

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

**ESTUDOS SOBRE A SÍNTESE DA (+)-NOOTKATONA A PARTIR DE
(+)-VALENCENO UTILIZANDO-SE FOTO-OXIGENAÇÕES EM
REGIME DE FLUXO CONTÍNUO**

Samuel da Silva Constancio*

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

Orientador(a): Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira

***bolsista CNPQ**

SÃO CARLOS – SP

2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Samuel da Silva Constâncio, realizada em 12/12/2025.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira (UFSCar)

Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab (UFSCar)

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

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Química.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pelas oportunidades que me concedeu, por ter dado condição física e mental para suportar todo o processo, por ter escrito caminhos que eu jamais poderia imaginar percorrer.

Aos meus pais, Josefa e Valmir, por todo cuidado, amor, carinho, conselhos, incentivo e apoio em todos os momentos. É clichê dizer isso, mas se não fosse por vocês, hoje eu não estaria aqui. Ao meu irmãozinho cabeçudo Miguel, pelas brincadeiras, risadas e companheirismo.

Agradeço a Nadine, que durante o mestrado foi minha namorada, noiva e, agora, esposa. Você foi imprescindível com seu amor, apoio, cuidado e paciência.

Ao meu orientador Prof. Dr. Kleber, pelas orientações, pelos ensinamentos profissionais e pessoais, por tentar ajudar sempre que possível, pela paciência e por ter confiado em mim, sou muito grato por isso.

Ao Prof. Dr. Timothy pelas contribuições acadêmicas fornecidas durante suas aulas e atividades do grupo.

Aos amigos do laboratório de química bio-orgânica (LQBO), Hiroshi, Gabriele, Tiago, Pedro, Eliakin, enfim, todos que vivenciaram o laboratório no período. Agradeço por fazerem o ambiente de trabalho ser excelente, pelas discussões e ajudas, pelas quartas de futebol e quintas de boliche.

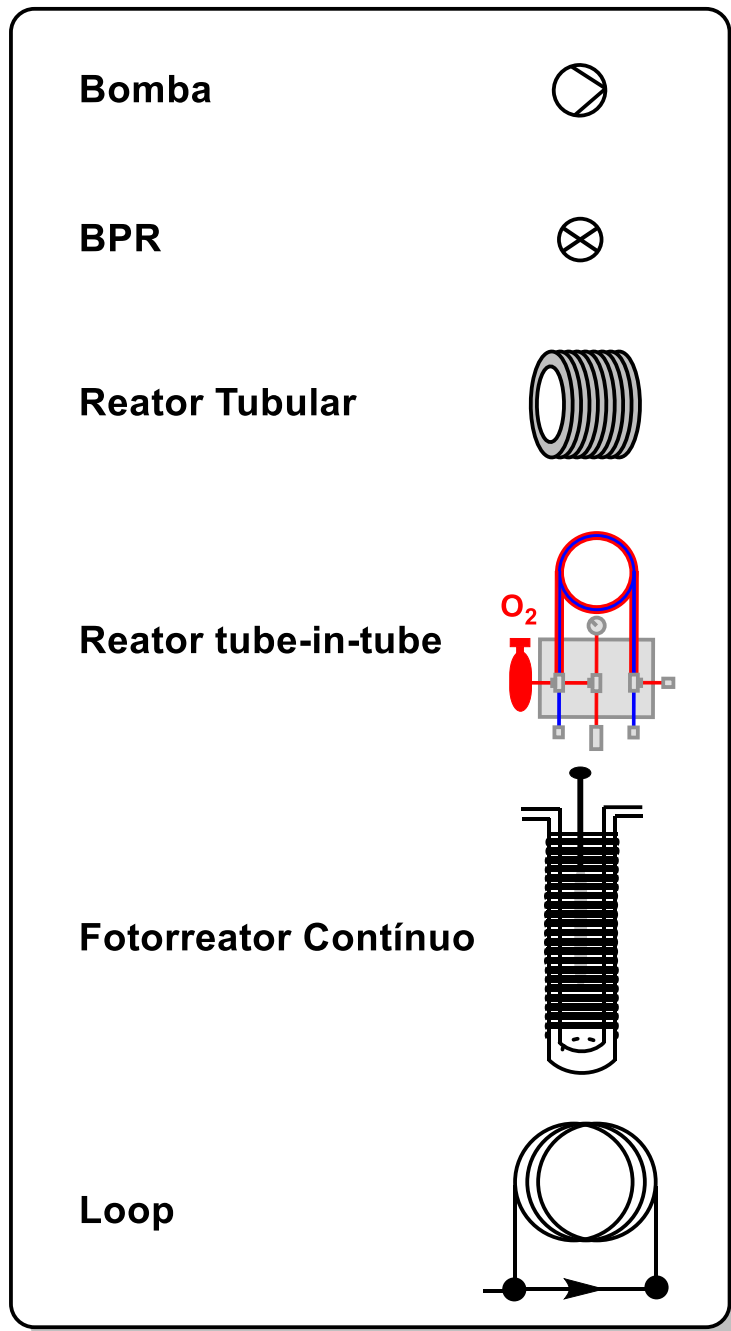
Aos docentes, técnicos, à secretaria da pós-graduação e aos funcionários do departamento de Química.

As agências de fomento CNPq, FAPESP e CAPES, pelo financiamento do projeto. O presente trabalho foi realizado com apoio do CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Brasil (131882/2023-6). O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

LISTA DE SIGLAS

| | |
|------------------------------------|--|
| Ac ₂ O | Anidrido acético |
| BPR | <i>Back pressure regulator</i> |
| CAGR | Taxa de crescimento anual composta |
| CFL | <i>Compact Fluorescent Lamp</i> |
| DCM | Diclorometano |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| EPA | <i>Environmental Protection Agency</i> |
| FEMA | <i>Flavor and Extract Manufacturers Association</i> |
| GC-FID | Cromatografia Gasosa com Detecção por Ionização de Chama |
| LED | <i>Light Emitting Diode</i> |
| LQBO | Laboratório de Química Bio-Orgânica |
| MB | Azul de Metileno |
| MeCN | Acetonitrila |
| MeOH | Metanol |
| MFC | <i>Mass Flow Controller</i> |
| MSNs | Nanopartículas de sílica mesoporosa |
| NHPI | N-hidroxiftalimida |
| RB | Rosa de Bengala |
| RB@MSNs | Nanopartículas de sílica mesoporosa |
| Rh ₂ (esp) ₂ | Bis[ródio(ácido α,α',α',α' - tetrametil-1,3-benzenodipropiônico)] |
| RMN | Ressonância Magnética Nuclear |
| RVC | Carbono vítreo reticulado |
| TBHP | Hidroperóxido de tert-butila |
| TBPA | Peracetato de tert-butila |
| TMS | Tetrametilsilano |
| TPP | Tetrafenilporfirina |
| UN COMTRADE | <i>United Nations Commodity Trade Statistics Database</i> |

SIMBOLOS DE FLUXO



LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| TABELA 1 – Otimização das reações de modo one-pot utilizando Azul de metileno como fotossensibilizador | 38 |
| TABELA 2 - Otimização das reações de modo one-pot utilizando TPP como fotossensibilizador..... | 40 |
| TABELA 3 – Resultados obtidos na transposição da etapa de foto-oxigenação | 48 |
| TABELA 4 – Otimização da etapa de rearranjo de Schenck | 51 |
| TABELA 5 – Otimização da reação telescopada | 55 |
| TABELA 6 – Resultados obtidos no Escalonamento. | 59 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| FIGURA 1.1: <i>Citrus sinensis</i> | 1 |
| FIGURA 1.2: a) Quantidade de óleos essenciais, resinoides, entre outros, exportados de 2020 a 2024. b) Valor do kg médio dos óleos essenciais, resinoides, entre outros, exportados de 2020 a 2024..... | 2 |
| FIGURA 1.3: Estrutura da (+)-nootkatona (1) | 3 |
| FIGURA 1.4: <i>Calliptropsis Nootkatensis</i> | 3 |
| FIGURA 1.5: a) <i>Aedes aegypti</i> ; b) <i>Amblyomma americanum</i> | 4 |
| FIGURA 1.6: a) <i>Citrus paradisi</i> . b) <i>Cyperus articulatus</i> . c) <i>Alpinia oxyphylla</i> . d) <i>Cyperus rotundus</i> | 5 |
| FIGURA 1.7: Oxidação do (+)-valenceno (2) | 6 |
| FIGURA 1.8: Comparação da relação área/volume..... | 14 |
| FIGURA 1.9: a) Reator tube-in-tube b) Estrutura do reator..... | 16 |
| FIGURA 1.10: Constituição de um <i>Setup</i> de fluxo contínuo..... | 18 |
| FIGURA 1.11: a) Bomba de seringa; b) bomba peristáltica; c) bomba de pistão; d) bomba de seringa de alta pressão..... | 18 |
| FIGURA 1.12: a) misturadores estáticos; b) misturador dinâmico..... | 19 |
| FIGURA 1.13: a) <i>Mass flow controller</i> (MFC); b) separação entre mistura reacional e gás..... | 19 |
| FIGURA 1.14: a) reator microchip; b) reator tubular; c) coluna empacotada..... | 20 |
| FIGURA 1.15: Reguladores de pressão de 2,8 a 34 bar..... | 21 |
| FIGURA 1.16: a) Espectrofotômetro UV. b) RMN de bancada. c) membrana de extração líquido/líquido | 21 |
| FIGURA 1.17: a) Orbital molecular do oxigênio triplete ($^3\text{O}_2$) b) Orbital molecular do oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$)..... | 22 |
| FIGURA 1.18: Reações do oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$)..... | 23 |
| FIGURA 3.1: Reator em funcionamento..... | 32 |
| FIGURA 3.2: Visão superior do reator com o copo interno..... | 33 |
| FIGURA 3.3: a) Visão frontal do corpo do reator. b) Visão superior do corpo do reator. | 34 |
| FIGURA 3.4: Tampa..... | 34 |
| FIGURA 3.5: Copo..... | 35 |
| Figura 3.6: a) Módulo em funcionamento. b) sistema de lente convergente com ângulo. c) LED 20W. d) microventilador. e) dissipador de alumínio..... | 36 |
| FIGURA 3.7: <i>Setup</i> de foto-oxidação..... | 46 |

| | |
|---|----|
| FIGURA 3.8: <i>Setup</i> de foto-oxidação + rearranjo de Schenck..... | 50 |
| FIGURA 3.9: <i>Setup</i> telescopado..... | 53 |
| FIGURA 3.10 – <i>Setup</i> telescopado para escalonamento | 56 |
| FIGURA 3.11: <i>Setup</i> de escalonamento da etapa de foto-oxidação + rearranjo de Schenck..... | 58 |
| FIGURA 5.1: Visualização da curva de calibração..... | 63 |
| FIGURA 6.1: Cromatograma do meio reacional mostrando dodecano (14.560), (+)-Valenceno (2) (20.588) e (+)-Nootkatona 1 (25.782). | 68 |
| FIGURA 6.2: Espectro de 1 obtido pelo GC-MS..... | 68 |

LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|---|----|
| ESQUEMA 1.1: Protocolo de semissíntese de (+)-nootkatona (1) de Hunter..... | 6 |
| ESQUEMA 1.2: Protocolo da semissíntese de (+)-nootkatona de Dauben e colaboradores..... | 7 |
| ESQUEMA 1.3: Protocolo de semissíntese de (+)-nootkatona (1) de Wilson e colaboradores..... | 7 |
| ESQUEMA 1.4: Protocolo de semissíntese de (+)-nootkatona (1) de Silvestre e Salvador..... | 8 |
| ESQUEMA 1.5: Protocolo de semissíntese de (+)-nootkatona (1) de Guerra e colaboradores..... | 8 |
| ESQUEMA 1.6: a) Protocolo via escura de semissíntese de (+)-nootkatona (1) de Nardello-Rataj e colaboradores. b) Protocolo via foto-oxidação de semissíntese de (+)-nootkatona (1) de Nardello-Rataj e colaboradores..... | 9 |
| ESQUEMA 1.7: Protocolo de semissíntese de (+)-nootkatona (1) de Baran e colaboradores | 10 |
| ESQUEMA 1.8: Protocolo de semissíntese de (+)-nootkatona (1) de Wang e colaboradores..... | 10 |
| ESQUEMA 1.9: Protocolo de semissíntese de (+)-nootkatona (1) de El Houssame e colaboradores..... | 11 |
| ESQUEMA 1.10: Protocolo de semissíntese de (+)-nootkatona (1) de Jiu wu e colaboradores..... | 11 |
| ESQUEMA 1.11: Protocolo de semissíntese de (+)-nootkatona (1) de Ortega e colaboradores..... | 12 |
| ESQUEMA 1.12: Protocolo de semissíntese de (+)-nootkatona (1) de Tang e colaboradores..... | 12 |
| ESQUEMA 1.13: Comparação da eficiência de transferência de calor entre os regimes de batelada e fluxo..... | 15 |
| ESQUEMA 1.14: Comparação entre reações fotoquímicas em batelada e em fluxo...17 | |
| ESQUEMA 1.15: Mecanismo de formação de oxigênio singlete (1O_2)..... | 23 |
| ESQUEMA 1.16: Foto-oxigenação do α -terpineno (17) e citronelol (18)..... | 24 |
| ESQUEMA 1.17: protocolo de oxidação de dienos desenvolvido no LQBO..... | 25 |
| ESQUEMA 1.18: Protocolo de foto-oxigenação sem solvente..... | 26 |
| ESQUEMA 1.19: Protocolo de oxidação de pinenos para obtenção de pinocarvonas e pinocarveóis desenvolvido no LQBO..... | 27 |
| ESQUEMA 1.20: Protocolo de oxidação de aminotienopiridinonas para obtenção de iminotienopiridinonas desenvolvido por Wipf e colaboradores..... | 28 |
| ESQUEMA 1.21: Semissíntese da artemisinina..... | 29 |

| | |
|--|----|
| ESQUEMA 2.1: Proposta de desenvolvimento de processo para a síntese da (+)-nootkatona (1) a partir do (+)-valenceno (2)..... | 31 |
| ESQUEMA 3.1: Mecanismo proposto para a semissíntese de (+)-nootkatona (1).... | 37 |
| ESQUEMA 3.2: <i>Setup</i> para a semissíntese telescópada de (+)-nootkatona (1)..... | 44 |
| ESQUEMA 3.3- Processo de transposição para o regime de fluxo contínuo..... | 45 |
| ESQUEMA 3.4: <i>Setup</i> telescópado para o escalonamento..... | 56 |

RESUMO

ESTUDOS SOBRE A SÍNTESE DA (+)-NOOTKATONA A PARTIR DE (+)-VALENCENO UTILIZANDO-SE FOTO-OXIGENAÇÕES EM REGIME DE FLUXO CONTÍNUO. Neste trabalho foi desenvolvida a semissíntese da (+)-Nootkatona, um produto natural de alto valor agregado pertencente à família dos terpenos e que é utilizado na indústria de flavorizantes, fragrâncias e cosméticos. A semissíntese foi realizada por meio de uma reação de foto-oxigenação do (+)-valenceno de origem natural, seguida de rearranjo de Schenck, acetilação e eliminação de HOAc para render a (+)-nootkatona; a rota de semissíntese foi desenvolvida em ambos os regimes de batelada e fluxo contínuo. No regime de batelada, nas condições otimizadas para todas as etapas sequenciais, a (+)-nootkatona foi obtida com 45% de rendimento global após isolamento (4 etapas, 82% por etapa). A transposição para o regime de fluxo contínuo foi realizada gradativamente, etapa por etapa, almejando-se a telescopagem do maior número possível de etapas. Nas condições em que a foto-oxidação foi realizada em regime de fluxo contínuo e as demais etapas em batelada, a (+)-nootkatona foi obtida com 40% de rendimento. Na sequência, foi acoplado um reator tubular de aço para transposição e telescopagem da etapa de rearranjo, obtendo-se a (+)-nootkatona 35% de rendimento. Por fim, foi acoplado um novo reator de aço tubular para realização e telescopagem da etapa de acetilação e eliminação, obtendo-se a (+)-nootkatona com 30% de rendimento (*setup* completamente telescopado). No entanto, não foi possível realizar o escalonamento deste processo utilizando-se o *setup* completamente telescopado devido a problemas técnicos no setor da última etapa da telescopagem. Desta forma, foi realizado o escalonamento da condição em que as etapas de foto-oxigenação e rearranjo de Schenck foram operacionalizadas em regime de fluxo contínuo e as etapas de acetilação/eliminação foram feitas em batelada. Nestas condições foram obtidos 1,2 g de (+)-nootkatona com 27% de rendimento global e isolado (2 etapas em fluxo e 2 etapas em batelada, 72% por etapa).

ABSTRACT

STUDIES ON THE SYNTHESIS OF (+)-NOOTKATONE FROM (+)-VALENCENE USING CONTINUOUS FLOW PHOTO-OXYGENATION. In this work, the semi-synthesis of (+)-Nootkatone was developed. (+)-Nootkatone is a high-value-added natural product from the terpene family and is used in the flavor, fragrance, and cosmetics industries. The semi-synthesis was carried out through a photooxygenation reaction of naturally sourced (+)-valencene, followed by a Schenck rearrangement, acetylation, and HOAc elimination to afford (+)-nootkatone; the semi-synthetic route was developed in both batch and continuous-flow regimes. In batch, under optimized conditions for all sequential steps, (+)-nootkatone was obtained in 45% overall isolated yield (4 steps, 82% per step). The transition to continuous flow was performed gradually, step by step, aiming at telescoping as much as possible. Under conditions in which photo-oxygenation was carried out in continuous flow, and the remaining steps in batch, (+)-nootkatone was obtained in 40% yield. Subsequently, a tubular steel reactor was attached for the transposition and telescoping of the rearrangement step, affording (+)-nootkatone in 35% yield. Finally, a new tubular stainless-steel reactor was attached to the setup for telescoping the acetylation and elimination steps, yielding (+)-nootkatone in 30% yield (fully telescoped setup). However, it was not possible to scale up this last process using the fully telescoped setup due to technical issues in the final setup stage. Therefore, scale-up was performed using the configuration in which the photooxygenation and Schenck rearrangement steps were operated under continuous flow, while the acetylation/elimination steps were conducted in batch. Under these conditions, 1.2 g of (+)-nootkatone was obtained in 27% overall isolated yield (2 steps in flow and 2 steps in batch, 72% per step).

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 Produtos Naturais e o Setor de Fragrâncias e Flavorizantes..... | 1 |
| 1.2 Nootkatona..... | 3 |
| 1.3 Rotas Semissintéticas para obtenção da (+)-Nootkatona (1)..... | 6 |
| 1.4 Reações em Fluxo Contínuo..... | 13 |
| 1.4.1 Vantagens | 13 |
| 1.4.2 Equipamentos | 17 |
| 1.5 Oxigênio Molecular | 21 |
| 1.5.1 Formação de Oxigênio Singlete | 21 |
| 1.5.2 Foto-oxidações por oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) em regime de Fluxo Contínuo | 24 |
| 2. OBJETIVOS | 30 |
| Plano de Pesquisa..... | 31 |
| 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 32 |
| 3.1 Construção do fotorreator para as reações em batelada..... | 32 |
| 3.2 Síntese da (+)-Nootkatona (1) em batelada..... | 36 |
| 3.3 – Transposição para Fluxo Contínuo | 44 |
| 3.3.1 – Transposição da Etapa de Foto-oxigenação | 46 |
| 3.3.2 - Transposição da etapa de foto-oxigenação + rearranjo de Schenck para regime de fluxo..... | 49 |
| 3.3.3 Telescopagem da última etapa da semissíntese da (+)-nootkatona (1) | 52 |
| 3.3.4 Escalonamento | 55 |
| 4. CONCLUSÃO | 60 |
| 5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS | 62 |
| 5.1 Materiais e Métodos..... | 62 |
| 5.2 Curva de Calibração | 62 |
| 5.3 Protocolos Experimentais | 64 |

| | |
|---|-----------|
| 5.3.1 Síntese <i>one-pot</i> da (+)-Nootkatona (1) em batelada | 64 |
| 5.3.2 Síntese da (+)-Nootkatona (1) com etapa de foto-oxigenação em fluxo ... | 65 |
| 5.3.3 Síntese da (+)-Nootkatona (1) com etapa de foto-oxidação e rearranjo de Schenck em fluxo | 65 |
| 5.3.4 Síntese da (+)-Nootkatona (1) Telescopada..... | 67 |
| 6. CROMATOGRAMAS E ESPECTROS..... | 68 |
| 7. REFERÊNCIAS | 75 |

1. INTRODUÇÃO

1.1 Produtos Naturais e o Setor de Fragrâncias e Flavorizantes

Os produtos naturais são historicamente parte importante do desenvolvimento humano. Eles são definidos como compostos orgânicos produzidos por seres vivos,¹ e são essenciais para o desenvolvimento atual, uma vez possuem propriedades tão variadas e únicas que são presentes em diversos ramos da indústria mundial¹. Muitos produtos naturais têm sido base para o desenvolvimento para a indústria farmacêutica², de alimentos e de cosméticos³.

Dentre a indústria de alimentos e cosméticos, o setor de fragrâncias e flavorizantes se destaca. Este setor de química fina depende da complexidade olfativa e gustativa apresentada pelos óleos essenciais e derivados sintéticos. Estima-se que o setor esteja avaliado em US\$ 39,9 bilhões em 2025 e tenha previsão de alcançar US\$ 50,6 bilhões em 2030, com Taxa de Crescimento Anual Composta (CAGR) positiva de 4,87%⁴. O Brasil tem papel de destaque na produção de matéria-prima de fragrâncias cítricas, sendo o maior produtor de óleo essencial de laranja⁵, principalmente da *Citrus sinensis* (FIGURA 1.1).



FIGURA 1.1: *Citrus sinensis* (Imagem de Forest & Kim Starr, 2007)⁶

Segundo a base de dados estatísticos de comércio internacional UN COMTRADE (*United Nations Commodity Trade Statistics Database*)⁷, de 2020 a 2024, o Brasil, em termos de volume, foi o maior exportador de óleos essenciais, resinoides, entre outros, do mundo (FIGURA 1.2a). Entretanto, conforme mostrado na FIGURA 1.2b, a comparação entre o valor dos insumos exportados pelo Brasil e o de outros

países mostra que os óleos essenciais importados apresentam menor valor médio quando comparados aos de outros países. Isso sugere que alguns países que compram esses insumos, após processamento, purificação ou transformações químicas, revendem esses produtos com alto valor agregado⁸. Além disso, sabendo-se da enorme diversidade biológica encontrada no Brasil, tal constatação expõe que o Brasil pode não estar explorando todo seu potencial na venda de produtos de alto valor agregado.

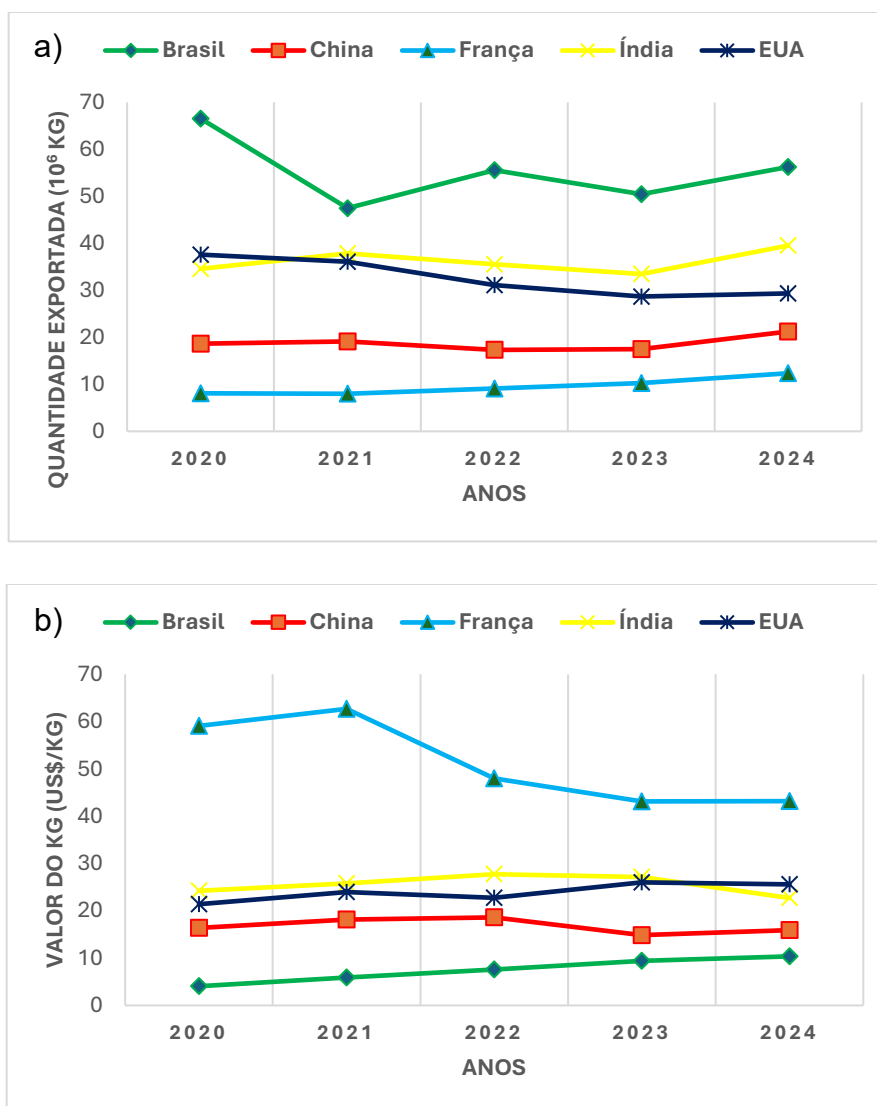


FIGURA 1.2: a) Quantidade de óleos essenciais, resinoides, entre outros, exportados de 2020 a 2024. b) Valor do kg médio dos óleos essenciais, resinoides, entre outros, exportados de 2020 a 2024⁷

Ao longo dos anos, é possível observar, em campanhas de marketing de empresas, em prateleiras de supermercado, farmácias e em lojas digitais, um crescente número de produtos que destacam ser utilizados, na sua composição,

produtos naturais, insumos obtidos de modo sustentável ou formulações simplificadas⁹. Nesse sentido, a (+)-Nootkatona (1) (FIGURA 1.3) é um dos ingredientes de alto valor agregado com grande potencial mercadológico dado que é um produto natural que têm se destacado por sua versatilidade no ramo industrial, sendo utilizada tanto para a indústria de fragrâncias e flavorizantes, quanto na indústria de cosméticos, e possui propriedades recentemente descobertas que potencializam seu uso em outras áreas industriais. Sua história, propriedades, obtenção, dentre outras informações, serão expostas no tópico seguinte.

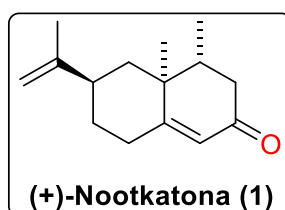


FIGURA 1.3: Estrutura da (+)-nootkatona (1).

1.2 Nootkatona

Em 1962, Holger Erdtman e Yoshiyuki Hirose, do Royal Institute of Technology de Estocolmo, isolaram pela primeira vez a (+)-Nootkatona (1).¹⁰ O isolamento deste produto natural foi feito durante estudos que tinham como objetivo investigar os constituintes do cerne do cipreste de Nootka (*Calliptropis Nootkatensis*) (FIGURA 1.4), uma madeira muito valorizada devido a sua dureza e resistência a insetos e fungos. Posteriormente, teve sua estrutura elucidada por William D. MacLeod, do laboratório Fruit and Vegetable Chemistry Laboratory em Pasadena, no ano de 1964¹¹.



FIGURA 1.4: *Calliptropis nootkatensis* (imagem de Crusier, 2009)¹².

A (+)-Nootkatona (**1**) é um composto natural, pertencente à classe dos terpenos. É o sesquiterpenóide responsável pelo aroma característico da toranja, tendo um limiar de percepção no ar de apenas 30 ppm e baixo limiar de sabor, na casa de 1 ppm em água¹³. Tais características fizeram com que, após ser reconhecida como segura pela Flavor and Extract Manufacturers Association (FEMA)¹⁴ ela se tornasse ingrediente importante para a indústria de fragrâncias e sabores.

Além das propriedades já citadas, a (+)-nootkatona (**1**) demonstrou atividade inseticida contra o mosquito *Aedes aegypti* (FIGURA 1.5a), o carrapato *Amblyomma americanum* (FIGURA 1.5b), dentre outros insetos vetores de doenças, sendo registrada em 2020 na Environmental Protection Agency (EPA) dos Estados Unidos como ingrediente ativo para formulação de inseticidas e repelentes¹⁰. Também é interessante ressaltar que foram realizados estudos visando identificar possíveis atividades farmacológicas. Nestes estudos, (+)-nootkatona (**1**) apresentou propriedades antivirais¹⁵, anti-inflamatórias¹⁶, neuroprotetoras¹⁷, hepatoprotetoras¹⁸, dentre outras.

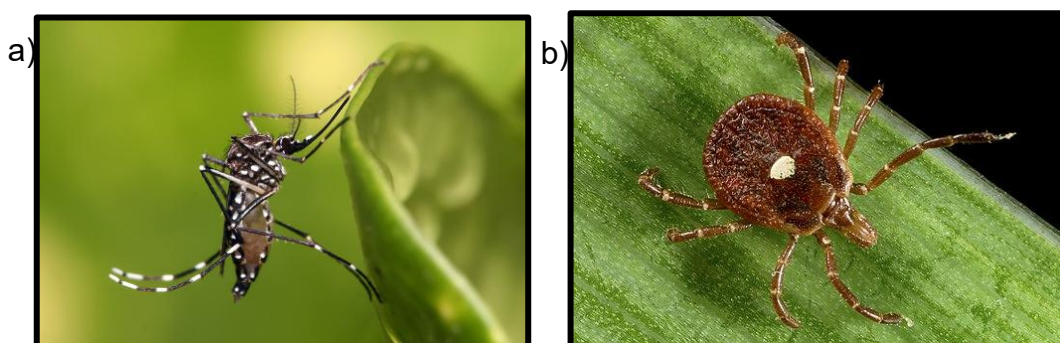


FIGURA 1.5: a) *Aedes aegypti* (Kmaluhia, 2019)¹⁹; b) *Amblyomma americanum* (James Gathany/CDC, 2019)²⁰

Como é possível observar, a (+)-nootkatona (**1**) possui muitas propriedades que a tornam um composto de alta relevância, versatilidade e demanda. Entretanto, sua versatilidade esbarra em sua difícil obtenção por meios naturais, mesmo sendo um composto que pode ser encontrado em muitas plantas além do cipreste de Nootka e toranja (FIGURA 1.6). No caso da toranja, são obtidos 0,1 g de (+)-nootkatona (**1**) por fruto²¹. Considerando que o peso médio de uma toranja é de 200 g, para se obter 1 kg de (+)-nootkatona (**1**) são necessários 2000 kg ou duas toneladas de toranja²¹. Assim sendo, seu baixo teor, a dificuldade e o alto custo de purificação a partir da mistura obtida da fruta fazem com que seu custo chegue a \$4.000/kg. Desse modo,

desenvolver rotas sintéticas para a produção desse produto de alto valor agregado é fundamental para conseguir atender à demanda industrial.

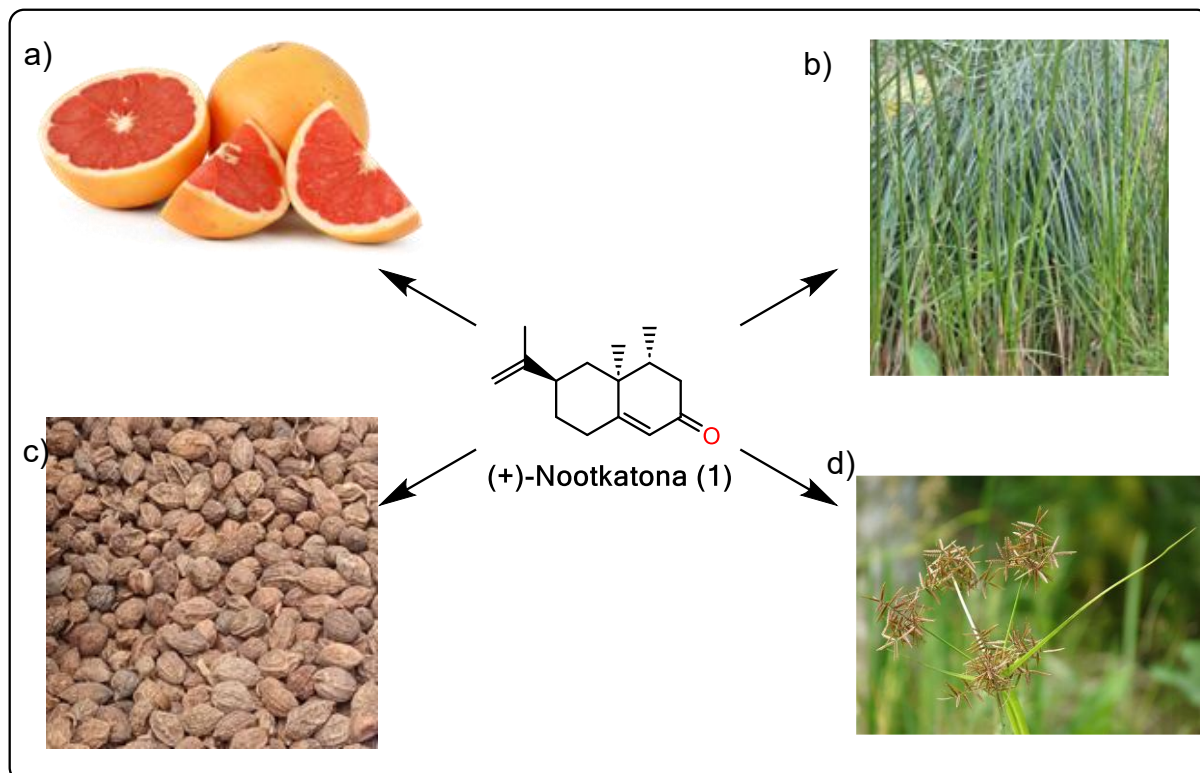


FIGURA 1.6: a) *Citrus paradisi* (Kattebelletje, 2021)²². b) *Cyperus articulatus* (Dick Culbert, 2011)²³. c) *Alpinia oxyphylla* (Zeybek, 2017)²⁴. d) *Cyperus rotundus* (J.M. Garg, 2013)²⁵

Desde seu descobrimento, diversas rotas sintéticas foram publicadas na literatura. De modo geral, elas possuem muitas etapas reacionais, tornando sua síntese em escala industrial desinteressante. Entretanto, diante dessas limitações, rotas semissintéticas vêm sendo desenvolvidas e publicadas partindo-se do (+)-valenceno (**2**) (FIGURA 1.7), um composto natural de maior biodisponibilidade e que guarda grande similaridade estrutural em relação à (+)-nootkatona (**1**). Ele também é utilizado como aditivo alimentar e é obtido de forma acessível através da extração e destilação de frutas cítricas, por exemplo, da laranja valência, sendo produzidas cerca de 15 toneladas por ano²⁶. Ele possui o mesmo esqueleto e configuração dos centros estereogênicos, sendo necessária apenas uma oxidação alílica para obtenção da (+)-nootkatona (**1**)¹⁰ (FIGURA 1.7). Assim sendo, o (+)-valenceno (**2**) se mostra como material de partida adequado para protocolos de obtenção de (+)-nootkatona (**1**).

