

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

**“QUÍMICA DE FLUXO CONTÍNUO APLICADA À SÍNTESE DE  
INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS (IFAS): BUCLIZINA”**

**Tiago de Oliveira Ramos\***

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

**Orientador: Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira**

**\*Bolsista FAPESP (2024/07235-8)**

**São Carlos – SP**

**2026**

---

## Folha de Aprovação

---

Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Tiago de Oliveira Ramos, realizada em 24/02/2026.

### Comissão Julgadora:

Prof(). Dr(). Kleber Thiago de Oliveira (UFSCar)

Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa (UFSCar)

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

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha mãe Graziella por sempre ter me dado todo suporte e me apoiado em tudo na minha vida.

Aos meus avós Ivani e Messias por todo suporte todos estes anos.

As minhas tias Érica e Daniela, ao meu tio Rodrigo.

Aos meus amigos e colegas de laboratório, Ayumi, Beatriz, Eliakin, Felipe, Gabriele, Gabriel, Guilherme, Matheus, Nilo, Pedro, Samuel, Sean, Sofia.

As pessoas que tive a oportunidade de conhecer na universidade, em especial Bruno e Fernanda.

Ao Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira pela orientação.

À Profa. Dra. Arlene G. Correa e ao Prof. Dr. Rodrigo O. M. A de Souza, membros da banca examinadora, por aceitarem o convite para avaliar este trabalho.

Aos professores do departamento de química da UFSCar.

A CAPES pelo financiamento.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brasil. Processo nº 2024/07235-8.

## LISTA DE ABREVIATURAS

- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- AscH2 – Ácido Ascórbico
- BHE – Barreira Hematoencefálica
- BPR – Back Pressure Regulator (Regulador de Contrapressão)
- DABCO – 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
- DIPEA – N,N-Diisopropiletilamina
- DMF – N,N-Dimetilformamida
- DMSO – Dimetilsulfóxido
- FDA – Food and Drug Administration (Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA)
- FRET – Förster Resonance Energy Transfer (Transferência de Energia por Ressonância de Förster)
- GC-FID – Gas Chromatography – Flame Ionization Detector (Cromatografia Gasosa com Detector de Ionização de Chama)
- GC-MS – Gas Chromatography – Mass Spectrometry (Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas)
- HAT – Hydrogen Atom Transfer (Transferência de Átomo de Hidrogênio)
- HOMO – Highest Occupied Molecular Orbital (Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia)
- IFA – Insumo Farmacêutico Ativo
- IKA – IKA-Werke (Fabricante de equipamentos laboratoriais)
- IR – Infrared (Infravermelho)
- LED – Light Emitting Diode (Diodo Emissor de Luz)
- LUMO – Lowest Unoccupied Molecular Orbital (Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia)
- MPA – Ácido 3-mercaptopropiônico (3-Mercaptopropionic Acid)
- OD – Outer Diameter (Diâmetro Externo)
- PC – Photocatalyst (Fotocatalisador)
- PFA – Perfluoroalcóxi
- PTSA – Ácido p-toluenossulfônico
- RMN – Ressonância Magnética Nuclear
- SET – Single Electron Transfer (Transferência de Um Elétron)
- TBAC – Cloreto de tetrabutílamônio (Tetrabutylammonium chloride)
- THF – Tetrahidrofurano
- UCB – Union Chimique Belge
- UV-Vis – Ultravioleta-Visível

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Exemplos de alguns IFAs comercializados no Brasil.....	1
FIGURA 1.2. Faturamento anual do mercado farmacêutico brasileiro entre 2015 e 2024. <sup>2-4</sup> .....	2
FIGURA 1.3. Representação de uma tubulação – Indicação de trocas térmicas..	4
FIGURA 1.4. Dinâmica reacional – Batelada e Fluxo.....	5
FIGURA 1.5. Bombas comerciais comuns em sistemas contínuos – escala laboratorial. <sup>35-37</sup> .....	8
FIGURA 1.6. Reatores comerciais comumente empregados em sistemas contínuos. <sup>44,45</sup> .....	9
FIGURA 1.7. Representação de um reator de coluna empacotada.....	10
FIGURA 1.8. Back Pressure Regulator - BPR.....	11
FIGURA 1.9. Sistema Tube-In-Tube .....	11
FIGURA 1.10. Literatura recente de IFAs sintetizados em regime contínuo. <sup>25,40,43,74-79</sup> .....	12
FIGURA 1.11. Diagrama de Jablonsky simplificado para um fotocatalisador. <sup>83,84</sup> .....	14
FIGURA 1.12. a) Representação dos ciclos fotorredox. b) Representação dos orbitais de fronteira do fotocatalisador durante o ciclo. <sup>86</sup> .....	15
FIGURA 1.13. Comparação entre um balão de fundo redondo e uma tubulação de fluxo contínuo. ....	16
FIGURA 1.14. Representação geral dos processos de eletrocatalise direta. ....	19
FIGURA 1.15. Representação geral dos processos de eletrocatalise indireta. ...	19
FIGURA 1.16. Buclizina nas formas de base livre e de dicloridrato.....	24
FIGURA 1.17. Anti-histamínicos de segunda geração. ....	25
FIGURA 3.1. Lâmpada Kessil PRL60L - 456 nm. ....	36
FIGURA 3.2. Setup reacional utilizado para as reações fotocatalisadas em batelada.....	36

FIGURA 3.3. Bomba de alta pressão.....	44
FIGURA 3.4. Fotorreator home-made de led azul.....	45
FIGURA 3.5. Setup reacional com pré-aquecimento para a síntese de <b>1</b> .....	47
FIGURA 3.6. Setup para a otimização da síntese de <b>1</b> em regime de fluxo contínuo .....	49
FIGURA 3.7. Fluxograma do cálculo da produtividade.....	49
FIGURA 3.8. Setup para o escalonamento da síntese de <b>1</b> em regime de fluxo contínuo.....	55
FIGURA 3.9. Eletrodos e vial reacional utilizados na eletrossíntese.....	59
FIGURA 3.10. Equipamento IKA <sup>®</sup> Electrasyn 2.0.....	59
FIGURA 3.11. Proposta de mecanismo simplificado para a redução eletroquímica. .....	61
FIGURA 3.12. Visão geral do reator eletroquímico de fluxo contínuo.....	68
FIGURA 3.13. Partes internas do reator eletroquímico. a) Placa de Teflon. b) Eletrodo de aço inox. c) Placa de Teflon central.....	69
FIGURA 3.14. Partes externas do reator eletroquímico. a) Placa externa superior. b) Placa externa inferior. ....	69
FIGURA 3.15. Setup reacional para a síntese <b>13</b> em regime de fluxo contínuo.	70
FIGURA 3.16. Eletrodeposição do zinco no cátodo.....	77
FIGURA 3.17. Proposta de mecanismo na presença de HCl como eletrólito. ...	78
FIGURA 3.18. Setup reacional para a síntese de <b>5</b> em regime de fluxo contínuo. .....	82
FIGURA 3.19. Setup para a síntese da buclizina em regime de fluxo contínuo.	85

## LISTA DE TABELAS

TABELA 3.1. Comparação entre equivalentes de piperazina e as áreas relativas na síntese do modelo em batelada.....	38
TABELA 3.2. Resultados da síntese de <b>1</b> em batelada.....	41
TABELA 3.3. Resultados da síntese de <b>1</b> em regime de fluxo contínuo.....	51
TABELA 3.4. Resultados da síntese de <b>13</b> em batelada com eletrodos de grafite. .....	66
TABELA 3.5. Síntese de <b>13</b> em batelada com eletrodos de aço inox.....	67
TABELA 3.6. Resultados da síntese da buclizina em regime de fluxo contínuo. .....	86

**LISTA DE EQUAÇÕES**

EQUAÇÃO 1. Transferência de Calor – Segunda Lei de Fourier.....	4
EQUAÇÃO 2. Lei de Lambert-Beer em função da intensidade da luz transmitida (I).....	15
EQUAÇÃO 3. Equação da produtividade (g/dia).....	50
EQUAÇÃO 4. Equação para o cálculo da eficiência utilizada para avaliar o processo. <sup>42</sup> .....	50

## LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1.1. Representação geral de alguns componentes de sistemas contínuos. ....	6
ESQUEMA 1.2. Semi-síntese da artemisinina em escala industrial.....	18
ESQUEMA 1.3. Processo de reciclo da ( <i>R</i> )-Finerenona. <sup>31,109,110</sup> .....	23
ESQUEMA 1.4. Proposta original da síntese da buclizina, por MORREN e STRUBBE (1954). <sup>128</sup> .....	26
ESQUEMA 1.5. Patente sobre reações de substituição nucleofílica envolvendo a piperazina (MORREN, 1959) <sup>129</sup> .....	27
ESQUEMA 1.6. Síntese da buclizina desenvolvida por LUI e COLABORADORES (1964). <sup>128,130</sup> .....	28
ESQUEMA 1.7. Patente sobre a síntese da buclizina utilizando haletos (AGARWAL E COLABORADORES, 2010). <sup>131</sup> .....	29
ESQUEMA 1.8. Síntese da buclizina desenvolvida por CHANG e COLABORADORES (2023). <sup>132</sup> .....	30
ESQUEMA 1.9. Síntese recente da buclizina desenvolvida por SONG e COLABORADORES (2025). <sup>133</sup> .....	30
ESQUEMA 1.10. Estruturas sintetizadas por HESSEL e COLABORADORES (2016). ....	31
ESQUEMA 1.11. Procedimento geral desenvolvido por HESSEL e COLABORADORES (2016) na síntese de estrutura análoga a buclizina. <sup>134</sup> ....	32
ESQUEMA 2.1. Proposta inicial para a síntese da buclizina – batelada e fluxo contínuo .....	33
ESQUEMA 3.1. Trabalho seminal de aminação reductiva e Síntese do fentanil. <sup>40,135</sup> .....	35
ESQUEMA 3.2. Representação da possível dupla condensação na piperazina. ....	37
ESQUEMA 3.3. Reação entre piperazina e benzaldeído, produto-alvo e potencial subproduto. ....	37
ESQUEMA 3.4. Síntese de <b>1</b> em batelada. ....	40

ESQUEMA 3.5. Mecanismo de formação do íon imínio. ....	42
ESQUEMA 3.6. Possível mecanismo de reação entre o trimetil ortoformiato e a água. ....	43
ESQUEMA 3.7. Procedimento com pré-aquecimento em fluxo da síntese de <b>1</b> . .....	46
ESQUEMA 3.8. Representação do setup reacional para a otimização da síntese de <b>1</b> em fluxo.....	48
ESQUEMA 3.9. Representação do setup reacional para o escalonamento da síntese de <b>1</b> em fluxo.....	54
ESQUEMA 3.10. Procedimento fotocatalítico exploratório com a 4-clorobenzofenona. ....	56
ESQUEMA 3.11. Reação de formação do subproduto pinacol da 4-clorobenzofenona. ....	56
ESQUEMA 3.12. Literatura recente sobre reações de aminação redutiva em condições eletroquímicas. <sup>138-140</sup> .....	58
ESQUEMA 3.13. Representação geral da aminação redutiva via eletrossíntese. .....	59
ESQUEMA 3.14. Procedimento eletroquímico exploratório em batelada da síntese de <b>6</b> . ....	60
ESQUEMA 3.15. Procedimento experimental de HESSEL e COLABORADORES. <sup>134</sup> .....	62
ESQUEMA 3.16. Redesenhando nossa abordagem sintética para a síntese da buclizina ( <b>3</b> ).....	62
ESQUEMA 3.17. Procedimento de redução de derivados da benzofenona desenvolvido por XIA e COLABORADORES (2022). <sup>143</sup> .....	63
ESQUEMA 3.18. Procedimento da redução da 4-clorobenzofenona desenvolvido por LIU e COLABORADORES (2024). <sup>141</sup> .....	64
ESQUEMA 3.19. Procedimento eletroquímico padrão em batelada para a síntese de <b>13</b> com eletrodos de grafite. ....	64

ESQUEMA 3.20. Procedimento eletroquímico padrão em batelada para a síntese de <b>13</b> com eletrodos de aço inox.....	67
ESQUEMA 3.21. Representação do setup reacional para a síntese <b>13</b> em regime de fluxo contínuo.....	70
ESQUEMA 3.22. Degradação do material de partida e do produto.....	72
ESQUEMA 3.23. Procedimento para a síntese de <b>13</b> em fluxo com ZnCl <sub>2</sub> (escala de 0,5 mmol). ....	75
ESQUEMA 3.24. Procedimento para a síntese de <b>13</b> em fluxo com ZnCl <sub>2</sub> (escala de 4 mmol).....	77
ESQUEMA 3.25. Escalonamento da síntese de <b>13</b> usando HCl como eletrólito. ....	79
ESQUEMA 3.26. Alguns álcoois utilizados por HESSEL e COLABORADORES na síntese de seus respectivos cloretos. <sup>134</sup> .....	80
ESQUEMA 3.27. Síntese de <b>5</b> em batelada. ....	80
ESQUEMA 3.28. Representação do setup reacional da síntese de <b>5</b> . ....	81
ESQUEMA 3.29. Protocolo do escalonamento da síntese de <b>5</b> .....	83
Esquema 3.30. Síntese em batelada da buclizina ( <b>3</b> ). ....	84
ESQUEMA 3.31. Esquema geral da síntese da buclizina em regime de fluxo contínuo. ....	85
ESQUEMA 3.32. Protocolo de escalonamento da síntese da buclizina. ....	88

## LISTA DE ESPECTROS

ESPECTRO 3.1. Cromatograma obtido por GC-MS da mistura reacional (Entrada 1, TABELA 3.1) .....	39
ESPECTRO 3.2. Cromatograma obtido por GC-FID da mistura reacional (Entrada 1, TABELA 3.1).....	39
ESPECTRO 3.3. Cromatograma obtido por GC-FID (Entrada 4, TABELA 3.1) .....	40
ESPECTRO 3.4. Espectro de emissão do LED presente no fotorreator.....	45
ESPECTRO 3.5. $^1\text{H}$ (400 MHz, clorofórmio-d) do subproduto pinacol da 4-clorobenzofenona. ....	57
ESPECTRO 3.6. Cromatograma obtido por GC-MS do bruto reacional. ....	60
ESPECTRO 3.7. Cromatogramas das reações com $\text{ZnCl}_2$ e 15 mA. ....	73
ESPECTRO 3.8. Cromatogramas da síntese de <b>13</b> (triagem com 150 e 300 mA). ....	74
ESPECTRO 3.9. Cromatogramas mostrando a diminuição da proporção de produto ( <b>13</b> ) ao longo da reação.....	76
ESPECTRO 3.10. Cromatograma do bruto reacional após extração. ....	77
ESPECTRO 3.11. Cromatograma da reação com HCl como eletrólito – escala de 1 mL. ....	79
ESPECTRO 6.1. RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d6) de 1-(4-(tert-butyl)benzyl)piperazine ( <b>1</b> ). ....	100
ESPECTRO 6.2. RMN $^{13}\text{C}$ (400 MHz, DMSO-d6) de 1-(4-(tert-butyl)benzyl)piperazine ( <b>1</b> ). ....	101
ESPECTRO 6.3. RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, Clorofórmio-d) de (4-chlorophenyl)(phenyl)methanol ( <b>13</b> ). ....	102
ESPECTRO 6.4. RMN $^{13}\text{C}$ (400 MHz, Clorofórmio-d) de (4-chlorophenyl)(phenyl)methanol ( <b>13</b> ). ....	103
ESPECTRO 6.5. RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, Clorofórmio-d) de 1-chloro-4(chloro(phenyl)methyl)benzene ( <b>5</b> ). ....	104

ESPECTRO 6.6. RMN $^{13}\text{C}$ (400 MHz, Clorofórmio-d) de 1-chloro-4-(chloro(phenyl)methyl)benzene ( <b>5</b> ). .....	105
ESPECTRO 6.7. RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, Clorofórmio-d) da buclizina ( <b>3</b> ).....	106
ESPECTRO 6.8. RMN $^{13}\text{C}$ (400 MHz, Clorofórmio-d) da buclizina ( <b>3</b> ).....	107

## RESUMO

“QUÍMICA DE FLUXO CONTÍNUO APLICADA À SÍNTESE DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS (IFAS): BUCLIZINA”. O desenvolvimento de novas rotas de síntese voltadas à produção de IFAs é crucial tanto para uma produção mais sustentável e competitiva destes insumos, quanto para a formação de novos profissionais que visam ingressar neste setor. Dentre as tecnologias modernas de síntese química que podem oferecer vários benefícios para a produção de IFAs destacam-se as tecnologias de síntese em fluxo contínuo, que podem contribuir aprimorando sistemas sintéticos, aumentando sua escalabilidade, produtividade, promovendo redução no uso de solventes, além de maior nível de automação e segurança dos processos. Neste trabalho a síntese de um IFA, a buclizina, é apresentada em 4 etapas, todas em regime de fluxo contínuo. Inicialmente, foi realizada uma reação de aminação redutiva fotocatalisada em regime de fluxo contínuo entre a piperazina e o 4-*terc*-butilbenzaldeído, sendo a mesma escalonada na escala de gramas, com produtividade de 10,7 g/dia. Na sequência, foi realizada a reação de redução eletroquímica da 4-clorobenzofenona, também realizada na escala de gramas, com uma produtividade de 6,6 g/dia. O produto desta etapa foi então submetido à reação com ácido clorídrico, transformando o álcool em seu respectivo cloreto, com uma produtividade de 86 g/dia. Por fim, o cloreto foi reagido com o produto da etapa fotocatalítica, através de uma reação de substituição nucleofílica, levando à obtenção da buclizina, na escala de 1,5 g e produtividade na ordem de 9,4 g/dia, representando uma prova de conceito em escala de grama para a síntese contínua deste IFA.

## ABSTRACT

“CONTINUOUS FLOW CHEMISTRY APPLIED TO THE SYNTHESIS OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS (APIs): BUCLIZINE”. The development of novel synthetic routes for the production of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) is pivotal not only for establishing more sustainable and competitive manufacturing processes but also for the training of new professionals seeking to enter this sector. Among modern synthetic technologies offering significant advantages for API manufacturing, continuous flow synthesis stands out. This approach contributes to enhancing synthetic systems by improving scalability and productivity, reducing solvent consumption, increasing automation levels, and ensuring greater process safety.

In this work, the synthesis of the API buclizine is presented comprising four steps, all performed under continuous flow conditions. Initially, a continuous flow photocatalyzed reductive amination between piperazine and 4-*tert*-butylbenzaldehyde was carried out, scaled up to the gram scale with a productivity of 10.7 g/day. Subsequently, the electrochemical reduction of 4-chlorobenzophenone was performed, also on a gram scale, achieving a productivity of 6.6 g/day. The resulting product then reacted with hydrochloric acid to convert the alcohol into its corresponding chloride, reaching a productivity of 86 g/day due to the short residence time and high concentration of the reaction mixture. Finally, the chloride intermediate was reacted with the product from the photocatalytic step via a nucleophilic substitution reaction, yielding buclizine. This step produced 1.5 g of the API with a productivity of 9.4 g/day, representing a gram-scale proof-of-concept for the continuous synthesis of this pharmaceutical ingredient.

## SUMÁRIO

Sumário	
1 - INTRODUÇÃO .....	1
1.1 - Insumos Farmacêuticos Ativos .....	1
1.2 - Reações em Regime de Fluxo Contínuo.....	3
1.2.1 - Fotocatálise .....	13
1.2.2 - Reações Eletroquímicas.....	18
1.3 - Buclizina .....	23
1.3.1 - Metodologias sintéticas para a obtenção da buclizina.....	25
2 - OBJETIVOS .....	33
3 - RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	34
3.1 - Síntese do composto 1 em batelada.....	34
3.2 - Síntese do Intermediário 1 em regime de fluxo contínuo.....	44
3.3 - Aaminação redutiva com a 4-clorobenzofenona (7).....	55
3.3.1 - Condições fotocatalíticas .....	55
3.3.2 - Condições eletroquímicas .....	58
3.4 - Síntese do composto 13 em batelada.....	63
3.5 - Síntese do composto 13 em fluxo.....	68
3.6 - Síntese do composto 5 em batelada.....	80
3.7 - Síntese do composto 5 em fluxo.....	81
3.8 - Síntese da buclizina (3) em batelada e fluxo. ....	84
4 - CONCLUSÃO .....	89
5 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL .....	90
5.1 - Procedimento geral da síntese de 1 em batelada. ....	90
5.2 - Procedimento geral da síntese de 1 em fluxo. ....	91
5.3 - Procedimento do escalonamento da síntese de 1 em fluxo. ....	92

5.4 - Procedimento geral da síntese de 13 em batelada. ....	93
5.5 - Procedimento do escalonamento da síntese de 13 em fluxo. ....	94
5.6 - Procedimento da síntese de 5 em batelada. ....	95
5.7 - Procedimento do escalonamento da síntese de 5 em fluxo. ....	96
5.8 - Procedimento da síntese da buclizina em batelada.....	97
5.9 - Procedimento geral da síntese da buclizina em fluxo.....	98
5.10 - Procedimento do escalonamento da síntese da buclizina em fluxo.....	99
6 - ESPECTROS .....	100
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	108

# 1 - INTRODUÇÃO

## 1.1 - Insumos Farmacêuticos Ativos

Pela definição da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde do Brasil, um insumo farmacêutico ativo (IFA) é toda substância responsável pela atividade farmacológica de um determinado medicamento, podendo atuar no tratamento, prevenção ou diagnóstico de uma condição clínica (Figura 1.1).<sup>1</sup>

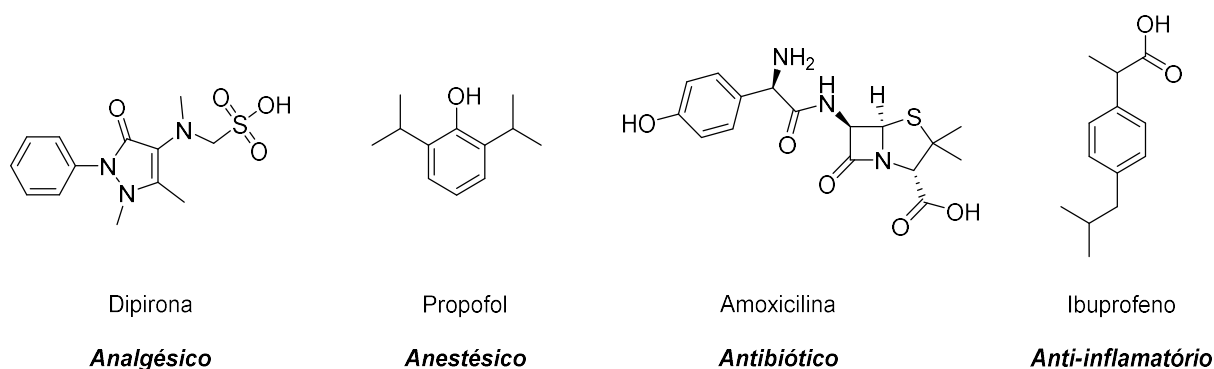


Figura 1.1. Exemplos de alguns IFAs comercializados no Brasil.

O Brasil é o sétimo país mais populoso do planeta, com 213 milhões de habitantes, e uma expectativa de vida de 76 anos. Estes dois fatores, principalmente o segundo, indicam um aumento na longevidade populacional, algo que ocorre aliado a uma melhoria no cuidado à saúde da população, apesar do subfinanciamento do setor público de saúde.

É neste ponto que o mercado farmacêutico se torna fundamental, visto que condições clínicas, desde resfriados e dores do dia a dia até internações hospitalares e procedimentos de alta complexidade, dependem da disponibilidade dos medicamentos que atuam exatamente na prevenção, tratamento e diagnóstico destas condições clínicas. Neste contexto, dados anuais da ANVISA indicam o crescimento exponencial do mercado farmacêutico brasileiro nos últimos anos, demonstrando sua participação constante na vida das pessoas (FIGURA 1.2).<sup>2-4</sup>

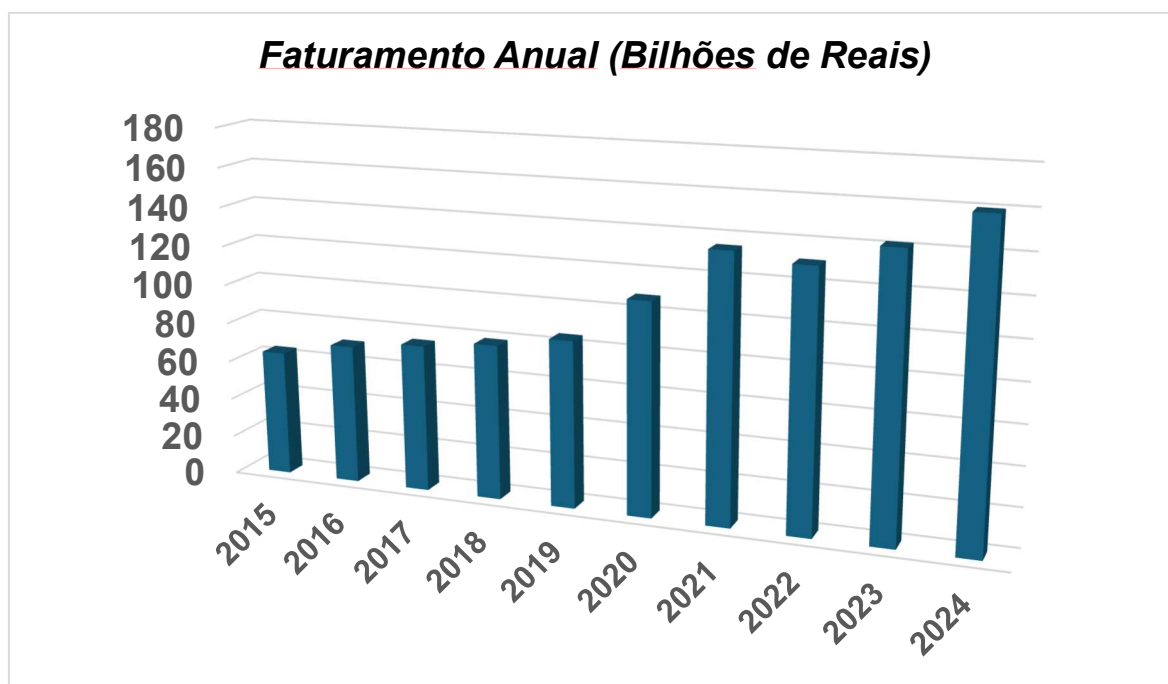


FIGURA 1.2. Faturamento anual do mercado farmacêutico brasileiro entre 2015 e 2024.<sup>2-4</sup>

Apesar da grande participação deste mercado na economia brasileira, a produção nacional dos insumos farmacêuticos não segue o mesmo caminho. Segundo dados de 2022, da Associação Brasileira da Indústria de Insumos Farmacêuticos (ABIQUIFI), 90-95% dos insumos relativos à produção de medicamentos no Brasil têm origem estrangeira.<sup>5-8</sup>

Globalmente há um domínio expressivo da China na cadeia de suprimentos (materiais de partida e intermediários sintéticos) e IFAs. 80% dos intermediários utilizados em todo o planeta para a síntese de IFAs são produzidos na China. A Índia também possui expressiva participação no mercado global de fármacos, com 20% dos medicamentos genéricos tendo origem neste país, porém a dependência chinesa também está presente neste número, pois cerca de 70% dos intermediários que são utilizados na produção indiana têm origem na China, consolidando fortemente seu domínio global neste mercado.<sup>8</sup>

A partir destes dados verificamos que o Brasil está em uma situação de extrema vulnerabilidade em relação a seu mercado farmacêutico interno. Interrupções em cadeias produtivas globais devido a guerras, pandemias e até

mesmo problemas comerciais provenientes de acidentes diplomáticos podem acarretar o encarecimento e a falta de medicamentos no país. Desta forma, é imperativo que a participação da indústria nacional aumente significativamente em toda a cadeia produtiva dos IFAs comercializados no Brasil, tanto na obtenção dos esqueletos carbônicos mais simples, muitas vezes obtidos no refino do petróleo, mas que também daqueles obtidos pela biomassa ou por via biossintética, quanto nos processos químicos mais refinados envolvendo as etapas finais da síntese e de purificação de um IFA, a chamada indústria de química fina.<sup>9-14</sup>

Dentre as tecnologias habilitadoras que podem fazer parte de um novo momento de industrialização focada no setor farmoquímico, estão as tecnologias de síntese em fluxo contínuo.

## **1.2 - Reações em Regime de Fluxo Contínuo**

Processos contínuos estão consolidados há décadas (a partir da década de 1950) na indústria de química pesada, como a petroquímica, porém nas últimas 2 décadas têm ganhado notoriedade na indústria de química fina, sendo incorporados na cadeia produtiva de IFAs.<sup>15-26</sup>

De uma maneira geral, os sistemas contínuos agregam pontos de segurança fundamentais em processos químicos, como o manuseio seguro de reagentes tóxicos ou explosivos, como alguns hidretos e espécies altamente reativas de organometálicos.<sup>27</sup> Também permite que condições reacionais extremas, como sistemas com alto grau de pressurização e aquecimento, sejam operadas com maior segurança.

A maior eficiência energética está entre um dos principais fatores que as tecnologias contínuas agregam aos processos, dado o melhor aproveitamento energético por processos de transferência de calor mais eficientes.

Pela segunda Lei de Fourier, processos de transferência de calor ( $\Delta Q$ ) em um espaço de tempo ( $\Delta t$ ) estão intimamente relacionados à superfície de contato (área seccional do tubo -  $A$ ), à variação de temperatura ( $\Delta T$ ), à distância ( $d$ ) entre os pontos de troca (P1 e P2, com temperaturas T1 e T2) e à constante de condutividade do tubo ( $k$ ), como representado na EQUAÇÃO 1 para uma tubulação cilíndrica (FIGURA 1.3).

$$\frac{\Delta Q}{\Delta t} = -kA \frac{\Delta T}{d}$$

EQUAÇÃO 1. Transferência de Calor – Segunda Lei de Fourier

**Transferência de Calor**

$P_1 \rightarrow P_2$

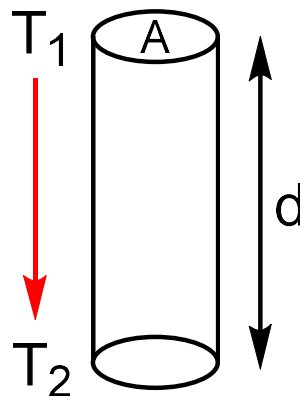


FIGURA 1.3. Representação de uma tubulação – Indicação de trocas térmicas.

Comparando as áreas superficiais de reatores de batelada com as tubulações que compõem os reatores de fluxo contínuo, estes últimos apresentam maiores superfícies de contato entre o líquido reacional e a parede da tubulação, ou seja, um aumento na área seccional do tubo ( $A$ ) e menor diâmetro interno, o que reduz as distâncias entre os pontos de troca ( $d$ ). Desta forma, o calor é transferido muito mais eficientemente em reatores de fluxo contínuo do que em reatores de batelada.

A miniaturização dos processos resulta em diferenças na dinâmica reacional. Em uma reação em batelada a concentração dos reagentes diminui com o tempo (espécies consumidas), enquanto a concentração do produto aumenta (espécies formadas) dentro da mistura reacional. Já nos processos contínuos, observa-se uma dinâmica de estágios distintos ao longo do reator. Conforme cada microvolume da mistura reacional passa através da tubulação, a concentração dos reagentes e produtos vai se alterando, isto é, em cada ponto do reator as concentrações de reagentes e produtos mudam, indicando um comportamento compartimentalizado (FIGURA 1.4). Este comportamento, análogo ao microprocessamento, é capaz de minimizar efeitos cinéticos indesejados, reações laterais e degradação do produto, além de proporcionar maior controle sobre os parâmetros reacionais.

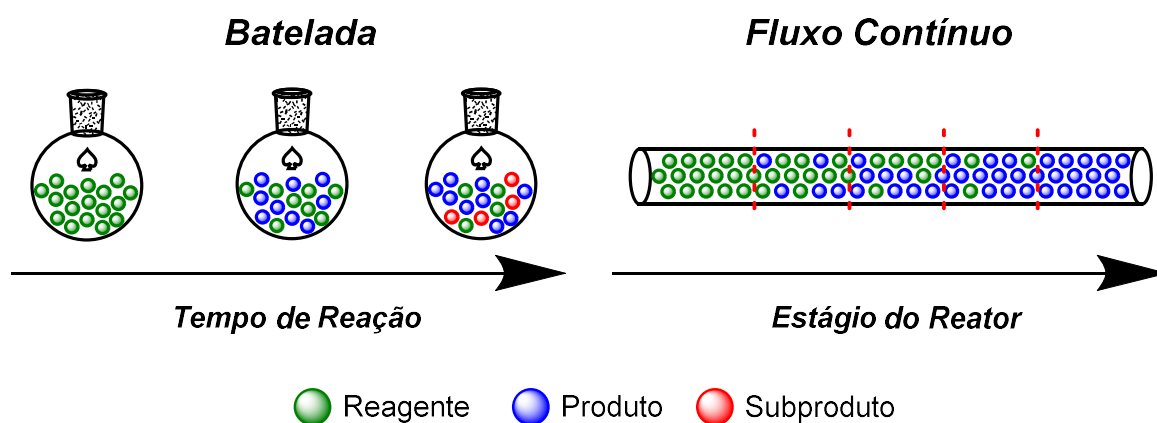


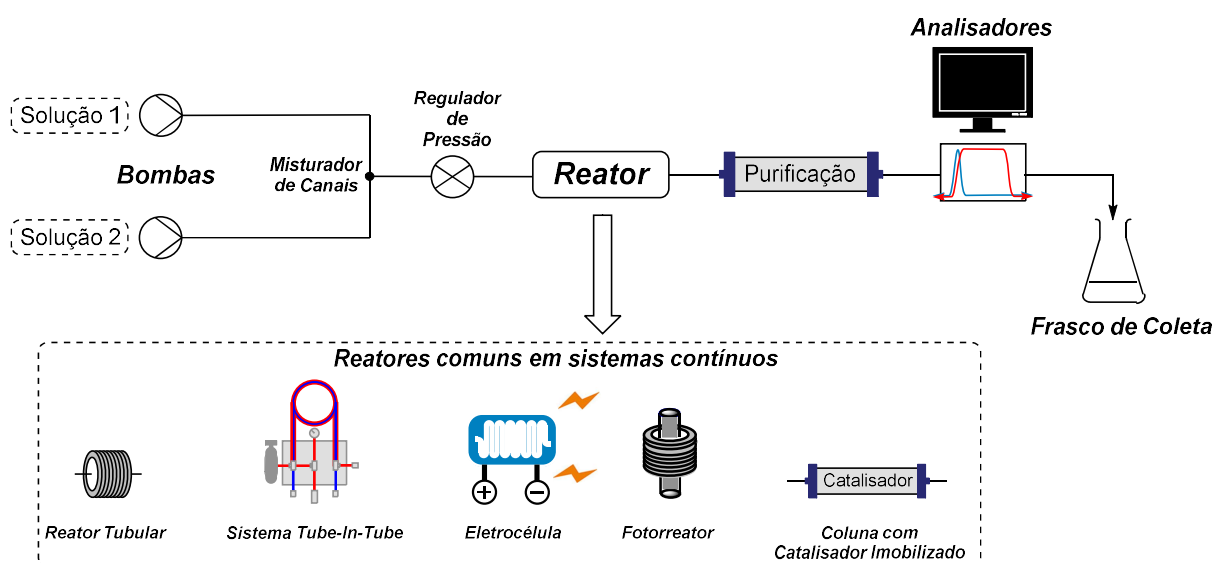
FIGURA 1.4. Dinâmica reacional – Batelada e Fluxo.

Sistemas contínuos também são capazes de proporcionar um aumento substancial na produtividade (capacidade produtiva) de processos químicos, pois, em princípio, não apresentam as limitações de volume do reator que existe em batelada. No caso da batelada, o aumento da escala de um lote de um determinado processo químico pode ser realizado com o aumento do número de reatores de batelada operando simultaneamente ou com a utilização de um reator de maior volume, enquanto em um sistema contínuo é possível aumentar a

escala de processamento mantendo o sistema operando por um período maior (horas e até mesmo dias), mantidos os suprimentos dos reagentes.

Além do alinhamento com a segurança, capacidade produtiva e melhor aproveitamento energético, os sistemas contínuos permitem um menor gasto de solventes, menor geração de resíduos e redução/simplificação de etapas de purificação, características que atendem diretamente ao ODS 12 (Consumo e Produção Responsáveis). Em linhas gerais, pode-se concluir que os processos contínuos trazem uma nova gama de possibilidades e melhorias de síntese, aprimorando processos de produção desde escalas de laboratório até industrial com inovações tecnológicas, estando alinhadas ao ODS 9 (Indústria, Inovação e Infraestrutura), que tornam os processos mais seguros, mais produtivos e em consonância com a Agenda 2030 da ONU.<sup>28</sup>

Um sistema de fluxo contínuo possui diversos componentes que integram o chamado *setup* reacional (ESQUEMA 1.1) como bombas, misturadores, reguladores de pressão (BPR) e reatores, podendo ainda contar com sistemas de purificação e equipamentos analíticos de monitoramento em tempo real como ressonância magnética nuclear (RMN), infravermelho (IR) e UV-vis.<sup>15,26,29-34</sup>



ESQUEMA 1.1. Representação geral de alguns componentes de sistemas contínuos.

Um dos primeiros parâmetros fundamentais da química de fluxo contínuo é a *taxa de fluxo*. Este parâmetro indica a velocidade com que a solução passa pelo sistema; em geral, é indicada em mililitros por minuto (mL/min), sendo ajustada diretamente nas bombas que constituem o sistema. Como será mencionado mais adiante, a *taxa de fluxo* juntamente com o volume total ocupado pelo reator contínuo irá definir um outro parâmetro essencial que é o *tempo de residência*, ou seja, o tempo que uma reação em regime de fluxo contínuo leva para ser processada.

O tipo da bomba que será utilizado em um sistema contínuo varia de acordo com a solução que será bombeada, o nível de pressurização do sistema, a taxa de fluxo desejada e o volume de reação que será bombeado.

Bombas de alta pressão (*High Pressure Pumps*) suportam sistemas com alto grau de pressurização (há modelos que suportam até 400 bar), sendo ideais para sistemas com altas temperaturas ou que necessitam da pressurização para a inserção de gases na mistura reacional, porém, há uma contraindicação para este tipo de bomba (FIGURA 1.5). A capacidade de operar em altas pressões advém de um sistema extremamente delicado de válvulas no interior da bomba, que trabalham de maneira precisa para vencer a contrapressão do sistema e são exatamente estes componentes que limitam o uso destas bombas apenas a solventes puros e pouco reativos, como água, etanol e metanol. Outros solventes, ácidos e misturas reacionais são por vezes quimicamente incompatíveis com os materiais constituintes da bomba, com isso, seu uso fica limitado a estes solventes mais brandos, de outra forma, os componentes internos da bomba sofreriam rápida degradação, com alto custo de manutenção e troca de peças.

Sendo necessário o bombeamento contínuo de soluções contendo reagentes ou até mesmo reagentes puros, bombas de seringa são mais adequadas, pois apresentam maior nível de compatibilidade química. Existem bombas de seringa que permitem o bombeamento contínuo de uma solução estoque, como as

bombas comercializadas pela Syrris® (Asia Syringe Pump), que, além do bombeamento contínuo de reagentes, também suportam pressões na ordem de 20 bar, permitindo seu uso em sistemas com este grau de pressurização.

Um outro tipo de sistema de bombeamento se dá através do uso de uma seringa comum que é acoplada a um dispositivo que controla o fluxo de saída da solução da seringa para o sistema. Há hoje no mercado sistemas de bomba seringa que operam de forma sincronizada, permitindo múltiplas unidades, reabastecimentos e permanência de fluxos por longos períodos.



FIGURA 1.5. Bombas comerciais comuns em sistemas contínuos – escala laboratorial.<sup>35-37</sup>

Quando o sistema é constituído por um conjunto de duas ou mais bombas, as tubulações contendo diferentes soluções são misturadas nos chamados “misturadores de canais”. Estes misturadores podem variar desde juntas simples onde há 2 pontos de entrada e 1 ponto de saída, sistemas estáticos de promoção de misturas e até mesmo sistemas dinâmicos (com microagitação) para aumentar a eficiência da mistura das soluções. As misturas dos reagentes/componentes reacionais figuram como uma das etapas mais fundamentais do processamento contínuo, a *transferência de massa*, que reflete a capacidade de permitir a mistura de diferentes componentes no menor tempo possível, o que resulta no aumento de eficiência das reações e, muitas vezes, reduz a ocorrência de pontos quentes e formação de subprodutos. As reações químicas são efetivamente processadas

dentro dos reatores, mas ter todos os componentes reacionais com o melhor contato possível permite um processamento mais eficiente.

Nas condições de batelada é utilizado o termo tempo de reação, que é o período em que a mistura reacional fica sob a condição reacional, seja de aquecimento, resfriamento, incidência luminosa ou corrente elétrica. Já nos sistemas contínuos é cunhado o termo *tempo de residência*, que indica o período em que cada fração da mistura reacional permanece efetivamente dentro do reator, ou seja, sob as condições reacionais. Seu cálculo pode ser feito dividindo o volume do reator (mL) pela taxa de fluxo (mL/min) e este parâmetro é equivalente ao tempo de reação.

Os reatores, assim como bombas, variam de acordo com a natureza reação desejada (FIGURA 1.6). Reatores fotoquímicos, por exemplo, são extensamente utilizados para promover transformações químicas promovidas pela luz de forma contínua, e existem reatores comerciais desenvolvidos por empresas especializadas em fluxo contínuo, mas também é possível, e economicamente mais viável, a construção de reatores fotoquímicos a partir de fitas de LED comerciais (com o comprimento de onda desejado), sistemas simples de confinamento da luz e tubulações de PFA, que permitem a passagem da luz.<sup>38-43</sup>

#### Reatores Comerciais de Fluxo Contínuo



FIGURA 1.6. Reatores comerciais comumente empregados em sistemas contínuos.<sup>44,45</sup>

Um outro tipo de reator comum em sistemas contínuos é o modelo de reator tubular, podendo ser constituído de PFA ou aço inoxidável, e seu uso se dá em processos que envolvem de trocas térmicas. A tubulação de PFA apresenta uma maior compatibilidade química, suportando condições como ácidos e solventes altamente voláteis, por outro lado, o aço inox pode sofrer corrosão interna nestes tipos de soluções (especialmente ácidos concentrados). O aço inox se torna interessante quando temperaturas mais altas são necessárias, além de permitir trocas térmicas de forma mais eficiente.

Reatores tubulares comerciais de aço inox operam com um maior limite superior de temperatura (250 °C) do que o PFA (125 °C), além de suportarem maiores pressurizações (30-100 bar do aço inox contra 20 bar do PFA).

Existem também reatores de fase sólida, em geral compostos por uma coluna empacotada contendo um catalisador ou reagente imobilizado (FIGURA 1.7).<sup>46-50</sup> A solução reacional é bombeada através deste sistema, reagindo com a fase estacionária e obtendo-se o produto ou intermediário desejado, mantendo o sólido preso na coluna após a passagem da solução.<sup>51,52</sup>

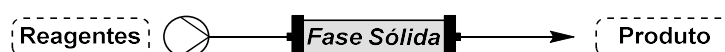


FIGURA 1.7. Representação de um reator de coluna empacotada.

