisada com 4 mol% do complexo de ródio quiral, resultando no intermediário 48 em uma razão enantiomérica (*re*) de 96:4 e rendimento de 98%. Um aumento de escala foi realizado para gramas sem a diminuição do rendimento e enantiosseletividade (94% e 96:4 *re*, respectivamente) significativas. Em seguida, o intermediário obtido foi convertido no brivaracetam (49) através de mais duas etapas

sendo uma alquilação e uma amidação com rendimento global de 44%, razão diastereoisomérica de 9:1 e enantiomérica maior que 99:1.⁴⁸



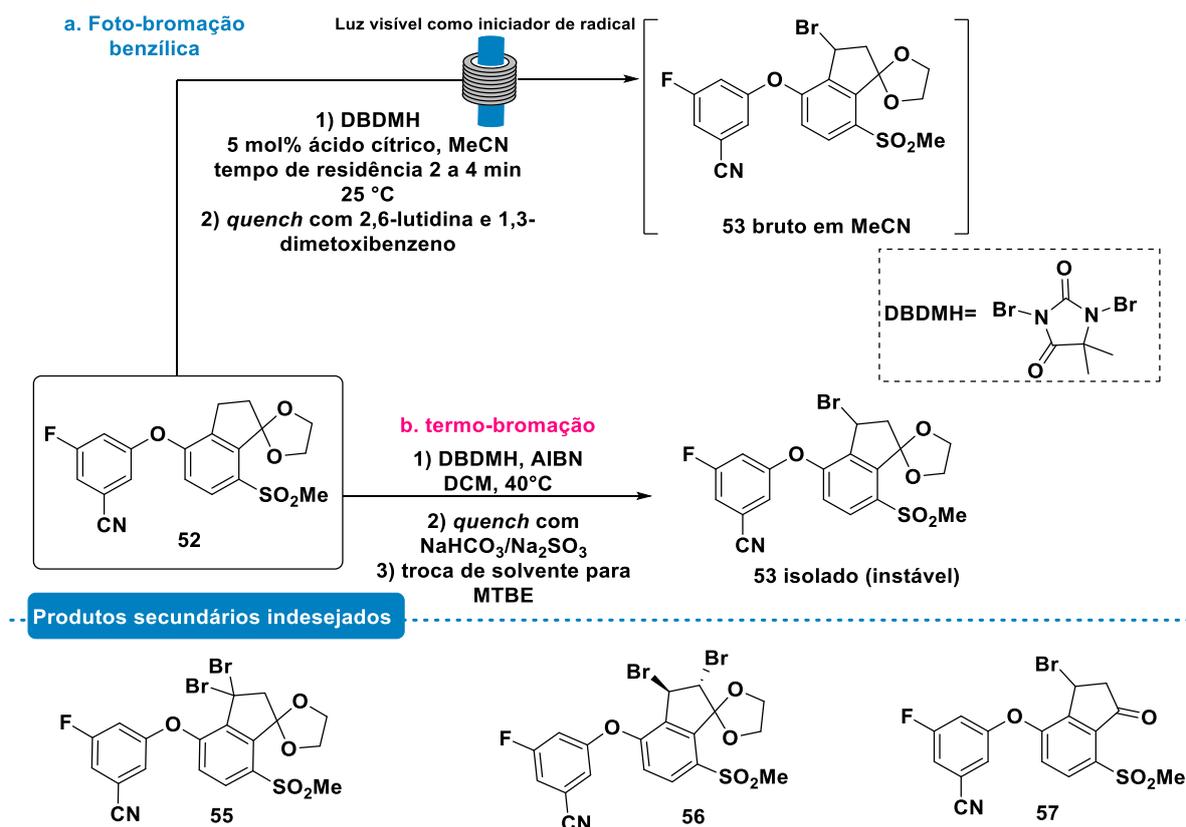
Esquema 15. Preparo de um intermediário chave do brivaracetam (**49**) (adaptado da referência Franco, M. S. et al. *ACS Omega* **2023**, 8, 23008).⁴⁸

O belzutifan (**54**) é um medicamento utilizado para tratamento do carcinoma de células renais que foi aprovado pelo FDA em 2021. O processo de fabricação comercial possui nove etapas a partir da 3,4-diidrocumarina demonstrado resumidamente no Esquema 16.⁴⁹