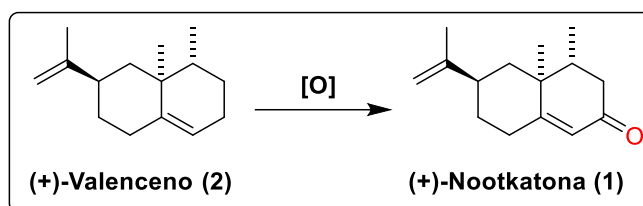
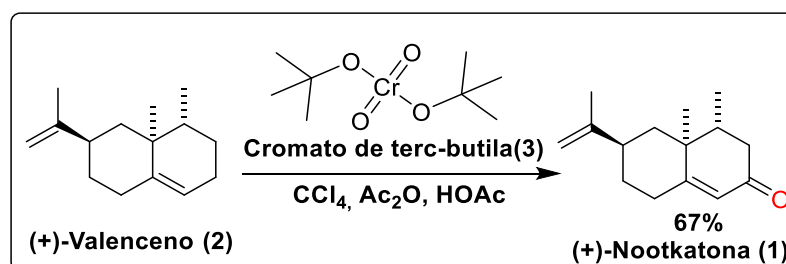


FIGURA 1.7: Oxidação do (+)-valenceno (2).

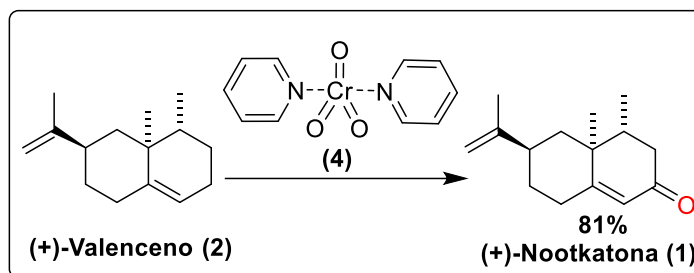
1.3 Rotas Semissintéticas para obtenção da (+)-Nootkatona (1)

A primeira semissíntese da (+)-nootkatona(1) a partir do (+)-valenceno (2) foi reportada por Hunter²⁷ em 1965. O uso de cromato de *terc*-butila (3) numa solução de tetracloreto de carbono, anidrido acético e ácido acético promoveu uma oxidação alílica fornecendo o produto (+)-nootkatona (1 com 67% de rendimento (ESQUEMA 1.1). Embora seja o primeiro protocolo, ele utiliza reagentes metálicos altamente tóxicos e carcinogênicos (complexo de cromo VI) em quantidades estequiométricas.



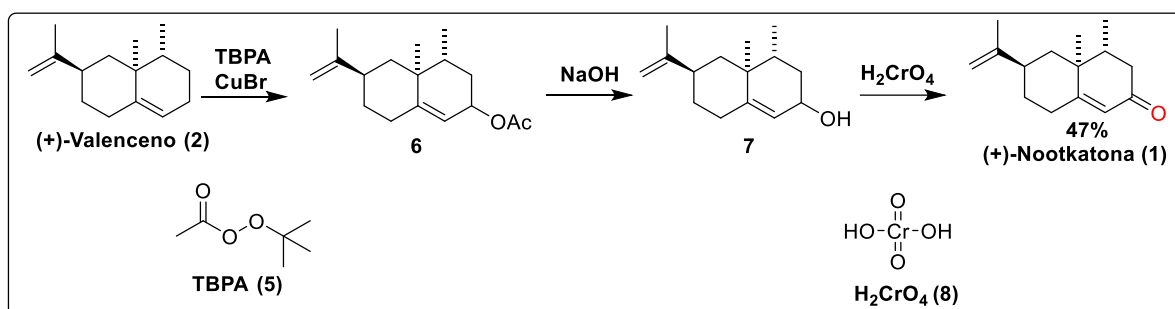
ESQUEMA 1.1: Protocolo de semissíntese de (+)-nootkatona (1) de Hunter²⁷.

Em 1969, William G. Dauben²⁸ e colaboradores desenvolveram um protocolo de oxidação alílica de olefinas, sendo uma das olefinas o (+)-valenceno (2), utilizando-se do complexo de trióxido de cromo (VI)-piridina (4) em diclorometano (reagente de Collins). Esse protocolo forneceu (+)-nootkatona (1) com 81% de rendimento, mas ainda utiliza complexos de cromo (IV) (ESQUEMA 1.2).



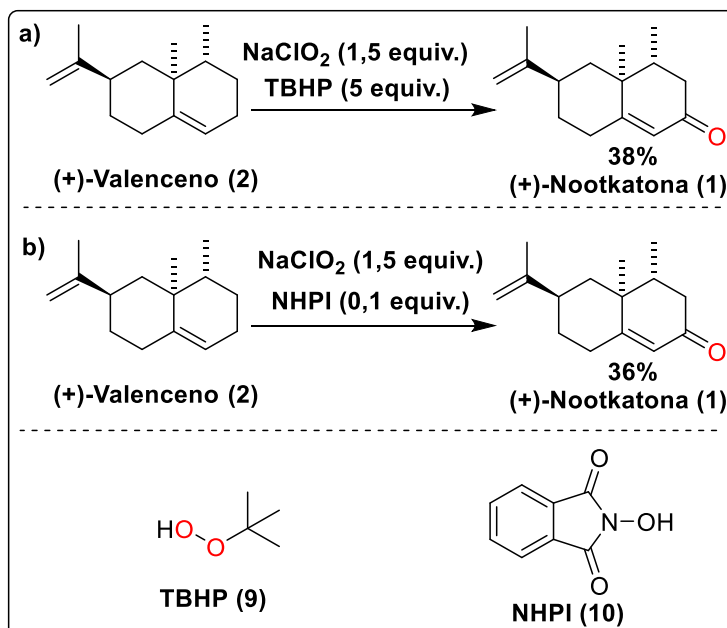
ESQUEMA 1.2: Protocolo da semissíntese de (+)-nootkatona de Dauben e colaboradores²⁸.

Em 1978, Charles W. Wilson e colaboradores²⁹ desenvolveram um protocolo de 3 etapas para obtenção de (+)-nootkatona (1). Primeiramente, a reação entre o (+)-valenceno (2), peracetato de *terc*-butila (TBPA, 5) e brometo de cobre (CuBr) leva à formação do éster 6, que sofre hidrólise para formação do álcool 7. Em seguida, 7 é oxidado com ácido crômico (H₂CrO₄, 8) para formação da cetona sesquiterpênica com 47% de rendimento global (ESQUEMA 1.3).



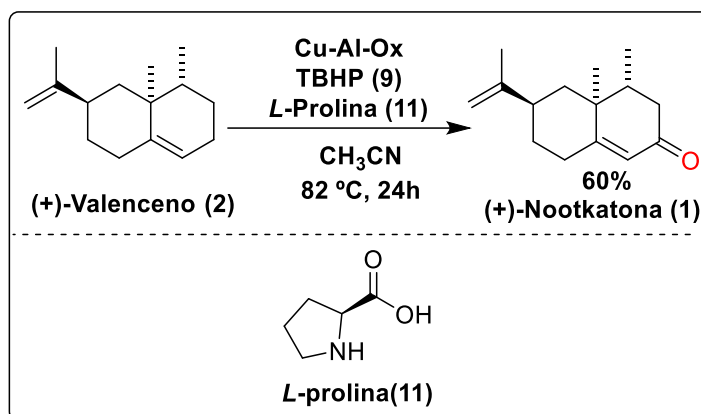
ESQUEMA 1.3: Protocolo de semissíntese de (+)-nootkatona (1) de Wilson e colaboradores²⁹.

Com intuito de realizar oxidações alílicas e benzílicas sem utilização de reagentes metálicos, Silvestre e Salvador³⁰ relataram a oxidação do (+)-valenceno (2) para (+)-nootkatona (1) utilizando 1,2 equivalentes de clorito de sódio (NaClO₂) e 5 equivalentes de hidroperóxido de *terc*-butila (TBHP, 9), fornecendo (1) com 38% de rendimento (ESQUEMA 1.4a). Ainda nessa mesma publicação, os autores relatam que a mesma oxidação pode ser realizada utilizando 1,5 equivalentes de clorito de sódio (NaClO₂) e 0,1 equivalentes de *N*-hidroxiftalimida (NHPI), fornecendo (+)-nootkatona (1) com 36% de rendimento (ESQUEMA 1.4b). Contudo, clorito de sódio é um agente oxidante muito forte, corrosivo e explosivo.



ESQUEMA 1.4: Protocolo de semissíntese de (+)-nootkatona (1) de Silvestre e Salvador³⁰.

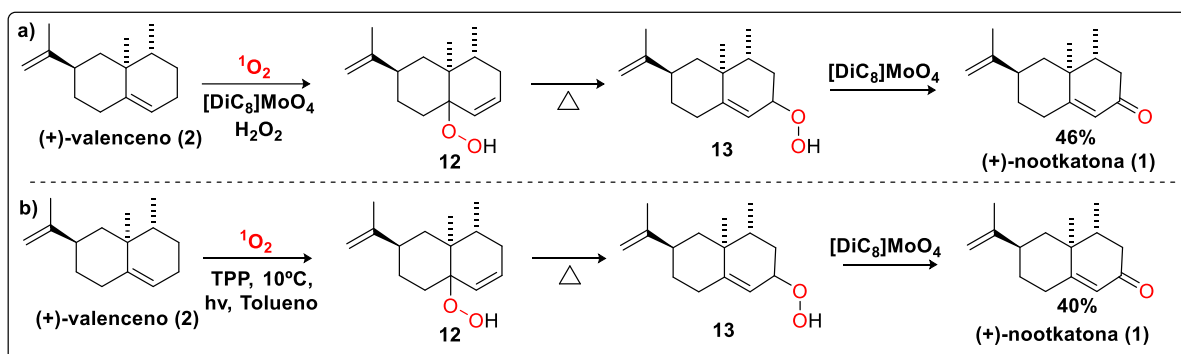
Guerra e colaboradores³¹ reportaram em 2014 o uso do óxido misto de cobre e alumínio como catalisador (Cu-Al-Ox) em reações de oxidação alílica de alcenos. O uso do catalisador misto de cobre e alumínio (60 mol%), *L*-prolina (1 equiv., 11), TBHP (4,5 equiv., 9) na oxidação do (+)-valenceno (2) forneceu (+)-nootkatona (1) com 60% de rendimento (ESQUEMA 1.5).



ESQUEMA 1.5: Protocolo de semissíntese de (+)-nootkatona (1) de Guerra e colaboradores³¹.

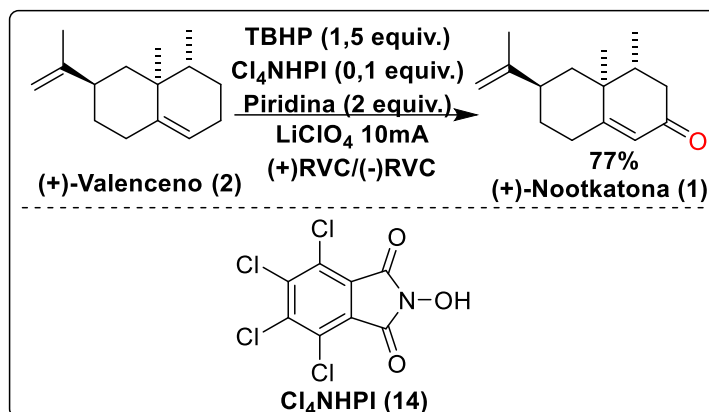
Em 2016, Nardello-Rataj e colaboradores³² reportaram o uso de oxigênio singlete gerado por via escura para oxidação do (+)-valenceno (2). Primeiramente, o

(+)-valenceno (**2**) reage com oxigênio singlete gerado pela reação entre peróxido de hidrogênio e o catalisador bis(dimetildioctil) amônio molibdato ($[\text{DiC}_8]_2\text{MoO}_4$), formando o hidroperóxido **12** que sofre rearranjo de Schenck. Em sequência, o hidroperóxido **13** resultante do rearranjo é convertido pelo catalisador de molibdênio em cetona, fornecendo (+)-nootkatona (**1**) com rendimento global de 46% (ESQUEMA 1.6 a). No entanto, esse protocolo utiliza reagente metálico ($[\text{DiC}_8]_2\text{MoO}_4$). Na mesma publicação também é relatada a oxidação do (+)-valenceno (**2**) utilizando oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) gerado fotoquimicamente pelo fotossensibilizador tetrafenilporfirina (TPP). Em sequência, o intermediário **8** reage com o $[\text{DiC}_8]_2\text{MoO}_4$ para formar **1** com 40% de rendimento global (ESQUEMA 1.6 b). É importante ressaltar que em todo este trabalho os estudos foram desenvolvidos em escalas de poucos miligramas em tubos de RMN inclusive.



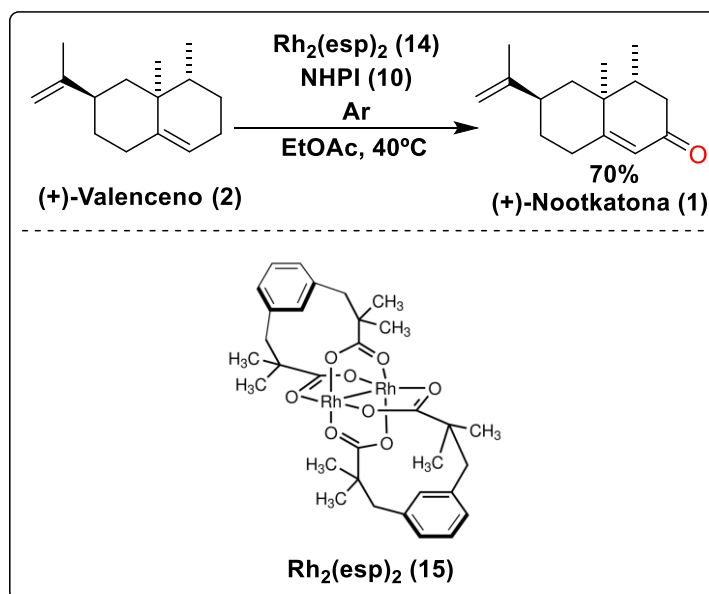
ESQUEMA 1.6: a) Protocolo via escura de semissíntese de (+)-nootkatona (**1**) de Nardello-Rataj e colaboradores. b) Protocolo via foto-oxidação de semissíntese de (+)-nootkatona (**1**) de Nardello-Rataj e colaboradores³².

No mesmo ano, Baran e colaboradores³³ reportaram uma metodologia eletroquímica para oxidação alílica utilizando (+)-valenceno (**2**) como substrato modelo. Foram usados eletrodos de carbono vítreo reticulado (RVC), 10 mA de corrente, 5 equivalentes de TBHP, 0,2 equivalentes de *N*-hidroxiftalimida tetraclorada (Cl_4NHPI , **14**) e 2 equivalentes de piridina para se obter **1** com 77% de rendimento (ESQUEMA 1.7).



ESQUEMA 1.7: Protocolo de semissíntese de (+)-nootkatona (1) de Baran e colaboradores³³.

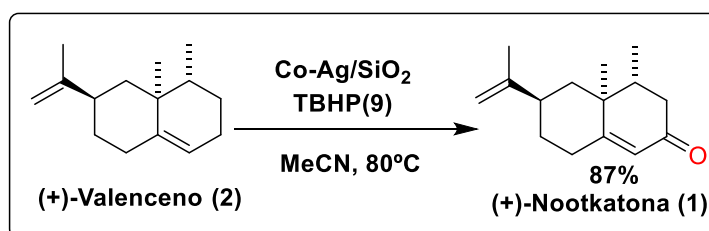
Buscando desenvolver uma metodologia de oxidação alílica e benzílica aeróbica, ou seja, que utilizasse o O₂ do ar atmosférico, Wang e colaboradores³⁴ reportaram o uso do catalisador bis[ródio(ácido $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ - tetrametil-1,3-benzenodipropiônico)] (Rh₂(esp)₂, **15**), NHPI (10) e ar atmosférico em 2019. O protocolo forneceu **1** com 70% de rendimento (ESQUEMA 1.8). É interessante ressaltar que nesse trabalho foi realizado um escalonamento para outros substratos para escala de até 100g, entretanto, não para (+)-nootkatona (1).



ESQUEMA 1.8: Protocolo de semissíntese de (+)-nootkatona (1) de Wang e colaboradores³⁴.

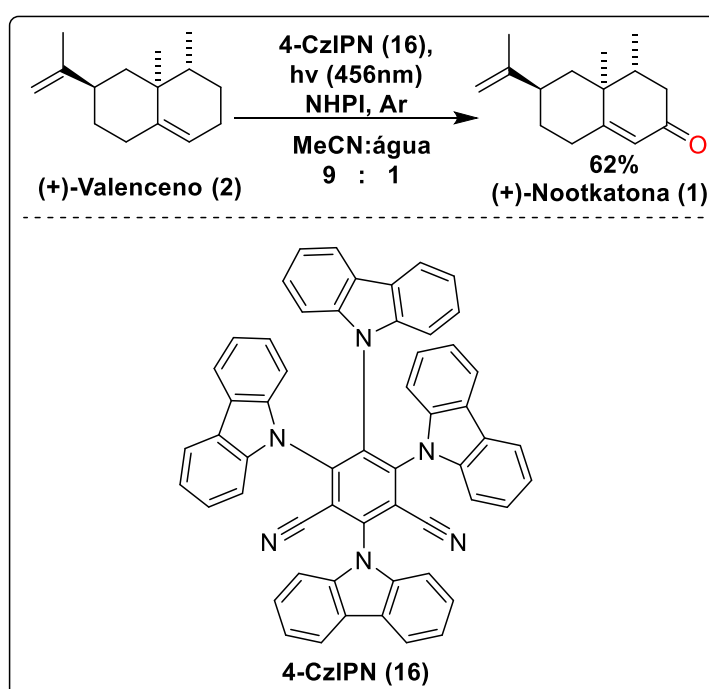
Em 2020, El Houssame e colaboradores³⁵ reportaram o uso do catalisador heterogêneo bimetálico de prata e cobalto suportado em sílica (Co-Ag/SiO₂) para

oxidações alílicas de terpenos, sendo um dos terpenos selecionados, o (+)-valenceno (**2**). A reação com Co-Ag/SiO₂, TBHP (**9**) em acetonitrila (MeCN) forneceu **1** com 87% de rendimento (ESQUEMA 1.9).



ESQUEMA 1.9: Protocolo de semissíntese de (+)-nootkatona (**1**) de El Houssame e colaboradores³⁵.

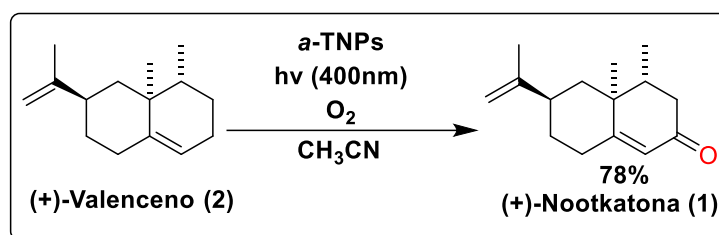
Em 2022, Jiu Wu e colaboradores³⁶ relataram a oxidação também aeróbia de (+)-valenceno (**2**) para (+)-nootkatona (**1**) por reação fotoquímica. Foram utilizados o fotocatalisador 2,4,5,6-tetrakis(carbazol-9-il)isofталonitrila (4-CzIPN), *N*-hidroxiftalimida (NHPI) e ar atmosférico numa mistura 9:1 de MeCN/água, sendo obtido **1** com 62% de rendimento (ESQUEMA 1.10).



ESQUEMA 1.10: Protocolo de semissíntese de (+)-nootkatona (**1**) de Jiu wu e colaboradores³⁶.

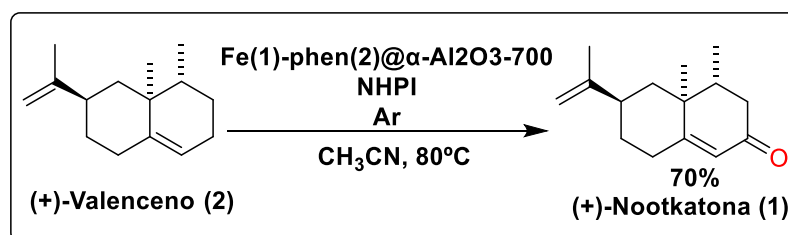
Em 2023, Ortega e colaboradores³⁷ realizaram um estudo sobre o efeito da morfologia e propriedades óticas de nanotubos e nanopartículas modificadas de dióxido de titânio com *p*-fenilenodiamina (*a*-TNPs) na oxidação do (+)-valenceno (**2**).

No estudo do mecanismo reacional, o uso de α -TNPs como fotocatalisador, oxigênio molecular e ácido fórmico forneceu (+)-nootkatona (**1**) com 78% de rendimento (ESQUEMA 1.11).



ESQUEMA 1.11: Protocolo de semissíntese de (+)-nootkatona (**1**) de Ortega e colaboradores³⁷.

Recentemente, Tang e colaboradores³⁸ desenvolveram uma metodologia de oxidação alílica aeróbica com um catalisador heterogêneo de ferro, o Fe(1)-phen(2)@ α -Al₂O₃-700. A utilização de Fe(1)-phen(2)@ α -Al₂O₃-700, NHPI em acetonitrila forneceu **1** com 75% de rendimento (ESQUEMA 1.12).



ESQUEMA 1.12: Protocolo de semissíntese de (+)-nootkatona (**1**) de Tang e colaboradores³⁸.

De modo geral, foi possível observar que os protocolos de oxidação do (+)-valenceno (**2**) para obtenção da (+)-nootkatona (**1**) descritos na literatura utilizam-se reagentes de metais pesados e de alta toxicidade, reagentes explosivos ou reagentes caros, tanto em etapas de oxidação ou em outras etapas que fazem parte dos protocolos. Por outro lado, o protocolo de Rataj e colaboradores³², por exemplo, se mostra interessante em abordagens industriais por utilizar agentes oxidantes verdes, no caso, oxigênio singlete (1O_2), entretanto, leva à produção de intermediários do tipo hidroperóxido, que apresentam risco de explosão, ainda mais quando processados em escala industrial. Para minimização desse problema, o uso de tecnologias contínuas pode contribuir com melhorias no processamento desses intermediários, tornando o processo mais seguro e eficiente.

É importante ressaltar que a utilização de fragrâncias como matéria-prima na elaboração de produtos de consumo teve como agente motivador a otimização dos custos dos ingredientes sintéticos de fragrâncias³⁹. Dessa forma, a adoção da química de fluxo contínuo para o processamento das reações fotoquímicas, aliada ao uso de reagentes baratos, seguros e abundantes, pode contribuir significativamente para a redução dos custos de produção de insumos e, conseqüentemente, para a viabilização da produção industrial com segurança e eficiência em larga escala.

1.4 Reações em Fluxo Contínuo

1.4.1 Vantagens

A química de fluxo contínuo é caracterizada pelo bombeamento de reagentes por canais ou tubulações de modo ininterrupto⁴⁰. Quando comparada ao regime de batelada convencional que realiza reações em balões, a química de fluxo contínuo traz consigo vantagens como melhor transferência de massa, melhor controle de temperatura, segurança, escalonamento, automação e intensificação de processos⁴⁰⁻⁴². Como consequência dessas vantagens, cada vez mais indústrias farmacêuticas e de produtos químicos finos têm adotado a química de fluxo contínuo⁴².

Como dito acima, a química de fluxo contínuo faz a substituição de balões de vidros por reatores tubulares. A FIGURA 1.8 mostra duas figuras geométricas de mesmo volume, entretanto, com dimensões diferentes. A área de contato é maior na figura com dimensões semelhantes a um tubo, sendo enfatizada pela razão área/volume até 12 vezes maior. Conseqüentemente, essa mudança acarreta diretamente na dinâmica e na eficiência dos processos reacionais.

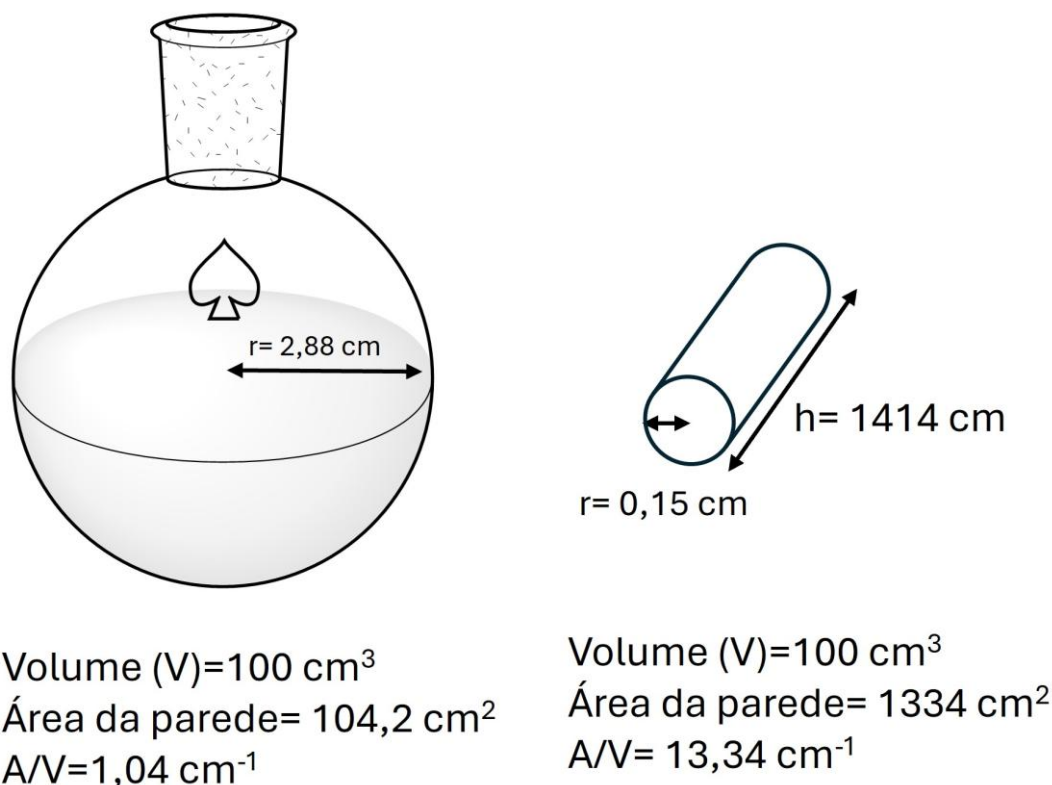
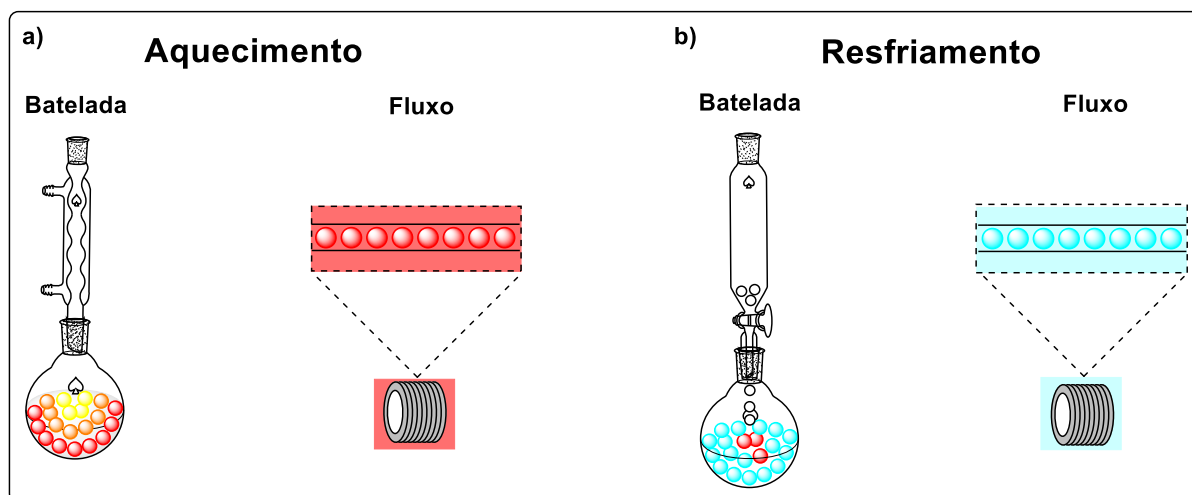


FIGURA 1.8: Comparação da relação área/volume (figura adaptada de Souza)⁴³.

Em processos de transferência de calor, o aumento da relação área/volume melhora significativamente a eficiência da transferência de calor, seja para aquecimento ou resfriamento de uma reação. No caso de reações que necessitam de aquecimento, diferentemente das reações em batelada, nas quais a temperatura nas áreas mais próximas às paredes dos balões é maior, a temperatura é distribuída uniformemente por todo o volume do reator tubular (fluxo), diminuindo a formação de pontos de maior ou menor temperatura (ESQUEMA 1.13a). No caso de reações que precisam ser resfriadas, como as reações de halogenação^{44,45}, nitração^{46,47} e organometálicas^{48,49}, a adição gota-a-gota de reagentes leva à formação de pontos quentes no regime de batelada, acarretando a formação de subprodutos. Já no regime de fluxo contínuo, a melhor eficiência da dissipação do calor previne formação de pontos quentes, diminuindo a formação de subprodutos^{42,50}(ESQUEMA 1.13b).



ESQUEMA 1.13: Comparação da eficiência de transferência de calor entre os regimes de batelada e fluxo.

O sistema de fluxo contínuo permite ainda a intensificação dos processos⁵⁰. Ele possibilita que as reações sejam realizadas pressurizadas, sejam utilizados solventes acima do ponto de ebulição, sejam realizadas reações bifásicas (gás/líquido) e sejam evitados que intermediários voláteis saiam do meio reacional. Essas vantagens proporcionam a diminuição drástica do tempo reacional^{40,50}.

Já em processos de transferência de massa, as pequenas dimensões dos tubos nos locais de mistura tornam o processo de mistura por difusão e convecção mais eficiente, demorando poucos segundos para que a mistura se torne homogênea⁵⁰. Como resultado, a velocidade das reações tende a aumentar. Vale ressaltar que pode ser necessário utilizar misturadores em reatores com dimensões maiores. A melhoria da eficiência da mistura é importante para o caso de reações multifásicas, por exemplo, em reações gás-líquido⁴². Em regime de fluxo, é possível forçar a solubilização de gases utilizando reatores *tube-in-tube* (FIGURA 1.9a). Assim como o nome sugere, esses reatores são constituídos por um tubo semipermeável (Teflon AF-2400) dentro de um tubo não permeável, como pode ser visto na FIGURA 1.9b. Esse tubo semipermeável tem a capacidade de permitir apenas a passagem do gás pela sua estrutura. Desse modo, o gás que é injetado em alta pressão no tubo não permeável passa pelo tubo semipermeável, saturando a mistura reacional. Esse tipo de reator permite a saturação de gases como oxigênio (O_2), hidrogênio (H_2), amônia (NH_3), nitrogênio (N_2), dióxido de carbono (CO_2) e monóxido de carbono (CO), com alta eficiência de saturação e segurança. Esse tipo de reator já foi utilizado para

reações de aminação^{51,52}, hidrogenação^{53,54}, foto-oxigenação⁵⁵⁻⁵⁷, metátese de olefinas⁵⁸, entre outras.

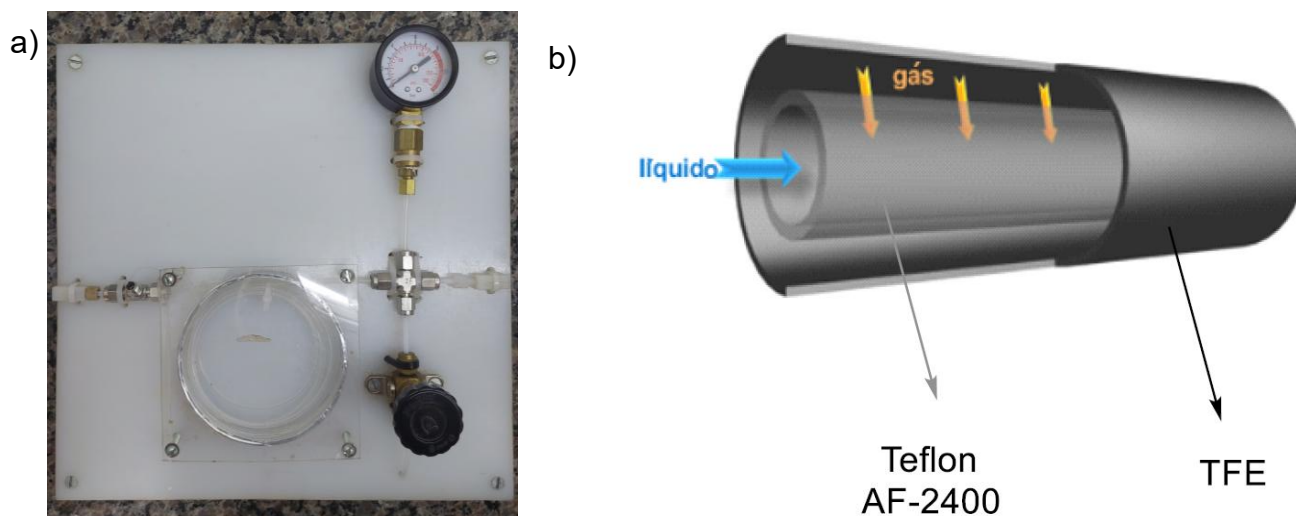


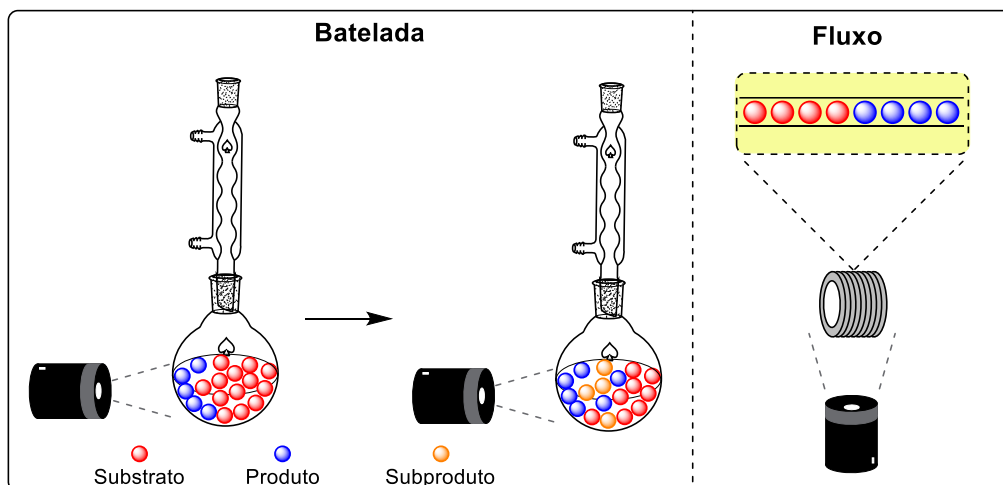
FIGURA 1.9 – a) Reator tube-in-tube. b) Estrutura do reator⁵⁹

As reações eletroquímicas também são beneficiadas em reações em fluxo contínuo. Nesse tipo de reação, os processos de oxidação e redução acontecem na superfície dos eletrodos, fazendo com que a superfície de contato seja um parâmetro importante na eficiência das reações desse modo, as reações eletroquímicas são beneficiadas pelo aumento da superfície de contato dos eletrodos e pela diminuição da distância entre eletrodos, causando a diminuição da resistência ôhmica do sistema, resultando na diminuição ou ausência de eletrólitos de suporte.