Da mesma forma podem ser inseridos materiais como silicatos, para que seja feita uma espécie de filtragem de espécies indesejadas/purificação do produto, bem como basificar ou acidificar a solução reacional através de agentes promotores destes processos adicionados nas colunas empacotadas.<sup>53</sup>

A depender da composição do sistema e das condições as quais este será submetido, reguladores de pressão (*Back Pressure Regulator* - BPR) podem ser utilizados. Estes componentes (FIGURA 1.8) são essenciais para que reações

químicas sejam realizadas em condições mais extremas, como processar uma reação com um solvente em temperatura superior a seu ponto de ebulição, bem como para manter uma mistura homogênea no caso de reações realizadas sob pressão de gás, como hidrogenações com  $H_2$  ou oxidações com  $O_2$ . Neste último caso, os gases são introduzidos na solução reacional através de sistemas do tipo segmentado ou de reatores de membrana como o Tube-In-Tube (TIT) (FIGURA 1.9), que é constituído por uma tubulação interna semipermeável a gás por onde passa a mistura reacional líquida e uma tubulação externa por onde se pressuriza o gás.



FIGURA 1.8. Back Pressure Regulator - BPR

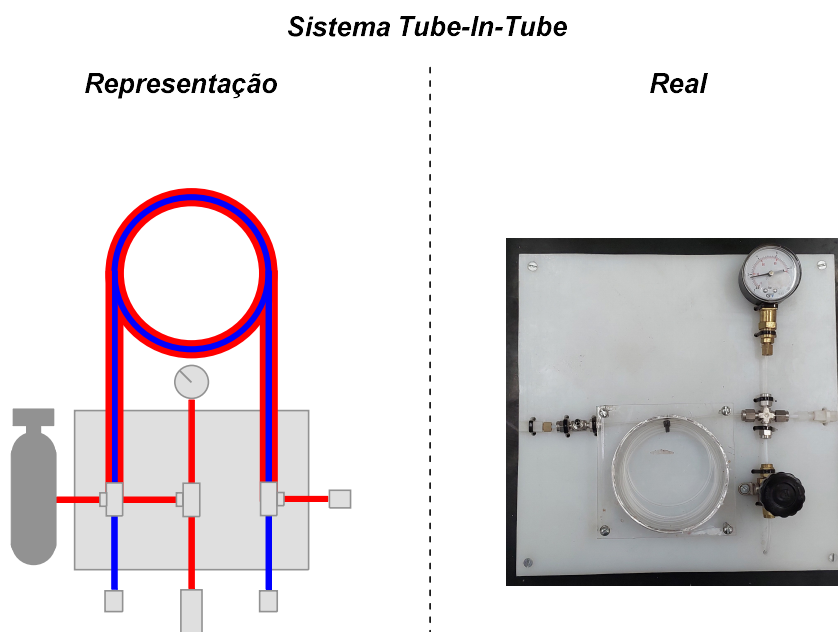


FIGURA 1.9. Sistema Tube-In-Tube

Por apresentarem esta vasta gama de equipamentos que podem agregar melhorias e segurança em processos sintéticos, a utilização de sistemas contínuos tem se consolidado na síntese de moléculas orgânicas, em especial, de IFAs.<sup>54-73</sup> Na FIGURA 1.10 estão representados alguns exemplos de IFAs recentemente sintetizados parcialmente ou totalmente em regime contínuo.

25,40,43,74-79

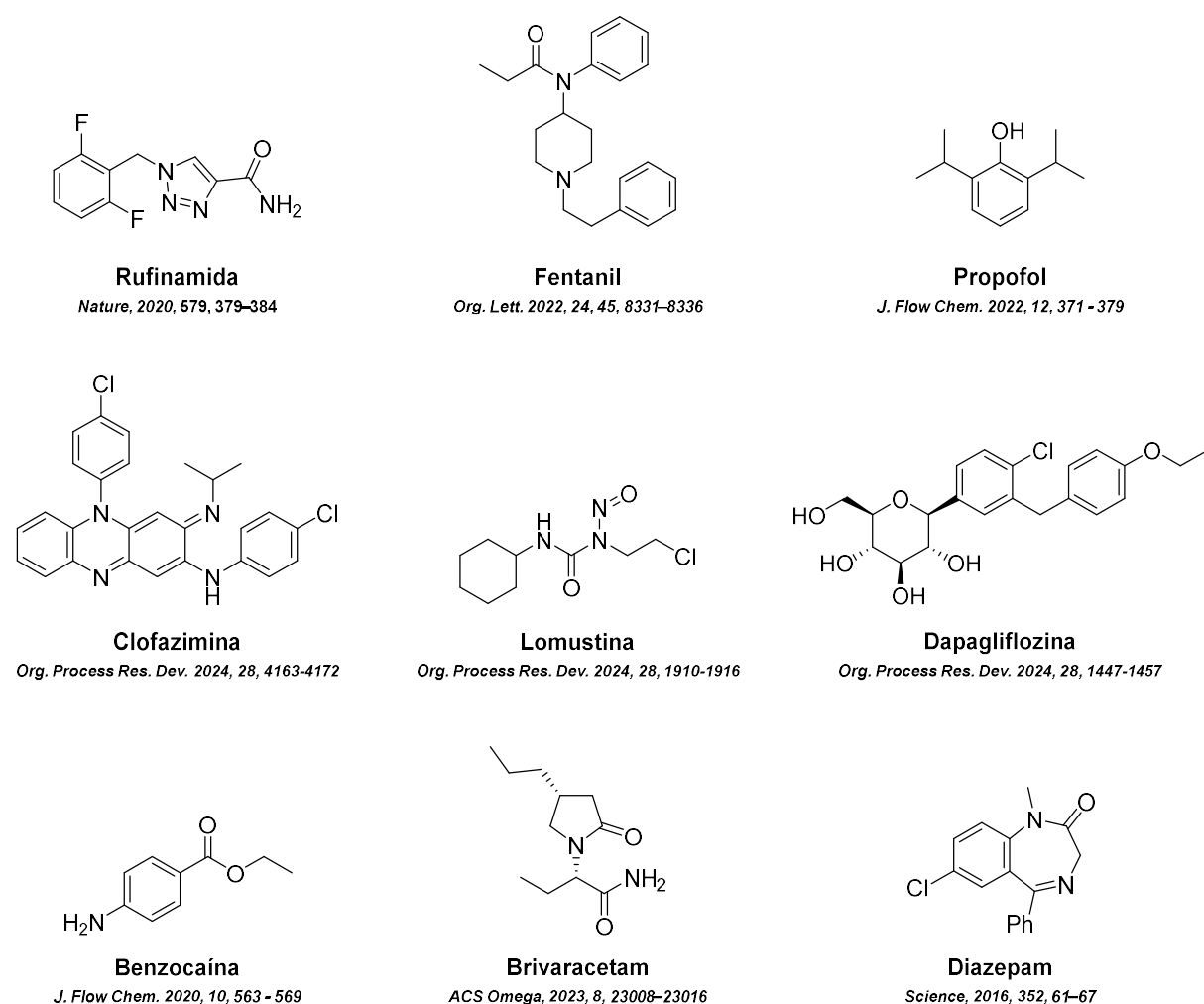


FIGURA 1.10. Literatura recente de IFAs sintetizados em regime contínuo.<sup>25,40,43,74-79</sup>

Neste trabalho, serão abordados três tipos de reações em regime de fluxo contínuo. Além das reações envolvendo trocas térmicas através do aquecimento da mistura reacional, processos fotocatalíticos e processos eletroquímicos serão apresentados e aplicados em regime de fluxo contínuo.

### 1.2.1 - Fotocatálise

Reações promovidas por energia luminosa, seja com o substrato absorvendo diretamente os fótons (reação fotoquímica) ou com um catalisador absorvendo esta energia para promover transformações químicas (reação fotocatalisada), estão presentes na química há mais de 100 anos.<sup>80-82</sup> Desde as primeiras reações que eram promovidas a partir da energia dos raios solares até reações processadas pela incidência de luz proveniente de lâmpadas mais modernas, que permitem um rigoroso controle dos comprimentos de onda e intensidade da luz, essa área vem sendo constantemente redescoberta devido às condições únicas em que substratos podem sofrer excitação eletrônica com posteriores alterações em suas estruturas até oxidações e reduções.

Quando se trata especificamente da fotocatálise, é necessário que a espécie que atuará como fotocatalisador seja fotossensível ao comprimento de onda a ser utilizado. A absorção dos fótons ocorre em níveis de energia quantizados; ou seja, a energia só pode ser absorvida por um cromóforo quando a diferença energética entre os orbitais de fronteira HOMO e LUMO for compatível com a energia do fóton, que está relacionada ao comprimento de onda da luz incidente (FIGURA 1.11). Este fator físico garante uma alta seletividade, visto que espécies com gaps energéticos diferentes da energia dos fótons permanecerão inertes em relação à luz, enquanto em outros processos químicos, como os processos térmicos, todas as espécies podem ser afetadas energeticamente.

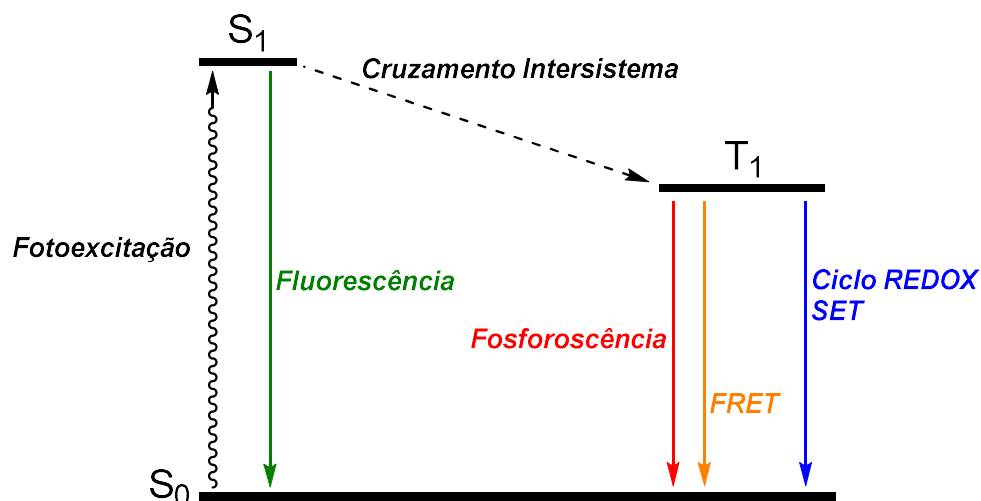


FIGURA 1.11. Diagrama de Jablonsky simplificado para um fotocatalisador.<sup>83,84</sup>

Uma das modalidades da fotocatalise aplicada na síntese orgânica é sua utilização para promover transferência de elétrons entre o fotocatalisador e substratos, termo originalmente descrito como *Single Electron Transfer* (SET).<sup>83-</sup>

<sup>86</sup> Este processo pode ocorrer de duas formas principais (Figura 1.10), na primeira delas, cujo nome é ciclo oxidativo, o fotocatalisador excitado (PC\*) transfere um elétron para uma espécie aceptora no meio (A), se oxidando (PC<sup>+</sup>) e posteriormente retorna ao estado fundamental (PC) após oxidar uma espécie doadora de elétrons (B).

A segunda forma deste processo ocorrer, chamada de ciclo reductivo, tem início com o fotocatalisador excitado (PC\*) se reduzindo (PC<sup>-</sup>) ao abstrair um elétron de uma espécie do meio (B). A forma reduzida do fotocatalisador é então oxidada de volta a sua forma inicial (PC) ao transferir um elétron para uma espécie aceptora (A), fechando o segundo ciclo (FIGURA 1.12).

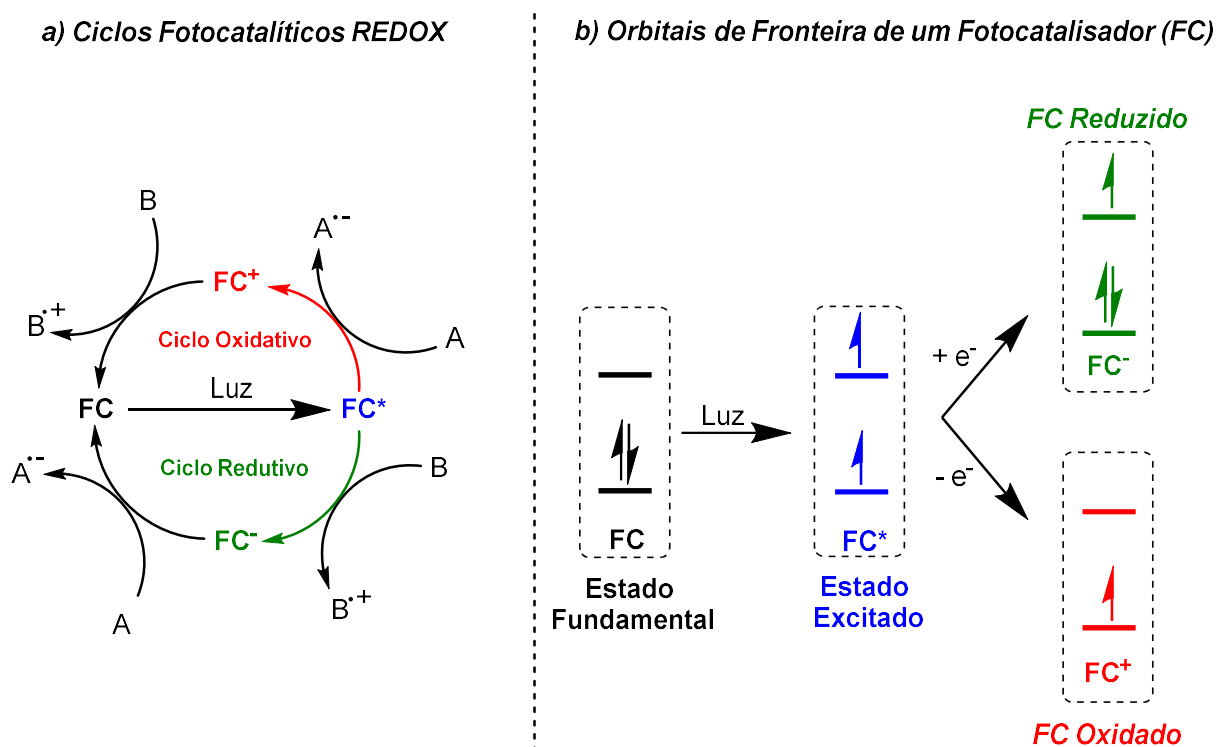


FIGURA 1.12. a) Representação dos ciclos fotorredox. b) Representação dos orbitais de fronteira do fotocatalisador durante o ciclo.<sup>86</sup>

No contexto de fluxo contínuo, as reações dependentes da incidência de luz ganham uma grande vantagem quando comparadas ao regime de batelada. Segundo a Lei de Lambert-Beer, a intensidade da luz que chega em cada região da mistura reacional ( $I$ ) é inversamente proporcional ao caminho óptico percorrido pela luz ( $l$ ), isto é, a penetrabilidade da luz diminui com o aumento do caminho percorrido. A intensidade transmitida ( $I$ ) depende ainda da intensidade da fonte luminosa ( $I_0$ ), da concentração ( $c$ ) e da absorvidade molar do meio ( $\epsilon$ ).

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

EQUAÇÃO 2. Lei de Lambert-Beer em função da intensidade da luz transmitida ( $I$ ).

Quando pensamos na escalabilidade de uma reação em batelada, em geral aumentamos o tamanho do reator/balão, porém com o aumento do tamanho do reator o caminho óptico que deve ser percorrido pela luz também aumenta, com isso, moléculas em diferentes regiões do reator receberão quantidades de

fótons diferentes, acarretando um desbalanço energético, onde as regiões mais próximas a fonte de luz estarão mais fotoexcitadas, enquanto as regiões mais internas recebem uma quantidade reduzida de fótons, tornando esta região menos reativa. Este desbalanço, além de prejudicar o tempo de reação, também favorece reações laterais devido ao excesso de energia nas regiões mais fotoexcitadas.

As tubulações utilizadas em sistemas contínuos em escala laboratorial possuem diâmetros pequenos, em geral, 1 - 5 mm, enquanto balões de fundo redondo (5-100 mL) possuem diâmetros na ordem de 20 a 80 mm. Assim, nas condições contínuas, há redução do caminho óptico percorrido pela luz e um aumento substancial na relação área da parede/volume de solução, implicando em uma maior homogeneidade na distribuição de fótons na mistura reacional, minimizando a formação de pontos de desbalanço energético (FIGURA 1.13). Como resultado, há um controle mais preciso dos parâmetros reacionais durante o desenvolvimento de uma síntese, com resultados mais confiáveis, minimização da formação de subprodutos, maior eficiência energética e tempos de reação menores, tornando as sínteses mais eficientes e limpas.<sup>26,29,30,87,88</sup>

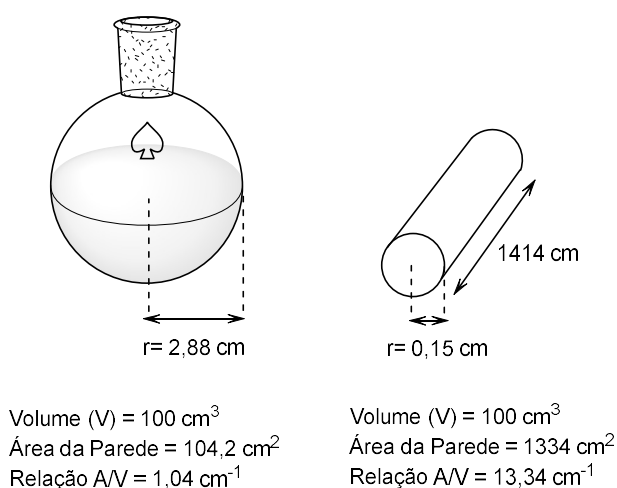


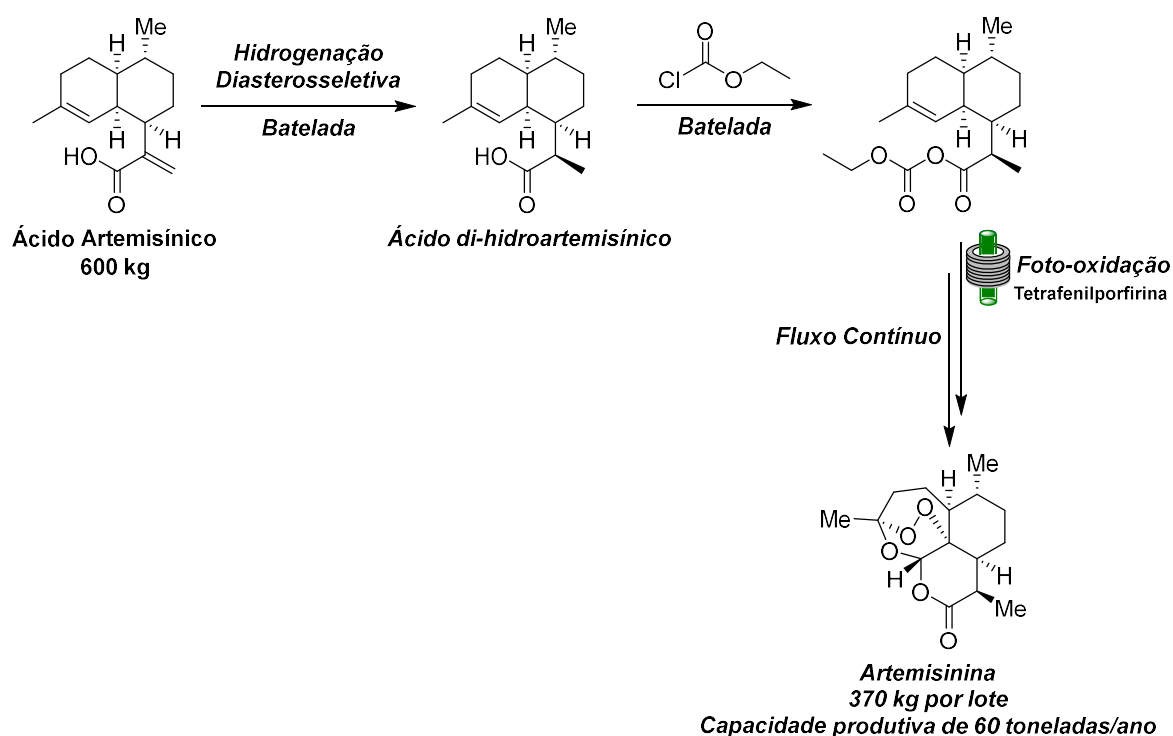
FIGURA 1.13. Comparação entre um balão de fundo redondo e uma tubulação de fluxo contínuo.

Um exemplo notável da aplicação de processos contínuos aliados à fotocatalise é a síntese da artemisinina, desenvolvida pela farmacêutica francesa

SANOFI®.<sup>89</sup> A artemisinina é um composto natural obtido da planta *Artemisia annua*. Esta substância é comercializada como IFA para uma série de medicamentos aplicados no combate à malária, porém sua obtenção de fontes naturais encontra dificuldades relativas à baixa produtividade da extração e à grande área de cultivo necessária, tornando o processo pouco viável economicamente. Uma das alternativas à sua obtenção é realizar sua síntese a partir do ácido artemisínico, molécula presente em maior quantidade na *Artemisia annua* e que também pode ser obtida através de processos fermentativos (planta biotecnológica) a partir de monossacarídeos.<sup>90</sup>

No processo em questão (ESQUEMA 1.2), a semissíntese da artemisinina tem como precursor o ácido artemisínico, de origem biotecnológica, que inicialmente é reduzido, obtendo-se o ácido di-hidroartemisínico. Após uma etapa de acilação com cloroformato de etila, é realizada também uma etapa de foto-oxigenação em regime contínuo utilizando-se tetrafenilporfirina como fotossensibilizador, obtendo-se um peróxido que sofre uma série de rearranjos, via clivagem de Hock, com a obtenção da artemisinina após a cristalização.

Partindo de 600 kg do ácido artemisínico, são obtidos 370 kg de artemisinina em cada lote, com uma produção anual estimada em 60 toneladas do IFA.



ESQUEMA 1.2. Semi-síntese da artemisinina em escala industrial.

## 1.2.2 - Reações Eletroquímicas

Uma reação eletroquímica é caracterizada pelo uso de energia elétrica para promover as transformações químicas através de processos de transferência de elétrons entre as espécies presentes no meio reacional (*Single Electron Transfer* - SET). Estes sistemas eletroquímicos são regidos pelos princípios REDOX, onde há espécies se reduzindo (ocorre na superfície do cátodo) e espécies se oxidando (ocorre na superfície do ânodo). Em linhas gerais, são definidos dois tipos de processos eletroquímicos, os diretos e os indiretos.

Uma eletrólise direta (FIGURA 1.14) é caracterizada pela transferência de elétrons direta entre eletrodo e substrato, com o substrato sendo adsorvido pelos sítios ativos dos eletrodos para realizar a transferência de elétrons (recebendo ou perdendo). A segunda forma, a indireta (FIGURA 1.15), é definida pelo uso de um mediador redox, que funciona como um intermediário entre substrato e eletrodo. O mediador neste caso realiza as trocas eletrônicas nos

eletrodos, se difunde na solução reacional e então reage com o substrato, se regenerando para realizar novos ciclos redox. O uso de mediadores é importante principalmente quando os substratos não são eletroativos nas faixas de potenciais aplicados.<sup>91,92</sup>

### *Eletrocatalise Direta*

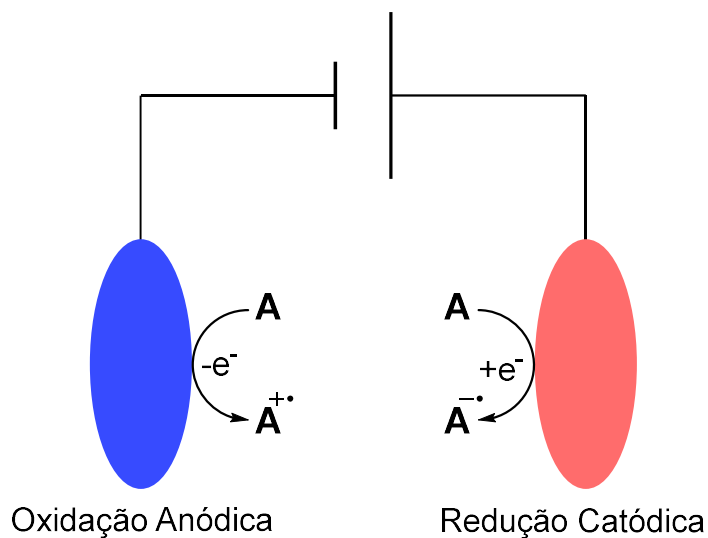


FIGURA 1.14. Representação geral dos processos de eletrocatalise direta.

### *Eletrocatalise Indireta/Mediada*

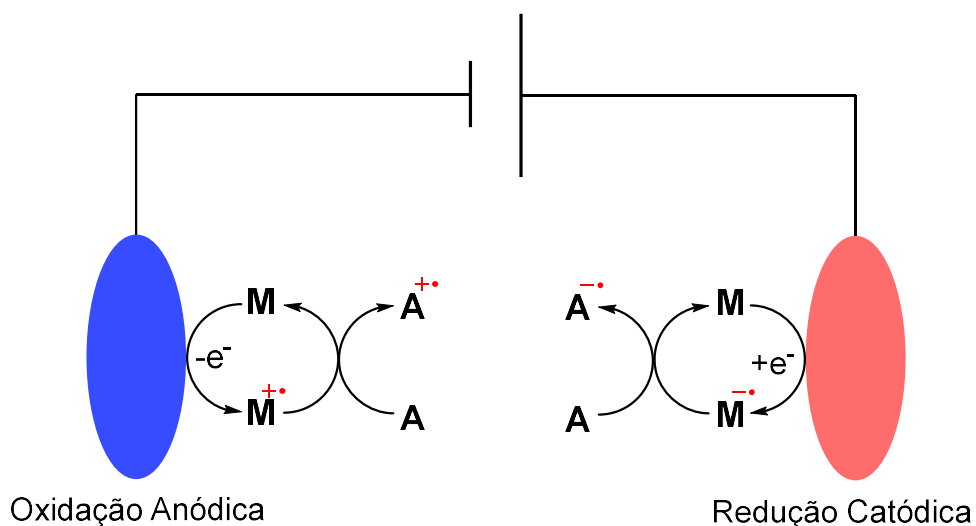


FIGURA 1.15. Representação geral dos processos de eletrocatalise indireta.

Os processos eletroquímicos aplicados na síntese orgânica são, no geral, de dois modos, sendo o primeiro deles o modo potenciostático, onde uma

voltagem é aplicada de forma constante na célula eletroquímica durante todo o período de reação, com a corrente (autoajustada) variando de forma a sustentar a voltagem constante.

Por outro lado, existem os processos galvanostáticos, onde a corrente é mantida em um valor constante durante o processamento da reação, com a voltagem podendo sofrer variações.

Uma variável relevante nos sistemas eletroquímicos é a capacidade de solvatação do solvente em relação às espécies carregadas (íons). Este parâmetro é refletido pela constante dielétrica ( $\epsilon$ ), uma propriedade macroscópica do solvente capaz de atenuar a atração eletrostática entre cátions e ânions, aumentando a solubilidade, por exemplo, dos eletrólitos de suporte e assegurando a disponibilidade das espécies eletroativas. Para que uma reação eletroquímica seja processada em potenciais controlados, é necessário que o meio reacional possua um bom nível de condutividade, o que ocorre quando um solvente é capaz de solvatar espécies carregadas, mantendo-as na forma iônica com uma separação de cargas efetiva (isto é, evitando a formação de pares iônicos)<sup>93</sup>

Neste ponto, surgem alguns impasses relativos à escolha do solvente. Solventes com constantes dielétricas mais altas, por consequência, bons para uso em condições eletroquímicas, são tipicamente muito polares (como a água,  $\epsilon=79$ ), e isso pode acarretar problemas na solubilização dos substratos orgânicos, muitas vezes constituídos por sistemas hidrofóbicos (mais apolares), como cadeias carbônicas longas e anéis aromáticos. Para que haja boa solubilização destes substratos, o uso de solventes mais apolares seria o recomendado, porém estes possuem baixa constante dielétrica ( $\epsilon<10$ ), como THF e o DCM, tendo dificuldade para solubilizar os eletrólitos.

Diante desta situação, destacam-se solventes que atuam em uma faixa intermediária, possuindo a capacidade de solubilizar eletrólitos e manter a condutividade em níveis aceitáveis para os processos eletroquímicos, mas também conseguem solvatar suficientemente os substratos orgânicos. Exemplos

destes solventes são o dimetilsulfóxido (DMSO) e a acetonitrila (ACN), que possuem constantes dielétricas intermediárias, na faixa de 40, sendo, na maioria dos casos, valores suficientes para controlar a atração coulombiana entre os pares iônicos e mantê-los separados, ainda mantendo a solubilidade das espécies orgânicas.

Um outro ponto a ser observado na escolha do solvente é seu grau de inércia química frente ao sistema reacional. As reações eletroquímicas são majoritariamente governadas pela geração de intermediários altamente reativos, como espécies radicalares ou carregadas, que podem acabar reagindo com solventes menos inertes, por exemplo, aqueles que apresentam caráter nucleofílico.<sup>94-98</sup>

Para além do solvente, a escolha do eletrólito de suporte deve ser realizada com cautela e atender alguns parâmetros como atuarem como espécies inertes no meio reacional, atuando unicamente na redução da resistência ôhmica da solução reacional. Para que este efeito seja alcançado e a condutividade da solução aumente é necessário que o eletrólito de suporte não seja somente solúvel na solução, mas que seja completamente dissociado em pares iônicos separados, garantindo o abaixamento da resistência da solução. Dentre os eletrólitos mais comuns em sistemas eletroquímicos estão sais inorgânicos como cloreto de zinco ( $\text{ZnCl}_2$ ) e perclorato de lítio ( $\text{LiClO}_4$ ), além de sais orgânicos de maior complexidade estrutural, como os sais de amônio orgânicos ( ${}^n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ ,  ${}^n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ ).

Apesar das reações eletrossintéticas estarem em franco desenvolvimento, sua aplicação em sistemas contínuos é recente e pode trazer melhoramentos em relação à eletroquímica clássica.<sup>99-101</sup>

Um reator eletroquímico de fluxo contínuo apresenta parâmetros operacionais que permitem a otimização de fatores considerados críticos no regime de batelada. A arquitetura de um reator de fluxo traz consigo dois fatores que afetam a dinâmica do sistema, a alta superfície de contato entre eletrodo e

solução, bem como uma distância entre os eletrodos bastante reduzida (na ordem de micrômetros).<sup>100–102</sup>

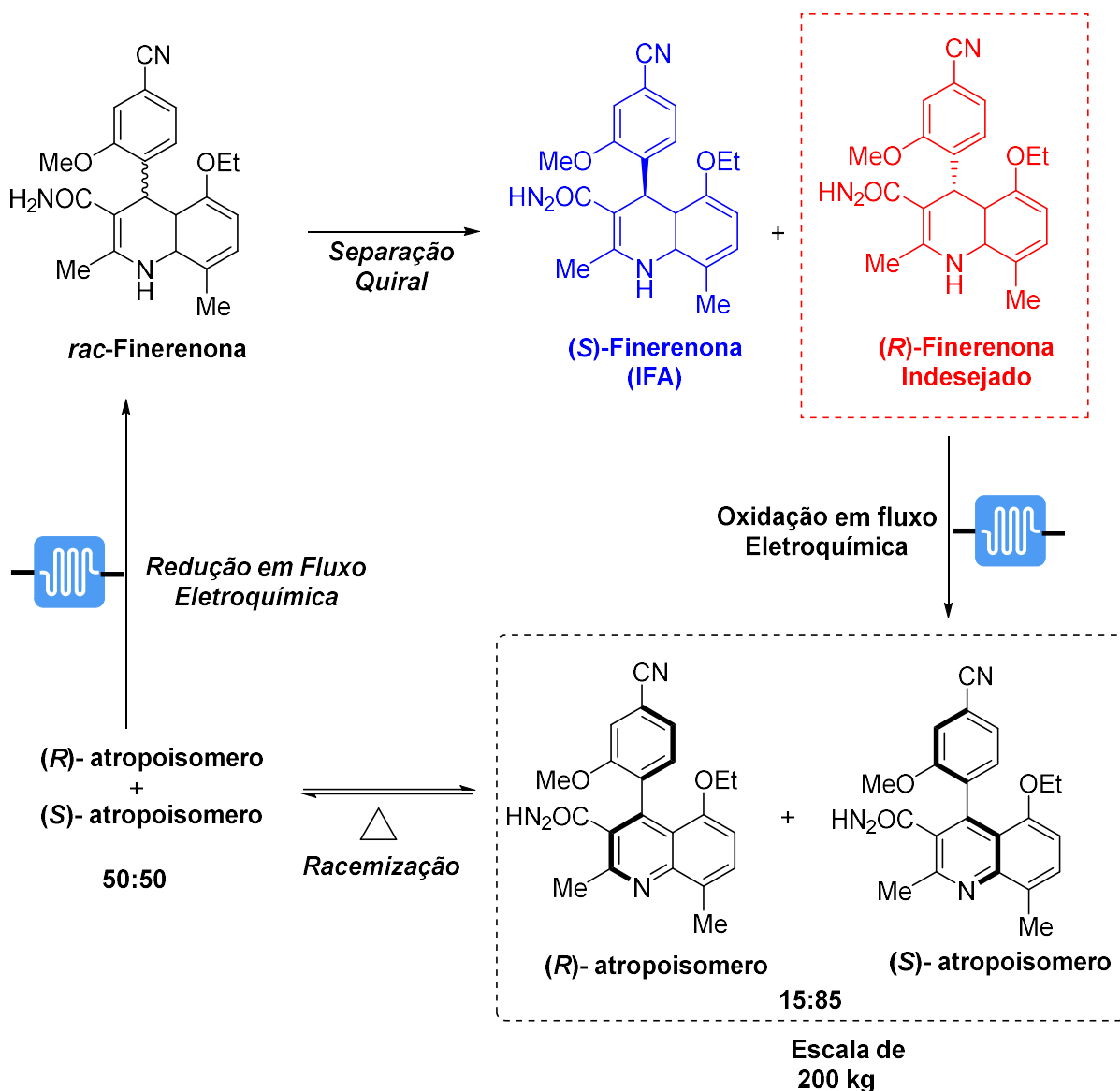
Pelo fato de as reações ocorrerem apenas na interface do eletrodo, funcionando como uma reação de superfície, quanto maior a área de contato (medida pela razão área do eletrodo/volume do reator), mais espécies estarão próximas aos sítios ativos, reduzindo problemas relacionados à difusão. Além disso, essa aproximação entre os eletrodos funciona reduzindo a resistência do meio, que é fortemente atrelada à distância entre os polos positivo e negativo. Desta forma, o controle da voltagem real em uma célula de fluxo pode ser muito mais refinado, evitando reações laterais, principalmente aquelas por vias radicalares.<sup>93</sup>

No contexto de fluxo contínuo, reações eletroquímicas vêm sendo descritas na literatura na última década, com exemplos de grande interesse e aplicações na síntese de moléculas orgânicas.<sup>100,103–108</sup>

Um outro exemplo recente do uso de técnicas eletrossintéticas aliado aos sistemas contínuos foi descrito no processo patenteado pela farmacêutica alemã Bayer<sup>®</sup>. Nesta patente é descrita a invenção de um processo eletroquímico em regime de fluxo contínuo para realizar o reciclo da (*R*)-Finerenona, isômero sem atividade farmacológica do IFA (*S*)-Finerenona, que é utilizado no tratamento de doenças renais.<sup>109</sup>

No processo de obtenção do IFA é realizada a separação quiral entre os isômeros *R* e *S* a partir da mistura racêmica. Após a separação quiral, o isômero indesejado (*R*) é oxidado em condições eletroquímicas em regime contínuo, levando a uma mistura dos atropoisômeros da forma oxidada da finerenona na proporção 15:85 (*R*:*S*). A mistura obtida é então aquecida, com a obtenção de uma mistura 50:50 dos atropoisômeros. Esta mistura então passa por processo de redução eletroquímica em condições contínuas, obtendo-se o racemato da finerenona, onde o isômero ativo (*S*) será novamente separado do isômero inativo (*R*) via coluna quiral, com este último sendo novamente submetido ao processo

de reciclagem, com isso, a cada ciclo 50% do isômero inativo é convertido no isômero ativo.<sup>31,110</sup>



ESQUEMA 1.3. Processo de reciclo da *(R)*-Finerenona.<sup>31,109,110</sup>

### 1.3 - Buclizina

A buclizina é um insumo farmacêutico ativo pertencente à classe dos anti-histamínicos de primeira geração, comercializada na forma de dicloridrato de buclizina (FIGURA 1.16)

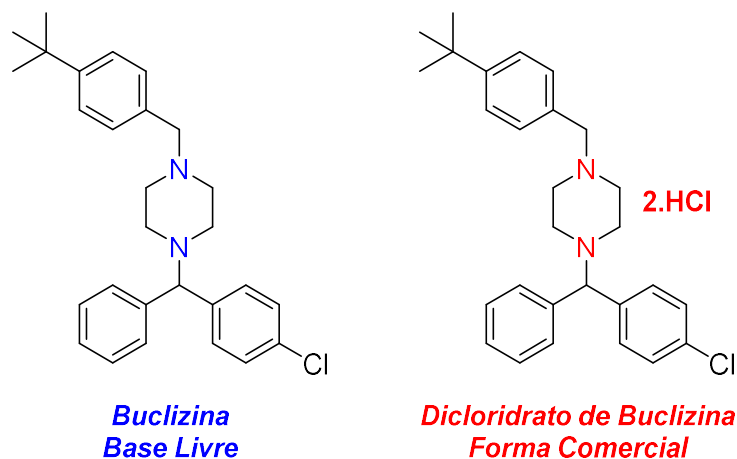


FIGURA 1.16. Buclizina nas formas de base livre e de dicloridrato.

Seu uso foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) em 1957 como um medicamento com ação antiemética e como um estimulante do apetite. Além destas atividades, a buclizina possui um leve efeito sedativo, com pesquisas indicando que a causa deste efeito deriva da hidrofobicidade dos grupos 4-*tert*-butilbenzil e difenilmetil. A presença destes grupos apolares permite que a buclizina atravesse a barreira hematoencefálica (BHE) e atue no sistema nervoso central, afetando os neurotransmissores promotores do estado de vigília, causando o efeito colateral de sonolência.<sup>111–123</sup>

Anti-histamínicos de segunda geração, por outro lado, são construídos com grupos funcionais mais polares, como ésteres e ácidos carboxílicos, dificultando sua passagem pela BHE, reduzindo o efeito sedativo destes medicamentos (FIGURA 1.17).

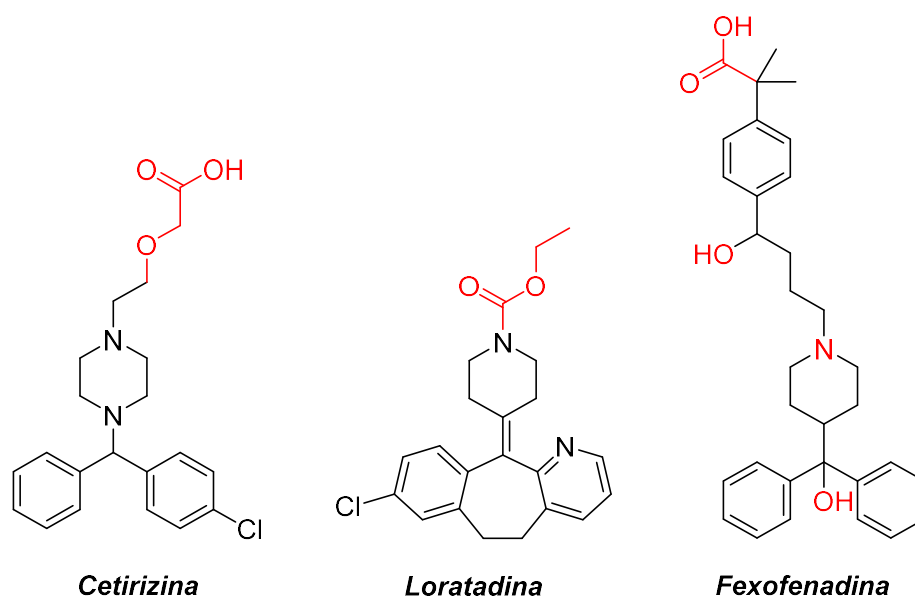


FIGURA 1.17. Anti-histamínicos de segunda geração.

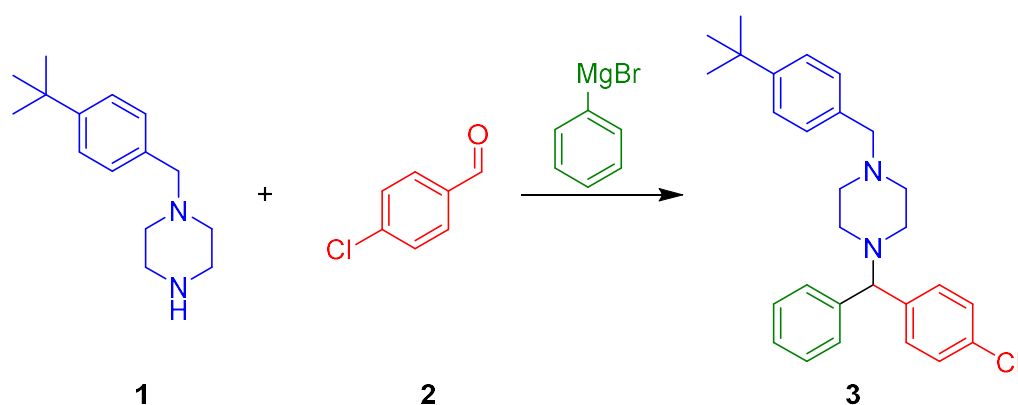
No cenário brasileiro, a buclizina, comercializada como Buclina<sup>®</sup>, tem como principal indicação seu uso como estimulante do apetite (agente orexigênico). Conforme descrito na bula do medicamento, um adulto deve ingerir 1 comprimido (25 mg) 30 minutos antes de cada refeição para que seu efeito seja efetivo no auxílio do aumento do apetite e, como consequência, no aumento de peso do paciente adulto. Seu uso também é descrito para crianças de 6 a 12 anos, com a ingestão de meio comprimido (12,5 mg) 30 minutos antes de cada refeição.<sup>124</sup>

### 1.3.1 - Metodologias sintéticas para a obtenção da buclizina

Os primeiros registros na literatura versando sobre essa molécula remontam aos anos 50, através de pesquisas desenvolvidas na UCB (Union Chimique Belge<sup>®</sup>), uma companhia farmacêutica sediada na Bélgica e fundada em 1928. Sob a liderança de Henri Morren, o grupo de pesquisadores desenvolveu uma gama de candidatos a IFA baseados na estrutura da piperazina acoplada a um sistema difenilmetil.<sup>125–127</sup>

A primeira citação da síntese da buclizina na literatura, a partir de registros históricos e revisões,<sup>128</sup> é creditada a MORREN e STRUBBE (1954), como demonstrado abaixo (ESQUEMA 1.4).