Esquema 16. Rota sintética resumida do belzutifan (**53**) (adaptado da referência Bottecchia, C. et al. *Org. Process Res. Dev.* **2022**, 26, 516).⁴⁹

Uma das transformações-chave para obtenção do belzutifan é a preparação do intermediário **53** que na rota sintética tradicional é obtido utilizando indano (**52**), 1,3-dibromo-DBDMH (5,5-dimetilhidantoína) como agente de bromação e azobisisobutironitrila (AIBN) como iniciador radicalar (Esquema 17, b). Através destas condições, foi necessária a temperatura de 40°C para iniciar o mecanismo radicalar, mas também exigiu um resfriamento rápido para interrompe-lo. Tal resfriamento, em grande escala, é dificultado, o que desencadeou na bromação descontrolada (impurezas **55** e **56**) e a descetalização do produto desejado (impureza **57**). Além disso, através deste procedimento, se faz necessário o isolamento de **53** que não é estável. Desta forma, a rota sintética mostrou-se inadequada para a produção a longo prazo.⁴⁹

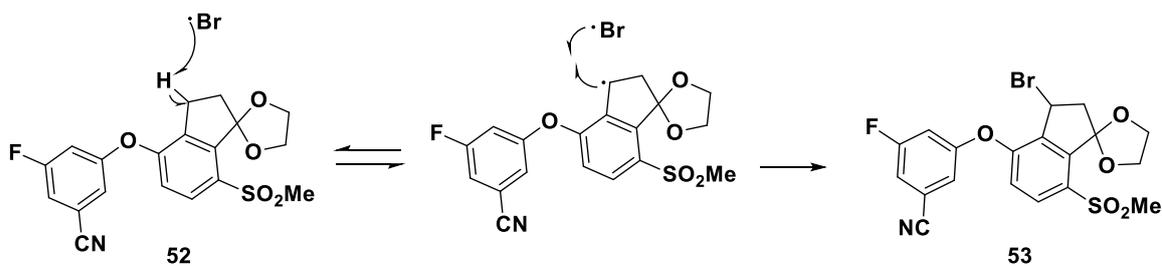


Esquema 17. Rota sintética do intermediário **53** através de reações (a) fotoquímica e (b) térmicas) (adaptado da referência Bottecchia, C. et al. *Org. Process Res. Dev.* **2022**, 26, 516).⁴⁹

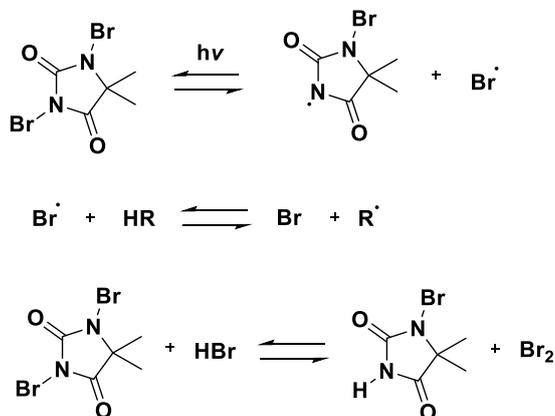
Neste cenário, pesquisadores da Merck relataram um processo fotoquímico escalonável de fluxo contínuo para esta bromação. Através da substituição do AIBN pela luz azul (Esquema 17, a), o produto desejado foi obtido em 3 minutos e 91% de conversão nos testes iniciais em batelada. A implementação do fluxo contínuo foi essencial pra o controle rígido da irradiação e do tempo de residência com formação minimizada de subprodutos. Em seguida, este método foi escalonado permitindo obter mais de 100 kg por dia do produto **53**. Este método foi então selecionado para o processo de fabricação do belzutifan e representou o primeiro processo fotoquímico comercial de fluxo contínuo na empresa.⁴⁹

O mecanismo proposto para esta foto-bromação consiste na irradiação de Br₂ que resulta na formação de radicais Br, que podem abstrair o hidrogênio benzílico do substrato **51** formando o produto bromado **53** (Esquema 18).⁴⁹ Desta forma, nota-se que a formação do produto desejado depende da formação *in situ* do Br₂ que é a espécie absorvente essencial para o início da reação. Ao absorver luz, há a formação

do radical $\text{Br}\cdot$ que ao reagir com vestígios de água no meio reacional resulta na formação de HBr . Em seguida, através da reação com uma segunda molécula de DMDMH há a formação do Br_2 . Entretanto, devido a formação de HBr depender de impurezas do meio, foi adicionado ácido nítrico, que ao reagir com o DBDMH acelerou a formação de HBr e, conseqüentemente, aumentou a taxa de reação.⁵⁰



