

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

**“ESTUDOS SOBRE A SÍNTESE DO IBUPROFENO EM
CONDIÇÕES DE BATELADA E FLUXO CONTÍNUO”**

Maria Flávia Assunção Magalhães*

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

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

*** Bolsista FAPESP (2022/10687-2)**

**São Carlos - SP
2024**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Maria Flávia Assunção Magalhães, realizada em 30/09/2024.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira (UFSCar)

Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab (UFSCar)

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

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

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à minha família, sobretudo aos meus pais, Roberta e Eduardo, que, desde sempre, me apoiaram e incentivaram. Mãe e pai, sem vocês, não seria possível chegar até aqui. Agradeço também aos meus irmãos, que, mesmo de longe, sei que torcem por mim. Gostaria de agradecer ao meu namorado, Edresson, por estar ao meu lado durante o mestrado.

Agradeço ao Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira, pelo apoio e orientação. Aos amigos e colegas do LQBO, obrigada pela ajuda e pelas risadas. Sou grata aos meus amigos, que me apoiaram e tornaram a vida mais leve, em especial à Giovana, que compartilhou comigo essa jornada. De maneira geral, agradeço a todos que contribuíram de alguma forma para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de São Carlos, à CAPES pelo apoio (Bolsa CAPES/PROEX) e à FAPESP pela bolsa de mestrado concedida (2022/10687-2).

LISTA DE ABREVIATURAS

- AA – Ácido Ascórbico
ACN – Acetonitrila
AIE - Anti-inflamatório Esteroidal
AINE – Anti-inflamatório Não Esteroidal
BHC – Boots-Hoechst-Celanese
BPR – *Back Pressure Regulator*
GC – *Gas Chromatography*
CIS – Cruzamento Intersistema
DCM – Diclorometano
DGM – Diglima
DME – Dimetoxietano
DMA – N,N-dimetilacetamida
DMAP – 4-Dimetilaminopiridina
DMSO – Dimetilsulfóxido
FEP – Fluoretileno Propileno
FRET – *Förster Resonance Energy Transfer*
HEH – Éster de Hantzsch
HAT – *Hydrogen Atom Transfer*
HPLC – *High-Performance Liquid Chromatography*
IFA – Insumo Farmacêutico Ativo
LED – *Light Emitting Diode*
LiHMDS – *Lithium Hexamethyldisilazide*
MFC – *Mass Flow Controller*
MS – *Mass Spectrometry*
PFA – Perfluoroálcoxi
PTH – 10-fenilfenotiazina
PTFE - Politetrafluoretileno
RMN – Ressonância Magnética Nuclear
SCE – *Saturated Calomel Electrode*
SET – *Single Electron Transfer*
SUS – Sistema Único de Saúde

TCA – Ácido Tricloroacético

TEA – Trietilamina

TFA – Ácido Trifluoroacético

THF – Tetrahidrofurano

TMOF – *Trimethyl Orthoformate*

TPP – Tetrafenilporfirina

TTMSS – *Tris(trimethylsilyl)silane*

UV – Ultravioleta

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.1: Fármacos patenteados com ao menos uma etapa de síntese em fluxo contínuo.	3
FIGURA 1.2: Comparação entre sistema em batelada e fluxo contínuo.	4
FIGURA 1.3: Configuração geral de sistemas de fluxo contínuo.	4
FIGURA 1.4: Diferentes bombas utilizadas em fluxo contínuo. (A) Bomba de pistão. (B) Bomba peristáltica. (C) Bomba de seringa. (D) Bomba de seringa dupla.	5
FIGURA 1.5: Misturadores do tipo Y e fluxo cruzado multicanais, estático, microchip e com agitação magnética.	6
FIGURA 1.6: Tipos de reatores utilizados em fluxo contínuo.	6
FIGURA 1.7: Reatores tubulares (A) de PFA (Syrris) e (B) aço inoxidável (LQBO).	7
FIGURA 1.8: Reator de coluna empacotada (Omnifit).	8
FIGURA 1.9: Reator microchip de 250 μ L (Syrris).	8
FIGURA 1.10: Reator <i>tube-in-tube</i> (LQBO).	9
FIGURA 1.11: Reator de fluxo do tipo célula eletroquímica não dividida (Syrris).	9
FIGURA 1.12: Reguladores de pressão de 2.8, 5.2, 7, 17 e 34 bar.	10
FIGURA 1.13: Reações eletroquímicas diretas e indiretas de oxidação anódica e redução catódica.	12
FIGURA 1.14: Células eletroquímicas (A) não-dividida e (B) dividida.	13
FIGURA 1.15: Da esquerda para direita: Eletrodos de folha de platina, grafite, carbono vítreo, carbono vítreo reticulado, aço inoxidável, boro dopado com diamante, níquel, espuma de níquel, zinco, magnésio e eletrodo de prata (sacrifício).	15
FIGURA 1.16: Diagrama de Jablonsky e processos FRET e SET simplificados.	18
FIGURA 1.17: Reações fotoquímicas em batelada e fluxo contínuo.	20
FIGURA 1.18: Relação área volume de um vaso reacional (batelada) comparado com um reator tubular (fluxo contínuo).	21
FIGURA 1.19: Anti-inflamatórios esteroidais (betametasona, dexametasona e hidrocortisona) e anti-inflamatórios não esteroidais (ibuprofeno, (S)-naproxeno e diclofenaco).	22
FIGURA 3.1: (A) Célula dividida para geração da espécie I^+ , conectada a uma fonte. (B) Esquema de oxidação na câmara anódica e redução na câmara catódica.	37

FIGURA 3.2: Geração de I ⁺ na célula dividida, no início, meio e ao final da conversão de I ₂ em I ⁺ na câmara anódica (à esquerda).	37
FIGURA 3.3: <i>Setup</i> para reação de iodação em regime de fluxo contínuo.	41
FIGURA 3.4: Sistema reacional utilizando painel de LEDs 395 nm (50 W).	44
FIGURA 3.5: (A) Painel de LEDs 395 nm (50 W). (B) Espectro de absorção do fotocatalisador PTH e emissão do painel de LED.	46
FIGURA 3.6: Sistema reacional utilizando LEDs 365 nm (12 W).	47
FIGURA 3.7: (A) Sistema reacional utilizando lâmpada Kessil 370 nm, com intensidade de irradiação controlável (25-100% de 100 W cm ⁻²). (B) Distância padronizada de 7 cm, que fornece irradiação de 100 W cm ⁻²	49
FIGURA 3.8: Sistemas de destilação: Destilação fracionada com coluna de Vigreux de 15 cm; Destilação fracionada com coluna de Vigreux de 7 cm; Destilação horizontal. ...	55
FIGURA 6.1: Cromatograma de GC-MS dos isômeros <i>orto</i> (13,386 min), <i>meta</i> (13,714 min) e <i>para</i> (13,963 min) (31).	72
FIGURA 6.2: Espectro de massas do composto (31).	72
FIGURA 6.3: Espectro de RMN de ¹ H do composto (36).	73
FIGURA 6.4: Espectro de massas do composto (39).	74
FIGURA 6.5: Cromatograma de GC-MS sinal do composto (45) em 13,710 min e fotocatalisador PTH em 27,014 min.	74
FIGURA 6.6: Espectro de massas do composto (45).	74
FIGURA 6.7: Espectro de RMN de ¹ H do composto (32).	75
FIGURA 6.8: Cromatograma de GC-MS sinal dos compostos toleno (46), (50) e (51) em 4,467 min, 15,885 min e 16,317 min, respectivamente.	76
FIGURA 6.9: Espectro de massas do composto (50).	76
FIGURA 6.10: Espectro de RMN de ¹ H do composto (62).	77
FIGURA 6.11: Espectro de massas do composto (76).	78

LISTA DE TABELAS

TABELA 3.1: Otimização da reação de iodação em batelada.	38
TABELA 3.2: Resultados da reação de iodação utilizando ácido trifílico e IPy ₂ BF ₄ como fonte de I ⁺	40
TABELA 3.3: Resultados da reação de iodação em fluxo contínuo.	42
TABELA 3.4: Otimização da reação de funcionalização fotocatalisada com reagentes comerciais.	44
TABELA 3.5: Resultados variando as condições experimentais.	48
TABELA 3.6: Resultados utilizando a lâmpada da Kessil de 370 nm.	50
TABELA 3.7: Otimização da reação de funcionalização.	52
TABELA 3.8: Reação de funcionalização do iodotolueno com enol acetato (3).	56
TABELA 3.9: Testes utilizando sal de iodohipervalente a partir do iodotolueno.	59

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1.1: Síntese clássica do ibuprofeno (Boots).	23
ESQUEMA 1.2: Processo Boots-Hoechst-Celanese (BHC) da síntese do ibuprofeno. .	23
ESQUEMA 1.3: Síntese de ibuprofeno utilizando fluxo contínuo.	24
ESQUEMA 1.4: Síntese de ibuprofeno em fluxo contínuo, utilizando microreatores de PFA e bombas de seringa.	25
ESQUEMA 1.5: Síntese de ibuprofeno em 3 minutos utilizando fluxo contínuo.	25
ESQUEMA 1.6: Síntese contínua de ibuprofeno a partir do <i>p</i> -xileno.	27
ESQUEMA 1.7: Reação de hidrocarboxilação catalisada por Fe para síntese de ibuprofeno.	28
ESQUEMA 1.8: Hidrocarboxilação catalisada por Ti para síntese do ibuprofeno.	28
ESQUEMA 1.9: Hidrocarboxilação catalisada por Pd e Fe(III) para síntese do ibuprofeno.	29
ESQUEMA 1.10: Hidrocarboxilação catalisada por Ni e luz visível para síntese do ibuprofeno.	29
ESQUEMA 1.11: Hidrocarboxilação catalisada por Ir e luz visível para síntese do ibuprofeno.	30
ESQUEMA 1.12: Reação de eletrocarboxilação para síntese do ibuprofeno.	30
ESQUEMA 1.13: Reação de fotocarboxilação para síntese do ibuprofeno.	31
ESQUEMA 1.14: Síntese de ibuprofeno em 4 etapas, com isomerização catalisada por PPh ₃ /CBr ₄	31
ESQUEMA 1.15: Síntese de ibuprofeno em 2 etapas, através do acoplamento de Negishi.	32
ESQUEMA 1.16: Oxidação alílica seguida de redução catalisadas por Pd para síntese de ibuprofeno.	33
ESQUEMA 1.17: Hidrocianação catalisada por Ni para síntese de ibuprofeno.	33
ESQUEMA 1.18: Síntese enantiosseletiva de (S)-ibuprofeno.	34
ESQUEMA 2.1: Proposta da síntese de ibuprofeno utilizando tecnologias habilitadoras.	35
ESQUEMA 3.1: Mecanismo da iodação regioseletiva.	40
ESQUEMA 3.2: Síntese do fotocatalisador PTH.	43
ESQUEMA 3.3: Mecanismo proposto baseado na literatura.	46

ESQUEMA 3.4: Modelo reacional da arilação radicalar fotocatalisada de vinil aminas.	50
ESQUEMA 3.5: Mecanismo da arilação radicalar fotocatalisada de vinil aminas.....	51
ESQUEMA 3.6: Mecanismo proposto baseado na literatura.....	53
ESQUEMA 3.7: Obtenção do ibuprofeno (6) a partir da oxidação do aldeído (4) ou do álcool obtido após hidrólise do intermediário (47).	54
ESQUEMA 3.8: Síntese do enol acetato (32).	54
ESQUEMA 3.9: Isomerização da acroleína dietilacetil.....	56
ESQUEMA 3.10: Obtenção do orto-éster.	57
ESQUEMA 3.11: Síntese de enantiosseletiva de (S)-cetoprofeno utilizando catálise com amina e Cu(I).	57
ESQUEMA 3.12: Mecanismo da formação do α -aril aldeído proposto na literatura.	58
ESQUEMA 3.13: Síntese de ibuprofeno utilizando sal de iodohipervalente e catálise com aminas e sal de Cu(I).	58
ESQUEMA 3.14: Síntese do triflato de di- <i>p</i> -tolil iodônio.....	59
ESQUEMA 3.15: Acoplamento de brometos de arila e propionato de <i>tert</i> -butila mediado por Pd.	60
ESQUEMA 3.16: Mecanismo de acoplamento C-C e formação de éster α -arílico.	60
ESQUEMA 3.17: Teste reacional utilizando materiais de partida disponíveis em nosso laboratório.....	61
ESQUEMA 3.18: Arilação de β -ceto ésteres catalisada por Cu ^(I)	61
ESQUEMA 3.19: Arilação do acetoacetato de etila.....	62
ESQUEMA 3.20: Proposta para síntese de ibuprofeno utilizando reagente de Reformatsky e acoplamento de Negishi.	62
ESQUEMA 3.21: Modelo reacional utilizando reagentes disponíveis no laboratório.	62
ESQUEMA 3.22: Síntese de S-Naproxeno utilizando triflato de arila e silil acetal do ceteno.	63
ESQUEMA 3.23: Mecanismo de acoplamento catalisado por Pd do silil acetal do ceteno e triflato de arila.	63
ESQUEMA 3.24: Proposta de síntese de ibuprofeno utilizando silil acetal do ceteno e catálise de Pd.	64

RESUMO

“ESTUDOS SOBRE A SÍNTESE DO IBUPROFENO EM CONDIÇÕES DE BATELADA E FLUXO CONTÍNUO”. O ibuprofeno é um anti-inflamatório amplamente utilizado, sendo prescrito para dores, inflamações e febre. Apesar de possuir diversas rotas de síntese para obtenção desse IFA descritas na literatura, a maioria dessas rotas envolvem reações que possuem baixa eficiência ou que utilizam reagentes tóxicos, perigosos e caros. Dessa forma, uma nova metodologia para síntese do ibuprofeno foi proposta, utilizando abordagens inovadoras de eletrossíntese e fotocatalise em batelada e em condições de fluxo contínuo. Inicialmente, a primeira etapa proposta parte do composto isobutilbenzeno, que é comercial e barato, e uma iodação regioseletiva na posição *para* era realizada utilizando “I⁺” gerado na câmara anódica de uma célula eletroquímica dividida. A melhor condição forneceu o primeiro intermediário, *para*-iodoisobutilbenzeno, com 90% de rendimento em uma proporção de 5:1:94 dos regioisômeros *orto:meta:para*. A segunda etapa da síntese consistiu na funcionalização fotocatalisada do *para*-iodoisobutilbenzeno utilizando um enol acetato para formação do 2-(4-isobutilfenil)propanal. Os parâmetros foram explorados utilizando materiais de partida comerciais (iodotolueno e acetato de isopropenila), que forneceram o produto de foto-funcionalização com 52% de rendimento. No entanto, quando a melhor condição reacional foi aplicada com o acetato de prop-1-enila para a síntese do ibuprofeno, foi observado um baixo rendimento (19%), além da obtenção de uma mistura de regioisômeros, inviabilizando a continuação dessa rota sintética. Outras abordagens visando o aproveitamento do derivado aril-iodo foram testadas, no entanto, sem alcançar o sucesso desejado.

ABSTRACT

STUDIES ON THE SYNTHESIS OF IBUPROFEN IN BATCH AND CONTINUOUS FLOW CONDITIONS. Ibuprofen is a widely used anti-inflammatory drug for pain, inflammation and fever. Although there are several synthetic approaches to obtain this API, most of them involve reactions that have low efficiency using toxic, dangerous and expensive reagents. Therefore, a new methodology for the synthesis of ibuprofen was proposed, using innovative approaches such as electrosynthesis and photocatalysis in both batch and continuous flow conditions. Initially, the first proposed step starts from the compound isobutylbenzene, which is cheap and commercially available. A regioselective iodination in the *para* position was performed using "I⁺" generated in the anode chamber of a divided electrochemical cell. The best condition provided the first intermediate, *para*-iodoisobutylbenzene, in 90% yield in a 5:1:94 ratio of the ortho:meta:para regioisomers. The second step consisted of the photocatalyzed functionalization of *para*-iodoisobutylbenzene using an enol acetate to form 2-(4-isobutylphenyl)propanal. The parameters were explored using commercial starting materials (iodotoluene and isopropenyl acetate), which provided the photofunctionalization product in 52% yield. However, when the best reaction condition was applied with prop-1-enyl acetate for the synthesis of ibuprofen, a low yield (19%) was observed, in addition to obtaining a mixture of regioisomers, making the continuation of this synthetic route unfeasible. Other approaches aiming at the use of the aryl-iodo derivative were tested, however, without achieving the desired success.

SUMÁRIO

1.0	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Insumos Farmacêuticos Ativos.....	1
1.2	Química de Fluxo Contínuo.....	2
1.2.1	Sistemas de Fluxo Contínuo.....	3
1.3	Eletrossíntese Orgânica.....	11
1.4	Catálise Fotoredox.....	17
1.5	Anti-inflamatórios.....	21
1.6	Ibuprofeno.....	22
1.7	Avanços na Síntese do Ibuprofeno.....	24
2.0	OBJETIVOS.....	35
2.1	Objetivo Geral.....	36
2.2	Síntese de Ibuprofeno Utilizando Eletrossíntese e Fotocatálise em Regime de Fluxo Contínuo.....	36
3.0	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37
3.1	Síntese de Iodoisobutilbenzeno em Batelada.....	38
3.2	Síntese de Iodoisobutilbenzeno em Fluxo Contínuo.....	42
3.3	Funcionalização Fotocatalisada em Batelada.....	43
3.4	Novas Abordagens.....	56
4.0	CONCLUSÃO.....	65
5.0	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	66
5.1	Materiais e Métodos.....	66
5.2	Protocolos Experimentais Gerais.....	66
6.0	ESPECTROS.....	72
7.0	REFERÊNCIAS.....	79

1.0 INTRODUÇÃO

1.1 Insumos Farmacêuticos Ativos

Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) são substâncias caracterizadas como princípio ativo em um fármaco, possuindo atividade farmacológica e atuando na cura, tratamento ou prevenção de doenças. Sendo considerados produtos químicos finos, atualmente a origem dos IFAs e intermediários é predominantemente sintética, e dessa forma, devem ter garantia de alta qualidade e pureza, visto que a eficácia e segurança de um fármaco não podem ser comprometidas. Nesse aspecto, as indústrias farmacêuticas levam em conta as legislações vigentes, visando não só padrões de qualidade e menores impactos ambientais, como também um preço competitivo.¹

No cenário mundial, a China e Índia dominam o mercado farmacêutico, e alguns fatores que influenciam isso foi alto investimento em tecnologia e automação, além do suporte governamental.² Atualmente, 80% dos intermediários e IFAs utilizados globalmente são fabricados na China, enquanto a Índia se destaca como um dos maiores exportadores de IFAs genéricos do mundo. No entanto, aproximadamente 70% dos IFAs produzidos na Índia dependem de intermediários de origem chinesa.¹

Nas últimas décadas, o Brasil se tornou muito dependente da importação de IFAs, sendo cerca de 90-95% das necessidades do setor farmacêutico supridas pelo mercado internacional.³⁻⁵ Essa dependência faz com que o país se encontre em uma situação de vulnerabilidade sanitária, o que pode acarretar na falta de medicamentos essenciais, como ocorreu na pandemia de COVID-19.^{3,6}

Dos IFAs produzidos em território nacional, incluem em sua maioria analgésicos, anestésicos, ansiolíticos, relaxantes musculares, antidepressivos e antivirais. No entanto, há uma grande vulnerabilidade em relação a antineoplásicos e antibióticos.⁷ Ainda, como cerca de 75% dos brasileiros dependem do SUS para ter acesso a tratamentos de saúde⁸, a produção farmacêutica nacional é fundamental para garantir o acesso da população brasileira a medicamentos essenciais.

Uma das melhores abordagens para desenvolver o mercado farmacêutico nacional é o investimento em tecnologias, inovação e infraestrutura, de forma a competir com os IFAs de baixos custos vindos de países asiáticos. As indústrias nacionais necessitam de capacidade técnica para implementação e desenvolvimento de processos orgânicos de baixa a média complexidade. Ainda, há necessidade de investimento em

processos biotecnológicos, síntese enantiosseletiva e resolução enantiomérica, de forma a produzir IFAs de maior valor agregado.⁷

Atualmente, a química de fluxo contínuo tem um papel importante no desenvolvimento de processos na indústria de química fina, influenciando na descoberta de novas drogas e manufatura de IFAs⁹, sendo uma abordagem fundamental para desenvolver a autossuficiência do mercado farmacêutico brasileiro.