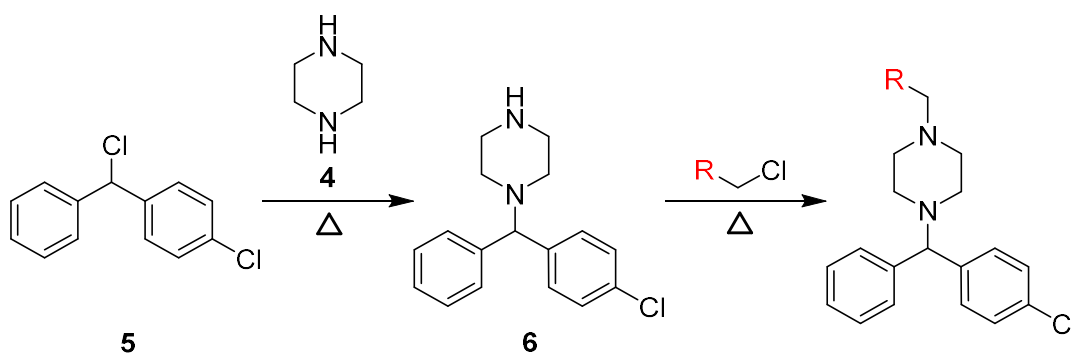
*H.G. Morren, H. Strubbe, J. Pharm. Belg. 1955, 10, 239–245*



ESQUEMA 1.4. Proposta original da síntese da buclizina, por MORREN e STRUBBE (1954).<sup>128</sup>

Por se tratar de uma molécula da classe das difenilmetilpiperazinas, as primeiras sínteses da buclizina seguem procedimentos químicos baseados na patente publicada por MORREN (1959)<sup>129</sup>, onde o sistema difenilmetilpiperazínico (6) é formado através de uma reação de substituição nucleofílica entre a piperazina (4) e o cloreto (5) contendo o sistema difenimetil (ESQUEMA 1.5). A segunda parte do esqueleto, em que nesta patente é realizada a síntese de éteres piperazínicos, é realizada pela adição de um haleto no nitrogênio secundário do intermediário.

H. Morren (Union Chimique Belge, S.A.), U.S. Patent 2,899,436, 1959.

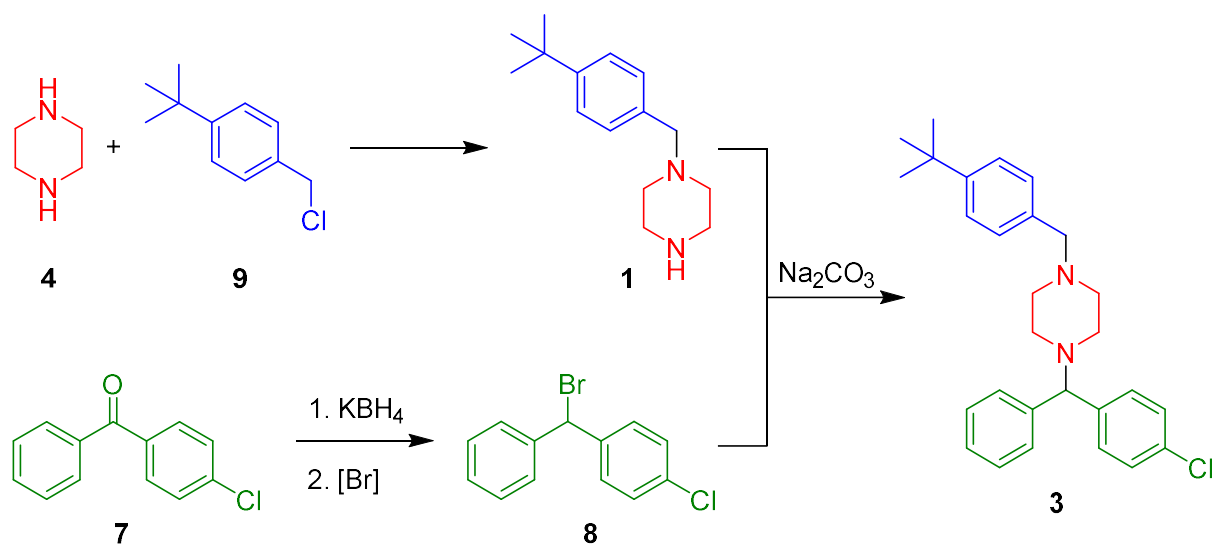


ESQUEMA 1.5. Patente sobre reações de substituição nucleofílica envolvendo a piperazina (MORREN, 1959)<sup>129</sup>

A preparação do haleto contendo o sistema difenilmetil é creditada em revisões sobre a buclizina, a LUI e COLABORADORES (1964),<sup>128,130</sup> nas quais a 4-clorobenzofenona (7) é reduzida com o uso de hidreto e, posteriormente, é convertida no brometo (8) desta espécie (ESQUEMA 1.6). Paralelamente à preparação do brometo, é processada uma reação de substituição nucleofílica entre o cloreto contendo o grupo 4-*terc*-butilbenzil (9) e a piperazina (4), sendo obtido o intermediário 1.

A buclizina (3) é obtida por meio de outra substituição nucleofílica, agora entre o intermediário (1) previamente preparado e o brometo (8) derivado da 4-clorobenzofenona (7).

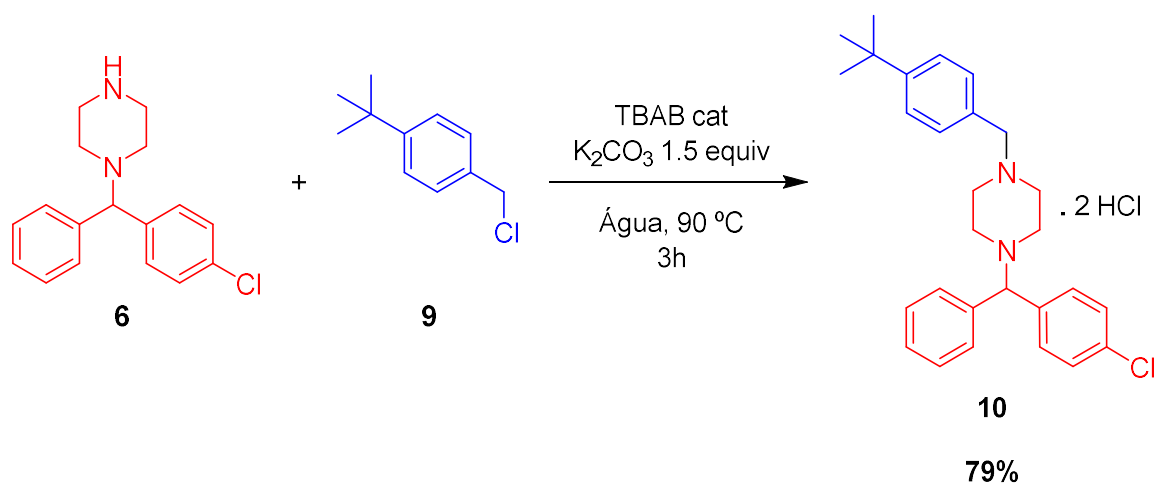
*Acta Pharm. Sin.* 1964, 11, 517–520 / *Yaoxue Xuebao*, 1964, 11, 317–320



ESQUEMA 1.6. Síntese da buclizina desenvolvida por LUI e COLABORADORES (1964).<sup>128,130</sup>

Mesmo neste século, é possível encontrar metodologias patenteadas, como a desenvolvida por AGARWAL E COLABORADORES (2010), onde a buclizina, na forma de dicloridrato (10), é obtida também seguindo a ideia de realizar uma reação de substituição nucleofílica entre a amina secundária do composto 6 e um haleto (9) contendo o restante do esqueleto carbônico desejado, que no caso da buclizina trata-se de um grupo 4-*terc*-butilbenzil (ESQUEMA 1.7).<sup>131</sup>

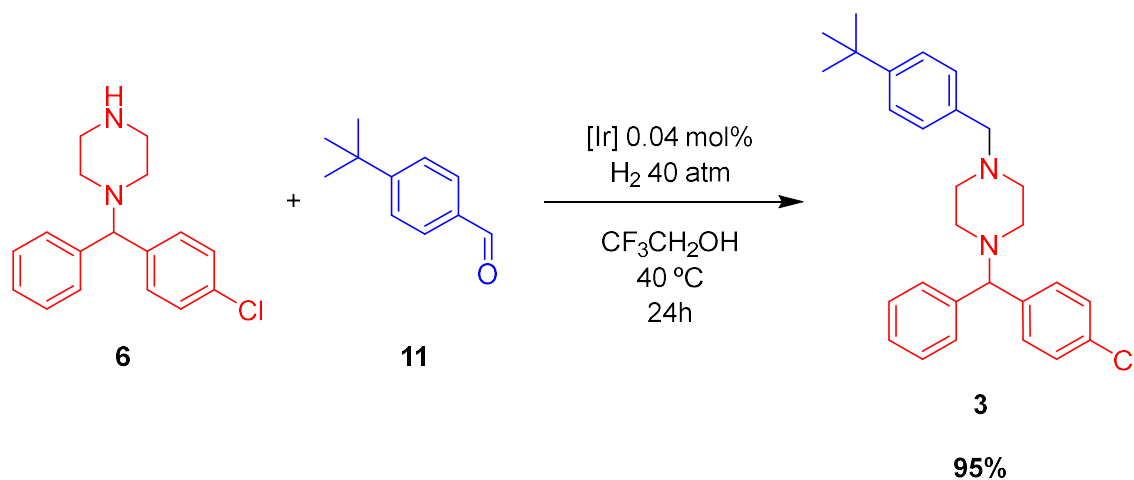
S. K. Singh, S. Sivakumar, S. P. S. Sahi, A. Agarwal (Jubilant Organosys Ltd.),  
WO Patent 2010046908, 2010.



ESQUEMA 1.7. Patente sobre a síntese da buclizina utilizando haletos (AGARWAL E COLABORADORES, 2010).<sup>131</sup>

A literatura mais recente na área de síntese orgânica tem apresentado alternativas ao uso de haletos para a realização da inserção do grupo 4-*tert*-butilbenzil, como a metodologia desenvolvida por CHANG e COLABORADORES (2023),<sup>132</sup> onde esta etapa de N-alkilação do intermediário 6 é realizada a partir do aldeído (12), contendo o grupo 4-*tert*-butilbenzil (ESQUEMA 1.8). Este método utiliza uma metodologia de aminação reductiva via hidrogenação, catalisada por irídio.

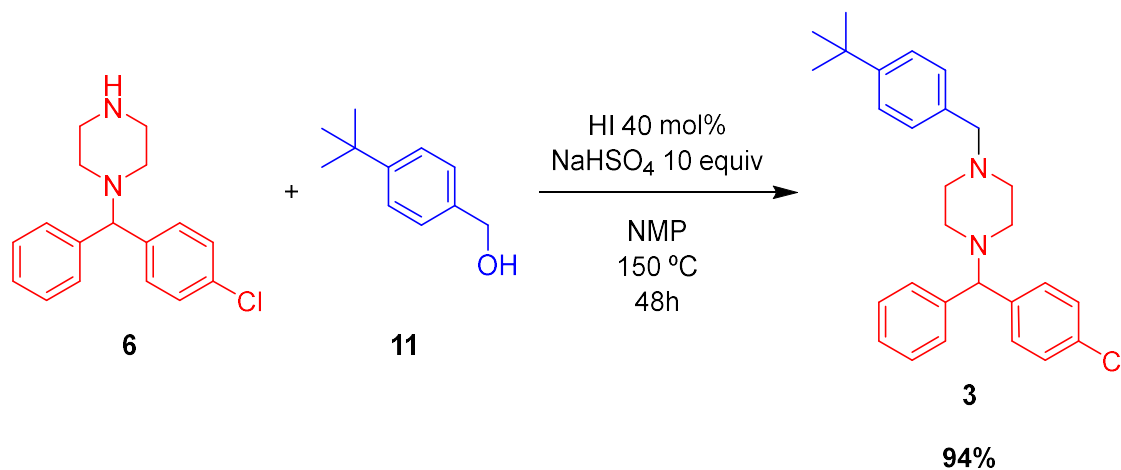
*Sci. China Chem.* 2023, 66, 518–525



ESQUEMA 1.8. Síntese da buclizina desenvolvida por CHANG e COLABORADORES (2023).<sup>132</sup>

Em 2025, SONG e COLABORADORES utilizam o álcool **11** e sintetizaram a buclizina (**3**) através de uma longa reação (48h) na presença de HI e NaHSO<sub>4</sub>.<sup>133</sup>

*CCS Chem.* 2025, Just Published.



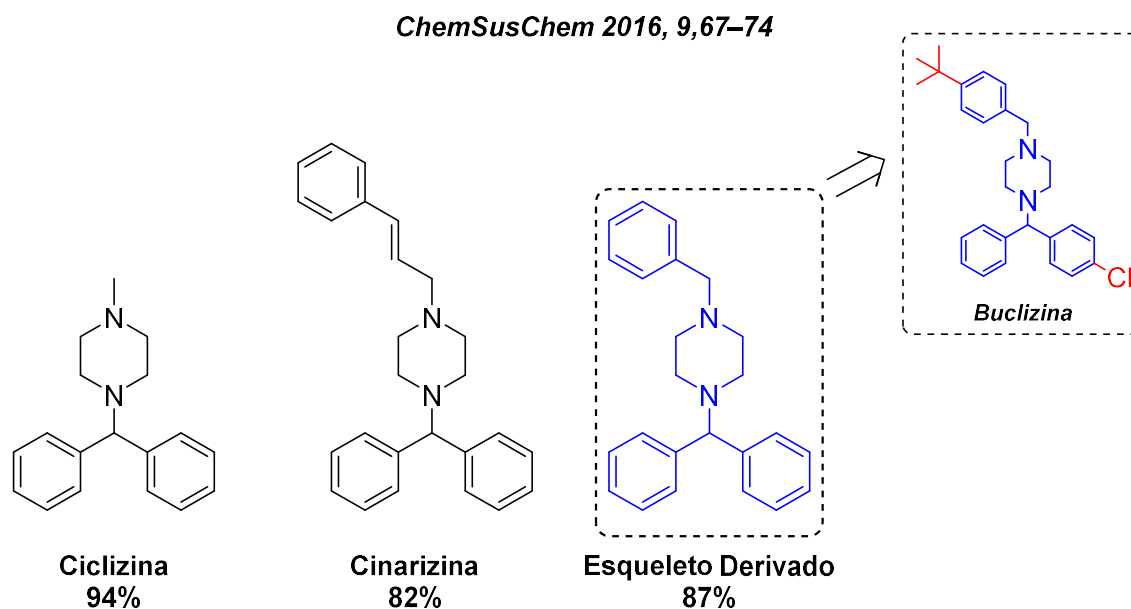
*Song et al.* Inorganic Iodide Catalyzed Alkylation of Amines with Primary Alcohols. *CCS Chem.* 2025, Just Accepted. DOI: 10.31635/ccschem.025.202505864.

ESQUEMA 1.9. Síntese recente da buclizina desenvolvida por SONG e COLABORADORES (2025).<sup>133</sup>

De acordo com os autores, estes reagentes atuam convertendo o álcool em um haleto orgânico e este sofre substituição nucleofílica da amina.

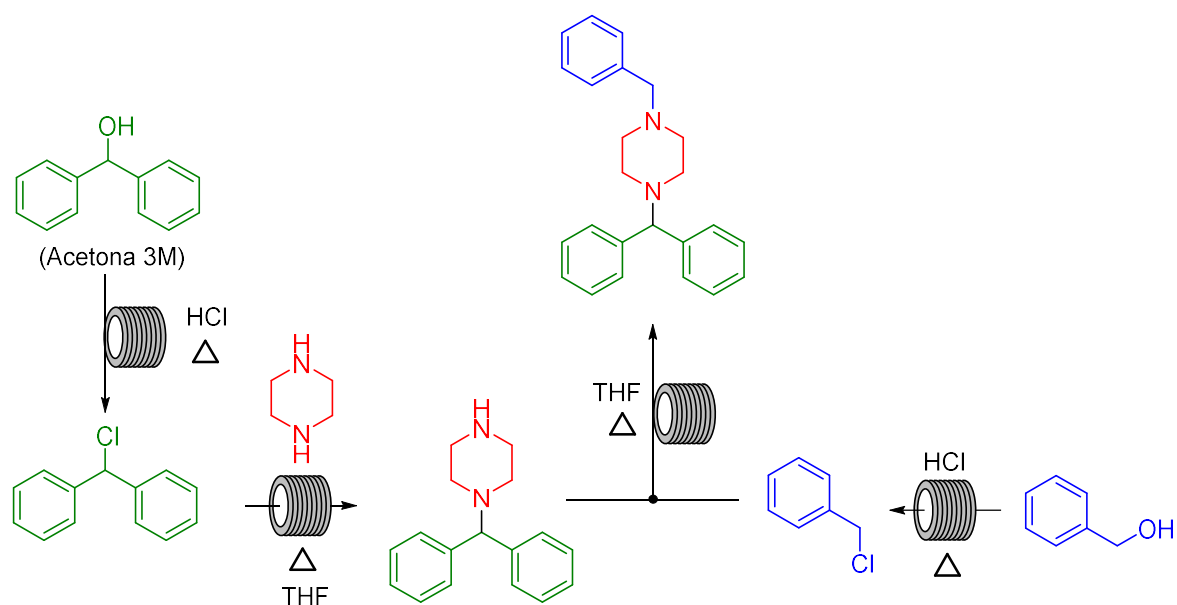
No que tange ainda à síntese de sistemas difenilmetilpiperazínicos em regime de fluxo contínuo, é possível apontar o trabalho desenvolvido por

HESSEL e COLABORADORES (2016),<sup>134</sup> onde alguns IFAs derivados da piperazina (Cinarizina e Ciclizina) são sintetizados em regime de fluxo contínuo, além de uma estrutura análoga à da buclizina, com rendimentos acima de 80% (ESQUEMA 1.10).



ESQUEMA 1.10. Estruturas sintetizadas por HESSEL e COLABORADORES (2016).

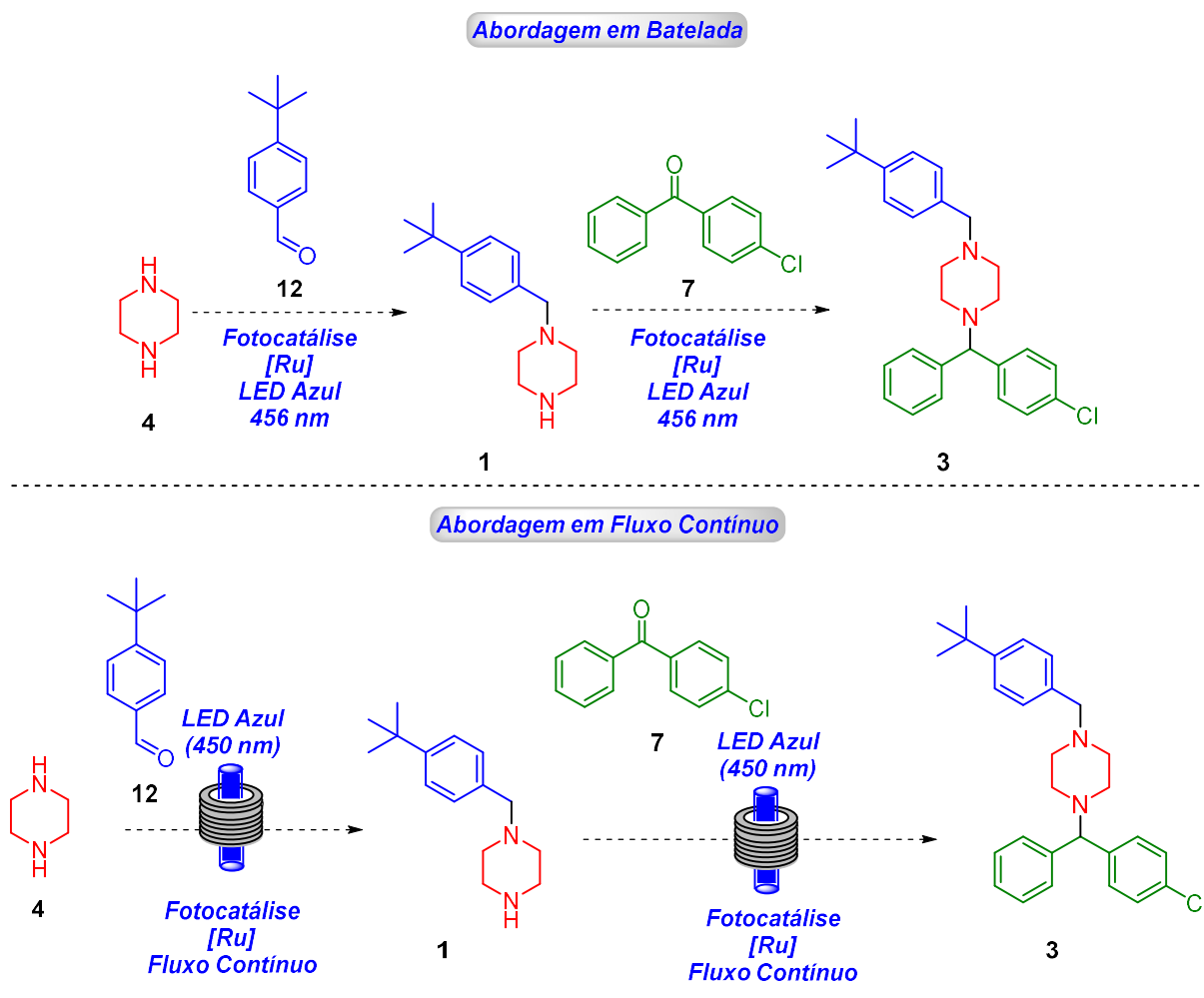
Neste trabalho os autores utilizam a piperazina como estrutura base e os grupos que devem ser ligados a ela entram na rota sintética na forma de álcool, são convertidos em seus respectivos cloretos e, por fim, são acoplados à piperazina via substituição nucleofílica. Todo processo é realizado em regime de fluxo contínuo com algumas etapas telescopadas (ESQUEMA 1.11).



ESQUEMA 1.11. Procedimento geral desenvolvido por HESSEL e COLABORADORES (2016) na síntese de estrutura análoga a buclizina.<sup>134</sup>

## 2 - OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo a realização da síntese do IFA buclizina (**3**), tendo como materiais de partida o 4-*tert*-butilbenzaldeído (**12**), a piperazina (**4**) e a 4-clorobenzofenona (**7**) (ESQUEMA 2.1). Nossa proposta inicial consiste numa síntese em 2 etapas através de reações de aminação redutiva fotocatalisadas, primeiro conectando a piperazina (**4**) com o aldeído **12** e, na sequência, intermediário **1** com a 4-clorobenzofenona (**7**). São propostas otimizações em ambos os regimes de batelada e fluxo contínuo.

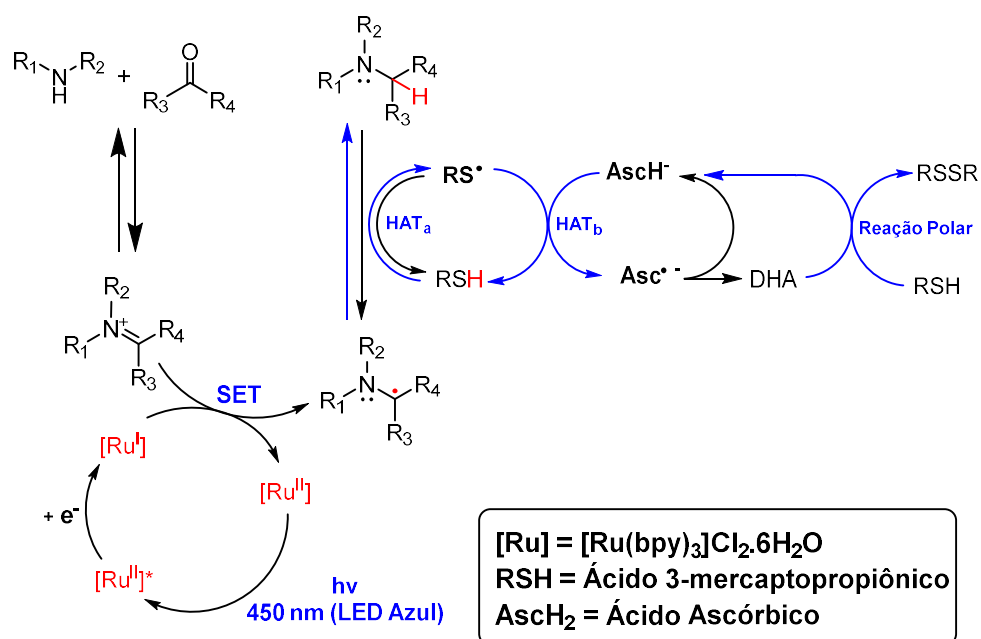


### 3 - RESULTADOS E DISCUSSÕES

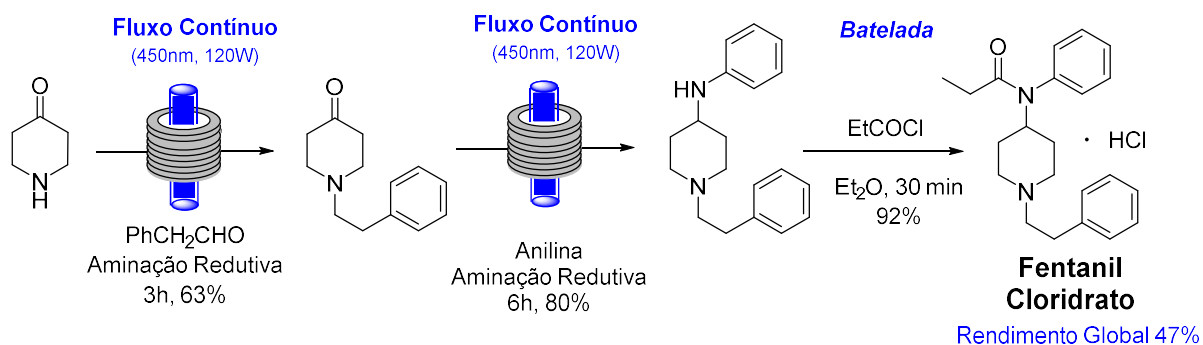
#### 3.1 - Síntese do composto 1 em batelada

Como mencionado anteriormente para a obtenção da buclizina escolhemos dois blocos construtores, a piperazina (4) e o 4-*terc*-butilbenzaldeído (12), visando a síntese do intermediário 1. A união destes dois blocos se dá por meio de uma reação de aminação redutiva, onde a ligação C=O, uma carbonila, é convertida em uma ligação C-N, uma amina. A metodologia escolhida para este processo advém de estudos realizados por GUO e WENGER (2018), em que foram sintetizados diversos compostos resultantes da condensação entre aminas e compostos carbonílicos.<sup>135</sup> Ainda, nos baseamos numa adaptação desta metodologia anterior realizada em nossa equipe para a síntese do fentanil, publicada em 2022 (ESQUEMA 3.1).<sup>40</sup>

Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 2469–2473



Org. Lett. 2022, 24, 45, 8331–8336



ESQUEMA 3.1. Trabalho seminal de aminação redutiva e Síntese do fentanil.<sup>40,135</sup>

Para realizar os estudos em batelada, utilizou-se uma lâmpada KESSIL<sup>®</sup> de 456 nm (40 W) para irradiar a reação (FIGURA 3.1), mantida sob agitação magnética durante todo o processo (FIGURA 3.2).



FIGURA 3.1. Lâmpada Kessil PRL60L - 456 nm.

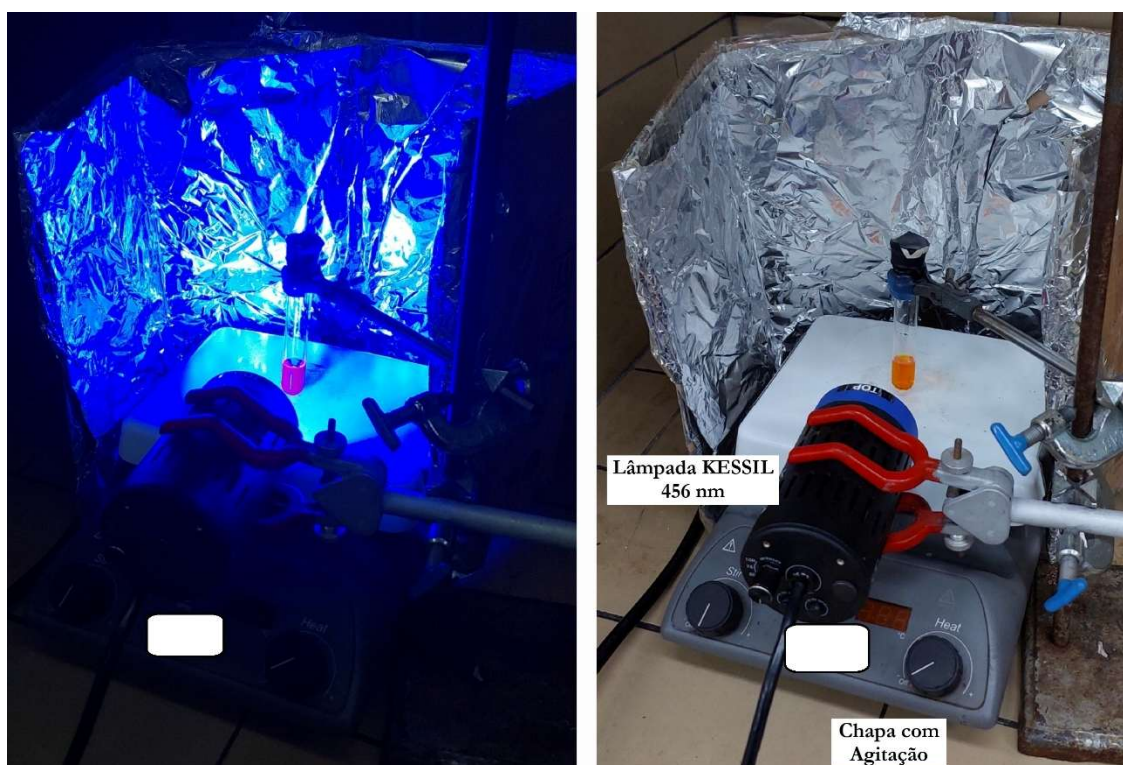
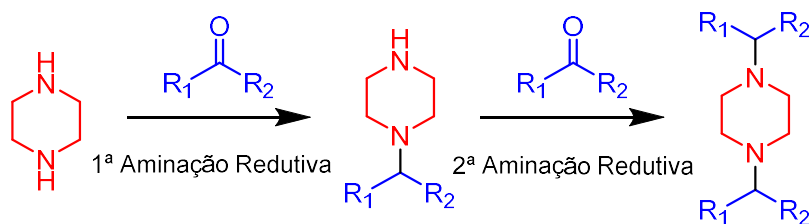


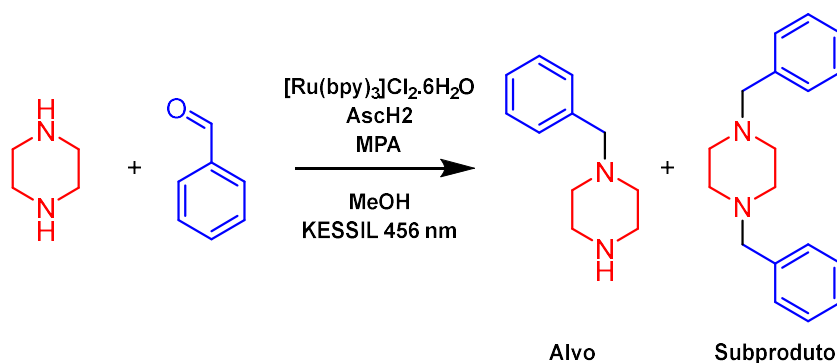
FIGURA 3.2. Setup reacional utilizado para as reações fotocatalisadas em batelada.

Inicialmente avaliamos se seria necessário o uso de um excesso de equivalentes de piperazina (4) em relação ao aldeído. Este primeiro parâmetro foi avaliado devido à possibilidade de o produto formado sofrer uma segunda condensação de outra molécula de aldeído, visto que a piperazina (4) possui dois centros nitrogenados idênticos, ou seja, ambos podem reagir com o aldeído (ESQUEMA 3.2).



ESQUEMA 3.2. Representação da possível dupla condensação na piperazina.

Para avaliar inicialmente o comportamento de aldeídos aromáticos na presença da piperazina em reações de aminação redutiva, optamos por utilizar um modelo análogo ao 4-*terc*-butilbenzaldeído (**12**), o benzaldeído, para realizar os primeiros estudos referentes à proporção de piperazina (**4**) necessária para minimizar a formação de subprodutos (ESQUEMA 3.3).



ESQUEMA 3.3. Reação entre piperazina e benzaldeído, produto-alvo e potencial subproduto.

As primeiras reações foram realizadas utilizando as condições de batelada previamente aplicadas em nosso grupo na síntese do fentanil: 1 mol % do fotocatalisador  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  que atua no processo SET (Single Electron Transfer), além de 2 equivalentes do L - ácido ascórbico ( $\text{Asch}_2$ ) e 3 equivalentes do ácido 3-mercaptopropiônico (MPA), ambos atuantes no ciclo HAT (Hydrogen Atomic Transfer).<sup>40,135</sup> Todas as reações desta seção exploratória utilizando o benzaldeído foram analisadas em equipamentos cromatográficos, como GC-MS (Gas Chromatograph - Mass Spectrometer) e GC-FID (Gas Chromatograph - Flame Ionization Detector).

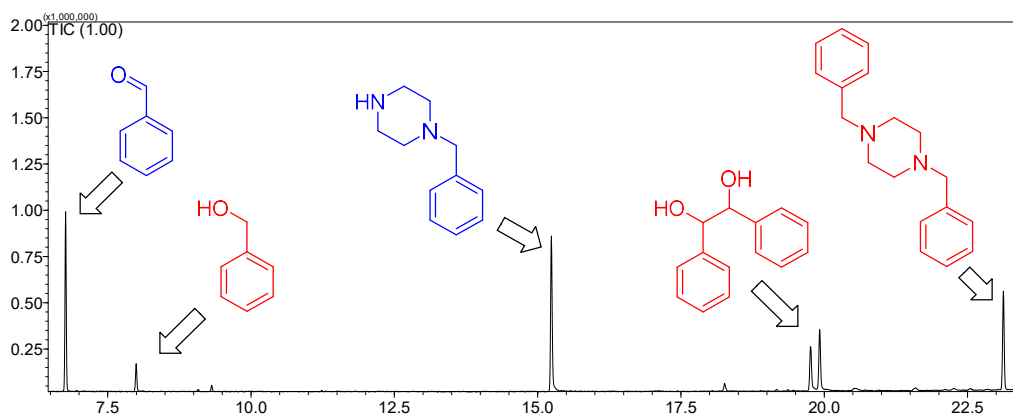
A partir da análise dos cromatogramas obtidos, foi possível avaliar e otimizar a relação entre a formação de subprodutos, a partir da comparação das áreas relativas entre produto e subproduto, e a quantidade de piperazina que era utilizada, obtendo uma quantidade padronizada de piperazina para ser aplicada nas reações posteriores utilizando o substrato da rota sintética (4-*terc*-butilbenzaldeído). Os resultados estão listados na TABELA 3.1.

TABELA 3.1. Comparação entre equivalentes de piperazina e as áreas relativas na síntese do modelo em batelada.

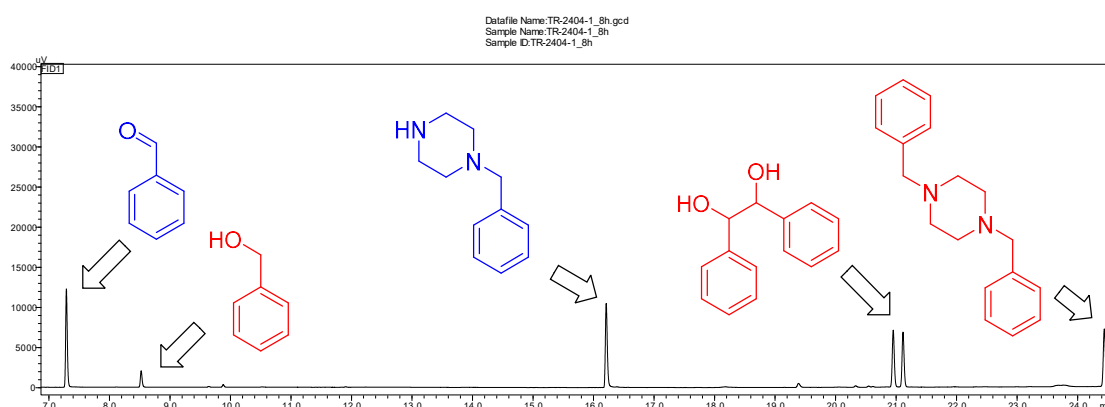
Entrada <sup>a</sup>	Piperazina (equivalentes)	Área Relativa GC-FID <sup>b</sup>
		Aldeído : Produto : Subprodutos
1	1	15:26:59
2	1,5	9:68:23
3	2	5:70:25
4	3	3:84:13
5	4	2:87:11

- a) 0,375 mmol de benzaldeído, ácido ascórbico (2 equiv.), MPA (3 eq), Metanol (1,5 mL), lâmpada KESSIL 456 nm (40 W), 6 horas;
- b) Subprodutos = Condensação entre dois aldeídos + condensação de dois aldeídos com a piperazina.

Iniciamos os testes exploratórios aplicando a mesma proporção entre aldeído e amina (entrada 1, TABELA 3.1). Ao analisarmos os cromatogramas da mistura reacional obtidos por GC-MS e GC-FID, notamos a formação de um subproduto que era resultado da dupla condensação na piperazina, ou seja, com reação nos dois nitrogênios da piperazina, além de outros subprodutos apresentados (GC-MS ESPECTRO 3.1 e GC-FID ESPECTRO 3.2). A proporção entre as áreas indicou uma maior proporção de subprodutos (59%) em relação ao produto (26%), com uma quantidade de benzaldeído que não reagiu (15%).

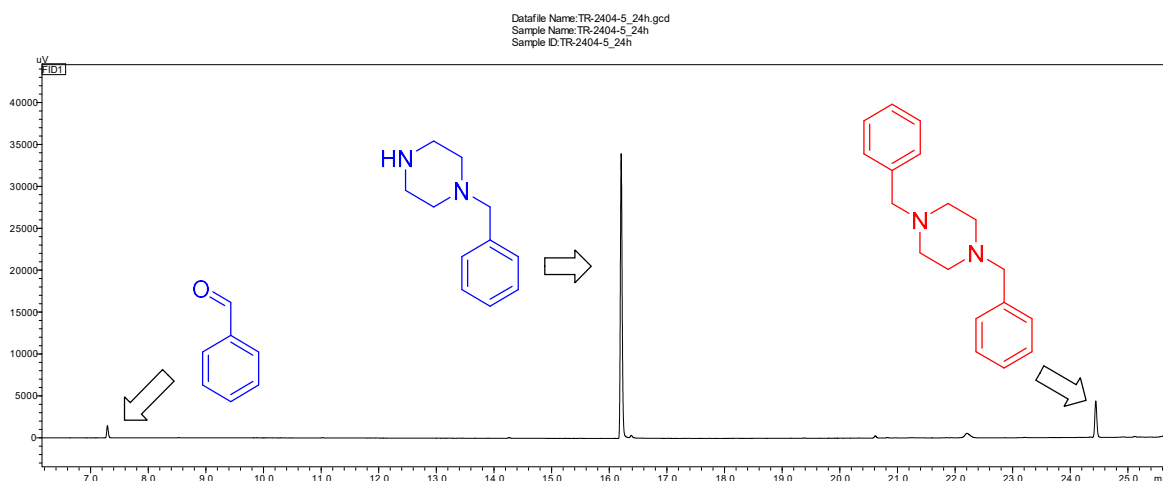


ESPECTRO 3.1. Cromatograma obtido por GC-MS da mistura reacional (Entrada 1, TABELA 3.1)



ESPECTRO 3.2. Cromatograma obtido por GC-FID da mistura reacional (Entrada 1, TABELA 3.1)

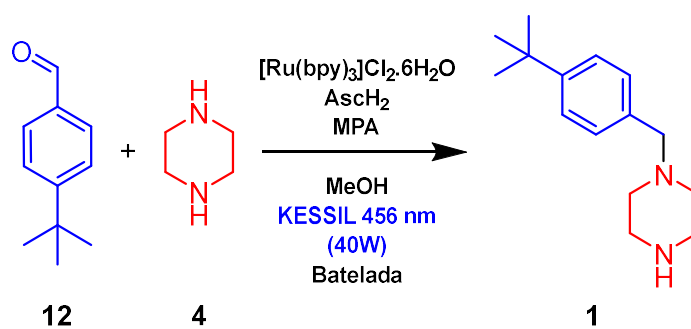
Para contornar estes problemas optamos por aumentar a disponibilidade da piperazina (**4**) no meio reacional e, após testes variando de 1,5 até 4 equivalentes, notamos que com 3 equivalentes de piperazina era possível observar apenas traços do subproduto de dupla aminaçãõ reductiva, além do que, houve uma minimizaçãõ de formaçãõ dos outros subprodutos (Entrada 4, TABELA 3.1).



ESPECTRO 3.3. Cromatograma obtido por GC-FID (Entrada 4, TABELA 3.1)

Com isso, optamos por padronizar o uso de 3 equivalentes de piperazina (**4**) para a continuidade dos estudos.

A reação envolvendo a piperazina (**4**) e o 4-tert-butilbenzaldeído (**12**), foi inicialmente estudada em regime de batelada (ESQUEMA 3.4), com os resultados listados na TABELA 3.2.



ESQUEMA 3.4. Síntese de **1** em batelada.

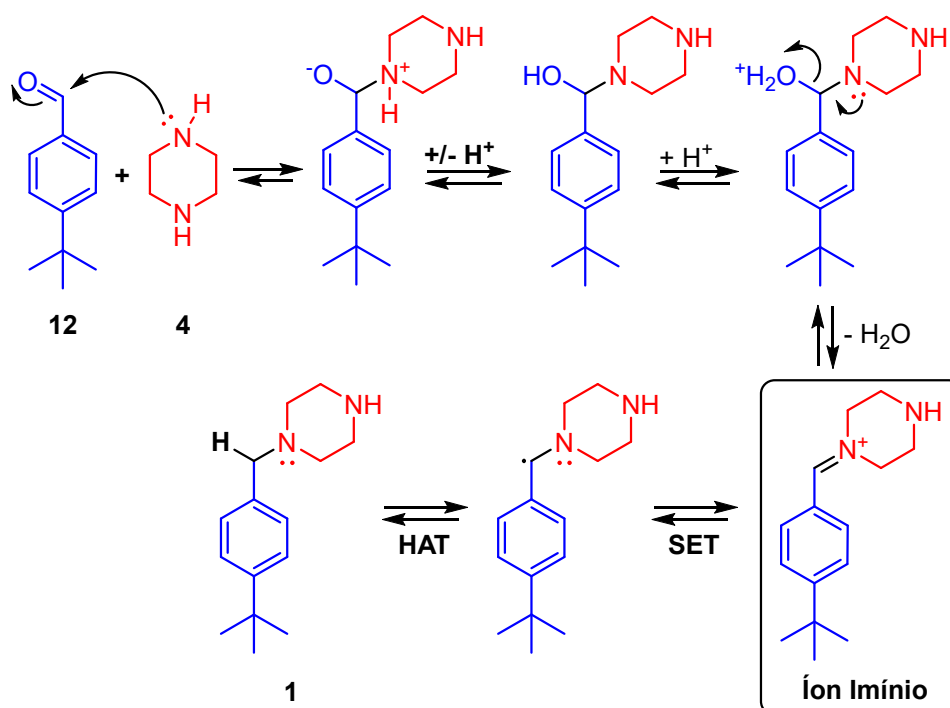
TABELA 3.2. Resultados da síntese de **1** em batelada.