O escalonamento de reações fotoquímicas ou fotocatalisadas apresenta enorme desafio quando realizado em modo batelada. Segundo a lei de Lambert-Beer (equação 1), a transmitância da luz diminui exponencialmente à medida que a concentração ou o caminho ótico é aumentado⁴⁰. Ou seja, quanto maior o tamanho do balão reacional ou a concentração da solução, menor é a quantidade de fótons que chegam às moléculas internas do balão, ocorrendo irradiação não homogênea em todo meio reacional. Por sua vez, a falta de homogeneidade no meio reacional pode levar ao aumento do tempo reacional e à formação de subprodutos. Em fluxo contínuo, os problemas de escalonamento de reações fotoquímicas ou fotocatalisadas são facilmente resolvidos uma vez que os tubos têm diâmetros pequenos, fazendo com que a luz seja distribuída de forma mais eficiente por todo o volume reacional, reduzindo não só o tempo de reação, mas também a formação de subprodutos⁴²(ESQUEMA 1.14).

$$\text{Equação 1) } I = I_0 \times 10^{-\epsilon \cdot c \cdot d}$$

Onde: I é a intensidade da luz transmitida, I_0 é intensidade da luz incidente, ϵ é a absorvidade molar, c é a concentração molar da substância e d é o caminho ótico



ESQUEMA 1.14 - Comparação entre reações fotoquímicas em batelada e em fluxo.

Ademais, em protocolos em batelada é comum que os produtos obtidos após cada etapa reacional sejam isolados da mistura reacional⁵⁰. Diferentemente, em fluxo contínuo é comum ver protocolos telescopados, isto é, de modo que todas as etapas reacionais sejam realizadas de modo sequencial, sem purificação dos intermediários, promovendo maior segurança, pois intermediários muito reativos não necessitam ser isolados. Além disso, os protocolos telescopados se destacam pela economia energética, de tempo e geração de resíduos, uma vez que há a diminuição de resíduos utilizados no processo de purificação.⁶⁰

1.4.2 Equipamentos

Como é de se esperar, em fluxo contínuo são necessários aparatos tecnológicos diferentes, como bombas, misturadores, reatores e reguladores de pressão. Também é possível anexar módulos de purificação e análise (FIGURA 1.10)

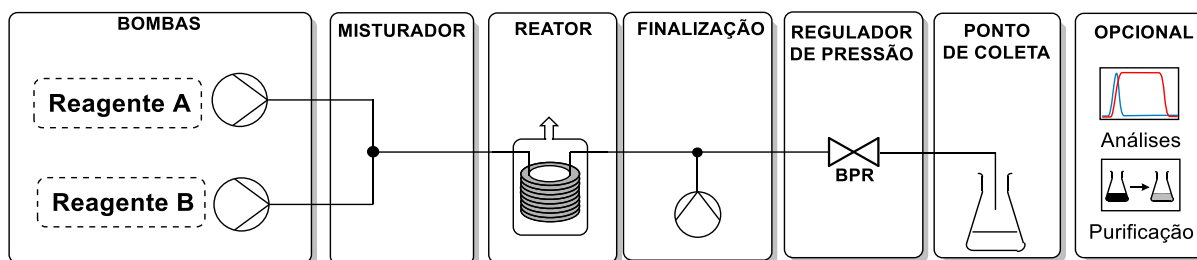


FIGURA 1.10 – Constituição de um *Setup* de fluxo contínuo.

Primeiramente, são necessárias bombas; elas são responsáveis por fazer o bombeamento dos reagentes com alta precisão de taxa de fluxo. Elas podem ser do tipo seringa, peristálticas ou de pistão (FIGURA 1.11). As bombas de seringa são utilizadas em reações em que os reagentes são bombeados em taxas de fluxo baixas. As bombas peristálticas são utilizadas para bombeamento de soluções viscosas e suspensões. Por fim, as bombas de pistão são utilizadas em situações de alta pressão.

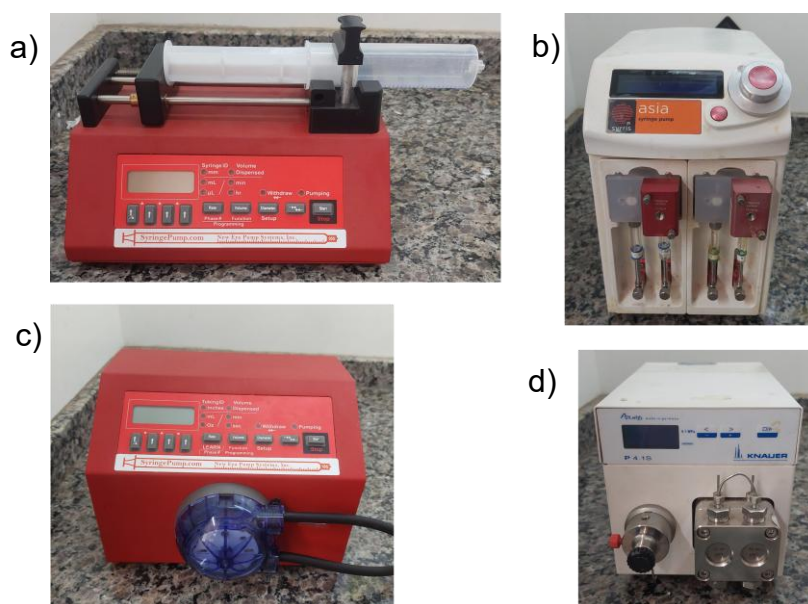


FIGURA 1.11 – a) Bomba de seringa; b) Bomba de seringa de alta pressão; c) Bomba peristáltica; d) Bomba de pistão.

Os misturadores têm a função de fazer a mistura dos reagentes. Podem ser do tipo estáticos ou dinâmicos⁴⁰. Nos misturadores do tipo estático a geometria interna do dispositivo força a mistura (Figura 1.12a). Já nos misturadores dinâmicos, um agente externo realiza a mistura⁴⁰, por exemplo, o misturador com barra magnética (FIGURA 1.12b).

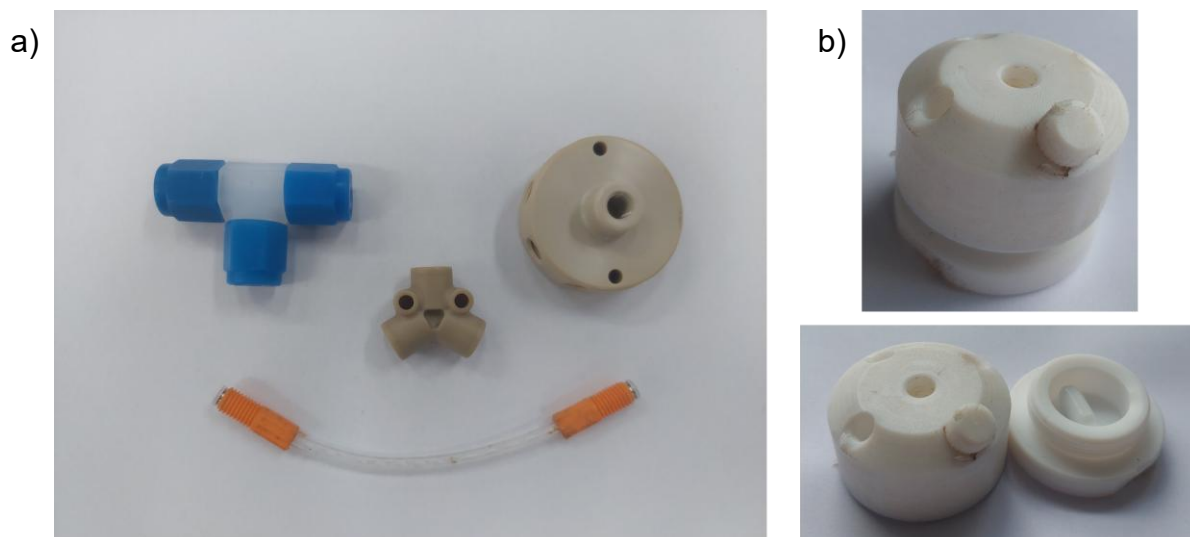


FIGURA 1.12: a) misturadores estáticos; b) misturador dinâmico.

Para saturação de gás em reações multifásicas, além do tube-in-tube, um outro equipamento pode ser utilizado, o *Mass flow controller* (MFC) (FIGURA 1.13a). Ele permite o controle de estequiometria, gerando um fluxo bifásico de solvente e gás⁴⁰ (FIGURA 1.13a).

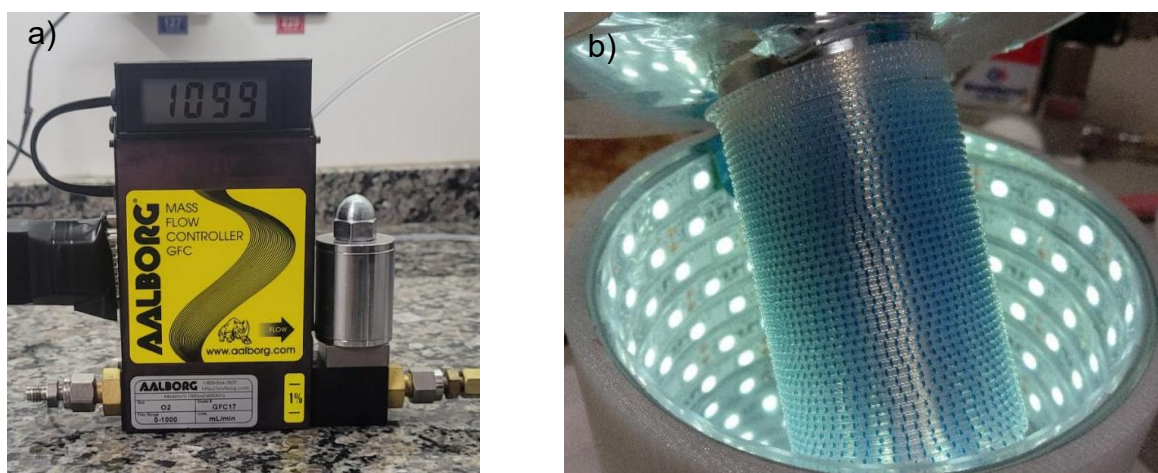


FIGURA 1.13: a) *Mass flow controller* (MFC); b) separação entre mistura reacional e gás (imagem obtida de Noel e colaboradores⁶¹).

Em sequência, após a mistura, os reagentes são direcionados aos reatores. Dentre os reatores mais comuns temos: tubular, microchip ou coluna empacotada (FIGURA 1.14). Reatores de microchip e tubulares são geralmente utilizados para reações térmicas e fotoquímicas. A escolha do material desses reatores é baseada no tipo da reação que será realizada, bem como na compatibilidade química dos reagentes. Por exemplo, reações fotoquímicas exigem que o tubo seja de um material translúcido para que a luz seja distribuída uniformemente. Já reações térmicas podem

ser realizadas em reatores de materiais com alta condutividade térmica, por exemplo, aço inox. O reator de coluna empacotada permite a utilização de reagentes sólidos sem entupimentos, por exemplo, imobilizando paládio para reações de hidrogenação.

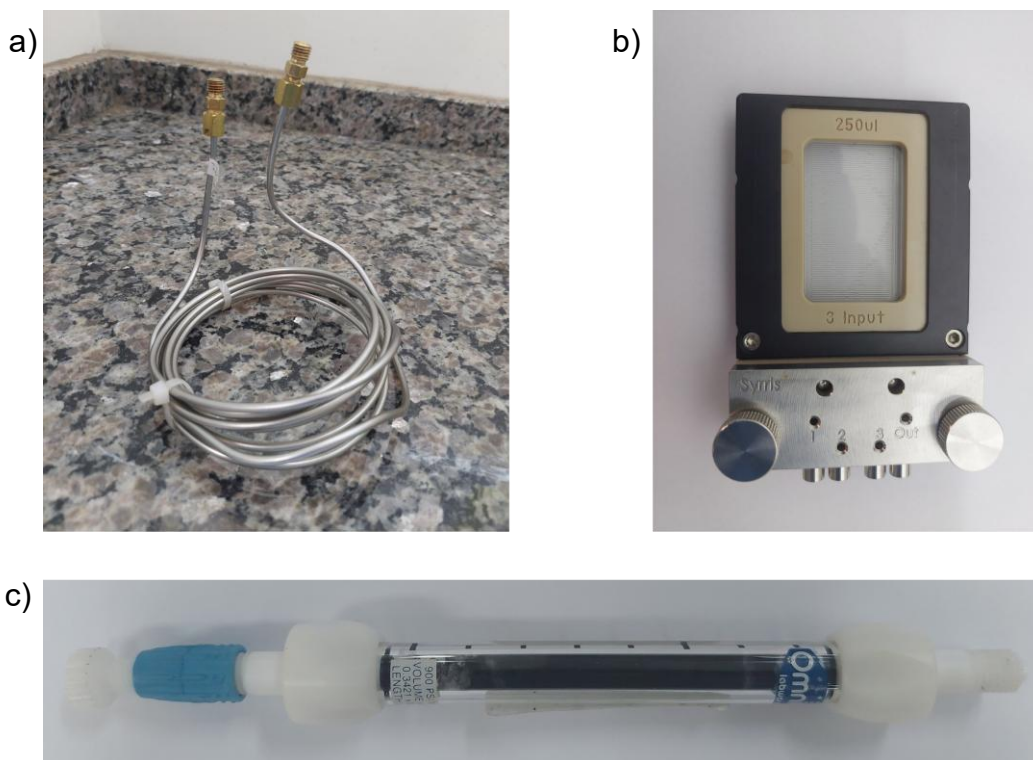


FIGURA 1.14: a) reator tubular⁶²; b) reator microchip; c) coluna empacotada.

Após a saída da zona do reator, pode ser realizado um *Quenching* para finalização da reação por meio da adição de reagentes na mistura reacional, permitindo um controle fino do tempo reacional. Em reações fotoquímicas e eletroquímicas, o processo de *Quenching* não é necessário, pois as reações deixam de acontecer assim que a mistura reacional sai do reator⁴⁰.

Os reguladores de pressão, também chamados de back pressure regulators (BPR), são os módulos que podem ser utilizados e que permitem a realização de reações pressurizadas. Eles são válvulas que pressurizam o sistema em diferentes faixas de pressão (2,8 bar até 70 bar), sendo essenciais para impedir a formação de cavitações e o escape de gases e reagentes voláteis, garantindo reprodutibilidade às reações.



Figura 1.15: Reguladores de pressão de 2,8 a 34 bar.

Opcionalmente, podem ser utilizados equipamentos como espectrofotômetro UV, infravermelho e RMN, permitindo o monitoramento das reações *in-line* (FIGURAS 1.16a e 1.16b). Além disso, módulos de separação/purificação também podem ser adicionados à linha de fluxo, por exemplo, membranas de extração líquido/líquido (FIGURA 1.16c).



FIGURA 1.16: a) Espectrofotômetro UV. b) RMN de bancada. c) membrana de extração líquido/líquido.

1.5 Oxigênio Molecular

1.5.1 Formação de Oxigênio Singlete

Recentemente, protocolos que utilizam oxigênio molecular (O_2) como oxidante tem ganhado atenção em razão do crescente aumento do peso do critério sustentabilidade em reações químicas e processos⁶³. Entretanto, o oxigênio

apresenta diferentes estados de energia. Assim, compreender como essas espécies reativas se comportam é essencial para sua utilização em rotas sintéticas.

A regra de Hund define que os elétrons são distribuídos nos orbitais moleculares de modo que ocupem orbitais separados com spins paralelos, ou seja, desemparelhados, para evitar repulsão eletrônica e, conseqüentemente, ter a configuração eletrônica de menor energia^{64,65}. O oxigênio molecular possui dois elétrons desemparelhados em orbitais separados (FIGURA 1.17a), fazendo com que, segundo as regras de Hund, seu estado fundamental seja o estado tripleto^{64,66}. Como a maioria dos compostos orgânicos tem como estado fundamental o estado singlete, o oxigênio tripleto ($^3\text{O}_2$) apresenta menor reatividade perante compostos orgânicos, pois a conservação de spin exige que reagentes estejam em mesmo estado para que a reação aconteça. Como não estão, reações entre $^3\text{O}_2$ e compostos orgânicos não ocorrem ou ocorrem lentamente. Por outro lado, se realizado o exercício de emparelhar os dois elétrons que antes estavam desemparelhados, ou seja, ocuparem o mesmo orbital com spins opostos, obtém-se o oxigênio no estado singlete ($^1\text{O}_2$) (FIGURA 1.17b). Essa espécie possui um dos estados de maior energia segundo as regras de Hund e obedece às regras de conservação de spin, tornando essa espécie suscetível a se envolver em reações, por exemplo, Alder-Ene, cicloadição [4+2] e [2+2], entre outras^{63,64}. (Figura 1.18).

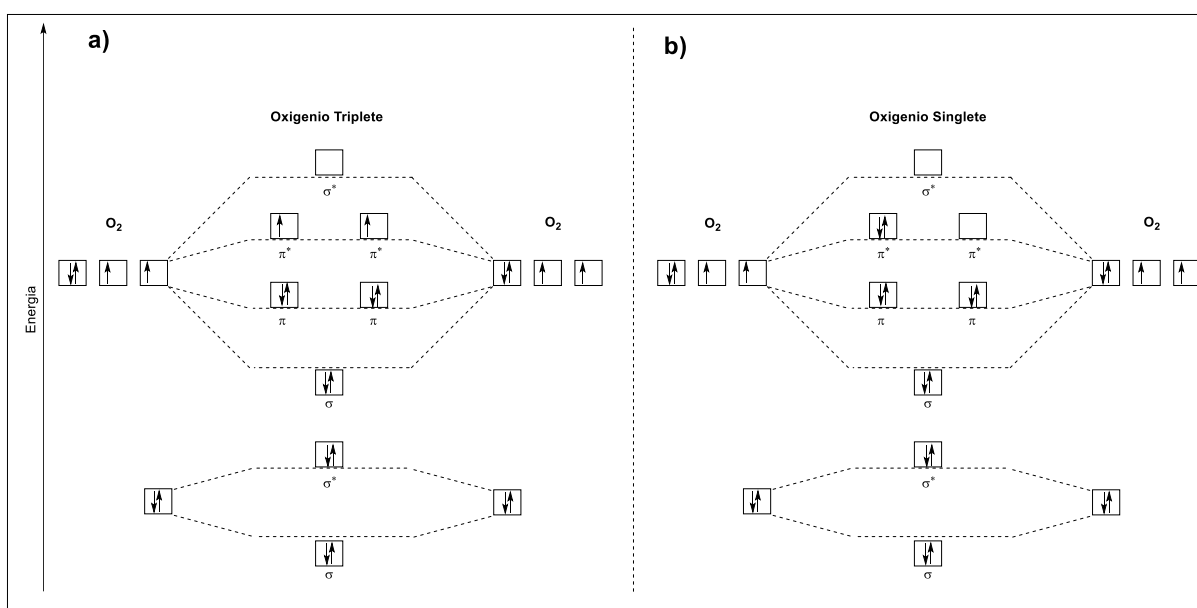


FIGURA 1.17: a) Orbital molecular do oxigênio tripleto ($^3\text{O}_2$) b) Orbital molecular do oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$).

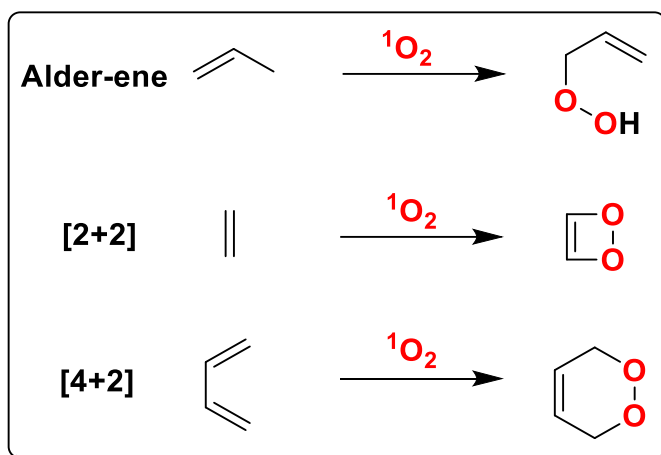
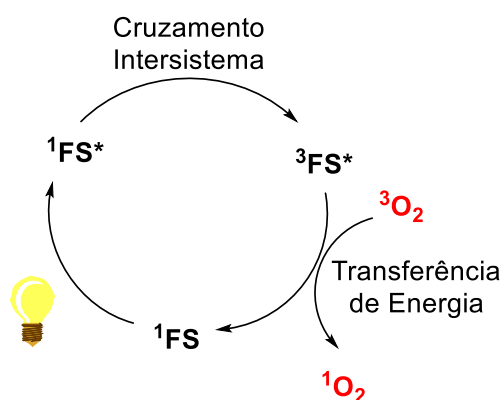


FIGURA 1.18: Reações do oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) (figura adaptada de Gioiello⁶³).

Como o oxigênio molecular tem seu estado triplete como mais estável, é necessário excitá-lo para o estado singlete para que ele participe de reações. Ele pode ser facilmente excitado para o estado singlete por meio de reações fotoquímicas. Nessa reação, um fotossensibilizador (FS) absorve radiação luminosa em um comprimento de onda específico, sendo excitado do estado singlete fundamental (^1FS) para um estado singlete de maior energia ($^1\text{FS}^*$)⁶⁴. Na sequência, o fotossensibilizador passa por um processo de cruzamento intersistemas (C.I), fazendo com que ele passe do estado singlete de maior energia ($^1\text{FS}^*$) para o estado triplete excitado ($^3\text{FS}^*$). Nesse estado ($^3\text{FS}^*$), o fotossensibilizador transfere energia (T.E) para o oxigênio triplete, gerando oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) (ESQUEMA 1.15)⁶⁴. Vale ressaltar que esse mecanismo não é o único possível para um fotossensibilizador ao atingir o estado triplete excitado ($^3\text{FS}^*$), podendo participar de processos oxidativos ou redutivos. Entretanto, o mecanismo explicado acima é o que governa a reação contida nesse trabalho (transferência de energia).

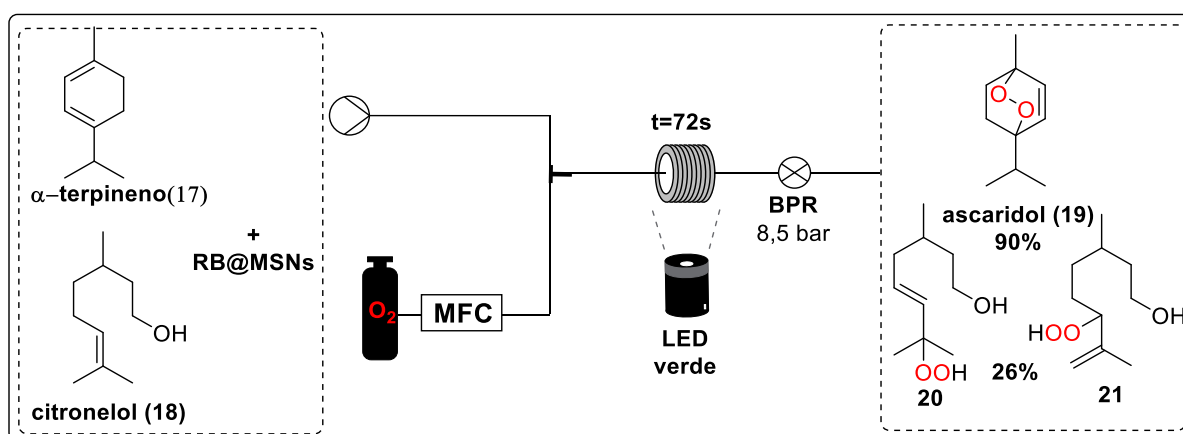


ESQUEMA 1.15: Mecanismo de formação de oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$).

A necessidade de excitar o oxigênio para sua forma mais reativa utilizando luz traz consigo um problema geral de reações fotoquímicas, a dificuldade de escalonamento quando realizadas em regime de batelada. Por outro lado, a química de fluxo contínuo oferece soluções para superar esses obstáculos, posicionando-se como uma alternativa tecnológica para a realização de reações fotoquímicas em escala industrial.

1.5.2 Foto-oxidações por oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) em regime de Fluxo Contínuo

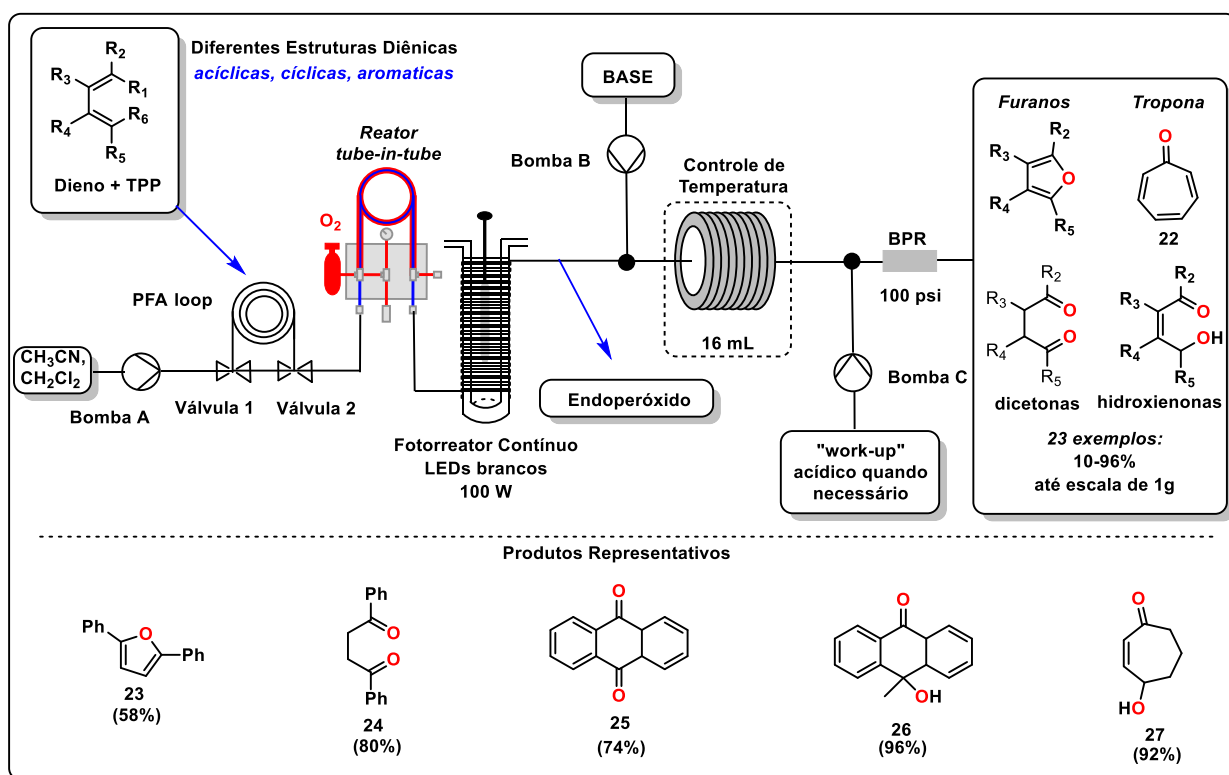
Interessados em atenuar os problemas de fotodegradação de fotossensibilizadores, Monlabiu, Heinrichs e colaboradores⁶⁷ funcionalizaram nanopartículas de sílica mesoporosa (MSNs) com o fotossensibilizador rosa de bengala (RB), para realização de reações de foto-oxigenação em regime de fluxo contínuo. Para testar a nanopartícula de sílica mesoporosa funcionalizada (RB@MSNs) foram utilizados como substratos o α -terpineno (**17**), citrionelol (**18**), entre outros, sendo obtidos rendimentos de 90 e 26%, respectivamente. Foi utilizada uma bomba para injeção da solução estoque de substrato e RB@MSNs, que foram misturados com o oxigênio fornecido pelo MFC por um misturador T. A mistura foi direcionada para o fotorreator com LEDs verdes, sendo pressurizada por um BPR de 8,5 bar. A foto-oxidação do α -terpineno (**17**) levou à formação de ascaridol (**19**) com 90% de rendimento e a foto-oxidação do citrionelol (**18**) levou à formação dos hidroperóxidos **20** e **21** com 26% de rendimento com tempo de residência de 72 segundos (ESQUEMA 1.16).



ESQUEMA 1.16: Foto-oxigenação do α -terpineno (**17**) e citrionelol (**18**)

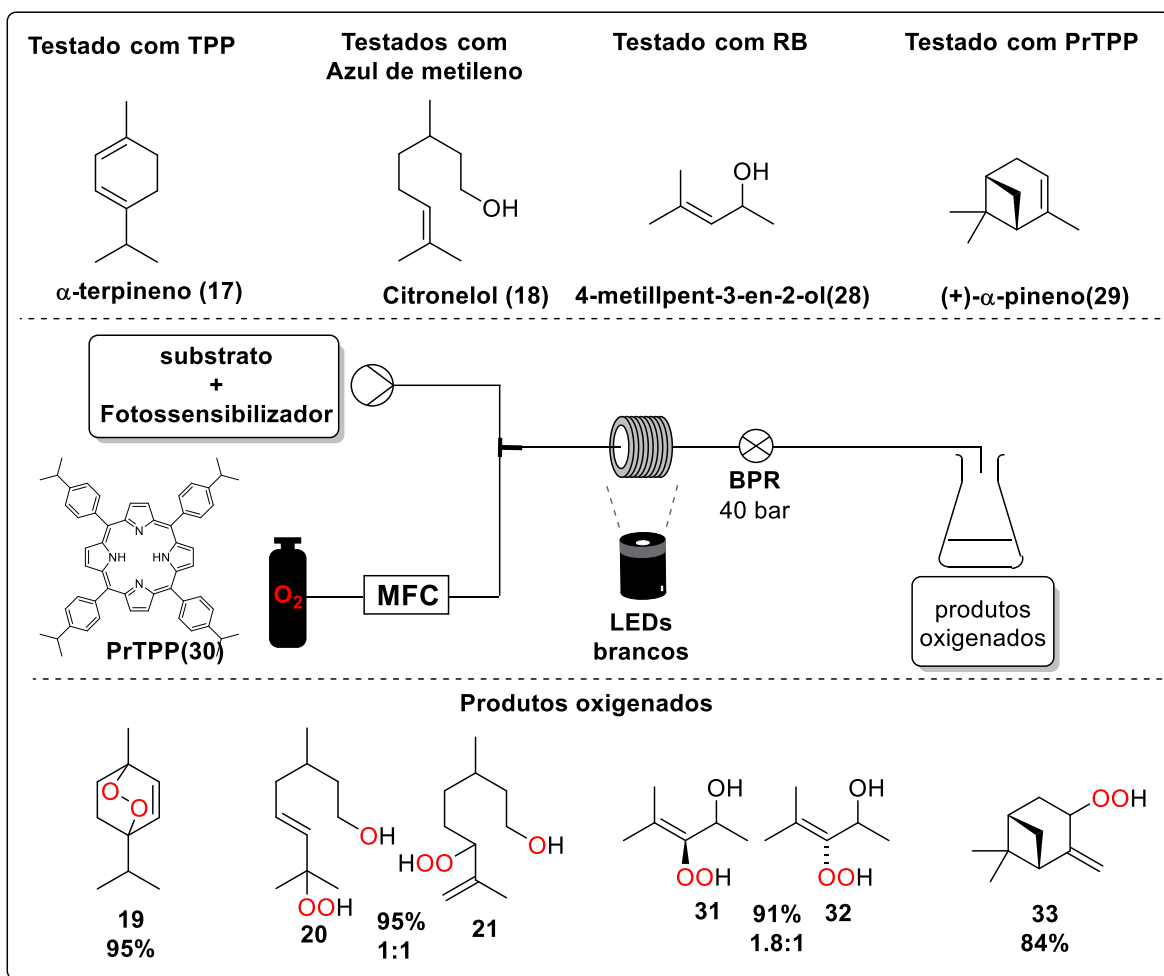
Nosso laboratório já possui experiência com reações de foto-oxigenação em regime de fluxo contínuo⁶⁸. Em 2018, o grupo desenvolveu um protocolo de foto-

oxidação de sistemas diênicos substituídos, formando endoperóxidos que, em meio básico, sofrem rearranjo de Komblum-DeLamare para permitir a formação de furanos, dicetonas e hidroxicetonas (ESQUEMA 1.17). Dessa forma, utilizando um reator fotoquímico e um reator *tube-in-tube* construídos pelo nosso grupo, foi possível sintetizar intermediários de alto valor com segurança, reprodutibilidade e escalabilidade.