1.2 Química de Fluxo Contínuo

A química de fluxo e processamento contínuo já vem sendo utilizados nas indústrias de base e petroquímica por décadas, no entanto, apenas recentemente vem ganhando destaque no desenvolvimento de processos tecnológicos na indústria farmacêutica. Alguns fármacos patenteadas entre 2016 e 2020 que incluem ao menos uma etapa em fluxo contínuo e as melhorias obtidas através do emprego dessa tecnologia habilitadora são mostradas na FIGURA 1.1.^{9,10}

Entre os benefícios oferecidos pela química de fluxo, destacam-se a possibilidade de escalonamento, mantendo a transferência de calor e de massa (mistura) de forma eficiente, além da possibilidade de escalonar reações fotoquímicas e eletroquímicas; facilidade em acessar condições extremas como altas e baixas temperaturas e também altas pressões; processamento de produtos químicos perigosos de forma mais segura e controlada; a alta razão entre a área superficial e volume dos reatores permite um controle fino das condições reacionais; é receptivo a automações e integrações tecnológicas, o que pode reduzir custos, melhorar a reprodutibilidade e reduzir impactos ambientais.^{9,10}

No entanto, existem desafios a serem superados, entre eles, a falta de treinamento por parte dos químicos, que são ensinados a conduzir experimentos em batelada; falta de infraestrutura para processamentos contínuos; incerteza devido a necessidade de aceitação das metodologias em fluxo pelas agências regulatórias; além dos desafios implícitos da química de fluxo como dificuldade de adaptação de reações heterogêneas, líquidos viscosos e entupimentos.^{9,10}

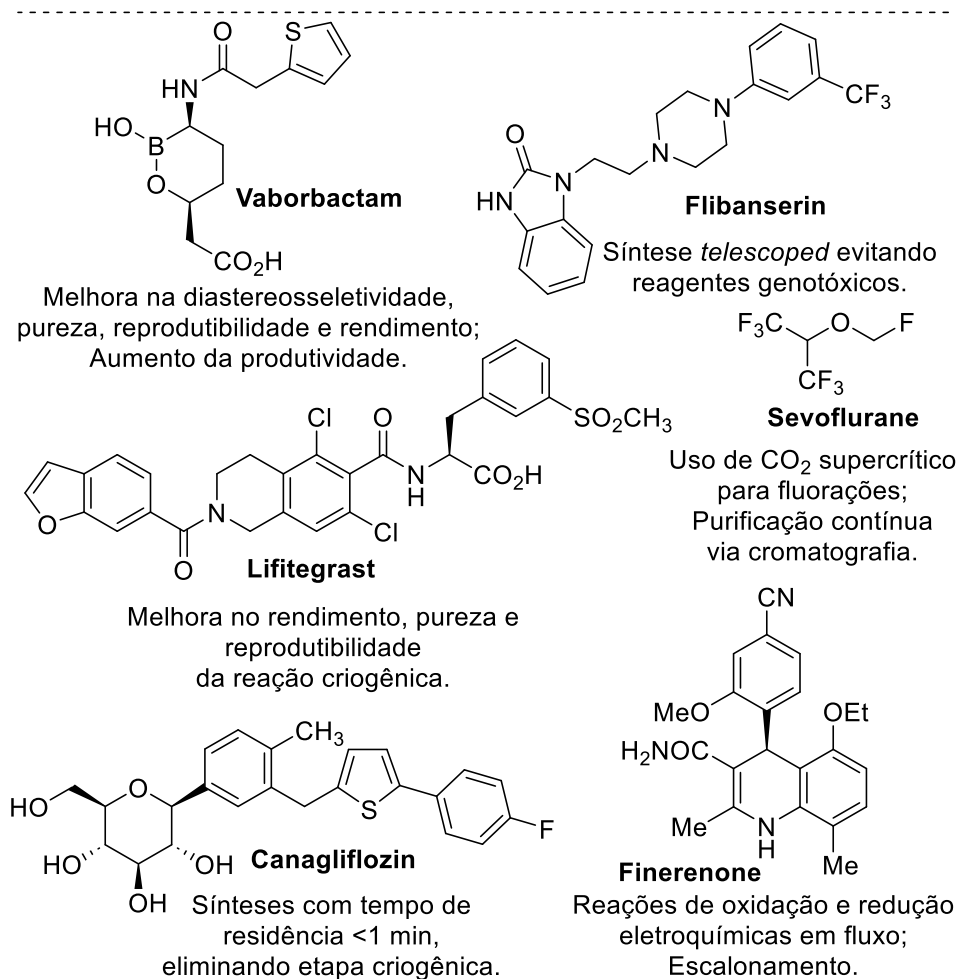


FIGURA 1.1: Fármacos patenteados com ao menos uma etapa de síntese em fluxo contínuo.

1.2.1 Sistemas de Fluxo Contínuo

A química de fluxo contínuo utiliza o bombeamento de reagentes através de finas tubulações ao invés do clássico balão de fundo redondo para conduzir reações (FIGURA 1.2). Na química de batelada, os reagentes são adicionados em um balão e todo conteúdo reacional é processado ao mesmo tempo, além de que, na maioria dos casos, é necessário finalizar a reação e purificar os intermediários para dar prosseguimento nas próximas etapas sintéticas. A tecnologia de fluxo contínuo, em contrapartida, é baseada no bombeamento contínuo dos reagentes em tubos com pequenos diâmetros, de forma que em um dado intervalo de tempo, uma pequena quantidade dos reagentes é processada, o que permite um controle fino dos parâmetros reacionais, aumentando a eficiência e reatividade.

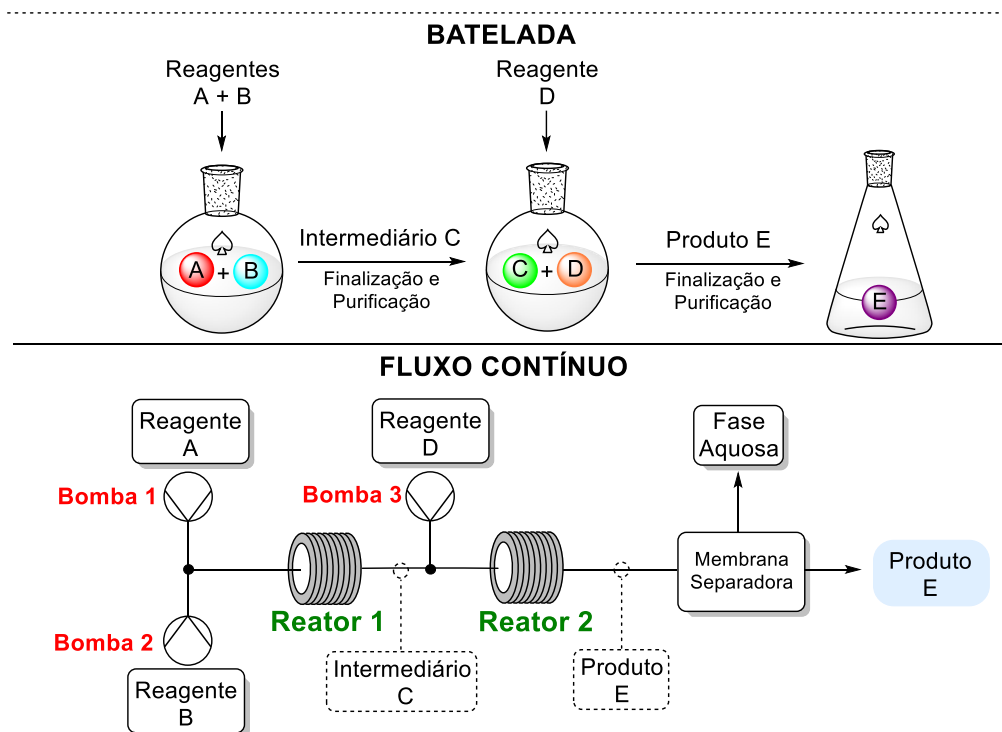


FIGURA 1.2: Comparação entre sistema em batelada e fluxo contínuo.

Além disso, o uso de fluxo contínuo permite procedimentos telescopados (*telescoping*), onde as reações são conduzidas de forma sequencial, sem a necessidade de isolar ou purificar os intermediários.¹⁰ Os processos *telescoped* são eficientes em economia de tempo, energia e muitas vezes mais ambientalmente amigáveis pois minimizam o uso de solventes ao eliminar a necessidade de trocas e diminuir etapas de purificação, além de aumentar rendimentos globais e melhorar a segurança ao evitar isolamento de intermediários perigosos.¹⁰

Os sistemas de fluxo contínuo tem uma configuração geral dividida nos seguintes componentes: bombas, misturadores, reatores, finalização reacional, reguladores de pressão e coleta de produto, e opcionalmente, módulos de análise e purificação (FIGURA 1.3).¹¹

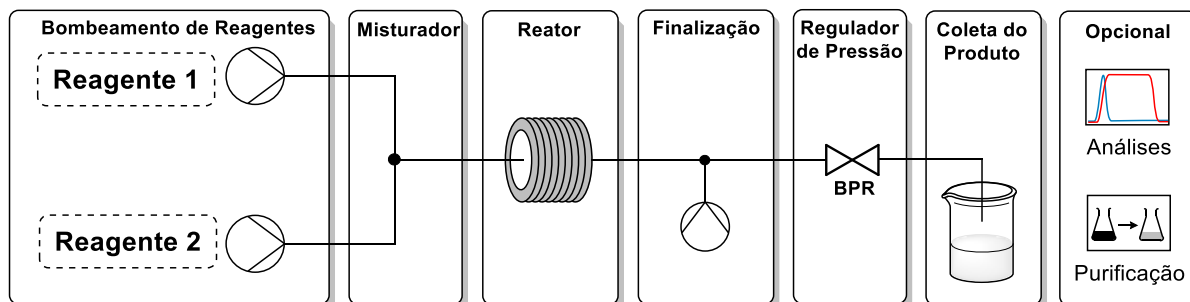


FIGURA 1.3: Configuração geral de sistemas de fluxo contínuo.

Os reagentes líquidos e soluções homogêneas são bombeados em taxas precisas de acordo com a estequiometria de reação para o sistema de fluxo através de bombas de pistão com alta precisão comumente utilizadas em HPLC, bombas peristálticas ou bombas de seringa (FIGURA 1.4). As bombas de HPLC, de pistão simples ou duplo, geralmente são aplicadas quando se trabalha com altas pressões (até 400 mbar) e taxas de fluxo maiores que 0,1 mL/min. As bombas peristálticas são mais adequadas para o bombeamento de soluções viscosas e suspensões. Já as bombas de seringa são mais utilizadas quando se deseja trabalhar com baixas taxas de bombeamento.

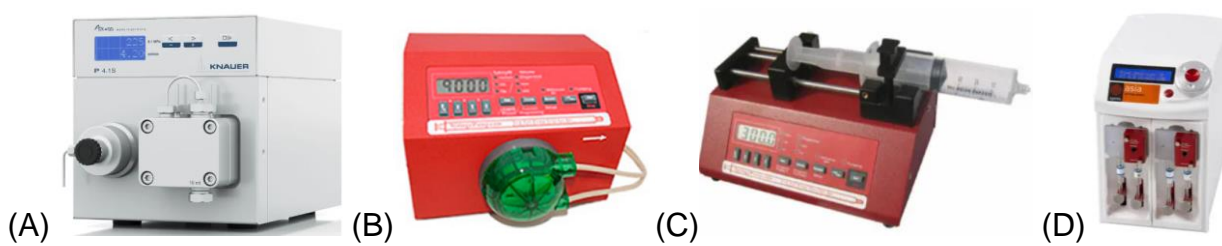


FIGURA 1.4: Diferentes bombas utilizadas em fluxo contínuo. (A) Bomba de pistão.¹² (B) Bomba peristáltica.¹³ (C) Bomba de seringa.¹⁴ (D) Bomba de seringa dupla.¹⁵

Em reações que utilizam reagentes gasosos, utilizar a química de fluxo contínuo traz grandes vantagens, pois o uso de microrreatores permite uma alta relação entre área de superfície e volume, de forma que a transferência de massa é mais eficiente. A inserção de gases no meio reacional pode ser feita através de controladores de fluxo de massa (*Mass Flow Controllers – MFC*), que permitem controle da estequiometria e podem gerar um fluxo bifásico.¹¹

A mistura eficiente promovida pelos misturadores é importante pois permite reações mais rápidas e maior superfície de contato, aumentando a transferência de massa e calor, principalmente quando se trata de reações bifásicas. Na maioria dos sistemas, são utilizados misturadores passivos, que permitem a mistura devido ao design interior do dispositivo, sendo os formatos em Y e T, além dos misturadores estáticos, os mais comumente utilizados (FIGURA 1.5).¹⁶ Um outro misturador muito comum é o *microchip*, que promove intensa difusão devido aos microcanais, no entanto, está sujeito a entupimentos. Os misturadores ativos, cuja mistura é realizada por ultrassom ou agitação magnética, são muito utilizados para evitar precipitações.



FIGURA 1.5: Misturadores do tipo Y e fluxo cruzado multicanais, estático, microchip e com agitação magnética.

O reator é o módulo principal dos sistemas de fluxo, pois é onde ocorrem as reações químicas, e dessa forma, devem ser compatíveis com a transformação desejada. Por exemplo, reações fotoquímicas devem ser realizadas em reatores com materiais que permitam a passagem de luz. Existem diversos designs de reatores, entre eles: reatores tubulares, coluna empacotada, microchip, reatores de membrana e eletroquímicos (FIGURA 1.6).¹¹

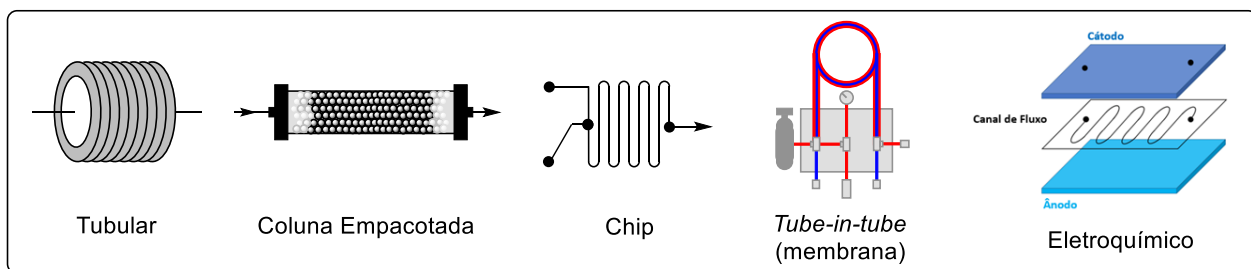


FIGURA 1.6: Tipos de reatores utilizados em fluxo contínuo.

Os reatores tubulares (FIGURA 1.7) são os mais amplamente utilizados e possuem diversas aplicações, como em reações de fluoração¹⁷, fotoquímicas¹⁸ e síntese *telescoped* de IFAs¹⁹. Geralmente são construídos por tubos de diferentes materiais, como fluoropolímeros inertes (PTFE, PFA, FEP) ou aço inoxidável.¹¹



(A) (B)
FIGURA 1.7: Reatores tubulares (A) de PFA (Syrris) e (B) aço inoxidável (LQBO).

A escolha do material deve ser feita pensando na aplicação e compatibilidade química, além da eficiência de transferência de calor (capacidade calorífica do material). Os tubos de fluoropolímeros têm estabilidade dependente da espessura da parede tubular, mas o PFA é o material ideal para reações fotoquímicas pois permite excelente transmissão da luz UV-vis. Já o aço inox é mais adequado para reações com altas temperaturas e pressões, sendo o melhor material para transferência de calor, no entanto, possui baixa resistência a produtos corrosivos (como H_2SO_4 e NaOH). Em reações térmicas, o resfriamento ou aquecimento dos reatores pode ser feito de modo convencional (submersão em banho de resfriamento/aquecimento), ou ainda, utilizar resfriamento criogênico ou aquecimento através de radiação microondas.¹¹

Os reatores de coluna empacotada (FIGURA 1.8) são colunas feitas de aço inoxidável, vidro ou polímeros contendo materiais sólidos imobilizados, como catalisadores ou reagentes, e são utilizados, por exemplo, em reações de catálise heterogênea²⁰ e reações de hidrogenação²¹. As vantagens de se utilizar esse tipo de reator são menores tempos de reação e a diminuição de uma etapa de separação, visto que o catalisador/reagente sólido está imobilizado na coluna. No entanto, existem algumas limitações como lixiviação do catalisador, diminuição da transferência de calor e efeito cromatográfico.¹¹



FIGURA 1.8: Reator de coluna empacotada (Omnifit).

Os reatores do tipo *microchip* (FIGURA 1.9) possuem o design ideal para transferência de calor, visto que os micro-canais têm elevada relação área-volume, mas possuem como desvantagem a tendência a entupimentos. Os microchips podem ser feitos de vidro, silicone, cerâmica, aço inoxidável ou até mesmo de termopolímeros impressos em 3D^{11,22,23}. Podem ser aplicados em reações heterogêneas ao imobilizar o catalisador nas paredes dos microcanais²⁴, em reações que necessitam de transferência eficiente de massa e calor^{25–28}, em reações eletroquímicas^{29,30} e fotoquímicas^{31,32}, quando os microchips são feitos de materiais que permitem a passagem da luz.

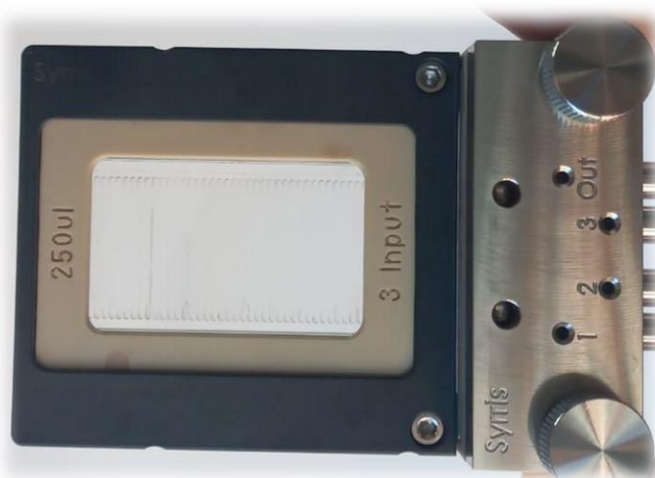


FIGURA 1.9: Reator microchip de 250 µL (Syrris).

Os reatores *tube-in-tube* (FIGURA 1.10) possuem um tubo de membrana Teflon permeável a gás, adaptado dentro de um tubo impermeável de diâmetro maior, e são utilizados para reações bifásicas gás-líquido, de forma a pressurizar e dissolver o gás no meio reacional.³³ São utilizados em reações de foto-oxigenação^{34,35}, hidrogenação³⁶, carboxilação,³⁷ aminação,^{38,39} dentre muitas outras.

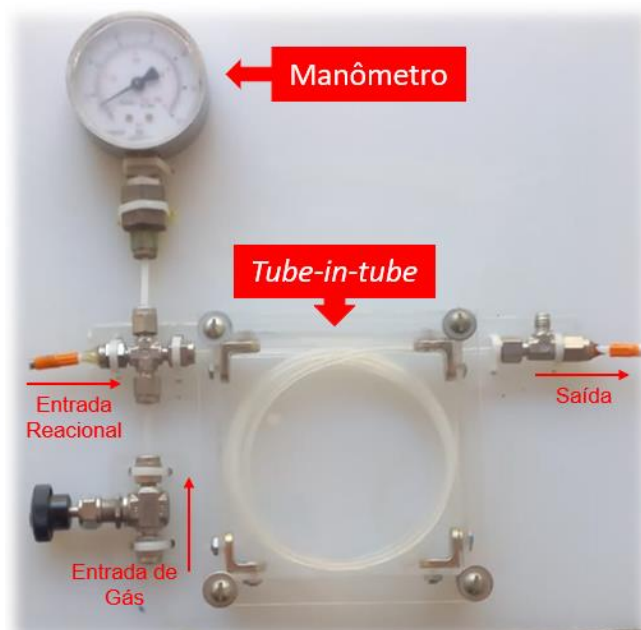


FIGURA 1.10: Reator *tube-in-tube* (LQBO).

Nos reatores eletroquímicos (FIGURA 1.11), as reações ocorrem na superfície dos eletrodos, que são separados por pequenas distâncias ou canais de fluxo (em células não divididas) ou separados por uma membrana (em células divididas).

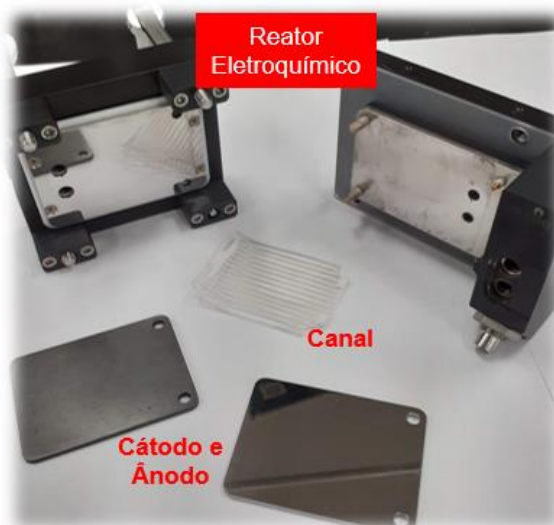


FIGURA 1.11: Reator de fluxo do tipo célula eletroquímica não dividida (Syrris).

As células eletroquímicas de fluxo podem apresentar algumas vantagens quando comparadas com as convencionais, entre elas, a alta razão área-volume, a possibilidade de escalonamento, diminuição das chances de oxidação excessiva e redução da resistência ôhmica, o que elimina a necessidade de uso de eletrólitos de

suporte em muitos casos.^{40,41} Reatores eletroquímicos de fluxo vem sendo utilizados em reações de oxidação⁴², acoplamento cruzado⁴³, bromação⁴⁴, entre outros^{41,45-53}.

O controle preciso do tempo reacional em reações de fluxo é obtido através da finalização (*quenching*), para evitar a formação de subprodutos. Esse tipo de procedimento pode ser realizado pela adição de reagentes na mistura reacional, permitindo o controle exato do tempo, o que não é possível de ser feito em condições de batelada. Em alguns casos, como na catálise heterogênea, reações foto- e eletroquímicas, a reação deixa de acontecer assim que a mistura reacional deixa o reator, não sendo necessário procedimentos de finalização.¹¹

Uma das vantagens de se trabalhar em sistemas de fluxo contínuo é utilizar pressões elevadas de forma segura, pois a possibilidade de trabalhar em temperaturas acima do ponto de ebulição do solvente, realizar reações bifásicas (gás/líquido, líquido/líquido) e evitar que intermediários voláteis ou reagentes gasosos escapem do meio reacional, é possível devido aos reguladores de pressão (*back pressure regulators* - BPR). Os BPRs (FIGURA 1.12) são válvulas que operam mantendo pressão constante no sistema, cobrindo uma ampla faixa de pressões (até 70 bar), sendo essenciais para reprodutibilidade das reações em fluxo contínuo, pois a pressão mantém gases gerados solubilizados, impedindo a formação de cavitações que podem alterar o tempo de residência.¹¹



FIGURA 1.12: Reguladores de pressão de 2.8, 5.2, 7, 17 e 34 bar.

Por fim, a coleta do produto das reações em fluxo contínuo pode ser feita juntamente com purificações e análises. Na maioria dos casos, a purificação do bruto é feita após a coleta da mistura reacional, no entanto, extrações líquido/líquido *in-line*, feitas com auxílio de membrana hidrofóbica separadora de fases é muito utilizada em casos de moléculas complexas como IFAs. O uso de colunas empacotadas ácidas ou básicas, que

atuam removendo subprodutos e impurezas também é comum.¹¹ Análises *in-line* permitem monitoramento e controle de reações utilizando HPLC, GC-MS e até mesmo RMN.⁵⁴ Ainda, é possível realizar análises de forma *on-line*, avaliando processos, conversões e rendimentos sem interromper a reação.⁵⁵

Dessa forma, o fluxo contínuo é considerado uma tecnologia habilitadoras, que traz tecnologia e inovação, podendo ser utilizado em situações que agregam benefícios quando comparado com a batelada, como por exemplo, em reações de eletrossíntese e fotocatalise.