Entrada <sup>a</sup>	AscH <sub>2</sub> (equivalentes)	Pré-Aquecimento (horas)	Aditivo	Tempo <sup>b</sup> (horas)	Rendimento isolado (%)
3	2	-	-	6	64
2	0,2	-	-	6	28
3	0,5	-	-	6	47
4	2	1	-	6	63
5	2	1	-	18	64
6	2	2	-	6	50
7	2	1	3 equivalentes de trimetil ortoformato	6	73 (72) <sup>c</sup>
8	2	1	5 mol% de PTSA		66

- a) 0,375 mmol de 4-tert-butilbenzaldeído, piperazina (3 equiv.), MPA (3 eq), Metanol (1,5 mL), lâmpada KESSIL 456 nm (40 W)
- b) Referente ao tempo da etapa fotocatalítica
- c) Experimento em duplicata

Na entrada 1 (TABELA 3.2) utilizamos a condição reacional exatamente como otimizada para o modelo reacional (ESQUEMA 3.3) obtendo-se o intermediário **1** (ESQUEMA 3.4) com 64% de rendimento isolado. Na entrada 2, cogitamos diminuir um pouco a carga de AscH<sub>2</sub> para 0.2 equiv, no entanto, tal condição não foi favorável para a reatividade dos nossos substratos e obtivemos **1** com rendimento isolado de 28%. Em seguida, testamos 0,5 equivalente de AscH<sub>2</sub> (entrada 2, TABELA 3.2) obtendo **1** com 47% de rendimento, nitidamente indicando a necessidade de uma maior carga de ácido ascórbico.

Na sequência decidimos realizar um pré-aquecimento da solução reacional antes da etapa fotoquímica (fotorredutiva) com o objetivo de deslocar o equilíbrio de formação do íon imínio (ESQUEMA 3.5).



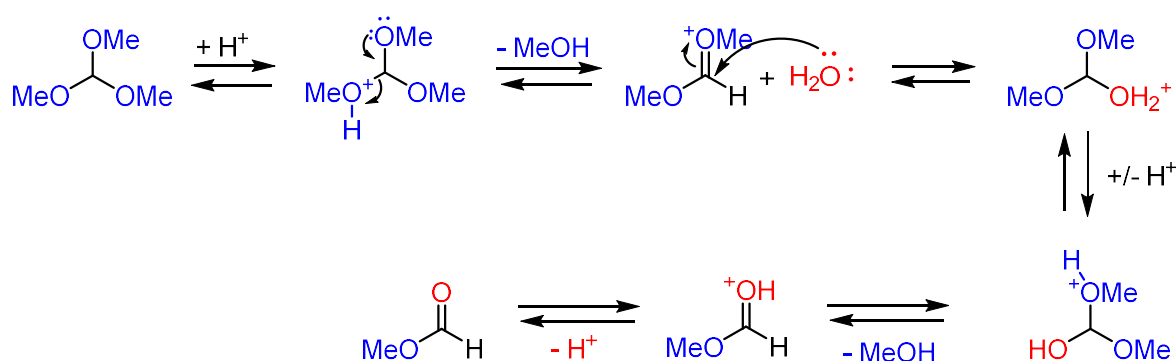
ESQUEMA 3.5. Mecanismo de formação do íon imínio.

Para isso realizamos a adição de todos os reagentes em um balão, com exceção do fotocatalisador, e deixamos a reação em um banho de óleo por 1h na temperatura de 60 °C. Após esse período, a reação era transferida para o tubo de ensaio com o fotocatalisador, e a etapa fotocatalítica foi processada após a degaseificação. O primeiro teste de pré-aquecimento foi realizado com 2 equivalentes de ácido ascórbico e 1h de pré-aquecimento (entrada 4, TABELA 3.2), porém, o rendimento isolado obtido foi de 63%, demonstrando que a condição não trouxe uma melhora ao processo.

Paralelamente a esta entrada estávamos realizando um outro teste com 1h de pré-aquecimento só que mantendo a reação na etapa fotocatalítica por 18 horas (entrada 5, TABELA 3.2). Obtivemos um rendimento de 64%, concordando com os rendimentos das entradas 1 e 4 (TABELA 3.2), demonstrando novamente que o pré-aquecimento de 1 hora não resultou em melhorias, além de demonstrar que 6h de irradiação são suficientes para alcançar o rendimento máximo e este tempo extra é indiferente para o rendimento.

Ainda na tentativa de utilizar o pré-aquecimento como um facilitador do processo, testamos um aquecimento de 2 horas antes da etapa fotocatalítica (entrada 6, TABELA 3.2) e o resultado obtido indicou um decréscimo no rendimento de **1** (50%).

Na sequência, optamos por tentar favorecer a etapa de condensação removendo a água que é formada no meio reacional através da adição de uma espécie que seja capaz de reagir com ela. Avaliando os reagentes disponíveis, optamos por testar o trimetil ortoformiato como agente desidratante, se baseando no fato de que esta espécie, ao reagir com a água, libera metanol e formiato de metila no meio, que em tese não traria problemas adicionais para a reação (ESQUEMA 3.6).



ESQUEMA 3.6. Possível mecanismo de reação entre o trimetil ortoformiato e a água.

A adição deste componente na reação somada ao pré-aquecimento de 1 hora levou a um rendimento de 73% (entrada 7, TABELA 3.2), indicando que possivelmente o efeito removedor de água acaba por deslocar o equilíbrio na direção da formação do íon imínio e favorece a aminação redutiva como um todo.

Um último experimento realizado em batelada (entrada 8, TABELA 3.2) foi processar a reação com 1 hora de pré-aquecimento com a adição de 5 mol% de ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA). Como resultado, obtivemos um rendimento de 66%, muito próximo ao rendimento obtido em entradas anteriores.

Concluídos estes experimentos, passamos a estudar a transposição desta etapa para o regime de fluxo contínuo, com foco nos resultados obtidos nas entradas 1 e 7 (TABELA 3.2).

### 3.2 - Síntese do Intermediário 1 em regime de fluxo contínuo.

Seguindo o modelo de setup utilizado anteriormente pelo grupo no desenvolvimento da síntese do fentanil, foi utilizada uma bomba de alta pressão KNAUER®, tanto no desenvolvimento da síntese, bombeando apenas metanol para empurrar a mistura reacional de um *loop* para o fotorreator, quanto no processo de escalonamento, onde a solução reacional foi bombeada diretamente pela bomba.

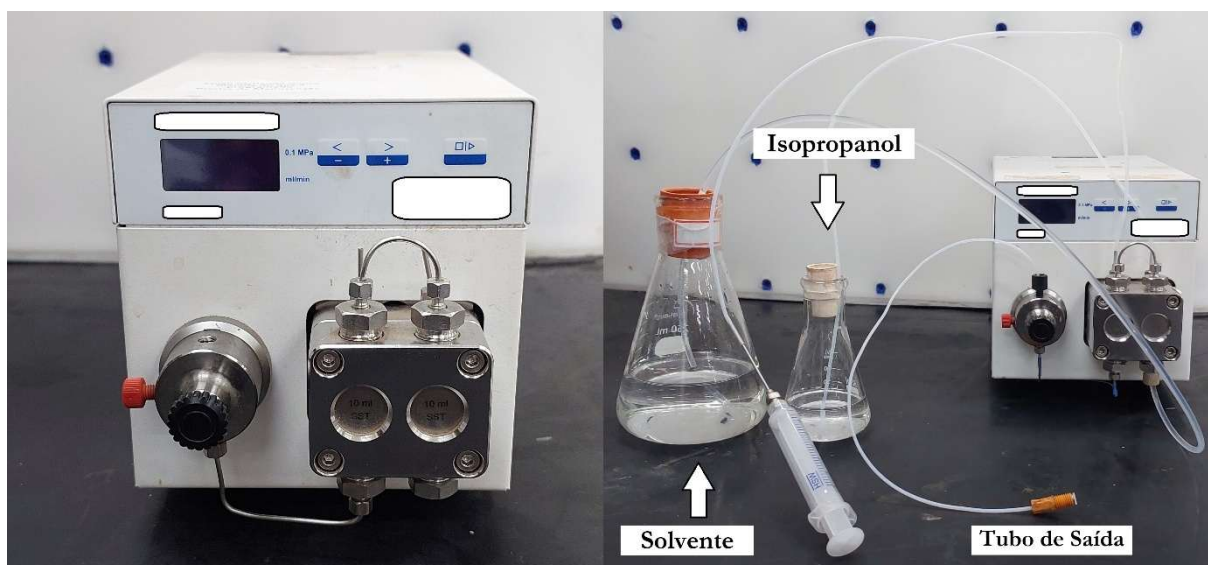


FIGURA 3.3. Bomba de alta pressão.

O fotorreator que utilizamos também é o mesmo que foi utilizado no projeto da síntese do fentanil, contando com uma potência total de 120W distribuídos pela parede do reator, além da tubulação de PFA, com um volume total de 30 mL por onde a reação passa recebendo a irradiação proveniente dos LEDs azuis (449 nm).

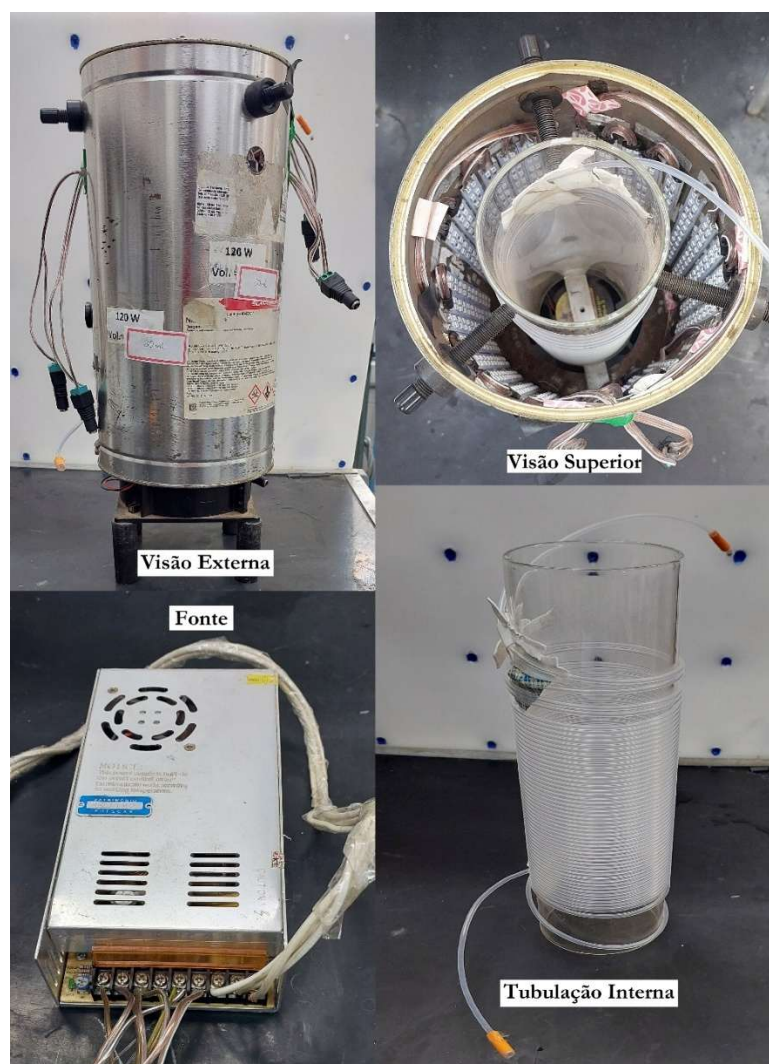
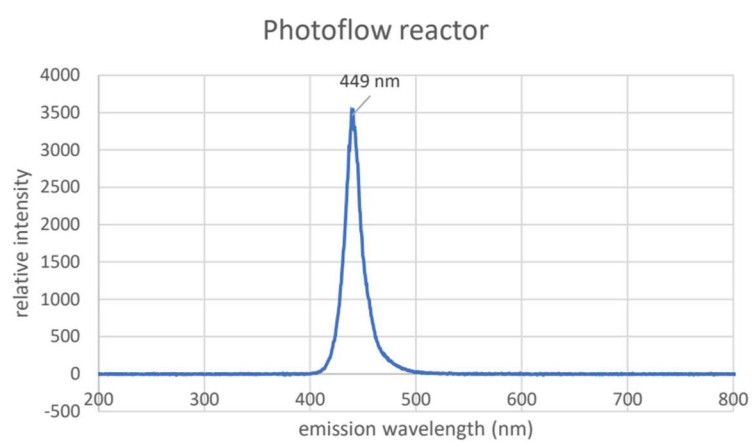


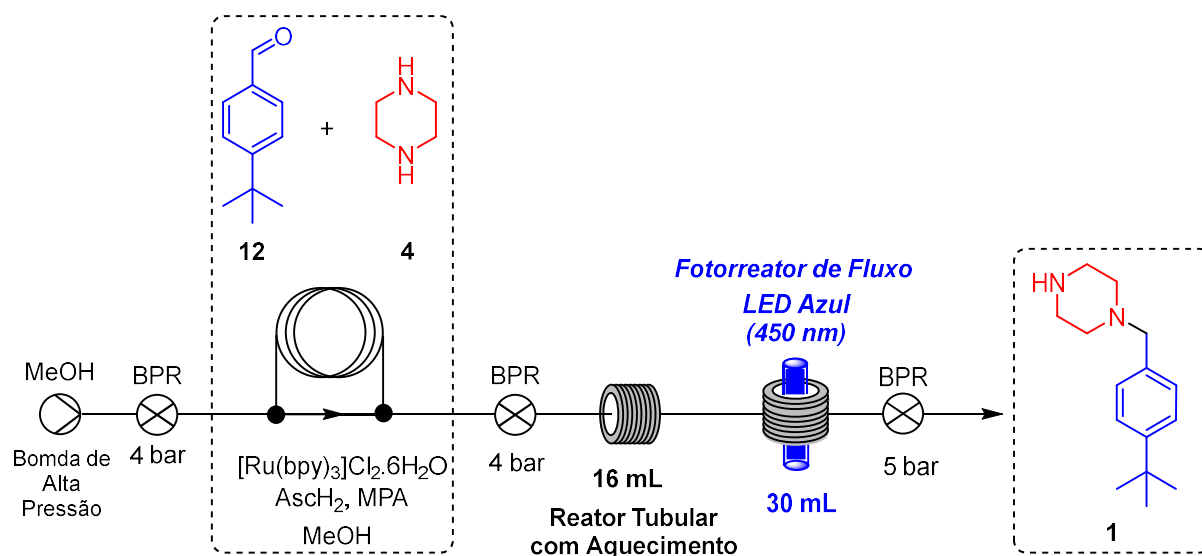
FIGURA 3.4. Fotorreator home-made de led azul.



ESPECTRO 3.4. Espectro de emissão do LED presente no fotorreator.

Avaliando a forma para transpor a metodologia desenvolvida em batelada para o regime de fluxo contínuo optamos por padronizar o processamento na escala de 0,75 mmol de aldeído (**12**) e 2,25 mmol de piperazina (**4**) para que o volume de cada reação fosse igual a 3 mL, visando facilitar o processo de preparação da reação, que foi feita de forma análoga à batelada, ou seja, todos os reagentes eram adicionados em um tubo de ensaio junto com o metanol, o tubo sendo devidamente vedado e o oxigênio foi removido via *freeze-pump-thaw*. Após a desgaseificação, a reação foi transferida para um *loop* que era conectado entre a bomba e o sistema de reatores.

O primeiro setup testado (ESQUEMA 3.7) foi composto por uma bomba KNAUER®, seguido de um regulador de pressão (Back Pressure Regulator - BPR) de 4 bar, um *loop* contendo solução reacional, um segundo BPR de 4 bar e o reator tubular de aquecimento SYRRIS ASIA (16 mL). O último estágio do setup é composto pelo fotorreator tubular com sua entrada conectada diretamente após o reator de aquecimento, sendo colocado um BPR de 5 bar na saída do sistema. Após passar pelo último BPR, a solução reacional foi coletada em um Erlenmeyer (FIGURA 3.5).



ESQUEMA 3.7. Procedimento com pré-aquecimento em fluxo da síntese de **1**.

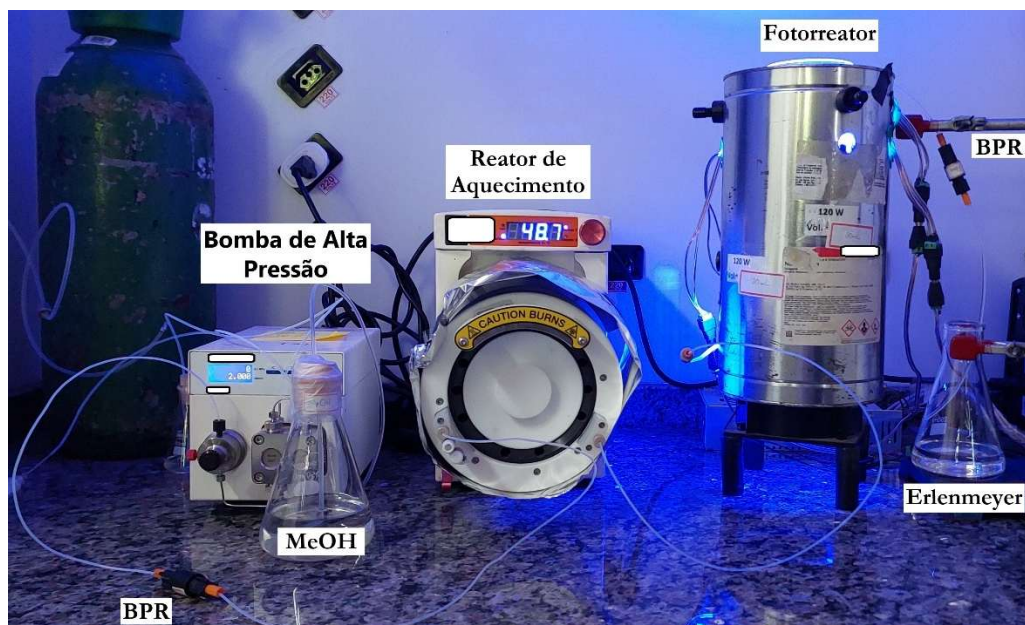


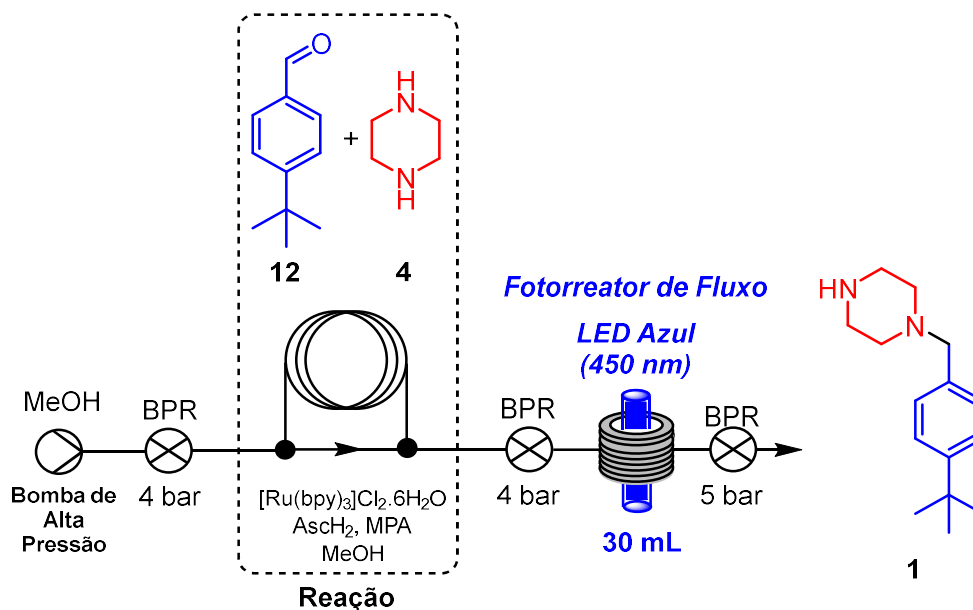
FIGURA 3.5. Setup reacional com pré-aquecimento para a síntese de **1**.

Quando tentamos processar a primeira reação, notamos um problema, que foi a formação de material sólido dentro do reator de aquecimento (50 °C) e entupimento. Foi necessário desmontar o reator para a remoção do sólido. Tentamos aumentar a temperatura do reator para 80 °C, além de aquecer o loop com uma pistola de ar, na tentativa de evitar o entupimento, sem efeito considerável. Consideramos que este entupimento tenha ocorrido devido a presença de grandes quantidades de ácido ascórbico na solução reacional (2 equivalentes), visto que é um composto de difícil solubilização em metanol, sendo plausível a hipótese de sua precipitação durante a passagem pelos pequenos dutos do reator de aquecimento.

Um outro problema nesta montagem é o tempo de residência em cada reator. O reator de aquecimento possui 16 mL e o fotorreator possui 30 mL, ou seja, para um mesmo fluxo, o tempo de residência no fotorreator é aproximadamente o dobro do tempo em que a reação fica sob aquecimento. Quando olhamos para as reações em batelada, observamos que o tempo de irradiação otimizado foi de 6 horas, 6 vezes maior que o tempo de aquecimento

(1 hora), já neste sistema de fluxo o tempo de irradiação é apenas 2 vezes maior que o de aquecimento.

Com as dificuldades em aplicar o pré-aquecimento nesta configuração de *setup* de fluxo, optamos por excluir este componente do *setup* (ESQUEMA 3.8), mantendo todos os outros componentes iguais (FIGURA 3.6)



ESQUEMA 3.8. Representação do setup reacional para a otimização da síntese de 1 em fluxo.

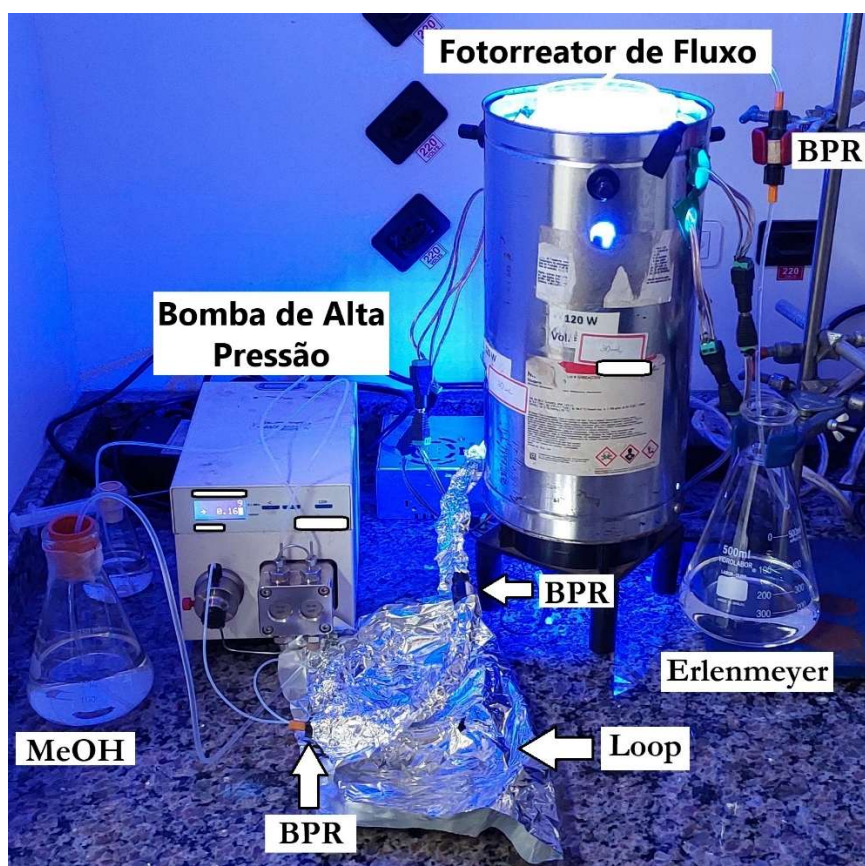


FIGURA 3.6. Setup para a otimização da síntese de **1** em regime de fluxo contínuo

Além da obtenção dos rendimentos isolados, utilizamos o parâmetro *Produtividade Teórica (g/dia)* para decidir sobre as melhores condições. Este parâmetro indica a quantidade em gramas de produto que pode ser produzida nesta condição reacional considerando um processamento contínuo durante 24 h (FIGURA 3.7 e EQUAÇÃO 3).

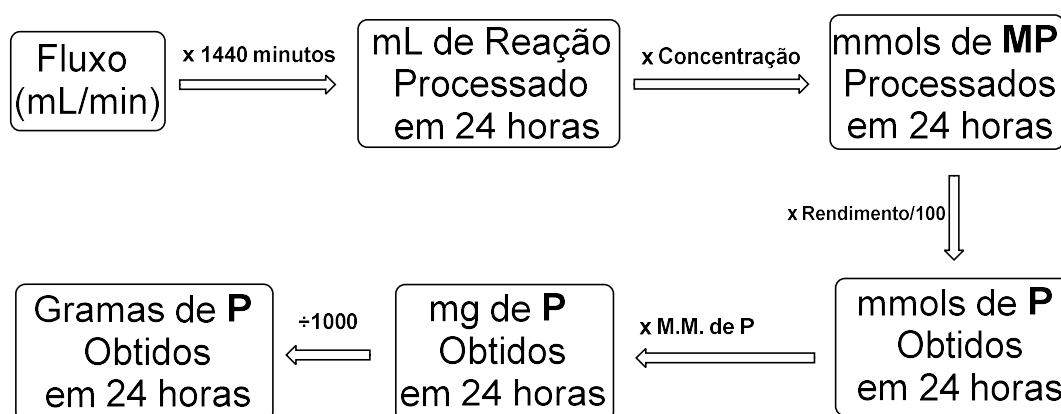


FIGURA 3.7. Fluxograma do cálculo da produtividade.

$$Produtividade(g/dia) = \frac{Fluxo \times 1440 \times Concentração \times \left(\frac{Rendimento}{100}\right) \times Massa \ Molar \ do \ Produto}{1000}$$

EQUAÇÃO 3. Equação da produtividade (g/dia).

Um segundo parâmetro utilizado e que foi criado para um trabalho recente do grupo<sup>42</sup> é o cálculo de *Eficiência*, que considera a produtividade indicando a capacidade de obtenção do produto em um intervalo de tempo, leva em consideração a concentração da reação, além de considerar a quantidade de material de partida não consumido ou que possa ter gerado subprodutos (EQUAÇÃO 4).

$$Eficiência = \frac{Produtividade \times Concentração \times 100}{100 - Rendimento}$$

EQUAÇÃO 4. Equação para o cálculo da eficiência utilizada para avaliar o processo.<sup>42</sup>

Seguindo a sistemática que foi utilizada em batelada, estudamos inicialmente a relação da quantidade de ácido ascórbico na reação. Este parâmetro foi variado devido às dificuldades de solubilização desta espécie no meio reacional que foram observadas nos testes em fluxo no primeiro *setup*, por isso, insistimos e novamente utilizamos 0,2 equivalentes molares de AscH<sub>2</sub> (Entrada 1, TABELA 3.3). Nestas condições, o rendimento isolado de **1** obtido foi de 50% (tempo de residência de 179 min), um aumento substancial em relação à mesma condição em batelada (28 %).

TABELA 3.3. Resultados da síntese de **1** em regime de fluxo contínuo.

Entrada <sup>a</sup>	12 (mmol)	Ácido Ascórbico (equivalentes)	Trimetil Ortoformato (equivalentes)	Tempo de Residência (TR) (min)	Concentração (mol/L)	Rendimento isolado (%)	Produtividade (g/dia)	Eficiência (E)
1	0,75	0,2	-	179	0,25	50	6,9	3,45
2	0,75	0,5	-	179	0,25	60	8,38	5,24
3	0,75	2	-	179	0,25	62	8,63	5,68
4	0,75	2	3	179	0,25	75	10,44	10,44
5	0,75	2	3	179	0,15	64	5,35	2,23
6	0,75	2	3	179	0,35	60	11,70	10,24
7	0,75	2	3	300	0,25	80	6,70	8,38
8	0,75	2	3	120	0,25	60	12,54	7,84
9	0,75	2	-	120	0,35	44	12,87	8,04
10	2	0,5	-	179	0,25	59	8,22	5,01
11	7,5	0,5	-	179	0,25	59	8,22	5,01
12	10	2	3	179	0,25	47	6,56	3,09
13	0,75	0,5	3	179	0,25	56	7,82	4,44
14	0,75	1	3	179	0,25	72	10,05	8,97
15	0,75	1	-	179	0,25	85	11,87	19,78
16	12,5	1	-	179	0,25	77	10,75	11,68

a) Piperazina (3 equiv.), MPA (3 eq), Metanol.

. Em seguida optamos por processar a reação com 0,5 equiv. de ácido ascórbico (Entrada 2, TABELA 3.3), obtendo **1** com 60 % de rendimento e uma produtividade de 8,38 g/dia, TR = 179 min e E = 5,24. Em outro experimento (Entrada 3, TABELA 3.3) variou-se a quantidade de ácido ascórbico para 2 equivalentes resultando em **1** com 62 % de rendimento, produtividade de 8,63 g/dia, TR = 179 min e E = 5,68.

No próximo experimento (Entrada 4, TABELA 3.3) decidimos utilizar 3 equivalentes de trimetil ortoformiato que, mesmo sem pré-aquecimento, levaram a um rendimento maior (75 %) em relação às entradas anteriores com produtividade de 10,44 g/dia e E = 10,44. A partir daqui, utilizamos o trimetil ortoformiato (3 equivalentes) até a entrada 8.

Um outro fator que avaliamos foi a concentração da solução reacional. Soluções mais concentradas permitem que uma maior quantidade de matéria seja processada em um mesmo volume, porém, o aumento da concentração torna o meio menos permeável à passagem da luz, podendo reduzir a eficiência fotocatalítica e diminuir o rendimento. Por outro lado, em soluções menos concentradas temos uma quantidade menor de material sendo processado

em um mesmo volume, porém o meio se torna mais favorável à passagem da luz. A partir disso, realizamos o processamento de uma reação mais diluída (0,15 M, Entrada 5, TABELA 3.3) e outra mais concentrada (0,35 M, Entrada 6, TABELA 3.3) com rendimentos de 64% (5,35 g/dia,  $E = 2,23$ ) e 60% (11,70 g/dia,  $E = 10,24$ ), respectivamente.

Ao olharmos para os rendimentos, tendemos a acreditar em um primeiro momento que processar uma reação mais diluída seja mais favorável, porém quando observamos a produtividade e  $E$  podemos notar a nítida diferença entre os experimentos. A reação mais diluída gerou uma produtividade teórica de 5,35 g/dia enquanto a mais concentrada chegou em 11,70 g/dia, demonstrando em termos de escalabilidade/tempo é muito mais vantajoso padronizar o processo com uma solução mais concentrada, mesmo que com um rendimento ligeiramente menor.

Na última bateria de experimentos realizada decidimos variar o tempo de residência (maiores ou menores que 179 min).

Quando aumentamos o tempo de residência para 300 minutos (5 h) o rendimento aumentou para 80 % (Entrada 7, TABELA 3.3), porém foi obtida produtividade teórica de 6,7 g/dia,  $E = 8,38$ . Já quando reduzimos o tempo para 120 minutos (2 horas), obtemos rendimento menor de 60 % (Entrada 8, TABELA 3.3), porém, uma produtividade de 12,54 g/dia,  $E = 7,84$ . Por fim, optamos por processar a reação unindo a condição mais concentrada de 0,35 M junto com a condição de menor tempo de residência (120 minutos), desta vez, sem o uso de trimetil ortoformiato, este experimento (Entrada 9, TABELA 3.3) rendeu **X** com 44% e uma produtividade de 12,87 g/dia e  $E = 8,04$ .

Feitos os experimentos na escala de 0,75 mmol de **12**, decidimos explorar o aumento da escala reacional. Para isso utilizaríamos o bombeamento da reação diretamente pela bomba e não mais utilizando um *loop*, por este motivo, decidimos reduzir a quantidade de ácido ascórbico para 0,5 equivalentes para evitar problemas de entupimento dentro da bomba, a melhor entrada escolhida

para ser reproduzida em maior escala foi a entrada 2 (60 % de rendimento). Começamos o estudo, aumentando a escala, processando 2 mmol de **12**, ainda utilizando um *loop*, pois seriam processados 8 mL de reação. O experimento (Entrada 10, TABELA 3.3) resultou em um rendimento de 59 % e demonstrou que o aumento da escala não afetou o rendimento anterior (60%).

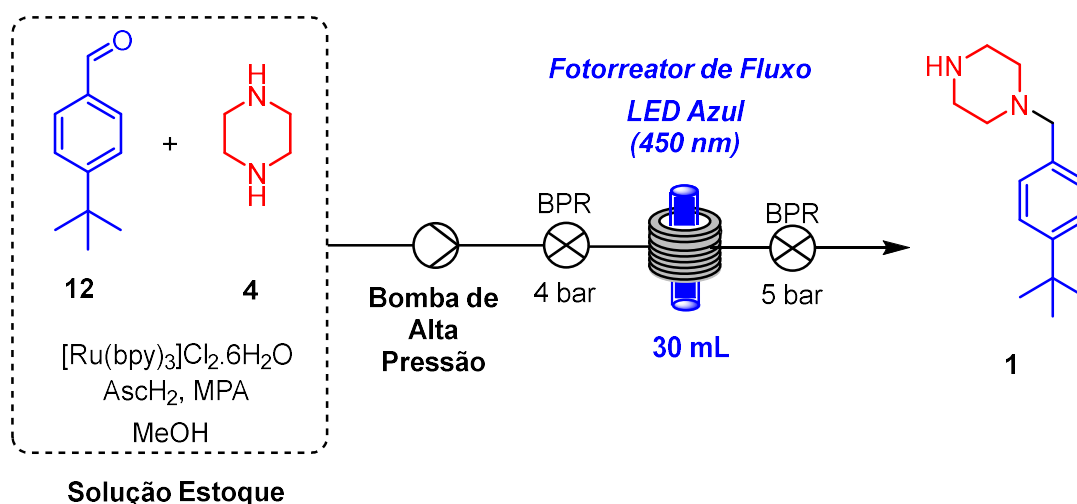
Com o resultado positivo deste escalonamento, que transcorreu sem maiores intercorrências, como entupimentos ou vazamentos, decidimos então partir para o mesmo procedimento de aumento de escala, agora aplicado à entrada que reúne os melhores parâmetros de rendimento, escalabilidade e eficiência (Entrada 4, TABELA 3.3). Este experimento (Entrada 12, TABELA 3.3) foi processado em *setup* similar, em que decidimos realizar a troca da bomba KNAUER por uma bomba de seringa, mais compatível com o bombeamento direto de soluções reacionais (bomba contínua de seringa da Syrris<sup>®</sup>).

Durante a preparação notamos a dificuldade em solubilizar por completo o ácido ascórbico, com isso, optamos por manter a solução sob agitação magnética, porém sem sucesso já que houve o entupimento tanto da entrada quanto da saída da bomba, bem como a formação de sólidos na tubulação que ligava a solução estoque na bomba. Em resumo, estes entupimentos comprometeram o processamento linear da reação.

Apesar dos contratemplos, conseguimos coletar 40 mL de reação, obtendo um rendimento de 47% (Entrada 12, TABELA 3.3), abaixo do esperado, visto que esta reação em pequena escala entregou um rendimento de 75% (Entrada 4, TABELA 3.3). Estas dificuldades operacionais nos deixaram claro que a maior concentração de ácido ascórbico pode trazer complicações ao processo contínuo quando utilizada em longos períodos de processamento (precipita com o passar do tempo).

Depois de analisar estes resultados e entender que o escalonamento é um ponto importante deste estudo, estabelecemos que seria necessário estudar ainda duas outras condições reacionais que poderiam surtir efeitos positivos e não

oferecer os problemas operacionais. Na entrada 13 foram reproduzidas as condições da entrada 2, porém contendo 3 equivalentes de trimetil ortoformato resultando em **1** com 56%, 7,82 g/dia e  $E = 4,44$ . Na Entrada 14 (TABELA 3.3) foram reproduzidas as condições da entrada 4, porém com apenas 1 equivalente de ácido ascórbico, obtendo-se **1** com 72%, 10,05 g/dia e  $E = 8,97$ . Já na Entrada 15 (TABELA 3.3) processamos a reação nas mesmas condições da Entrada 14, porém na ausência de trimetil ortoformiato, obtendo-se com 85%, 11,87 g/dia e  $E=19,78$ . Por fim, realizamos uma nova tentativa de escalonamento (Entrada 16, TABELA 3.3) processando 12,5 mmols de **12** nas condições da entrada 15, obtendo-se **1** em 77%, 10,75 g/dia,  $E = 11,68$ , numa escala de 2,24 g (ESQUEMA 3.9 e FIGURA 3.8).



ESQUEMA 3.9. Representação do setup reacional para o escalonamento da síntese de **1** em fluxo.

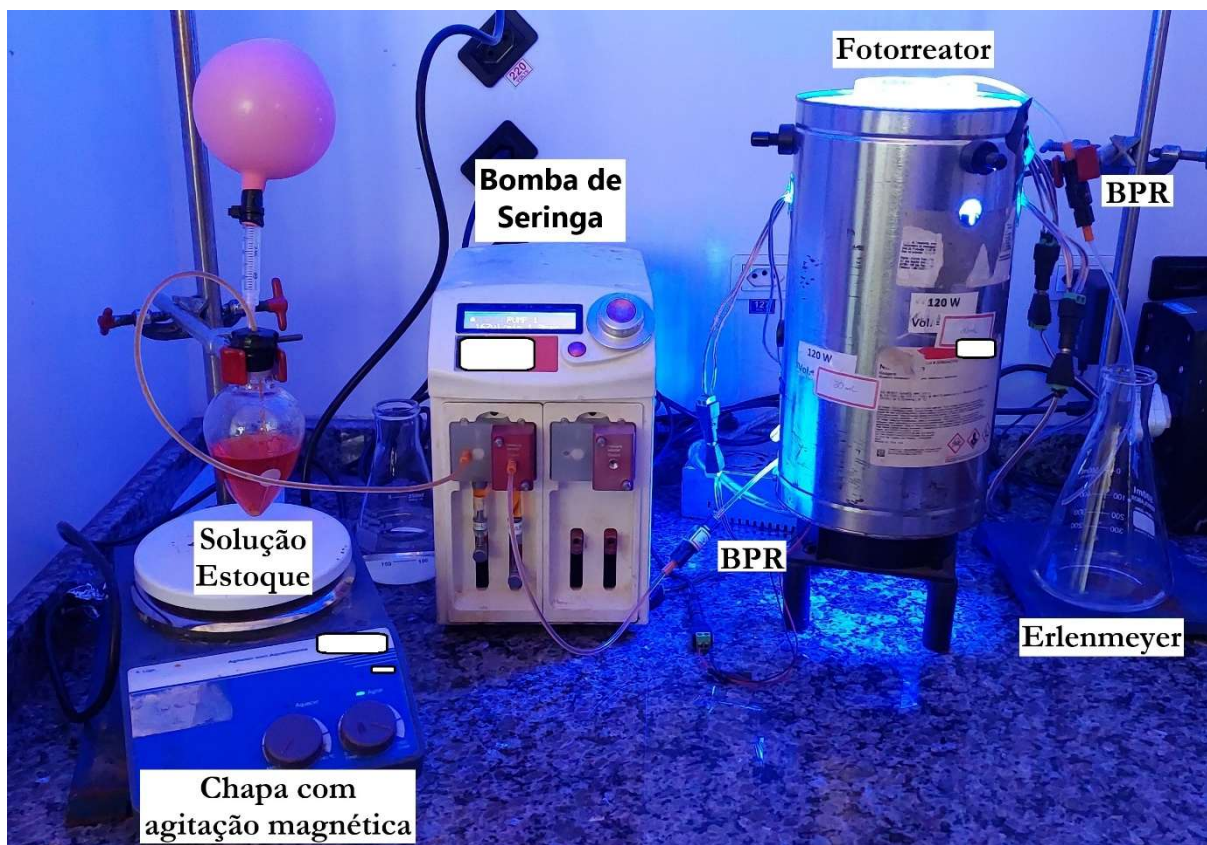


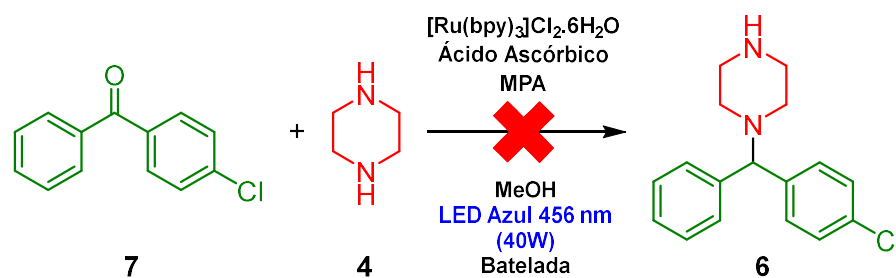
FIGURA 3.8. Setup para o escalonamento da síntese de **1** em regime de fluxo contínuo.

### 3.3 - Aminoação redutiva com a 4-clorobenzofenona (**7**).

#### 3.3.1 - Condições fotocatalíticas

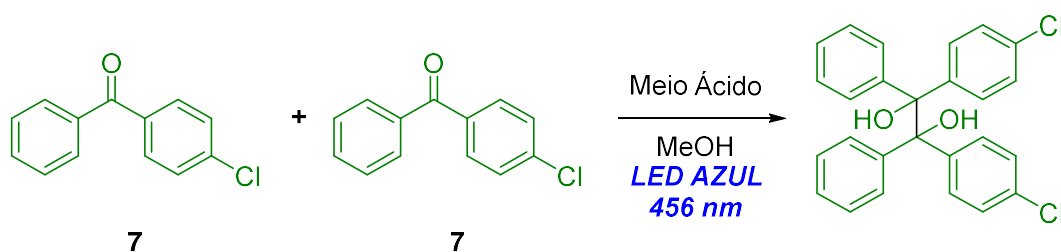
Dados os avanços positivos obtidos na síntese do intermediário **1** em condições fotocatalíticas em regime de fluxo contínuo, iniciamos os estudos exploratórios para realizar a segunda etapa proposta na rota, que é a reação entre o intermediário **1** e a 4-clorobenzofenona (**7**) para produzir a buclizina (**3**). Para evitar o gasto da massa de intermediário **1**, utilizamos a piperazina (**4**) como modelo durante este estudo preliminar (ESQUEMA 3.10).

A condição reacional utilizada inicialmente foi semelhante à utilizada na síntese do intermediário **1** em batelada, com 6 horas de irradiação, 3 equivalentes de piperazina, 2 equivalentes de ácido ascórbico, sem pré-aquecimento e na presença de 3 equiv. trimetil ortoformiato.