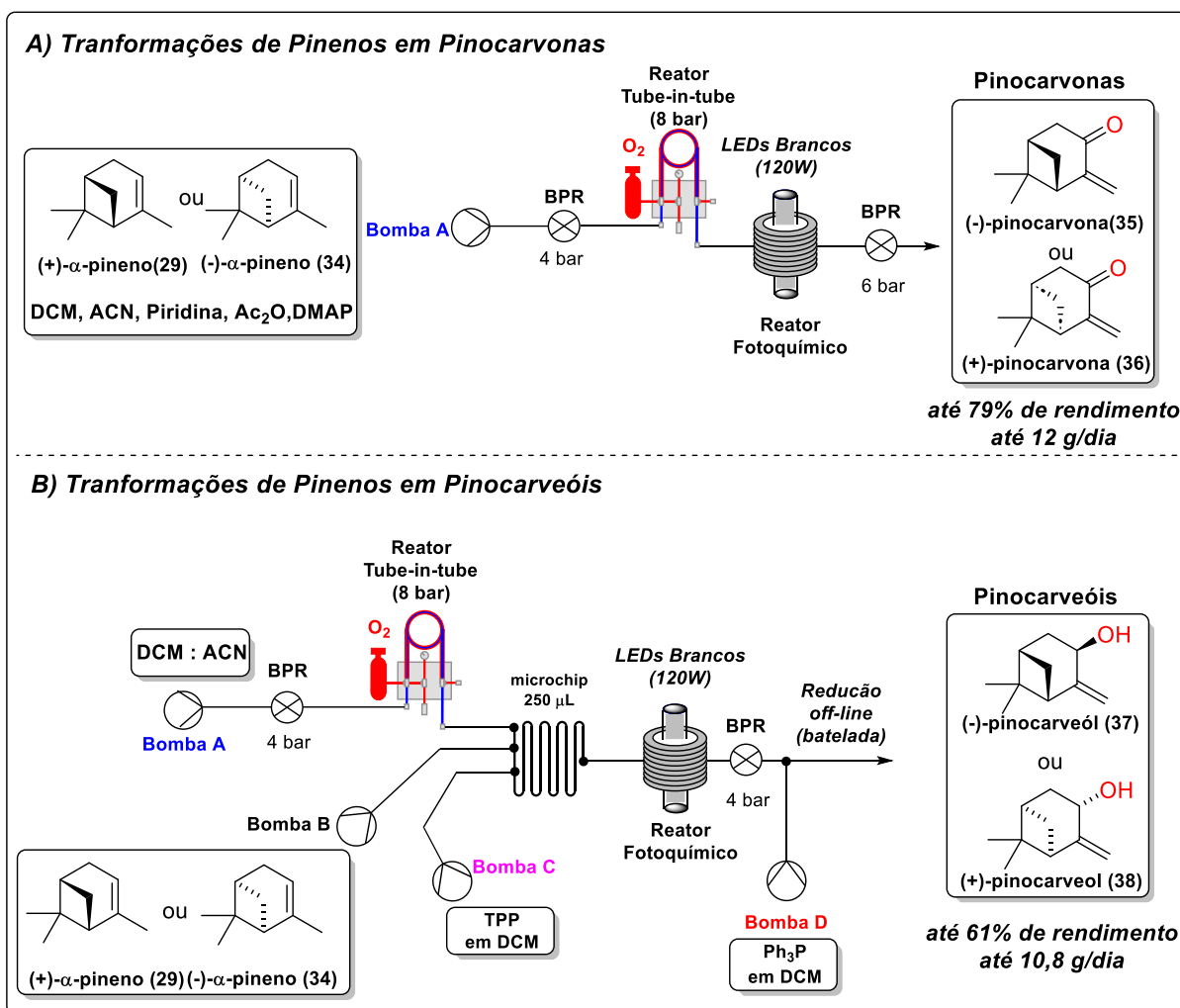
ESQUEMA 1.17: protocolo de oxidação de dienos desenvolvido no LQBO.

Em 2020, Bayer e Wangelin⁶⁹ desenvolveram um protocolo de foto-oxigenação de olefinas livre de solventes em fluxo contínuo por meio de uma reação do tipo ene. Nessa metodologia, os fotossensibilizadores testados (RB, azul de metileno e TPP) foram solubilizados diretamente nos substratos que, em sequência, eram saturados de O₂ através de um MFC, com sistema pressurizado com 45 bar de pressão. Os substratos testados foram oxidados para seus respectivos hidroperóxidos com rendimentos superiores a 80% (ESQUEMA 1.18). Em substratos que não tinham capacidade de solubilizar os 3 fotossensibilizadores, foi preparado um derivado de TPP menos polar, a 5,10,15,20-tetraquis(4-n-propilfenil)porfirina (PrTPP, **30**).



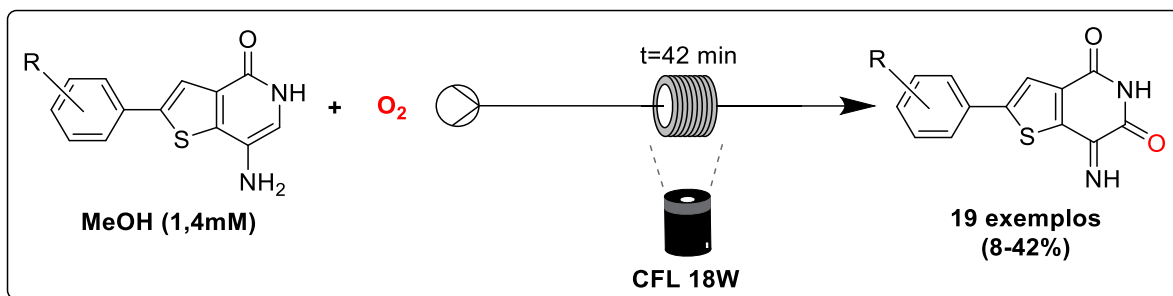
ESQUEMA 1.18: Protocolo de foto-oxigenação sem solvente.

Outro trabalho desenvolvido pelo nosso grupo que envolve a foto-oxidação por oxigênio singlete foi publicado mais recentemente, em 2023⁵⁷. Neste trabalho os objetivos foram realizar a oxidação de pinenos e a conversão dos hidroperóxidos correspondentes *in-line* para obtenção de pinocarvonas e pinocarveóis. Através deste protocolo, foi possível obter até 12,5 g de (-)-pinocarvona (**35**, 73%), 13,5 de (+)-pinoacarvona (**36**, 76%), 10,7 g do (-)-*trans*-pinocarveol (**37**, 61%) e 10,83 g do (+)-*trans*-pinocarveol (**38**, 62%) de forma telescópica (ESQUEMA 1.19).



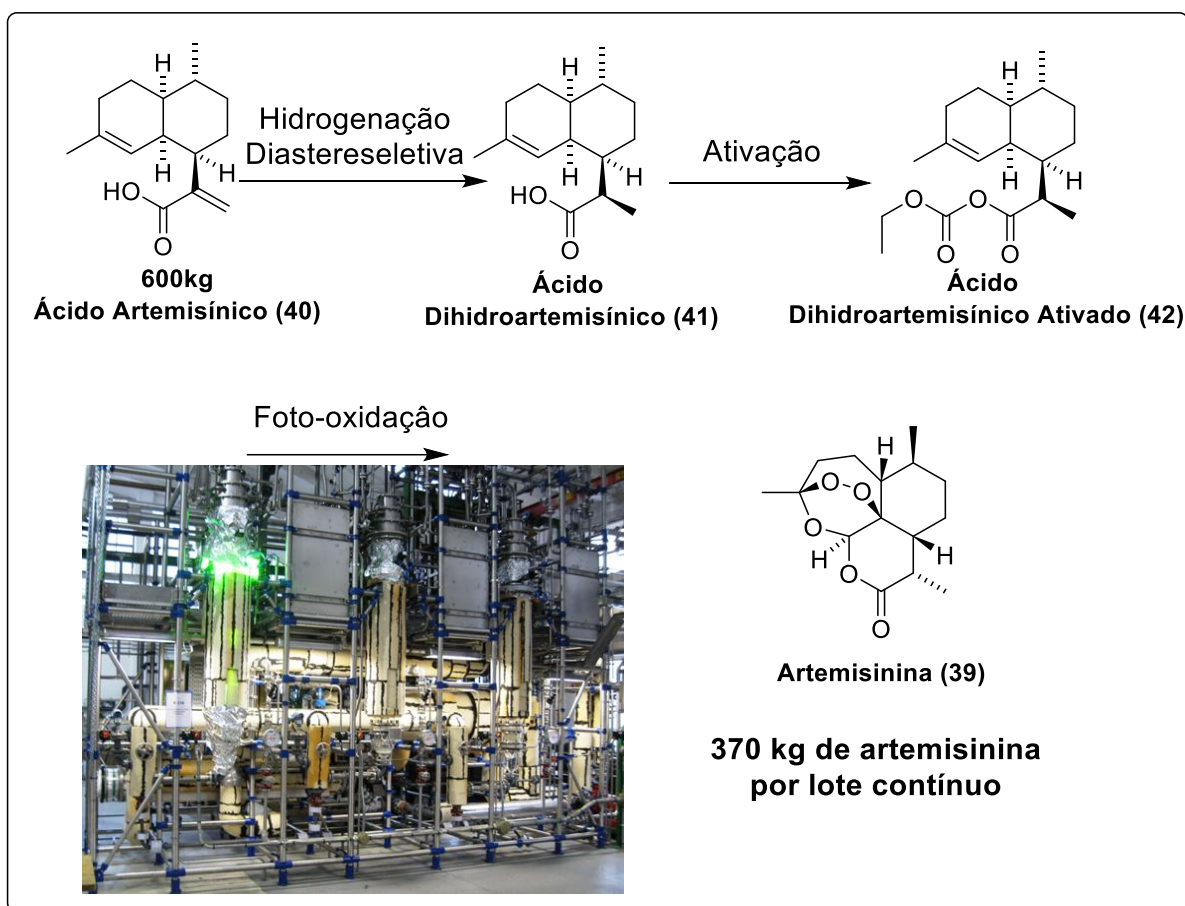
ESQUEMA 1.19: Protocolo de oxidação de pinenos para obtenção de pinocarvonas e pinocarveóis desenvolvido no LQBO.

A reação de foto-oxigenação também é uma ferramenta importante na busca de novos fármacos. No caso do trabalho de Wipf e colaboradores⁵⁶, uma etapa de foto-oxigenação de aminotienopiridinonas em foi realizada em fluxo para obtenção de iminopiridinadionas (ESQUEMA 1.20). Essa classe de moléculas atua como inibidoras da proteína PTP4A3, que promove a migração de células cancerígenas, sendo uma das tirosinas fosfatases mais oncogênicas. Curiosamente, os autores sugerem que tanto a aminotienopiridinona e iminopiridinadiona atuam como fotossensibilizadores geradores de oxigênio singlete. Como não dispunham de um MFC, a concentração da solução estoque dos materiais de partida era de 1,4mM em metanol (MeOH), sendo estimado que a concentração de O₂ em metanol em 1 atm fosse pelo menos duas vezes maior que a concentração de substrato.



ESQUEMA 1.20: Protocolo de oxidação de aminotienopiridinonas para obtenção de iminotienopiridinonas desenvolvido por Wipf e colaboradores.

Um dos maiores casos de sucesso da implementação de sistemas contínuos de processamento reacional, inclusive de reações de foto-oxidação, é a planta industrial construída pela empresa farmacêutica SANOFI para a semissíntese da artemisinina (**39**) (ESQUEMA 1.21)⁷⁰. A artemisinina (**39**) é um composto natural utilizado no tratamento da malária e pode ser obtida a partir da *artemisia annua*. Assim como para a (+)-Nootkatona (**1**), a extração natural de artemisinina não é viável, devido a variações de produção do composto pela planta, causando flutuações nos preços do medicamento. Assim sendo, com o interesse em produzir sinteticamente sem depender do processo de extração natural, a SANOFI desenvolveu uma rota de obtenção de artemisinina (**39**) a partir do ácido artemisínico (**40**), um precursor avançado da artemisinina obtido por protocolo biossintético⁶⁷. Após as etapas de hidrogenação diastereoseletiva e ativação, ocorre uma etapa de foto-oxidação por meio de uma reação Alder-Ene entre anidrido do ácido dihidroartemisínico (**41**) e oxigênio singlete (¹O₂) gerado pelo fotossensibilizador TPP em diclorometano, formando um intermediário hidroperóxido que, após passar por algumas reações em cascata e purificação por cristalização, fornece lotes contínuos de 370 kg de artemisinina (**39**, 55% de rendimento global). A planta industrial foi capaz de fornecer 35 toneladas de artemisinina em 2013, chegando a 60 toneladas em 2014.



ESQUEMA 1.21: Semissíntese da artemisinina (adaptado de Burgard e colaboradores⁷⁰).

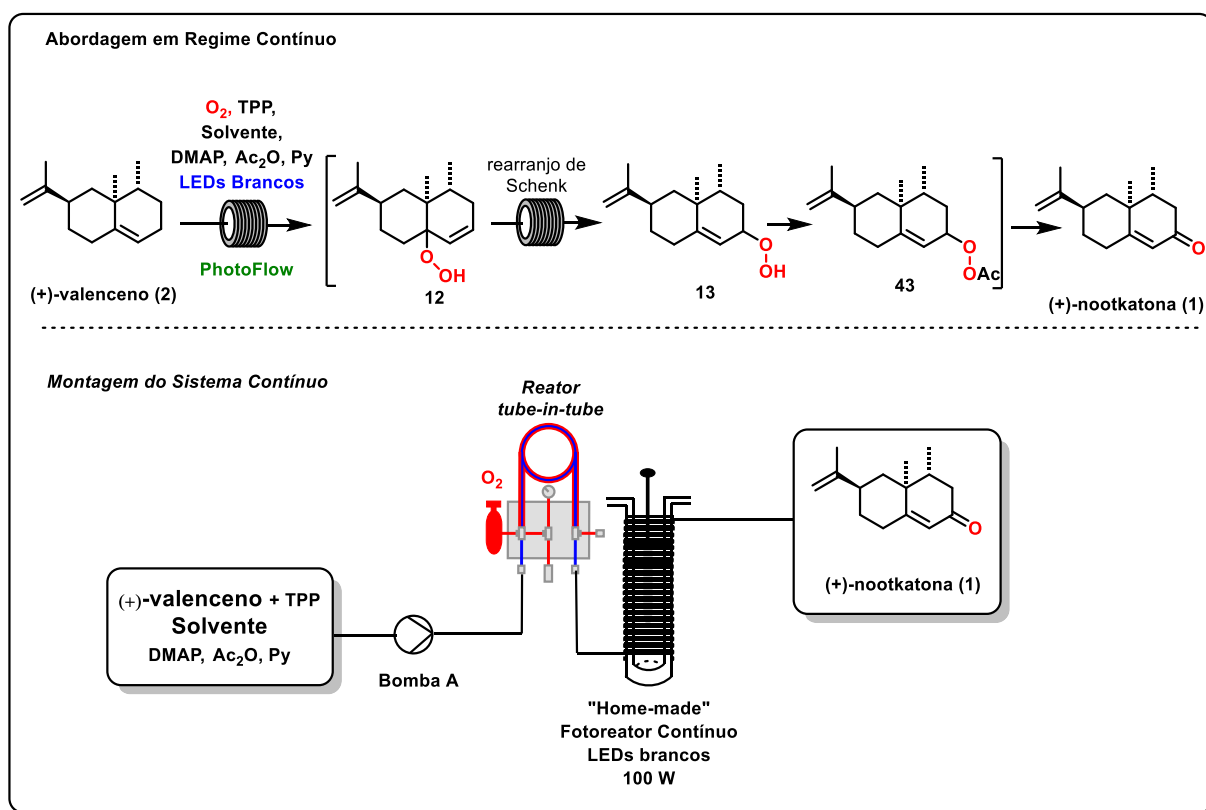
Em suma, a química de fluxo contínuo se apresenta como uma ferramenta eficaz para o caso de reações de foto-oxidação, pois potencializa a mistura entre os reagentes que estão em estados físicos diferentes, aumenta a eficiência dos processos fotoquímicos e facilita o processo de escalonamento

2. OBJETIVOS

Este trabalho de mestrado tem como objetivo desenvolver estudos sobre a semisíntese da (+)-nootkatona(**1**) a partir do (+)-valenceno (**2**). Nesta rota, propõe-se a transformação do (+)-valenceno (**2**) através de uma reação Alder-Ene com oxigênio singlete, seguida por rearranjo de Schenck. Na sequência, propõe-se uma acetilação do intermediário hidroperóxido e uma eliminação de HOAc para obtenção da (+)-nootkatona (**1**). Todas estas transformações foram planejadas para serem estudadas em etapas e de modo *one-pot*, nas condições de batelada. A transposição destas reações para o regime de fluxo contínuo também foi planejada, objetivando-se a telescopagem do maior número possível das etapas.

Plano de Pesquisa

Nesta dissertação de mestrado, propusemos aplicar as soluções desenvolvidas em nosso laboratório nos últimos anos para reações de foto-oxigenação em regime de fluxo contínuo numa síntese eficiente da (+)-nootkatona (**1**) a partir do (+)-valenceno (**2**) (ESQUEMA 2.1). Neste protocolo, o composto **2** deverá sofrer uma reação de Alder-Ene com oxigênio singlete e, após rearranjo térmico de Schenk, seguido de acetilação, deverá sofrer a eliminação de HOAc (*in-situ*), fornecendo **1**. Foi planejado ainda otimizar estas reações em condições de batelada e fluxo contínuo. Para as condições de fluxo contínuo serão considerados o uso de diferentes solventes, diferentes pressões de oxigênio no reator *tube-in-tube*, cargas otimizadas de TPP, tempos de residência no fotorreator e diferentes temperaturas.



ESQUEMA 2.1 - Proposta de desenvolvimento de processo para a síntese da (+)-nootkatona (**1**) a partir do (+)-valenceno (**2**).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Construção do fotorreator para as reações em batelada

As reações fotoquímicas são sensíveis ao modo como a radiação luminosa incide sobre o frasco reacional. Fatores como intensidade luminosa, temperatura, comprimento do caminho ótico podem influenciar efetivamente as reações e, conseqüentemente, gerar desafios de reprodutibilidade e confiabilidade dos resultados^{71,72}. Assim, com intuito de garantir maior controle de temperatura e controle de intensidade luminosa, um reator foi projetado e manufaturado numa impressora 3D, sendo a nossa versão similar à do projeto do reator do doutorando Matheus Costa do grupo do Prof. Marco A. B. Ferreira. Na nossa versão foram modeladas algumas partes que permitem o uso de temperatura para arrefecimento das reações (*Chiller* até -10°C) e não apenas água em temperatura ambiente. (FIGURA 3.1). As peças do reator foram modeladas no software Fusion 360 da Autodesk e impressas em ABS numa impressora 3D Creality K1.

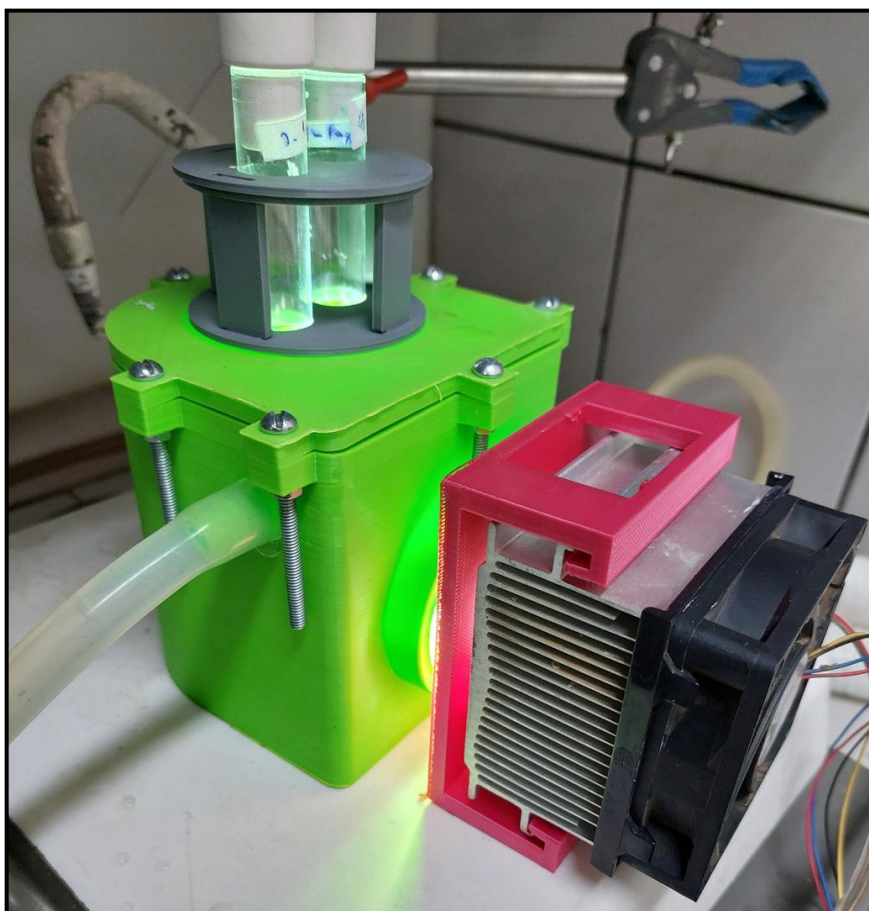


FIGURA 3.1: Reator em funcionamento.

O reator é constituído por: corpo, tampa, copo de vidro e lente de vidro. A utilização dessas peças permite que o controle de temperatura da reação seja realizado pela água. A FIGURA 3.2 representa a visão superior do corpo do reator com o copo internamente representado pelas linhas azuis. A parte interna do copo possui água imobilizada, enquanto na parte externa ao copo a água circula de modo semelhante a um condensador de refluxo. Assim, utilizando-se de uma circulação de água em baixa temperatura na parte externa ao copo, a temperatura da água dentro do copo pode ser controlada e, conseqüentemente, é possível controlar a temperatura do tubo reacional imerso nela. Também pode ser utilizada uma mistura água/etilenglicol 1:1 para realização de reações abaixo de 0 °C. A tampa do reator não está sendo mostrada na FIGURA 3.2, mas ela é determinante para o funcionamento do reator. Para que a temperatura da água imobilizada atinja a temperatura desejada, é necessário que a água que circula ao redor do copo seja sempre renovada, circulando num fluxo alto.

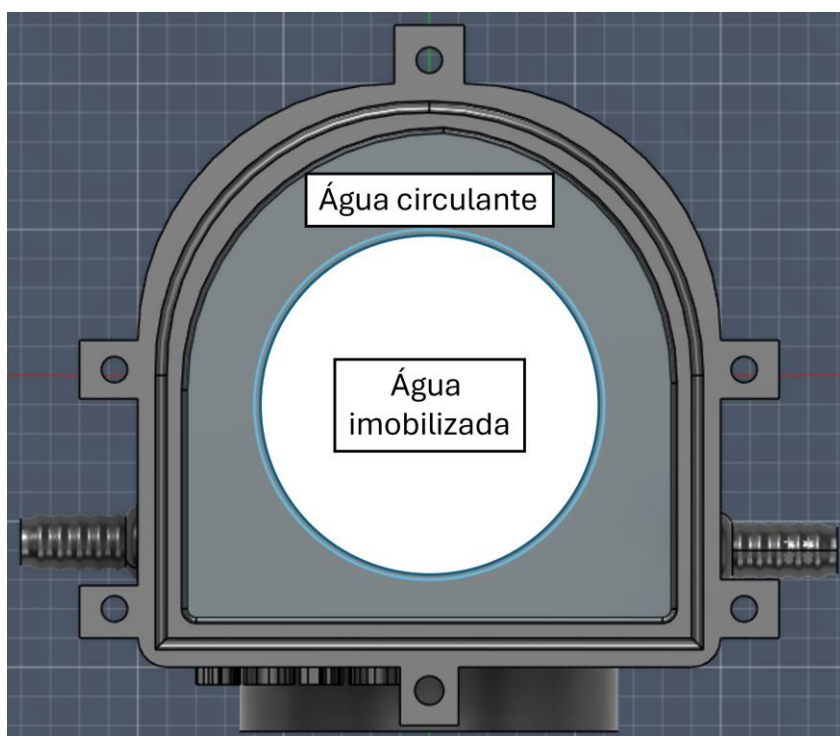


FIGURA 3.2: Visão superior do reator com o copo interno.

Detalhando peça por peça, o corpo do reator tem um orifício lateral para encaixe do módulo de LED, dois encaixes para mangueira, com diferentes alturas, dispostos de modo semelhante a um condensador de refluxo (FIGURA 3.3a). A zona de reflexão do reator é arredondada para que a luz não absorvida pela mistura reacional seja

novamente redirecionada à mistura reacional, como pode ser vista pela visão superior do reator (FIGURA 3.3b). Ainda na visão superior, existem encaixes para parafusos e um canal para fixação do O-ring que fica entre a tampa e o corpo, sendo utilizada cola instantânea para fixação.

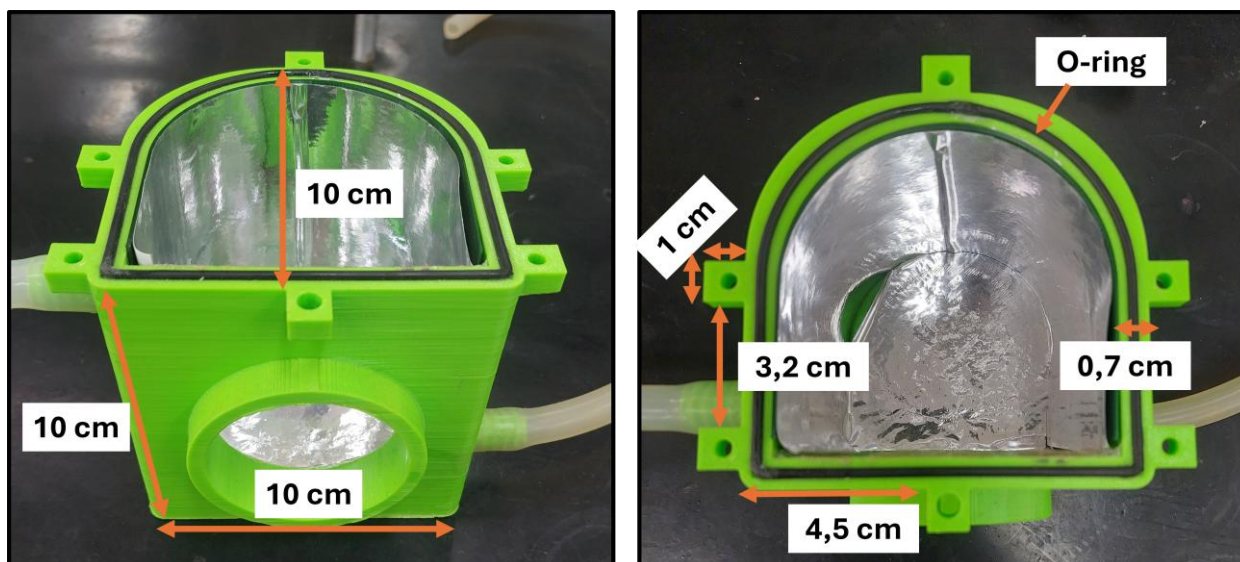


FIGURA 3.3: a) Visão frontal do corpo do reator. b) Visão superior do corpo do reator.

A tampa possui um orifício para fixação do suporte de tubos e um canal para fixação do copo, sendo colocado um O-ring entre tampa e copo (FIGURA 3.4). Os encaixes dos parafusos estão alinhados com os encaixes do corpo do reator, assim, ambos são fixados por parafusos e porcas, impedindo vazamentos entre a interface corpo/tampa e tampa/copo.

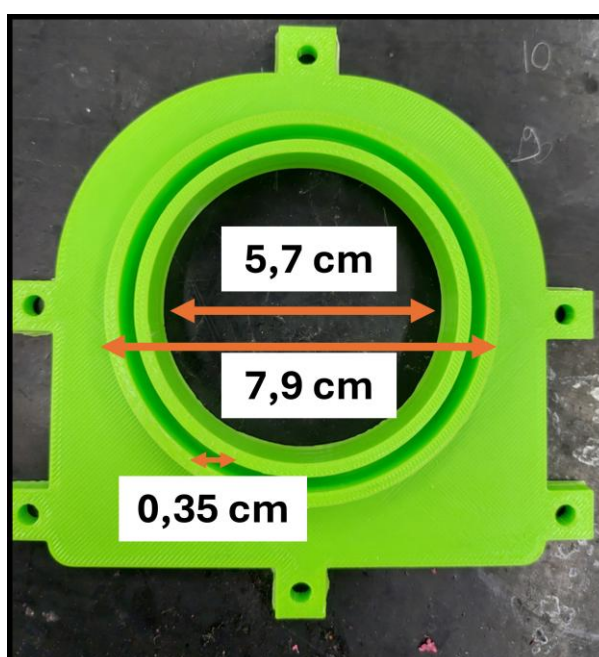


FIGURA 3.4: Tampa.

O copo de vidro e a lente de vidro foram construídos pelo hialotécnico da UFSCar (FIGURA 3.5). A lente de vidro é colada na parte interna do reator na parede onde o módulo de LED é encaixado e tem a função de não permitir o vazamento de líquido pelo orifício de encaixe do módulo de LED. O copo de vidro interno tem a função de fazer a troca de calor entre a água que circula pela parte externa do copo e a água imobilizada dentro do copo, permitindo um controle fino de temperatura da reação. Esse sistema de controle de temperatura foi importante para que fosse possível realizar reações em baixas temperaturas durante o trabalho, mesmo utilizando LED de alta potência.

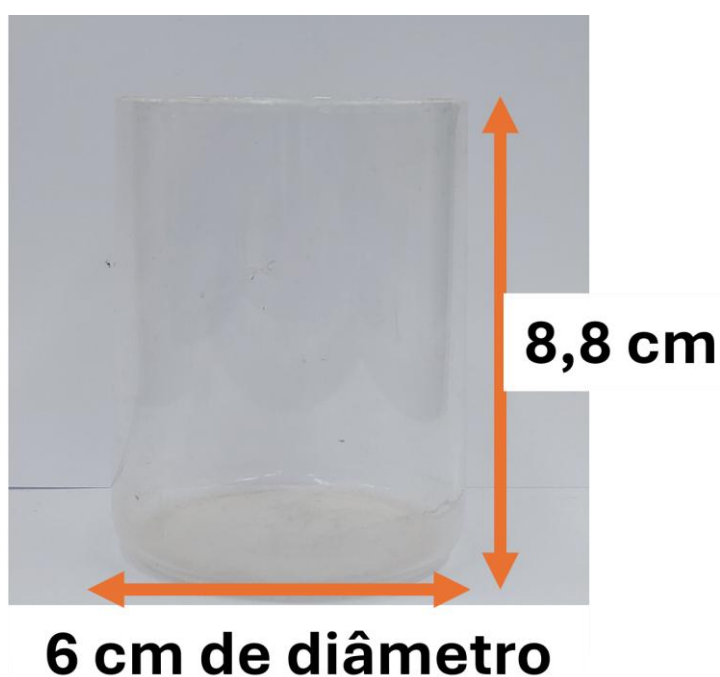


FIGURA 3.5: Copo

O módulo de LED (FIGURA 3.6a) consiste num chip LED branco de 20W (FIGURA 3.6c), pois ele emite nas mesmas regiões de absorção dos fotossensibilizadores utilizados no trabalho, um sistema de lente convergente com ângulo de 90 graus (FIGURA 3.6b), um dissipador de alumínio (FIGURA 3.6e) e um microventilador (FIGURA 3.6d). Também foi impresso um suporte para fixação do sistema de lente convergente, mas não é uma peça necessária, pois o sistema pode ser parafusado diretamente no dissipador. Ter um módulo de LED que não é fixado ao reator permite a troca de LEDs com maior facilidade, sendo possível variar a potência ou o comprimento de onda, caso fosse necessário.

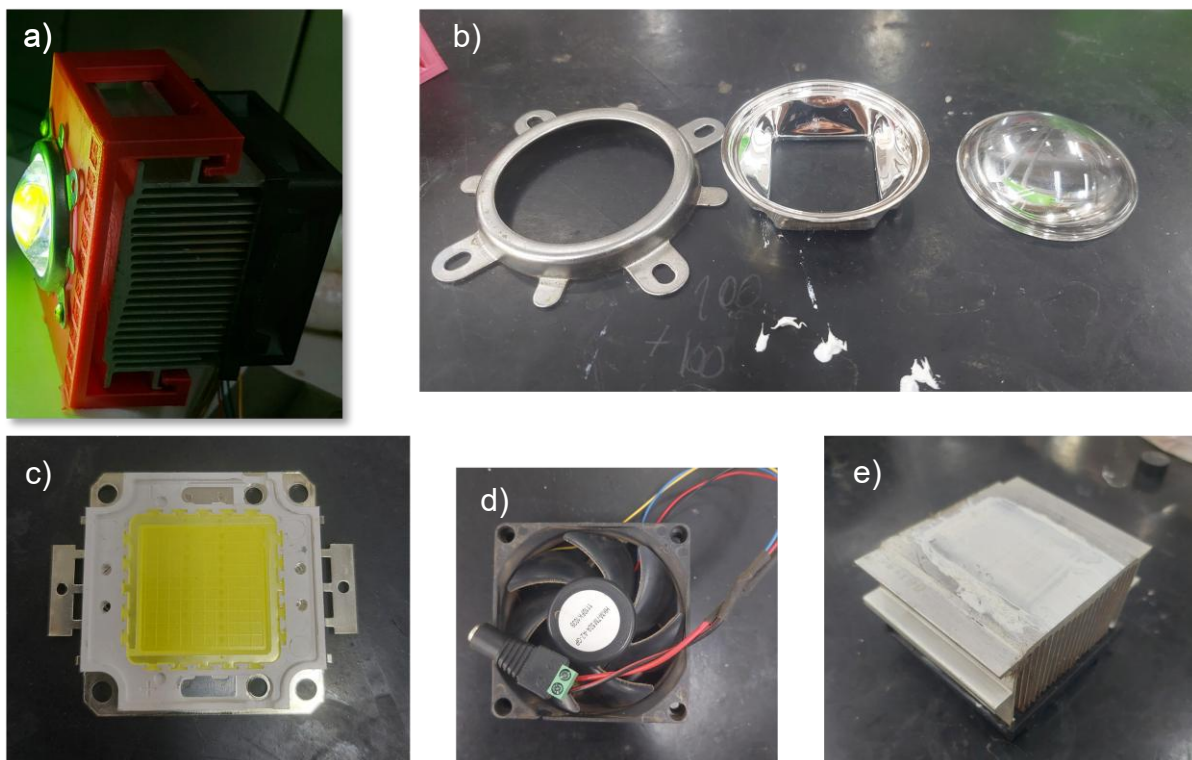
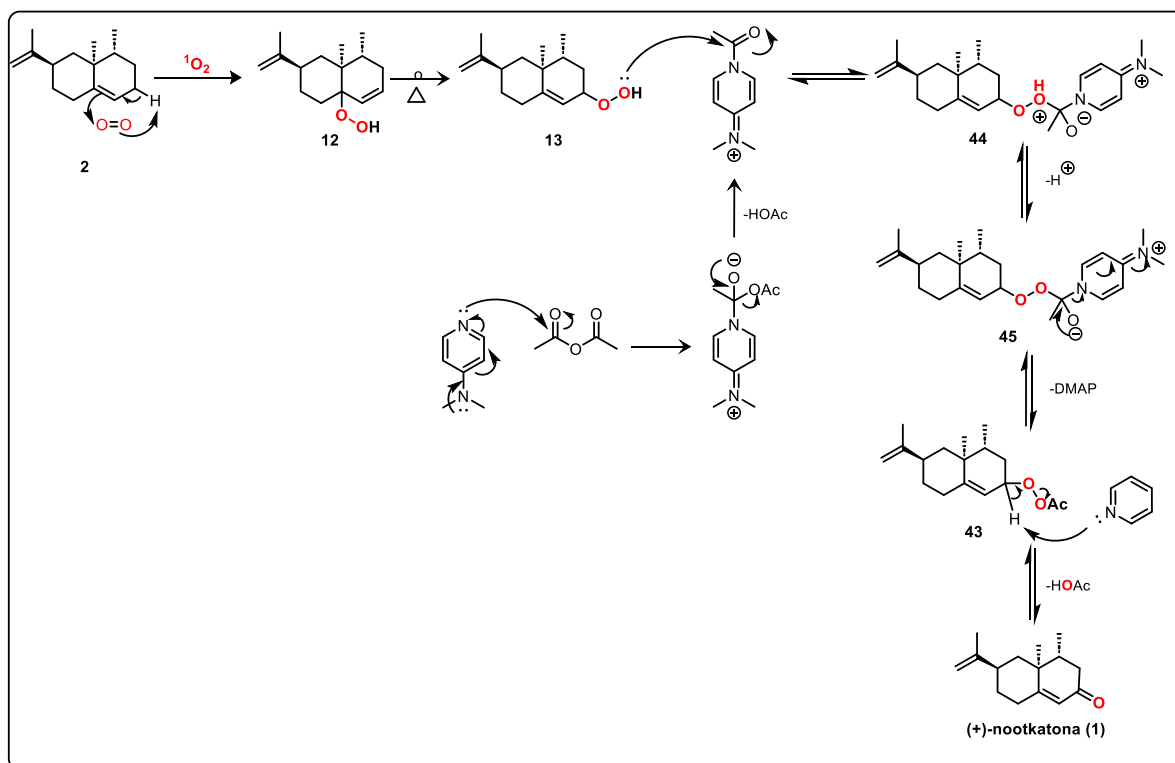


Figura 3.6: a) Módulo em funcionamento. b) sistema de lente convergente com ângulo. c) LED 20W. d) microventilador. e) dissipador de alumínio.