1.3 Eletrossíntese Orgânica

As reações eletroquímicas ocorrem quando se aplica uma diferença de potencial entre os eletrodos (ânodo e cátodo) presentes em solução, e as espécies são simultaneamente oxidadas e reduzidas através da transferência de elétrons e transporte de carga dos íons (eletrólitos de suporte), sendo chamadas de reações de oxirredução. Nas reações redox que ocorrem em uma célula eletroquímica, uma espécie é oxidada (agente redutor) no ânodo, doando elétrons para a espécie que é então reduzida (agente oxidante) no cátodo.⁵⁶⁻⁵⁸

A eletrossíntese orgânica tem ganhado destaque pois é uma ferramenta para oxidação e redução de grupos funcionais utilizando energia elétrica, evitando o uso de oxidantes e redutores perigosos e tóxicos convencionalmente utilizados. Dentre as vantagens da eletrossíntese, temos: alta seletividade, pois permite o ajuste do potencial e da corrente de acordo com o substrato, possibilitando trabalhar com diversos grupos funcionais; eficiência sintética, condições reacionais brandas, economia de átomos, diminuição de etapas e menor geração de resíduos, visto que não são necessárias pré-modificações; e escalonamento em condições de fluxo contínuo.⁵⁹⁻⁶¹

As reações eletrossintéticas podem ser diretas ou indiretas (FIGURA 1.13).⁵⁹ Na eletrossíntese direta, a transferência de elétron ocorre entre o eletrodo e o substrato orgânico, quando este é facilmente oxidado ou reduzido, gerando espécies reativas de forma branda, que podem sofrer reações químicas subsequentes, sendo usadas na formação ou dissociação de ligações.^{61,62}

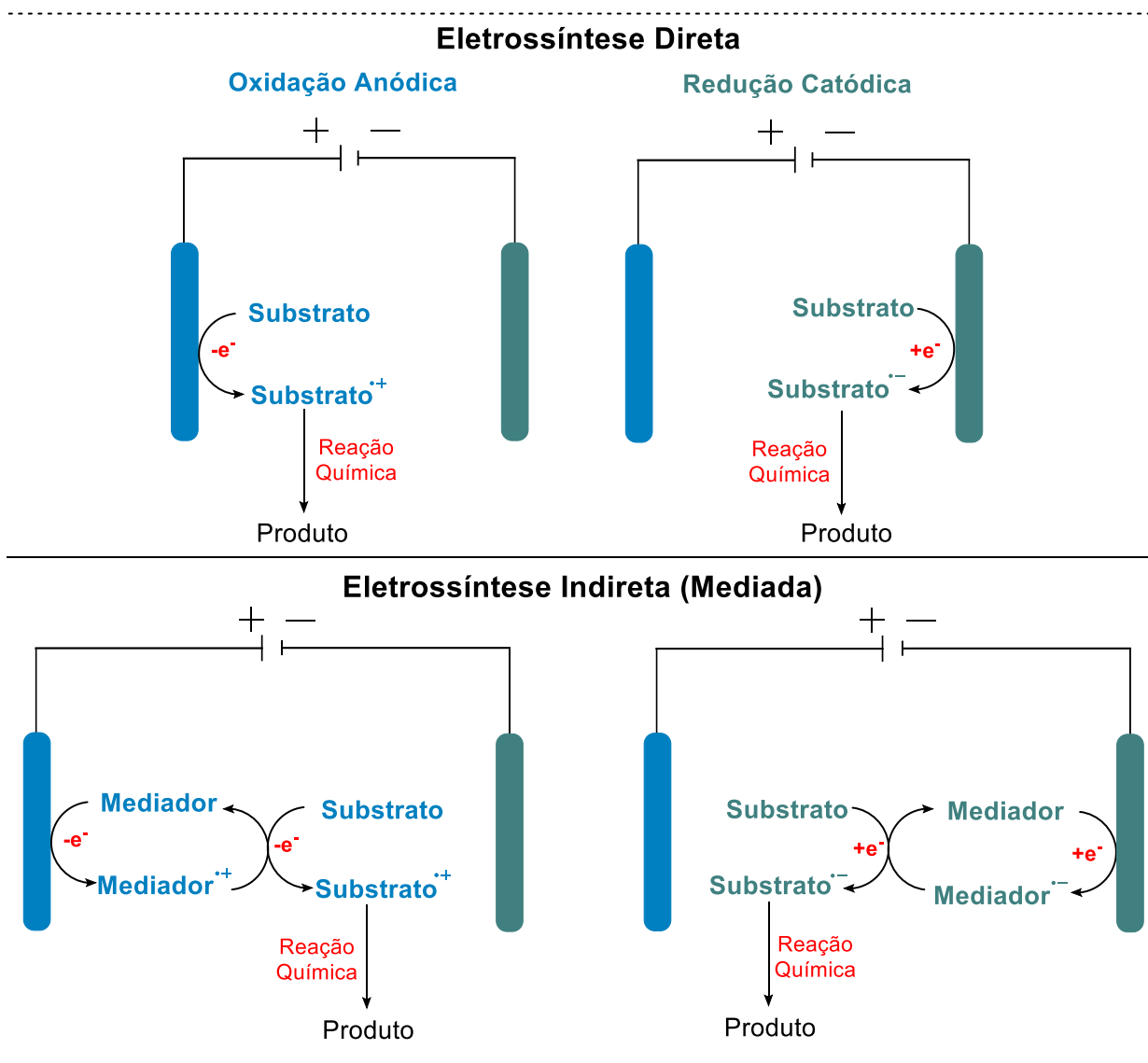


FIGURA 1.13: Reações eletroquímicas diretas e indiretas de oxidação anódica e redução catódica.

Na oxidação anódica, o substrato será oxidado no ânodo, formando uma espécie cátion radical que sofrerá uma reação química, fornecendo o produto. No contra eletrodo, ocorre uma reação de sacrifício, sendo na maioria dos casos, a redução de H^+ para H_2 . Na redução catódica, o substrato é reduzido no cátodo, e um intermediário ânion radical é formado, que reagirá para então formar o produto. Nesses casos, a reação que ocorre simultaneamente no contra eletrodo pode ser a oxidação de aminas ou do próprio ânodo (eletrodo de sacrifício).^{59,63}

Nas reações de eletrossíntese indiretas, a transferência de elétrons ocorre através de um mediador redox, que atua recebendo e doando elétrons entre o eletrodo e

o substrato orgânico. De forma similar, podem ocorrer tanto reações de oxidação anódica quanto redução catódica, e o uso de mediadores se faz necessário quando a molécula orgânica não é eletroativa.⁵⁹ Além disso, os mediadores também podem controlar a reação de transferência de elétrons para que a conversão seja mais branda, no entanto, podem gerar custos adicionais e aumento da produção de resíduos.⁶⁴

As reações de eletrossíntese são realizadas em células eletroquímicas, que contém dois eletrodos (ânodo e cátodo) submersos em uma solução eletrolítica (solvente e eletrólito de suporte). Os eletrodos são conectados em uma fonte de energia, onde o ânodo é ligado ao polo positivo, promovendo oxidações anódicas e o cátodo é conectado ao polo negativo, onde ocorrem as reduções catódicas. Os materiais das células variam desde vidro (quartzo) até polímeros como Nylon ou Teflon, levando em consideração que o material deve ser inerte ao tipo de reação que se deseja realizar. Existem dois tipos distintos de reatores eletroquímicos: células não-divididas e células divididas (FIGURA 1.14).⁵⁹

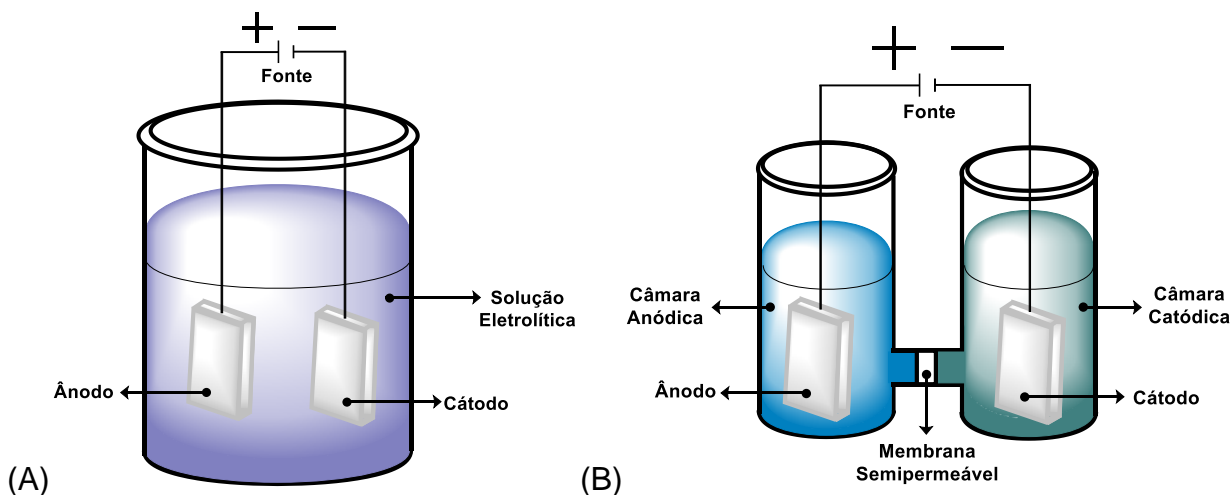


FIGURA 1.14: Células eletroquímicas (A) não-dividida e (B) dividida.

As células não-divididas possuem uma configuração simples, onde ambos os eletrodos estão em contato com a mesma solução eletrolítica e reagentes, de forma que oferecem alta eficiência de corrente. No entanto, devido a fácil migração desse tipo de célula, é possível que ocorra reações químicas indesejadas no contra eletrodo, levando a formação de subprodutos. Esse tipo de célula é amplamente utilizado, e alguns exemplos são em reações de halogenação^{65,66}, fosforilação^{67,68}, entre outros^{51,69-72}.

As células divididas possuem um design mais complexo, contando com uma membrana porosa que separa as câmaras anódica e catódica, e cada compartimento possui seu eletrodo e solução eletrolítica, de forma que os produtos gerados fiquem isolados. As membranas são semipermeáveis, permitindo o fluxo de carga, sendo geralmente feitas de vidro sinterizado ou polímeros seletivos a passagem de íons, no entanto, possuem maior resistência do meio, o que reduz a eficiência de corrente nesse tipo de célula. As células divididas devem ser utilizadas quando os produtos podem ser degradados ou alterar o funcionamento do contra eletrodo.⁷³ No entanto, esse tipo de célula é mais vantajoso quando se almeja maior seletividade devido ao controle das condições reacionais.⁵⁹ Células divididas são utilizadas para reação de funcionalização^{74,75} e outros exemplos.^{44,76–80}

As células quase-divididas são uma mistura das células não-divididas e divididas. Geralmente, são constituídas de dois eletrodos com áreas superficiais muito diferentes, que estão submetidos a ambientes diferentes e dessa forma, as reações podem ser realizadas de forma seletiva.⁸¹

As reações eletroquímicas podem ser realizadas pelo método potencioestático (potencial constante) ou galvanostático (corrente constante) quando se utiliza eletrodos de referência. Nas células potencioestáticas, o potencial é mantido em um valor fixo e constante entre o eletrodo de trabalho (onde ocorre a reação) e o eletrodo de referência, de forma que a corrente elétrica se ajusta dependendo da resistência do meio. Uma das vantagens dessa abordagem é a alta seletividade, no entanto, à medida que o substrato é consumido, a corrente diminui o que leva a maiores tempos de reação. Além disso, a presença de um eletrodo de referência é necessária.^{59,63}

Nas células galvanostáticas, a corrente é mantida constante entre o eletrodo de trabalho e o contra eletrodo, e no caso das reações de eletrossíntese orgânica, muitas vezes o uso de eletrodo de referência não se faz necessário, contando com um *setup* experimental mais simples. Contudo, o consumo do substrato aumenta o potencial da célula, o que pode diminuir a seletividade devido a formação de subprodutos.^{59,61}

Ainda, outro parâmetro importante na eletrossíntese orgânica é a escolha dos eletrodos, pois cada material possui uma janela de potencial específica, que determinam quais espécies serão reduzidas/oxidadas, e os diferentes tipos de eletrodo podem impactar diretamente na seletividade, eficiência, rendimento dos produtos

desejados e parâmetros como cinética e taxas de transferência de elétrons. Além disso, os eletrodos devem possuir condutividade elétrica adequada, estabilidade e compatibilidade química com o meio reacional.⁵⁷

Dois principais tipos de eletrodos podem ser utilizados: eletrodos inertes e eletrodos de sacrifício. Os eletrodos inertes são muito utilizados pois possuem alta estabilidade química e não participam da reação redox, apenas atuam como mediadores, de forma que não contaminam o meio reacional, além de oferecerem reprodutibilidade excelente e serem adequados para aplicações por longos períodos de tempo.⁵⁹ Dentre os materiais mais utilizados, estão os eletrodos de grafite e carbono vítreo (que possuem baixo custo e cobrem uma grande faixa de potencial), além dos eletrodos de aço, platina, níquel e até mesmo diamante dopado com boro (FIGURA 1.15).^{57,63} Eletrodos inertes são utilizados, por exemplo, em reações de halogenação⁸²⁻⁸⁵ e possuem diversas aplicações.⁸⁶⁻⁹⁰

Em contrapartida, os eletrodos de sacrifício são constituídos de metais como cobre, zinco, magnésio, alumínio, ferro e prata, que possuem baixos potenciais de oxidação, e durante a eletrólise, são responsáveis por liberar íons metálicos em solução, que atuam como espécie ativa, sendo catalisadores nas reações eletrossintéticas orgânicas, além de suprimir oxidação excessiva de substratos, intermediários e produtos. No entanto, uma desvantagem de se utilizar eletrodos de sacrifício é a degradação não reversível do eletrodo.⁵⁹ Na literatura, existem diversas aplicações desse tipo de eletrodo^{80,91-96}.



FIGURA 1.15: Da esquerda para direita: Eletrodos de folha de platina, grafite, carbono vítreo, carbono vítreo reticulado, aço inoxidável, boro dopado com diamante, níquel, espuma de níquel, zinco, magnésio e eletrodo de prata (sacrifício).

A resistência e condutividade do meio reacional são afetadas pelo solvente e eletrólitos utilizados, sendo que as propriedades que devem ser consideradas incluem: capacidade de dissolver e dissociar sais iônicos; polaridade; acidez e basicidade; comportamento nucleofílico/eletrofílico; e susceptibilidade a oxidação/redução, sendo este último um ponto crítico pois o solvente será submetido a altos potenciais oxidantes/redutores.⁵⁷

Na eletrossíntese orgânica, geralmente são utilizados solventes polares apróticos que não interajam com os eletrodos e sejam capazes de solubilizar todos os reagentes, sendo acetonitrila (ACN), diclorometano (DCM) e *N,N*-dimetilacetamida (DMA) comumente utilizados. Solventes polares próticos como água e metanol (MeOH) são utilizados em reações de oxidação anódica pois são fonte de H⁺ que será reduzido como reagente de sacrifício no cátodo.⁶³

A presença de eletrólitos é importante para a condutividade elétrica e manter a neutralidade de cargas da célula, além de modificar a superfície do eletrodo durante a reação. Perclorato de lítio (LiClO₄) e tetrafluoroborato de tetrabutilamônio (Bu₄NBF₄) são dois dos eletrólitos mais utilizados na eletrossíntese orgânica por serem inertes. Portanto, escolha do tipo adequado de célula, material do eletrodo, solvente e eletrólitos depende da aplicação e objetivo das reações de eletrossíntese.⁵⁷

Um dos desafios das reações eletroquímicas é o escalonamento, visto que para o aumento da escala em condições de batelada seria necessário aumentar a área de superfície dos eletrodos para gerar um fluxo de elétrons adequado, o que vem acompanhado da perda de energia devido ao efeito Joule.⁶² Porém, a química de fluxo se torna uma alternativa viável visto que os reagentes são bombeados continuamente em células eletroquímicas (FIGURA 1.11), gerando produtos de forma eficiente e controlada.⁵⁹ Cantillo e colaboradores⁹⁷ publicaram um guia para transpor condições eletrossintéticas da batelada para fluxo contínuo, levando em conta os fatores que devem ser considerados, como vantagens e desvantagens de operações galvanostáticas e potencioestáticas, efeito do espaçamento entre os eletrodos, concentração dos eletrólitos de suporte, além de uma comparação entre a eficiência das reações em batelada e fluxo.

1.4 Catálise Fotoredox

As reações fotoquímicas tem ganhado destaque na indústria e academia,⁹⁸⁻¹⁰¹ pois possibilitam que uma variedade de transformações orgânicas desafiadoras ocorra em condições brandas, com menor custo e maior seletividade.¹⁰²⁻¹⁰⁴

As reações fotoquímicas ocorrem quando há interação de fotossensibilizadores com a luz. Os fotossensibilizadores (ou fotocatalisadores, quando utilizados em condições catalíticas) são moléculas com alto grau de conjugação que são promovidas para seu estado eletrônico excitado pela absorção de luz, geralmente UV-vis, e esse estado excitado de maior energia permite a formação de intermediários reativos em reações orgânicas através de processos de transferência de energia e de elétrons.¹⁰⁵

O funcionamento de um fotocatalisador e seu papel em uma reação fotoredox pode ser explicado através do diagrama de Jablonsky e processos FRET (*Förster Resonance Energy Transfer*) e SET (*Single Electron Transfer*) (FIGURA 1.16). A absorção de luz ($+h\nu$) com energia adequada promove um elétron do fotocatalisador no estado fundamental singlete (S_0) para um nível de maior energia, chamado de estado excitado singlete (S_1), tornando a molécula eletronicamente excitada e instável, com tempo de meia vida curto (1-20 ns). A tendência da molécula é voltar ao estado fundamental emitindo luz (decaimento radiativo, chamado de fluorescência) ou através de um decaimento não-radiativo (perda de calor), sendo essas transições eletrônicas permitidas por spin.¹⁰⁵

No entanto, o elétron pode sofrer uma inversão de spin através de uma transição isoenergética não-radiativa chamada cruzamento intersistema (CIS), indo para um estado excitado tripleto (T_1) de menor energia que o S_1 . Como o decaimento de T_1 para o estado fundamental S_0 é proibido por spin, o estado excitado tripleto tende a ter maiores tempos de vida (da ordem de 10 ms) e possibilita processos de transferência de energia (FRET) e de elétron (SET). Ainda, o estado excitado tripleto T_1 pode decair para o estado fundamental S_0 por uma transição radiativa chamada fosforescência.^{61,105}

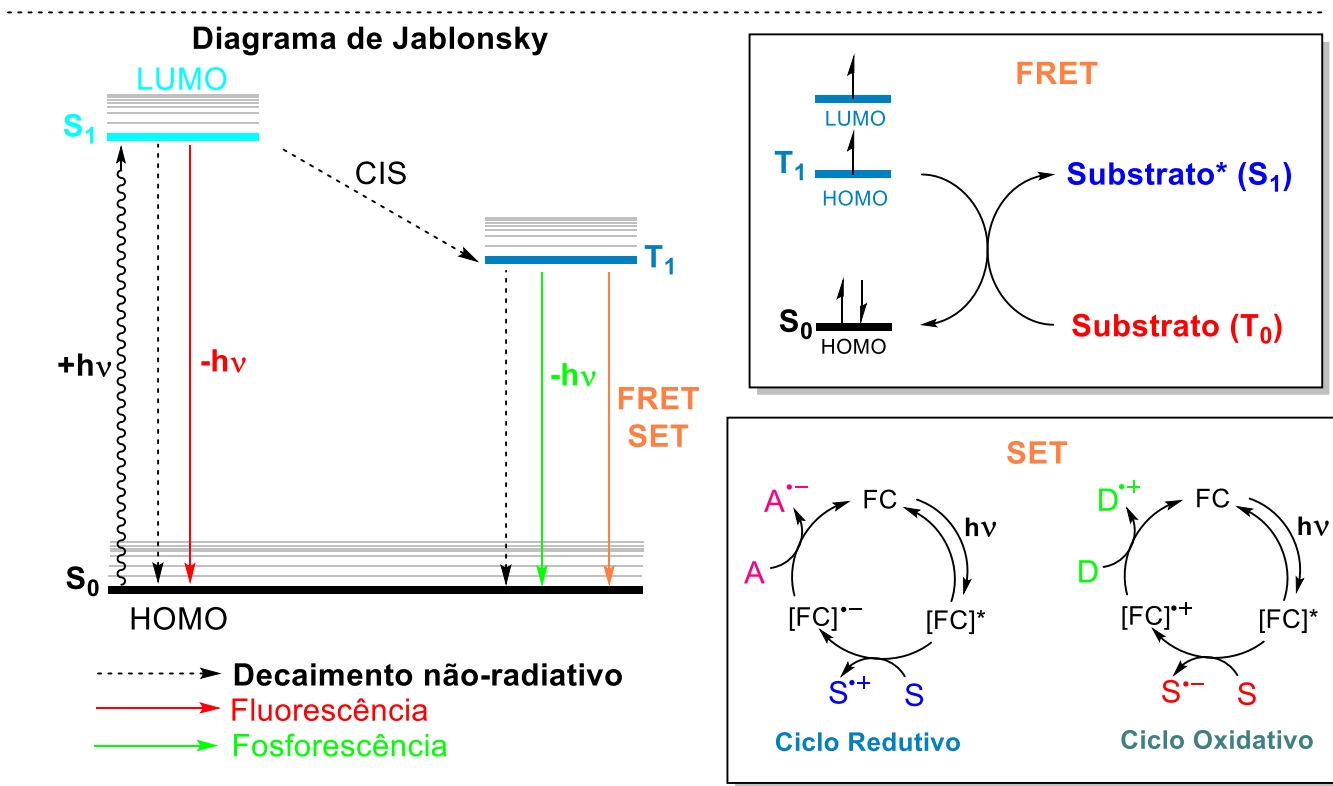


FIGURA 1.16: Diagrama de Jablonsky e processos FRET e SET simplificados.