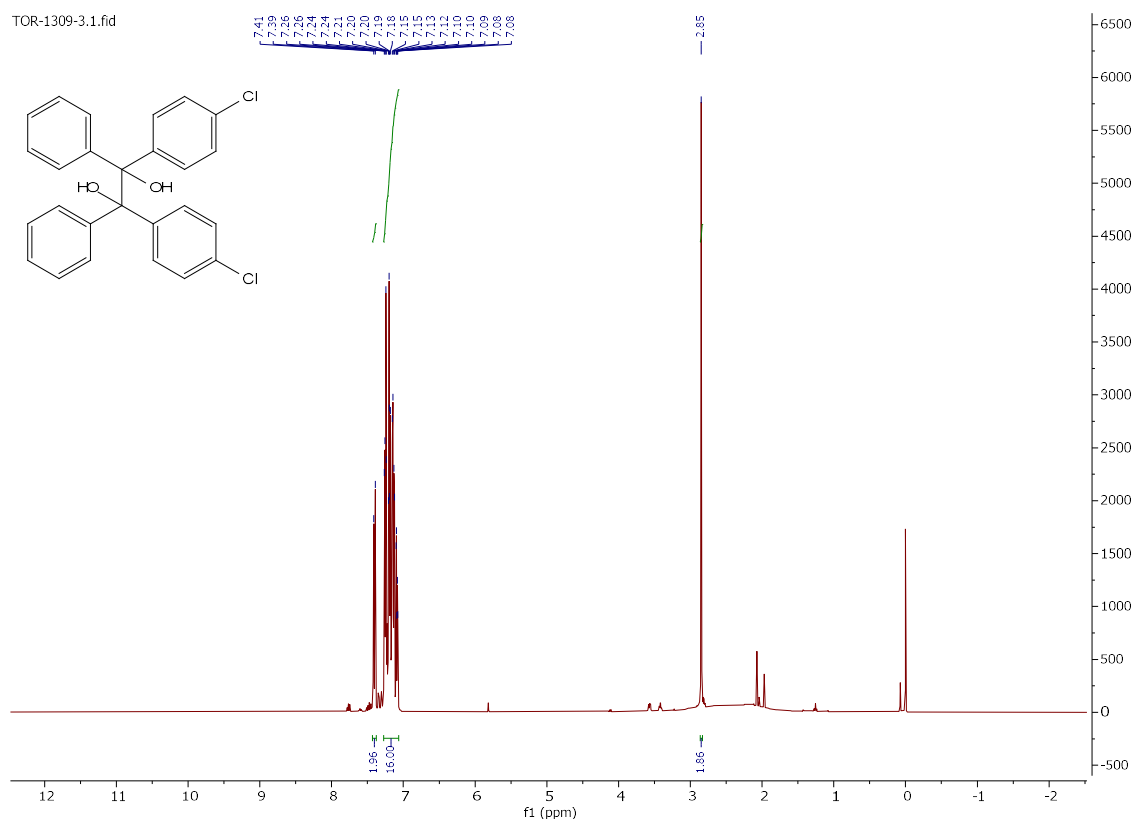


ESQUEMA 3.10. Procedimento fotocatalítico exploratório com a 4-clorobenzofenona.

Analizando o bruto reacional após 6 horas de irradiação, não foi possível identificar a formação do intermediário **6** através de análise cromatográfica, por isso, decidimos refazer a reação, mas desta vez aumentando o tempo de irradiação para 24 horas, tentativa essa que também não foi bem-sucedida. Após extração com solução básica, a análise do bruto reacional por RMN de  $^1H$  (ESPECTRO 3.5) nos mostrou a formação do subproduto resultante do acoplamento entre duas moléculas de **7**, resultando em produto do tipo pinacol (ESQUEMA 3.11).<sup>81,82,136,137</sup>



ESQUEMA 3.11. Reação de formação do subproduto pinacol da 4-clorobenzofenona.

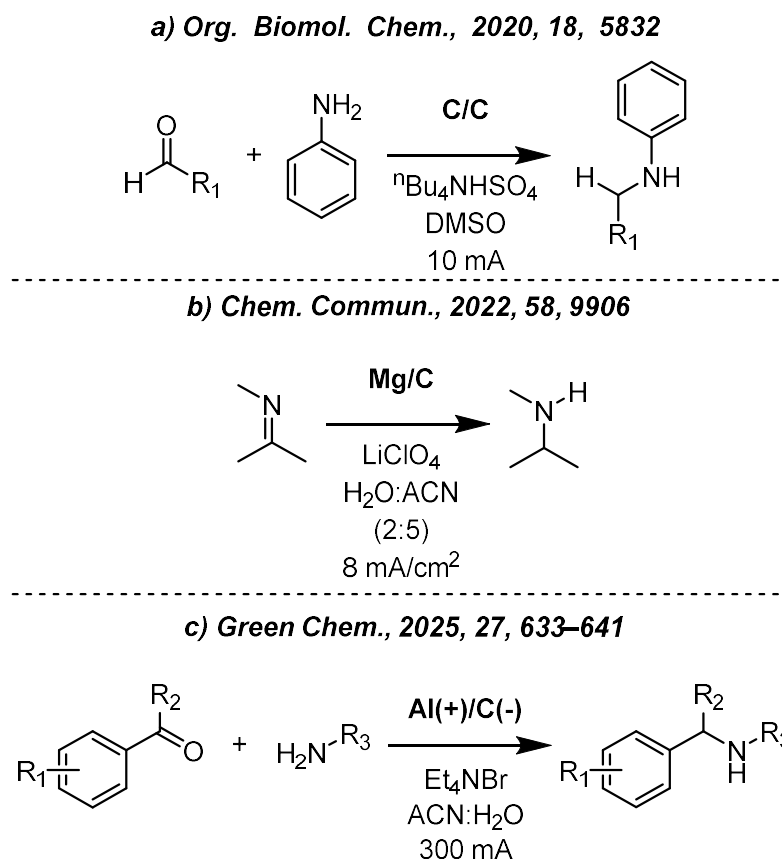


ESPECTRO 3.5.  $^1\text{H}$  (400 MHz, clorofórmio-d) do subproduto pinacol da 4-clorobenzofenona.

Após também testar, sem sucesso, 48 horas de reação, decidimos insistir nesta reação aplicando o procedimento de 1 hora de pré-aquecimento com 3 equivalentes de trimetil ortoformato, seguido de 24 horas de irradiação, sem nenhum sucesso na detecção do produto desejado **6** nas análises de RMN de  $^1\text{H}$  e GC-MS. Apenas detectamos, além do subproduto pinacol, o material de partida (**7**) e de sua forma reduzida (álcool **13**). Desta forma, concluímos que estas reações de aminação redutiva fotocatalíticas dependem fortemente da formação de íons imínio que no caso dos substratos **4** e **7** é bastante difícil e com equilíbrios pouco favorecidos. Ademais, nas condições fotocatalíticas utilizadas está ocorrendo uma reação indesejada muito favorecida que é o acoplamento fotoreduutivo da 4-clorobenzofenona (**7**) dando origem ao produto do tipo pinacol. Particularmente, esta reação de formação do produto tipo pinacol nos levou a acreditar na inviabilidade desta última etapa da proposta sintética (aminação fotorredutiva de diarilcetonas e aminas secundárias). Com esta negativa, decidimos explorar algumas condições de contorno por via eletroquímica.

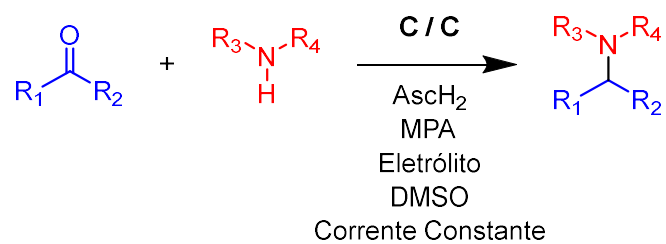
### 3.3.2 - Condições eletroquímicas

Reações de aminação redutiva em condições eletroquímicas têm sido reportadas em pesquisas recentes (ESQUEMA 3.12).<sup>138-140</sup>



ESQUEMA 3.12. Literatura recente sobre reações de aminação redutiva em condições eletroquímicas.<sup>138-140</sup>

Além das literaturas supracitadas, encontra-se em desenvolvimento em nosso grupo de pesquisas uma metodologia de aminação eletrorredutiva em utilizando MPA e ácido ascórbico como agentes HAT/mediadores (ESQUEMA 3.13) razão pela qual decidimos empreender esforços e buscar uma alternativa para os problemas encontrados na versão fotocatalisada da reação da 4-clorobenzofenona (**7**) e a piperazina (**4**).<sup>139,141-143</sup>



ESQUEMA 3.13. Representação geral da aminação redutiva via eletrossíntese.

Para as reações em condições eletroquímicas, decidimos padronizar o processo utilizando o equipamento IKA® Electrasyn 2.0 (FIGURA 3.9 e FIGURA 3.10).

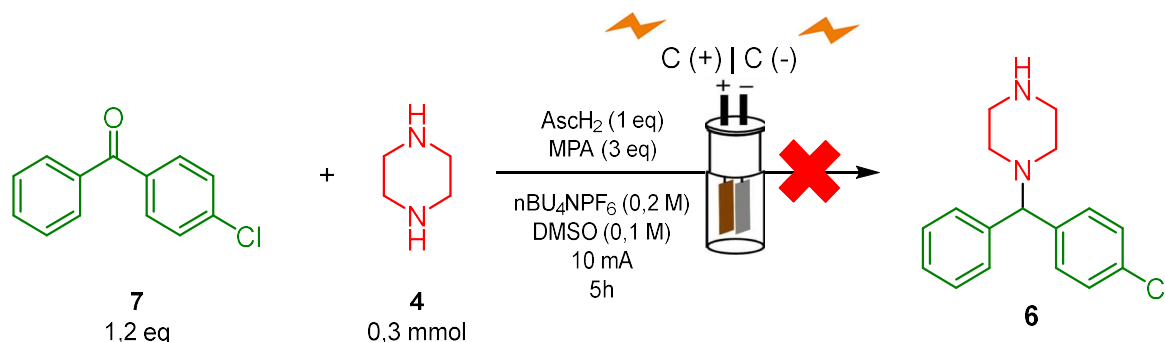


FIGURA 3.9. Eletrodos e vial reacional utilizados na eletrossíntese.

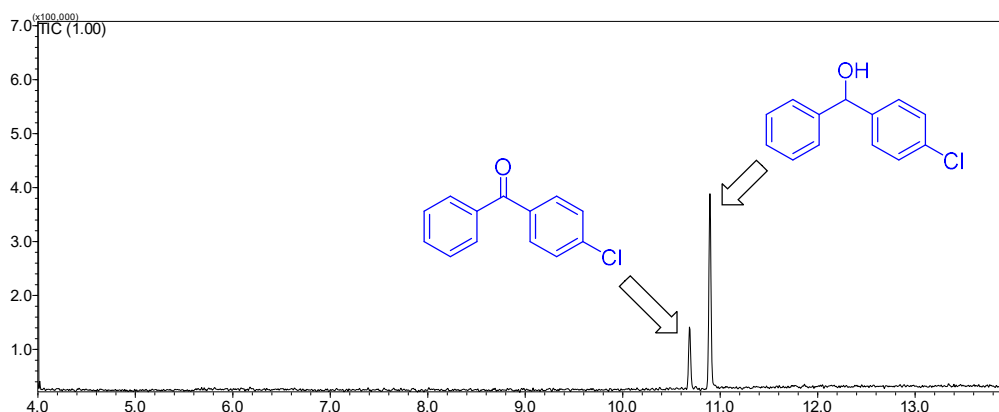


FIGURA 3.10. Equipamento IKA® Electrasyn 2.0.

É fato que observamos com os estudos anteriores que a formação do íon imínio é, muito provavelmente, pouco favorecida para os substratos **4** e **7**, no entanto, nas condições eletrossintéticas poderiam favorecer a aminação redutiva, mesmo que pequenas quantidades deste íon imínio se formassem. Ainda que cientes do desafio, decidimos testar a reação apresentada no ESQUEMA 3.14.



Ao aplicarmos nossos substratos nestas condições, não foi possível realizar a identificação de quaisquer resquícios do produto **6**, tanto em análises cromatográficas (GC-MS) quanto em análises via RMN de  $^1\text{H}$ . No entanto, para nossa surpresa, nestas condições eletrossintéticas notamos que estava ocorrendo a redução significativa da cetona **7** dando origem ao álcool **13** (ESPECTRO 3.6).



Analisando o meio reacional, é possível listar os motivos que podem favorecer esta redução do grupo carbonílico. Reações eletroquímicas têm como seu ponto principal a alta disponibilidade de elétrons no cátodo, elétrons que podem ser transferidos pelos sítios ativos dos eletrodos para as moléculas em solução. Pensando nisso, é plausível que a 4-clorobenzofenona (**7**) possa ser reduzida via SET e, na sequência, o radical formado sofra um HAT seguido de protonação do alcoóxido formado. Um mecanismo genérico está proposto na FIGURA 3.11.

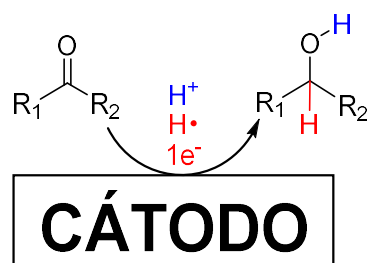


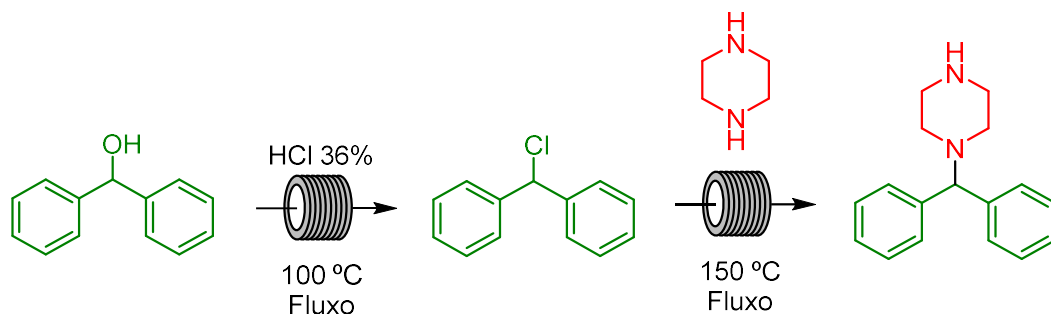
FIGURA 3.11. Proposta de mecanismo simplificado para a redução eletroquímica.

Apesar do insucesso na obtenção do intermediário **6**, a formação do álcool **13** nos trouxe uma nova alternativa frente à proposta inicial deste projeto que seria produzir o álcool **13** por via eletrossintética e, a partir dele, concluir a síntese da buclizina com uma abordagem de substituição nucleofílica na última etapa ao invés de utilizarmos também uma aminação redutiva (ESQUEMA 3.16).

Neste contexto, uma busca na literatura revelou que Hessel e colaboradores reportaram a síntese de esqueletos carbônicos contendo análogos à buclizina, com uma abordagem muito similar, neste caso, partindo-se dos diaril álcoois.<sup>134</sup> O procedimento geral reportado partia do álcool passando pela formação no cloreto desta espécie e finalizando com uma reação de substituição nucleofílica ( $SN_2$ ) com o nitrogênio da piperazina (ESQUEMA 3.15).<sup>134</sup> Apesar deste precedente, entendemos que o fato de podermos partir da cetona **7** (bem mais barata), reduzi-la em condições eletrossintéticas, configura uma abordagem

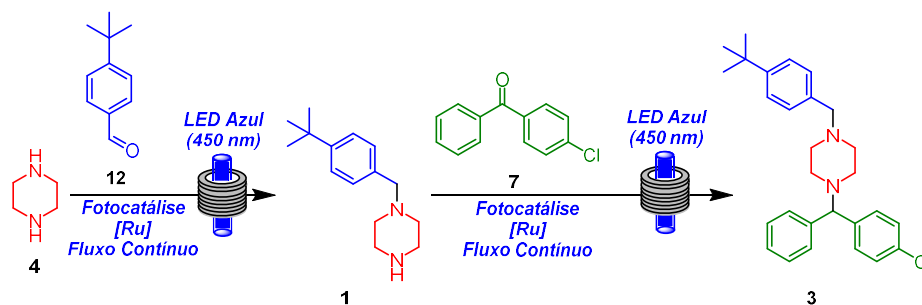
alternativa relevante e mais sustentável para concluirmos a síntese da buclizina (ESQUEMA 3.16).

*ChemSusChem*, 2016, 9,67–74

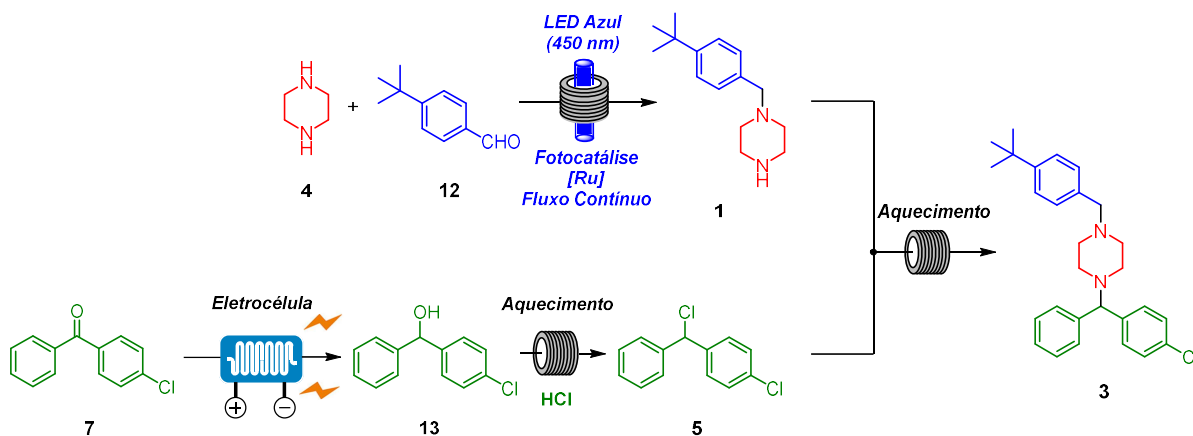


ESQUEMA 3.15. Procedimento experimental de HESSEL e COLABORADORES.<sup>134</sup>

**Abordagem Sintética Inicial**



**Abordagem Sintética Alternativa**

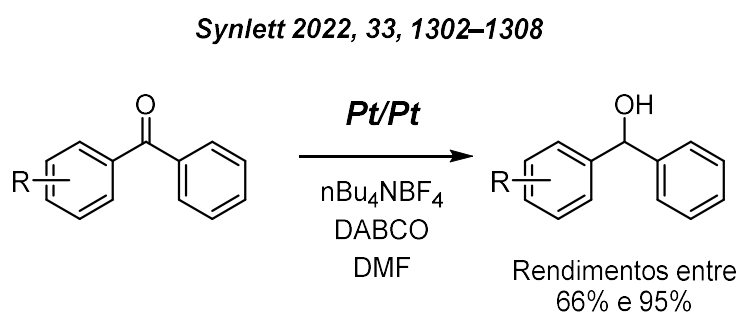


ESQUEMA 3.16. Redesenhando nossa abordagem sintética para a síntese da buclizina (3).

### 3.4 - Síntese do composto 13 em batelada.

A redução da cetona **7** em **13** aqui proposta na readequação da nossa rota de síntese, possui alguns paralelos na literatura recente no que diz respeito à redução de cetonas e aldeídos por via eletroquímica.

Em 2022, XIA e COLABORADORES descreveram um protocolo para a redução de compostos carbonílicos utilizando eletrodos de platina em DMF.<sup>143</sup> Dentre as diversas moléculas presentes no escopo, estão compostos derivados da benzofenona, em geral com um grupo substituinte em um dos anéis aromáticos (ESQUEMA 3.17), estruturas análogas a 4-clorobenzofenona.

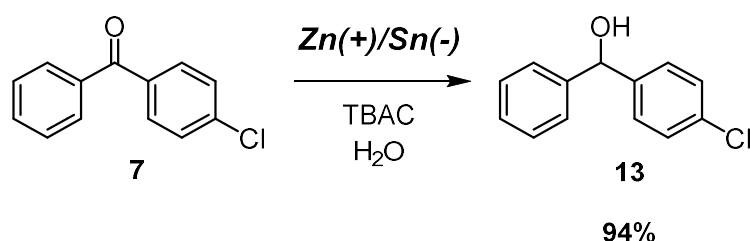


ESQUEMA 3.17. Procedimento de redução de derivados da benzofenona desenvolvido por XIA e COLABORADORES (2022).<sup>143</sup>

Apesar dos altos rendimentos alcançados com alguns substratos e do tempo relativamente curto de reação, em torno de 3 horas, o uso de eletrodos de platina acaba por encarecer a síntese, sendo necessária a busca por eletrodos de materiais mais acessíveis para melhorar o custo-benefício e tornar o processo mais atrativo.

Mais recentemente, em 2024, LIU e COLABORADORES publicam uma metodologia onde a redução de compostos carbonílicos é baseada no uso de eletrodos de zinco e estanho.<sup>141</sup> Dentre os compostos presentes no escopo, temos a redução da 4-clorobenzofenona (**7**) em seu respectivo álcool (**13**).

*J. Org. Chem.* 2024, 89, 7065-7075

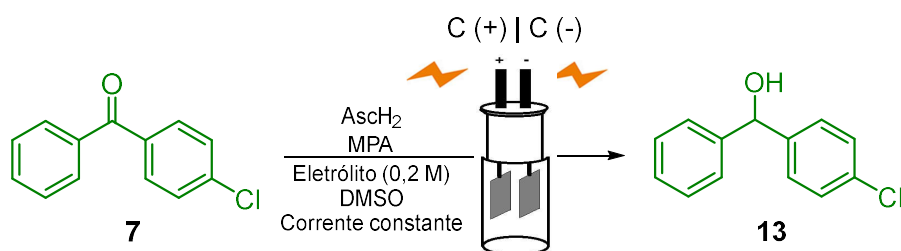


ESQUEMA 3.18. Procedimento da redução da 4-clorobenzofenona desenvolvido por LIU e COLABORADORES (2024).<sup>141</sup>

A grande desvantagem relativa a este processo é o uso do zinco (ânodo) como eletrodo de sacrifício. Segundo o mecanismo investigado pelos autores, o eletrodo de zinco sofreria oxidação, liberando íons  $\text{Zn}^{2+}$  em solução, ou seja, o eletrodo é consumido durante a reação, tornando sua vida útil menor. Quando pensamos em reações em fluxo em larga escala, pensamos em um sistema que opera de forma ininterrupta e um eletrodo que não sofra corrosão caso contrário, as junções da célula eletroquímica de fluxo vão apresentar vazamentos.

Com essas observações, avaliamos que o resultado inesperado obtido com a redução da 4-clorobenzofenona (7) em seu álcool (13) com a utilização de eletrodos de grafite poderia abrir uma nova janela de reações para serem exploradas, buscando ajustar parâmetros como a quantidade dos agentes HAT, além de aplicar eletrólitos menos complexos e mais baratos.

Aplicamos então o procedimento eletroquímico previamente descrito, agora sem a presença da piperazina, visando obter o álcool 13 (ESQUEMA 3.19).



ESQUEMA 3.19. Procedimento eletroquímico padrão em batelada para a síntese de 13 com eletrodos de grafite.

A primeira hipótese avaliada (Entrada 1, TABELA 3.4) foi sobre a necessidade da condição eletroquímica para a obtenção do álcool, com isso, processamos a reação sem corrente elétrica por 5 horas e a análise via GC-MS não indicou a formação de uma quantidade detectável do álcool **13**. Na sequência, processamos a reação na ausência de MPA com apenas 1 equivalente de ácido ascórbico (Entrada 2, TABELA 3.4) que resultou em um rendimento baixo de **13** (30%). Quando aumentamos as quantidades dos agentes ácidos para 2 equivalentes cada (Entrada 3, TABELA 3.4) o produto **13** pôde ser isolado com 69% de rendimento.

Aumentando a corrente de 10 mA para 15 mA (Entrada 4, TABELA 3.4), o rendimento de **13** foi um pouco menor (65%), sendo observada a formação de um subproduto sem o átomo de cloro no anel aril. O passo seguinte foi a busca por um eletrólito mais simples, pois o eletrólito utilizado inicialmente ( $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ ) advinha de uma otimização de aminações redutivas em condições eletroquímicas desenvolvida em nosso grupo e talvez não fosse necessário seu uso para a redução de um sistema carbonílico. Para provar esta hipótese processamos uma reação (Entrada 5, TABELA 3.4) utilizando perclorato de lítio como eletrólito, obtendo um rendimento isolado de 73%, seguindo nesta linha também foi testado cloreto de potássio (Entrada 6, TABELA 3.4) com um aumento substancial no rendimento para 85%.

Satisfeitos com o uso do KCl como eletrólito optamos por aumentar a concentração do material de partida (**7**) projetando favorecer uma maior produtividade quando a reação for aplicada no regime de fluxo contínuo, iniciamos com o aumento de 0,1 M para 0,2 M (Entrada 7, TABELA 3.4), levando a um rendimento de **13** igual a 60%; processando esta mesma condição por 10 horas (Entrada 8, TABELA 3.4) observamos uma queda do rendimento para 50%.

Por fim, também buscamos melhorar a solubilidade do KCl na reação, para isso utilizamos uma mistura de DMSO:Água (3:1) como solvente, levando a um rendimento de 59% (Entrada 9, TABELA 3.4).

TABELA 3.4. Resultados da síntese de **13** em batelada com eletrodos de grafite.

Entrada <sup>a</sup>	Concentração de <b>7</b> (mol/L)	MPA (equiv)	AsCH <sub>2</sub> (equiv)	Eletrólito	Corrente (mA)	Tempo (h)	Rendimento isolado
1 <sup>b</sup>	0,1	2	2	nBu <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	Sem corrente	5	0%
2	0,1	-	1	nBu <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	10	5	30%
3	0,1	2	2	nBu <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	10	5	69%
4	0,1	2	2	nBu <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	15	5	65%
5	0,1	2	2	LiClO <sub>4</sub>	10	5	73%
6	0,1	2	2	KCl	10	5	85%
7	0,2	2	2	KCl	10	5	60%
8	0,2	2	2	KCl	10	10	50%
9 <sup>c</sup>	0,1	2	2	KCl	10	5	59%

a) DMSO (3 mL), Eletrólito 0,2 M, Eletrodo C/C, IKA ElectraSyn 2.0

b) Entrada realizada sem ligar a corrente elétrica, somente a agitação foi ligada.

c) Solvente: 3 mL de DMSO:Água (3:1)

Antes de iniciar a transposição desta etapa para o regime de fluxo contínuo, realizamos alguns experimentos trocando os eletrodos de carbono por eletrodos de aço inox. Esta mudança foi feita porque o nosso reator eletroquímico de fluxo possui apenas eletrodos de aço inox funcionais; com isso, decidimos observar o comportamento da reação em aço inox em batelada antes dos experimentos em fluxo.

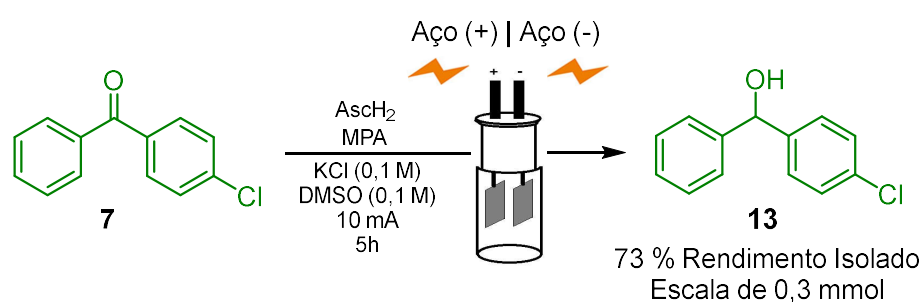
Na entrada 1 (TABELA 3.5) realizamos a reação na ausência dos agentes HAT, mantendo a corrente em 10 mA por 5 horas, reduzindo a carga de KCl para 0,1 M, levando a um rendimento de 30%. Quando realizamos a transposição da condição com melhor rendimento com eletrodos de grafite (entrada 6, TABELA 3.4), que foi de 86%, obtivemos um rendimento menor, 57%, com os eletrodos de aço (entrada 2, TABELA 3.5). Optamos então por reduzir as quantidades dos agentes HAT para 1 equivalente de cada (entrada 3, TABELA 3.5), levando a um aumento do rendimento para 73%. Por fim, repetimos o experimento anterior, mas agora com um tempo de reação de 10 horas (entrada 4,

TABELA 3.5), com uma pequena variação no rendimento para 76% (ESQUEMA 3.20).

TABELA 3.5. Síntese de **13** em batelada com eletrodos de aço inox.

Entrada <sup>a</sup>	MPA (equiv)	AscH <sub>2</sub> (equiv)	Tempo (h)	Rendimento Isolado
1	-	-	5	30%
2	2	2	5	57%
3	1	1	5	73%
4	1	1	10	76%

a) DMSO (3 mL), 0,3 mmol de 4-clorobenzofenona, KCl (0,1 M), 10 mA, eletrodos de aço inox, IKA Electrasyn 2.0



ESQUEMA 3.20. Procedimento eletroquímico padrão em batelada para a síntese de **13** com eletrodos de aço inox.

### 3.5 - Síntese do composto 13 em fluxo.

Para realizar a etapa eletroquímica em regime de fluxo contínuo, optamos por utilizar um reator projetado em nosso laboratório (FIGURA 3.12).

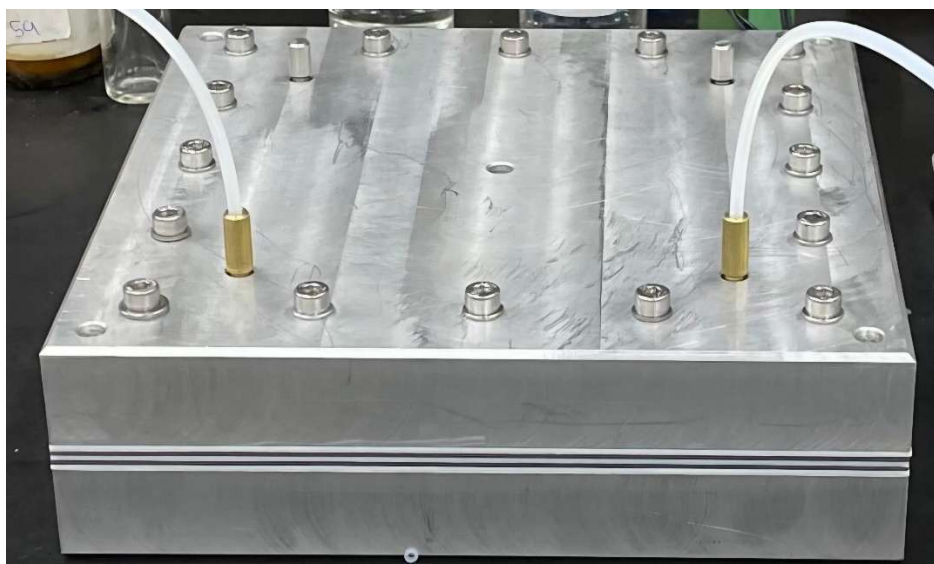


FIGURA 3.12. Visão geral do reator eletroquímico de fluxo contínuo.

O reator possui um volume interno de 4 mL e cada eletrodo possui uma área de contato com a solução reacional de 40 cm<sup>2</sup>. Podemos listar seus 7 componentes nas seguintes divisões: 2 placas metálicas externas, 2 placas de teflon que isolam o eletrodo nas placas externas, 2 eletrodos de aço inox (cátodo e ânodo) e uma placa de teflon central que separa os eletrodos e cria o caminho reacional de 4 mL (FIGURA 3.13 e FIGURA 3.14).

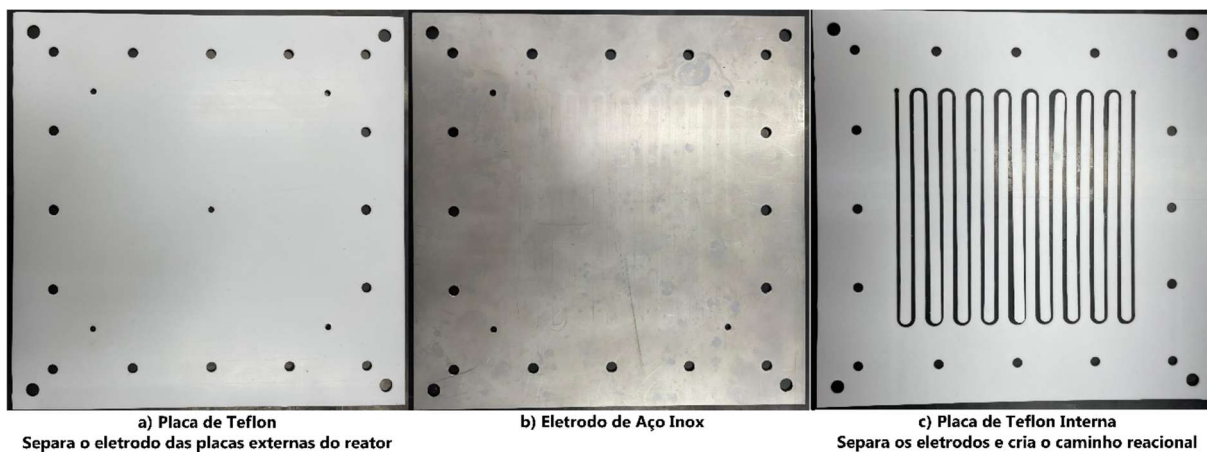


FIGURA 3.13. Partes internas do reator eletroquímico. a) Placa de Teflon. b) Eletrodo de aço inox. c) Placa de Teflon central.

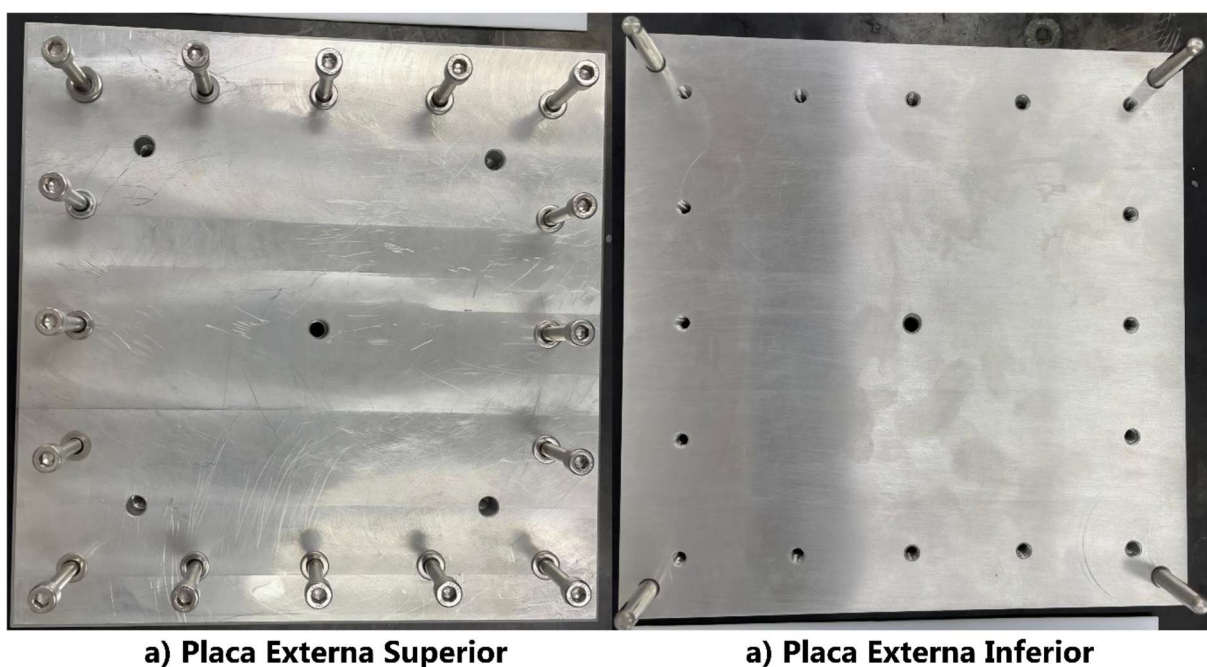
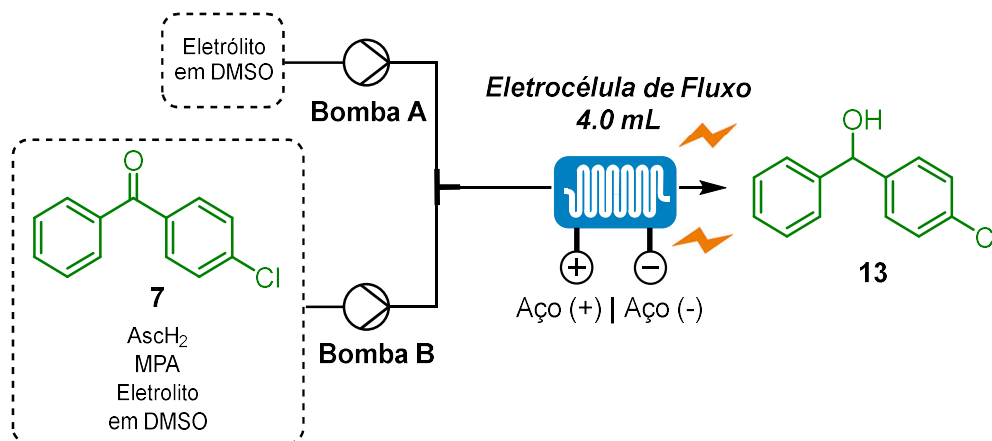


FIGURA 3.14. Partes externas do reator eletroquímico. a) Placa externa superior. b) Placa externa inferior.

Nosso *setup* reacional (ESQUEMA 3.21 e FIGURA 3.15) foi composto ainda por duas bombas de seringa (New Era Pump Systems Inc.<sup>®</sup> modelo NE-1010/ 100-US/SyringeONE), onde uma bomba realiza o bombeamento de uma solução do eletrólito em DMSO, enquanto a segunda bomba realiza o bombeamento da solução reacional. As duas seringas estão conectadas a uma junta-Y através de tubos de PFA (1/8 OD), que então se conecta

com o reator. Os eletrodos são então conectados à fonte de energia (HIKARI® HF-3205P, 32V, 5A), onde a corrente é ajustada para o processamento da reação.



ESQUEMA 3.21. Representação do setup reacional para a síntese **13** em regime de fluxo contínuo.



FIGURA 3.15. Setup reacional para a síntese **13** em regime de fluxo contínuo.

Todos os experimentos foram conduzidos seguindo o procedimento de preencher o reator com a solução eletrólito/DMSO e ligar a corrente no valor desejado. Após a estabilização da voltagem, a solução reacional era então bombeada através do reator.

Visando otimizar o tempo gasto no processamento das reações, optamos por processar reações em pequena escala (1 mL de reação) e realizar a análise do bruto reacional via GC-MS, observando a proporção entre produto (**13**),

material de partida (7) e potenciais subprodutos. Após essa triagem, as condições avaliadas como melhores seriam processadas em escalas um pouco maiores e isoladas para quantificação (rendimento isolado).

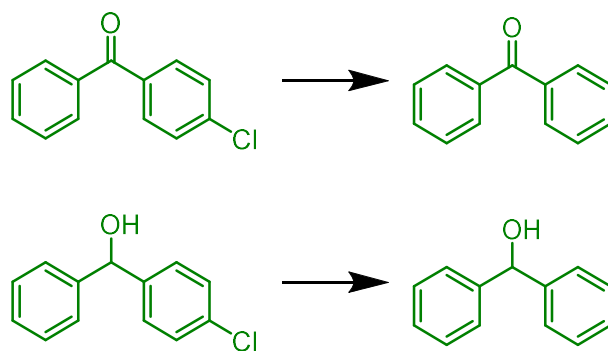
As primeiras reações processadas, utilizando este regime de triagem via GC-MS, envolveram condições reacionais cujos eletrólitos utilizados foram KCl e  ${}^n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ , com tempos de residência testados variando entre 5 e 80 minutos e os valores de amperagem testados variaram de 5 até 20 mA.

Inicialmente as reações utilizando KCl como eletrólito, emulando as condições obtidas em batelada, resultaram em um aumento considerável no potencial da célula, mesmo em amperagens mais baixas, na casa de 5 mA, com uma formação ínfima de produto visível no cromatograma. Correntes mais altas, por outro lado, levavam a fonte a sua voltagem máxima (32 V) para sustentar a corrente constante, mantendo a formação de produto baixa mesmo para tempos de residência de 80 minutos.

Com este problema da corrente em mãos, devido à baixa solubilidade do KCl em DMSO, tornando o meio reacional pouco condutor (efeito que não foi tão negativo em batelada), optamos então por utilizar o  ${}^n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  como eletrólito seguinte nos testes iniciais devido a sua alta solubilidade em DMSO e capacidade de manter o meio altamente condutor, evitando que voltagens altas fossem atingidas.

Este efeito realmente foi perceptível no equipamento, mesmo em correntes na ordem de 20 mA, a voltagem permanecia estabilizada abaixo de 4 V. Apesar deste aspecto positivo, ao analisar os cromatogramas, notamos que boa parte do material de partida e o próprio produto (mesmo que sua formação permanecesse pequena) estavam sofrendo degradação. Identificamos a formação de duas espécies pela análise cromatográfica, a primeira trata-se de nosso material de partida sem o grupo cloro substituindo o anel aromático, e o mesmo efeito foi notado para o produto. Ou seja, ambas as espécies, produto alvo e material de partida, estavam perdendo o grupo cloro nestas condições reacionais

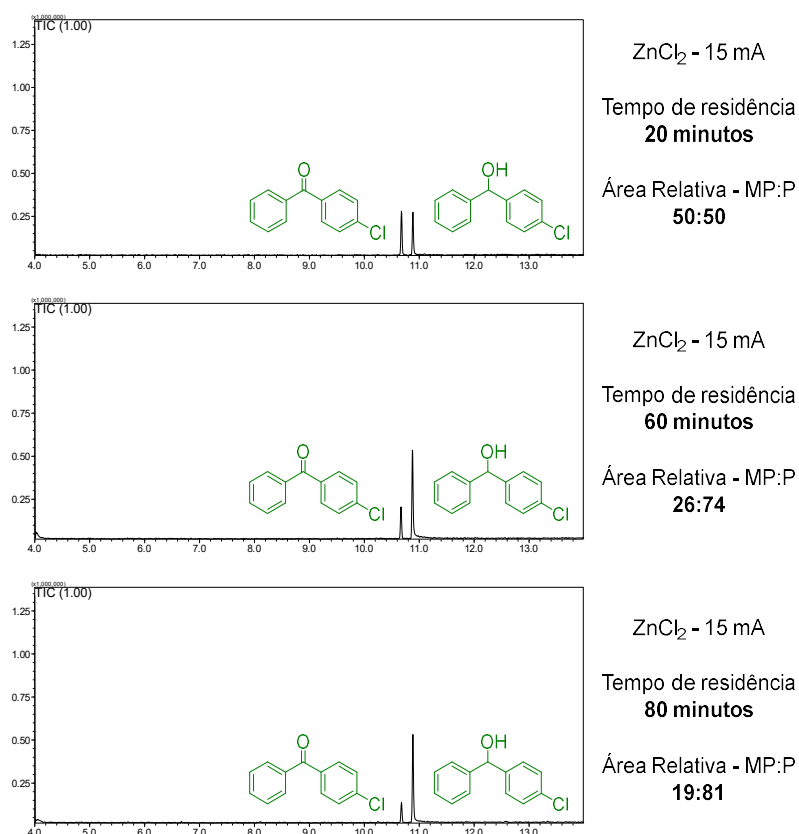
(majoritariamente o material de partida era convertido na benzofenona, enquanto o pouco produto formado também sofria esta subtração em sua estrutura), como representado no ESQUEMA 3.22.