3.2 Síntese da (+)-Nootkatona (1) em batelada

Como mencionado anteriormente, a síntese da (+)-nootkatona (**1**) a partir do (+)-valenceno (**2**) ocorre pela reação pericíclica (Alder-ene) entre **2** e oxigênio singlete, fornecendo o intermediário hidroperóxido **12** (ESQUEMA 3.1). Este intermediário é rearranjado por aquecimento (rearranjo de Schenck) dando origem ao intermediário **13** que, após acetilação e eliminação de HOAc, fornece a (+)-nootkatona (**1**).



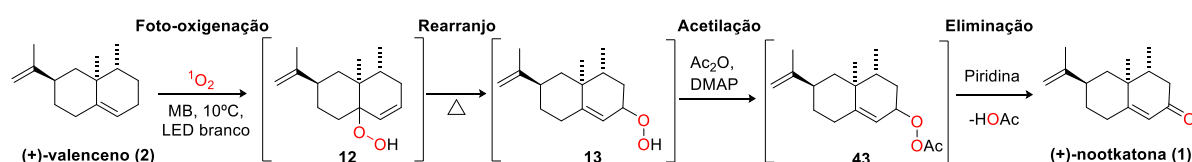
ESQUEMA 3.1: Mecanismo proposto para a semissíntese de (+)-nootkatona (1).

Geralmente, intermediários do tipo hidroperóxidos são moléculas instáveis, altamente reativas, podendo causar até explosões⁷³. Diante dessas características, isolar ambos os intermediários **12** e **13** não foi uma alternativa viável. Assim, para resolver este problema, decidimos avaliar a eficiência de cada variável de otimização reportando os rendimentos de (+) nootkatona (**1**), ou seja, sempre concluir as 4 etapas reacionais para avaliar o efeito de cada variável de otimização. Ademais, para a determinação dos rendimentos globais de (+)-nootkatona (**1**) foi adquirido um padrão analítico deste composto e construída uma curva de calibração no GC-FID, de modo que os rendimentos do produto desejado pudessem ser determinados a cada uma das reações de otimização sem a necessidade de isolamento por cromatografia. Basicamente, após a realização de todas as etapas reacionais, a mistura reacional resultante era diluída para 50 mL em um balão volumétrico, retirando-se uma alíquota para quantificação.

É importante ressaltar que, devido à baixa pureza do material de partida, o (+)-valenceno (**2**) comercial (65%), este teve que ser previamente purificado por cromatografia atingindo-se níveis de pureza de 80%, conforme determinado por RMN de 1H quantitativo.

Na metodologia de foto-oxidação publicada recentemente em nosso laboratório⁵⁷, devido a TPP não ser solúvel em acetonitrila, foi necessário utilizar uma mistura de acetonitrila e diclorometano para solubilização da TPP. Com o intuito de não se utilizar desse solvente clorado, optamos por utilizar azul de metileno (MB), pois é um fotossensibilizador barato e solúvel em acetonitrila pura. Assim, iniciou-se a otimização dos processos em batelada fixando a irradiação com LED branco (20W) e utilizando-se uma mistura contendo 0,32 mmol de (+)-valenceno (**2**) e 1,25 mol% de azul de metileno, uma temperatura a 10 °C e aplicação de pressão atmosférica de oxigênio (mantida por bexiga com O₂). Nestas condições iniciais realizou-se o monitoramento da reação por GC MS por 4h, tempo em que foi observado o consumo total (+)-valenceno (**2**). Na sequência, adicionou-se piridina (0,62 equiv.), Ac₂O (1,3 equiv.) e DMAP (0,25 mol%) à esta mistura reacional bruta e a reação foi mantida a 25 °C por 2h, fornecendo o produto (+)-nootkatona (**1**) com 11% de rendimento (TABELA 1, entrada 1). O aumento da carga de azul de metileno para 2 mol% de fotossensibilizador forneceu o produto (+)-nootkatona (**1**) com o mesmo rendimento de 11% (TABELA 1, entrada 2) dando evidências de que cargas maiores de MB não afetariam positivamente a eficiência dos processos.

TABELA 1 – Otimização das reações de modo *one-pot* utilizando Azul de metileno como fotossensibilizador



| Entrada | Foto-oxidação ^a | | Rearranjo ^b | Acetilação e Eliminação ^c | |
|---------|----------------------------|-----------|------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| | Azul de Metileno (mol%) | Tempo (h) | Tempo (h) | Temperatura (°C) | Rendimento (%) ^d |
| 1 | 1,25 | 4 | - | 25 | 11 |
| 2 | 2,00 | 4 | - | 25 | 11 |
| 3 | 1,25 | 4 | 36 | 25 | 15 |
| 4 | 1,25 | 4 | - | 40 | 10 ^e |

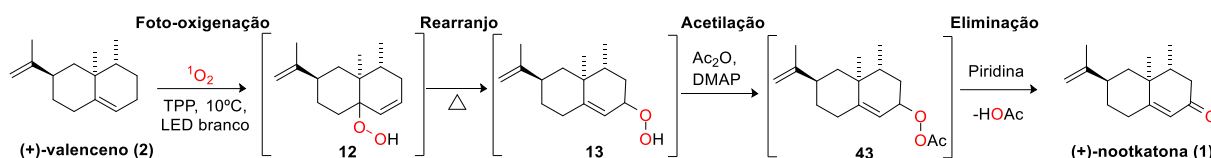
^aCondição: 0,32 mmol de (+)-Valenceno em 10 mL de acetonitrila a 10°C. ^bCondição: 25°C. ^cCondição: piridina (0,62 equiv.), Ac₂O (1,3 equiv.) e DMAP (0,25 mol%). ^dRendimento obtido por GC-MS.

^eRendimento obtido por CG-FID.

Neste sentido, começou-se a cogitar a importância da etapa de rearranjo no conjunto das 4 etapas reacionais. Para testar esta hipótese, após irradiação, a mistura foi deixada em aquecimento a 25 °C por 36 horas para posterior adição dos reagentes de acetilação e eliminação, sendo obtido 15% de rendimento (TABELA 1, entrada 3). A fim de se checar como a temperatura da etapa de acetilação poderia influenciar o rendimento final, foi realizado um experimento nas mesmas condições, mas com a etapa de acetilação/eliminação a 40 °C, sendo obtido 10% de rendimento (TABELA 1, entrada 4).

Apesar de termos realizados alguns testes iniciais de otimização da etapa de foto-oxigenação em batelada, pelo uso de MB como fotossensibilizador e acetonitrila como solvente encontramos na literatura que para a etapa de rearranjo de Schenck, solventes apolares poderiam oferecer melhores resultados, assim, decidiu-se utilizar tolueno como solvente e TPP como fotossensibilizador; note-se que a mudança de solvente para tolueno implicou também a mudança de fotossensibilizador de MB para TPP já que o MB não é solúvel em tolueno.

A mudança de solvente e fotossensibilizador implicou ainda em um novo início de otimização dos processos e, para tanto, decidiu-se iniciar por avaliar a possibilidade de realizar as 4 etapas de modo *one-pot*, ou seja, iniciar já a etapa de irradiação com luz tendo no balão reacional todos os reagentes das etapas posteriores. Neste teste inicial foi utilizado (+)-valenceno (**2**) (0,4 mmol) na presença de 1 mol% de TPP, piridina (0,62 equiv.), Ac₂O (1,3 equiv.) e DMAP (0,25 mol%), em tolueno (10 mL) sob atmosfera de oxigênio (medicinal) mantida por um balão contendo este gás. Esta reação foi irradiada com LEDs brancos (20 W) e monitorada por CG-FID até a conversão total de material de partida **2**, totalizando 18 h de irradiação. Em seguida, a reação foi aquecida a 40 °C por 2 horas, fornecendo o produto (+)-nootkatona (**1**) com 13% de rendimento (TABELA 2, entrada 1). Este primeiro resultado se mostrou relativamente positivo por permitir a realização das 4 etapas de forma *one-pot*, no entanto, sem melhorias no rendimento em relação aos resultados anteriores.

TABELA 2 - Otimização das reações de modo *one-pot* utilizando TPP como fotossensibilizador

| Entrada | Foto-oxigenação ^a | | Rearranjo | | Acetilação e Eliminação | | | | | Rendimento ^f |
|-----------------|------------------------------|------------------|------------------|-----------|-------------------------------|-------------------|-------------|------------------|-----------|-------------------------|
| | TPP (mol%) | Temperatura (°C) | Temperatura (°C) | Tempo (h) | Ac ₂ O (equiv. v.) | Piridina (equiv.) | DMAP (mol%) | Temperatura (°C) | Tempo (h) | |
| 1 ^b | 1,25 | 10 | - | - | 1,3 | 0,62 | 0,25 | 40 | 2 | 13 |
| 2 ^c | 1,25 | 10 | - | - | 1,3 | 0,62 | 0,25 | 40 | 2 | 19 |
| 3 ^c | 1,25 | 10 | 40 | 24 | 1,3 | 0,62 | 0,25 | 40 | 2 | 19 |
| 4 ^c | 1,25 | 10 | 40 | 48 | 1,3 | 0,62 | 0,25 | 40 | 2 | 14 |
| 5 ^d | 1,25 | 10 | - | - | 1,3 | 0,62 | 0,25 | 40 | 2 | 19 |
| 6 ^d | 1,25 | 10 | - | - | 1,3 | 0,62 | 0,25 | 60 | 2 | 20 |
| 7 ^d | 1,25 | 10 | - | - | 1,3 | 0,62 | 0,25 | 60 | 3 | 18 |
| 8 ^d | 1,25 | 10 | - | - | 1,3 | 0,62 | 0,25 | 60 | 4 | 16 |
| 9 ^d | 1,25 | 10 | - | - | 2,5 | 1,25 | 0,5 | 40 | 2 | 20 |
| 10 ^d | 1,25 | 10 | - | - | 1,3 | 0,62 | 0,5 | 40 | 2 | 18 |
| 11 ^d | 1,25 | 10 | - | - | 2,5 | 0,62 | 0,25 | 40 | 2 | 18 |
| 12 ^d | 1,25 | 10 | - | - | 1,3 | 1,25 | 0,25 | 40 | 2 | 26 |
| 13 ^d | 1,25 | 10 | - | - | 1,3 | 1,87 | 0,25 | 40 | 2 | 33 |
| 14 ^d | 1,25 | 10 | - | - | 1,3 | 2,50 | 0,25 | 40 | 2 | 35 |
| 15 ^d | 1,25 | 10 | - | - | 1,9 | 2,50 | 0,25 | 40 | 2 | 35 |
| 16 ^d | 1,25 | 10 | 40 | 5 | 1,3 | 2,50 | 0,25 | 40 | 2 | 39 |
| 17 ^d | 1,25 | 25 | 40 | 5 | 1,3 | 2,50 | 0,25 | 40 | 2 | 32 |
| 18 ^d | 1,87 | 10 | 40 | 5 | 1,3 | 2,50 | 0,25 | 40 | 2 | 37 |
| 19 ^d | 2,50 | 10 | 40 | 5 | 1,3 | 2,50 | 0,25 | 40 | 2 | 37 |
| 20 ^d | 1,25 | 10 | 40 | 5 | 1,3 | 3,75 | 0,25 | 40 | 2 | 47(45) ^g |
| 21 ^d | 1,25 | 10 | 40 | 5 | 1,3 | 5 | 0,25 | 40 | 2 | 49 |
| 22 ^d | 1,25 | 10 | 40 | 5 | 1,3 | 6,25 | 0,25 | 40 | 2 | 50 |
| 23 ^d | 1,25 | 10 | 40 | 5 | 1,3 | 5 | 0,25 | 40 | 2 | 33 |

^aCondições: 18 h de irradiação. ^b 0,32 mmol de (+)-valenceno (**2**) em 10 mL de tolueno na presença de piridina, Ac₂O e DMAP. ^c 0,32 mmol de (+)-valenceno (**2**) em 10 mL de tolueno. ^d 0,64 mmol de (+)-valenceno (**2**) em 10 mL de tolueno. ^e 0,64 mmol de (+)-valenceno (**2**) em 10 mL de tolueno na presença de piridina, Ac₂O e DMAP. ^f Rendimento obtido por CG-FID. ^g Rendimento isolado.

Na sequência, optamos por testar a realização da etapa de foto-oxigenação livre dos reagentes de acetilação e, então, avaliar o impacto no rendimento da (+)-nootkatona (**1**). Assim, foi realizada uma reação de foto-oxigenação do **2** em tolueno (concentração de **2** mantida em 0,032 M) na presença de 1 mol% de TPP e sob pressão atmosférica de oxigênio (balão de oxigênio pressurizando a reação). Esta reação foi monitorada por CG-FID até a conversão total de material de partida **2**, após 18 h de irradiação. Em seguida, foram adicionados os demais reagentes de transformação piridina (0,62 equiv.), Ac₂O (1,3 equiv.) e DMAP (0,25 mol%) a 40 °C mantendo-se a mistura reacional nestas condições por 2 h (TABELA 2, entrada 2). É preciso destacar que nestas condições não se considerou nenhum tempo reacional para a etapa de rearranjo, ou seja, imediatamente após a etapa fotocatalítica, os reagentes de acetilação foram adicionados e a reação acondicionada na temperatura de 40 °C. Neste experimento, a (+)-nootkatona (**1**) foi obtida em 19 % de rendimento.

Com o intuito de verificar como a etapa de rearranjo impactaria no rendimento final de **1**, foi testado, após a etapa de foto-oxigenação, colocar o balão reacional em aquecimento por 24 h (TABELA 2, entrada 3) e 48 h (TABELA 2, entrada 4) para posterior adição dos reagentes de acetilação/eliminação, sendo obtidos 19% e 14%, respectivamente. Esta variável poderia revelar se a etapa de rearranjo estaria ou não limitando o desenvolvimento da reação nesse momento.

Na sequência, realizou-se uma nova reação nas condições da entrada 2, porém na concentração de **2** a 0,064 M, obtendo-se os mesmos 19% de rendimento (TABELA 2, entrada 5). Como não havia nenhuma evidência significativa de que a etapa de rearranjo estaria atuando como entrave do processo, decidiu-se avaliar com maior cuidado a etapa de acetilação/eliminação. Assim, mantendo-se as condições da entrada 5 da TABELA 2 foi realizada uma nova reação adicionando os reagentes da etapa de acetilação/eliminação imediatamente a retirada da irradiação, alterando-se apenas a temperatura a 60°C, sendo obtido 20% de rendimento, não sendo considerado um aumento efetivo no rendimento reacional (TABELA 2, entrada 6). Com o objetivo de verificar como a variável tempo da etapa de acetilação/eliminação influenciava o rendimento de **1**, foi testado o aumento do tempo para 3 horas (TABELA 2, entrada 7) e 4 horas (TABELA 2, entrada 8), ocasionando diminuição de rendimentos para 18 e 16%, respectivamente.

Ainda verificando as variáveis da etapa de acetilação/eliminação, optou-se por averiguar a quantidade dos reagentes. Uma vez que esta etapa ocorre em equilíbrio, como tentativa de deslocar o equilíbrio para formação de **1**, foi realizado um teste dobrando os equivalentes de piridina, Ac₂O e DMAP (TABELA 2, entrada 9), sendo obtido um leve aumento para 20% de rendimento. Como dobrar os equivalentes de todos os reagentes de forma simultânea não resultou num aumento efetivo do rendimento, optamos por aumentar de modo isolado os equivalentes de cada reagente. Decidiu-se, primeiramente, por dobrar a quantidade de DMAP (TABELA 2, Entrada 10), porém houve um pequeno decréscimo para 18%. Em seguida, dobrou-se a quantidade de Ac₂O para 2,5 equivalentes (TABELA 2, entrada 11), entretanto, foram obtidos os mesmos 18% de rendimento.

Na sequência, aumentou-se a quantidade de equivalentes de piridina para 1,25 equivalente (TABELA 2, entrada 12), sendo fornecido o produto **1** com rendimento de 26%. Com esse aumento de rendimento, foi avaliado aumentar a quantidade de piridina para 1,87 equiv. (TABELA 2, entrada 13) e 2,5 equiv. (TABELA 2, entrada 14), sendo obtidos rendimentos de 33 e 35%, respectivamente, provavelmente por ter deslocado o equilíbrio da etapa de eliminação de HOAc para formação do produto (**1**) (ESQUEMA 3.1). Por fim, foi realizado um teste aumentando para 1,9 equivalentes de Ac₂O na presença dos 2,5 equivalentes de piridina, obtendo-se 35% de rendimento, mostrando que esse aumento de equivalente de Ac₂O não afeta significativamente a eficiência do processo reacional (TABELA 2, entrada 15). Sendo assim, para as próximas reações, as condições da entrada 14 foram utilizadas como padrão.

Como relatado na seção de rotas de sínteses da (+)-nootkatona (**1**) dessa dissertação, no trabalho de Nardello-Rataj³² é reportado um estudo sobre a etapa de rearranjo de Schenck do intermediário **7**, semelhante à nossa proposta, indicando que o rearranjo do intermediário **12** para **13** foi otimizado em 5 horas a 40 °C em tolueno. Dessa forma, mantendo as condições da entrada 14, foi realizado um teste no qual, após a etapa de foto-oxidação, a reação foi colocada em aquecimento a 40 °C por 5 horas, para posterior adição dos reagentes da próxima etapa, obtendo-se 39% de rendimento (TABELA 2, entrada 16). Diante disso, todas as reações realizadas posteriormente foram realizadas nas condições da entrada 16, ou seja, deixando o frasco reacional em aquecimento a 40 °C por 5 horas após a etapa de foto-oxigenação, para, em seguida, adicionar os reagentes da etapa de acetilação/eliminação.

Visando a otimização da etapa de foto-oxidação em condições mais brandas, realizou-se um experimento no qual o frasco reacional foi irradiado por luz em temperatura ambiente, porém, o rendimento caiu de 39 para 32% (TABELA 2, entrada 17). Em seguida, com o intuito de visualizar como a carga de TPP interfere no processo reacional, foram realizados testes aumentando a carga de TPP para 1,87 mol% (TABELA 2, entrada 18) e 2,5 mol% (TABELA 2, entrada 19), sendo obtida uma leve diminuição de rendimento para 37% para ambos os testes, sendo assim, foi mantido 1,25 mol% de TPP.

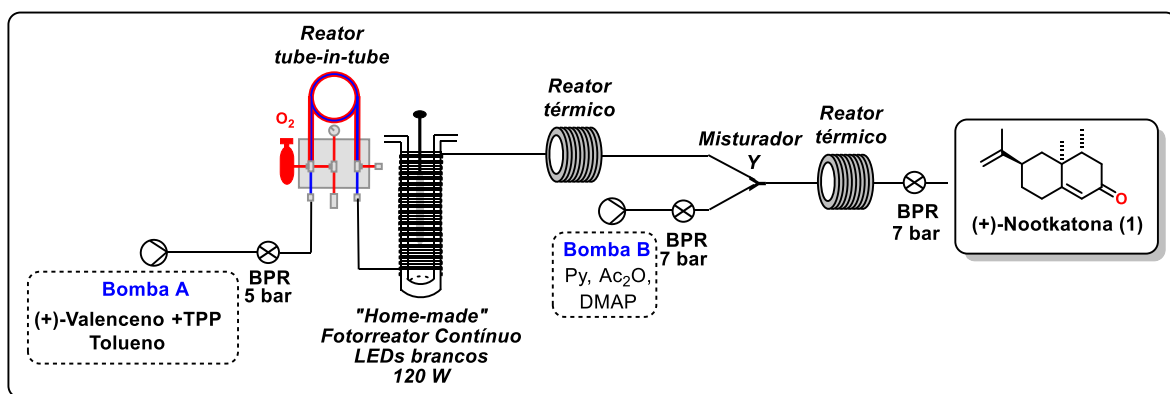
Como testes finais para a etapa de acetilação e eliminação, a fim de averiguar a quantidade limite de equivalentes de piridina, foram realizados testes com 3,75 equiv. (TABELA 2, entrada 20), 5 equiv. (TABELA 2, entrada 21) e 6,25 equiv. (TABELA 2, entrada 22) obtendo-se 47,49 e 50% de rendimento, respectivamente. Uma vez que os rendimentos se mostraram próximos para as três entradas, a entrada 18 foi definida como otimizada, pois utiliza menos equivalentes de piridina. A entrada 18 foi repetida mais duas vezes com rendimentos de 46 e 48% no GC-FID e rendimento global isolado de 45%.

Sendo observado que as quantidades dos reagentes de acetilação e eliminação não estavam otimizadas no teste inicial de foto-oxidação na presença dos mesmos (TABELA 2, entrada 1), decidiu-se realizar um teste adicionando todos os reagentes nas quantidades otimizadas desde o início da etapa fotoquímica. Essa informação seria importante, pois poderia simplificar o *setup* de fluxo a ser futuramente utilizado para a reação telescopada. No entanto, a presença dos reagentes desde o início resultou numa diminuição de 47% para 33% (TABELA 2, entrada 23), mostrando que os reagentes da etapa de acetilação/eliminação podem interferir negativamente se estiverem presentes na solução estoque de material de partida.

Assim sendo, diante de todas as otimizações detalhadas, conclui-se que os melhores resultados em termos de rendimento e economia de reagentes podem ser encontrados na entrada 20, TABELA 2, sendo estas condições utilizadas como norteadoras da transposição para o regime de fluxo contínuo.

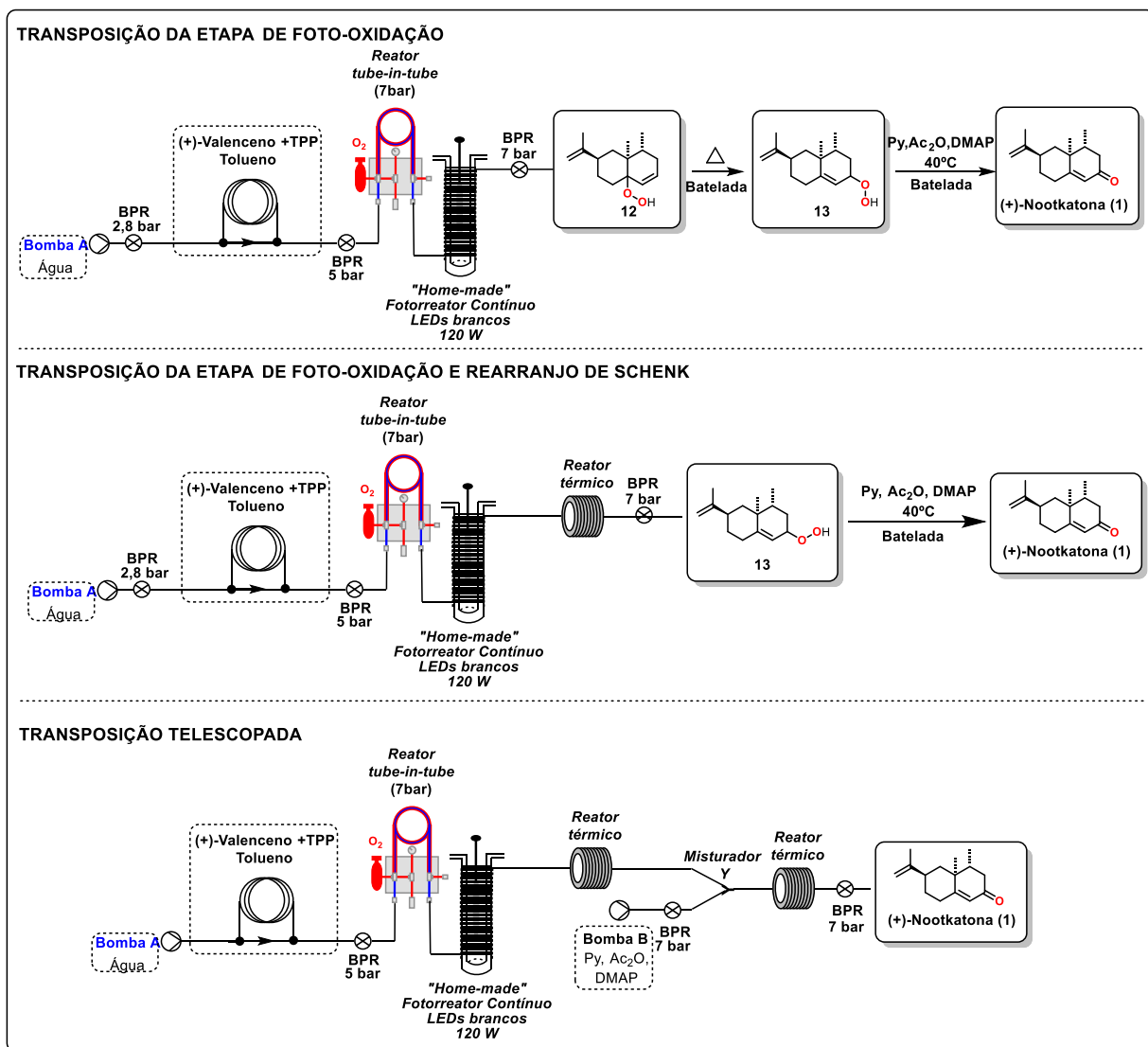
3.3 – Transposição para Fluxo Contínuo

A partir do conhecimento obtido através dos estudos em batelada, foi observado que seriam necessários três módulos de reatores para realização da síntese telescopada de (+)-nootkatona (**1**). Para a etapa de foto-oxigenação, decidiu-se utilizar um reator *tube-in-tube* para saturação de oxigênio em tolueno e um fotorreator acoplado na sequência, com sistema de resfriamento. Para a etapa de rearranjo, decidiu-se empregar um reator tubular para aquecimento. Por fim, para a etapa de eliminação de HOAc (formação da cetona), decidiu-se empregar um canal de adição de piridina(py), Ac₂O e DMAP, seguido de um reator térmico, uma vez que foi observado que a presença destes reagentes desde o início da reação implica um pior desenvolvimento da reação (ESQUEMA 3.2).



ESQUEMA 3.2: *Setup* para a semissíntese telescopada de (+)-nootkatona (**1**)

Realizar a transposição com todos os reatores já montados era uma opção possível, entretanto, o grande número de variáveis de processo o torna bastante difícil de ser otimizado de forma telescopada. Assim, visando diminuir estas dificuldades, a transposição idealizada foi realizada do seguinte modo (ESQUEMA 3.3):



ESQUEMA 3.3- Processo de transposição para o regime de fluxo contínuo

Inicialmente, apenas a etapa de foto-oxidação foi transposta para fluxo e as etapas seguintes foram realizadas em batelada nas condições otimizadas. Após otimização da etapa de foto-oxidação em fluxo, um reator tubular de aquecimento foi adicionado ao *setup* para realização da etapa de rearranjo, dessa maneira, a etapa de foto-oxigenação e rearranjo de Schenck é realizada em fluxo e a etapa de acetilação/eliminação em batelada nas condições otimizadas. E, por último, é anexado um canal de adição de piridina, Ac₂O e DMAP ao reator térmico para realização da última etapa, tendo um processo *telescopado*.

3.3.1 – Transposição da Etapa de Foto-oxigenação

Para a etapa de foto-oxigenação, foi utilizada uma bomba de seringa da Syrris® para bombeamento da mistura reacional, um looping para armazenamento da mistura reacional, um reator *tube-in-tube homemade* para saturação do solvente com gás oxigênio medicinal e um fotorreator de LEDs brancos de 120W *homemade* de 28 mL. Ambos os reatores foram construídos pelos integrantes do Laboratório de Química Bio-orgânica (LQBO) e têm o processo de construção detalhado por de Oliveira e colaboradores⁶⁸. Além destes reatores, 3 BPRs foram utilizados para pressurização do sistema e impedimento de cavitações. O primeiro BPR (2,8 bar) é anexado após a bomba, o segundo BPR (5) após o *Looping*, e o terceiro BPR (7 bar) após a saída do fotorreator (FIGURA 3.7). Para resfriamento do fotorreator a 10 °C, foi utilizado um Chiller.

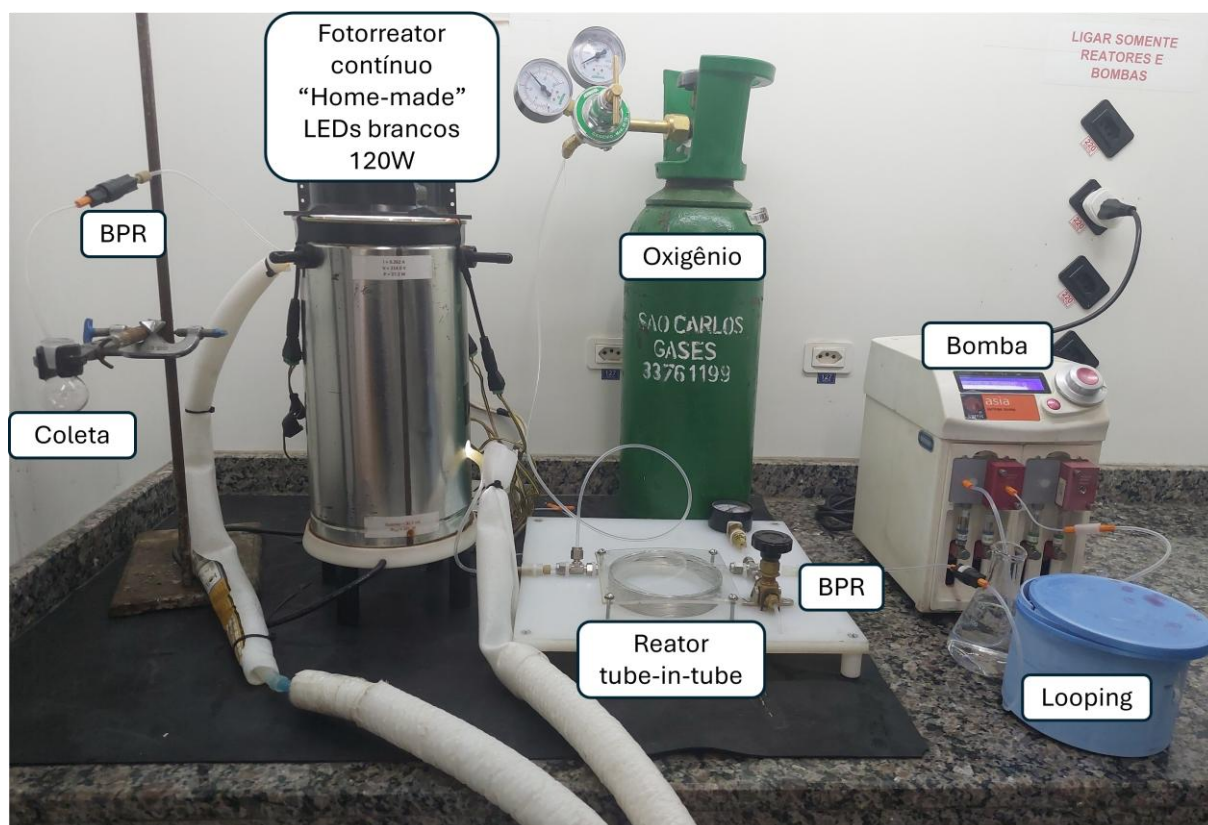


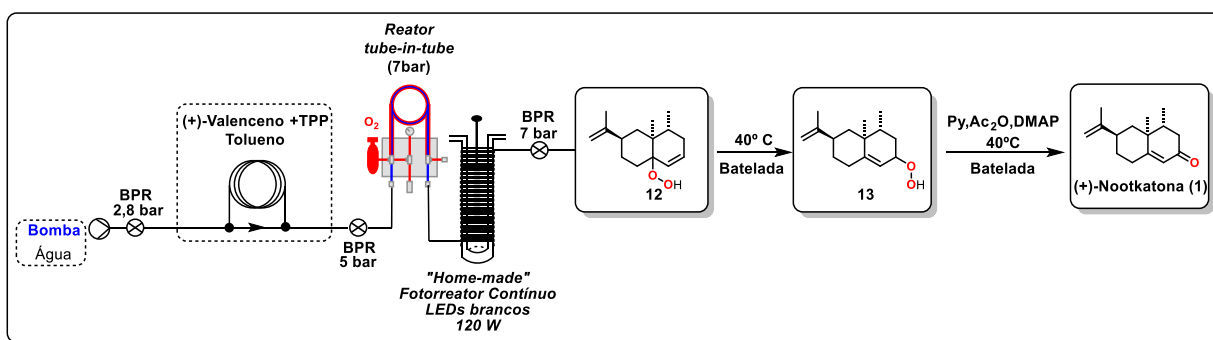
FIGURA 3.7: *Setup* de foto-oxidação

No regime de batelada, para o consumo do material de partida (+)-valenceno (2) na etapa de foto-oxidação foram necessárias 18 h. Sabendo-se que a maior eficiência da distribuição da luz sob a mistura reacional bem como uma maior

solubilização de oxigênio em tolueno pressurizado no regime de fluxo contínuo poderiam diminuir esse tempo, decidiu-se por realizar o primeiro teste da transposição da etapa de foto-oxigenação realizando a mesma com 180 minutos de tempo de residência nas mesmas condições da entrada 20, TABELA 2, exceto pelo tempo de rearranjo, que foi realizado com 12 horas. Vale ressaltar que foram processados 14 mL de mistura reacional, mas 2 mL iniciais e finais foram descartados (para atingir estado estacionário), sendo coletados 10 mL centrais para realização da etapa de rearranjo e acetilação/eliminação. Assim sendo, após o bombeamento da mistura reacional (solução de (+)-valenceno 0,064 M em tolueno, 1,25 mol% de TPP) pelo fotorreator, as etapas de rearranjo e acetilação/eliminação foram completadas em batelada, obtendo-se a (+)-nootkatona (**1**) com 38% de rendimento (TABELA 3, entrada 1).