No processo FRET, a transferência de energia ocorre através da interação do fotocatalisador no estado excitado tripleto (T_1) com um substrato no seu estado fundamental tripleto (T_0). O substrato será promovido para seu estado excitado singlete (S_1) e o catalisador volta para o estado fundamental (S_0). Um exemplo é o oxigênio molecular, que em seu estado fundamental é tripleto (3O_2) e quando sofre uma transferência de energia com um fotocatalisador excitado, será promovido para o estado excitado singlete (1O_2).⁶¹

A transferência de elétron (SET) pode ocorrer através de um ciclo oxidativo ou redutivo e, por isso, os fotocatalisadores também são chamados de catalisadores fotoredox. No processo SET redutivo, o fotocatalisador (FC) interage com a luz e vai para seu estado excitado (FC^*), que reage com o substrato (S) retirando um elétron, e dessa forma, o catalisador se torna um ânion radical ($FC^{\bullet-}$) e o substrato, um cátion radical ($S^{\bullet+}$), que reage para formar o produto da reação. O fotocatalisador ($FC^{\bullet-}$) é regenerado (*turnover*) ao doar esse elétron excedente para uma espécie aceptora (A) que é facilmente reduzida a ($A^{\bullet-}$). No processo SET oxidativo, o fotocatalisador no estado excitado (FC^*) doa um elétron para o substrato (S), tornando-se um cátion radical ($FC^{\bullet+}$)

e gerando um ânion radical ($S^{\bullet-}$), que se torna ativo para a reação química. Novamente, o catalisador pode ser regenerado, dessa vez através de uma espécie doadora (D) de elétrons.¹⁰⁵

Os processos SET são os mais explorados em reações fotoredox, sendo muitas vezes induzidos por radiação eletromagnética na região do visível (baixa energia)^{101,106}. Os fotocatalisadores de complexos metálicos são mais eficientes em processos SET, através da transferência de elétrons metal-ligante, além de possuírem altos potenciais de redução ($E_{1/2}^* = +0,8$ até $+1,8$ V)¹⁰¹ e maior tempo de vida no estado excitado. No entanto, metais como irídio (Ir) e rutênio (Ru) são os mais comumente utilizados, e algumas desvantagens são o alto custo desses metais, toxicidade e difícil purificação, o que torna o uso um desafio quando se trata da aplicação na síntese IFAs. Por outro lado, os fotocatalisadores orgânicos são capazes de realizar ambos processos (FRET e SET), e estão sendo cada vez mais utilizados por serem mais ambientalmente amigáveis.

Um dos maiores desafios das reações fotoquímicas é o escalonamento, o que dificulta suas aplicações industriais. Isso acontece porque a penetração da luz e conseqüentemente, a eficiência da reação fotoquímica diminui com o aumento da escala. De acordo com a Lei de Lambert-Beer (EQUAÇÃO 1), a transmitância da luz diminui exponencialmente com o aumento do caminho óptico e concentração do cromóforo:

$$I = I_0 \times 10^{-\alpha lc} \quad (\text{EQUAÇÃO 1})$$

Onde: I é a intensidade da luz transmitida, I_0 é a intensidade da luz incidente, α é a absorvidade molar, l é o caminho óptico e c é a concentração molar da substância.

Para ilustrar como a luz não é capaz de penetrar de forma homogênea no meio reacional, Seeberger e colaboradores¹¹ mostram que quando utiliza-se uma concentração de 2,5 mM do catalisador $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$, menos de 0,1% da luz é transmitida após 0,1 cm da fonte de luz incidente, ou seja, em um vaso reacional de 1 cm, a maioria da reação não está sendo devidamente irradiada. Ainda, Noël e colaboradores¹⁰³ mencionam que cerca de 50% da radiação tende a ser absorvida em 0,5 mm de caminho óptico, implicando que apenas as moléculas próximas da superfície estão sendo

corretamente irradiadas, levando ao aumento do tempo reacional em batelada, e consequente formação de subprodutos.

Em contrapartida, em sistemas de fluxo contínuo, praticamente todo conteúdo reacional é igualmente irradiado, mesmo em condições de alta concentração, e devido ao baixo tempo de residência e menor exposição à irradiação, evita-se a formação de subprodutos (FIGURA 1.17).^{103,107,108}

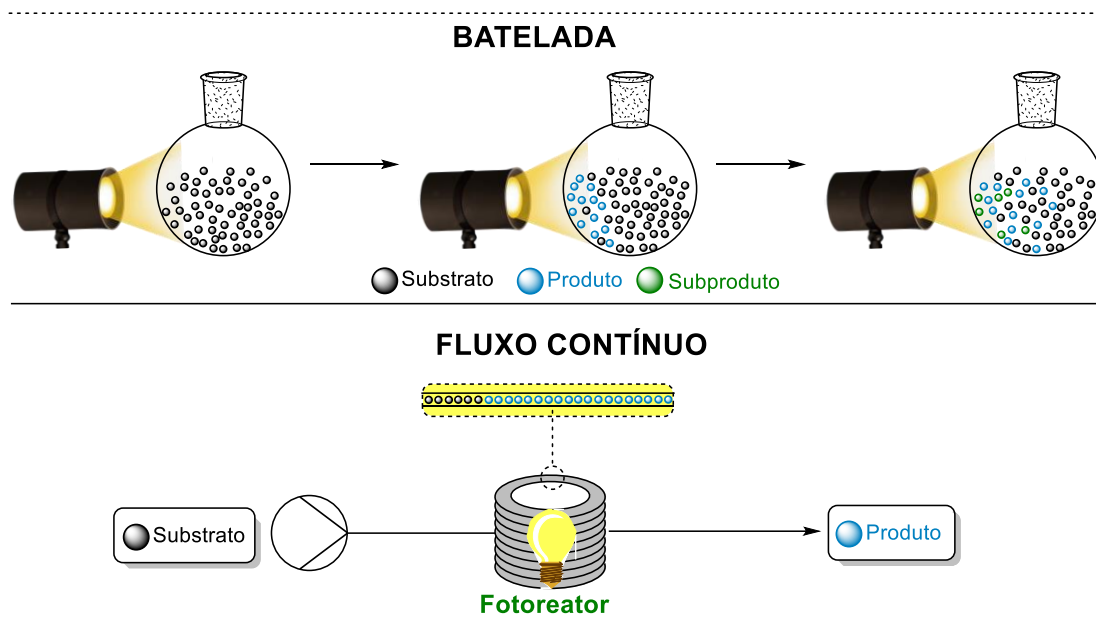


FIGURA 1.17: Reações fotoquímicas em batelada e fluxo contínuo.

A grande razão área-volume (A/V) em reatores de fluxo contínuo, devido aos microcanais e tubos com pequenas dimensões, permite uma radiação homogênea de todo conteúdo reacional, além de outros benefícios como melhor mistura e transferência de calor (FIGURA 1.18).

Outro parâmetro importante que deve ser levado em consideração em reações fotoquímicas é o material do reator e solventes, que devem ser inertes nas condições reacionais. Os reatores podem ser feitos com tubos de vidro, silicone ou polímeros inertes, desde que sejam transparentes à luz que será utilizada. Tubos com diâmetro interno de 1 mm e comprimento necessário para atingir o volume desejado do reator são muito utilizados, sendo os flúor-polímeros como PFA (perfluoroalcóxi) e PTFE (politetrafluoretileno) os mais comuns. -

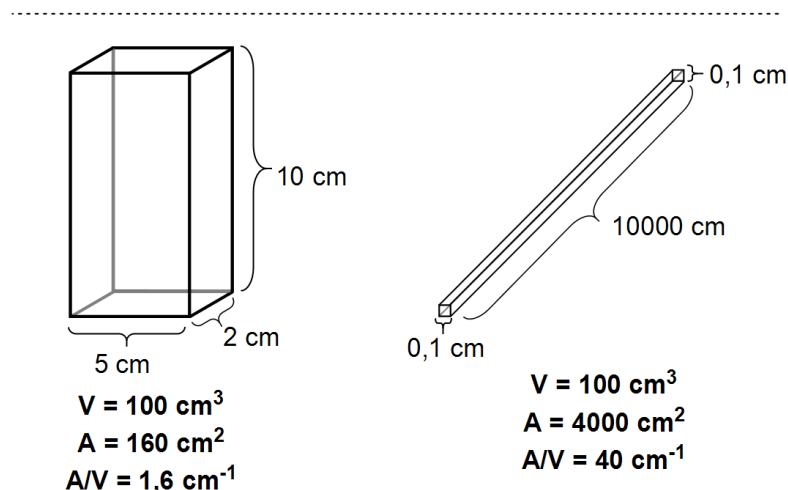


FIGURA 1.18: Relação área volume de um vaso reacional (batelada) comparado com um reator tubular (fluxo contínuo).

Dessa forma, o fluxo contínuo é uma tecnologia habilitadora que tem sido cada vez mais utilizada em reações fotoquímicas^{103,108,109}, agregando vantagens como melhora na seletividade, rendimento e possibilitando o escalonamento.

1.5 Anti-inflamatórios

A inflamação é um mecanismo de defesa do sistema imunológico contra lesões e infecções. Quando se trata de medicamentos que auxiliam no combate à dor que está associada com os processos inflamatórios, existem duas classes: os anti-inflamatórios esteroidais (AIEs) e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (FIGURA 1.19).

Os medicamentos anti-inflamatórios esteroidais como betametasona, dexametasona e hidrocortisona são mais poderosos no que diz respeito ao combate a inflamações, no entanto, esses fármacos possuem diversos efeitos colaterais, entre eles, retenção de líquidos, hipertensão, perda de potássio e disfunção sexual.

Já os anti-inflamatórios não esteroidais começaram a receber maior destaque após a descoberta da aspirina (ácido acetilsalicílico), e foram muito investigados na década de 60. Dentre eles, destacam-se o ibuprofeno, (S)-naproxeno e diclofenaco. Do ponto de vista estrutural, os AINEs possuem um esqueleto aromático contendo ácido propiônico ou ácido acético (em destaque na FIGURA 1.19).

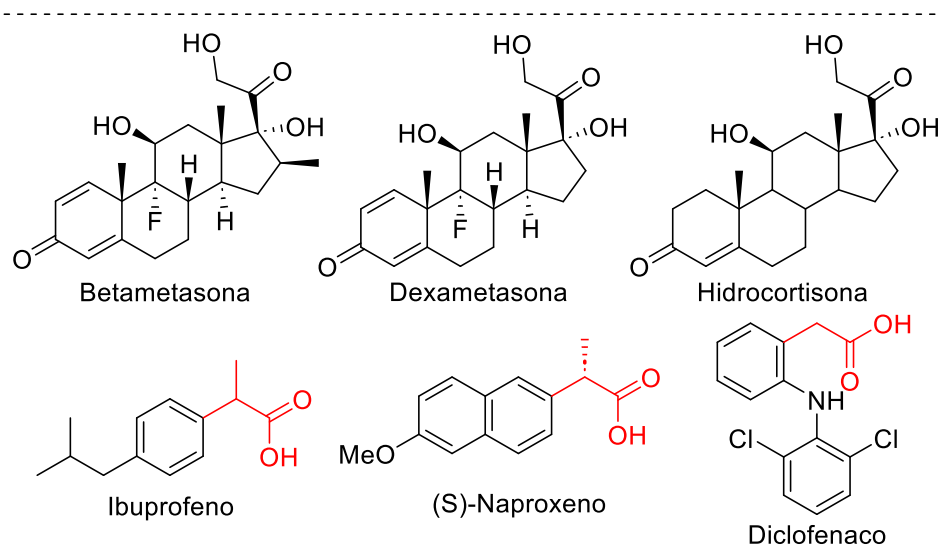


FIGURA 1.19: Anti-inflamatórios esteroidais (betametasona, dexametasona e hidrocortisona) e anti-inflamatórios não esteroidais (ibuprofeno, (S)-naproxeno e diclofenaco).

Os medicamentos anti-inflamatórios atuam inibindo a produção de prostaglandinas (derivados lipídicos produzidos pelas enzimas COX-1 e COX-2) que são substâncias responsáveis pela inflamação, dor e febre.¹¹⁰

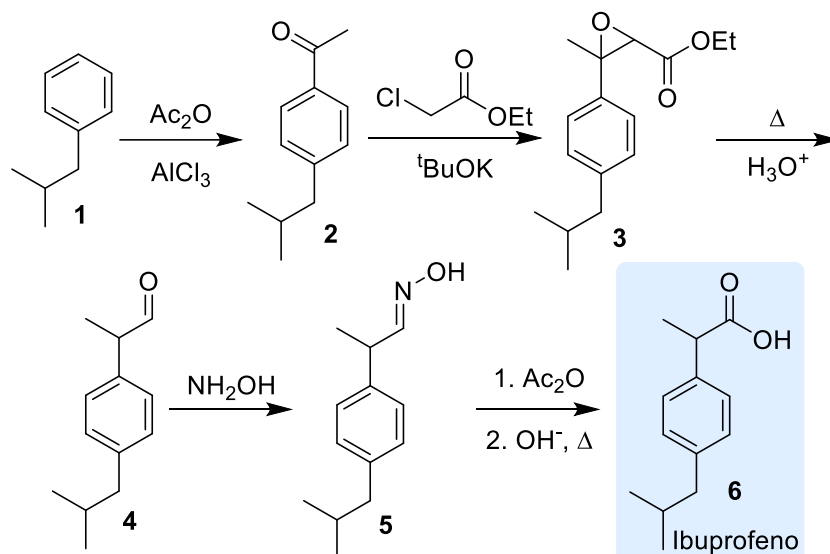
1.6 Ibuprofeno

O ibuprofeno é um dos anti-inflamatórios não esteroidal (AINE) amplamente utilizado como analgésico. Foi o 2º AINE mais vendido no ano de 2021, sendo prescrito mais de 17 milhões de vezes.¹¹¹ Possui um mercado que foi avaliado em U\$ 1,23 bilhões de dólares em 2022¹¹², e uma projeção de atingir U\$ 1,56 bilhões de dólares até 2031.

O nome ibuprofeno vem das iniciais de ácido **isobutilpropanoico**fenólico, e foi desenvolvido pela farmacêutica *Boots Pure Drug Company*, sendo inicialmente introduzido no Reino Unido em 1969 com o nome Brufen. Sua síntese clássica conta com 6 etapas (ESQUEMA 1.1) e foi o método mais utilizado para síntese do ibuprofeno nas últimas décadas.¹¹³

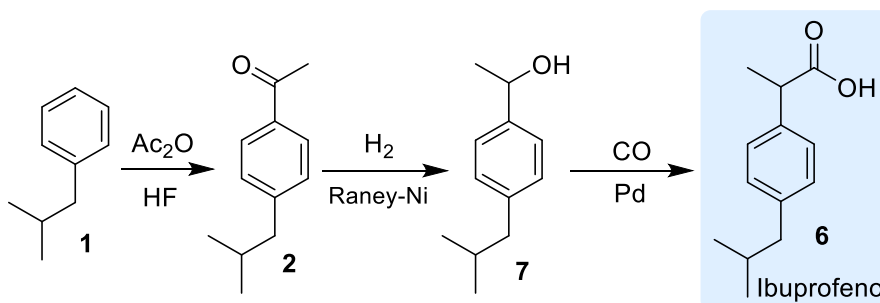
A síntese clássica parte do isobutilbenzeno (**1**), que sofre uma acilação de Friedel-Crafts na presença de anidrido acético (Ac_2O) e cloreto de alumínio (AlCl_3) gerando a cetona (**2**). Na segunda etapa, através da reação de Darzens, o α,β -epóxi éster (**3**) é obtido, e em seguida, sofre hidrólise e descarboxilação em meio ácido e aquecimento para fornecer o aldeído (**4**). A etapa subsequente ocorre da reação entre o

aldeído (**4**) e a hidroxilamina (NH_2OH), fornecendo o intermediário oxima (**5**). A aldoxima **5** reage com o Ac_2O gerando um intermediário nitrila que é hidrolisado em meio básico fornecendo o ibuprofeno (**6**).



ESQUEMA 1.1: Síntese clássica do ibuprofeno (Boots).

Em 1992, um empreendimento conjunto entre a *Boots Company* e a *Hoechst Celanese Corporation* desenvolveu um protocolo melhorado para síntese do ibuprofeno (ESQUEMA 1.2). O novo processo contava com apenas 3 etapas e em 1997 ganhou o prestigioso *Presidential Green Chemistry Challenge Award*, que reconhece tecnologias que utilizam da química verde para agregar benefícios ambientais e econômicos no projeto, fabricação e uso de produtos químicos.^{110,113}



ESQUEMA 1.2: Processo Boots-Hoechst-Celanese (BHC) da síntese do ibuprofeno.

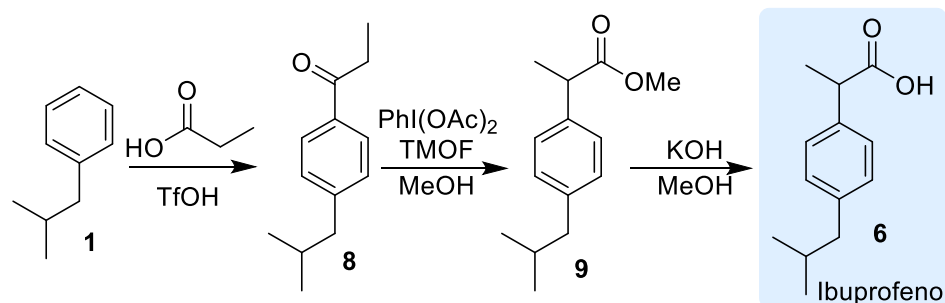
O procedimento BHC também parte do isobutilbenzeno (**1**) que é submetido a acilação de Friedel-Crafts, no entanto, o novo processo utiliza ácido fluorídrico (HF) como alternativa ao AlCl_3 . A cetona (**2**) é então reduzida para o álcool (**7**), que reage com monóxido de carbono (CO) na presença de catalisador de Pd , fornecendo o produto ibuprofeno (**6**) sem a necessidade de hidrólise ou desidratação.¹¹⁰

É estimado que a planta industrial desse processo produz aproximadamente 20-25% da demanda mundial anual de ibuprofeno, no entanto, ainda há a necessidade de rotas mais simples, eficientes e estereosseletivas,^{110,113} pois, apesar do ibuprofeno ser comercializado como mistura racêmica, o enantiômero S puro possui melhor eficácia.¹¹⁴

1.7 Avanços na Síntese do Ibuprofeno

Nas últimas décadas, os procedimentos sintéticos de fármacos comuns têm sido modificados com o objetivo de reduzir a produção de resíduos e aumentar os rendimentos. Para sínteses mais eficientes, a aplicação de novas tecnologias como fluxo contínuo tem sido amplamente utilizada. As vantagens de realizar reações em fluxo estão atribuídas a grande razão superfície-volume que permite controle reacional preciso através de rápida transferência de calor e mistura eficiente.¹¹⁵

McQuade e colaboradores¹¹⁵ descreveram uma síntese de ibuprofeno em fluxo contínuo com 3 etapas (ESQUEMAS 1.3 e 1.4).

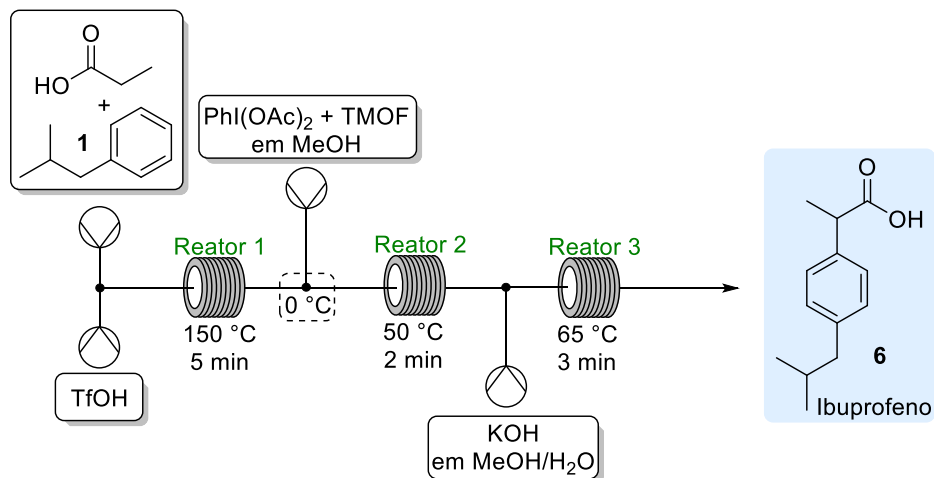


ESQUEMA 1.3: Síntese de ibuprofeno utilizando fluxo contínuo.

Nessa metodologia, o intermediário cetônico (**8**) é obtido através da reação do isobutilbenzeno (**1**) com ácido propiônico catalisado por ácido trifílico (TfOH). Apesar da metodologia clássica fornecer altos rendimentos, os subprodutos do alumínio eram incompatíveis com as próximas etapas, e por isso o AlCl₃ foi substituído pelo ácido trifílico, que foi eficiente e compatível com as próximas etapas. Na sequência, a cetona (**8**) é quantitativamente convertida no éster metílico (**9**) através de uma migração 1,2-arílica mediada por PhI(OAc)₂/TMOF. Por fim, a reação de hidrólise do éster fornece o ibuprofeno (**6**).

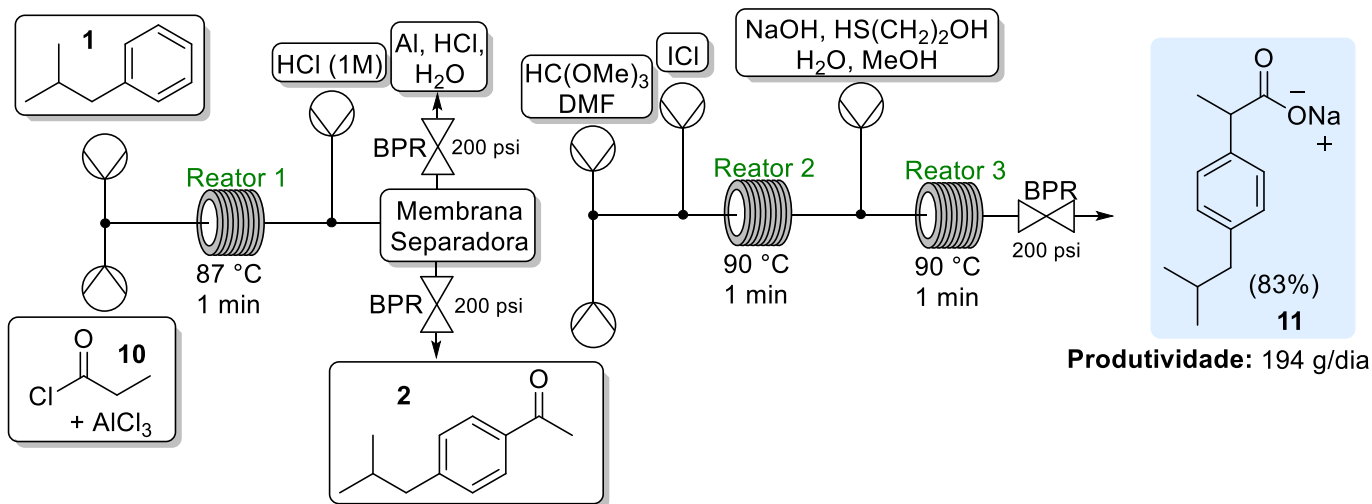
Utilizando reatores de fluxo contínuo (ESQUEMA 1.4), em 10 minutos é possível obter o produto com rendimento global de 68% (51% após recristalização), o

que demonstra a simplicidade e eficiência desse processo, que pode ser facilmente escalonado.



ESQUEMA 1.4: Síntese de ibuprofeno em fluxo contínuo, utilizando microreatores de PFA e bombas de seringa.