Formação de Br_2



Esquema 18. Mecanismo para formação do intermediário **53**.⁵⁰

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do que foi apresentado, a adoção de novas tecnologias para a síntese de IFAs torna-se necessária devido aos problemas associados com o aumento de complexidade estrutural e na decorrente falta de fornecimento dos mesmos. O regime de fluxo contínuo e a fotoquímica são ferramentas da química orgânica sintética que podem impactar a indústria farmacêutica, permitindo a obtenção de IFAs com estruturas mais complexas, de forma mais segura, eficiente e robusta.

Os reatores de fluxo contínuo apresentam diversas vantagens, como a maior transferência de massa, calor, segurança, eficiência de reação, escalabilidade e melhor reprodutibilidade quando comparado com os métodos convencionais em batelada. Entretanto, a maior limitação do fluxo contínuo são as reações que envolvem sólidos insolúveis e precipitados, que podem gerar o entupimento do sistemas e, para casos assim, a configuração em batelada ainda é mais atrativa.

A maior aceitação e mudança dos reatores em batelada para os de regime em fluxo contínuo na indústria farmacêutica também são dificultados, devido a necessidade de se fazer um novo processo junto às Agências Regulatórias, como a ANVISA no caso do Brasil.

Já as transformações fotoquímicas permitem modificações únicas com construção de produtos desfavorecidos termodinamicamente, sob condições moderadas e tolerância de diferentes grupos funcionais. Porém, apesar do grande desenvolvimento de reatores fotoquímicos, que a área recebeu nos últimos anos, a eficiência das reações em batelada são consideradas um desafio devido o fenômeno de extinção de luz. Assim, o uso de reatores em fluxo contínuo torna-se fundamental para resolução deste problema, sendo que a combinação foto-fluxo vem se tornando a aplicação mais comum da química de fluxo contínuo.

Apesar de todo desenvolvimento e do novo espaço químico acessado pelas tecnologias combinadas, existem ainda poucos exemplos destas ferramentas aplicadas na indústria farmacêutica, demonstrando que há um enorme campo para melhorias nos processos, exigindo maiores investimentos na área.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Reker, D.; Blum, S. M.; Steiger, C.; Anger, K. E.; Sommer, J. M.; Fanikos, J.; Traverso, G. "Inactive" Ingredients in Oral Medications. *Sci. Transl. Med.* **2019**, *11* (483). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau6753>.
- (2) Shukar, S.; Zahoor, F.; Hayat, K.; Saeed, A.; Gillani, A. H.; Omer, S.; Hu, S.; Babar, Z.-U.-D.; Fang, Y.; Yang, C. Drug Shortage: Causes, Impact, and Mitigation Strategies. *Front. Pharmacol.* **2021**, *12*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.693426>.
- (3) Di Filippo, M.; Baumann, M. Continuous Flow Synthesis of Anticancer Drugs. *Molecules* **2021**, *26* (22), 6992. <https://doi.org/10.3390/molecules26226992>.
- (4) CFF, C. do. *Falta de medicamentos nas farmácias de alto custo pode gerar graves prejuízos à saúde dos pacientes*. Notícias do CFF. <https://site.cff.org.br/noticia/noticias-do-cff/05/02/2024/falta-de-medicamentos-nas-farmacias-de-alto-custo-pode-gerar-graves-prejuizos-a-saude-dos-pacientes>.
- (5) World Health Organization. *Access to NCD Medicines: Emergent Issues during the COVID-19 Pandemic and Key Structural Factors*; World Health Organization, **2023**.
- (6) Prestes, N. *O custo do atraso: Brasil produz apenas 5% dos insumos de medicamentos*. Abiquifi. <https://abiquifi.org.br/o-custo-do-atraso-brasil-produz-apenas-5-dos-insumos-de-medicamentos/>.
- (7) Moschetta, E. G.; Cook, G. C.; Edwards, L. J.; Ischay, M. A.; Lei, Z.; Buono, F.; Lévesque, F.; Garber, J. A. O.; MacTaggart, M.; Sezen-Edmonds, M.; Cole, K. P.; Beaver, M. G.; Doerfler, J.; Opalka, S. M.; Liang, W.; Morse, P. D.; Miyake, N. Photochemistry in Pharmaceutical Development: A Survey of Strategies and Approaches to Industry-Wide Implementation. *Org. Process Res. Dev.* **2024**, *28* (4), 831–846. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.3c00499>.
- (8) Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (18), 11796–11893. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00183>.
- (9) Jensen, K. F.; Reizman, B. J.; Newman, S. G. Tools for Chemical Synthesis in Microsystems. *Lab Chip* **2014**, *14* (17), 3206–3212. <https://doi.org/10.1039/C4LC00330F>.
- (10) Maier, M. C.; Valotta, A.; Hiebler, K.; Soritz, S.; Gavric, K.; Grabner, B.; Gruber-Woelfler, H. 3D Printed Reactors for Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients in Continuous Flow. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24* (10), 2197–2207. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00228>.
- (11) Harding, M. J.; Brady, S.; O'Connor, H.; Lopez-Rodriguez, R.; Edwards, M. D.; Tracy, S.; Dowling, D.; Gibson, G.; Girard, K. P.; Ferguson, S. 3D Printing of PEEK Reactors for Flow Chemistry and Continuous Chemical Processing.