Uma das formas de aumentar a produtividade de uma reação em fluxo é aumentar a concentração da mistura reacional, pois permite processar uma maior quantidade de material de partida no mesmo período de tempo quando comparada a reações em menores concentrações. Sendo assim, visando o processamento de maior quantidade de material de partida, optou-se por aumentar a concentração da mistura reacional para 0,08 M, sendo obtido 40% de rendimento (TABELA 3, entrada 2). Entretanto, como a conversão de material de partida caiu em comparação à entrada 1, TABELA 3, decidiu-se utilizar a concentração de 0,064 M para os testes posteriores.

TABELA 3 – Resultados obtidos na transposição da etapa de foto-oxigenação



| Entrada ^a | Concentração (mol/L) | Tempo de Residência (min) | Fluxo (mL/min) | Rendimento ^b |
|----------------------|----------------------|---------------------------|----------------|-------------------------|
| 1 | 0,064 | 180 | 0,155 | 38 |
| 2 | 0,080 | 180 | 0,155 | 40 |
| 3 | 0,064 | 140 | 0,200 | 42 |
| 4 | 0,064 | 112 | 0,250 | 39 |
| 5 | 0,064 | 93 | 0,300 | 40 |
| 6 | 0,064 | 70 | 0,400 | 39 |
| 7 | 0,064 | 56 | 0,500 | 38 |
| 8 | 0,064 | 47 | 0,600 | 40 |
| 9 | 0,064 | 35 | 0,800 | 35 |

^aCondições reacionais: para foto-oxidação, fotorreator a 10°C com reator *tube-in-tube* pressurizado em 7bar. Para etapa de rearranjo, 40°C por 12 horas. Para acetilação/eliminação, piridina (3,75 equiv.), Ac₂O (1,3 equiv.) e DMAP (0,25 mol%) por 2 horas ^b obtida por CG-FID

Uma vez que não foi possível aumentar a produtividade por meio do aumento da concentração, optou-se por testar aumentar a produtividade diminuindo o tempo de processamento reacional por meio do aumento do fluxo de bombeamento, ou seja, diminuindo-se o tempo de residência. Assim sendo, nas mesmas condições da entrada 1, TABELA 3, realizou-se um teste diminuindo o tempo de residência para 140 minutos (TABELA 3, entrada 3), obtendo-se **1** com 42% de rendimento. Esse pequeno acréscimo de rendimento ao processar a reação em menor tempo, mesmo com uma pequena diminuição da conversão, poderia indicar que os intermediários e/ou produto final **1** poderiam estar sofrendo degradação por irradiação demasiada. Dessa forma, foram realizados testes diminuindo novamente o tempo de residência para 112 minutos (TABELA 3, entrada 4), 93 minutos (TABELA 3, entrada 5) e 70 minutos (TABELA 3, entrada 6), sendo obtidos 39, 40 e 39% de rendimento, respectivamente.

Esses resultados mostraram que mesmo a diminuição do tempo de residência não se observou nenhum aumento significativo do rendimento do produto final.

Portanto, optou-se por otimizar as reações de modo a encontrar a condição em que fosse possível obter rendimentos de **1** próximos a 40%, bem como as melhores produtividades ou rendimentos espaço-tempo. Sendo assim, foi testado diminuir o tempo de residência da reação para 56 minutos (TABELA 3, entrada 7), 47 minutos (TABELA 3, entrada 8) e 35 minutos (TABELA 3, entrada 9), obtendo-se **1** com rendimentos de 38%, 40% e 35%, respectivamente. Através desses resultados, foi possível observar que a entrada 8, TABELA 3, melhor se adequa ao objetivo de se obter (+)-nootkatona (**1**) com rendimentos na faixa de 40% e com as melhores produtividades possíveis, desse modo, essa condição foi considerada otimizada e utilizada para a transposição da etapa de rearranjo para o regime de fluxo contínuo.

3.3.2 - Transposição da etapa de foto-oxigenação + rearranjo de Schenck para regime de fluxo

Para transposição da etapa de rearranjo de Schenck, decidiu-se anexar um reator tubular de aço para aquecimento em sequência ao *setup* utilizado na transposição da foto-oxidação, fazendo com que o BPR que antes estava localizado ao fim do fotorreator, fosse movido para o final do reator de aço (FIGURA 3.8). Desse modo, tanto a etapa de foto-oxigenação quanto a etapa de rearranjo foram realizadas em fluxo e a etapa de acetilação/eliminação foi realizada em batelada nas condições previamente otimizadas.

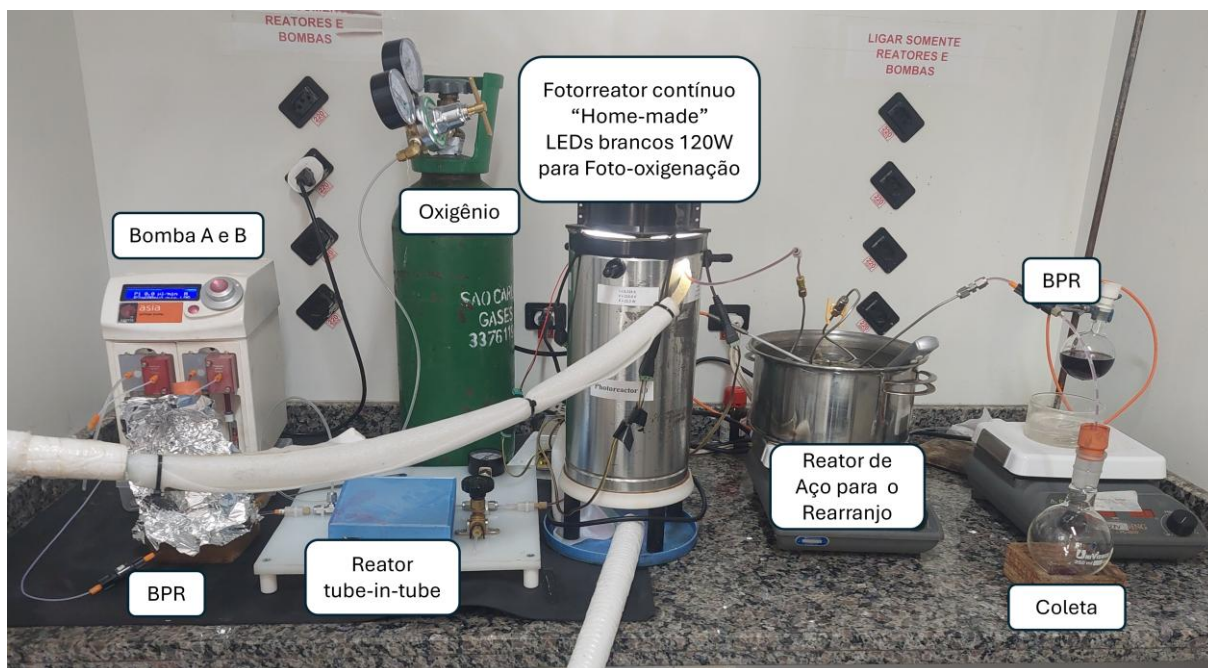
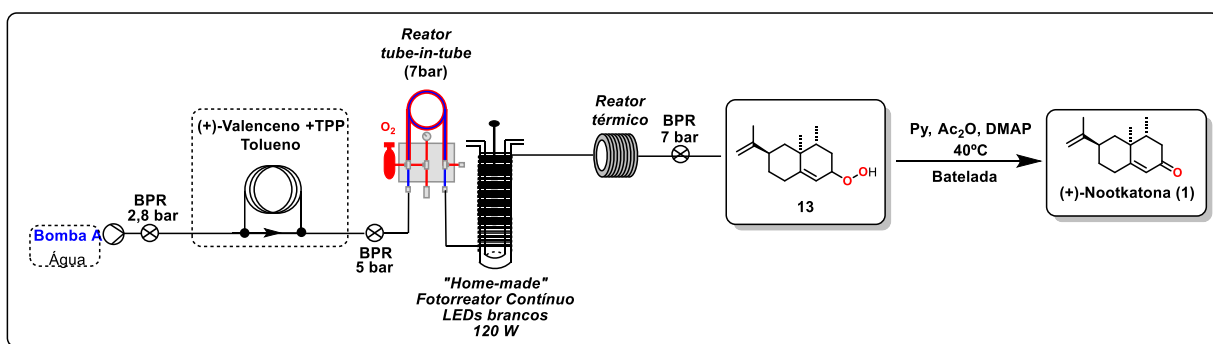


FIGURA 3.8: *Setup* de foto-oxidação + rearranjo de Schenck

Assim, deu-se início à otimização da etapa de rearranjo em fluxo utilizando a condição otimizada na entrada 8, TABELA 3 para a etapa de foto-oxidação e a etapa de rearranjo na temperatura em que foi otimizada na batelada (40° C) num reator de 14 mL. Após o bombeamento da mistura reacional pelo fotorreator e pelo reator de aço, realizou-se a etapa de acetilação/eliminação nas condições otimizadas em batelada, fornecendo o produto (+)-nootkatona (**1**), com 24% de rendimento (TABELA 4, entrada 1).

TABELA 4 – Otimização da etapa de rearranjo de Schenck



| Entrada | Foto-oxigenação ^a | | Rearranjo de Schenck | | | Rendimento ^e (%) |
|----------------|------------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|------------------|-----------------------------|
| | Fluxo (mL/min) | Tempo de Residência (min) | Volume do Reator (mL) | Tempo de Residência (min) | Temperatura (°C) | |
| 1 | 0,6 | 47 | 14 | 23 | 40 | 24 |
| 2 | 0,6 | 47 | 14 | 23 | 50 | 28 |
| 3 | 0,6 | 47 | 14 | 23 | 60 | 28 |
| 4 ^c | 0,6 | 47 | 28 | 47 | 50 | 35 |
| 5 ^d | 0,6 | 47 | 42 | 70 | 50 | 34 |
| 6 | 0,6 | 47 | 28 | 47 | 60 | 33 |
| 7 | 0,6 | 47 | 28 | 47 | 70 | 34 |
| 8 | 0,6 | 47 | 28 | 47 | 90 | 32 |

^aCondições reacionais: fotorreator a 10°C com reator *tube-in-tube* pressurizado em 7bar. ^bCondições da acetilação/eliminação: piridina (3,75 equiv.), Ac₂O(1,3 equiv.) e DMAP(0,25 mol%) a 40°C por 2 horas. ^cAumento do tempo de residência através do aumento do reator. ^dAumento do tempo de residência através do aumento do reator. ^e obtida por CG-FID.

A comparação entre os 24% obtidos ao realizar as etapas de foto-oxidação e rearranjo em fluxo e os 40% que foram obtidos ao realizar a etapa de foto-oxidação em fluxo e as etapas posteriores em batelada mostrou que o rearranjo não estava acontecendo de forma completa durante o processamento no reator de aço a 40 °C. Como a etapa de rearranjo pode ser acelerada por aquecimento³², optou-se por aumentar a temperatura do reator de aço como tentativa de aumentar a eficiência desse processo. Sendo assim, foi realizado um teste aumentando a temperatura do reator térmico para 50°C, sendo obtido **1** com 28% de rendimento (TABELA 4, entrada 2). Sendo observado esse aumento de rendimento, realizou-se um novo aumento de temperatura para 60°C, sendo obtido o mesmo rendimento de 28% (TABELA 4, entrada 3).

Como o aumento da temperatura estagnou o rendimento em 28%, começou-se a cogitar que o tempo que a mistura reacional permanecia em aquecimento no reator não era o suficiente. Existem duas formas de aumentar o tempo de residência em fluxo. A primeira forma seria diminuindo o fluxo de bombeamento, entretanto, isso implicaria também na mudança na condição reacional da etapa de foto-oxidação. A segunda forma seria aumentar o tamanho do reator de aço e, assim, seria possível aumentar o tempo de residência sem modificar o fluxo de bombeamento, sendo a alternativa mais ideal para o nosso caso. Sendo assim, optou-se por acoplar mais um reator de aço de 14 mL que tínhamos à disposição no laboratório, que resultaria num aumento do tempo de residência para 47 minutos. O aumento do tempo de residência para 47 minutos forneceu o produto **1** com 35% de rendimento (TABELA 4, entrada 4).

Na sequência, optamos por adicionar mais um reator de aço de 14 mL com o objetivo de aumentar o tempo de residência, totalizando 42 mL e um tempo de residência de 70 minutos, sendo obtido 34% de rendimento (TABELA 4, entrada 5). Assim sendo, como o rendimento foi muito próximo ao da entrada 4, TABELA 4, reduzimos o volume do reator para 28 mL.

Com o intuito de verificar se o rendimento poderia ser melhorado com o aumento de temperatura, foram realizados testes com o reator de aço a 60° C (TABELA 4, entrada 6), 70° C (TABELA 4, entrada 7) e na temperatura maior de 90° C (TABELA 4, entrada 8), sendo obtido 33, 34 e 32% de rendimento, respectivamente, portanto, nenhum resultado foi superior ao da entrada 4, TABELA 4. Sendo assim, a entrada 4, TABELA 4, foi considerada condição otimizada e utilizada como base para a transposição da próxima etapa de acetilação/eliminação em fluxo contínuo, ou seja, a transposição telescópica da semissíntese da (+)-nootkatona (**1**).

3.3.3 Telescopagem da última etapa da semissíntese da (+)-nootkatona (1)

Após otimizada a transposição da etapa de rearranjo de Schenck, iniciou-se a otimização da última etapa de telescopagem da (+)-nootkatona (**1**). Para isso, decidiu-se por utilizar um segundo canal da bomba da Syrris® para bombeamento da solução

estoque de piridina, Ac_2O e DMAP, um BPR, um misturador Y para unificação das linhas de bombeamento e um misturador estático para mistura mais eficiente das soluções. Em seguida, foi anexado um reator tubular de 14 mL de aço para realização da etapa de eliminação/acetilação, seguido de um BPR (FIGURA 3.9).

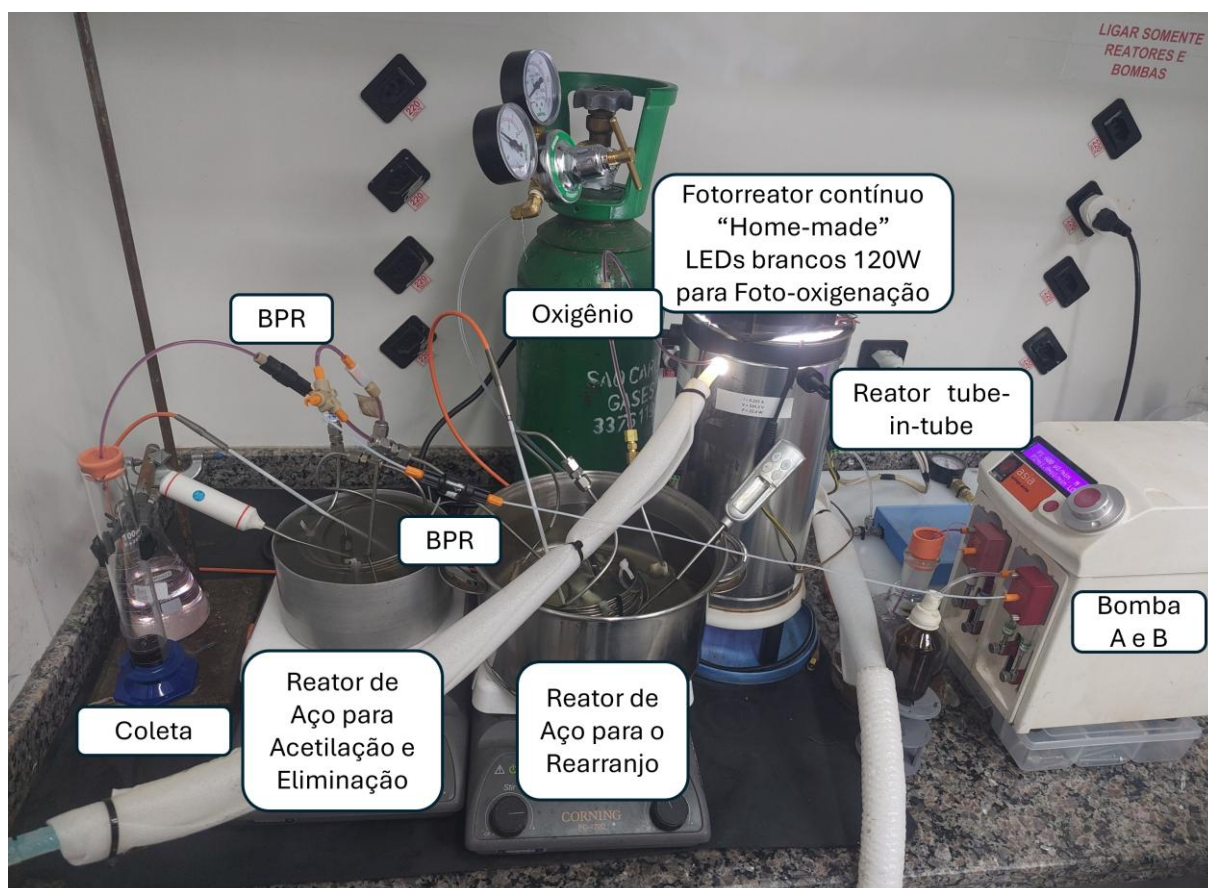


FIGURA 3.9: *Setup* telescopado

O primeiro teste foi realizado do mesmo modo operacional das outras transposições, mantendo-se as condições da entrada 5, TABELA 4, para as etapas de foto-oxidação e rearranjo, e utilizando-se um bombeamento da solução 2,4M de piridina, 0,84M de Ac_2O e 0,0016M de DMAP num fluxo de 0,06 mL/min de encontro a solução de (+)-valenceno (**2**) vinda do fotorreator e do reator de aço (0,6 mL/min), perfazendo uma mistura com 3,75 equivalentes de piridina, 1,3 equivalentes de Ac_2O e 0,25 mol% de DMAP, que seguia para o reator de aço de 14 mL para etapa de acetilação/eliminação.

É importante mencionar que para a telescopagem desta última etapa foi necessário diluir minimamente os reagentes acima mencionados e, com a soma dos dois fluxos, a mistura reacional passa a ter concentração 10% menor. Assim, foram

coletados 11 mL para diluição no balão volumétrico e quantificação na sequência. Sendo assim, o aquecimento da mistura reacional no reator de aço de 14 mL a 50 °C forneceu (+)-nootkatona (**1**) com 28% de rendimento (TABELA 5, entrada 1).

Como a condição otimizada da transposição da etapa de foto-oxigenação e rearranjo forneceu (+)-nootkatona (**1**) com 35% de rendimento, imaginou-se que esse seria o maior rendimento possível também para a síntese telescopada. Assim, com o intuito de verificar se a etapa de acetilação/eliminação tinha tempo suficiente para formação da cetona, optou-se por realizar um teste nas mesmas condições da entrada 1, TABELA 5 adicionando-se mais um reator de 14 mL para aumentar o tempo de residência desta etapa para 42 minutos, obtendo-se 30% de rendimento (TABELA 5, entrada 2). Observando-se esse pequeno acréscimo, optou-se por testar o aumento da temperatura nas mesmas condições da entrada 2, tabela 5, para aumentar a velocidade da reação, sendo obtido 29% de rendimento (TABELA 5, entrada 3).

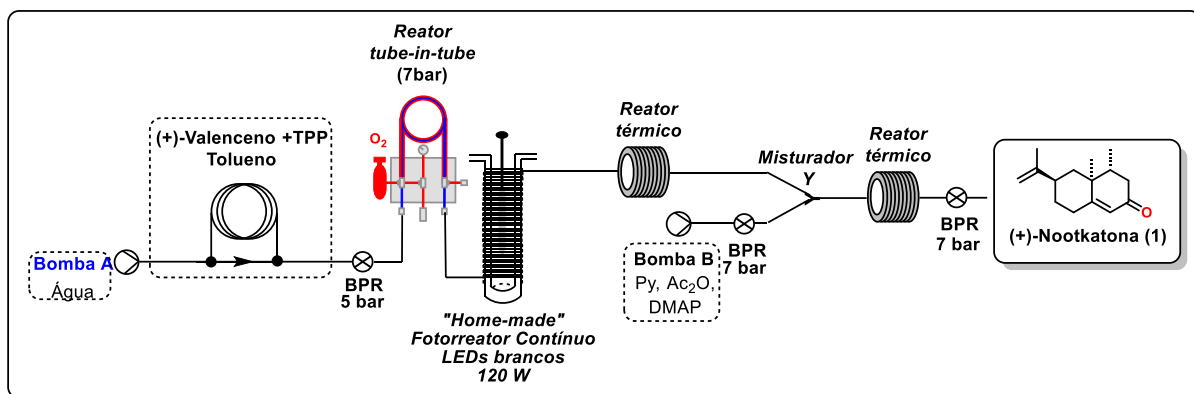
O pequeno decréscimo de rendimento gerou o questionamento se a temperatura aplicada nesta última etapa poderia estar degradando a (+)-nootkatona (**1**). Desse modo, testou-se diminuir a temperatura para 40° C, obtendo-se uma queda de rendimento para 25% (TABELA 5, entrada 4).

Os resultados obtidos através da variação da temperatura e do aumento do reator de aço da etapa de acetilação/eliminação foram muito próximos entre si, sugerindo que o fator limitante não estaria nesta etapa, mas no “delay” de coleta da amostra para a realização da etapa de rearranjo (ausente nesta última telescopagem). Em outras palavras, estes resultados sugerem que o intermediário **7** poderia continuar a rearranjar durante a coleta para posterior adição dos reagentes de transformação. Assim, decidiu-se testar a adição mais reator de aço de 7 mL na etapa de rearranjo, antes que a mistura reacional pudesse encontrar os reagentes finais de transformação, no entanto, mesmo com este racional foi observado um rendimento de 25% (entrada 5, TABELA 5)

Na sequência, realizou-se um teste nas mesmas condições da entrada 2 (TABELA 5), porém, com os fluxos a 50% daqueles considerados otimizados (0,3 mL/min e 0,03 mL/min) para observar se o aumento do tempo de residência em todas as etapas resultaria em melhorias na eficiência do processo. Nestas condições, a (+)-nootkatona (**1**) foi obtida com 36% de rendimento, o melhor rendimento obtido até o momento (entrada 6, TABELA 5). Entretanto, quando comparada a produtividade por

dia entre esta condição e a condição da entrada 2, TABELA 5, a produtividade caiu de 3,93 g/dia para 2,42 g/dia. Sendo assim, como a entrada 2, TABELA 5, apresentou maior produtividade entre todas as entradas, ela foi escolhida como melhor condição para escalonamento.

TABELA 5 – Otimização da reação telescopada

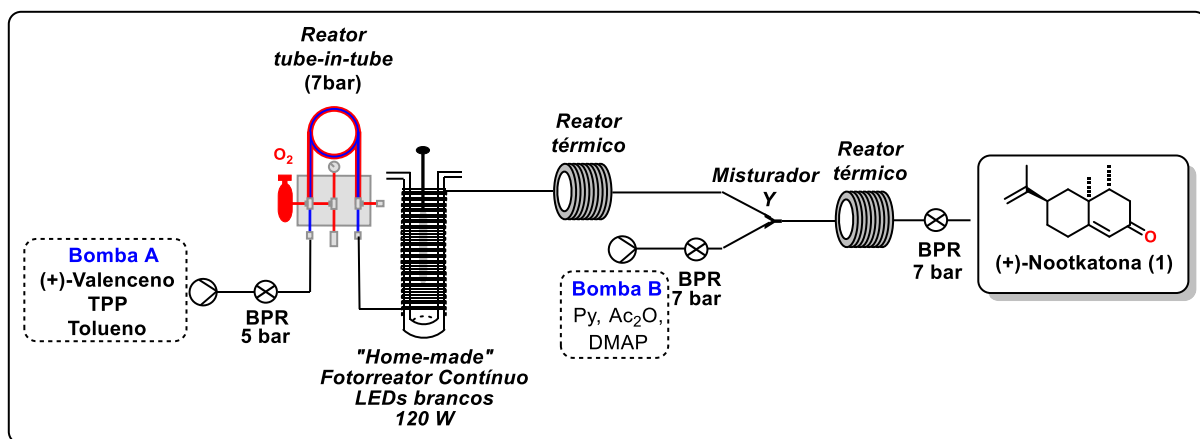


| Entrada ^a | Foto-oxigenação | | Rearranjo Tempo de Residência (min) | Acetilação e Eliminação | | | Rendimento ^d (%) | Produtividade (g/dia) |
|----------------------|---------------------------------|-------------------|--|-------------------------|---------------------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------------|
| | Tempo de Residência (min) | Fluxo (mL/min) | | Temp. (°C) | Tempo de Residência (min) | Fluxo (mL/min) | | |
| 1 | 47 | 0,6 | 47 | 50 | 21 | 0,06 | 28 | 3,66 |
| 2 ^b | 47 | 0,6 | 47 | 50 | 42 | 0,06 | 30 | 3,93 |
| 3 | 47 | 0,6 | 47 | 70 | 42 | 0,06 | 29 | 3,80 |
| 4 | 47 | 0,6 | 47 | 40 | 42 | 0,06 | 25 | 3,37 |
| 5 ^c | 47 | 0,6 | 58 | 50 | 42 | 0,06 | 27 | 3,56 |
| 6 | 93 | 0,3 | 93 | 50 | 85 | 0,03 | 36 | 2,42 |

^aCondições reacionais: fotorreator a 10°C com reator tube-in-tube pressurizado em 7 bar. Reator de aço a 50° para etapa de rearranjo. ^bAumento do tempo de residência da etapa de acetilação e eliminação através do aumento do reator. ^cAumento do tempo de residência da etapa de rearranjo através do aumento do reator ^dObtido por CG-FID

3.3.4 Escalonamento

Para realização do escalonamento foi utilizado o mesmo *setup* da transposição telescopada com exceção do bombeamento direto da solução estoque 0,064 M de (+)-valenceno (**2**), não utilizando um *looping* (FIGURA 3.10, ESQUEMA 3.4), e nas mesmas condições da entrada 2, TABELA 5.



ESQUEMA 3.4: Setup telescopado para o escalonamento.

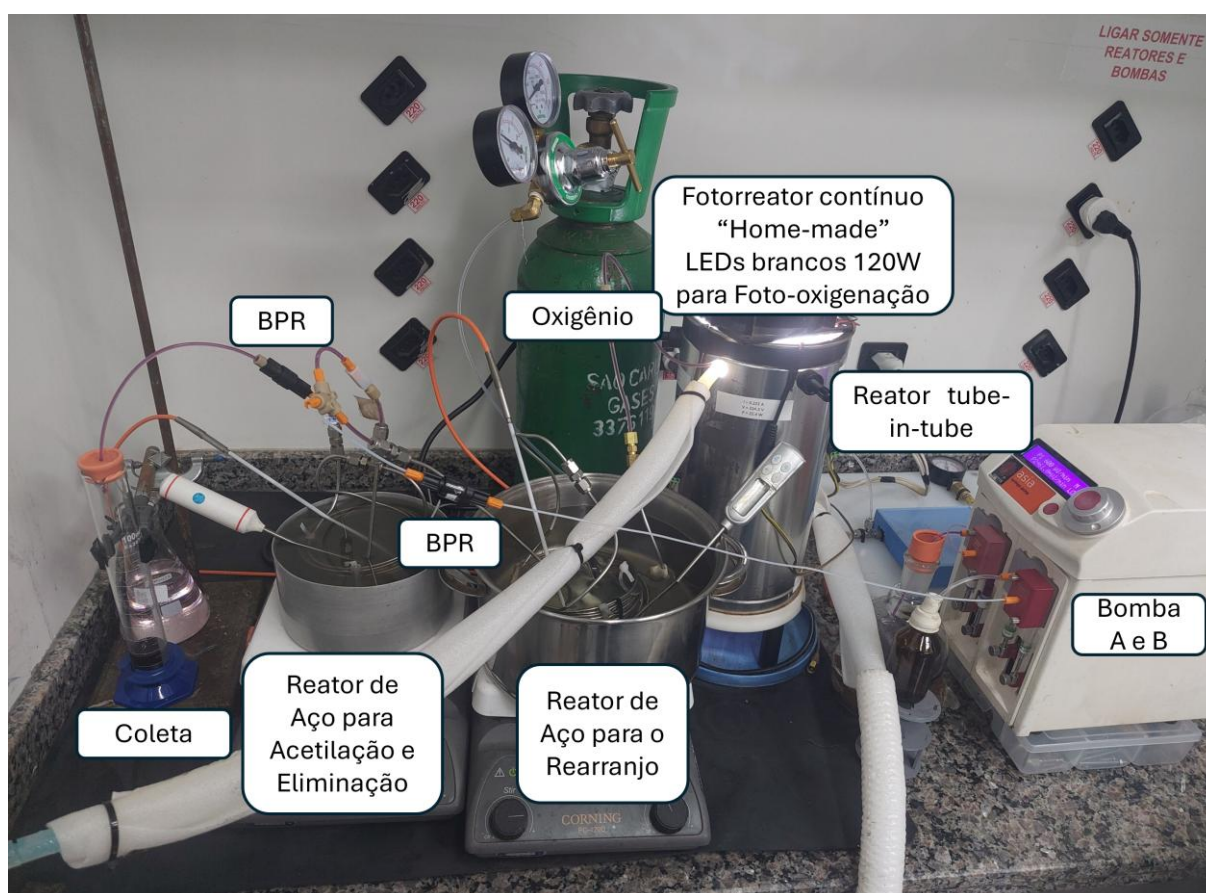


FIGURA 3.10 – Setup telescopado para escalonamento.

O primeiro teste de escalonamento foi realizado objetivando-se obter pelo menos 1 g de (+)-nootkatona (1). Sendo assim, foi preparada uma solução de (+)-valenceno (2) numa escala de 20,48 mmols e solução dos reagentes de acetilação/eliminação suficiente para realização do escalonamento por 8 h, tempo que renderia, em princípio, mais de 1 g de (+)-nootkatona (1). Entretanto, através do

monitoramento instantâneo do escalonamento pela curva de calibração, fomos surpreendidos com uma diminuição drástica do rendimento da reação com o passar do tempo.

Pelo monitoramento na curva de calibração, foi possível observar que o consumo do material de partida (+)-valenceno (**2**) estava ocorrendo normalmente, então o problema não era causado pela etapa de foto-oxidação. Assim, cogitamos duas hipóteses: i) a primeira, que a bomba dos reagentes de acetilação/eliminação não estaria bombeando adequadamente os reagentes. ii) a segunda, que os reagentes da acetilação estariam sofrendo reações entre si na solução estoque, impossibilitando a formação da cetona.

Para testar essas hipóteses, decidiu-se recolher um lote de 11 mL da reação telescopada em fluxo e realizar novamente a adição dos reagentes da última etapa de forma manual (batelada) nas condições otimizadas. Neste caso, foi possível observar um rendimento de 11% em relação aos 10% obtidos anteriormente.

Em outro experimento, recolheu-se um lote de 10 mL após desligar somente a bomba dos reagentes de acetilação/eliminação, fazendo a etapa de acetilação/eliminação em batelada nas condições otimizadas, sem a presença dos reagentes do fluxo. Neste caso simulou-se um retorno às condições anteriores (apenas duas etapas de fluxo telescopadas) e o rendimento obtido (30%) foi compatível com o anteriormente otimizado (35%), mostrando que o problema residia, de fato, na etapa final. Isso sugere ainda que, quando misturados e armazenados (tempo de espera durante a injeção), estes reagentes podem estar se degradando de modo a não atuar com a eficiência esperada para a formação da cetona.

Uma possibilidade para a solução deste problema seria o uso de mais dois canais de bombeamento destes reagentes, sendo num deles bombeada piridina/DMAP e no outro Ac_2O , permitindo que estes reagentes entrem em contato direto com a mistura reacional no seu curso final do processo telescopado. No entanto, isto não foi uma opção pois, naquele momento, não dispúnhamos de mais uma/duas bombas-seringa de alta pressão.

Como não foi possível realizar o escalonamento da (+)-nootkatona (**1**) via *setup* totalmente telescopado (4 etapas), optou-se por realizar um escalonamento da entrada 5, tabela 4 (2 etapas telescopadas e 2 etapas em batelada), na qual a etapa

de foto-oxigenação e a etapa de rearranjo de Schenck foram realizadas em regime de fluxo e a etapa de acetilação e eliminação em batelada (FIGURA 3.11).

Para o escalonamento, optou-se por realizar um primeiro experimento processando 3,2 mmol de (+)-valenceno (**2**) nas mesmas condições da entrada 5, tabela 4, obtendo-se neste caso 27% de rendimento (vs 34% obtidos no processamento de 0,64 mmol).