Com intuito de evitar o uso de ácido trifílico (TfOH), usar um oxidante para o rearranjo mais econômico (substituindo $\text{PhI}(\text{OAc})_2$) e conduzir a síntese de maneira mais concentrada e em menor tempo, minimizando custos e geração de resíduos em comparação com a metodologia anterior, Jamison e colaboradores¹¹⁶ desenvolveram a síntese de ibuprofeno ilustrando algumas vantagens do fluxo contínuo (ESQUEMA 1.5).



ESQUEMA 1.5: Síntese de ibuprofeno em 3 minutos utilizando fluxo contínuo.

A acilação de Friedel-Crafts entre o isobutilbenzeno (1) e cloreto de propionila (10) catalisada por AlCl_3 fornece a cetona (2), utilizando um *quench in-line* através de uma membrana separadora em alta pressão (200 psi). Em seguida, a

migração 1,2-arílica da cetona (**2**) gera o éster metílico, que será hidrolisado fornecendo o carboxilato (**11**) com 83% de rendimento.

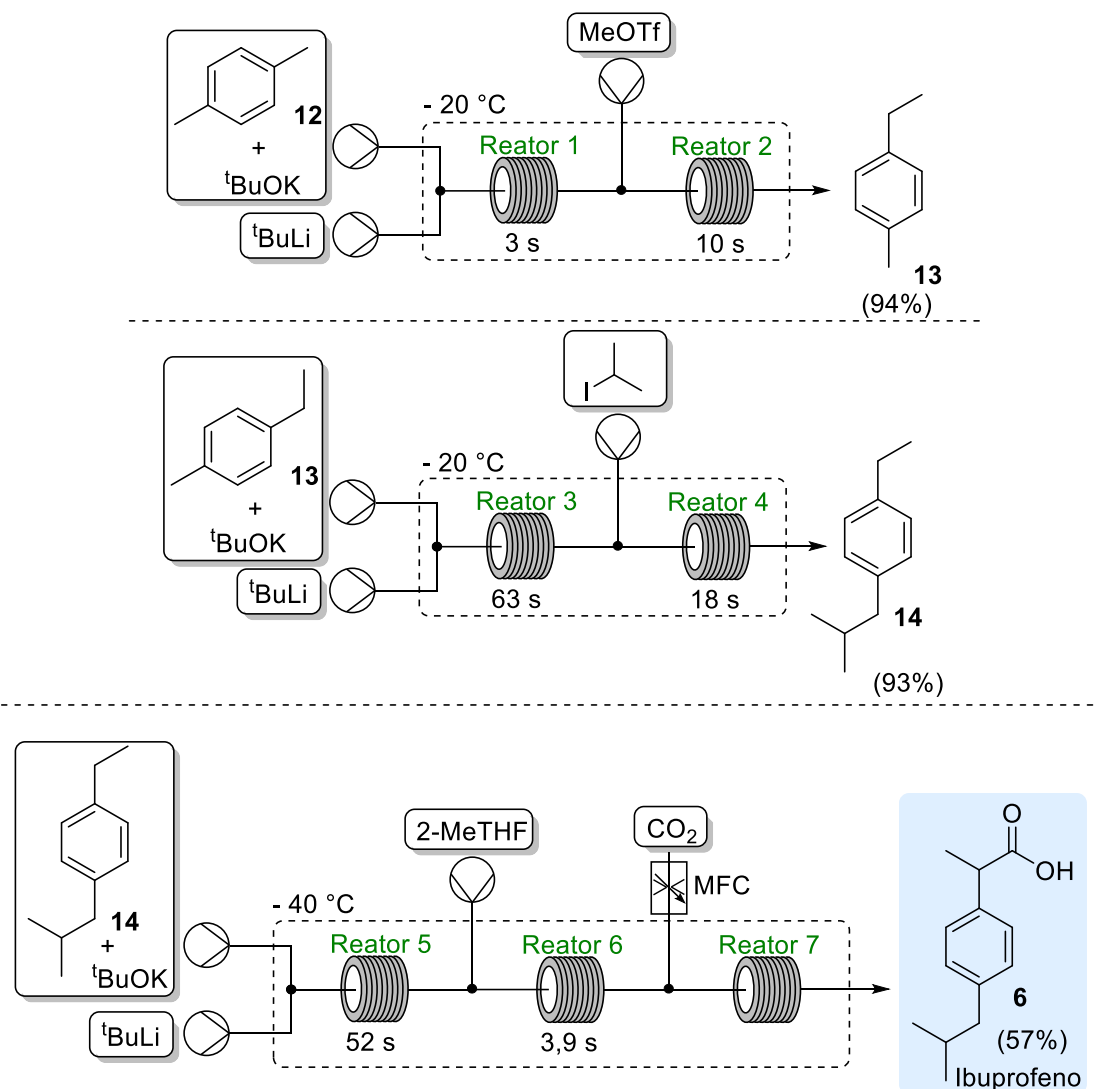
Dessa forma, 3 transformações químicas são feitas em um tempo de residência de 3 minutos, com cerca de 90% de rendimento em cada etapa, o que leva a uma produtividade de 194 g/dia.

Outra abordagem para síntese de ibuprofeno em fluxo contínuo foi proposta por Kim e colaboradores (ESQUEMA 1.6).¹¹⁷ Utilizando *p*-xileno como material de partida inerte e barato, 3 etapas de metalação C-H quimiosseletivas foram realizadas em sequência utilizando fluxo contínuo para fornecer ibuprofeno. A síntese envolve a formação de ânions benzílicos através da desprotonação mediada pela superbases gerada *in-situ* (a mistura de ^tBuLi e ^tBuOK produz uma mistura conhecida como superbases LICKOR ou base de Schlosser).¹¹⁸

Inicialmente, o *p*-xileno (**12**) reage com a superbases, gerando um ânion benzílico que reage com triflato de metila (MeOTf) fornecendo o intermediário (**13**), que sofre uma segunda reação de metalação, onde reage com iodeto de isopropila fornecendo o intermediário (**14**). Na última etapa, a carboxilação também mediada pela superbases fornece ibuprofeno (**6**) como produto.

O emprego da química de fluxo através do uso de microreatores possibilitou aos autores um amplo estudo, onde foram exploradas mais de 100 condições reacionais, variando concentração, temperatura, solventes e equivalentes de reagentes, para encontrar a condição ótima através da supressão da formação de subprodutos. Após 10 min, o processo em fluxo contínuo produz 2,3 g de ibuprofeno com 57% de rendimento após a recristalização, com uma produtividade de 338 g/dia.

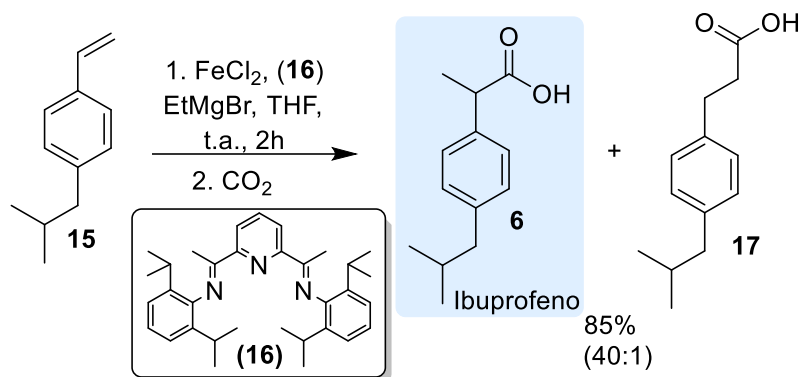
Na etapa final, a alta produtividade alcançada se deve pelo fato que os reatores de fluxo contínuo permitem que reações bifásicas sejam muito eficientes, devido a alta razão área-volume, que permite uma troca adequada entre as fases líquida (contendo o intermediário reativo) e gasosa (contendo gás CO₂). Essa metodologia, que apesar de utilizar um material de partida barato e disponível comercialmente, tem como desvantagem o uso repetido da superbases, que aumenta o custo e diminui a efetividade, e dessa forma, necessita de melhorias para possíveis aplicações industriais.



ESQUEMA 1.6: Síntese contínua de ibuprofeno a partir do *p*-xileno.

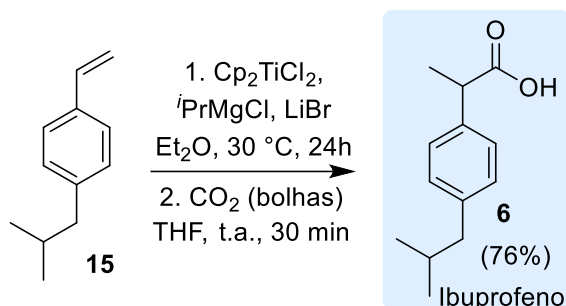
Uma outra abordagem, descrita por Thomas e colaboradores,¹¹⁹ fornece o ibuprofeno através da hidrocarboxilação de estirenos, catalisada por Fe(II) (ESQUEMA 1.7). O uso de Fe como catalisador é interessante do ponto de vista sintético pois é mais barato e causa menores danos à saúde e ao meio ambiente quando comparado com os metais de transição, que são tradicionalmente utilizados. Além disso, o uso de CO₂ como fonte de C é muito atrativo, devido ao baixo custo, baixa toxicidade e fácil manuseio.

Estudos mecanísticos mostram que inicialmente há formação de um hidreto de Fe altamente reativo, que reage com o estireno (**15**) através de uma hidrometalação. Em seguida, ocorre uma transmetalção com o reagente de Grignard na posição α do estireno, que reage com o eletrófilo (CO₂), fornecendo ibuprofeno com 85% de rendimento e alta regioseletividade (40:1).



ESQUEMA 1.7: Reação de hidrocarboxilação catalisada por Fe para síntese de ibuprofeno.

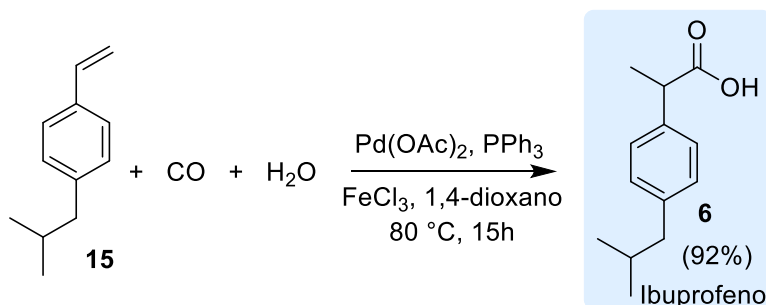
De forma semelhante, Xi e colaboradores¹²⁰ descreveram a hidrocarboxilação de estirenos utilizando Cp₂TiCl₂ como catalisador (Esquema 1.8). Nessa abordagem, a regioseletividade da hidrocarboxilação do estireno foi investigada usando vários reagentes de Grignard e sais anidros.



ESQUEMA 1.8: Hidrocarboxilação catalisada por Ti para síntese do ibuprofeno.

Inicialmente, o Cp₂TiCl₂ catalisa a reação entre o estireno (15) e o ⁱPrMgCl, promovendo a troca e gerando *in-situ* um novo reagente de Grignard derivado do estireno, que então reagirá com CO₂ fornecendo o produto hidrocarboxilado ibuprofeno (6), com 76% de rendimento.¹²¹ A regioseletividade exclusiva fornecendo apenas o produto α-carboxilado foi possível ao utilizar brometo de lítio (LiBr) como aditivo.

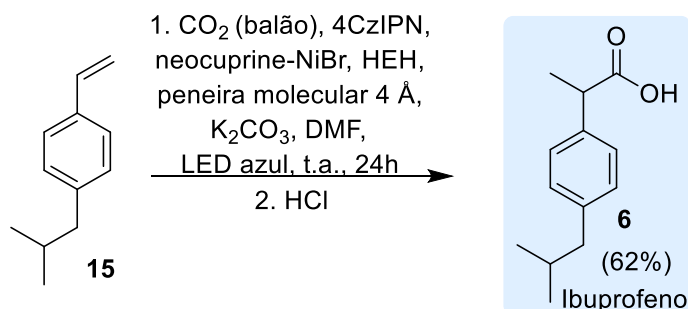
Similarmente, a abordagem reportada por Li e colaboradores¹²² utiliza sais de Fe(III) e monóxido de carbono (CO) para fazer a hidrocarboxilação de alcenos, com alta regioseletividade (ESQUEMA 1.9).



ESQUEMA 1.9: Hidrocarboxilação catalisada por Pd e Fe(III) para síntese do ibuprofeno.

Nessa abordagem, a inserção de CO é regioseletiva na posição α quando se utiliza catálise de Pd com cloreto de ferro III (FeCl₃) como co-catalisador. Na presença de água, o FeCl₃ sofre hidrólise e forma um sistema tampão-ácido (pH 1-1,7), que permite a formação da espécie Pd-H, que reage com o estireno (**15**) em uma reação de hidrometalação e adição regioseletiva de CO, fornecendo o produto ibuprofeno (**6**) com 92% de rendimento.

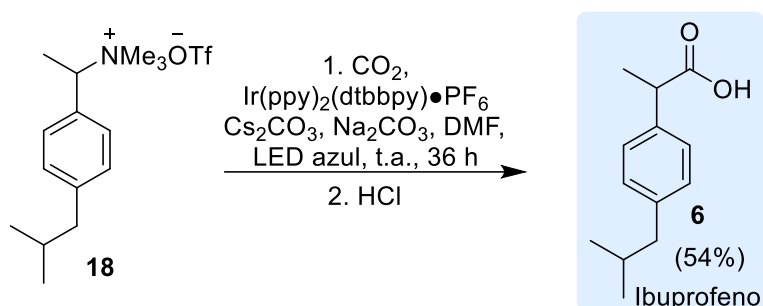
Outro exemplo de hidrocarboxilação regioseletiva foi demonstrada por König e colaboradores¹²³, utilizando éster de Hantzsch (HEH), peneira molecular de 4 Å e 4CzIPN como fotocatalisador na presença de luz visível (LED azul), além da catálise com Níquel utilizando *neocuprine* como ligante, que forneceu o produto regioseletivamente (ESQUEMA 1.10).



ESQUEMA 1.10: Hidrocarboxilação catalisada por Ni e luz visível para síntese do ibuprofeno.

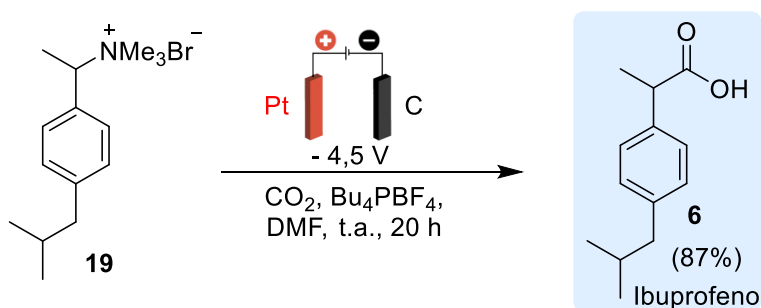
Investigações mecanísticas indicam que ocorre a formação de hidreto de níquel (H-Ni^{II}), o que torna a adição do CO₂ no estireno (**15**) irreversível. Embora essa abordagem utilize vários ligantes, as condições reacionais brandas como temperatura ambiente, pressão atmosférica e luz visível são valiosas do ponto de vista industrial.

Em 2018, Yu e colaboradores¹²⁴ publicaram um resultado similar, no entanto, não era necessário o uso de redutor externo (ESQUEMA 1.11). Nessa metodologia, a carbonilação é catalisada por Irídio na presença de luz visível, onde o sal de amônio quaternário (**18**) reage com CO₂, fornecendo o ibuprofeno (**6**) como produto, em um rendimento de 54%. Nesse caso, a reação procede sem um agente redutor externo devido ao subproduto da reação, trimetilamina (NMe₃), ser um eficiente doador de elétrons.



ESQUEMA 1.11: Hidrocarboxilação catalisada por Ir e luz visível para síntese do ibuprofeno.

Manthiram e colaboradores¹²⁵ descreveram a carboxilação de sais de amônio quaternários via eletroquímica (ESQUEMA 1.12), sem o uso de catálise metálica, reagentes redutores ou eletrodos de sacrifício, o que torna essa metodologia interessante do ponto de vista da química verde.

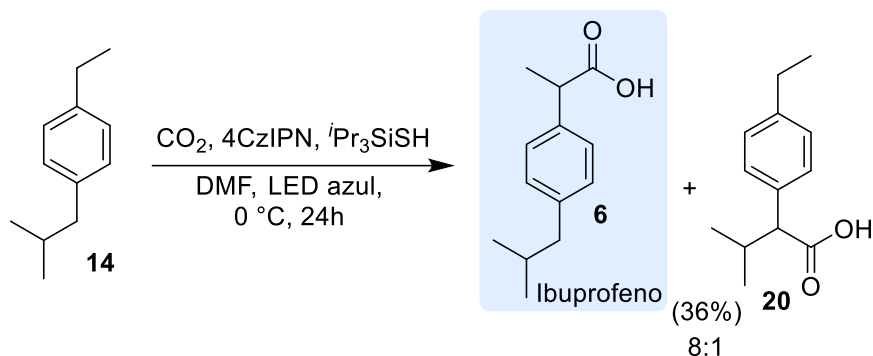


ESQUEMA 1.12: Reação de eletrocarboxilação para síntese do ibuprofeno.

A reação de eletrocarboxilação envolve a oxidação da trimetilamina no ânodo e redução do brometo de amônio quaternário (**19**) no cátodo, que então reage com o CO₂, formando o ibuprofeno (**6**) com rendimento de 87%.

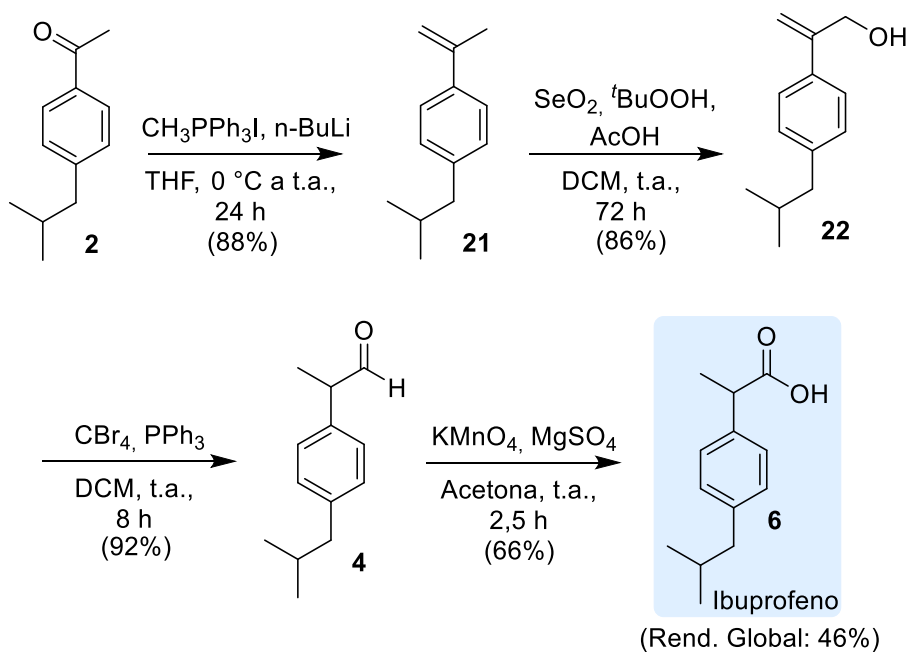
Uma reação de fotocarboxilação mediada por luz visível para uma série de compostos foi descrita por König e colaboradores¹²⁶, onde a ativação C-H via fotocatalise era seguida da adição de CO₂ (Esquema 1.13).

Nessa reação, o triisopropilsilanotiol na sua forma oxidada ($i\text{Pr}_3\text{SiS}^\bullet$) reage com o substrato (**14**) através de um processo HAT, gerando um radical benzílico, que é reduzido pelo fotocatalisador na sua forma reduzida ($4\text{CzPEBN}^{\bullet-}$). O carbânion benzílico reage com CO_2 fornecendo o ibuprofeno (**6**) após a protonação, com rendimento de 36% e mistura isomérica de 8:1.



ESQUEMA 1.13: Reação de fotocarboxilação para síntese do ibuprofeno.

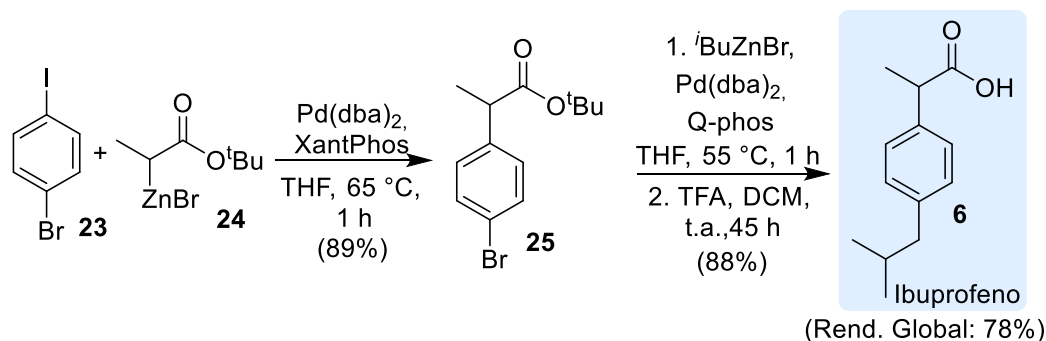
Uma das vantagens dessa metodologia é que essa reação prossegue sem a adição de doador de sacrifício, acceptor de elétrons ou aditivo estequiométrico. No entanto, o baixo rendimento e formação de isômeros indesejados dificulta aplicações industriais.



ESQUEMA 1.14: Síntese de ibuprofeno em 4 etapas, com isomerização catalisada por $\text{PPh}_3/\text{CBr}_4$.