- React. Chem. Eng.* **2020**, *5* (4), 728–735. <https://doi.org/10.1039/C9RE00408D>.
- (12) Capaldo, L.; Wen, Z.; Noël, T. A Field Guide to Flow Chemistry for Synthetic Organic Chemists. *Chem. Sci.* **2023**, *14* (16), 4230–4247. <https://doi.org/10.1039/D3SC00992K>.
- (13) Han, S.; Kashfipour, M. A.; Ramezani, M.; Abolhasani, M. Accelerating Gas–Liquid Chemical Reactions in Flow. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (73), 10593–10606. <https://doi.org/10.1039/D0CC03511D>.
- (14) Cambié, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noël, T. Applications of Continuous-Flow Photochemistry in Organic Synthesis, Material Science, and Water Treatment. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10276–10341. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00707>.
- (15) Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. The Microwave-to-Flow Paradigm: Translating High-Temperature Batch Microwave Chemistry to Scalable Continuous-Flow Processes. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (43), 11956–11968. <https://doi.org/10.1002/chem.201102065>.
- (16) Movsisyan, M.; Delbeke, E. I. P.; Berton, J. K. E. T.; Battilocchio, C.; Ley, S. V.; Stevens, C. V. Taming Hazardous Chemistry by Continuous Flow Technology. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45* (18), 4892–4928. <https://doi.org/10.1039/C5CS00902B>.
- (17) Archibald, T. G.; Barnard, J. C.; Reese, H. F. Continuous Process for Diazomethane from an N-Methyl-n-Nitrosoamine and from Methylurea through n-Methyl-n-Nitrosourea. US5854405A, **1998**.
- (18) Archibald, T. G. Large-Scale Use of Diazomethane in Pharmaceutical Production. *Chim. Oggi* **2000**, *18* (6), 34–38.
- (19) Yang, H.; Martin, B.; Schenkel, B. On-Demand Generation and Consumption of Diazomethane in Multistep Continuous Flow Systems. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22* (4), 446–456. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00302>.
- (20) Peña, L.; González-Andrés, P.; Parte, L.; Escribano, R.; Guerra, J.; Barbero, A.; López, E. Continuous Flow Chemistry: A Novel Technology for the Synthesis of Marine Drugs. *Mar. Drugs* **2023**, *21* (7), 402. <https://doi.org/10.3390/md21070402>.
- (21) Tamborini, L.; Previtali, C.; Annunziata, F.; Bavaro, T.; Terreni, M.; Calleri, E.; Rinaldi, F.; Pinto, A.; Speranza, G.; Ubiali, D.; Conti, P. An Enzymatic Flow-Based Preparative Route to Vidarabine. *Molecules* **2020**, *25* (5), 1223. <https://doi.org/10.3390/molecules25051223>.
- (22) Fukuyama, T.; Chiba, H.; Kuroda, H.; Takigawa, T.; Kayano, A.; Tagami, K. Application of Continuous Flow for DIBAL-H Reduction and n-BuLi Mediated Coupling Reaction in the Synthesis of Eribulin Mesylate. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20* (2), 503–509. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.5b00353>.
- (23) Fu, W. C.; Jamison, T. F. Modular Continuous Flow Synthesis of Imatinib and Analogues. *Org. Lett.* **2019**, *21* (15), 6112–6116.