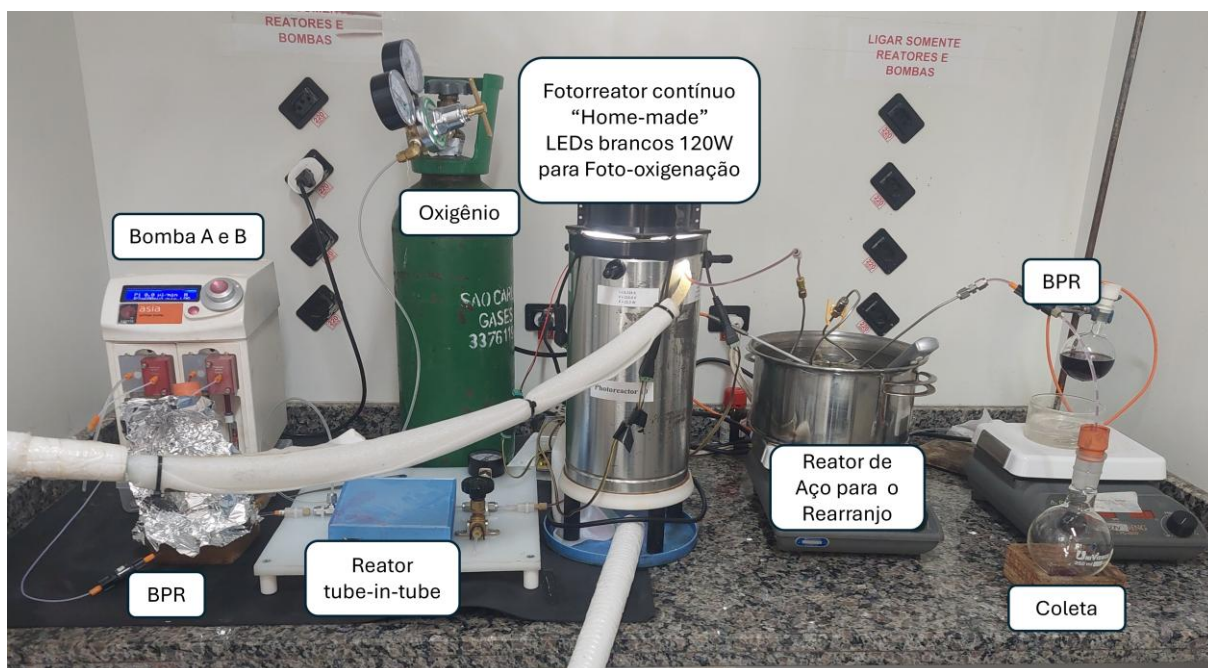
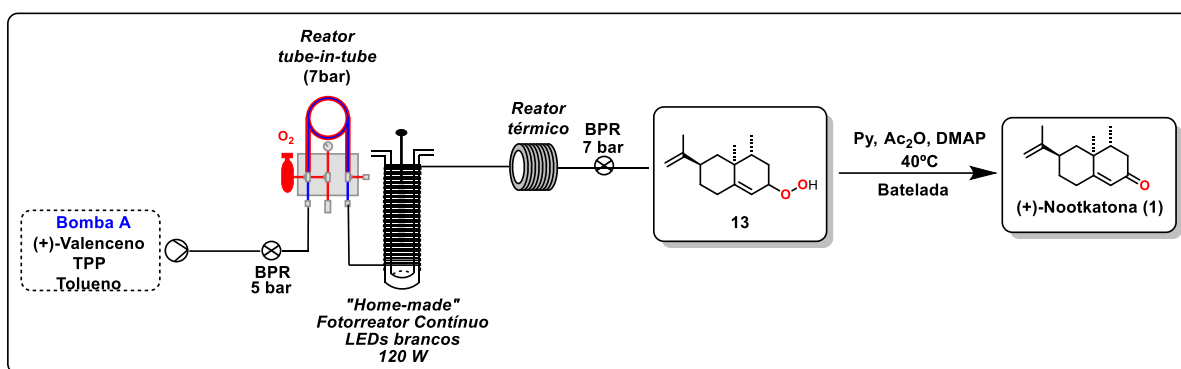


FIGURA 3.11: Setup de escalonamento da etapa de foto-oxidação + rearranjo de Schenck

TABELA 6 – Resultados obtidos no Escalonamento.



| Entrada | Foto-oxigenação ^a | | | Rearranjo ^b | | Rendimento (%) |
|---------|------------------------------|------|---------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------|
| | mmol de Valenceno processado | (+)- | Tempo de Residência (min) | Temperatura (°C) | Tempo de Residência (min) | |
| 1 | 0,64 | | 47 | 50 | 47 | 35 ^c |
| 2 | 3,20 | | 47 | 50 | 47 | 27 ^c |
| 3 | 19,8 | | 47 | 50 | 47 | 27 ^d |

^aCondições reacionais: fotorreator a 10°C com reator *tube-in-tube* pressurizado em 7 bar. ^bCondições da acetilação/eliminação: piridina (3,75 equiv.), Ac₂O(1,3 equiv.) e DMAP (0,25 mol%) a 40°C por 12 horas ^c obtida por CG-FID. ^d Rendimento isolado.

Para a obtenção de pelo menos 1 g de (+)-nootkatona (1), foi realizado um escalonamento nas mesmas condições otimizadas, processando 19,8 mmol de (+)-valenceno (2) por um período de aproximadamente 9 h, sendo obtidos 1,22 g de (+)-nootkatona (1) e 27% de rendimento isolado (entrada 3, TABELA 6), rendimento médio por etapa de 72%.

4. CONCLUSÃO

Neste trabalho, um protocolo para obtenção da (+)-nootkatona (**1**) por meio da foto-oxidação do (+)-valenceno (**2**) por oxigênio singlete, rearranjo de Schenck e acetilação/eliminação foi desenvolvido nos regimes de batelada e fluxo contínuo. No regime de batelada, foi possível obter (+)-nootkatona de modo *one-pot* com 45% de rendimento global e isolado (4 etapas, 82% por etapa) utilizando-se de reagentes comuns e baratos.

A plataforma de fluxo contínuo se mostrou a melhor plataforma para realização da reação de foto-oxidação. Devido a melhor eficiência da irradiação e a melhor solubilização do O₂ no solvente em alta pressão, o tempo de reação caiu de 18 horas no regime de batelada para 47 minutos no regime de fluxo contínuo, como demonstrado no estudo da transposição da etapa de foto-oxidação para o regime de fluxo contínuo. Nesse estudo foi obtido (+)-nootkatona (**1**) com rendimentos globais de 35 a 42%.

Também foram feitos estudos sobre a transposição da etapa de rearranjo de Schenck para o regime de fluxo contínuo, obtendo-se a (+)-nootkatona (**1**) com rendimentos globais de 24 a 35%. Os estudos para a transposição de todas as etapas para o regime de fluxo também foram realizados, obtendo-se (+)-nootkatona (**1**) com rendimentos globais de 25 a 30 % na escala de 0,64 mmol (*setup* completamente telescópado), entretanto, não foi possível realizar um escalonamento nesse *setup* devido a necessidade de mais bombas. Dessa forma, foi realizado um escalonamento no *setup* de realização de foto-oxigenação e rearranjo de Schenck em fluxo (duas etapas em fluxo e duas em batelada), sendo obtidos 1,22 g de (+)-nootkatona (**1**) e 27% de rendimento global e isolado (2 etapas em fluxo e 2 etapas em batelada, 72% por etapa).

É importante ressaltar que, mesmo que o rendimento global em batelada (45%) seja maior que o rendimento em fluxo (27% no *setup* em que a foto-oxigenação e o rearranjo de Schenck estão telescopados), a realização em fluxo se mostrou vantajosa quando considerado produtividade, uma vez que no período de 21 horas (aproximadamente 9 horas de processamento de foto-oxidação e rearranjo em fluxo, mais 12 horas de batelada na etapa de acetilação e eliminação), foram obtidos 1,22g

de (+)-nootkatona (**1**) enquanto no regime de batelada, em 25 horas de uma reação (tempo para realização de todas etapas em batelada) foi obtido 0,064g de (+)-nootkatona (**1**).

A transposição para o regime de fluxo acarretou a diminuição do tempo reacional de todas as etapas, fazendo com que o protocolo na sua totalidade diminuísse de 25 horas para 2 horas e 15 minutos no *setup* com todas as etapas telescopadas, demonstrando como a melhor eficiência dos processos pode influenciar no desenvolvimento das reações.

Por fim, a realização do escalonamento mostrou que a piridina e o anidrido acético têm que ser bombeados separadamente, sendo misturados aos intermediários apenas no reator para o *setup* telescopado, inviabilizando que fosse realizado um escalonamento com sucesso neste *setup*.

5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.1 Materiais e Métodos

O material de partida (+)-Valenceno (**2**) foi adquirido da Sigma-Aldrich e purificado em coluna cromatográfica em sílica gel (Merck, 240-400 mesh), sendo utilizado hexano como eluente. A piridina, Ac₂O e DMAP foram obtidos da Merck, Panreac e Sigma-Aldrich, respectivamente, e purificados de acordo com a literatura⁷⁴. Os solventes foram removidos utilizando evaporadores rotativos da Buchi.

Os espectros de RMN de hidrogênio (¹H, 400 MHz) e carbono (¹³C, 100 MHz) foram obtidos no equipamento Bruker Advance 400, utilizando clorofórmio deuterado (CDCl₃) como solvente. O tetrametilsilano (TMS) foi utilizado como referência interna para obtenção dos deslocamentos químicos (δ) em partes por milhão (ppm), sendo colocados entre parênteses a multiplicidade (s=singlete, d=dublete, td=triplo dublete, qd=quadruplo dublete, m=multiplete) e o número de hidrogênios deduzidos a partir da integral relativa. A constante de acoplamento (*J*) foi reportada em Hertz (Hz).

O acompanhamento e quantificação das reações foram realizados por cromatografia gasosa com detecção por ionização de chama (Shimadzu Bravis™ GC-2050 equipado com um amostrador automático AOC-20i) e por cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (Shimadzu GCMS – QP2020NX). Ambos os equipamentos com coluna capilar Agilent DB-5MS, espessura de 0,25 μ m, diâmetro de 0,25 mm e 30 metros de comprimento. O gás hélio foi utilizado como gás de arraste com pressão de 44.8 kPa, fluxo de 0,94 mL/min e razão split 15. O método foi ajustado para uma temperatura de injeção de 250 °C e a temperatura do forno foi programada com temperatura inicial de 40 °C (mantida por um minuto) e temperatura final de 240 °C (mantida por um minuto) com taxa de aquecimento de 7 °C/min. O detector FID ajustado a 300 °C com vazão de 32 mL/min para o gás hidrogênio e vazão de 200 mL/min para o ar comprimido.

5.2 Curva de Calibração

O GC-FID pode ser utilizado para realizar quantificações por ter seus sinais proporcionais a concentração dos analitos analisados. Desse modo, foi adquirido um

padrão analítico de (+)-nootkatona (**1**) da Sigma Aldrich e construída uma curva de calibração com 6 pontos de concentração de **1** (soluções de concentração 1, 5, 10, 15, 20 e 25 ppm em triplicata). Para minimização dos efeitos da variação do volume de injeção ou de variação do volume final do solvente (afinal, o solvente é volátil), foi utilizado dodecano como padrão interno (com concentração de 10 ppm nas soluções de **1**), desse modo, o software da Shimadzu realiza a construção da curva utilizando a razão da área do analito pela área do padrão interno.

Ao final das análises, utilizando a função de criação de curva de calibração com padrão interno no software fornecido pela fabricante do equipamento, foi obtida uma curva de calibração que foi utilizada para quantificação das reações (FIGURA 5.1).

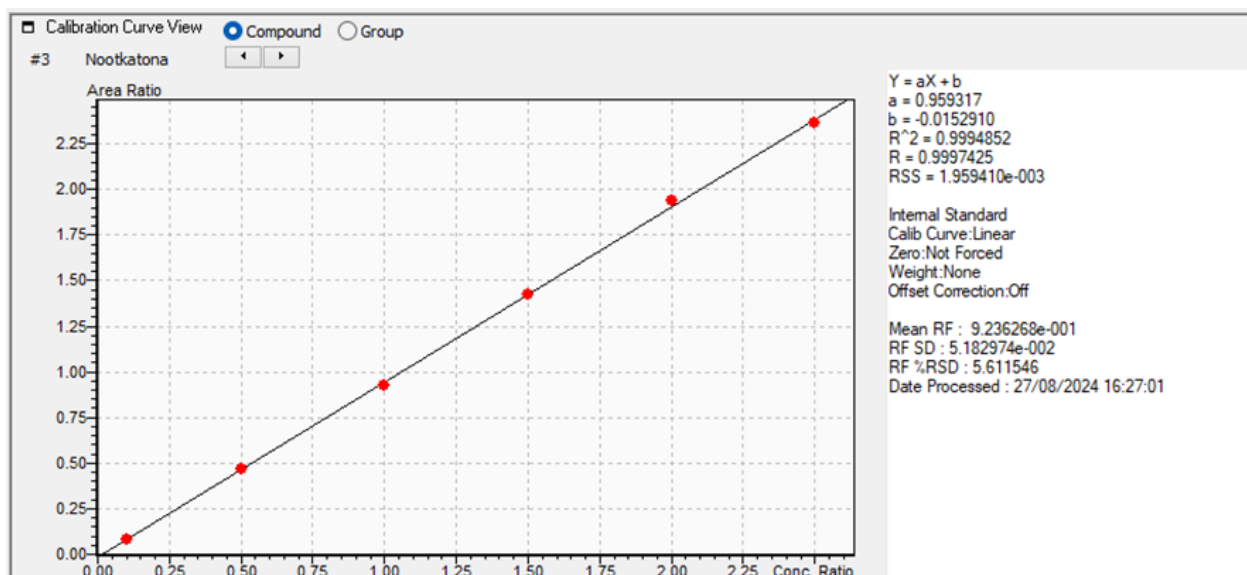


FIGURA 5.1: Visualização da curva de calibração.

Para aferimento do rendimento da reação, a diluição foi feita de modo que, caso fosse obtido 100% de rendimento, a concentração obtida na curva seria 25 ppm, ou seja, no limite da curva. Como a síntese em batelada envolve etapas de aquecimento, parte do solvente poderia ser perdido durante o processo. Assim, ao final dos procedimentos reacionais, as misturas reacionais de 10 mL foram avolumadas num balão volumétrico de 50 mL. Sabendo-se que a mistura reacional dispunha de 0,64 mmol de material de partida, o máximo de produto formado seria 0,64 mmol, que corresponde a 139,7 mg de (+)-Nootkatona (**1**), ou seja, a concentração máxima teórica seria 2794 ppm. Dessa forma, foram adicionados uma alíquota de 89,6 μ L dessa solução e uma alíquota de 48,8 μ L de dodecano (solução de 2053 ppm) num balão volumétrico de 10 mL, perfazendo uma solução para análise com 25 ppm

teóricos de (+)-Nootkatona (**1**) e 10 ppm de dodecano. Assim que determinada a concentração real da solução, o rendimento é calculado.

Este procedimento se manteve inalterado durante a transposição da etapa de foto-oxigenação e do rearranjo para fluxo contínuo, sendo coletados lotes de 10 mL, que foram avolumados para 50 mL. Entretanto, na síntese telescópada, a solução reacional é diluída em 10% no processo de mistura dos reagentes de transformação. Desse modo, foram coletados lotes de 11 mL para avolumamento.

5.3 Protocolos Experimentais

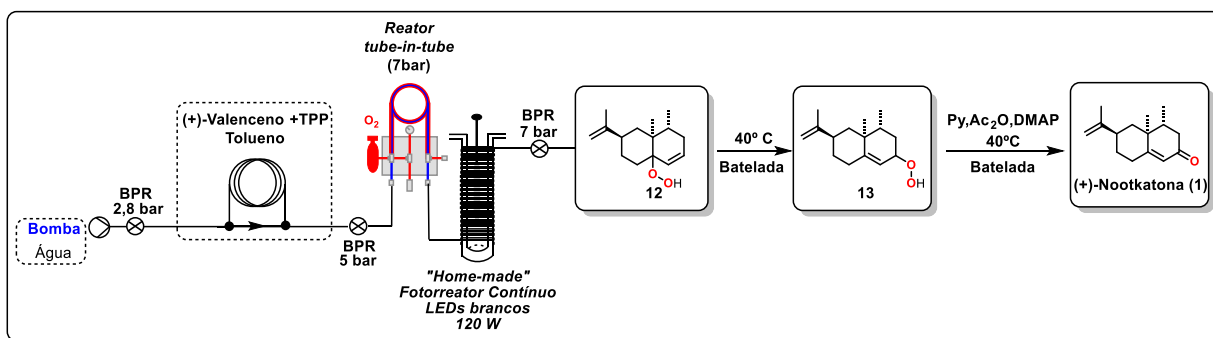
5.3.1 Síntese *one-pot* da (+)-Nootkatona (**1**) em batelada

Em um tubo de ensaio com 10 mL de tolueno previamente saturado com gás oxigênio, foram adicionados (+)-valenceno (**2**) (80%) (163,4 mg; 0,64 mmol) e TPP (4,92 mg; 0,008 mmol; 1,25 mol%). A reação foi levada para o reator 3D a 10 °C, onde foi irradiada (LED branco 20 W) por 18 horas, sob atmosfera de oxigênio. Para a etapa de rearranjo, o tubo foi transferido para um banho de óleo aquecido a 40 °C e mantido nesta temperatura por 5 horas. Para etapa de formação da carbonila, foi adicionado piridina (190 mg; 2,4 mmol; 3,75 equiv.), Ac₂O (85,8 mg; 0,84 mmol; 1,3 equiv.) e DMAP (0,20 mg; 0,00016 mmol; 0,25 mol%) e o tubo foi mantido em aquecimento por mais 2 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi purificado em coluna cromatográfica (hexano/éter 7,5:2,5), sendo obtida a (+)-Nootkatona (**1**) com 45% de rendimento (64 mg, 0,29 mmol) na forma de óleo amarelado em temperatura ambiente.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.76 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 2.51 (td, *J* = 13.4, 3.1 Hz, 1H), 2.40 – 2.31 (m, 2H), 2.30 – 2.18 (m, 2H), 2.05 – 1.86 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.34 (qd, *J* = 12.9, 4.2 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

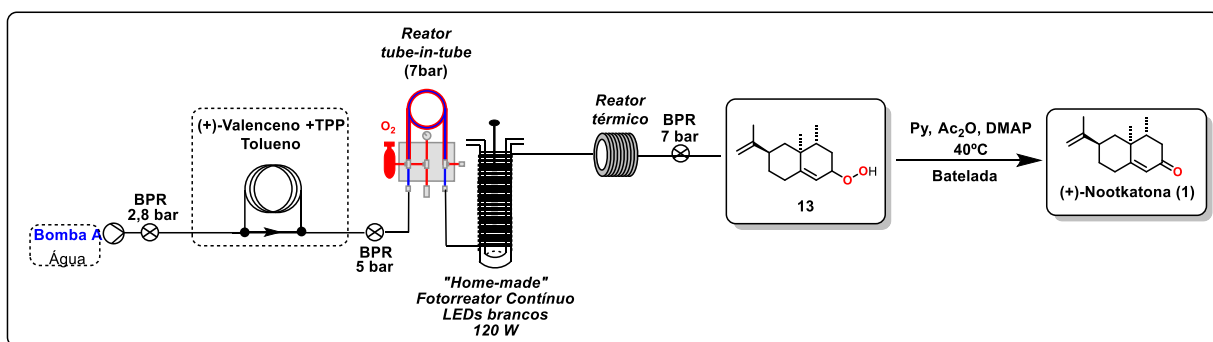
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 199.8, 170.6, 149.2, 124.8, 109.4, 44.0, 42.2, 40.6, 40.4, 39.4, 33.1, 31.7, 20.9, 17.0, 15.0.

5.3.2 Síntese da (+)-Nootkatona (1) com etapa de foto-oxigenação em fluxo



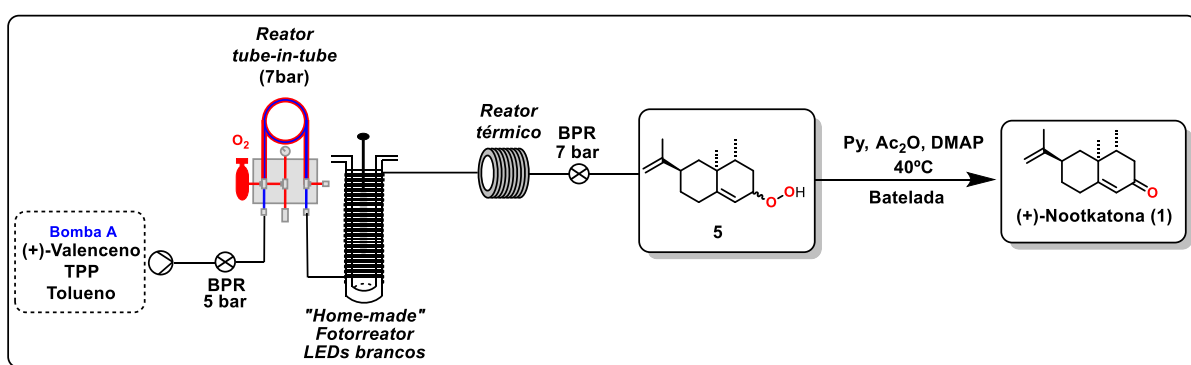
Em um balão com 14 mL de tolueno foram adicionados (+)-valenceno (**2**) (80%) (228,8 mg; 0,9 mmol) e TPP (6,88 mg; 0,0112 mmol; 1,25 mol%). A mistura foi transferida para um loop com o uso de uma seringa e uma bexiga de contrapressão de nitrogênio. Então, a mistura reacional foi bombeada num fluxo de 0,6 mL/min para o fotorreator de 120 W de LEDs brancos a 10 °C. Após a saída do reator, 2 mL iniciais foram descartados, sendo coletado um lote de 10 mL. Este foi transferido para um banho de óleo aquecido a 40 °C e mantido nesta temperatura por 12 horas para realização da etapa de rearranjo. Em sequência, foi adicionado piridina (190 mg; 2,4 mmol; 3,75 equiv.), Ac₂O (85,8 mg; 0,84 mmol; 1,3 equiv.) e DMAP (0,20 mg; 0,00016 mmol; 0,25 mol%), sendo mantido em aquecimento por mais 2 horas. O lote foi avolumado para 50 mL num balão volumétrico e retirada uma alíquota para quantificação na curva de calibração, sendo obtida a (+)-Nootkatona (**1**) 40% de rendimento.

5.3.3 Síntese da (+)-Nootkatona (1) com etapa de foto-oxidação e rearranjo de Schenck em fluxo



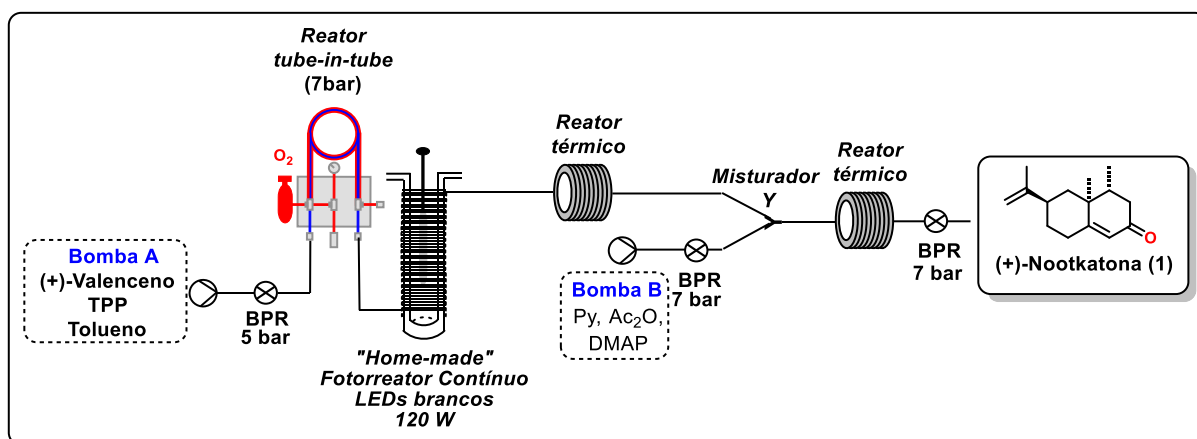
Em um balão com 14 mL de tolueno foram adicionados (+)-valenceno (**2**) (80%) (228,8 mg; 0,9 mmol) e TPP (6,88 mg; 0,0112 mmol; 1,25 mol%). A mistura foi transferida para um looping com o uso de uma seringa e uma bexiga de contrapressão

de nitrogênio. Então, a mistura reacional foi bombeada no fluxo de 0,6 mL/min para o fotorreator de 120 W de LEDs brancos a 10 °C e para o reator térmico de aço de 28 mL a 50 °C. Após a saída do reator, 2 mL iniciais foram descartados, sendo coletado um lote de 10 mL. Este foi transferida para um banho de óleo a 40 °C e foi adicionado piridina (190 mg; 2,4 mmol; 3,75 equiv.), Ac₂O (85,8 mg; 0,84 mmol; 1,3 equiv.) e DMAP (0,20 mg; 0,00016 mmol; 0,25 mol%), sendo mantido em aquecimento por 2 horas. O lote foi avolumado para 50 mL num balão volumétrico e retirada uma alíquota para quantificação na curva de calibração, sendo obtida a (+)-Nootkatona (**1**) 35% de rendimento.



Para o escalonamento, o looping foi retirado do sistema reacional e uma solução estoque de (+)-valenceno (**2**) (80 %) (5,231 g, 20,48 mmol), TPP (157,4 mg, 0,256 mmol, 1,25 mol%) em 320 mL de tolueno (0,064 M) foi bombeada num fluxo de 0,6 mL/min para o fotorreator de 120 W de LEDs brancos a 10 °C e para o reator térmico de aço a 50 °C. Após a saída do reator, 5 mL iniciais foram descartados, sendo coletado um lote de 310 mL (que corresponde a 19,8 mmol). Por fim, após a coleta, foi adicionado piridina (5,885 g; 74,4 mmol; 3,75 equiv.), Ac₂O (2,659 g; 26,1 mmol; 1,3 equiv.) e DMAP (6,20 mg; 0,0062 mmol; 0,25 mol%), sendo mantido em 40 °C por 12 horas. O solvente foi evaporado em pressão reduzida e o produto foi purificado em duas colunas cromatográficas (1º hexano/acetona 9:1, 2º tolueno/éter 9,5:0,5), sendo obtido (+)-Nootkatona (**1**) com 27 % de rendimento (1,22 g, 5,59 mmol) na forma de óleo amarelado em temperatura ambiente.

5.3.4 Síntese da (+)-Nootkatona (1) Telescopada



Em um balão com 14 mL de tolueno foram adicionados (+)-valenceno (**2**) (80%) (228,8 mg; 0,9 mmol) e TPP (6,88 mg; 0,0112 mmol; 1,25 mol%). A mistura foi transferida para um loop com o uso de uma seringa e uma bexiga de contrapressão de nitrogênio. Então, a mistura reacional foi bombeada numa taxa de 0,6 ml/min para o fotorreator de 120 W de LEDs brancos a 10 °C e para o primeiro reator térmico de aço de 28 mL a 50 °C. Ao canal de saída do primeiro reator térmico, uma solução 2,4 M de piridina, 0,84 M de Ac₂O e 0,016 M de DMAP em tolueno foi bombeada num fluxo de 0,06 ml/min para realização da reação de acetilação e eliminação no segundo reator térmico de aço de 28 mL a 50 °C. Após a saída do último reator, 2 mL iniciais foram descartados, sendo coletado um lote de 11 mL. Este foi avolumado para 50 mL num balão volumétrico e retirada uma alíquota para quantificação na curva de calibração, sendo obtida a (+)-Nootkatona (**1**) 30 % de rendimento.

6. CROMATOGRAMAS E ESPECTROS

Cromatograma da Síntese da (+)-nootkatona (1)

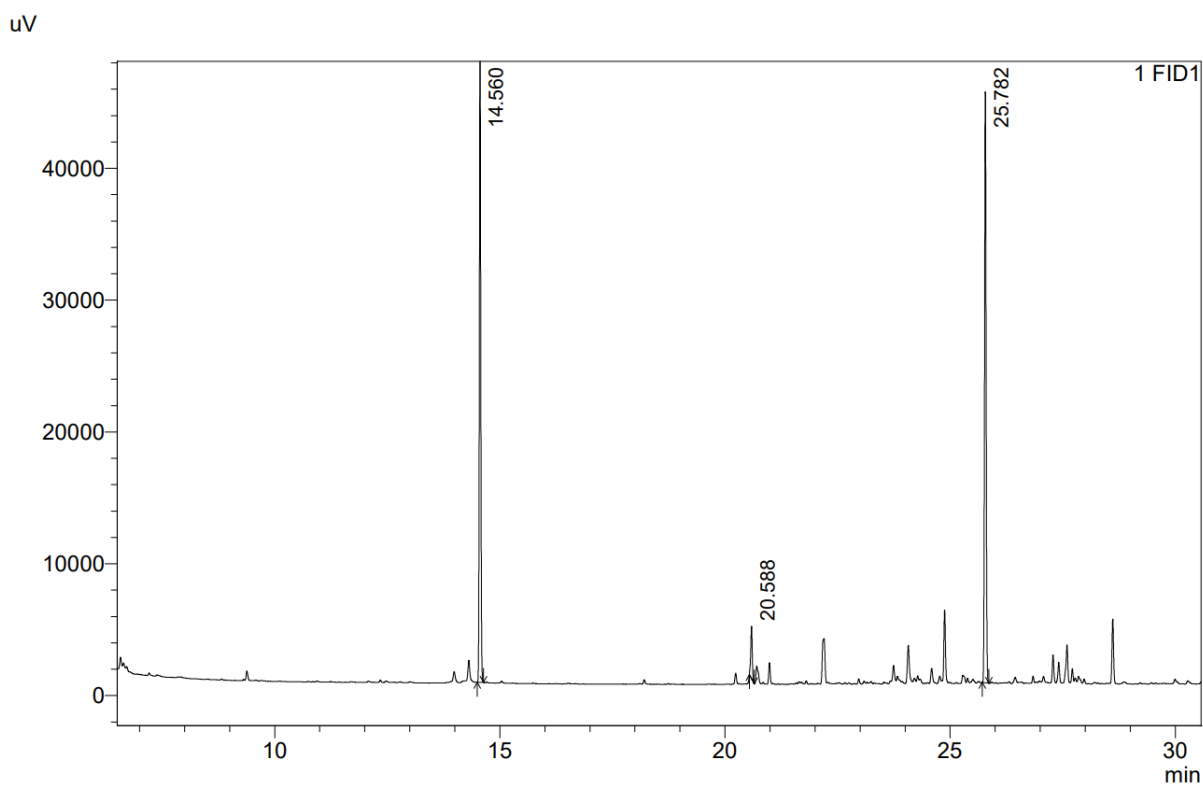


FIGURA 6.1: Cromatograma do meio reacional mostrando dodecano (14.560), (+)-Valenceno (2) (20.588) e (+)-Nootkatona 1 (25.782).

Espectro de massas da (+)-nootkatona (1)