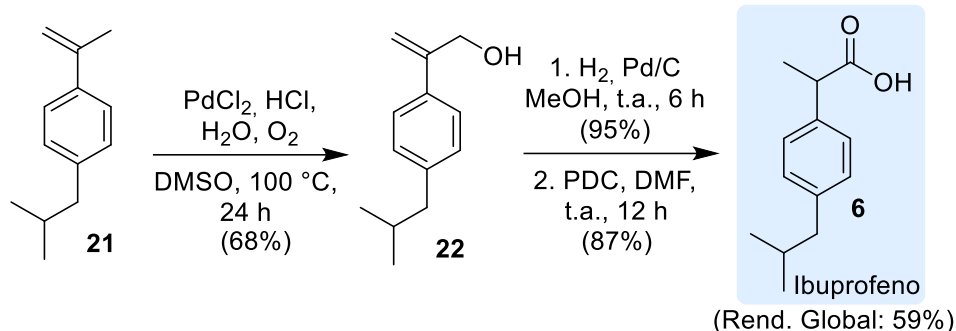
Um protocolo sintético de 4 etapas para obtenção do ibuprofeno foi descrito por Li e colaboradores¹²⁷, utilizando condições reacionais brandas e sem catálise com metais (ESQUEMA 1.14). O material de partida (**2**), disponível comercialmente, é transformado em (**21**) através de uma reação de Wittig, e em seguida, uma reação de oxidação alílica catalisada por dióxido de selênio (SeO_2) e $t\text{BuOOH}$ fornece o álcool alílico (**22**), que é convertido no aldeído saturado (**4**) usando quantidades catalíticas de $\text{PPh}_3/\text{CBr}_4$. Por fim, a oxidação com permanganato de potássio (KMnO_4) fornece o produto ibuprofeno (**6**). O rendimento global considerando as 4 etapas reacionais é de 46%.

Uma abordagem envolvendo o acoplamento Negishi quimiosseletivo catalisado por Pd foi descrita por Zhang e colaboradores¹²⁸, com materiais de partida simples, no entanto, que necessita de metais de transição além de ligantes complexos como XantPhos e Q-Phos (ESQUEMA 1.15). Na metodologia descrita, inicialmente o *p*-bromoiodobenzeno (**23**) reage em um acoplamento de Negishi com o reagente Reformatsky (**24**), gerando o éster (**25**) com 89% de rendimento, que reage em seguida com $i\text{BuZnBr}$ em um segundo acoplamento de Negishi. A desproteção por TFA do éster fornece ibuprofeno (**6**) e o rendimento global dessa sequência reacional é 78%.



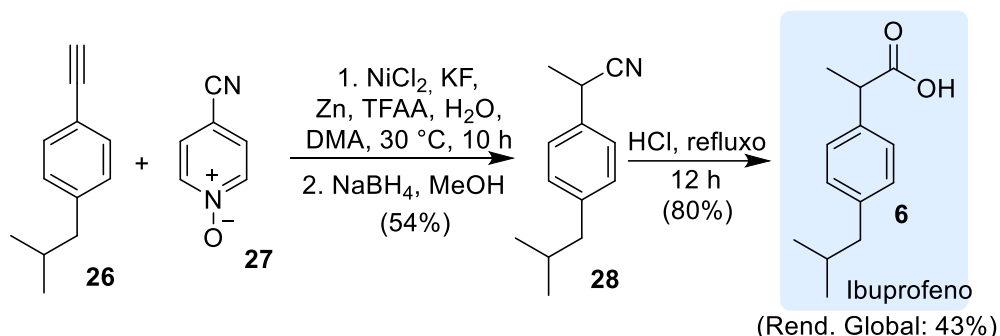
ESQUEMA 1.15: Síntese de ibuprofeno em 2 etapas, através do acoplamento de Negishi.

Um procedimento de oxidação alílica também foi desenvolvido por Jiang e colaboradores¹²⁹, utilizando O_2 (ESQUEMA 1.16). A reação de funcionalização do alceno terminal (**21**) é catalisada por Pd e utiliza O_2 como oxidante, fornecendo o álcool alílico (**22**), que é então reduzido e oxidado, fornecendo o ibuprofeno (**6**) com 59% de rendimento global.



ESQUEMA 1.16: Oxidação alílica seguida de redução catalisadas por Pd para síntese de ibuprofeno.

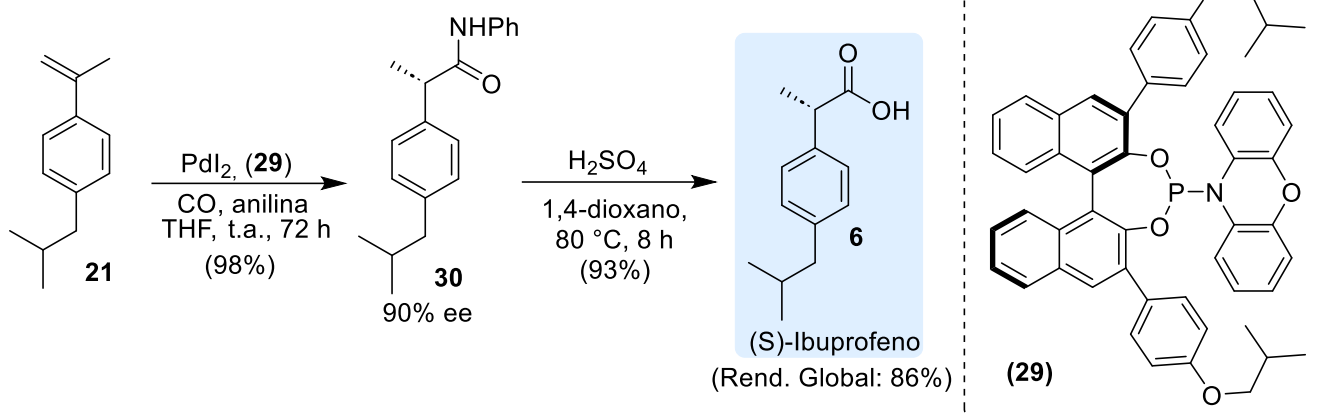
Uma outra estratégia de síntese foi desenvolvida por Liao e colaboradores¹³⁰, onde a hidrocianação de alcinos aromáticos catalisada por Ni fornece vinil nitrilas, utilizando *N*-óxido de 4-cianopiridina (**27**) como fonte barata e não tóxica de CN (Esquema 1.17).



ESQUEMA 1.17: Hidrocianação catalisada por Ni para síntese de ibuprofeno.

A adição de Markovnikov de cianetos no alcinos aromático (**26**) gera a vinil nitrila que é reduzida em uma reação *one-pot* com NaBH₄, fornecendo o intermediário (**28**), que gera o ibuprofeno (**6**) com 43% de rendimento global via uma hidrólise ácida. Apesar de um método diferenciado, o uso de reagentes em excesso, incluindo Zn, é uma desvantagem do protocolo.

Apesar do ibuprofeno ser comercializado como mistura racêmica, o enantiômero (S)-ibuprofeno tem melhor eficácia e potência.¹¹⁴ Dessa forma, Guan e colaboradores¹³¹ estudaram a síntese do (S)-ibuprofeno (Esquema 1.18).



ESQUEMA 1.18: Síntese enantiosseletiva de (S)-ibuprofeno.

A incorporação de CO e anilina, em uma reação de hidroaminocarboxilação no estireno (**21**) fornece a amida (**30**) com 90% de excesso enantiomérico, em uma catálise de Pd com o ligante quiral (**29**). Em seguida, uma reação de hidrólise da amida (**30**) em meio ácido fornece o (S)-ibuprofeno com 86% de rendimento. O destaque dessa reação se deve ao fato de ser realizada em temperatura ambiente, e fornecer alta regio- e estereosseletividade.¹³¹

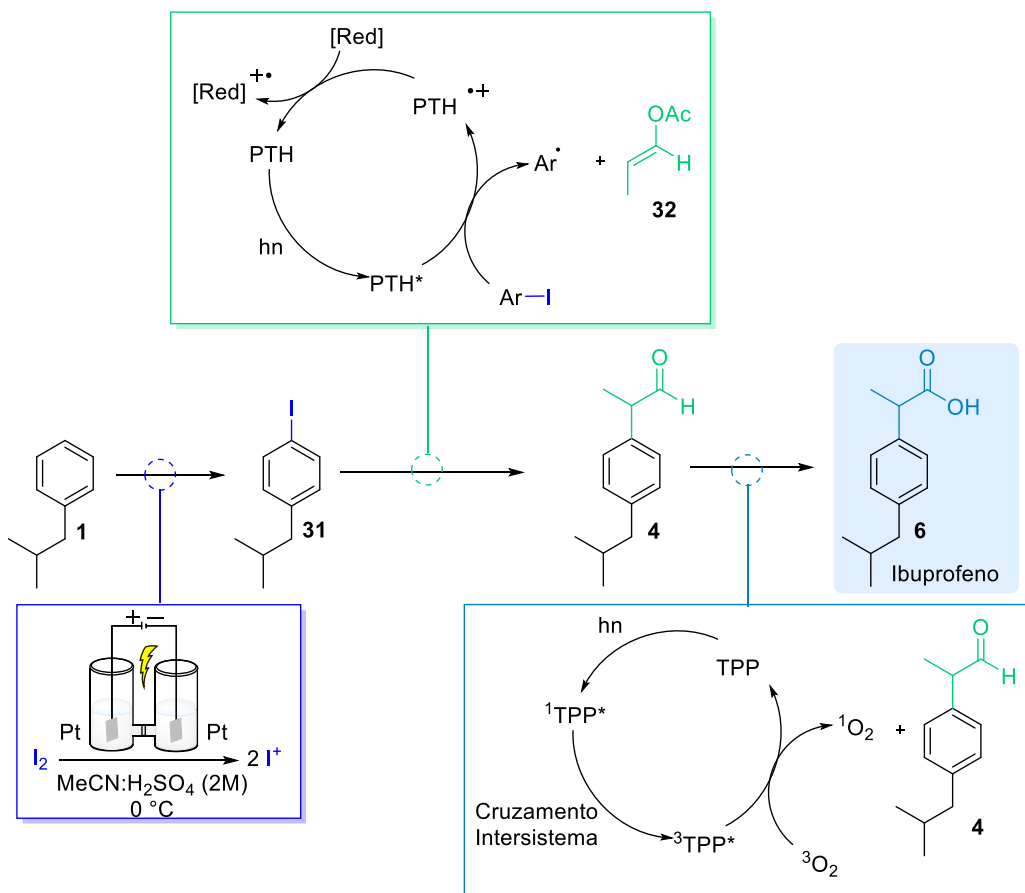
2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho foi desenvolver uma nova rota sintética para obtenção do IFA ibuprofeno, utilizando tecnologias habilitadoras como eletrossíntese e fotocatalise, empregando sistemas reacionais em batelada e contínuos.

2.2 Síntese de Ibuprofeno Utilizando Eletrossíntese e Fotocatálise em Regime de Fluxo Contínuo

Apesar do ibuprofeno ser um IFA bastante comum com rotas sintéticas bem estabelecidas, estas rotas são relativamente longas e apresentam problemas de eficiência, utilização de reagentes tóxicos, perigosos e caros, o que estimula a avaliação e aplicação de metodologias eletro e fotocatalíticas contínuas na síntese deste IFA (ESQUEMA 2.1).



ESQUEMA 2.1: Proposta da síntese de ibuprofeno utilizando tecnologias habilitadoras.

Inicialmente, a síntese parte do isobutilbenzeno (**1**) (barato e disponível comercialmente), onde a reação de iodação baseia-se na geração da espécie "I⁺" no ânodo de uma célula dividida, que sofrerá uma substituição eletrofílica aromática com controle de temperatura em condições de batelada e fluxo contínuo.

Em seguida, a funcionalização fotocatalisada do intermediário *p*-iodoisobutilbenzeno (**31**) com o enolacetato (**32**) fornece o aldeído (**4**), através da formação de radicais no iodeto de arila via fotocatalítica utilizando-se PTH (10-fenilfenotiazina) como fotocatalisador. Por fim, o aldeído (**4**) será oxidado em condições fotocatalíticas fornecendo o ibuprofeno (**6**).

3.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Síntese de Iodoisobutilbenzeno em Batelada

A iodação regioseletiva do isobutilbenzeno consiste na primeira etapa para a síntese de ibuprofeno desta proposta. Assim, foram realizados testes iniciando-se primeiro pela geração de uma solução contendo I^+ , em condições eletrossintéticas de batelada.¹³² Nessa metodologia, a geração de I^+ é feita em uma célula dividida (*H-type*) com uma placa sinterizada (FIGURA 3.1A), onde o processo eletrossintético se dá através da oxidação do I_2 a I^+ na câmara anódica enquanto o H^+ é reduzido a H_2 na câmara catódica (FIGURA 3.1B), utilizando-se 2 F/mol de elétrons.

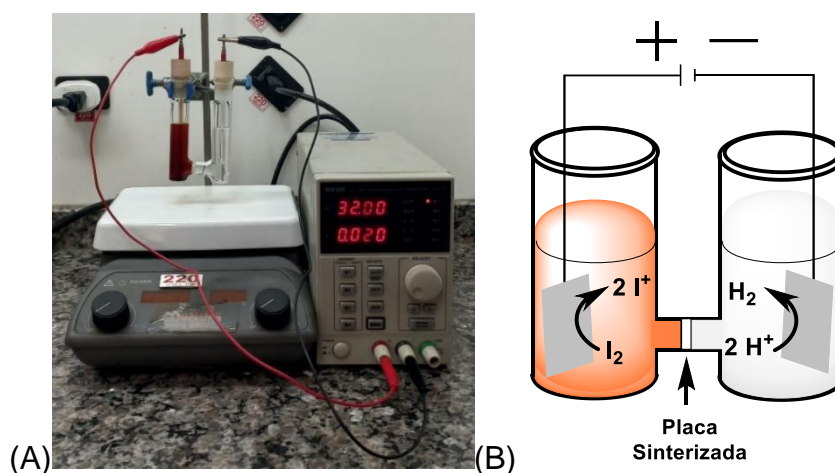


FIGURA 3.1: (A) Célula dividida para geração da espécie I^+ , conectada a uma fonte. (B) Esquema de oxidação na câmara anódica e redução na câmara catódica.

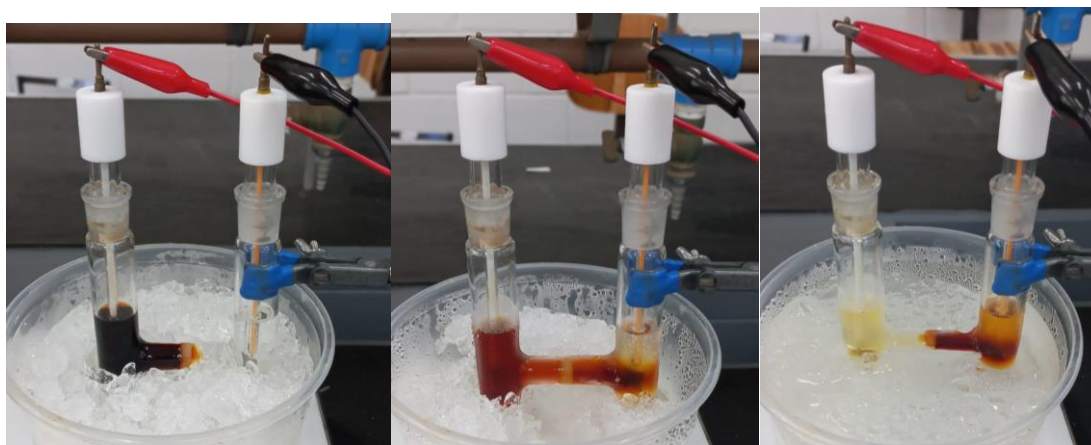
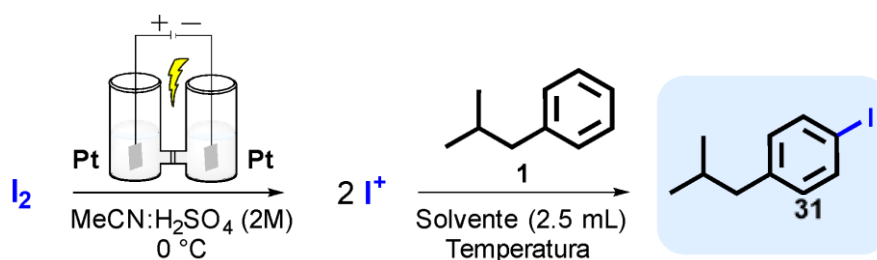


FIGURA 3.2: Geração de I^+ na célula dividida, no início, meio e ao final da conversão de I_2 em I^+ na câmara anódica (à esquerda).

A total conversão de I_2 em I^+ na célula dividida foi observada pelo clareamento da solução anódica, apresentando uma coloração amarelo pálida, e escurecimento da solução catódica, indicando que havia perda de I^+ para a outra câmara (FIGURA 3.2). A solução anódica contendo a espécie eletrofílica (I^+) reage com o substrato isobutilbenzeno (**1**) em condições controladas de temperatura, promovendo a iodação regioseletiva na posição *para*. Alguns resultados são mostrados na TABELA 3.1.

TABELA 3.1: Otimização da reação de iodação em batelada.



Entrada ^a	I_2 (equiv)	Solvente	Temp (°C)	Tempo (h)	Conv. (%)	Rend. (%) ^b	Proporção (<i>o:m:p</i>)
1	1,2	MeCN	0	3	82	70	20:0:80
2	1,5	MeCN	0	4	93	76	18:0:82
3	1,5	MeCN	-15	5	100	84	15:4:81
4	1,5	DGM	-15	5	92	90	13:0:87
5	1,5	DME	-15	5	98	84	7:0:93
6	2,0	DME	-15	3	100	90	7:1:92
7	2,0	DME	-2 a -12	2	100	89	7:3:79
8	2,0	DME	-10	1	100	89 ^c	5:1:94
9	2,0	DME	-10	1	100	91	8:2:90

^aEtapa realizada em banho de gelo, adicionando o I_2 na câmara anódica e corrente de 20 mA. Em seguida, adição da solução anódica na solução de isobutilbenzeno (1 mmol) em 3 mL de solvente. ^bConversão (consumo do material de partida) e rendimento (considerando todos os regioisômeros) determinados por RMN de ¹H, utilizando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno. ^cRendimento isolado.

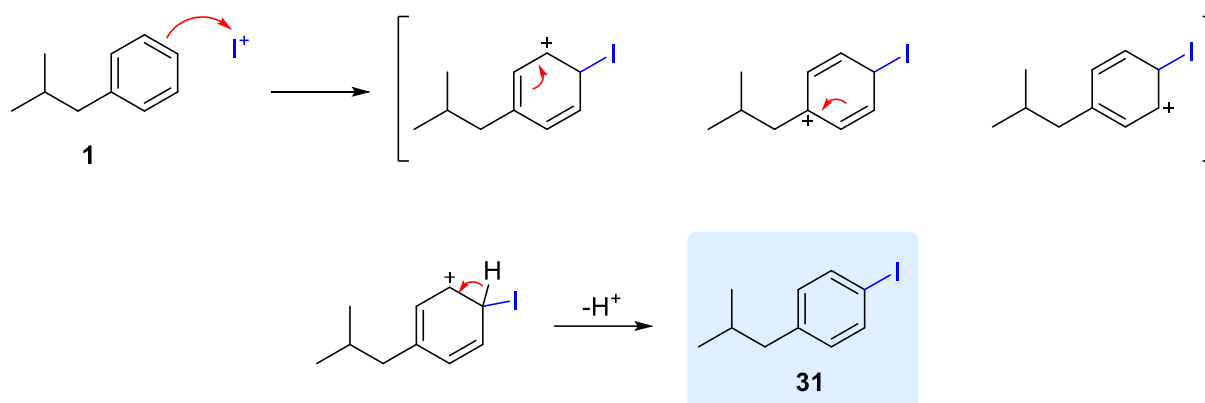
Inicialmente, foram testadas as condições descritas na literatura para sistemas similares (Entrada 1).¹³² No entanto, foi possível perceber que não houve conversão total do material de partida assim como uma baixa regioseletividade. Dessa forma, aumentou-se a quantidade de I₂, com o propósito de ter um excesso de I⁺, visto que pode haver perda da espécie reativa devido a migração destes íons para a câmara catódica da célula dividida (Entrada 2). Além disso, de forma a controlar melhor a seletividade, testes em menores temperaturas foram feitos (Entradas 3-9), sendo possível notar que a diminuição da temperatura aumenta a seletividade do composto alvo (isômero *para*), porém, é necessário um maior tempo reacional para que haja conversão total do material de partida (**1**) em (**31**). Ainda, Yoshida e colaboradores¹³² apontam que o uso de co-solventes melhora a seletividade da reação *orto/para* quando realizada em menores temperaturas e, sendo assim, testou-se a reação utilizando diglima (DGM) e dimetoxietano (DME) (Entradas 4 e 5). Foi possível notar uma melhora na conversão, porém, a reação tornou-se mais lenta, sendo necessário um maior tempo reacional. Ainda, comparando-se as temperaturas, é possível perceber uma melhora na seletividade (entradas 2 e 4).

Um problema técnico encontrado no desenvolvimento desta metodologia de iodação foi que o composto (**31**) possui um baixo ponto de ebulição, o que dificulta seu isolamento na presença de solventes/co-solventes de altos pontos de ebulição. Então, decidiu-se trabalhar com o DME pois este possui menor temperatura de ebulição (85 °C) quando comparado com o DGM (162 °C), evitando assim perdas do produto (**31**) no rotaevaporador.

Ao aumentar os equivalentes de I₂, foi possível obter total conversão do material de partida (entradas 6 - 9), e a reação realizada em -10 °C em apenas 1 hora apresentou conversão total, 90% de rendimento e uma seletividade de 5:1:94 dos produtos *o:m:p* (entrada 8), sendo essa considerada a condição de batelada relativamente otimizada para essa etapa da síntese.

A iodação regioseletiva na posição *para* ocorre do ataque eletrofílico do I⁺ ao anel aromático, que gera um íon arênio que é estabilizado por ressonância (ESQUEMA 3.1). Como o substituinte isobutil estabiliza o carbocátion através do efeito

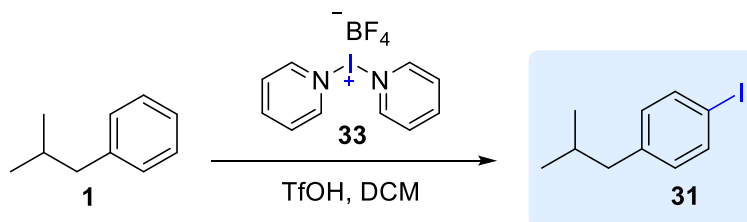
hiperconjugativo, as posições *orto* e *para* são favoráveis ao ataque eletrofílico, o que justifica a formação majoritária desses isômeros em relação ao *meta*-substituído.



ESQUEMA 3.1: Mecanismo da iodação regioseletiva.

É importante mencionar que na literatura¹³³ está reportado que a iodação do composto (1) utilizando o reagente de iodo hipervalente (33) e TfOH/DCM ocorre com 100% de regioseletividade. Visando reproduzir e testar esta regioseletividade reportada realizamos alguns experimentos cujos resultados são apresentados na TABELA 3.2.

TABELA 3.2: Resultados da reação de iodação utilizando ácido trifílico e IPy₂BF₄ como fonte de I⁺.