ESQUEMA 3.22. Degradação do material de partida e do produto.

Devido a estes resultados negativos utilizando tanto KCl, um eletrólito mais simples e barato, quanto  ${}^n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ , mais caro e quimicamente mais complexo, optamos por buscar um eletrólito com estrutura química mais simples, assim como o KCl, mas que também possua uma maior solubilidade em DMSO, visando evitar problemas de sobrevoltagem dentro da célula. Dentre os sais disponíveis em nosso laboratório, optamos pelo uso do cloreto de zinco ( $\text{ZnCl}_2$ ) devido a sua boa solubilidade em DMSO e aplicações recentes deste sal em soluções contendo DMSO no contexto da eletroquímica, por exemplo, em baterias elétricas.<sup>144–146</sup>

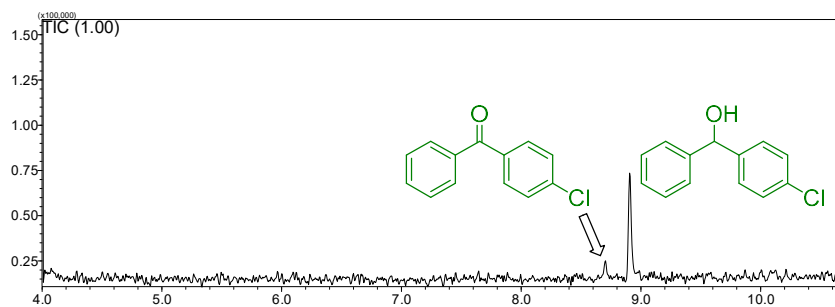
Inicialmente aplicamos este eletrólito mantendo a corrente constante em 15 mA, variando os tempos de residência, como mostrado no ESPECTRO 3.7.



ESPECTRO 3.7. Cromatogramas das reações com ZnCl<sub>2</sub> e 15 mA.

Notou-se uma nítida evolução da proporção da área de produto conforme o tempo de residência aumentava e, desta vez, não foi observada a presença de sinais relativos a subprodutos de degradação. Com 20 minutos a proporção da área de produto era de 50%, enquanto com 80 minutos obtivemos uma relação de 81% de área relativa ao sinal do produto. Com este resultado positivo, o próximo teste teve como objetivo diminuir o tempo de residência e para isto foi testado o aumento da corrente elétrica. O aumento da corrente acarretou uma maior disponibilidade de elétrons/ tempo, algo que, em tese, pode contribuir para que rendimentos mais altos sejam alcançados em menos tempo.

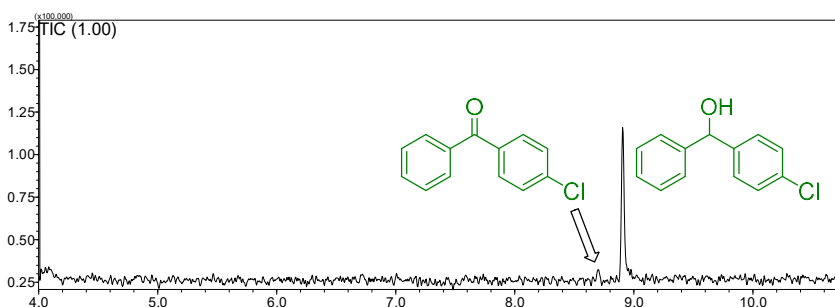
Foram realizados então 2 experimentos, o primeiro utilizando uma corrente de 150 mA, e o segundo com uma corrente de 300 mA, ambos com 10 minutos de tempo de residência (ESPECTRO 3.8)



ZnCl<sub>2</sub> - 150 mA

Tempo de residência  
10 minutos

Área Relativa - MP:P  
**13:87**



ZnCl<sub>2</sub> - 300 mA

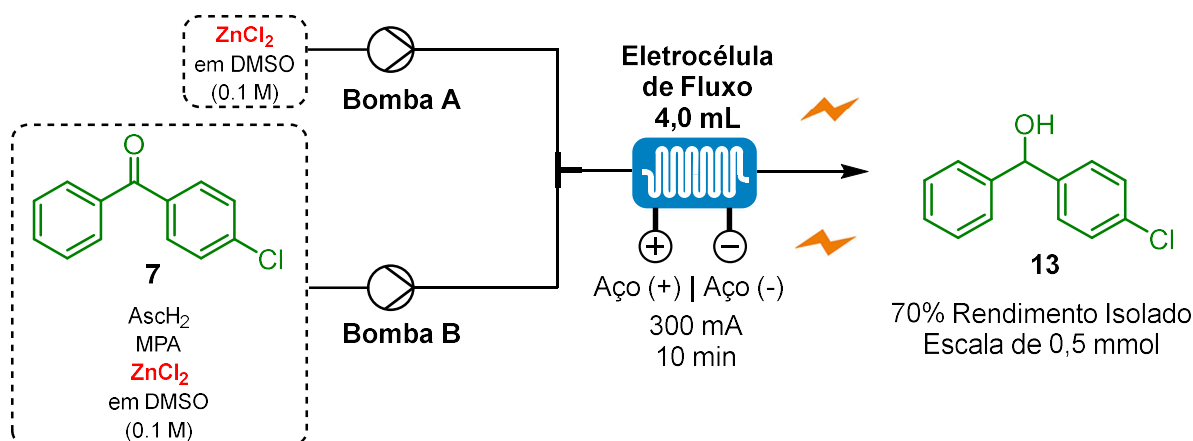
Tempo de residência  
**10 minutos**

Área Relativa - MP:P  
**5:95**

ESPECTRO 3.8. Cromatogramas da síntese de **13** (triagem com 150 e 300 mA).

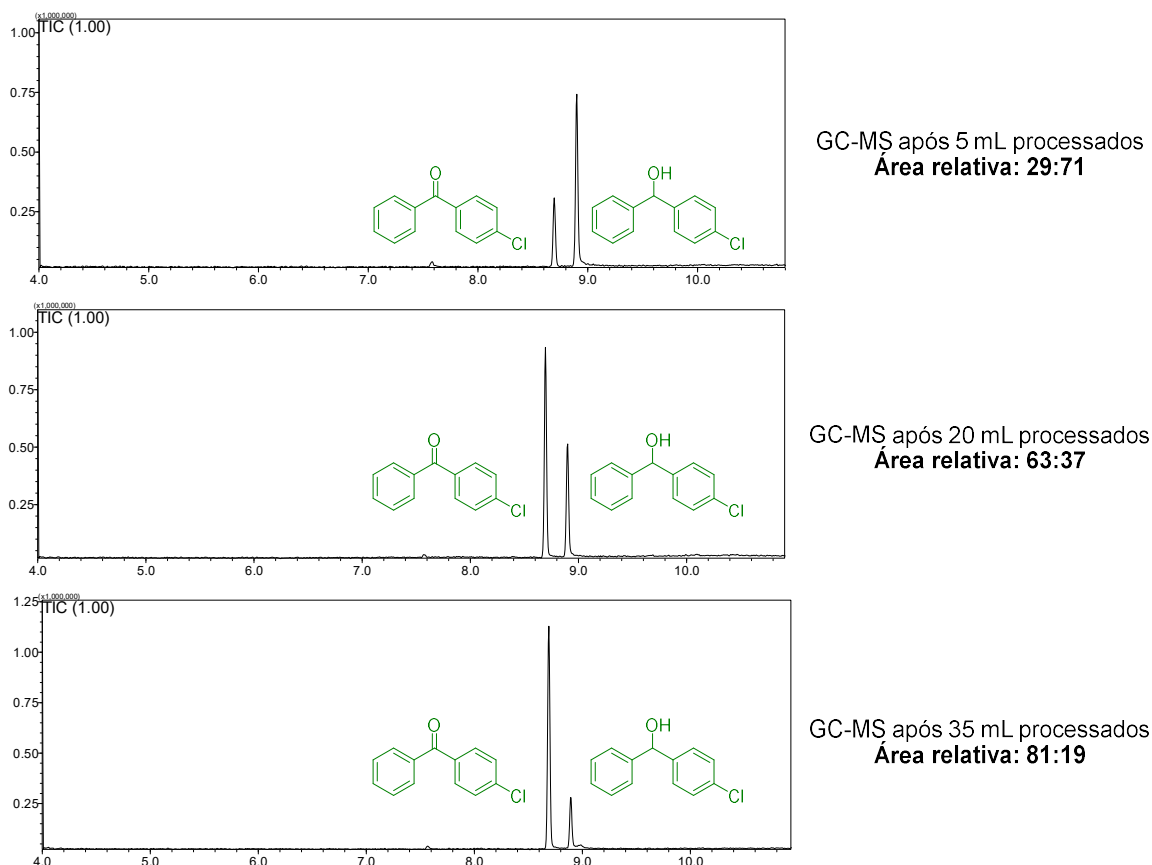
A análise dos cromatogramas (ESPECTRO 3.8) revelou que a reação processada com 150 mA teve uma relação entre as áreas favorável ao produto (87%) e com 300 mA esta proporção aumentou para 95%, demonstrando, em um primeiro momento, que a reação nestas condições de corrente alta e tempo de residência baixo é promissora.

Realizamos então um experimento processando 0,5 mmol do material de partida **7** (5 mL de mistura reacional) para calcular o rendimento isolado (ESQUEMA 3.23), mantendo a corrente em 300 mA, com tempo de residência de 10 minutos, levando a um rendimento isolado de 70 %.



ESQUEMA 3.23. Procedimento para a síntese de **13** em fluxo com  $\text{ZnCl}_2$  (escala de 0,5 mmol).

Após este primeiro experimento decidimos repetir as condições reacionais, mas agora processando 40 mL de reação (4 mmol de **7**), realizando análises periódicas de alíquotas conforme o tempo da reação para o acompanhamento via GC-MS. A análise destes cromatogramas, reunidos no ESPECTRO 3.9, referentes a alíquotas coletadas em diferentes momentos do escalonamento (após 5, 20 e 35 mL coletados), demonstra que a reação se desenvolveu de forma não linear.



ESPECTRO 3.9. Cromatogramas mostrando a diminuição da proporção de produto (**13**) ao longo da reação.

Nestes cromatogramas (ESPECTRO 3.9) é possível notar que após 5 mL de reação a relação entre as áreas era majoritariamente (71%) do produto. Porém, a alíquota coletada após 20 mL de reação passaram pelo reator demonstrou um perfil com maior proporção de material de partida (63%), que se tornou mais proeminente na alíquota após 35 mL coletados (81%). Com isso, concluímos que o rendimento da reação era prejudicado pelo longo tempo de processamento, ou seja, a reação não é linear em longos períodos.

Uma das possíveis causas da reação perder rendimento conforme o aumento da escala é a eletrodeposição de zinco no cátodo com o passar do tempo (FIGURA 3.16).

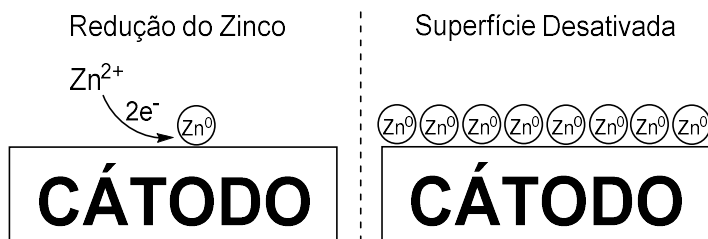
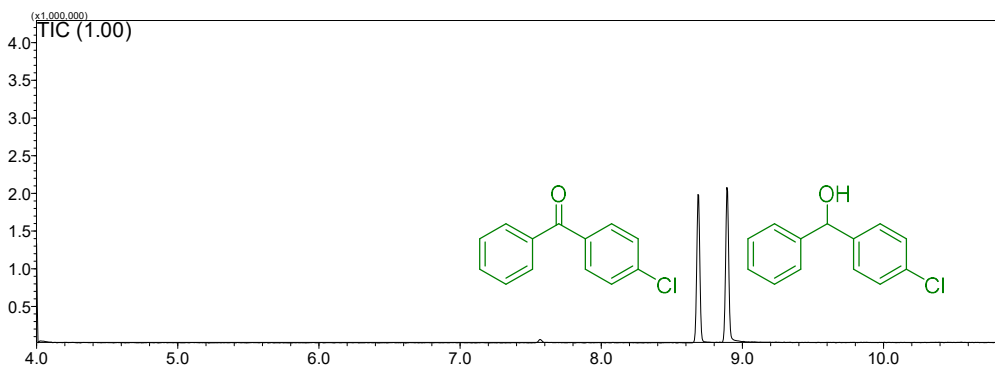
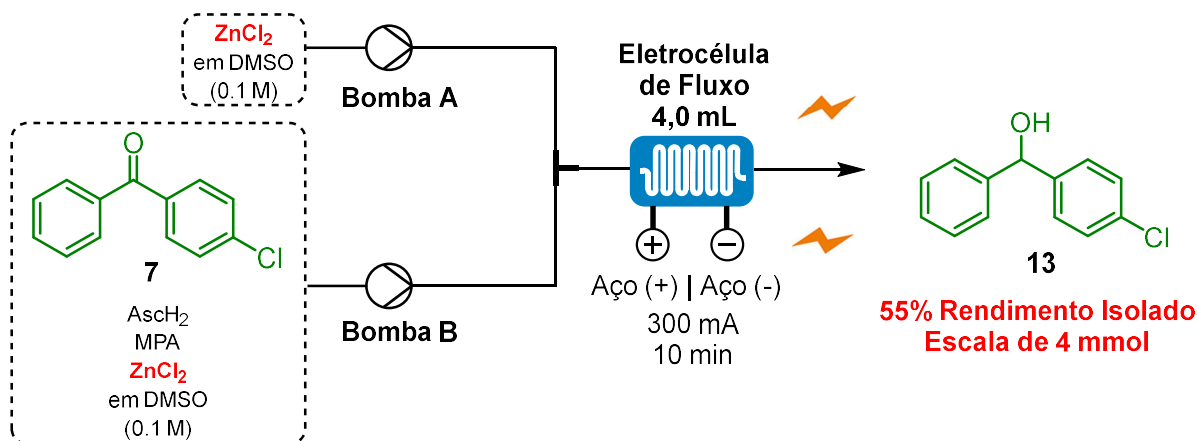


FIGURA 3.16. Eletrodeposição do zinco no cátodo.

Após realizar a extração do bruto reacional, uma análise de GC-MS (ESPECTRO 3.10) da fase orgânica revelou a relação entre áreas (49:51 / material de partida : produto), aliando este resultado ao rendimento isolado de 55%, confirmamos que houve uma queda de rendimento no escalonamento em relação à menor escala (ESQUEMA 3.24).



ESPECTRO 3.10. Cromatograma do bruto reacional após extração.



ESQUEMA 3.24. Procedimento para a síntese de **13** em fluxo com ZnCl<sub>2</sub> (escala de 4 mmol).

Com a confirmação de que o uso de  $\text{ZnCl}_2$  não foi benéfico para a síntese no momento do escalonamento, optamos por utilizar  $\text{HCl}$  37% como eletrólito. A escolha desta espécie baseou-se em 3 fatores, sendo o primeiro, atuar como eletrólito barato, segundo a capacidade do ácido de protonar a cetona, aumentando sua reatividade e o terceiro poder converter ainda o álcool **13** no seu respectivo cloreto de alquila, o que seria muito vantajoso para a nova rota desenhada (FIGURA 3.17).

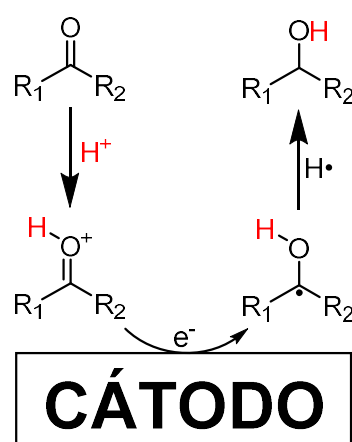
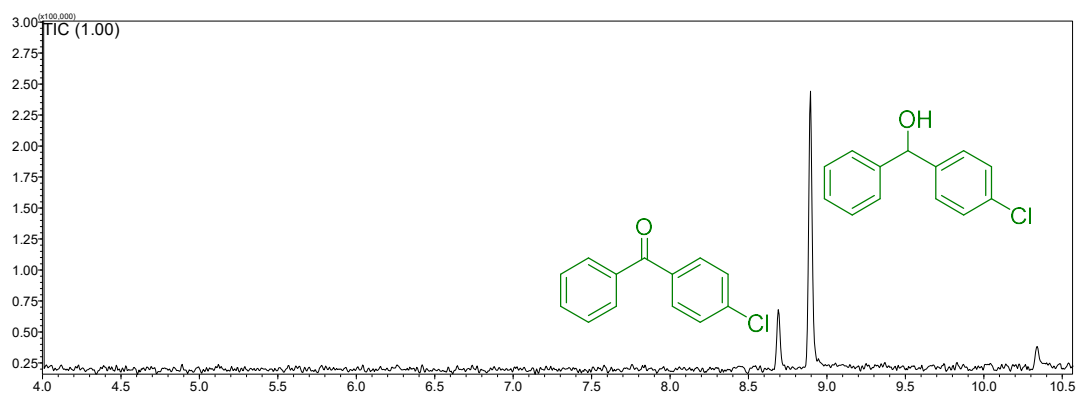


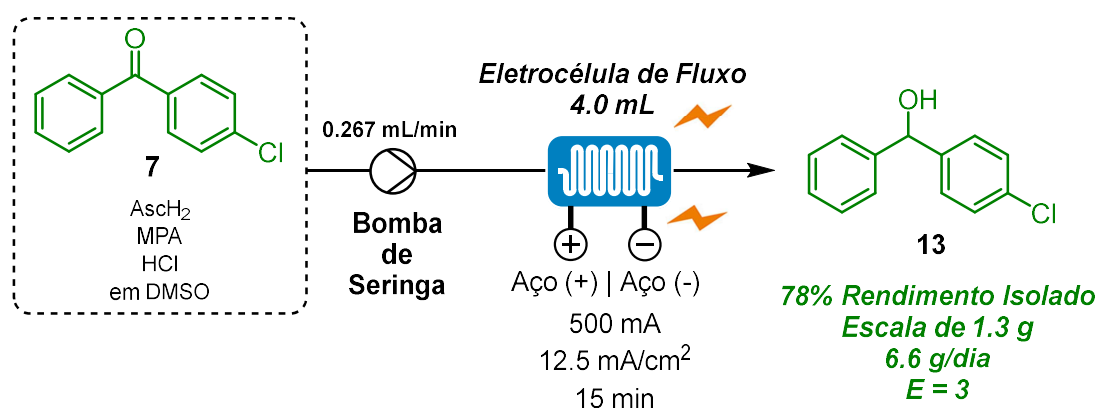
FIGURA 3.17. Proposta de mecanismo na presença de  $\text{HCl}$  como eletrólito.

Com isso, a primeira reação envolvendo o uso do  $\text{HCl}$  37% (aq) com eletrólito foi realizada na escala de 1 mL utilizando 500 mA de corrente, 15 minutos de tempo de residência e 2 equivalentes de  $\text{HCl}$  em relação ao material de partida (**7**). Após o final da reação, foi realizada a análise via GC-MS (ESPECTRO 3.11), obtendo-se uma proporção da área do produto de 84% em relação ao material de partida (16%).



ESPECTRO 3.11. Cromatograma da reação com HCl como eletrólito – escala de 1 mL.

Com este resultado em mãos, realizamos um experimento na escala de 0,9 mmol de **7** nas condições mencionadas, levando a um rendimento isolado de 84%. Para nossa surpresa, apenas o álcool **13** foi obtido sem nenhum indício de formação do correspondente cloreto. Foi então estudado o escalonamento desta reação, onde foram processados 80 mL de mistura reacional (8 mmol de **7**), levando a um rendimento isolado de 78% na escala de 1,3 g de produto (**13**) obtidos e uma produtividade de 6,6 g/dia (ESQUEMA 3.25).



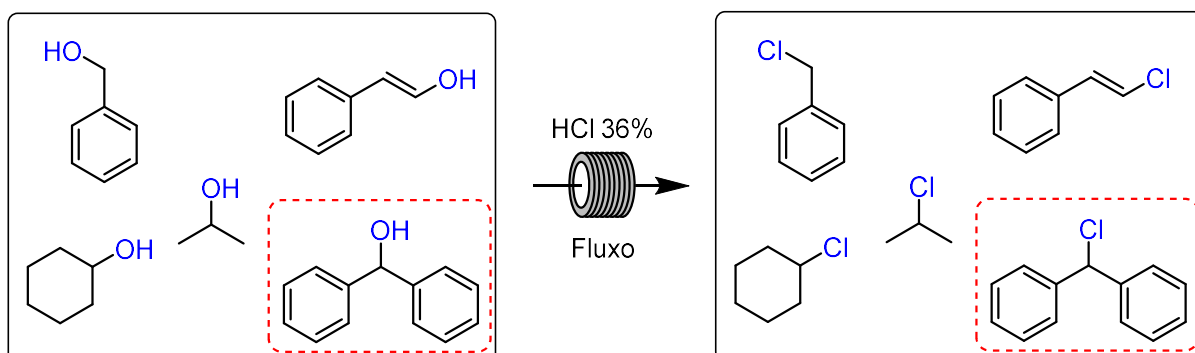
ESQUEMA 3.25. Escalonamento da síntese de **13** usando HCl como eletrólito.

### 3.6 - Síntese do composto 5 em batelada.

Antes de realizar o procedimento de síntese do cloreto **5** em regime de fluxo contínuo, realizamos um teste inicial em batelada para verificar a viabilidade de aplicar o procedimento desenvolvido por HESSEL E COLABORADORES em nosso substrato (**13**).<sup>134</sup>

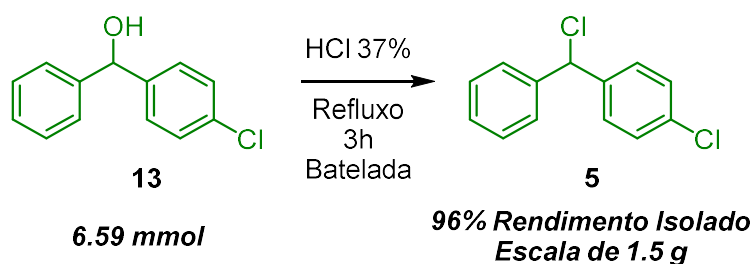
Na metodologia acima citada, os autores estudam um amplo espectro de álcoois para sua conversão em seus respectivos cloretos (ESQUEMA 3.26). O procedimento ocorre através da mistura de cada álcool (puro ou dissolvido em acetona) com HCl 37%, mantendo essa mistura sob aquecimento em um reator tubular.

*ChemSusChem*, 2016, 9,67–74



ESQUEMA 3.26. Alguns álcoois utilizados por HESSEL e COLABORADORES na síntese de seus respectivos cloretos.<sup>134</sup>

Com isso, optamos por refluxar nosso substrato (**13**) em uma solução de HCl 37% por 3 horas para avaliar o rendimento da reação (ESQUEMA 3.27).

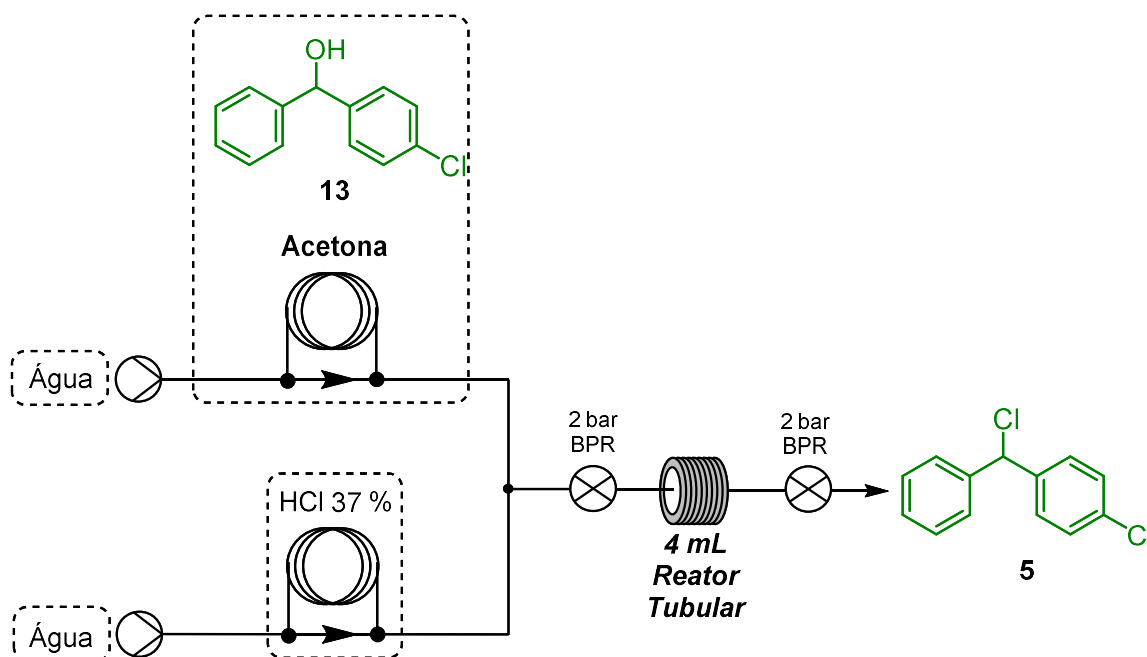


ESQUEMA 3.27. Síntese de **5** em batelada.

Neste experimento, realizado na escala de 6,59 mmol de **13** (1.436 g) com 40 mL de HCl 37%, foi obtido um rendimento isolado de 96% sem necessidade de coluna cromatográfica. Após o fim da reação, o ácido foi neutralizado com bicarbonato de sódio e com uma extração com éter dietílico obtivemos o produto puro (confirmado por RMN, ESPECTRO 6.5 e ESPECTRO 6.6)

### 3.7 - Síntese do composto **5** em fluxo.

Para realizar o procedimento da síntese de **5** em regime de fluxo contínuo, optamos por utilizar duas bombas de alta pressão (KNAUER<sup>®</sup> - P 4.1 S), dois sistemas de loops (um em cada bomba), uma junta-Y e um reator tubular de PFA de 4 mL (1/8 OD) e 2 reguladores de pressão (BPR, 2 bar cada) para manter o reator pressurizado (ESQUEMA 3.28).



ESQUEMA 3.28. Representação do setup reacional da síntese de **5**.

As duas bombas têm como função realizar o bombeamento de água, que por sua vez empurraria as soluções contidas nos *loops* através do reator. O procedimento geral trata-se de preencher um dos *loops* com a solução do álcool **13** em acetona, enquanto o outro *loop* estaria preenchido de HCl 37%, com as taxas de bombeamento (fluxo) ajustadas de acordo com a proporção de ácido desejada e o tempo de residência (FIGURA 3.18).

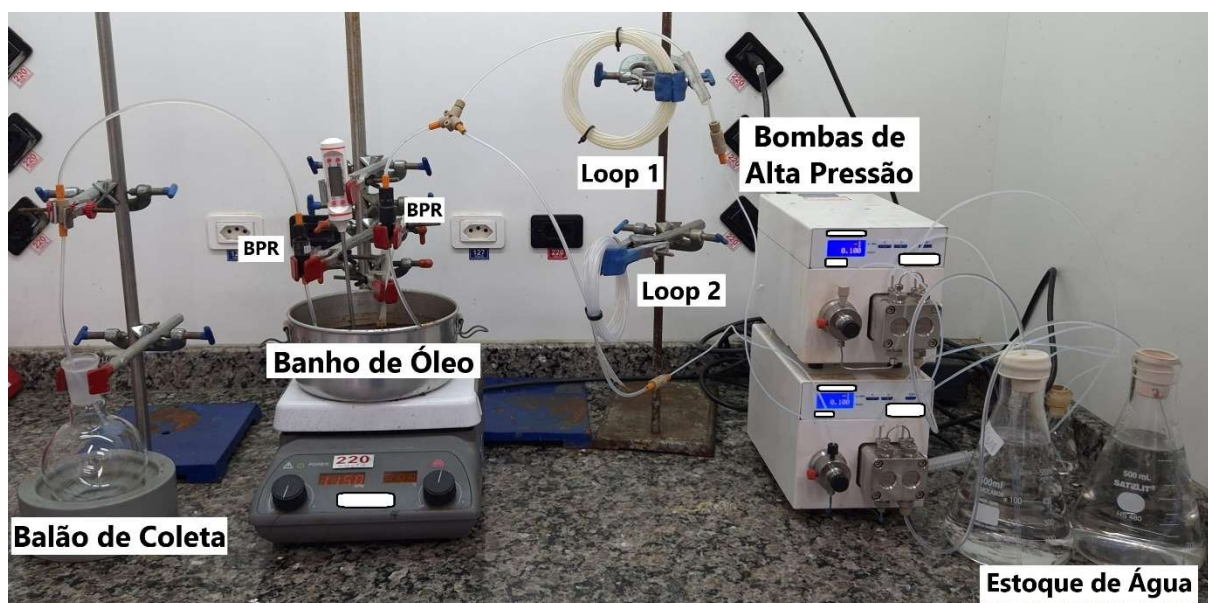
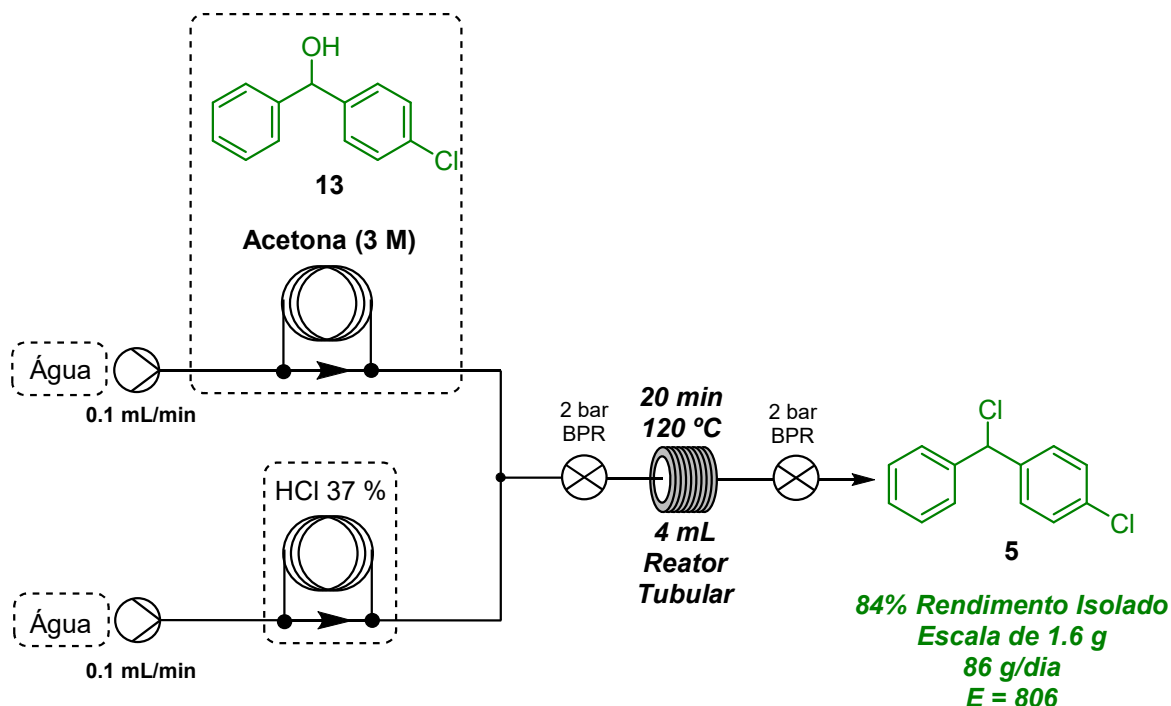


FIGURA 3.18. Setup reacional para a síntese de **5** em regime de fluxo contínuo.

O experimento desta síntese, já em condições de escalonamento (escala de gramas), está representado no ESQUEMA 3.29.



ESQUEMA 3.29. Protocolo do escalonamento da síntese de **5**.

Em uma das bombas foi acoplado um *loop* contendo uma solução do álcool **13** (3 M em acetona), enquanto na segunda bomba foi acoplado um *loop* contendo HCl 37%, com o reator previamente preenchido com HCl 37% e sob aquecimento de 120 °C, a reação foi processada com um fluxo total de 0,2 mL/min (0,1 mL/min de cada bomba) com um tempo de residência de 20 minutos.

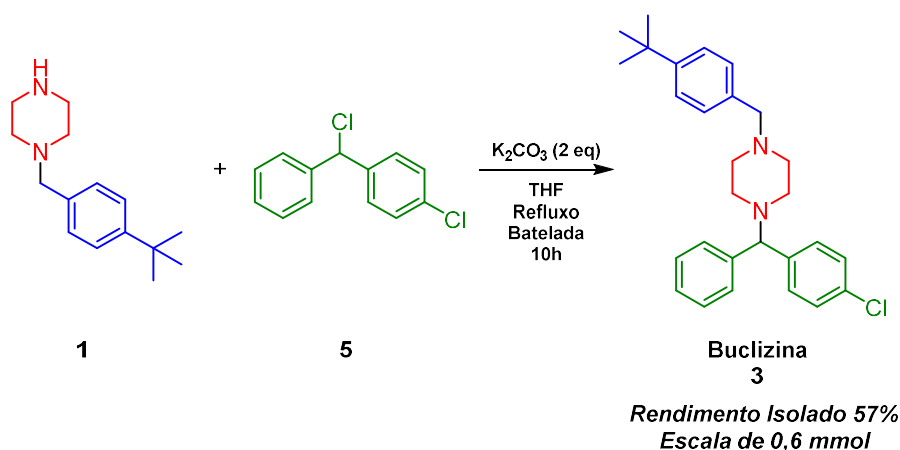
Esta relação entre os fluxos de cada bomba foi ajustada para estabelecer a relação de 4 equivalentes de HCl para o material de partida **13**, garantindo um excesso de acidez e íons cloreto livres para que a substituição ocorra.

O rendimento isolado de **5** foi de 84%, com a obtenção de 1,6 gramas do produto, uma produtividade teórica de 86 g/dia, associada principalmente à alta concentração da solução e ao baixo tempo de residência. Estes mesmos fatores se relacionam com o alto fator  $E = 806$

### 3.8 - Síntese da buclizina (3) em batelada e fluxo.

Inicialmente foi realizado um experimento visando obter a buclizina (3) em condições de batelada. Consultando a literatura recente, reações de substituição nucleofílica envolvendo o cloreto 5 com um anel piperazínico, como o presente no intermediário 1, são processadas em geral com tempos de reação de 8 a 12 h, em refluxo.<sup>147-150</sup>

Realizamos então um experimento em batelada onde uma mistura do intermediário 1 e o cloreto 5 (proporção 1:1) foi mantida em refluxo de THF por 10 h na presença de uma base ( $K_2CO_3$ ). Desta reação foi possível isolar a buclizina (3) com rendimento de 57%.

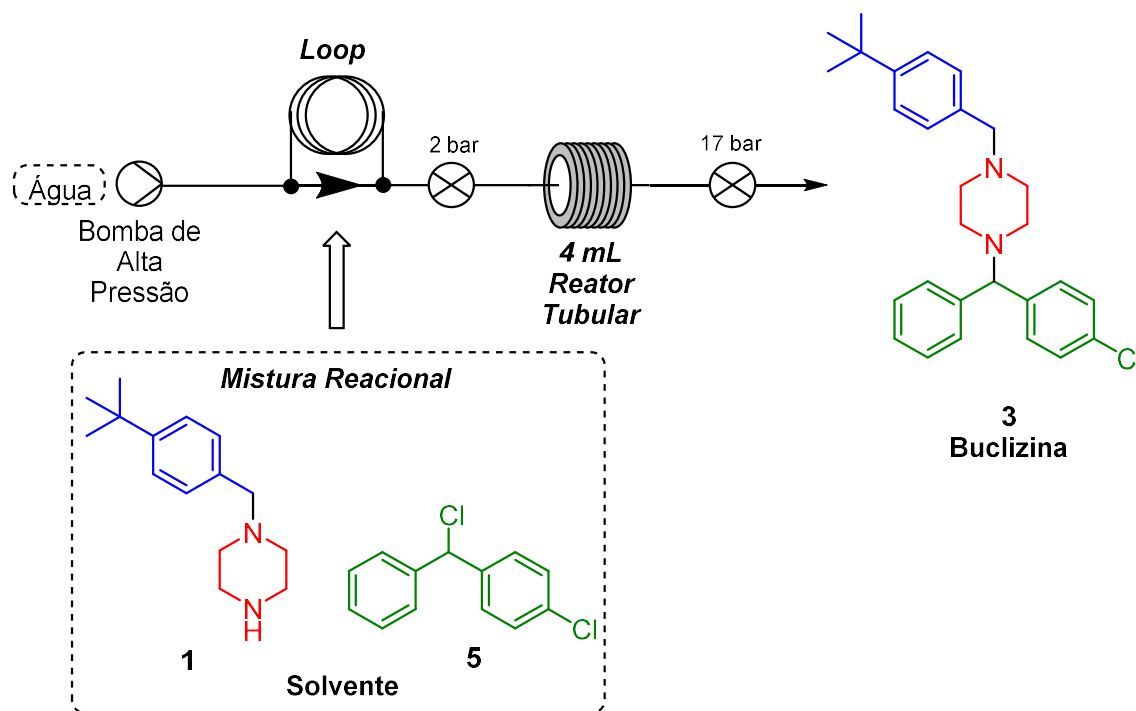


Esquema 3.30. Síntese em batelada da buclizina (3).

Observando este resultado e recentes trabalhos envolvendo moléculas semelhantes em fluxo contínuo,<sup>134</sup> decidiu-se realizar os experimentos seguintes já em regime de fluxo contínuo.

O *setup* utilizado para processar a última etapa da rota sintética está representado no ESQUEMA 3.31. Sua composição é similar ao *setup* utilizado na etapa anterior (FIGURA 3.18) e inicia-se com uma bomba de alta pressão (KNAUER® - P 4.1 S) com a função de realizar o bombeamento de água para empurrar a mistura reacional através do sistema. A mistura reacional preparada

era transferida para um loop de PFA (1/8 OD), o qual era conectado entre a bomba e o reator, constituído do mesmo material, com um volume interno de 4 mL. O reator mantinha sua pressurização através do uso de dois BPR (2 bar na entrada e 17 bar na saída) (FIGURA 3.19).



ESQUEMA 3.31. Esquema geral da síntese da buclizina em regime de fluxo contínuo.

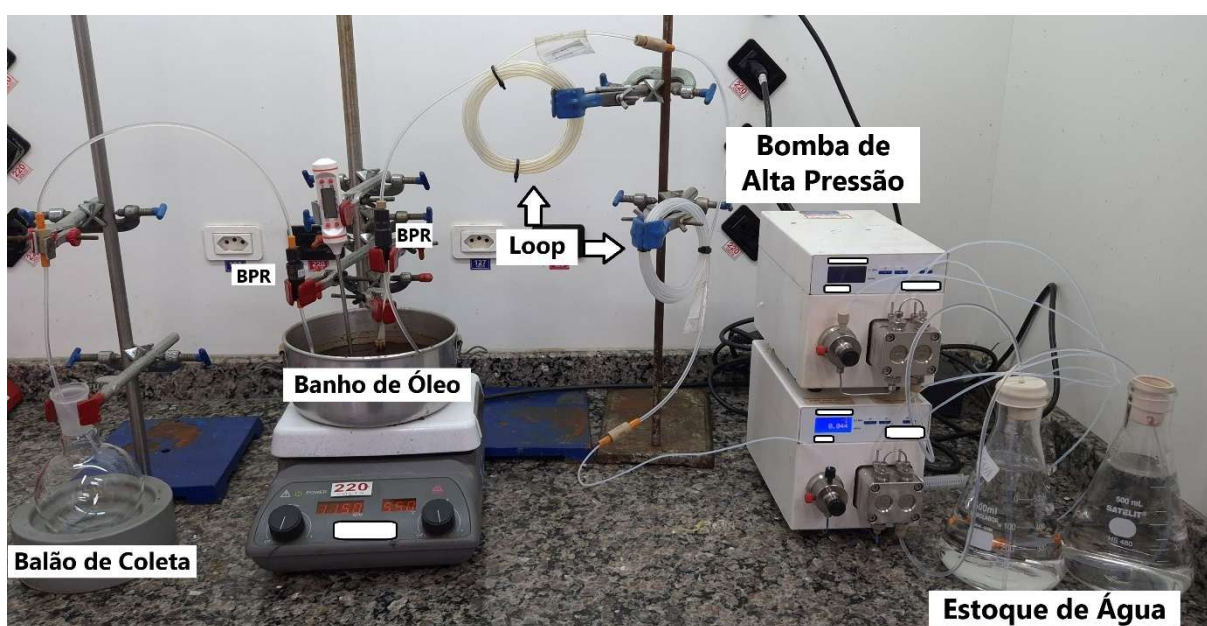


FIGURA 3.19. Setup para a síntese da buclizina em regime de fluxo contínuo.

Os resultados da última etapa estão listados na TABELA 3.6. Neste caso, iniciamos os estudos na escala de 0,4 mmol de **1**, utilizando THF como solvente.<sup>134</sup> Primeiramente processamos a reação sob um aquecimento de 100 °C, com um tempo de residência de 45 minutos, levando a um rendimento de 21% (Entrada 1, TABELA 3.6). Mesmo aumentando o tempo de residência para 45 minutos (Entrada 2, TABELA 3.6), o rendimento se manteve baixo (17%).

TABELA 3.6. Resultados da síntese da buclizina em regime de fluxo contínuo.

Entrada	<b>1</b> (mol/L)	<b>5</b> (equiv)	Solvente	Tempo de Residência (min)	Temperatura (°C)	Rendimento Isolado (%)
1	0.4	1	THF	45	100	21
2	0.4	1	THF	100	100	17
3	0.9	1	THF	240	100	23 <sup>a</sup>
4	0.4	1	THF	60	150	37
5 <sup>b</sup>	0.4	1	THF	60	150	54
6	0.2	2	THF:Acetona (9:1)	90	150	74
7	0.2	2	THF:MeOH (1:1)	90	150	Traços <sup>c</sup>
8	0.4	2	THF:Acetona (9:1)	90	150	89
9 <sup>d</sup>	0.4	2	THF:Acetona (9:1)	90	150	86

a) Problemas de entupimento devido à formação de sólido no reator

b) 1 equivalente de DIPEA

c) Degradação do cloreto devido ao solvente nucleofílico.

d) Experimento de escalonamento – 4 mmol de **1** foram processados

Na sequência foi processada uma reação mais concentrada, na ordem de 0,9 M (Entrada 3, TABELA 3.6), visando favorecer a cinética reacional com o aumento da concentração. Também foi associado um tempo de residência maior, aumentando o tempo de exposição da reação ao calor, porém, o rendimento obtido neste caso foi de 23%. Neste caso, processar a reação mais concentrada acarretou a formação de uma grande massa de sólido dentro do reator, causando o entupimento parcial do regulador de pressão (BPR) de saída, com uma parte deste sólido permanecendo no interior do reator após a passagem da reação, com isso, o uso de concentrações maiores que 0,4 M foi descartado.