<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02259>.

- (24) Hopkin, M. D.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. A Flow-Based Synthesis of Imatinib: The API of Gleevec. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (14), 2450. <https://doi.org/10.1039/c001550d>.
- (25) Godwin, P. O.; Polsonetti, B.; Caron, M. F.; Oppelt, T. F. Remdesivir for the Treatment of COVID-19: A Narrative Review. *Infect. Dis. Ther.* **2024**, *13* (1), 1–19. <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00900-3>.
- (26) Vieira, T.; Stevens, A. C.; Chtchemelinine, A.; Gao, D.; Badalov, P.; Heumann, L. Development of a Large-Scale Cyanation Process Using Continuous Flow Chemistry En Route to the Synthesis of Remdesivir. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24* (10), 2113–2121. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00172>.
- (27) Silva-Brenes, D. V.; Reyes-Vargas, S. K.; Duconge, J.; Vlaar, C.; Stelzer, T.; Monbaliu, J.-C. M. Continuous Flow Intensification for the Synthesis of High-Purity Warfarin. *Org. Process Res. Dev.* **2024**, *28* (5), 1704–1712. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.3c00338>.
- (28) Buglioni, L.; Raymenants, F.; Slattery, A.; Zondag, S. D. A.; Noël, T. Technological Innovations in Photochemistry for Organic Synthesis: Flow Chemistry, High-Throughput Experimentation, Scale-up, and Photoelectrochemistry. *Chem. Rev.* **2022**, *122* (2), 2752–2906. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00332>.
- (29) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. Equilibria, Rates, and Mechanisms. In *Organic Chemistry*; Oxford University Press: New York, **2012**, 240.
- (30) Zondag, S. D. A.; Mazzarella, D.; Noël, T. Scale-Up of Photochemical Reactions: Transitioning from Lab Scale to Industrial Production. *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **2023**, *14* (1), 283–300. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-101121-074313>.
- (31) Bonfield, H. E.; Knauber, T.; Lévesque, F.; Moschetta, E. G.; Susanne, F.; Edwards, L. J. Photons as a 21st Century Reagent. *Nat. Commun.* **2020**, *11* (1), 804. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13988-4>.
- (32) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10075–10166. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00057>.
- (33) Zhu, W. F.; Empel, C.; Pelliccia, S.; Koenigs, R. M.; Proschak, E.; Hernandez-Olmos, V. Photochemistry in Medicinal Chemistry and Chemical Biology. *J. Med. Chem.* **2024**, *67* (6), 4322–4345. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c02109>.
- (34) Skalenko, Y. A.; Druzhenko, T. V.; Denisenko, A. V.; Samoilenko, M. V.; Dacenko, O. P.; Trofymchuk, S. A.; Grygorenko, O. O.; Tolmachev, A. A.; Mykhailiuk, P. K. [2+2]-Photocycloaddition of N -Benzylmaleimide to Alkenes As an Approach to Functional 3-Azabicyclo[3.2.0]Heptanes. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (12), 6275–6289. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00077>.
- (35) Denisenko, A.; Garbuz, P.; Voloshchuk, N. M.; Holota, Y.; Al-Maali, G.; Borysko, P.; Mykhailiuk, P. K. 2-Oxabicyclo[2.1.1]Hexanes as Saturated Bioisosteres of