Entrada	IPy ₂ BF ₄ (equiv)	Temp. Adição (°C)	Temp. Reação (°C)	Tempo (h)	Conv(%) ^b	Rend(%) ^c	<i>o:m:p</i> ^b
1	1,1	t. a.	t. a.	0,5	92	51	11:1:88
2	1,1	0	0	1	89	-	19:1:80
3	1,1	t. a.	t. a.	1,5	77	-	21:1:78
4	1,1	0	t. a.	1,5	80	-	14:1:85
5	1,5	0	0	2	93	-	13:1:86

^aReações utilizando 1 mmol do isobutilbenzeno, IPy_2BF_4 , 2 mmol do ácido trifílico ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{H}$) em 4,7 mL de CH_2Cl_2 . ^bProporção dos isômeros determinados através de GC-MS. ^cRendimento isolado.

Foram variados alguns parâmetros experimentais, como a temperatura e tempo reacional, no entanto, esta metodologia se mostrou menos eficaz no que diz respeito a rendimento e a regioseletividade, não sendo possível reproduzir a literatura citada.

Dessa forma, a partir dos resultados obtidos, assumimos que esta metodologia não trouxe nenhum benefício para essa transformação, e devido a maior praticidade do método eletrossintético, optou-se por prosseguir com os estudos relatados anteriormente.

3.2 Síntese de Iodoisobutilbenzeno em Fluxo Contínuo

Retornando para a metodologia envolvendo a geração de I^+ por via eletroquímica, após otimizar a reação em batelada, o próximo passo foi transpor essas condições para fluxo contínuo com intuito de obter melhorias associadas à essa tecnologia. O *setup* de fluxo contínuo utilizado é ilustrado na FIGURA 3.3 e os resultados obtidos são apresentados na TABELA 3.3. É importante mencionar que, nesta abordagem, mantivemos a geração de I^+ na célula dividida em batelada (visto que esta espécie reativa não é estável em solução por longos períodos de tempo) e decidimos transpor e otimizar em fluxo apenas a etapa térmica (substituição eletrofílica aromática).

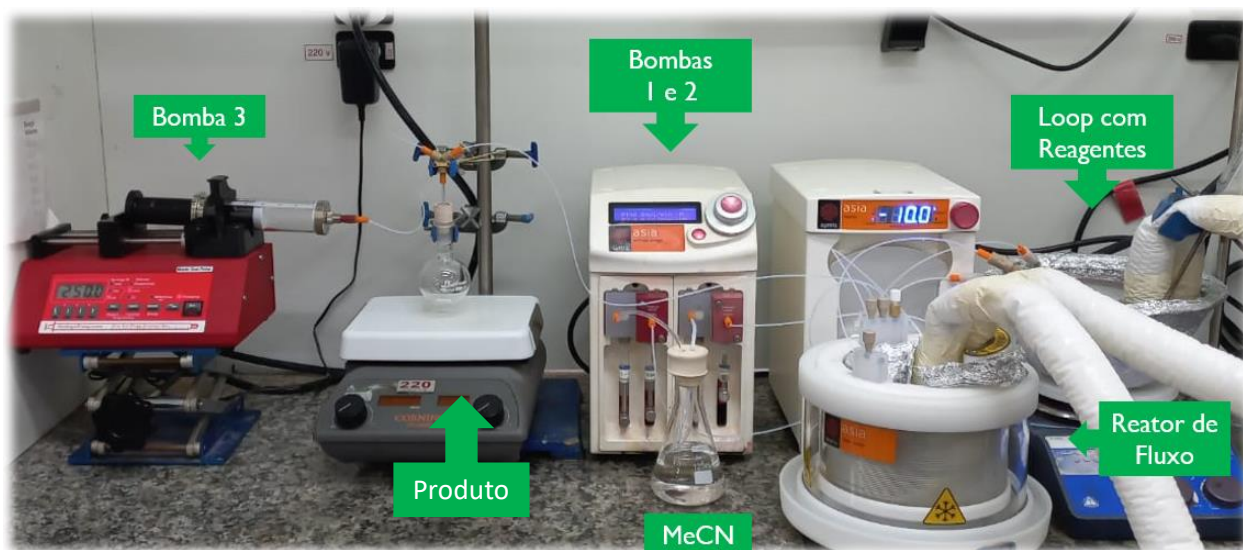
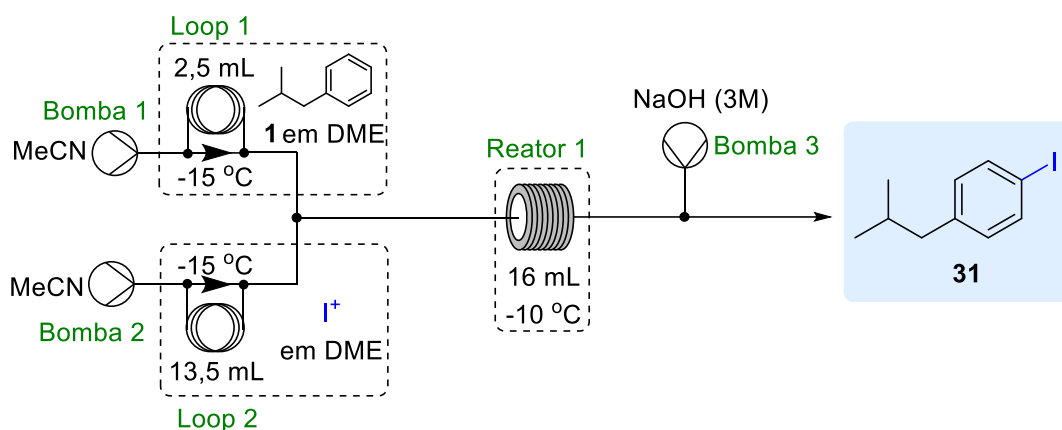


FIGURA 3.3: *Setup* para reação de iodação em regime de fluxo contínuo.

Inicialmente, a condição otimizada em batelada foi transposta para fluxo (TABELA 3.3, entrada 1) aplicando um tempo de residência de 64 min em um reator de 16 mL, no entanto, não foi observada a conversão total do material de partida (**1**) proporcionando um rendimento moderado (58%).

TABELA 3.3: Resultados da reação de iodação em fluxo contínuo.



Entrada	1 (mmol)	I ₂ (equiv)	Fluxo 1 (μL/min)	Fluxo 2 (μL/min)	Fluxo 3 (μL/min)	T _R (min)	Conv. (%) ^b	Rend. (%) ^b	<i>o:m:p</i>
1	1	2	41	209	250	64	79	58	10:0:90
2	1	2	26	141	167	96	79	51	8:0:92
3	0,9	2,2	35	211	246	65	81	74	8:5:87
4	0,5	4,2	39	211	250	64	93	83	10:0:90

^aReações utilizando isobutilbenzeno em 2,4 mL de DME, solução anódica de I⁺ em 4,0 mL de DME. ^bConversão e rendimento determinados por RMN quantitativo de ¹H, utilizando-se 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno.

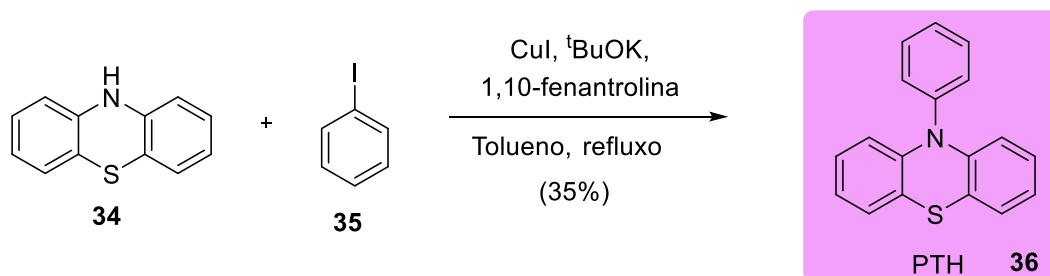
Dessa forma, aumentou-se o tempo de residência (entrada 2) e os equivalentes de I⁺ (entrada 3), e ainda assim não foi obtida a completa conversão do material de partida. Aumentando-se para 4,2 equivalentes de I⁺, a conversão foi de 93% com rendimento de 83%, determinado por RMN de ¹H. É importante destacar que a proporção dos isômeros se manteve similar após a transposição para fluxo.

Após esses indicativos da viabilidade de iodação regioseletiva relativamente eficiente do composto **1**, decidiu-se avaliar a viabilidade a etapa

fotocatalítica (etapa posterior da síntese), utilizando-se um modelo reacional mais simples (*p*-iodotolueno).

3.3 Funcionalização Fotocatalisada em Batelada

Para a realização dos testes reacionais fotocatalíticos, foi necessário sintetizar o fotocatalisador, 10-fenilfenotiazina (**PTH**), o qual é descrito como um fotocatalisador orgânico efetivo para redução de ligações carbono–halogênio, levando a formação de radical no átomo de carbono sp^2 . O potencial de redução do estado excitado ($E_{1/2}^*$) do PTH é de -2.1V vs SCE o que faz deste fotocatalisador um dos poucos capazes de promover a homólise da ligação C-I nas condições fotocatalíticas (~350 nm).¹³⁴ Foi baseado neste raciocínio que a segunda etapa da síntese do ibuprofeno foi planejada.



ESQUEMA 3.2: Síntese do fotocatalisador PTH.

Após a síntese do **PTH** (ESQUEMA 3.2) realizaram-se testes com os reagentes comerciais 4-iodotolueno (**37**) e acetato de isopropenila (**38**) (TABELA 3.4), de forma a avaliar os parâmetros reacionais iniciais e, a partir dos resultados, utilizar os materiais de partida adequados para síntese do composto alvo. Para os testes iniciais foram utilizadas algumas condições da literatura^{134,135} descritas para compostos similares, e o sistema reacional é mostrado abaixo (FIGURA 3.4).

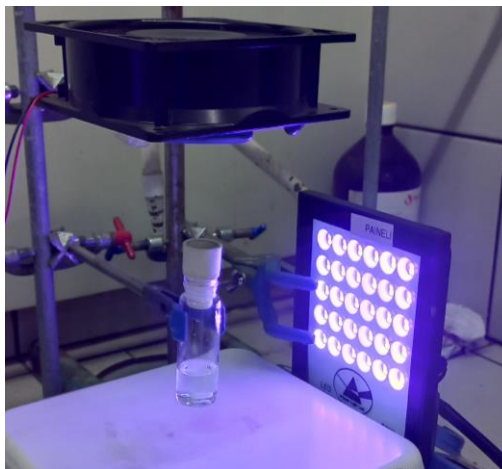


FIGURA 3.4 Sistema reacional utilizando painel de LEDs 395 nm (50 W).

TABELA 3.4: Otimização da reação de funcionalização fotocatalisada com reagentes comerciais.

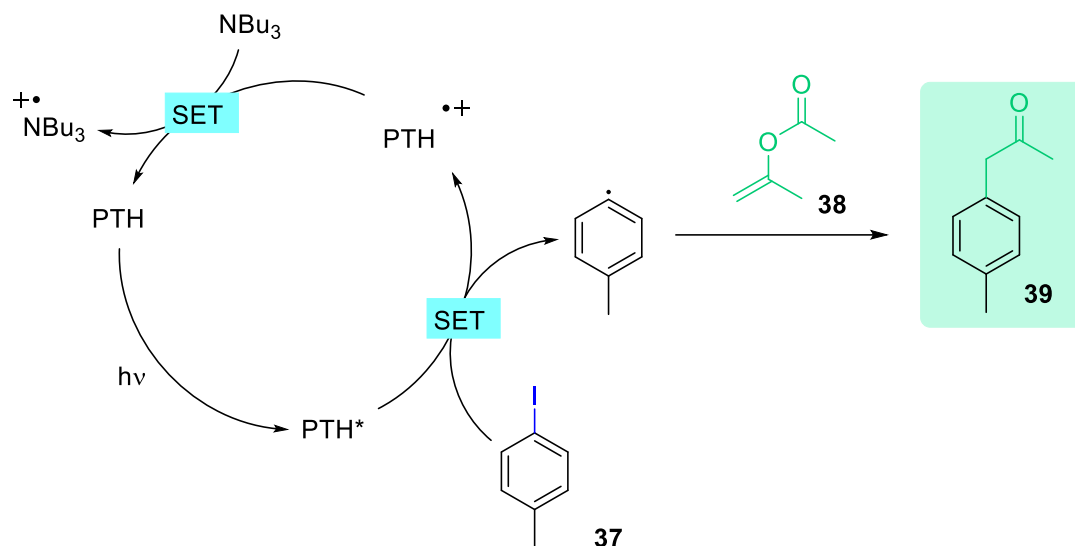
Entrada ^a	PTH (mol%)	NBu ₃ (equiv)	HCOOH (equiv)	Luz (nm)	Tempo (h)	Conv. (%) ^b	Rend. (%) ^b
1	-	5	5	395	22	1	1
2	5	5	5	-	22	0	0
3	-	5	5	-	22	0	0
4	5	5	5	395	22	38	8
5	10	5	5	395	22	87	4
6	5	-	-	395	22	0	0
7	5	5	-	395	22	9	4
8 ^c	5	-	-	395	22	0	0
9	5	1	1	395	22	26	12
10	10	5	5	395	48	46	19
11 ^d	10	5	5	395	22	58	27
12 ^d	10	5	5	395	48	100	12

^aReações utilizando 0,5 mmol do iodotolueno, 7,5 mmol (15 equiv) do enol acetato em 5 mL de MeCN. ^bConversão e rendimento determinados através de GC-MS. ^cSaturado com O₂. ^dUtilizando 0,5 mmol de iodobenzeno como material de partida.

Inicialmente, nos testes sem fotocalisador, sem luz e sem ambos (TABELA 3.4, entradas 1-3) não foi verificada a formação de nenhum produto reacional. A conversão do material de partida nas condições semelhantes às descritas na literatura¹³⁴ (Entrada 4) foi de 38%, porém, o rendimento do produto foi baixo devido a formação de muitos subprodutos identificados por GC-MS.

Ao aumentar a carga de fotocatalisador, foi observada uma melhora na conversão, porém com baixo rendimento do produto (**39**) (Entrada 5). Ao remover os aditivos NBU₃ e HCOOH (entrada 6) não se observou a formação de nenhum produto, e, removendo apenas o HCOOH (entrada 7), foi observada uma baixa conversão e rendimento. Adicionalmente, ao saturar a solução reacional com O₂, para analisar se este teria alguma influência no ciclo fotocatalítico, nenhum produto foi observado (entrada 8). Com o decréscimo da quantidade dos aditivos (entrada 9), foi observada uma menor conversão, porém, um melhor rendimento, devido a uma menor formação de subprodutos (identificados por GC-MS). Ao aumentar a carga fotocatalítica e o tempo reacional (entrada 10), foi observado um aumento do rendimento, no entanto, a conversão ainda não foi total. Por fim, dois testes foram realizados utilizando-se iodobenzeno como material de partida (entradas 11 e 12), obtendo-se uma conversão total, entretanto, com tempo de reação maior e baixos rendimentos (12-27%).

O mecanismo da reação fotocatalítica, proposto na literatura (ESQUEMA 3.3)¹³⁶, parte do PTH, que ao ser irradiado vai para seu estado excitado (PTH*), que possui energia suficiente para realizar um processo de transferência de elétron com o iodotolueno, se oxidando para cátion radical (PTH•+) e gerando o radical arila. O radical reage com o enol acetato para fornecer o produto e o PTH•+ volta para o estado fundamental ao receber um elétron da tributilamina (NBU₃).



ESQUEMA 3.3: Mecanismo proposto baseado na literatura.¹³⁶

Como descrito por Alaniz e colaboradores, o fotocatalisador PTH gera radicais em haletos de arila ao ser irradiado com luz na região de 380 nm ($1,8 \text{ W cm}^{-2}$). Esses testes iniciais (TABELA 3.4) foram realizados utilizando um painel de LEDs 395 nm (50 W) (FIGURA 3.5A) o qual estava disponível no laboratório. No entanto, devido a obtenção de baixos rendimentos, uma análise de absorção UV-Vis mostrou que não havia um recobrimento minimamente adequado entre a região de absorção do fotocatalisador e a emissão da lâmpada (FIGURA 3.5B).

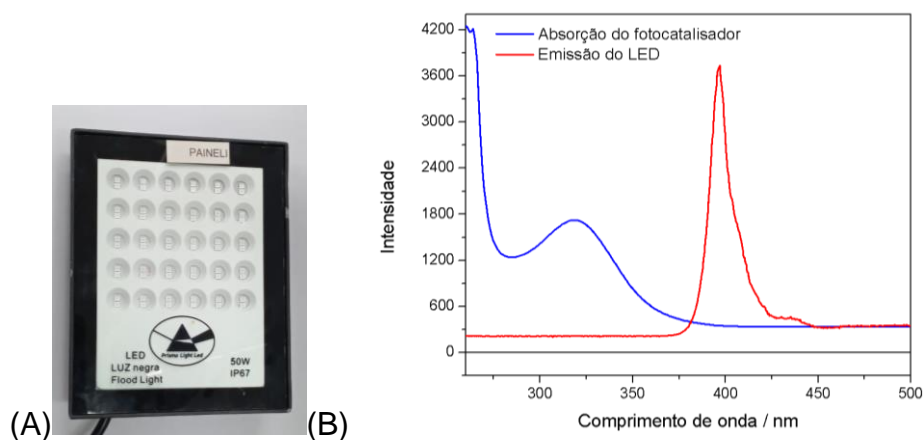


FIGURA 3.5: (A) Painel de LEDs 395 nm (50 W). (B) Espectro de absorção do fotocatalisador PTH e emissão do painel de LED.

Dessa forma, decidiu-se variar as condições experimentais utilizando diferentes tipos de LEDs comerciais (365-400 nm) (FIGURA 3.6), além de outros aditivos e solventes, sendo os resultados apresentados na TABELA 3.5:

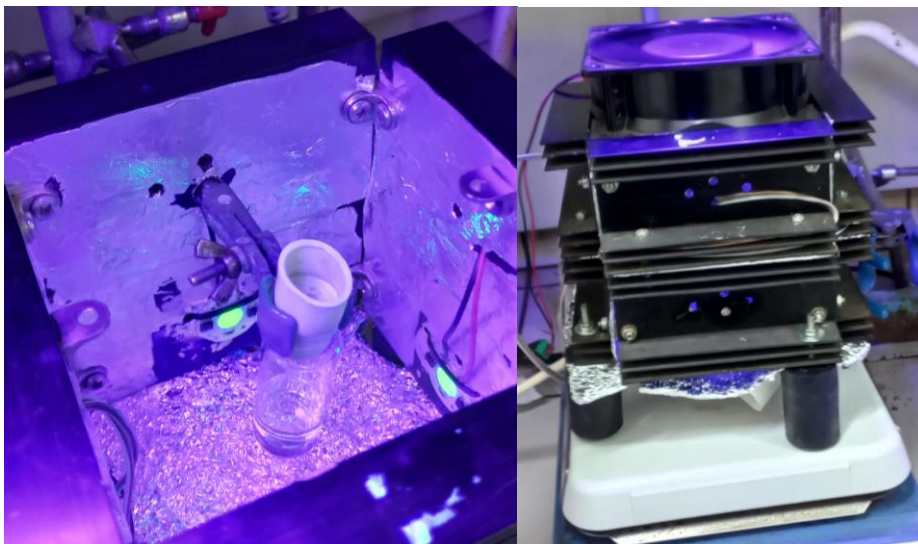
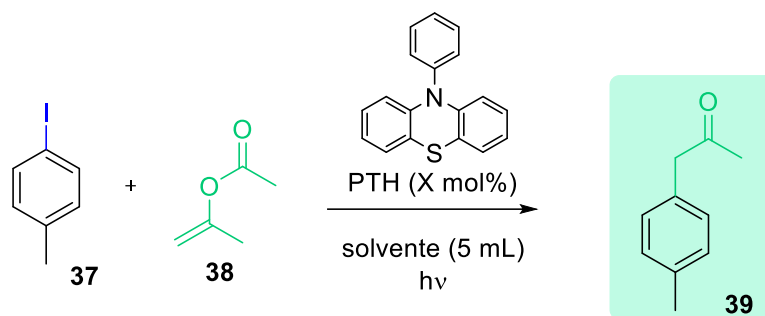


FIGURA 3.6: Sistema reacional utilizando LEDs 365 nm (12 W).

Inicialmente, baseado-se na metodologia descrita por Rombach e colaboradores,¹³⁷ onde utilizam tanto a luz UV (365 nm) quanto luz verde (525 nm), realizamos um teste (TABELA 3.5, entrada 1) que favoreceu a conversão do iodotolueno (**37**), mas, ainda assim, um baixo rendimento do produto **39** desejado. Utilizando-se a luz com 365 nm (12 W) (Entrada 2), obteve-se uma melhor conversão e rendimento quando comparado com a lâmpada em 395 nm (50 W) (TABELA 3.4, entrada 5).

Além disso, foram testados vários aditivos (entradas 4-12) que possibilitariam o retorno do fotocatalisador para o ciclo fotocatalítico através do processo de transferência de elétron (SET – *single electron transfer*), além de evitar a transferência de átomo de hidrogênio no substrato arílico (HAT – *hydrogen atom transfer*). No entanto, nenhum desses aditivos redutores testados rendeu boas conversões. Para que a espécie cátion radical (PTH^{•+}) do fotocatalisador seja eficientemente reduzida, o potencial do doador de elétrons deve ser menor que +0,68 V,¹⁰⁶ no entanto, o potencial de redução da PhNMe₂, por exemplo, é de 0,74 V.¹⁰⁵ Dessa forma, a amina não possuía potencial suficiente para reduzir o fotocatalisador PTH^{•+} de volta ao estado fundamental, e esse *turnover* não era observado: ao utilizar 10 mol% do fotocatalisador, a conversão observada era de 11% (entrada 7), e quando aumentou-se a carga catalítica para 20 mol%, a conversão foi de 17% (entrada 8), ou seja, o fotocatalisador não estava sendo regenerado e voltando para o ciclo catalítico. Adicionalmente, foram testados alguns solventes (entradas 13 - 16), não se observando a formação de nenhum produto.

TABELA 3.5: Resultados variando as condições experimentais.