Observamos uma leve melhora no rendimento, para 37%, quando processamos a reação a uma temperatura de 150 °C e tempo de residência de 60 minutos (Entrada 4, TABELA 3.6). Na entrada 5 (TABELA 3.6) repetimos a reação anterior, mas agora realizando a adição de uma base (DIPEA, 1 equivalente), visando eliminar possíveis traços de ácido no meio que possam reduzir a nucleofilicidade do intermediário **1**. Neste caso, houve um aumento considerável do rendimento para 54%.

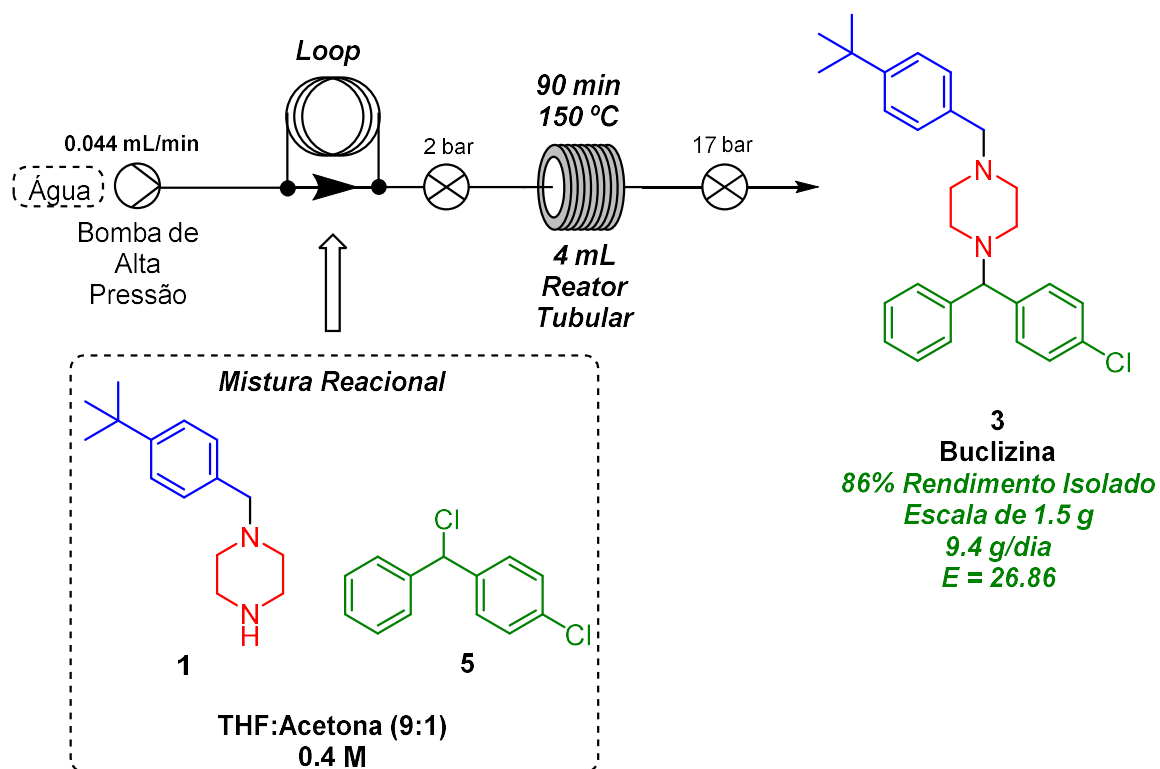
Após este resultado, passamos a avaliar o efeito do solvente na reação buscando rendimentos mais altos. Reações de substituição nucleofílica, sejam elas mais próximas de um mecanismo com formação de carbocátion ou com uma densidade de carga positiva um pouco menos pronunciada, são favorecidas pelo uso de solventes mais polares, pois estes ajudam a estabilizar a densidade de carga positiva que é formada no carbono que está sofrendo a substituição, durante o estado de transição.<sup>151</sup>

Iniciamos esta fase dos estudos mantendo THF como solvente majoritário, devido à baixa solubilidade que foi observada do intermediário **1** em solventes mais polares. Com isso utilizamos este solvente aliado à acetona (9:1 THF:Acetona), uma concentração mais baixa de 0,2 M visando eliminar quaisquer possibilidades de formação de sólidos, e um excesso do composto **5** (2 equivalentes), obtendo um rendimento de 74% com um tempo de residência de 90 minutos (Entrada 6, TABELA 3.6).

Após o bom resultado utilizando um solvente polar aprótico, utilizamos agora um solvente polar prótico, o metanol, na proporção 1:1 com THF observamos apenas traços do produto (Entrada 7, TABELA 3.6) com formação majoritária do produto de substituição nucleofílica com metanol.

Voltamos então ao uso da mistura THF:acetona (9:1), mantendo os 2 equivalentes do composto **5**, agora aumentando a concentração da reação para 0,4 M. Com um tempo de residência de 90 minutos a 150 °C, obtendo um rendimento de 89 % (Entrada 8, TABELA 3.6). Foi realizado então o escalonamento desta

condição reacional, processando 4 mmol do composto **1** (Entrada 9, Tabela 5), obtendo 1,5 g de buclizina isolada com um rendimento de 86% e uma produtividade teórica de 9,4 g/dia (ESQUEMA 3.32).



ESQUEMA 3.32. Protocolo de escalonamento da síntese da buclizina.

## 4 - CONCLUSÃO

Apesar de ser um IFA antigo, a rota sintética da buclizina segue sendo alvo de pesquisas recentes e, neste trabalho, aplicamos uma abordagem que une conceitos fotocatalíticos e eletroquímicos com as tecnologias de síntese em regime de fluxo contínuo para a síntese deste composto.

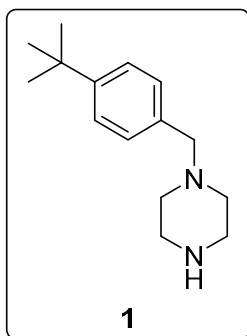
A etapa fotocatalítica, já havia sido explorada anteriormente em nossa equipe na síntese de outro IFA (fentanil) e uma versão modificada desta reação foi aplicada com sucesso à síntese de um precursor (**1**) da buclizina, através de uma reação de aminação redutiva. Com um procedimento contínuo capaz de reduzir o tempo de reação em relação à batelada pela metade (de 6 para 3 horas), somado ao sucesso do escalonamento (escala de gramas), foi demonstrado que sistemas fotocatalíticos possuem um alto potencial para a síntese de esqueletos carbônicos de alto valor agregado através de aminações redutivas realizadas na ausência de hidretos metálicos.

A etapa eletrossintética deste trabalho, reduzindo a 4-clorobenzofenona (**7**) sem a utilização de hidretos, agrega um valor adicional a este trabalho mesmo sendo esta etapa uma readaptação de nossa rota original.

A etapa final de síntese da buclizina, apesar dos precedentes similares da literatura em termos de abordagem sintética (reações), envolveu otimizações de processo ainda não reportadas, em especial, no que diz respeito a escalabilidade e detalhes de processo.

## 5 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 5.1 - Procedimento geral da síntese de **1** em batelada.

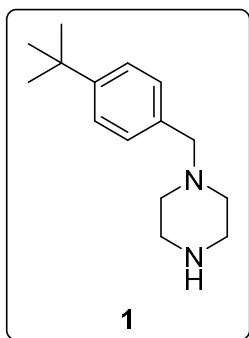


Uma mistura de 4-*tert*-butilbenzaldeído (**12**) (62,0  $\mu$ L, 0,375 mmol), piperazina (**4**) (97,0 mg, 1,125 mmol), [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (2,8 mg, 0,00375 mmol), ácido ascórbico (132,0 mg, 0,75 mmol), ácido 3-mercaptopropiônico (98,0  $\mu$ L, 1,125 mmol) foi adicionada em um tubo de ensaio de 10 mL e dissolvida em 1,5 mL de metanol. A mistura foi desgaseificada (via *freeze pump thaw*), e então irradiada por 6 horas. Após o fim da reação, a mistura foi transferida para um balão e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em éter dietílico e transferido para um funil de extração, onde foram adicionados 30 mL de água destilada. O pH da fase aquosa foi ajustado para 12 através da adição de uma solução de NaOH (4 M). Foi realizada a extração com éter dietílico (3x20 mL) e a fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto (**1**) foi obtido através de coluna cromatográfica de alumina neutra (diclorometano:metanol 5:1), obtendo-se um rendimento isolado de 64% (56 mg, 0,24 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.35-7.33 (d, 2H), 7.23 - 7.21 (d, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.94 - 2.87 (m, 5H), 2.51 - 2.47 (m, 4H), 1.27 (s, 9H).

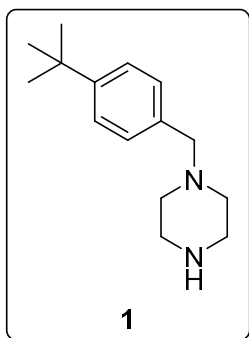
RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  149.9, 134.9, 129.2, 125.4, 62.0, 50.7, 43.9, 34.6, 31.6.<sup>152</sup>

## 5.2 - Procedimento geral da síntese de 1 em fluxo.



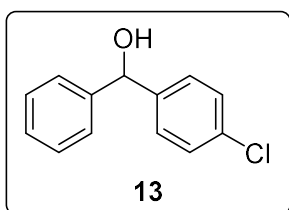
Uma mistura de 4-*tert*-butilbenzaldeído (**12**) (124,0  $\mu\text{L}$ , 0,75 mmol), piperazina (**4**) (194,0 mg, 2,25 mmol),  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (5,6 mg, 0,0075 mmol), ácido ascórbico (132,0 mg, 0,75 mmol), ácido 3-mercaptopropiônico (196,0  $\mu\text{L}$ , 2,25 mmol) foi adicionada em um tubo de ensaio de 10 mL e dissolvida em 3 mL de metanol. A mistura foi desgaseificada (via *freeze pump thaw*) e transferida para um loop de 4 mL (PFA), o qual foi conectado entre a bomba e o fotorreator, a solução reacional foi então bombeada através do sistema reacional. Após a coleta de toda solução reacional, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em éter dietílico e transferido para um funil de extração, onde foram adicionados 30 mL de água destilada. O pH da fase aquosa foi ajustado para 12 através da adição de uma solução de NaOH (4 M). Foi realizada a extração com éter dietílico (3x20 mL) e a fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto (**1**) foi obtido através de coluna cromatográfica de alumina neutra (Diclorometano:Metanol 5:1), obtendo-se um rendimento isolado de 85% (148 mg, 0,64 mmol).

### 5.3 - Procedimento do escalonamento da síntese de **1** em fluxo.



Uma mistura de 4-*tert*-butilbenzaldeído (**12**) (2,06 mL, 12,5 mmol), piperazina (**4**) (3,23 g, 37,5 mmol), [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (93 mg, 0,125 mmol), ácido ascórbico (2,2 g, 12,5 mmol), ácido 3-mercaptopropiônico (3,27 mL, 37,5 mmol) foi adicionada em um balão de 100 mL e dissolvida em 50 mL de metanol. A mistura foi degaseificada (via freeze pump thaw) e conectada a bomba de seringa (a Syrris<sup>®</sup> Asia syringe pump), sendo continuamente bombeada através do sistema reacional. Após a coleta de toda solução reacional, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em éter dietílico e transferido para um funil de extração, onde foram adicionados 150 mL de água destilada. O pH da fase aquosa foi ajustado para 12 através da adição de uma solução de NaOH (4 M). Foi realizada a extração com éter dietílico (3x50 mL) e a fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto (**1**) foi isolado através de coluna cromatográfica de alumina neutra (Diclorometano:Metanol 5:1), obtendo-se um rendimento isolado de 77% (2,237 g, 9,6 mmol).

#### 5.4 - Procedimento geral da síntese de 13 em batelada.

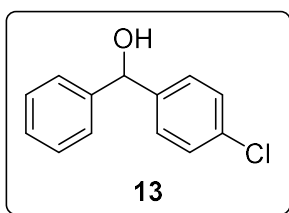


Em um vial de 5 mL, adicionaram-se 4-clorobenzofenona (**7**) (64,8 mg, 0,3 mmol), ácido ascórbico (104,0 mg, 0,6 mmol), ácido 3-mercaptopropionico (52,0  $\mu$ L, 0,6 mmol), cloreto de potássio (44,7 mg, 0,6 mmol) e 3 mL de DMSO. O vial foi então conectado no equipamento IKA<sup>®</sup> Electrasyn 2.0 com 2 eletrodos de carbono. A corrente foi então ajustada para 10 mA por 5 horas e o equipamento foi ligado. Após o fim da reação, a mistura foi diluída em 100 mL de água destilada, o pH ajustado para 10 com a adição de uma solução de NaOH. A mistura foi então extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto (**13**) foi isolado via coluna cromatográfica de sílica flash (hexano/acetato de etila 9:1), obtendo-se um rendimento de 85% (56 mg, 0,257 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35 - 7.23 (m, 9H), 5.75 (s, 1H), 2.36 (s, 1H).

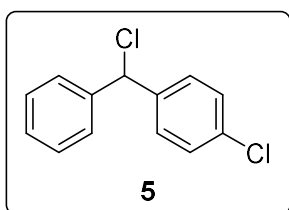
RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143.4, 142.2, 133.3, 128.7, 128.6, 127.9, 127.9, 126.6 (2C 126.58 and 126.56), 75.6.<sup>141</sup>

### 5.5 - Procedimento do escalonamento da síntese de 13 em fluxo.



Em um balão de 100 mL foram adicionados 4-clorobenzofenona (**7**) (1,733 g, 8,0 mmol), ácido ascórbico (1,409 g, 8,0 mmol), ácido 3-mercaptopropiônico (697,0  $\mu$ L, 8 mmol), 1,31 mL de HCl 37% (16,0 mmol) e 80 mL de DMSO. A solução foi então transferida para uma seringa de 100 mL e conectada ao suporte da bomba 1. 20 mL de uma solução de HCl em DMSO (0,2 M) foram adicionados em uma segunda seringa, que foi conectada à bomba 2. O reator foi inicialmente preenchido com a solução de HCl em DMSO (bomba 2), a corrente foi ajustada em 500 mA. Após a estabilização da voltagem, iniciou-se o bombeamento da solução reacional. Após a coleta de todo o conteúdo reacional, foram adicionados 600 mL de água destilada e o pH foi ajustado para 12 a partir da adição de uma solução de NaOH (4 M). A mistura foi então extraída com acetato de etila (3 x 50 mL), a fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto (**13**) foi isolado via coluna cromatográfica de sílica flash (hexano/acetato de etila 9:1), obtendo-se um rendimento de 78% (1,36 g, 6,24 mmol).

## 5.6 - Procedimento da síntese de **5** em batelada.

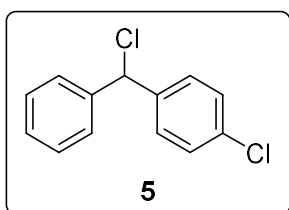


Em um balão de 100 mL adicionaram-se (4-chlorophenyl)(phenyl)metanol (**13**) (1,436 g, 6.59 mmol) e 40 mL de HCl 37%. A mistura foi mantida sob refluxo por 3 horas. Após este tempo, o balão foi resfriado e o ácido foi neutralizado com a adição de NaHCO<sub>3</sub>, por fim, a solução foi extraída com éter dietílico (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente removido sob pressão reduzida, obtendo-se o produto (**5**) puro (confirmado por análise de RMN), com um rendimento isolado de 96% (1,503 g, 6,32 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 -7.27 (m, 9H), 6.07 (s, 1H).

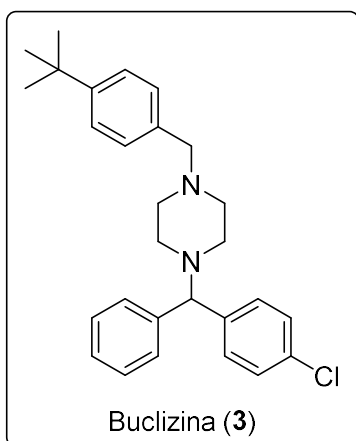
RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.6, 139.7, 134.0, 129.2, 128.8, 128.7 (2C at 128.73 and 128.71), 128.4, 127.7 (2C em 127.74 e 127.72), 63.5. <sup>148</sup>

### 5.7 - Procedimento do escalonamento da síntese de **5** em fluxo.



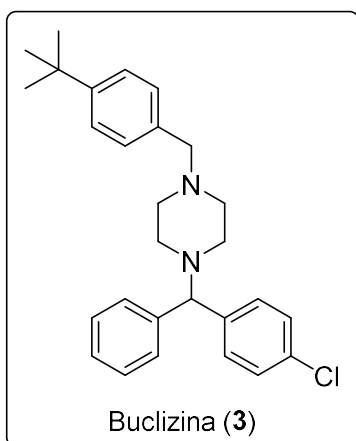
Em um tubo de ensaio de 15 mL, foram adicionados (4-chlorophenyl)(phenyl)metanol (**13**) (1,83 g, 8,37 mmol) e 1,89 mL de acetona. A mistura foi transferida para um loop de 4 mL e conectada entre a primeira bomba e a junta-Y. Outro loop foi preenchido com HCl 37% e conectado entre a segunda bomba e a junta-Y. O reator (4 mL, PFA 1/8 OD) foi previamente preenchido com HCl 37% e a temperatura foi estabilizada em 120 °C. Então, ambas as bombas foram ligadas e a reação foi processada. Após a coleta total da reação em um balão de fundo redondo, o ácido foi neutralizado pela adição de NaHCO<sub>3</sub>, a acetona residual foi removida sob pressão reduzida. A solução aquosa restante no balão foi extraída com éter dietílico (3 x 30 mL), a fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente removido sob pressão reduzida, obtendo-se o produto (**5**) puro (confirmado via análise de RMN) com um rendimento isolado de 84% (1,67, 7,03 mmol).

## 5.8 - Procedimento da síntese da buclizina em batelada



Em um balão de 5 mL, foram adicionados 1-(4-(tert-butyl)benzyl)piperazine (1) (146,0 mg, 0,63 mmol), 1-chloro-4-(chloro(phenyl)methyl)benzene (5) (150,0 mg, 0,63 mmol) e  $K_2CO_3$  (170,0 mg, 1,26 mmol), e dissolvidos em 1,575 mL de THF. A solução foi então mantida sob refluxo por 10 horas. Após o período de reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida, o bruto reacional foi dissolvido em 10 mL de éter dietílico e 10 mL de água destilada. A solução foi extraída com éter dietílico (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com  $Na_2SO_4$  e o solvente removido sob pressão reduzida. A buclizina (3) foi isolada via coluna cromatográfica de sílica flash (hexano/acetato de etila 9:1), obtendo-se um rendimento de 57% (157 mg, 0,36 mmol).

## 5.9 - Procedimento geral da síntese da buclizina em fluxo

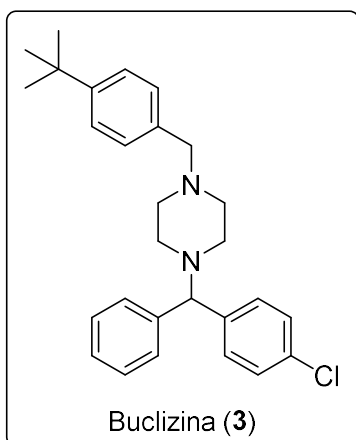


Em um tubo de ensaio de 10 mL foram adicionados 1-(4-(*tert*-butyl)benzyl)piperazine (**1**) (92,0 mg, 0,4 mmol), 1-chloro-4-(chloro(phenyl)methyl)benzene (**5**) (190,0 mg, 0,8 mmol) e dissolvidos em 1 mL de uma mistura de THF/acetona (9/1). A solução foi então transferida para um tubo de PFA de 4 mL, o qual foi conectado entre o reator e a bomba, com o reator previamente pressurizado e aquecido, preenchido com uma mistura THF:acetona (9:1). A bomba foi então ligada, bombeando a reação através do reator, mantendo uma interface de gás nitrogênio entre a solução reacional, a água bombeada e o solvente previamente presente no reator, para evitar problemas de diluição da reação. Após a coleta de toda solução reacional, com um volume de água sendo também coletado após a passagem da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A água remanescente no balão foi extraída com éter dietílico (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente removido sob pressão reduzida. A buclizina (**3**) foi isolada via coluna cromatográfica de sílica flash (hexano/acetato de etila 9:1), obtendo-se um rendimento de 89% (154 mg, 0,356 mmol).

RMN <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 - 7.29 (m, 7H), 7.26 - 7.14 (m, 6H), 4.19 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 8H), 1.29 (s, 9H).

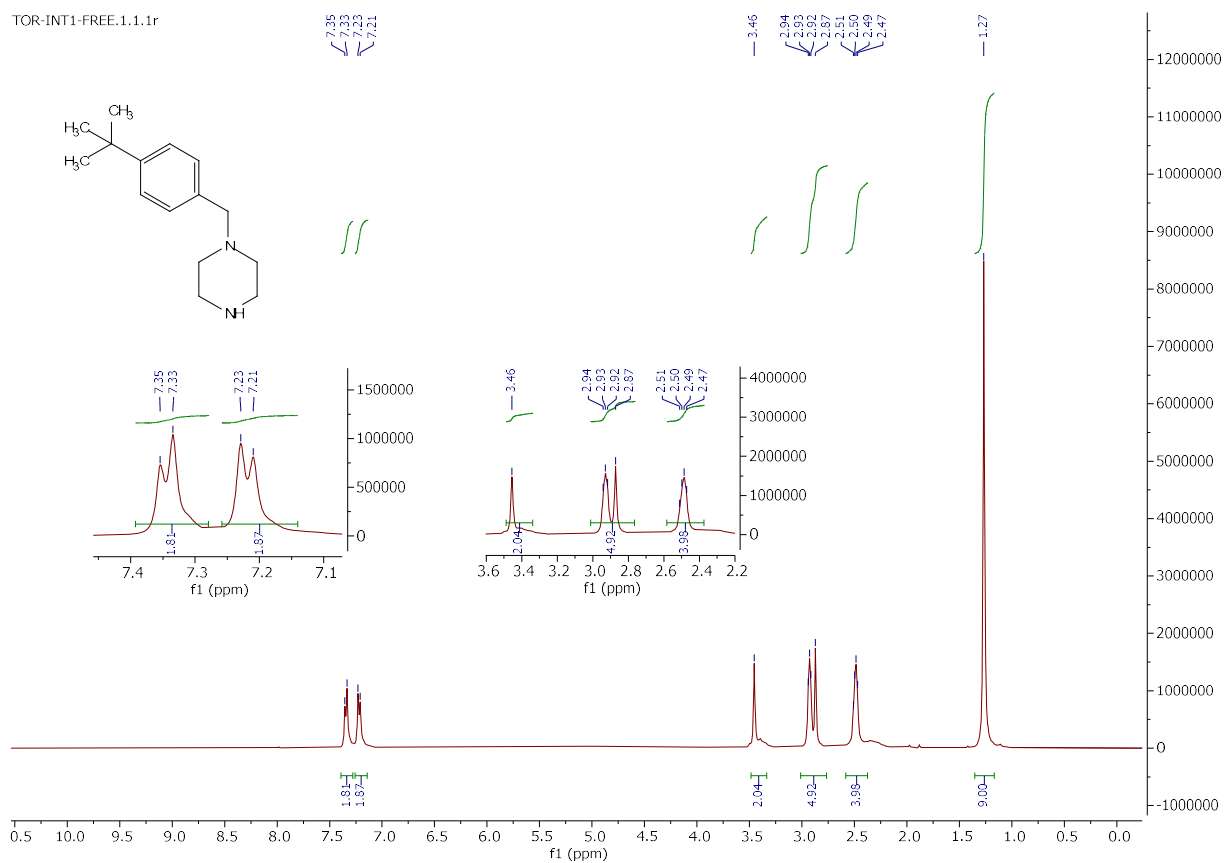
RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.9, 142.2, 141.5, 134.9, 132.5, 129.3, 129.1, 128.6 (3C em 128.63, 128.58, 128.56), 128.0, 127.9, 127.1, 125.1, 75.5, 62.7, 53.3, 51.8, 34.5, 31.4.<sup>133</sup>

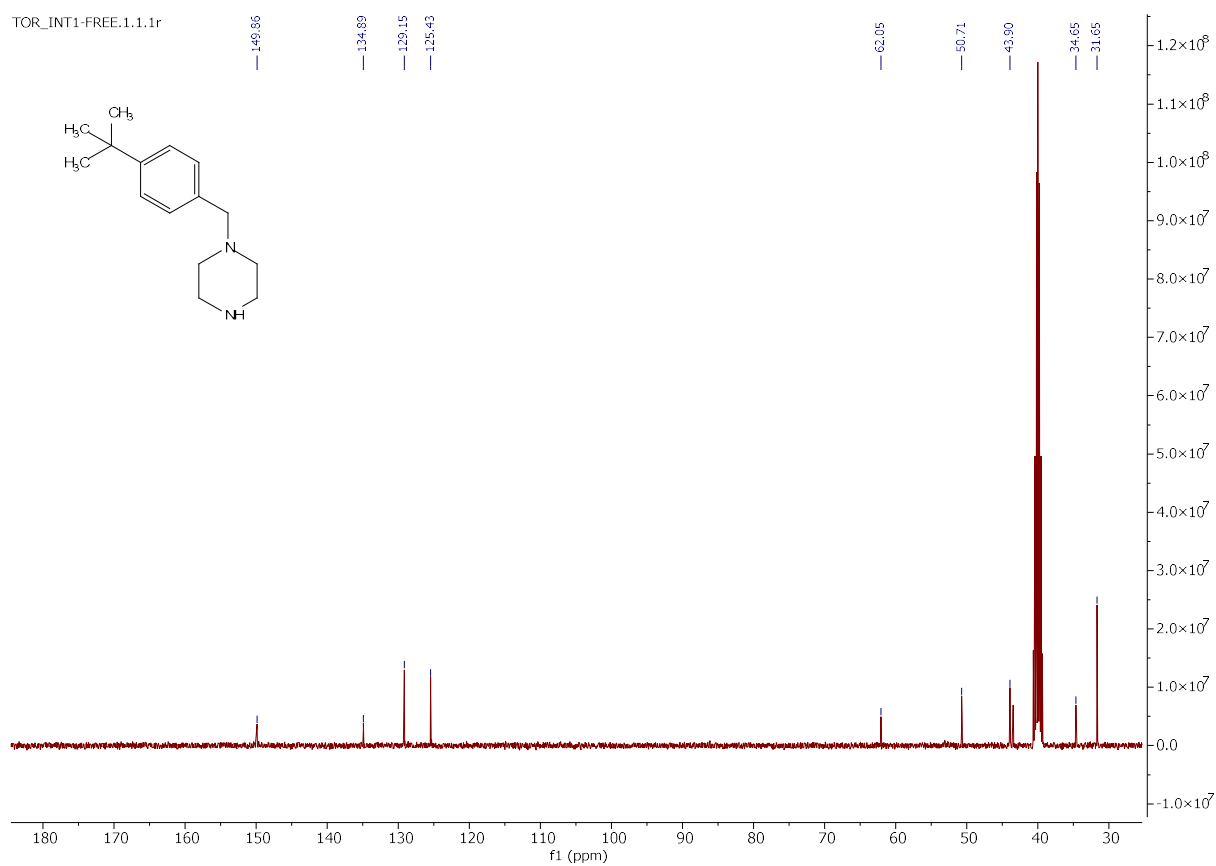
## 5.10 - Procedimento do escalonamento da síntese da buclizina em fluxo



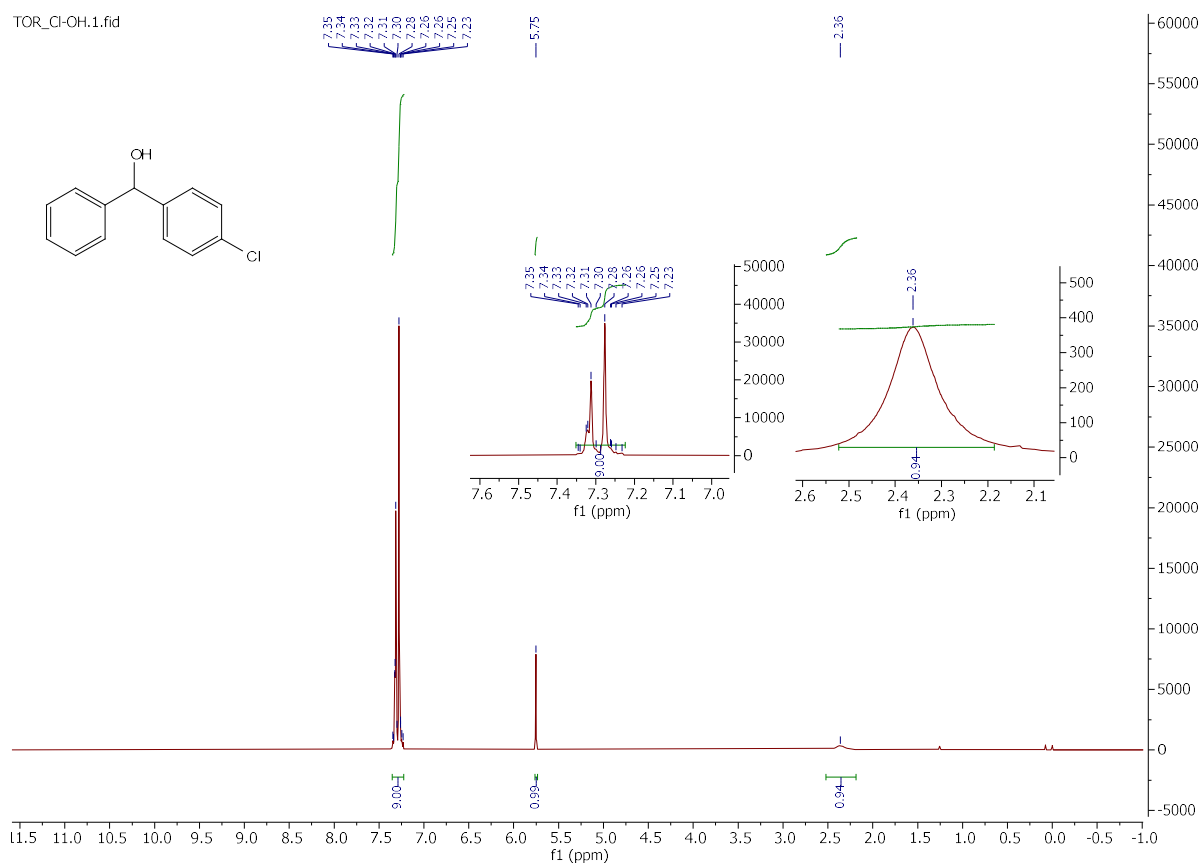
Em um tubo de ensaio de 15 mL foram adicionados 1-(4-(tert-butyl)benzyl)piperazine (**1**) (920,0 mg, 4,0 mmol), 1-chloro-4-(chloro(phenyl)methyl)benzene (**5**) (1,9 g, 8,0 mmol) e dissolvidos em 10 mL de uma mistura de THF/acetona (9/1). A solução foi então transferida para um tubo de PFA de 12 mL, o qual foi conectado entre o reator e a bomba, com o reator previamente pressurizado e aquecido, preenchido com uma mistura THF:acetona (9:1). A bomba foi então ligada, bombeando a reação através do reator, mantendo uma interface de gás nitrogênio entre a solução reacional, a água bombeada e o solvente previamente presente no reator, para evitar problemas de diluição da reação. Após a coleta de toda solução reacional, com um volume de água sendo também coletado após a passagem da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A água remanescente no balão foi extraída com éter dietílico (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente removido sob pressão reduzida. A buclizina (**3**) foi isolada via coluna cromatográfica de sílica flash (hexano/acetato de etila 9:1), obtendo-se um rendimento de 86% (1,5 g, 3,44 mmol)

## 6 - ESPECTROS

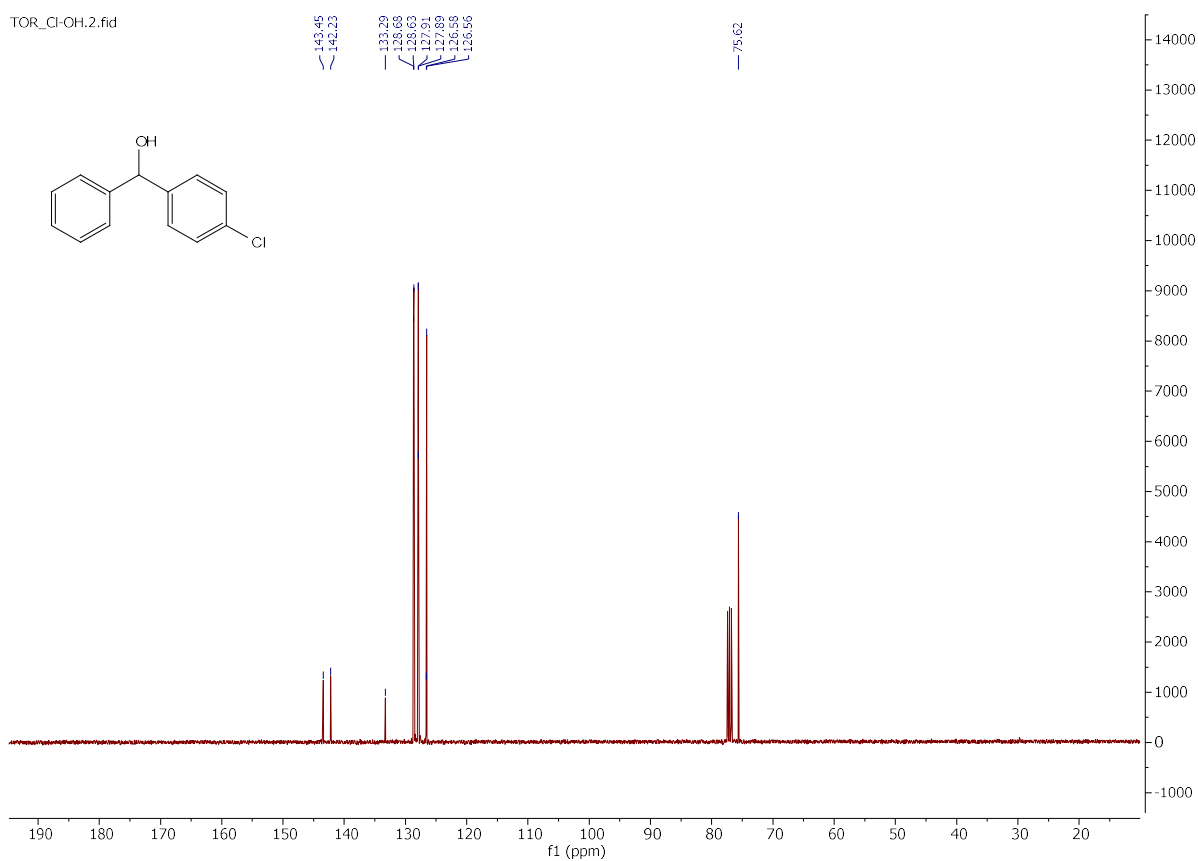
ESPECTRO 6.1. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 1-(4-(tert-butyl)benzyl)piperazine (**1**).



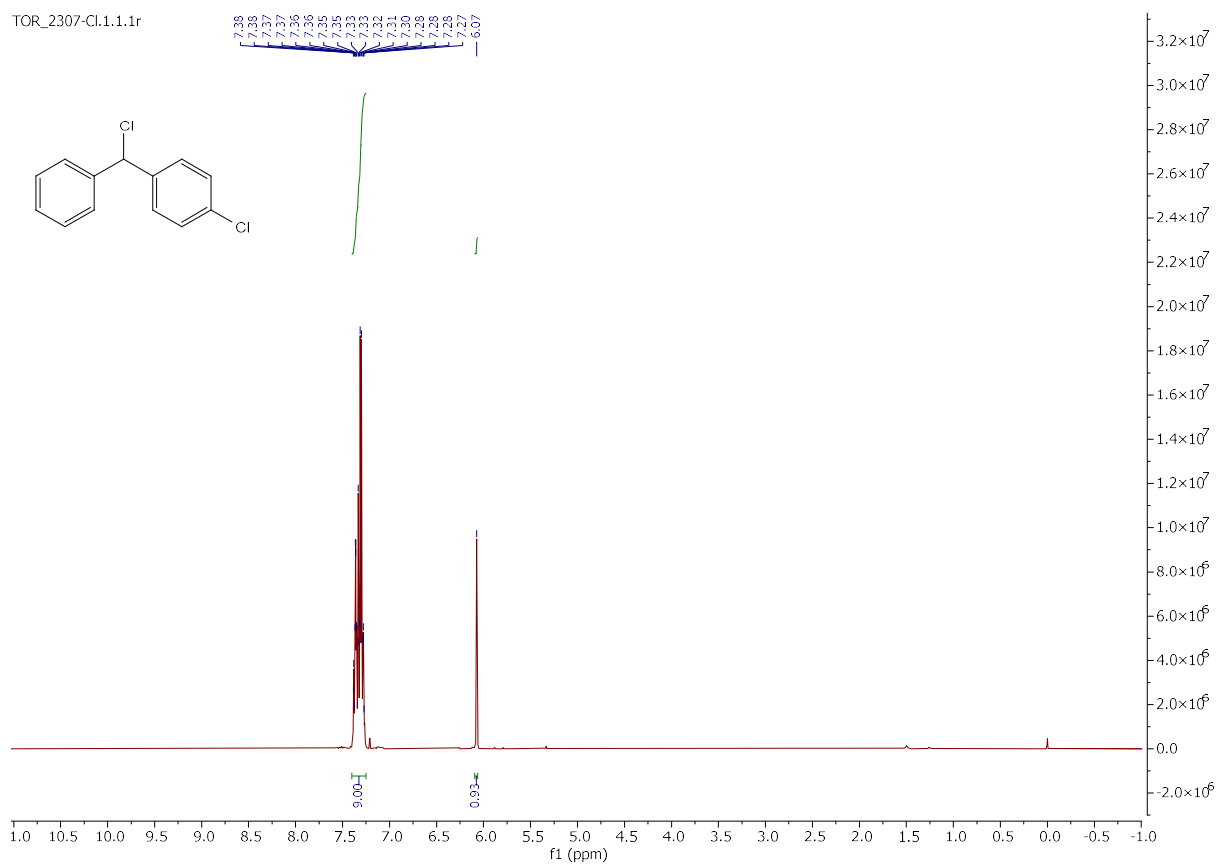
ESPECTRO 6.2. RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 1-(4-(tert-butyl)benzyl)piperazine (**1**).



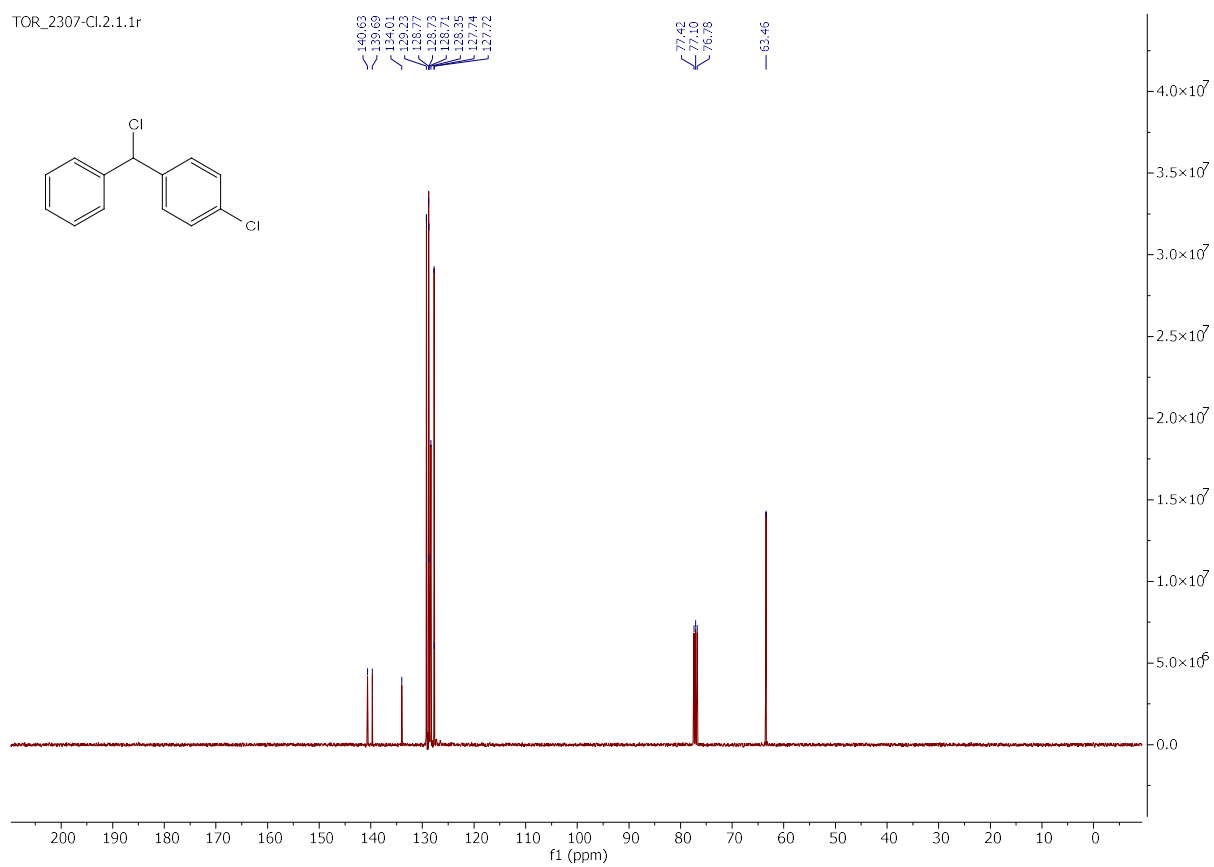
ESPECTRO 6.3. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Clorofórmio-d) de (4-clorofenil)(fenil)metanol  
(13).