- the Ortho-Substituted Phenyl Ring. *Nat. Chem.* **2023**, *15* (8), 1155–1163. <https://doi.org/10.1038/s41557-023-01222-0>.
- (36) Jana, S.; Pei, C.; Bahukhandi, S. B.; Koenigs, R. M. Photoinduced Ruthenium-Catalyzed Alkyl-Alkyl Cross-Coupling Reactions. *Chem Catal.* **2021**, *1* (2), 467–479. <https://doi.org/10.1016/j.checat.2021.04.007>.
- (37) Rosenbrock, H.; Dorner-Ciossek, C.; Giovannini, R.; Schmid, B.; Schuelert, N. Effects of the Glycine Transporter-1 Inhibitor Iclepertin (BI 425809) on Sensory Processing, Neural Network Function, and Cognition in Animal Models Related to Schizophrenia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2022**, *382* (2), 223–232. <https://doi.org/10.1124/jpet.121.001071>.
- (38) Turconi, J.; Griolet, F.; Guevel, R.; Odon, G.; Villa, R.; Geatti, A.; Hvala, M.; Rossen, K.; Göller, R.; Burgard, A. Semisynthetic Artemisinin, the Chemical Path to Industrial Production. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18* (3), 417–422. <https://doi.org/10.1021/op4003196>.
- (39) Rosenthal, P. J.; Asua, V.; Conrad, M. D. Emergence, Transmission Dynamics and Mechanisms of Artemisinin Partial Resistance in Malaria Parasites in Africa. *Nat. Rev. Microbiol.* **2024**, *22* (6), 373–384. <https://doi.org/10.1038/s41579-024-01008-2>.
- (40) Martelli, L. S. R. Síntese de Derivados de γ -Lactamas, Δ^1 -Pirrolinas e Pirróis a Partir de Chalconas Empregando Aziridinas e 2H-Azirinas, Tese de doutorado UFSCar, **2024**.
- (41) Kopetzki, D.; Lévesque, F.; Seeberger, P. H. A Continuous-Flow Process for the Synthesis of Artemisinin. **2013**, *19* (17), 5450–5456. <https://doi.org/10.1002/chem.201204558>.
- (42) Aand, D.; Karekar, S.; Mahajan, B.; Pawar, A. B.; Singh, A. K. Controlled Photo-Flow Oxidative Reaction (UV-FOR) Platform for Ultra-Fast Phthalide and API Synthesis. *Green Chem.* **2018**, *20* (20), 4584–4590. <https://doi.org/10.1039/C8GC02320D>.
- (43) Braga, F. C.; Ramos, T. O.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. Synthesis of Fentanyl under Continuous Photoflow Conditions. *Org. Lett.* **2022**, *24* (45), 8331–8336. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c03338>.
- (44) Martins, G. M.; Braga, F. C.; de Castro, P. P.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. Continuous Flow Reactions in the Preparation of Active Pharmaceutical Ingredients and Fine Chemicals. *Chem. Commun.* **2024**, *60* (24), 3226–3239. <https://doi.org/10.1039/D4CC00418C>.
- (45) Herbrik, F.; Sanz, M.; Puglisi, A.; Rossi, S.; Benaglia, M. Enantioselective Organophotocatalytic Telescoped Synthesis of a Chiral Privileged Active Pharmaceutical Ingredient. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28* (33). <https://doi.org/10.1002/chem.202200164>.
- (46) Heiser, U.; Niestroj, A. N-Pyridinyl Carboxamides as Cyclin_{dependent} Kinase Inhibitors Useful in the Treatment of Diseases. WO2011110612, **2011**.

- (47) Cassandri, M.; Fioravanti, R.; Pomella, S.; Valente, S.; Rotili, D.; Del Baldo, G.; De Angelis, B.; Rota, R.; Mai, A. CDK9 as a Valuable Target in Cancer: From Natural Compounds Inhibitors to Current Treatment in Pediatric Soft Tissue Sarcomas. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01230>.
- (48) Franco, M. S.; Silva, R. C.; Rosa, G. H. S.; Flores, L. M.; de Oliveira, K. T.; de Assis, F. F. Synthesis of the Brivaracetam Employing Asymmetric Photocatalysis and Continuous Flow Conditions. *ACS Omega* **2023**, *8* (25), 23008–23016. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c02134>.
- (49) Bottecchia, C.; Lévesque, F.; McMullen, J. P.; Ji, Y.; Reibarkh, M.; Peng, F.; Tan, L.; Spencer, G.; Nappi, J.; Lehnerr, D.; Narsimhan, K.; Wismer, M. K.; Chen, L.; Lin, Y.; Dalby, S. M. Manufacturing Process Development for Belzutifan, Part 2: A Continuous Flow Visible-Light-Induced Benzylic Bromination. *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26* (3), 516–524. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.1c00240>.
- (50) Ji, Y.; Bottecchia, C.; Lévesque, F.; Narsimhan, K.; Lehnerr, D.; McMullen, J. P.; Dalby, S. M.; Xiao, K.-J.; Reibarkh, M. Benzylic Photobromination for the Synthesis of Belzutifan: Elucidation of Reaction Mechanisms Using In Situ LED-NMR. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (4), 2055–2062. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01465>.