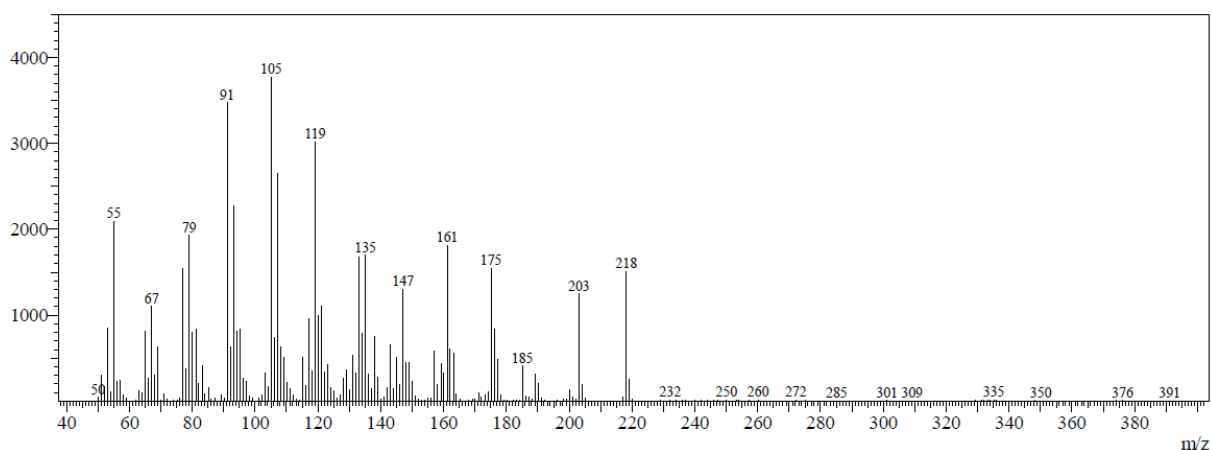
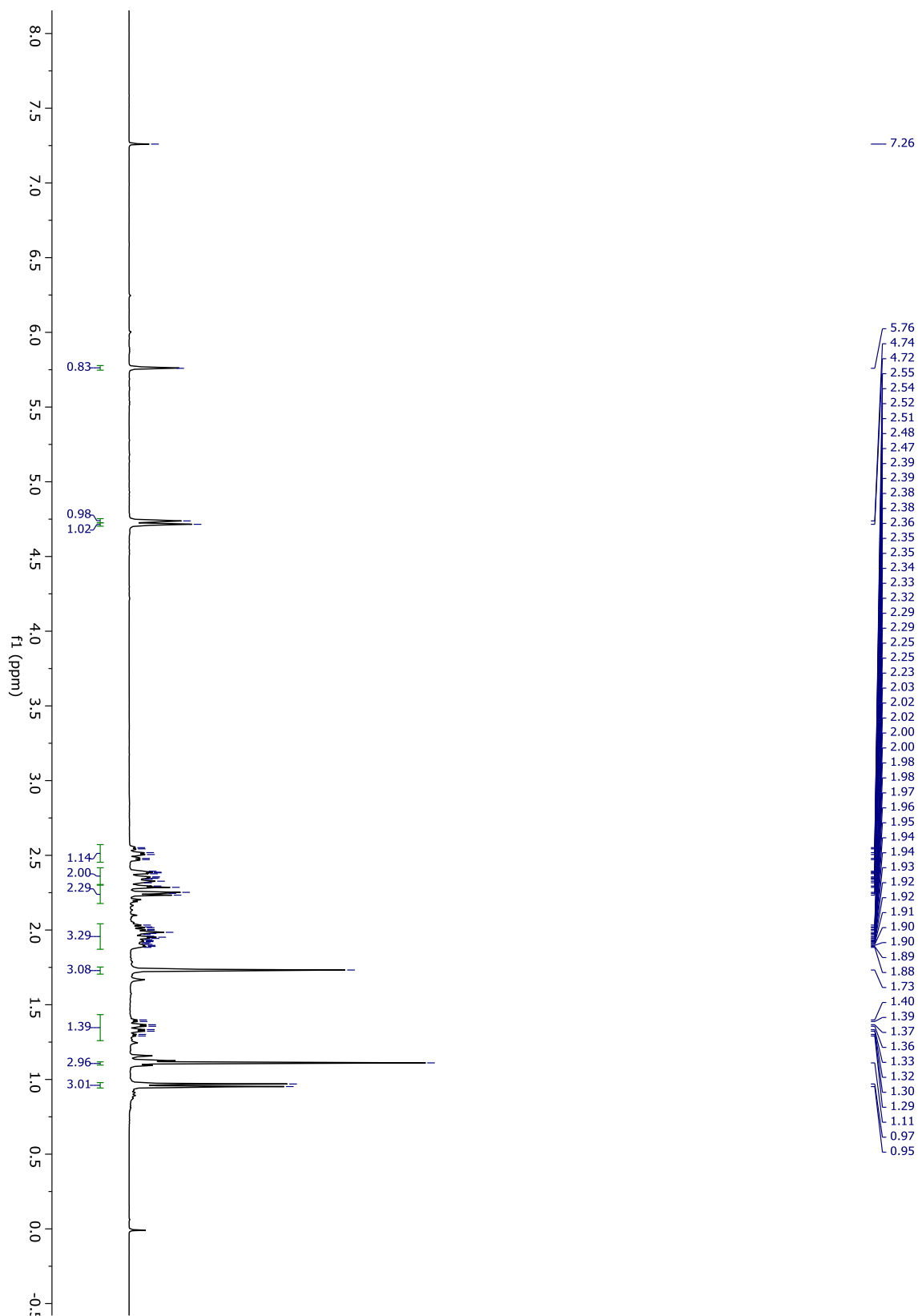
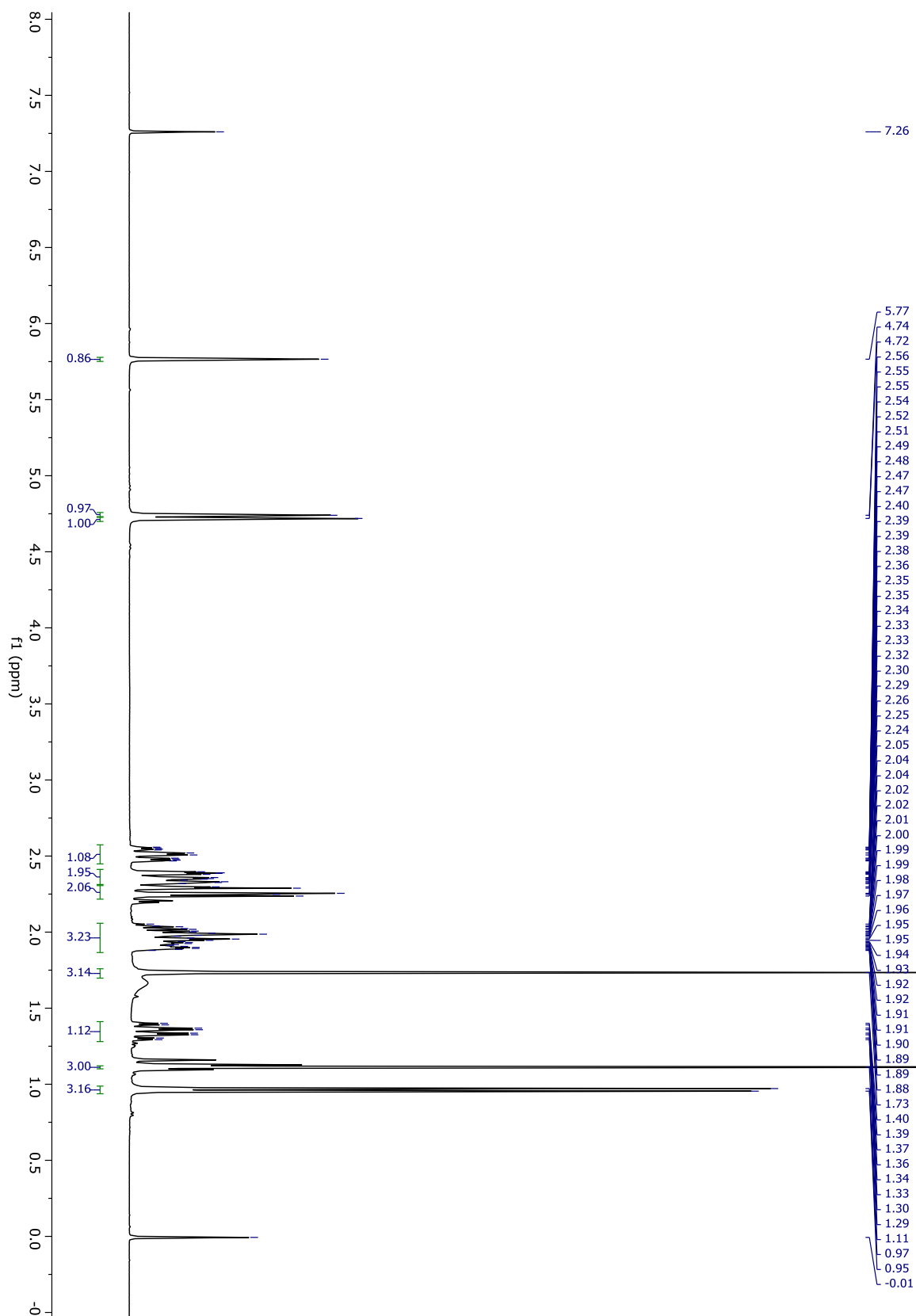
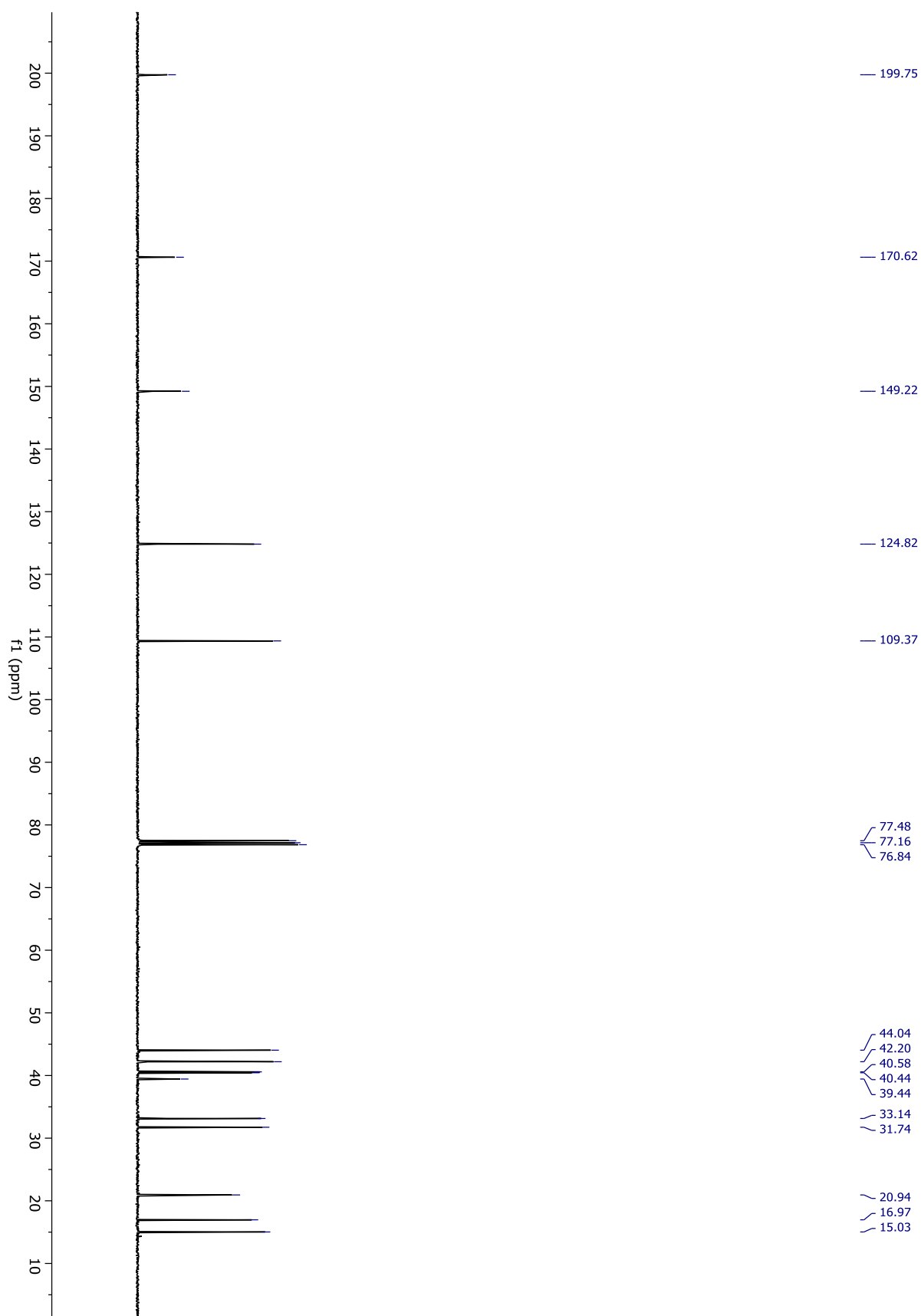
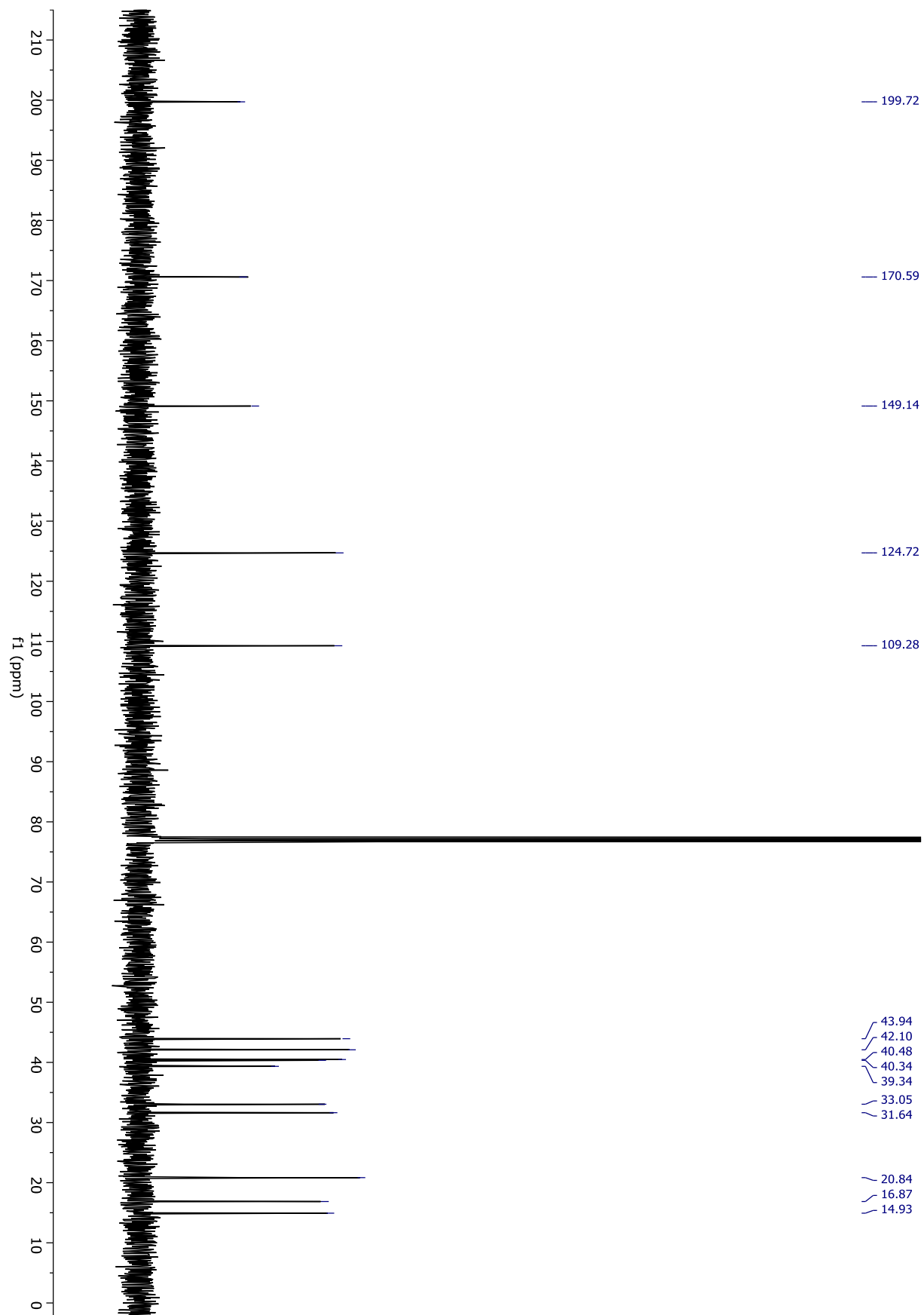


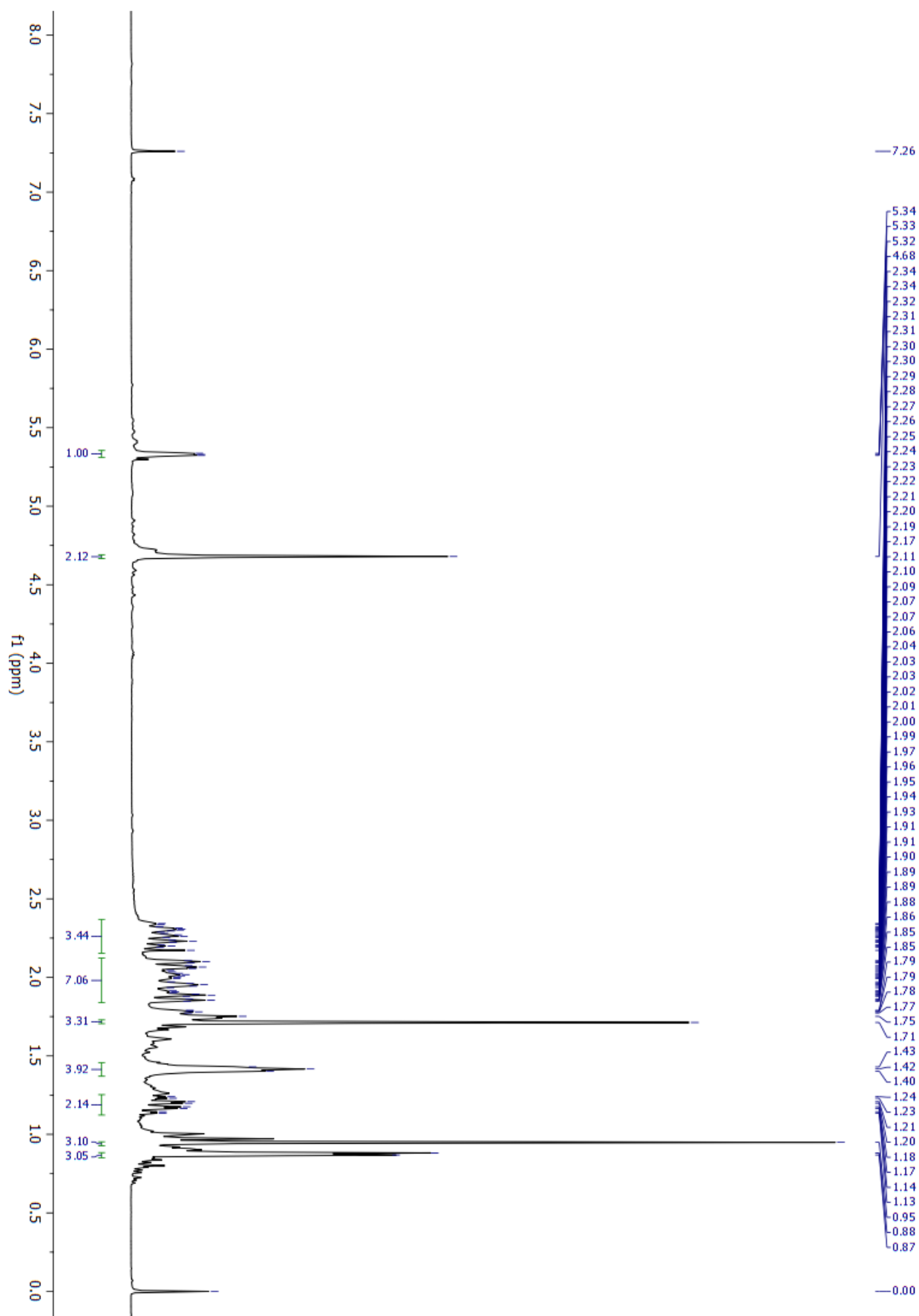
FIGURA 6.2: Espectro de 1 obtido pelo GC-MS.

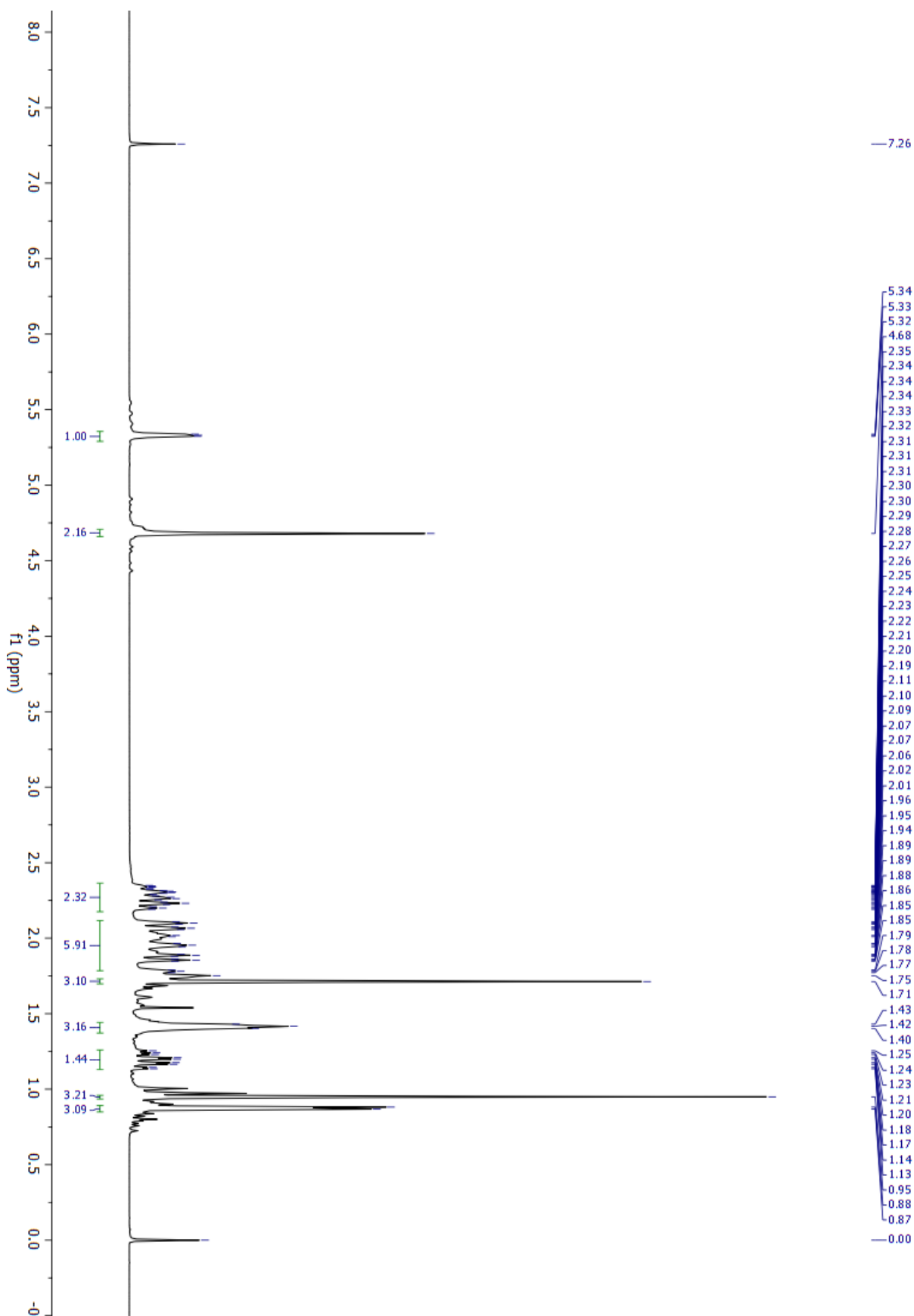
RMN ^1H - (+)-Nootkatona (1) sintética

RMN ¹H- (+)-Nootkatona (1) comercial

RMN ^{13}C - (+)-Nootkatona (1) sintética

RMN ^{13}C - (+)-Nootkatona (1) Comercial

RMN ^1H - (+)-Valenceno (2) Comercial da Aldrich (65% de pureza)

RMN ^1H - (+)-Valenceno (2) colunado (80% de pureza)

7. REFERÊNCIAS

- [1] ELSHAFIE, H. S.; CAMELE, I.; MOHAMED, A. A. A Comprehensive Review on the Biological, Agricultural and Pharmaceutical Properties of Secondary Metabolites Based-Plant Origin. *International Journal of Molecular Sciences* MDPI, , 1 fev. 2023.
- [2] NEWMAN, D. J. Natural products and drug discovery. *National Science Review*, v. 9, n. 11, 1 nov. 2022.
- [3] LIU, J. K. Natural products in cosmetics. *Natural Products and Bioprospecting* Springer, , 1 dez. 2022.
- [4] MORDOR INTELLIGENCE. FLAVOR AND FRAGRANCE MARKET SIZE & SHARE ANALYSIS - GROWTH TRENDS AND FORECAST (2025 - 2030). Disponível em: <<https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/flavor-and-fragrance-market>>. Acesso em: 9 nov. 2025.
- [5] BIZZO, H. R.; REZENDE, C. M. The market of essential oils in brazil and in the world in the last decade. *Quimica Nova*, v. 45, n. 8, p. 949–958, 2022.
- [6] STARR, F. S. K. Citrus sinensis. Disponível em: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Starr_070730-7915_Citrus_sinensis.jpg>. Acesso em: 12 nov. 2025.
- [7] UNITED NATIONS. UN Comtrade: international trade Statistics. Disponível em: <<https://comtradeplus.un.org/>>. Acesso em: 9 nov. 2025.
- [8] VIEIRA, G. M. Hidroformilação de terpenos e propenilbenzenos de ocorrência natural para a síntese de produtos de química fina. Belo Horizonte: [s.n.]. Disponível em: <<https://hdl.handle.net/1843/36108>>. Acesso em: 9 nov. 2025.
- [9] RISCHARD, F. et al. The challenges faced by multifunctional ingredients: A critical review from sourcing to cosmetic applications. *Advances in Colloid and Interface Science* Elsevier B.V., , 1 jun. 2025.
- [10] RAMACHANDERAN, R.; SCHAEFER, B. (+)-Nootkatone, the flavor of grapefruit. *ChemTexts*, v. 10, n. 4, 1 dez. 2024.

- [11] MACLEOD, W. D. The constitution of nootkatone, nootkatene and valencene. *Tetrahedron Letters*, v. 6, n. 52, p. 4779–4783, jan. 1965.
- [12] CRUSIER. *Callitropsis nootkatensis* 'Pendula' in Arboretum in PAN Botanical Garden in Warsaw. Disponível em: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Callitropsis_nootkatensis_Pendula.jpg>. Acesso em: 12 nov. 2025.
- [13] BERRY, R. E.; WAGNER, C. J.; MOSHONAS, M. G. Flavor Studies of Nootkatone in Grapefruit Juice. *Journal of Food Science*, v. 32, n. 1, p. 75–78, 25 jan. 1967.
- [14] LIBRARY, F. F. Nootkatone. FEMA Flavor Library, , 2025. Disponível em: <<https://www.femaflavor.org/flavor-library/nootkatone>>
- [15] XU, H.-B. et al. Bioactivity-guided isolation of anti-hepatitis B virus active sesquiterpenoids from the traditional Chinese medicine: Rhizomes of *Cyperus rotundus*. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 171, p. 131–140, ago. 2015.
- [16] CHOI, H.-J.; LEE, J.-H.; JUNG, Y.-S. (+)-Nootkatone inhibits tumor necrosis factor α /interferon γ -induced production of chemokines in HaCaT cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 447, n. 2, p. 278–284, maio 2014.
- [17] YAO, Z. et al. Nootkatone alleviates rotenone-induced Parkinson's disease symptoms through activation of the PI3K/Akt signaling pathway. *Phytotherapy Research*, v. 36, n. 11, p. 4183–4200, 14 nov. 2022.
- [18] KURDI, A. et al. Nootkatone confers hepatoprotective and anti-fibrotic actions in a murine model of liver fibrosis by suppressing oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, v. 32, n. 2, 7 fev. 2018.
- [19] KARIM, M. M. *Aedes aegypti* in Dar es Salaam, Tanzania. Wikimedia Commons, 2009. Disponível em: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aedes_aegypti.jpg>
- [20] GATHANY, J. *Amblyomma americanum* (lone star tick), dorsal view, female. Wikimedia Commons, 2006. Disponível em: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Amblyomma_americanum_tick_2.jpg>
- [21] ZHANG, L.-L. et al. Production, Function, and Applications of the Sesquiterpenes Valencene and Nootkatone: a Comprehensive Review. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 71, n. 1, p. 121–142, 11 jan. 2023.

- [22] ALEPH; RENEWRITES. Citrus paradisi (Grapefruit, pink) transparent background. Wikimedia Commons, 2010. Disponível em: <[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Citrus_paradisi_\(Grapefruit,_pink\)_transparent_bg.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Citrus_paradisi_(Grapefruit,_pink)_transparent_bg.png)>
- [23] GRÁCIA, P. P. Cyperus articulatus. Wikimedia Commons, 2012. Disponível em: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cyperus_articulatus.jpg>
- [24] HAAG, H. Dried Alpinia oxyphylla fruits. Wikimedia Commons, 2010. Disponível em: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dried_alpinia_oxyphylla.jpg>
- [25] JOSE, J. Cyperus rotundus, Kadavoor (Common Nut Sedge). Wikimedia Commons, 2009. Disponível em: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cyperus_rotundus_by_kadavoor.JPG>
- [26] HASHIMOTO, H. et al. Valencene as a naturally occurring sesquiterpene monomer for radical copolymerization with maleimide to induce concurrent 1:1 and 1:2 propagation. *Polymer Degradation and Stability*, v. 161, p. 183–190, mar. 2019.
- [27] HUNTER, G. L. K.; BROGDEN, W. B. Conversion of Valencene to Nootkatone. *Journal of Food Science*, v. 30, n. 5, p. 876–878, 25 set. 1965.
- [28] DAUBEN, W. G.; LORBER, M.; FULLERTON, D. S. Allylic Oxidation of Olefins 3587 Allylic Oxidation of Olefins with Chromium Trioxide-Pyridine Complex1. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/sharingguidelines>>.
- [29] WILSON, C. W.; SHAW, P. E. Synthesis of nootkatone from valencene. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 26, n. 6, p. 1430–1432, 1 nov. 1978.
- [30] SILVESTRE, S. M.; SALVADOR, J. A. R. Allylic and benzylic oxidation reactions with sodium chlorite. *Tetrahedron*, v. 63, n. 11, p. 2439–2445, 12 mar. 2007.
- [31] GARCÍA-CABEZA, A. L. et al. Allylic oxidation of alkenes catalyzed by a copper-aluminum mixed oxide. *Organic Letters*, v. 16, n. 6, p. 1598–1601, 21 mar. 2014.
- [32] HONG, B. et al. One-pot synthesis of (+)-nootkatone via dark singlet oxygenation of valencene: The triple role of the amphiphilic molybdate catalyst. *Catalysts*, v. 6, n. 12, 1 dez. 2016.

- [33] HORN, E. J. et al. Scalable and sustainable electrochemical allylic C-H oxidation. *Nature*, v. 533, n. 7601, p. 77–81, 5 maio 2016.
- [34] WANG, Y. et al. Mild and Practical Dirhodium(II)/NHPI-Mediated Allylic and Benzylic Oxidations with Air as the Oxidant. *Chemistry – A European Journal*, v. 25, n. 63, p. 14273–14277, 13 nov. 2019.
- [35] ABERKOUKS, A. et al. Selective Allylic Oxidation of Terpenic Olefins Using Co-Ag Supported on SiO₂ as a Novel, Efficient, and Recyclable Catalyst. *Journal of Chemistry*, v. 2020, p. 1–11, 24 jan. 2020.
- [36] LIU, C. et al. Synthesis of Oxygenated Sesquiterpenoids Enabled by Combining Metabolic Engineering and Visible-Light Photocatalysis. *Chemistry – A European Journal*, v. 28, n. 46, 16 ago. 2022.
- [37] MARTÍNEZ, H. et al. Selective Photooxidation of Valencene and Thymol with Nano-TiO₂ and O₂ as Oxidant. *Molecules*, v. 28, n. 9, p. 3868, 4 maio 2023.
- [38] JIANG, Y. et al. Sustainable Aerobic Allylic C–H Bond Oxidation with Heterogeneous Iron Catalyst. *Journal of the American Chemical Society*, v. 146, n. 4, p. 2769–2778, 31 jan. 2024.
- [39] DAVID, O. R. P.; DORO, F. Industrial Fragrance Chemistry: A Brief Historical Perspective. *European Journal of Organic Chemistry* John Wiley and Sons Inc, , 21 nov. 2023.
- [40] PLUTSCHACK, M. B. et al. The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. *Chemical Reviews* American Chemical Society, , 27 set. 2017.
- [41] LAYBOURN, A.; ROBERTSON, K.; SLATER, A. G. Quid Pro Flow. *Journal of the American Chemical Society*, v. 145, n. 8, p. 4355–4365, 1 mar. 2023.
- [42] CAPALDO, L.; WEN, Z.; NOËL, T. A field guide to flow chemistry for synthetic organic chemists. *Chemical Science*, v. 14, n. 16, p. 4230–4247, 2023.
- [43] SOUZA, J. M. DE 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 suppl 2, p. 1131–1174, 2018.

- [44] STEINER, A. et al. Multikilogram per Hour Continuous Photochemical Benzylic Brominations Applying a Smart Dimensioning Scale-up Strategy. *Organic Process Research & Development*, v. 24, n. 10, p. 2208–2216, 16 out. 2020.
- [45] CANTILLO, D.; KAPPE, C. O. Halogenation of organic compounds using continuous flow and microreactor technology. *Reaction Chemistry & Engineering*, v. 2, n. 1, p. 7–19, 2017.
- [46] KULKARNI, A. A. Continuous flow nitration in miniaturized devices. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, v. 10, p. 405–424, 14 fev. 2014.
- [47] WEN, Z. et al. Process Development and Scale-up of the Continuous Flow Nitration of Trifluoromethoxybenzene. *Organic Process Research & Development*, v. 21, n. 11, p. 1843–1850, 17 nov. 2017.
- [48] COLELLA, M.; NAGAKI, A.; LUISI, R. Flow Technology for the Genesis and Use of (Highly) Reactive Organometallic Reagents. *Chemistry – A European Journal*, v. 26, n. 1, p. 19–32, 2 jan. 2020.
- [49] NOËL, T.; SU, Y.; HESSEL, V. Beyond Organometallic Flow Chemistry: The Principles Behind the Use of Continuous-Flow Reactors for Synthesis. Em: [s.l.: s.n.]. p. 1–41.
- [50] DARVAS, F. .; HESSEL, VOLKER.; DORMÁN, G. . Flow chemistry. Volume 1, Fundamentals. [s.l.] De Gruyter Textbook, 2014.
- [51] XUE, C. et al. Continuous amination of aryl/heteroaryl halides using aqueous ammonia in a Teflon AF-2400 tube-in-tube micro-flow reactor. *Reaction Chemistry & Engineering*, v. 4, n. 2, p. 346–350, 2019.
- [52] BROWNE, D. et al. Continuous-Flow Processing of Gaseous Ammonia Using a Teflon AF-2400 Tube-in-Tube Reactor: Synthesis of Thioureas and In-Line Titrations. *Synlett*, v. 23, n. 09, p. 1402–1406, 8 jun. 2012.
- [53] O'BRIEN, M. et al. Hydrogenation in flow: Homogeneous and heterogeneous catalysis using Teflon AF-2400 to effect gas–liquid contact at elevated pressure. *Chemical Science*, v. 2, n. 7, p. 1250, 2011.

- [54] DIMITRIOU, E. et al. Gas-liquid flow hydrogenation of nitroarenes: Efficient access to a pharmaceutically relevant pyrrolobenzo[1,4]diazepine scaffold. *Tetrahedron*, v. 74, n. 47, p. 6795–6803, nov. 2018.
- [55] MENDOZA, C. et al. Transitioning from conventional batch to microfluidic processes for the efficient singlet oxygen photooxygenation of methionine. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, v. 356, p. 193–200, abr. 2018.
- [56] TASKER, N. R. et al. In-flow photooxygenation of aminothienopyridinones generates iminopyridinedione PTP4A3 phosphatase inhibitors. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 17, n. 9, p. 2448–2466, 2019.
- [57] ROSA, G. H. S. et al. Diverse continuous photooxygenation reactions of (+) and (-)- α -pinenes to the corresponding pinocarvones or *trans*-pinocarveols. *Reaction Chemistry & Engineering*, v. 8, n. 4, p. 790–797, 2023.
- [58] SKOWERSKI, K.; CZARNOCKI, S. J.; KNAPKIEWICZ, P. Tube-In-Tube Reactor as a Useful Tool for Homo- and Heterogeneous Olefin Metathesis under Continuous Flow Mode. *ChemSusChem*, v. 7, n. 2, p. 536–542, 24 fev. 2014.
- [59] IZIDORO, T.; SANTOS, S. Reações de Fotooxigenação de Pinenos em Pinocarvonas, *trans*-pinocarveóis e Mirtenal: Uma abordagem em Regime de Fluxo Contínuo. São Carlos: UFSCar, 2022.
- [60] HUGHES, D. L. Applications of Flow Chemistry in the Pharmaceutical Industry - Highlights of the Recent Patent Literature. *Organic Process Research and Development* American Chemical Society, , 16 out. 2020.
- [61] LAUDADIO, G. et al. Selective C(sp³)-H Aerobic Oxidation Enabled by decatungstate Photocatalysis in Flow. *Angewandte Chemie*, v. 130, n. 15, p. 4142–4146, 3 abr. 2018.
- [62] FLÁVIA, M.; MAGALHÃES, A. Estudos Sobre a Síntese do Ibuprofeno em Condições de Batelada e Fluxo Contínuo. São Carlos: UFSCar, 2024.
- [63] CERRA, B.; PACCOIA, F.; GIOIELLO, A. Continuous Flow Singlet Oxygen Photooxygenation Reactions: Recent Advances and Applications. *Chimia*, v. 79, n. 6, p. 404–410, 25 jun. 2025.

- [64] TURRO, N. J. . Modern molecular photochemistry. [s.l.] University Science Books, 1991.
- [65] ATKINS, P. W. .; DE PAULA, JULIO. Atkins' Physical chemistry. [s.l.] W.H. Freeman, 2006.
- [66] CLENNAN, E. L.; PACE, A. Advances in singlet oxygen chemistry. TetrahedronElsevier Ltd, , 11 jul. 2005.
- [67] MENDOZA, C. et al. Improving Continuous Flow Singlet Oxygen Photooxygenation Reactions with Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles. ChemPhotoChem, v. 2, n. 10, p. 890–897, 20 out. 2018.
- [68] DE SOUZA, J. M. et al. Continuous Endoperoxidation of Conjugated Dienes and Subsequent Rearrangements Leading to C-H Oxidized Synthons. Journal of Organic Chemistry, v. 83, n. 15, p. 7574–7585, 3 ago. 2018.
- [69] BAYER, P.; WANGELIN, A. J. V. An entirely solvent-free photooxygenation of olefins under continuous flow conditions. Green Chemistry, v. 22, n. 8, p. 2359–2364, 21 abr. 2020.
- [70] TURCONI, J. et al. Semisynthetic Artemisinin, the Chemical Path to Industrial Production. Organic Process Research & Development, v. 18, n. 3, p. 417–422, 21 mar. 2014.
- [71] PIJPER, B. et al. Addressing Reproducibility Challenges in High-Throughput Photochemistry. JACS Au, v. 4, n. 7, p. 2585–2595, 22 jul. 2024.
- [72] CAÑELLAS, S.; NUÑO, M.; SPECKMEIER, E. Comment nature communications. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://www.nature.com/reprints>>.
- [73] WU, S. H. et al. Thermal hazard analyses of organic peroxides and inorganic peroxides by calorimetric approaches. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, v. 109, n. 1, p. 355–364, jul. 2012.
- [74] ARMAREGO, W. L. F. .; PERRIN, D. D. . Purification of laboratory chemicals. [s.l.] Butterworth Heinemann, 1997.