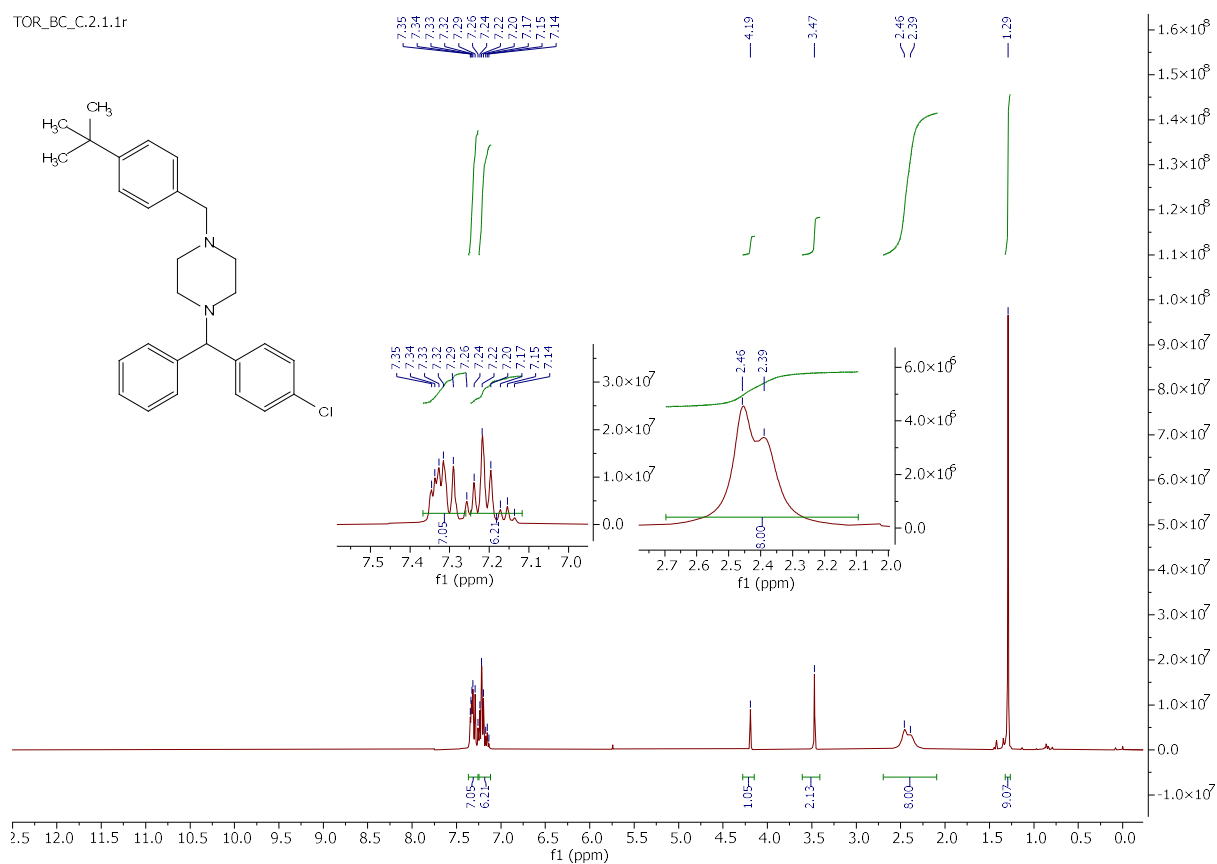
ESPECTRO 6.4. RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, Clorofórmio-d) de (4-chlorophenyl)(phenyl)methanol  
(13).



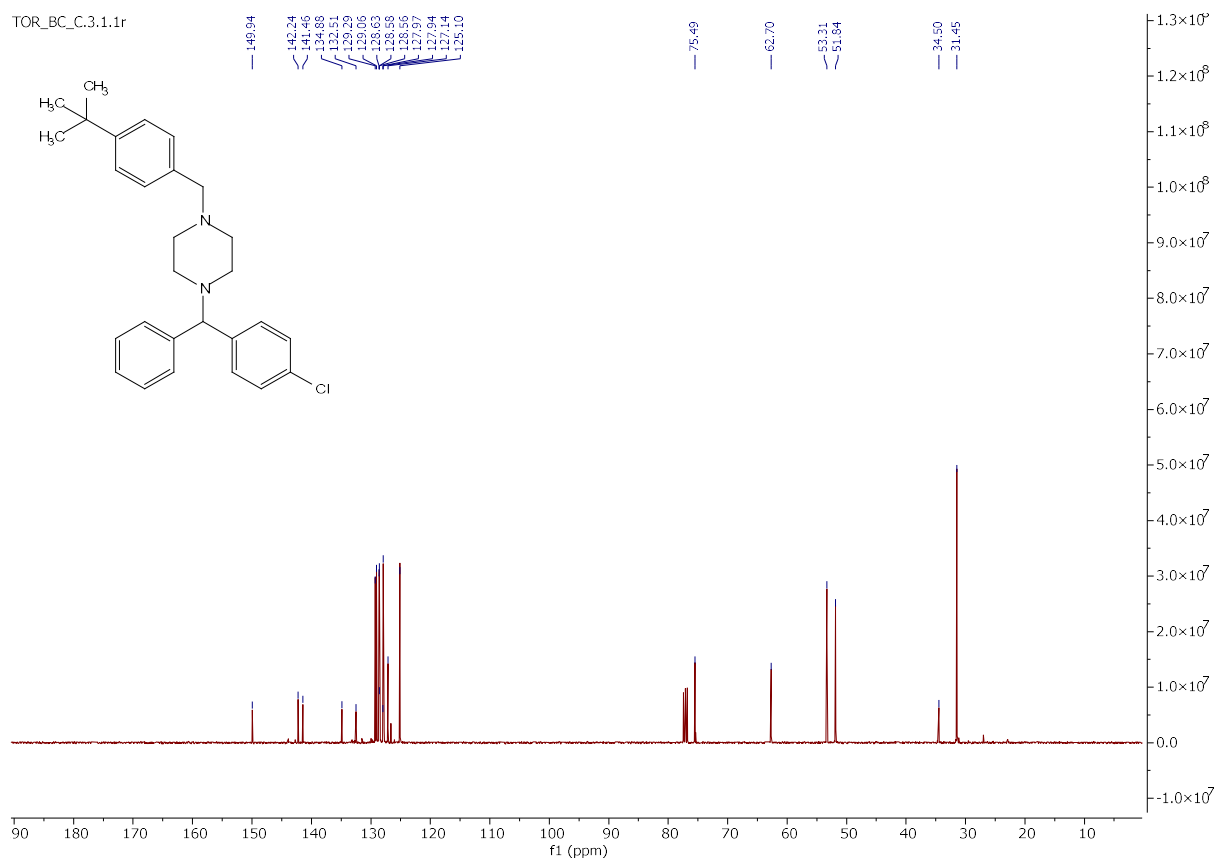
ESPECTRO 6.5. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Clorofórmio-d) de 1-chloro-4  
(chloro(phenyl)methyl)benzene (**5**).



ESPECTRO 6.6. RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, Clorofórmio-d) de 1-cloro-4-(chloro(phenyl)methyl)benzene (5).



ESPECTRO 6.7. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Clorofórmio-d) da buclizina (3).

ESPECTRO 6.8. RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, Clorofórmio-d) da buclizina (3).

## 7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. “Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 359, de 27 de março de 2020”. Diário Oficial da União. 2020.
2. CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS. “Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2019”. Brasília: Anvisa, 2020.
3. CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS. “Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2022”. Brasília: Anvisa, 2023.
4. CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS. “Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2024”. Brasília: Anvisa, 2025.
5. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE INSUMOS FARMACÊUTICOS. “O custo do atraso: Brasil produz apenas 5% dos insumos de medicamentos”. Disponível em: <https://abiquifi.org.br>. Acesso em: 10 fev. 2026.
6. RODRIGUES, P. H. A.; SILVA, R. D. F. C.; KISS, C. “Mudanças recentes e continuidade da dependência tecnológica e econômica na indústria farmacêutica no Brasil”. Cad. Saúde Pública, **38** (Suppl 2), e00104020, 2022.
7. RODRIGUES, P. H. A.; COSTA, R. D. F.; KISS, C. “A evolução recente da indústria farmacêutica brasileira nos limites da subordinação econômica”. Physis: Rev. Saúde Coletiva, **28** (1), e280104, 2018.
8. TONINI, M. D. L.; LOPES, R. O.; DE CASTRO BARBOSA, M. L. “Brazilian national production of active pharmaceutical ingredients: Regulatory and strategic framework”. An. Acad. Bras. Cienc., **95**, e20230321, 2023.
9. SHELDON, R. A. “Green and sustainable manufacture of chemicals from biomass: state of the art”. Green Chem., **16**, p. 954-963, 2014.
10. SHERWOOD, J. “The significance of biomass in a circular economy”. Bioresour. Technol., **300**, 122755, 2020.
11. ALCÁNTARA, A. R.; DOMÍNGUEZ DE MARÍA, P.; LITTLECHILD, J. A.; SCHÜRMAN, M.; SHELDON, R. A.; WOHLGEMUTH, R. “Biocatalysis as key to sustainable industrial chemistry”. ChemSusChem, **15**, e202102709, 2022.
12. SHELDON, R. A.; WOODLEY, J. M. “Role of biocatalysis in sustainable chemistry”. Chem. Rev., **118**, p. 801-838, 2018.
13. TRUPPO, M. D. “Biocatalysis in the pharmaceutical industry: The need for speed”. ACS Med. Chem. Lett., **8** (5), p. 476-480, 2017.
14. CORRÊA, A. G.; ZUIN, V. G.; FERREIRA, V. F.; VAZQUEZ, P. G. “Green chemistry in Brazil”. Pure Appl. Chem., **85** (8), p. 1643-1653, 2013.
15. HAYES, H. L. D.; MALLIA, C. J. “Continuous flow chemistry with solids: A review”. Org. Process Res. Dev., **28**, p. 364-398, 2024.

16. HUGHES, D. L. "Highlights of the recent patent literature: Continuous chemistry in the pharmaceutical industry". *Org. Process Res. Dev.*, **28**, p. 487-495, 2024
17. FENG, K. B.; ZHU, Y. Y.; GU, S. X.; LONG, J.; WANG, H. F. "Typical cases of continuous flow chemistry in pharmaceutical synthesis in 2023–2024". *Asian J. Org. Chem.*, **14**, e202500132, 2025.
18. NOLAN, L. J.; KING, S. J.; WHARRY, S.; MOODY, T. S.; SMYTH, M. "A pharma perspective on sustainability advantages through adoption of continuous flow". *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.*, **46**, 100886, 2024.
19. DE CASTRO, P. P.; BATISTA, G. M. F.; AMARANTE, G. W.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. "Recent advances in the multistep continuous preparation of APIs and fine chemicals". *Curr. Top. Med. Chem.*, **23** (11), p. 981-1002, 2023.
20. VIJAYA BHASKAR, K.; RASHED, M.; SUBRAHMANYA BHAT, K.; LEE, J.; KIM, K. H.; BURUGA, K. "A continuous flow microreactor as a practical tool for the synthesis of active pharmaceutical ingredients". *Process Saf. Environ. Prot.*, **184**, p. 1162-1174, 2024.
21. BURCHAM, C. L.; FLORENCE, A. J.; JOHNSON, M. D. "Continuous manufacturing in pharmaceutical process development and manufacturing". *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.*, **9**, p. 253-281, 2018.
22. MALET-SANZ, L.; SUSANNE, F. "Continuous flow synthesis. A pharma perspective". *J. Med. Chem.*, **55**, p. 329-343, 2012.
23. DOMOKOS, A.; NAGY, B.; SZILÁGYI, B.; MAROSI, G.; NAGY, Z. K. "Integrated continuous pharmaceutical technologies - A review". *Org. Process Res. Dev.*, **25**, p. 721-739, 2021.
24. BLOEMENDAL, V. R. L. J.; JANSSEN, M. A. C. H.; VAN HEST, J. C. M.; RUTJES, F. P. J. T. "Continuous one-flow multi-step synthesis of active pharmaceutical ingredients". *React. Chem. Eng.*, **5**, p. 1187-1203, 2020.
25. CHATTERJEE, S.; GUIDI, M.; SEEBERGER, P. H.; GILMORE, K. "Automated radial synthesis of organic molecules". *Nature*, **579**, p. 379-384, 2020.
26. PLUTSCHACK, M. B.; PIEBER, B.; GILMORE, K.; SEEBERGER, P. H. "The hitchhiker's guide to flow chemistry". *Chem. Rev.*, **117**, p. 11796-11893, 2017.
27. SPENNACCHIO, M.; NATHO, P.; ANDRESINI, M.; COLELLA, M. "Continuous flow generation of highly reactive organometallic intermediates: A recent update". *J. Flow Chem.*, **14**, p. 53-76, 2024.
28. ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. "Transformando nosso mundo: A Agenda 2030 para o desenvolvimento sustentável". Nações Unidas Brasil. 2015. Disponível em: <https://brasil.un.org>. Acesso em: 10 fev. 2026.
29. DARVAS, F.; DORMÁN, G.; HESSEL, V.; LEY, S. V. **Flow chemistry: Volume 2: Applications**. Berlin: De Gruyter, 2021.

30. DARVAS, F.; DORMÁN, G.; HESSEL, V.; LEY, S. V. **Flow chemistry - Fundamentals**. 2. ed. Berlin: De Gruyter, Vol. 1, 2021.
31. DE SOUZA, A. A. N.; PAEZ, E. B. A.; DE ASSIS, F. F.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. "Improved synthesis of bioactive molecules through flow chemistry". In: **Topics in Medicinal Chemistry**. Springer, Vol. 38, p. 317-371, 2021.
32. HONE, C. A.; KAPPE, C. O. "Towards the standardization of flow chemistry protocols for organic reactions". *Chemistry-Methods*, **1** (11), p. 454-467, 2021.
33. CAPALDO, L.; WEN, Z.; NOËL, T. "A field guide to flow chemistry for synthetic organic chemists". *Chem. Sci.*, **14**, p. 4230-4247, 2023.
34. PARVEEN, F.; MORRIS, H. J.; WEST, H.; SLATER, A. G. "Continuous flow synthesis of meso-substituted porphyrins with inline UV-Vis analysis". *J. Flow Chem.*, **14** (1), p. 77-88, 2024.
35. SYRRIS. "Asia Syringe Pump". Disponível em: <https://www.syrris.com/>. Acesso em: 10 fev. 2026.
36. KNAUER. "High Pressure Pumps". Disponível em: <https://www.knauer.net/>. Acesso em: 10 fev. 2026.
37. NEW ERA PUMP SYSTEMS, INC. "Precise Programmable Syringe Pumps". Disponível em: <https://www.syringepump.com/>. Acesso em: 10 fev. 2026.
38. DE SOUZA, J. M.; BROCKSOM, T. J.; MCQUADE, D. T.; DE OLIVEIRA, K. T. "Continuous endoperoxidation of conjugated dienes and subsequent rearrangements leading to C-H oxidized synthons". *J. Org. Chem.*, **83** (15), p. 7574-7585, 2018.
39. AGUILLÓN, A. R.; LEÃO, R. A. C.; DE OLIVEIRA, K. T.; BROCKSOM, T. J.; MIRANDA, L. S. M.; DE SOUZA, R. O. M. A. "Process intensification for obtaining a cannabidiol intermediate by photo-oxygenation of limonene under continuous-flow conditions". *Org. Process Res. Dev.*, **24** (10), p. 2017-2024, 2020.
40. BRAGA, F. C.; RAMOS, T. O.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. "Synthesis of fentanyl under continuous photoflow conditions". *Org. Lett.*, **24** (45), p. 8331-8336, 2022.
41. DE OLIVEIRA, K. T.; BRAGA, F. C.; DA SILVA, F. L. N.; RAMOS, T. O.; ROSA, J. G. H.; ARAUJO, É. A.; JUNIOR, N. F. C.; WENDLER, E. P.; BEATRIZ, A.; DE SOUZA, R. O. M. A.; BROCKSOM, T. J. "Batch and continuous flow total synthesis of cannabidiol". *Chem. Asian J.*, **19**, e202400689, 2024.
42. ROSA, G. H. S.; SANTOS, T. I. S.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. "Diverse continuous photooxygenation reactions of (+) and (-)- $\alpha$ -pinenes to the corresponding pinocarvones or trans-pinocarveols". *React. Chem. Eng.*, **8** (4), p. 792-801, 2023.
43. FRANCO, M. S.; SILVA, R. C.; ROSA, G. H. S.; FLORES, L. M.; DE OLIVEIRA, K. T.; DE ASSIS, F. F. "Synthesis of the brivaracetam employing asymmetric photocatalysis and continuous flow conditions". *ACS Omega*, **8** (25), p. 22593-22603, 2023.

44. SYRRIS. “Asia Heater”. Disponível em: <https://www.syrris.com/>. Acesso em: 10 fev. 2026.
45. SYRRIS. “Asia Photochemistry System”. Disponível em: <https://www.syrris.com/>. Acesso em: 10 fev. 2026.
46. HATTORI, T.; MATSUNAGA, Y.; YAMAMOTO, H. “Additive-free peptide synthesis using pentafluorophenyl esters as the sequence oligopeptide synthesis via a flow reaction”. *Org. Process Res. Dev.*, **29** (11), p. 2815-2822, 2025.
47. KOBAYASHI, K.; OKA, N.; KOUMURA, N. “Continuous flow conversion of primary amides to amines: Dual functionality of trichloroacetonitrile in sequential dehydration and selective hydrogenation”. *Org. Process Res. Dev.*, **29** (11), p. 2846–2853, 2025.
48. ZHAO, H.; XIAO, X.; HAO, R.; CHEN, D.; KE, J.; LIU, M.; WAN, L.; CHEN, F. “Continuous-flow synthesis of prenyl chloride on-demand through surface-mediated hydrochlorination”. *J. Flow Chem.*, **15** (1), p. 13-22, 2025.
49. MINUTO, F.; BASSO, A.; BAUMANN, M. “Expedited access to  $\beta$ -lactams via a telescoped three-component Staudinger reaction in flow”. *J. Flow Chem.*, **14** (4), p. 261-268, 2024.
50. MAI, Q.; DEDIEU, P.; LESCOT, C. “Gas-liquid flow set up for Pd-catalyzed aminocarbonylation with CO generated from CO<sub>2</sub>, towards radiolabeling application”. *J. Flow Chem.*, **15** (2), p. 101-111, 2025.
51. MOSER, D.; BOEHM, J.; CORREIA, L.; SORITZ, S.; NEUGEBAUER, P.; KIRSCHNECK, D.; PÖCHLAUER, P.; GRUBER-WOELFLER, H. “A continuous manufacturing line generating organozinc species in flow: Enhancing the Simmons-Smith reaction including post-reaction processing”. *Org. Process Res. Dev.*, **29** (9), p. 2361–2369, 2025.
52. LI, L.; YE, X.; LIU, H.; LU, R.; TANG, B.; ZHANG, S. “Multistep continuous heterogeneous synthesis of C.I. Reactive Red 195 and safety evaluation of the continuous diazotization process”. *Org. Process Res. Dev.*, **29** (4), p. 2132–2143, 2025.
53. ROY SARKAR, S.; YADAV, G. D. “Safe continuous flow synthesis of the Grignard reagent and flusilazole intermediate via a dual-column microreactor system”. *Org. Process Res. Dev.*, **29** (12), p. 3079–3089, 2025.
54. ALFANO, A. I.; BARONE, S.; BRINDISI, M. “Flow chemistry for flowing cross-couplings: A concise overview”. *Org. Process Res. Dev.*, **29** (2), p. 281-298, 2025.
55. MOLNÁR, M.; FÓDI, T.; TATAI, J.; KUN, V.; BALÁZS, B.; GÁTI, T.; DARGÓ, G.; NYERGES, M. “Continuous flow for the photochemical synthesis of 3-substituted quinolines”. *Org. Process Res. Dev.*, **29** (5), p. 1950-1959, 2025.
56. HEWITT, P.; DUNLAP, J. H.; VARSHNEY, V.; BALDWIN, L. A.; SIMONE, D. L. “Scaling helicene synthesis via photochemical oxidation — A comparison between batch and flow reactors”. *Org. Process Res. Dev.*, **29** (6), p. 2045-2053, 2025.

57. QI, Y.; GU, C. C.; XU, H. X.; TAO, Y. H.; WANG, X. "An ultrafast production of imidazoles at low temperature with a 3D-printed microflow reactor". *Org. Process Res. Dev.*, 29 (7), p. 2210-2218, 2025.
58. DHOTRE, K.; PATIL, C. R.; TARADE, K. P.; MARKANDEYA, N.; PATHAK, A.; BHONGALE, S. S.; KAMBLE, S. P. "An efficient continuous catalytic process for production of Bisphenol A". *Org. Process Res. Dev.*, 29 (10), p. 2530-2543, 2025.
59. YU, Z.; ZHANG, Y.; WU, J.; LI, Y.; WEI, X.; LI, P.; ZHOU, J. "A high yield continuous-flow nitration process for the synthesis of 5-nitro-2-(propylthio)pyrimidine-4,6-diol". *Org. Process Res. Dev.*, 29 (11), p. 2912-2920, 2025.
60. LÉVESQUE, F.; SEEBERGER, P. H. "Continuous-flow synthesis of the anti-malaria drug Artemisinin". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51 (7), p. 1706-1709, 2012.
61. KOPETZKI, D.; LÉVESQUE, F.; SEEBERGER, P. H. "A continuous-flow process for the synthesis of Artemisinin". *Chem. Eur. J.*, 19 (17), p. 5450-5456, 2013.
62. GUTMANN, B.; CANTILLO, D.; KAPPE, C. O. "Continuous-flow technology - A tool for the safe manufacturing of active pharmaceutical ingredients". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 54 (23), p. 6688-6728, 2015.
63. AGUIAR, R. M.; LEÃO, R. A. C.; MATA, A.; CANTILLO, D.; KAPPE, C. O.; MIRANDA, L. S. M.; DE SOUZA, R. O. M. A. "Continuous-flow protocol for the synthesis of enantiomerically pure intermediates of anti epilepsy and anti tuberculosis active pharmaceutical ingredients". *Org. Biomol. Chem.*, 17 (6), p. 1471-1478, 2019.
64. CHEN, J. L.; HU, J. Y.; WANG, Q. F.; GE, P.; WANG, Q. H.; LOU, Z. S. "Multistep synthesis of Paracetamol in continuous flow". *Pharm. Fronts*, 5 (3), e2023003, 2023.
65. GAO, T.; ZHAO, J.; SUN, H.; LI, J.; MA, C.; MENG, Q. "Continuous flow synthesis of Esomeprazole via asymmetric sulfoxidation". *Org. Process Res. Dev.*, 28 (2), p. 543-550, 2024.
66. DE OLIVEIRA, K. T.; MILLER, L. Z.; MCQUADE, D. T. "Exploiting photooxygenations mediated by porphyrinoid photocatalysts under continuous flow conditions". *RSC Adv.*, 6 (16), p. 12717-12725, 2016.
67. ZHANG, P.; WEERANOPPANANT, N.; THOMAS, D. A.; TAHARA, K.; STELZER, T.; RUSSELL, M. G.; O'MAHONY, M.; MYERSON, A. S.; LIN, H.; KELLY, L. P.; JENSEN, K. F.; JAMISON, T. F.; DAI, C.; CUI, Y.; BRIGGS, N.; BEINGESSNER, R. L.; ADAMO, A. "Advanced continuous flow platform for on-demand pharmaceutical manufacturing". *Chem. Eur. J.*, 24 (11), p. 2767-2775, 2018.
68. BAUMANN, M.; MOODY, T. S.; SMYTH, M.; WHARRY, S. "A perspective on continuous flow chemistry in the pharmaceutical industry". *Org. Process Res. Dev.*, 24 (10), p. 1802-1813, 2020.
69. BAUMANN, M.; BAXENDALE, I. R. "The synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs) using continuous flow chemistry". *Beilstein J. Org. Chem.*, 11, p. 1194-1219, 2015.

70. MARTINS, G. M.; BRAGA, F. C.; DE CASTRO, P. P.; BROCKSON, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. "Continuous flow reactions in the preparation of active pharmaceutical ingredients and fine chemicals". *Chem. Commun.*, 60 (24), p. 3317-3335, 2024.
71. DE SOUZA, J. M.; GALAVERNA, R.; DE SOUZA, A. A. N.; BROCKSON, T. J.; PASTRE, J. C.; DE SOUZA, R. O. M. A.; DE OLIVEIRA, K. T. "Impact of continuous flow chemistry in the synthesis of natural products and active pharmaceutical ingredients". *An. Acad. Bras. Cienc.*, 90 (1), p. 1131-1174, 2018.
72. YU, J.; LIU, J.; LI, C.; HUANG, J.; ZHU, Y.; YOU, H. "Recent advances and applications in high-throughput continuous flow". *Chem. Commun.*, 60, p. 452-468, 2024.
73. FANELLI, F.; PARISI, G.; DEGENNARO, L.; LUISI, R. "Contribution of microreactor technology and flow chemistry to the development of green and sustainable synthesis". *Beilstein J. Org. Chem.*, 13, p. 520-542, 2017.
74. PANDEY, R.; AKWI, F.; WATTS, P. "Continuous flow enabled synthesis of multiresistant drug Clofazimine". *Org. Process Res. Dev.*, 28 (11), p. 4105-4112, 2024.
75. MURBACH-OLIVEIRA, G.; AKTURK, I.; NAGY, Z.; THOMPSON, D. H. "Process development and kinetic analysis in the green synthesis of Lomustine". *Org. Process Res. Dev.*, 28 (5), p. 1820-1830, 2024.
76. WANG, C.; XUAN, B.; HUANG, C.; YAO, J.; WU, C.; SUN, T. "Optimization and scale-up of a continuous flow synthesis of Dapagliflozin". *Org. Process Res. Dev.*, 27 (8), p. 1450-1458, 2023.
77. MARTINS, G. M.; MAGALHÃES, M. F. A.; BROCKSON, T. J.; BAGNATO, V. S.; DE OLIVEIRA, K. T. "Scaled up and telescoped synthesis of Propofol under continuous-flow conditions". *J. Flow Chem.*, 12 (3), p. 341-350, 2022.
78. FRANÇA, A. S.; LEÃO, R. A. C.; DE SOUZA, R. O. M. A. "Two step continuous-flow synthesis of Benzocaine". *J. Flow Chem.*, 10 (3), p. 623-629, 2020.
79. ADAMO, A.; BEINGESSNER, R. L.; BEHNAM, M.; CHEN, J.; JAMISON, T. F.; JENSEN, K. F.; MONBALIU, J. C. M.; MYERSON, A. S.; REVALOR, E. M.; SNEAD, D. R.; STELZER, T.; WEERANOPPANANT, N.; WONG, S. Y.; ZHANG, P. "On-demand continuous-flow production of pharmaceuticals in a compact, reconfigurable system". *Science*, 352 (6281), p. 61-67, 2016.
80. WU, Y.; KIM, D.; TEETS, T. S. "Photophysical properties and redox potentials of photosensitizers for organic photoredox transformations". *Synlett*, 33 (12), p. 1150-1160, 2022.
81. DEDINAS, J. "Photoreduction of benzophenone in benzene. I. Mechanism of secondary reactions". *J. Phys. Chem.*, 75 (2), p. 181-186, 1971.
82. PITTS, J. N.; LETSINGER, R. L.; TAYLOR, R. P.; PATTERSON, J. M.; RECKTENWALD, G.; MARTIN, R. B. "Photochemical reactions of benzophenone in alcohols". *J. Am. Chem. Soc.*, 81 (5), p. 1068-1077, 1959.

83. MARZO, L.; PAGIRE, S. K.; REISER, O.; KÖNIG, B. "Visible-light photocatalysis: Does it make a difference in organic synthesis?". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57 (32), p. 10034-10072, 2018.
84. ROTH, H. G.; ROMERO, N. A.; NICEWICZ, D. A. "Experimental and calculated electrochemical potentials of common organic molecules for applications to single-electron redox chemistry". *Synlett*, 27 (5), p. 714-723, 2016.
85. BALZANI, V.; BERGAMINI, G.; CAMPAGNA, S.; PUNTORIERO, F. "Photochemistry and photophysics of coordination compounds: Overview and general concepts". *Top. Curr. Chem.*, 280, p. 1-36, 2007.
86. PRIER, C. K.; RANKIC, D. A.; MACMILLAN, D. W. C. "Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: Applications in organic synthesis". *Chem. Rev.*, 113 (7), p. 5322-5363, 2013.
87. RALPH, M.; NG, S.; BOOKER-MILBURN, K. I. "Short flow-photocatalysis enabled synthesis of the cytotoxic lactone (+)-goniofufurone". *Org. Lett.*, 18 (5), p. 968-971, 2016.
88. COLE, K. P.; JAWORSKI, J. N.; KAPPE, C. O.; KOBAYASHI, S.; MAGUIRE, A. R.; O'KEARNEY-MCMULLAN, A.; PESTI, J. A. "Flow chemistry and continuous processing: More mainstream than ever!". *Org. Process Res. Dev.*, 28 (5), p. 1269-1271, 2024.
89. TURCONI, J.; GRIOLET, F.; GUEVEL, R.; ODDON, G.; VILLA, R.; GEATTI, A.; HVALA, M.; ROSSEN, K.; GÖLLER, R.; BURGARD, A. "Semisynthetic Artemisinin, the chemical path to industrial production". *Org. Process Res. Dev.*, 18 (3), p. 417-422, 2014.
90. ZHAO, L.; ZHU, Y.; JIA, H.; HAN, Y.; ZHENG, X.; WANG, M.; FENG, W. "From plant to yeast—Advances in biosynthesis of Artemisinin". *Molecules*, 27 (20), 6888, 2022.
91. FRANCKE, R.; LITTLE, R. D. "Redox catalysis in organic electrosynthesis: Basic principles and recent developments". *Chem. Soc. Rev.*, 43 (8), p. 2492-2521, 2014.
92. MARTINS, G. M.; DE OLIVEIRA, K. T. "Emerging trends of organic electrosynthesis in Brazil". *Quim. Nova*, 48 (1), e-20250002, 2025.
93. FUCHIGAMI, T.; INAGI, S.; ATOBE, M. *Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry: Synthesis, Materials, Devices*. Hoboken: Wiley, 2014.
94. SHONO, T.; MATSUMURA, Y.; TSUBATA, K. "Electroorganic chemistry. 46. A new carbon-carbon bond forming reaction at the  $\alpha$ -position of amines utilizing anodic oxidation as a key step". *J. Am. Chem. Soc.*, 103 (5), p. 1172-1176, 1981.
95. SHONO, T.; HAMAGUCHI, H.; MATSUMURA, Y. "Electroorganic chemistry. XX. Anodic oxidation of carbamates". *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (15), p. 4264-4268, 1975.
96. ALFONSO-SÚAREZ, P.; KOLLIPOULOS, A. V.; SMITH, J. P.; BANKS, C. E.; JONES, A. M. "An experimentalist's guide to electrosynthesis: The Shono oxidation". *Tetrahedron Lett.*, 56 (49), p. 6863-6867, 2015.

97. JIAO, K. J.; XING, Y. K.; YANG, Q. L.; QIU, H.; MEI, T. S. "Site-selective C-H functionalization via synergistic use of electrochemistry and transition metal catalysis". *Acc. Chem. Res.*, 53 (2), p. 300-310, 2020.
98. JONES, A. M.; BANKS, C. E. "The Shono-type electroorganic oxidation of unfunctionalised amides. Carbon-carbon bond formation via electrogenerated N-acyliminium ions". *Beilstein J. Org. Chem.*, 10, p. 3056–3072, 2014.
99. XU, F.; CHEN, L.; LEHNHERR, D.; LÉVESQUE, F. "A scalable flow electrolysis of heterogeneous mixtures using a rotating cylinder electrode reactor: Access to a chiral iminophosphorane". *Org. Process Res. Dev.*, 29 (3), p. 1820-1828, 2025.
100. PLETCHER, D.; GREEN, R. A.; BROWN, R. C. D. "Flow electrolysis cells for the synthetic organic chemistry laboratory". *Chem. Rev.*, 118 (9), p. 4573–4591, 2018.
101. PETROVIĆ, N.; MALVIYA, B. K.; KAPPE, C. O.; CANTILLO, D. "Scaling-up electroorganic synthesis using a spinning electrode electrochemical reactor in batch and flow mode". *Org. Process Res. Dev.*, 27 (11), p. 2095–2106, 2023.
102. BERND, J.; TERFORT, A. "Flow electrosynthesis for efficient O-trifluoromethylation of electron-deficient phenols". *Electrochem. Commun.*, 154, 107545, 2023.
103. REGNIER, M.; VEGA, C.; IOANNOU, D. I.; NOEL, T. "Enhancing electrochemical reactions in organic synthesis: The impact of flow chemistry". *Chem. Soc. Rev.*, 53, p. 3206-3242, 2024.
104. NATER, D. F.; ZHAO, R.; ROCKER, J.; BOCHE, C.; YUN, D.; WERNER, B.; LÖB, P.; ZIOGAS, A.; WALDVOGEL, S. R. "Hectogram-scale synthesis of carbamates using electrochemical Hofmann rearrangement in flow". *Org. Process Res. Dev.*, 29 (9), p. 2486–2493, 2025.
105. CAO, Y.; KNIJFF, J.; DELPARISH, A.; D'ANGELO, M. F. N.; NOËL, T. "A divergent paired electrochemical process for the conversion of furfural using a divided-cell flow microreactor". *ChemSusChem*, 14 (2), p. 590-594, 2021.
106. COSTA E SILVA, R.; VEGA, C.; REGNIER, M.; CAPALDO, L.; WESENBERG, L.; LOWE, G.; THIAGO DE OLIVEIRA, K.; NOËL, T. "Electrosynthesis of aryliminophosphoranes in continuous flow". *Adv. Synth. Catal.*, 366 (4), p. 955–960, 2024.
107. MAZZARELLA, D. "Asymmetric electrochemical synthesis in flow". *J. Flow Chem.*, 14 (1), p. 33-52, 2024.
108. KÖPFLER, D. M.; BAUMGARTNER, A.; RIBIC, L.; WAGSCHAL, S.; BOVINO, C.; ROBERGE, D. M.; KAPPE, C. O.; LAUDADIO, G. "Electrochemical telescoped synthesis of alkyl pinacol boranes". *J. Flow Chem.*, 15 (4), p. 235-245, 2025.
109. BAYER PHARMA AG. "Method for the preparation of (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide and recovery by electrochemical methods". WO 2017/032678. 2017.

110. HUGHES, D. L. "Applications of flow chemistry in the pharmaceutical industry - Highlights of the recent patent literature". *Org. Process Res. Dev.*, 24 (10), p. 1850–1860, 2020.
111. ADAM, E. I. "A treatment for the acute migraine attack". *J. Int. Med. Res.*, 15 (2), p. 71-75, 1987.
112. CARASSO, R. L.; YEHUDA, S. "The prevention and treatment of migraine with an analgesic combination". *Br. J. Clin. Pract.*, 38 (1), p. 25-27, 1984.
113. P'AN, S. Y.; GARDOCKI, J. F.; REILLY, J. C. "Pharmacological properties of two new antihistaminics of prolonged action". *J. Am. Pharm. Assoc.*, 43 (11), p. 653-656, 1954.
114. SCHILLER, I. W.; LOWELL, F. C. "Toxicologic and clinical appraisal of buclizine, a new antihistaminic compound". *J. Allergy*, 27 (1), p. 68-76, 1956.
115. LEURS, R.; CHURCH, M. K.; TAGLIALATELA, M. "H1-antihistamines: Inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects". *Clin. Exp. Allergy*, 32, p. 489-498, 2002.
116. BAKKER, R. A.; WIELAND, K.; TIMMERMAN, H.; LEURS, R. "Constitutive activity of the histamine H1 receptor reveals inverse agonism of histamine H1 receptor antagonists". *Eur. J. Pharmacol.*, 387 (1), p. R5-R7, 2000.
117. SIMONS, F. E. R. "Advances in H1-antihistamines". *N. Engl. J. Med.*, 351 (21), p. 2203-2217, 2004.
118. SIMONS, F. E. R.; SIMONS, K. J. "Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 128, p. 1139-1150, 2011.
119. DADDAM, J. R.; SREENIVASULU, B.; PEDDANNA, K.; UMAMAHESH, K. "Designing, docking and molecular dynamics simulation studies of novel cloperastine analogues as anti-allergic agents: Homology modeling and active site prediction for the human histamine H1 receptor". *RSC Adv.*, 10 (8), p. 4585-4595, 2020.
120. SHIROISHI, M.; KOBAYASHI, T. "Structural analysis of the histamine H1 receptor". In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer, Vol. 241, p. 21-33, 2017.
121. NIJMEIJER, S.; LEURS, R.; VISCHER, H. F. "Constitutive activity of the histamine H1 receptor". In: *Methods in Enzymology*. Elsevier, Vol. 484, p. 127-147, 2010.
122. SHIMAMURA, T.; SHIROISHI, M.; WEYAND, S.; TSUJIMOTO, H.; WINTER, G.; KATRITCH, V.; ABAGYAN, R.; CHEREZOV, V.; LIU, W.; HAN, G. W.; KOBAYASHI, T.; STEVENS, R. C.; IWATA, S. "Structure of the human histamine H1 receptor complex with doxepin". *Nature*, 475 (7354), p. 65-70, 2011.
123. SIMON, F. E. R.; SIMONS, K. J. "H1 Antihistamines: Current status and future directions". *World Allergy Organ. J.*, 1 (9), p. 145-170, 2008.
124. SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA. "Bula do medicamento Buclina®". ANVISA - Bulário Eletrônico.

125. MORREN, H.; DENAYER, R. "Contribution à l'étude de la pipérazine et de ses dérivés. Action du phosgène". *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 58 (1–3), p. 206-215, 1949.
126. MORREN, H.; TROLIN, S.; DENAYER, R.; GRIVSKY, E.; MARICQ, J. "Nouvelles substances antihistaminiques à action prolongée: Les 1-4 bis (aralcoyl) pipérazines". *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 60 (5–6), p. 282-295, 1951.
127. MORREN, M.; DENAYER, R.; LINZ, R. "Contribution à l'étude de la pipérazine et de ses dérivés. Obtention de la N-monométhylpipérazine". *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 59 (3–4), p. 223-227, 1950.
128. MOSTAFA, G. A. E.; AL-BADR, A. A. "Chapter 1 – Buclizine". In: *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. Elsevier, Vol. 36, p. 1-33, 2011.
129. MORREN, H. "Piperazine ethers and their method of preparation". US 2899436. 1959.
130. LEI, C. M.; YU, Y. C.; LI, L. Y. "Studies on preparation of buclizine hydrochloride". *Yao Xue Xue Bao*, 11, p. 142-146, 1964.
131. LAL, B.; LAHIRI, S.; BAPAT, P.; KULKARNI, C. S.; MULLA, R. D. K.; HAWALDAR, A. Y. "Novel water based process for the preparation of substituted diphenylmethyl piperazines". WO 2010046908. 2010.
132. WANG, J.; WANG, W.; YANG, X.; LIU, J.; HUANG, H.; CHANG, M. "Practical N-alkylation via homogeneous iridium-catalyzed direct reductive amination". *Sci. China Chem.*, 66 (2), p. 378-385, 2023.
133. GENG, S.; JIANG, C.; LI, Z.; WANG, H.; GAO, Y.; WANG, Z.; LIU, Q.; JIAO, N.; SONG, S. "Inorganic iodide catalyzed alkylation of amines with primary alcohols". *CCS Chem.*, p. 1–12, 2025.
134. BORUKHOVA, S.; NOËL, T.; HESSEL, V. "Continuous-flow multistep synthesis of cinnarizine, cyclizine, and a buclizine derivative from bulk alcohols". *ChemSusChem*, 9 (1), p. 67-74, 2016.
135. GUO, X.; WENGER, O. S. "Reductive amination by photoredox catalysis and polarity-matched hydrogen atom transfer". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57 (9), p. 2469-2473, 2018.
136. LEDGER, M. B.; PORTER, G. "Primary photochemical processes in aromatic molecules. Part 15. - The photochemistry of aromatic carbonyl compounds in aqueous solution". *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1*, 68, p. 539-553, 1972.
137. "Benzopinacol". *Org. Synth.*, 14, p. 8, 1934.
138. HONG, H.; ZOU, Z.; LIANG, G.; PU, S.; HU, J.; CHEN, L.; ZHU, Z.; LI, Y.; HUANG, Y. "Direct electrochemical reductive amination between aldehydes and amines with a H/D-donor solvent". *Org. Biomol. Chem.*, 18 (30), p. 5860-5865, 2020.
139. WANG, A.; LIU, X.; GAO, W.; MA, L.; LIU, S.; ZHANG, G.; ZHOU, M.; JIA, X.; CHEN, J. "Cathode enabled high faradaic efficiency: Reduction of imines to amines with H<sub>2</sub>O as a H-source". *Chem. Commun.*, 58 (71), p. 9906-9909, 2022.

140. TRASTULLI COLANGELI, S.; CAMPANA, F.; FERLIN, F.; VACCARO, L. "A waste-minimized protocol for electrochemical reductive amination and its environmental assessment". *Green Chem.*, 26 (3), p. 1297-1304, 2024.
141. ZHANG, J.; CHEN, M.; XIAO, J.; HAN, H.; ZHAO, J.; ZHANG, L.; WANG, F.; LIU, Z. Q. "A recyclable electrochemical reduction of aldehydes and ketones to alcohols using water as the hydrogen source and solvent". *J. Org. Chem.*, 89 (10), p. 7065–7075, 2024.
142. TAO, S. K.; CHEN, S. Y.; FENG, M. L.; XU, J. Q.; YUAN, M. L.; FU, H. Y.; LI, R. X.; CHEN, H.; ZHENG, X. L.; YU, X. Q. "Electrochemical cross-dehydrogenative aromatization protocol for the synthesis of aromatic amines". *Org. Lett.*, 24 (4), p. 983-988, 2022.
143. WANG, L.; ZHANG, X.; XIA, R. Y.; YANG, C.; GUO, L.; XIA, W. "Electrochemical reduction of aldehydes and ketones for the synthesis of alcohols and diols under ambient conditions". *Synlett*, 33 (13), p. 1530-1534, 2022.
144. CHEN, B.; XUAN, J.; OFFER, G. J.; WANG, H. "Microfluidic measurements of diffusion coefficients of ZnCl<sub>2</sub>-DMSO electrolytes for Zn-ion batteries". In: *Energy Proceedings*. Vol. 4, p. 1-6, 2019.
145. RIVEROS, G.; RAMÍREZ, D.; TELLO, A.; SCHREBLER, R.; HENRÍQUEZ, R.; GÓMEZ, H. "Electrodeposition of ZnO from DMSO solution: Influence of anion nature and its concentration in the nucleation and growth mechanisms". *J. Braz. Chem. Soc.*, 23 (3), p. 417-425, 2012.
146. CAO, L.; LI, D.; HU, E.; XU, J.; DENG, T.; MA, L.; WANG, Y.; YANG, X. Q.; WANG, C. "Solvation structure design for aqueous Zn metal batteries". *J. Am. Chem. Soc.*, 142 (51), p. 21404–21418, 2020.
147. SHIVPRAKASH, S.; REDDY, G. C. "Stereoselective synthesis of (Z)-1-benzhydryl-4-cinnamylpiperazines via the Wittig reaction". *Synth. Commun.*, 44 (5), p. 661-666, 2014.
148. VENKAT NARSAIAH, A.; NARSIMHA, P. "Efficient synthesis of antihistamines clocinizine and chlorcyclizine". *Med. Chem. Res.*, 21 (4), p. 530-533, 2012.
149. VINAYA, K.; NAVEEN, S.; ANANDA KUMAR, C. S.; BENAKAPRASAD, S. B.; SRIDHAR, M. A.; SHASHIDHARA PRASAD, J.; RANGAPPA, K. S. "Synthesis, characterization, crystal and molecular structure analysis of a novel 1-benzhydryl piperazine derivative: 1-benzhydryl-4-(2-nitro-benzenesulfonyl)-piperazine". *Struct. Chem.*, 19 (5), p. 765-771, 2008.
150. YU, T.; DONG, H.; SHI, Z.; CHENG, L.; GUO, X.; LIAN, X.; LIU, F. "A novel synthetic approach to diarylmethylpiperazine drugs". *Lett. Org. Chem.*, 15 (7), p. 574-577, 2018.
151. HAMLIN, T. A.; SWART, M.; BICKELHAUPT, F. M. "Nucleophilic substitution (S<sub>N</sub>2): Dependence on nucleophile, leaving group, central atom, substituents, and solvent". *ChemPhysChem*, 19 (11), p. 1315-1330, 2018.

152. NALLURI, S. K. M.; RAVOO, B. J. "Light-responsive molecular recognition and adhesion of vesicles". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49 (31), p. 5371-5374, 2010.