Entrada ^a	PTH (mol%)	NBu ₃ (equiv)	HCOOH (equiv)	Solvente	Luz (nm)	Tempo (h)	Conv. (%) ^b	Rend. (%) ^b
1	10	5	5	MeCN	395/525	22	93	18
2	10	5	5	MeCN	365	22	67	30
3	10	5	5	MeCN	400	22	66	8
4	10	PPh ₃ (1 equiv.)		MeCN	395	22	22	4
5	10	AA (1 equiv.)		MeCN	395	22	7	7
6	10	PhNH ₂ (2 equiv.)		MeCN	395	22	6	6
7	10	PhNMe ₂ (2 equiv.)		MeCN	365	22	11	11
9	20	PhNMe ₂ (2 equiv.)		MeCN	365	22	17	17
10 ^c	10	PhNMe ₂ (2 equiv.)		MeCN	365	22	0	0
11	-	TTMSS		MeCN	365	22	0	0
12	10	<i>o</i> -Ph(NH ₂) ₂ (2 equiv.)		MeCN	365	22	0	0
13	10	-	-	DCM	365	22	0	0
14	10	-	-	DMA	365	22	0	0
15	10	-	-	DMS	365	22	0	0
16	10	-	-	DMSO	365	22	11	0

^aCondições padrão: 0,5 mmol do iodotolueno, 7,5 mmol (15 equiv) do enol acetato em 5 mL de MeCN. ^bConversão e rendimento determinados através de GC-MS. ^cSaturado com O₂.

Na sequência, decidiu-se testar uma lâmpada 370 nm da marca Kessil (FIGURA 3.7), cuja potência pode ser controlada de forma a estudar a relação entre a intensidade e o rendimento. Os resultados são mostrados na TABELA 3.6:

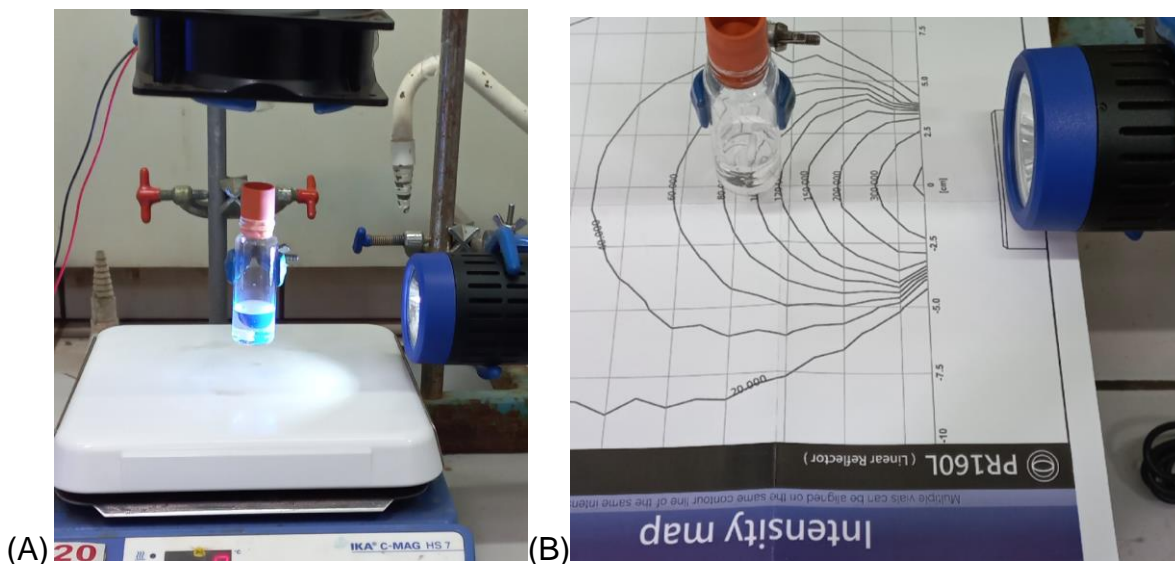
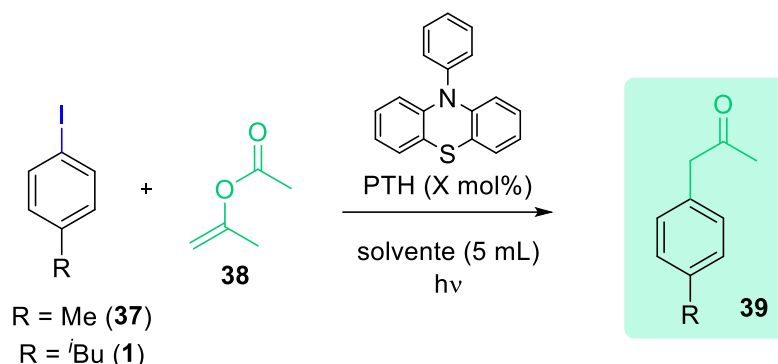


FIGURA 3.7: (A) Sistema reacional utilizando lâmpada Kessil 370 nm, com intensidade de irradiação controlável (25-100% de 100 W cm^{-2}). (B) Distância padronizada de 7 cm, que fornece irradiação de 100 W cm^{-2} .

Ao irradiar a solução reacional com cerca de 100 W cm^{-2} (posicionando o vial a 7 cm da lâmpada), foi observada a degradação do material de partida (TABELA 3.6, entrada 1). Ao diminuir a intensidade dos LEDs 25 W cm^{-2} , foi obtido 100% de conversão do material de partida, mas apenas 4% de rendimento do produto (**39**) (entrada 2). Aumentando-se a diluição (entrada 3), não foi notada nenhuma diferença significativa no rendimento do produto (**39**). Ao realizar a reação sem o fotocatalisador (entrada 4), sem o fotocatalisador e os aditivos $\text{NBu}_3/\text{HCOOH}$ (entrada 5) e sem o HCOOH (entrada 6), não foi observada nenhuma formação de produto, apenas a degradação do material de partida no caso da entrada 6. Alguns testes foram realizados utilizando o iodoisobutilbenzeno obtido na etapa anterior (entradas 7-9) e os resultados obtidos são coerentes com os observados no modelo reacional (cerca de 5% de rendimento).

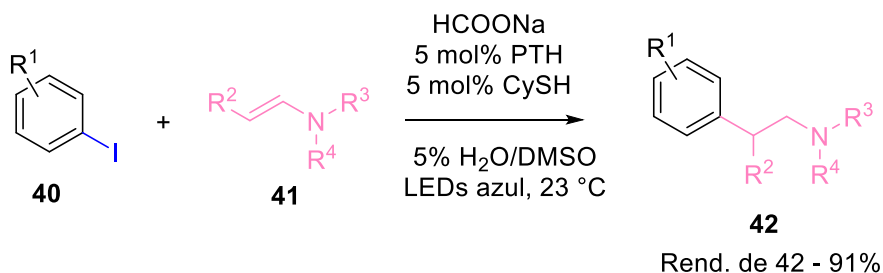
Dessa forma, baseado nos resultados até então obtidos com baixa conversão e baixa formação do produto desejado, mesmo após o ajuste da lâmpada, entendemos que era necessário buscar outra metodologia para desenvolver essa etapa fotocatalítica.

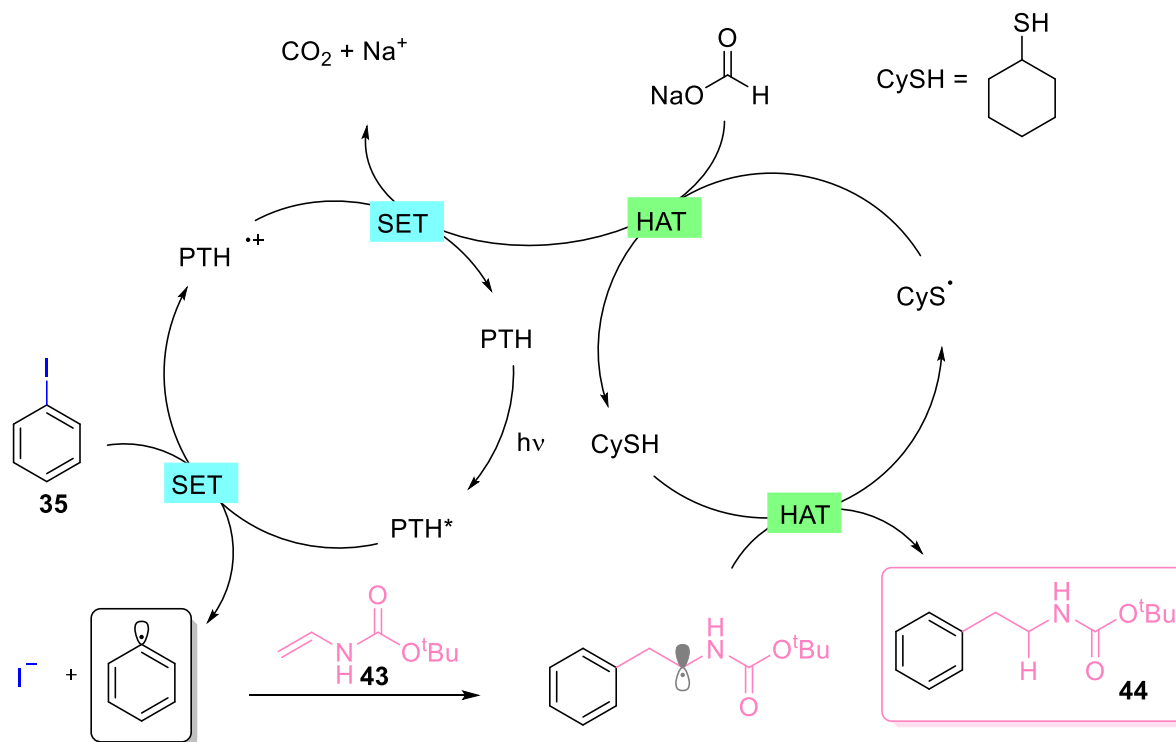
TABELA 3.6: Resultados utilizando a lâmpada da Kessil de 370 nm.

Entrada ^a	PTH (mol%)	NBu ₃ (equiv.)	HCOOH (equiv.)	MeCN (mL)	Intensidade (W)	Tempo (h)	Conversão (%) ^b	Rend. (%) ^b
1	10	5	5	5	100	22	100	*
2	10	5	5	5	25	22	100	4 ^c
3	10	5	5	10	25	22	100	5 ^c
4	-	5	5	5	25	22	0	0
5	-	-	-	5	25	22	0	0
6	10	5	-	5	25	22	51	0
7 ^d	10	5	5	5	25	22	100	4
8 ^d	10	-	-	5	25	22	0	0
9 ^d	10	5	5	10	50	38	5	5

^a Reações utilizando 0,5 mmol do iodotolueno, 7,5 mmol (15 equiv) do enol acetato em 5 mL de MeCN. ^b Conversão determinada através de GC-MS. ^c Rendimento por RMN utilizando trimetoxibenzeno como padrão interno. ^d Reações utilizando 0,5 mmol de iodoisobutilbenzeno.

A metodologia descrita por Jui e colaboradores¹³⁸ descreve uma reação fotocatalítica entre haletos de arila (**40**) e derivados de vinil aminas (**41**), fornecendo uma possível nova abordagem para a segunda etapa da síntese do ibuprofeno (ESQUEMA 3.4).

**ESQUEMA 3.4:** Modelo reacional da arilação radical fotocatalisada de vinil aminas.



ESQUEMA 3.5: Mecanismo da arilação radicalar fotocatalisada de vinil aminas.

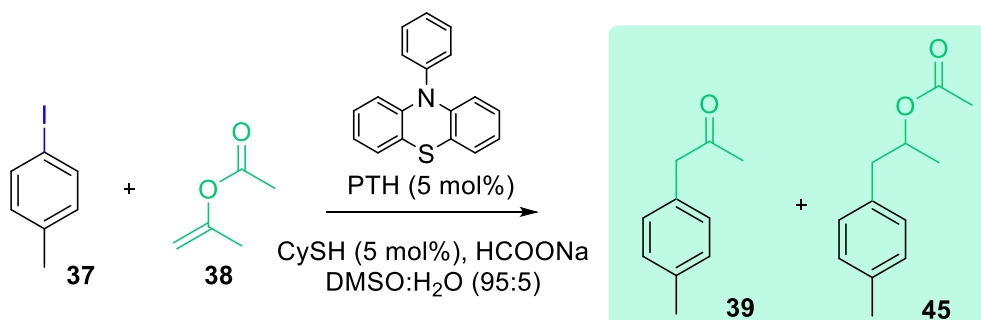
Os autores utilizam **PTH** como redutor fotocatalítico e ciclohexanotiol (CySH) como doador de átomo de hidrogênio (através do processo HAT), em um mecanismo duo-catalítico (ESQUEMA 3.5). Nesta proposta, o PTH vai para o estado excitado PTH* ao ser irradiado com luz azul e, então, a espécie PTH* passa por um processo de SET com o iodeto de arila, gerando o radical aril e se oxidando para espécie cátion radicalar PTH•+, que será regenerado para o estado fundamental PTH por um processo SET com o HCOONa, gerando CO₂ e Na⁺. O radical arila gerado é capaz de reagir com vinil aminas, gerando uma espécie radicalar que receberá um H pelo catalisador CySH via HAT, formando o produto. O CyS• será regenerado pelo HCOOH e, dessa forma, ambos ciclos catalíticos são fechados.¹³⁸

É importante mencionar que apesar da metodologia se basear na formação do radical arila e sua captura pela espécie (**43**) (ESQUEMA 3.5), é possível que haja uma etapa HAT de hidrogenação do radical formado gerando benzeno como produto, sendo uma reação colateral não desejada no nosso caso.

Baseado nisso, planejou-se a fotoarilação utilizando o mesmo modelo reacional com os reagentes comerciais *p*-iodotolueno (**37**) e o enol acetato (**38**) (TABELA

3.7), sendo observada a formação do produto (**39**) desejado, mas também do produto (**45**).

TABELA 3.7: Otimização da reação de funcionalização.



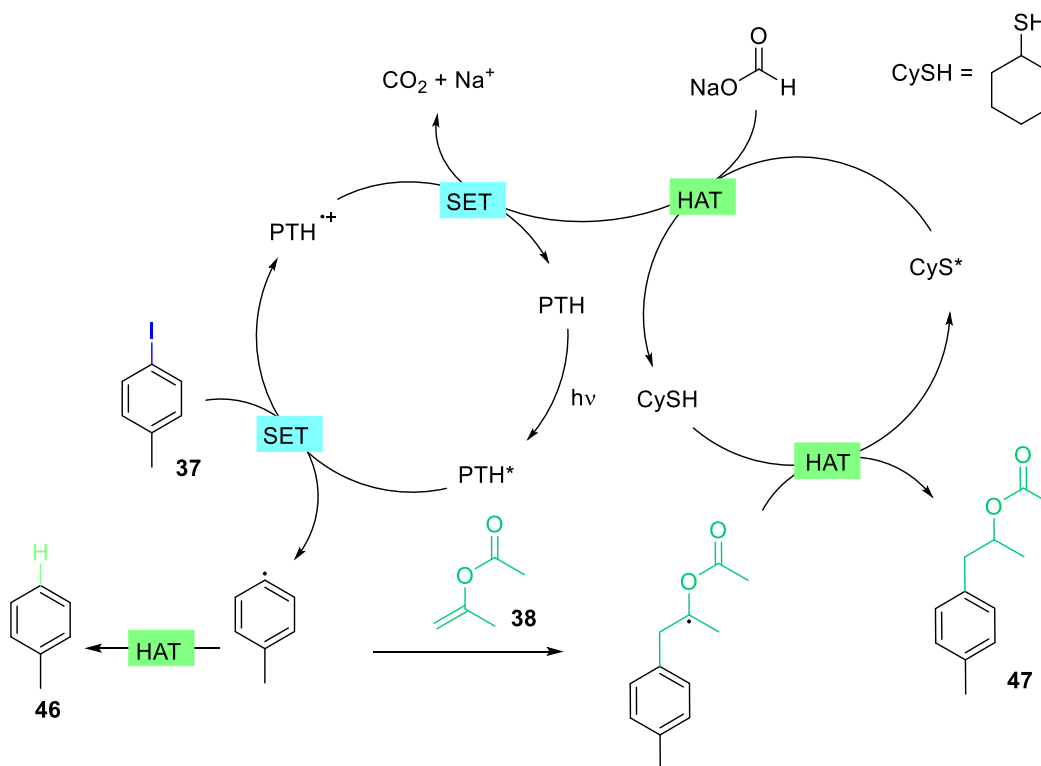
Entrada ^a	PTH (mol%)	Enol acetato (equiv.)	CySH (mol%)	HCOONa (equiv.)	Luz (nm)	Tempo (h)	Conv. (%) ^b	Proporção (39):(45) (%) ^b	Rend. (45) (%) ^c
1	5	2,5	5	3	450	20	18	0:100	-
2	5	2,5	5	3	370	5	100	0:100	23
3	5	2,5	-	3	370	10	42	51:49	-
4	5	2,5	-	-	370	22	5	100:0	-
5	5	7,5	-	-	370	22	12	100:0	-
6	5	2,5	5	3 ^d	370	5	100	0:100	21
7	5	10	5	3 ^d	370	5	100	1:99	44
8	5	15	5	3 ^d	370	5	100	1:99	52

^aReações utilizando 1 mmol do iodotolueno, PTH (5 mol%), enol acetato, CySH (5 mol%), HCOONa (3 equiv.) em 10 mL de DMSO:H₂O (95:5). ^bConversão e proporção determinados através de GC-MS. ^cRendimento do bruto por RMN utilizando 1, 3, 5-trimetoxibenzeno como padrão interno. ^dUtilizando HCOONH₄ (3 equiv.).

Inicialmente, reproduziu-se as condições descritas pelos autores¹³⁸, utilizando luz azul (450 nm) para realizar a fotoexcitação do PTH, o que levou, mesmo após 20 horas de reação, uma baixa conversão (TABELA 3.7, entrada 1). Quando a reação é realizada em luz na região de 370 nm (lâmpada Kessil), após 5 horas todo o material de partida já havia sido consumido (entrada 2), no entanto, o rendimento observado do produto (**43**) foi de 23%. Este baixo rendimento pode ser justificado pela formação de tolueno, visto que o radical formado pode sofrer HAT.

Dessa forma, removeu-se o CySH (fonte de H) e foi observado baixa conversão mesmo após 10 horas, além da formação de muitos subprodutos (entrada 3). Ao remover tanto o CySH quanto o HCOONa (entradas 4 e 5), mesmo com excesso de enol acetato, não se obteve boa conversão. Com isso, observa-se que todos esses reagentes são necessários para que ocorra uma conversão efetiva do material de partida.

Visando posterior transposição para o fluxo, alguns testes foram realizados utilizando HCOONH₄ que é mais solúvel no meio reacional, no entanto, esta modificação não apresentou diferença significativa quando comparado ao HCOONa, fornecendo 21% de rendimento do produto (**45**) (entrada 6). Ao aumentar a quantidade de enol acetato para 10 equivalentes, o rendimento de (**45**) foi de 44% (entrada 7). A melhor condição foi obtida pelo uso de 15 equivalentes de enol acetato (entrada 8), fornecendo 52% de rendimento do produto (**45**).

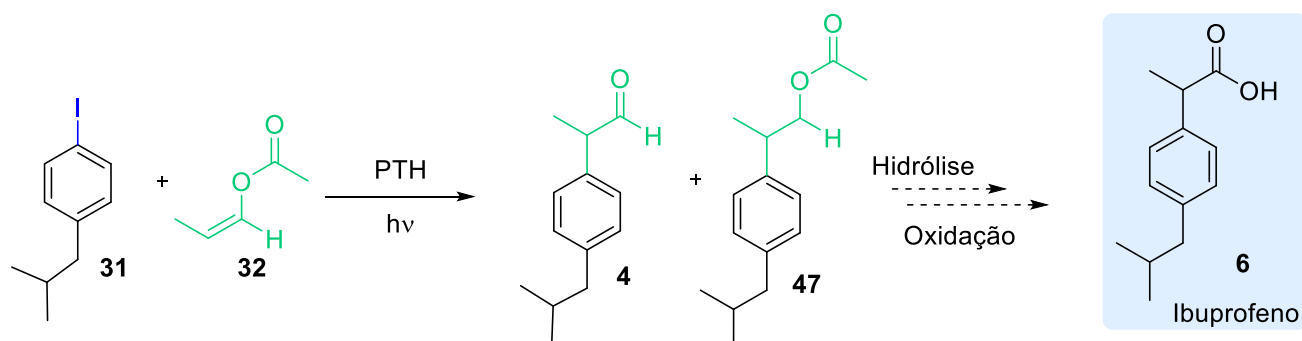


ESQUEMA 3.6: Mecanismo proposto baseado na literatura.⁹

Baseado no mecanismo proposto na literatura, (ESQUEMA 3.6) o radical arila formado no *p*-iodotolueno (**37**) pode sofrer um HAT e formar tolueno, ou reagir com enol acetato fornecendo o produto (**47**).¹³⁸

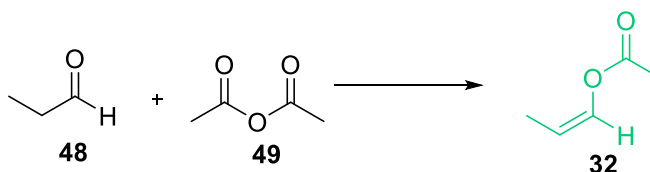
No entanto, é interessante notar que, o produto **47** mesmo que não tenha sido inicialmente planejado para a síntese do ibuprofeno, pode ser de interesse. Tanto

o aldeído **4** quanto o intermediário **47** formados, poderão levar ao mesmo produto desejado (ESQUEMA 3.7). No caso de obtenção majoritária ou exclusiva de **47** seria necessário hidrolisar o grupo acetato, para então oxidar o álcool correspondente ao ibuprofeno (**6**).



ESQUEMA 3.7: Obtenção do ibuprofeno (**6**) a partir da oxidação do aldeído (**4**) ou do álcool obtido após hidrólise do intermediário (**47**).

Para dar continuidade a síntese, o próximo passo era então sintetizar o enol acetato (**32**). Na literatura, a obtenção desse composto é descrita através da acetilação do propanalaldeído (**48**) utilizando anidrido acético (**49**) em meio básico (ESQUEMA 3.8).



ESQUEMA 3.8: Síntese do enol acetato (**32**).

Secrist III e colaboradores¹³⁹ descreveram um método de preparação de enol acetatos empregando dimetilaminopiridina (DMAP) e trietilamina (TEA) a 50 °C durante 24 horas. Para purificação, a solução era agitada com gelo durante 2h e em seguida, extraída com éter dietílico e solução de NaHCO₃. O bruto reacional passava então por uma destilação fracionada utilizando coluna de Vigreux. Em 2007, Wague e colaboradores¹⁴⁰ descreveram a síntese do enol acetato de maneira similar, no entanto, o produto foi purificado através de cromatografia de sílica gel. Ainda, Bedoukian¹⁴¹ e Rongwei e colaboradores¹⁴², descreveram a síntese do enol acetato (**32**) utilizando acetato de potássio (AcOK) e acetato de sódio (AcONa), respectivamente. A purificação foi feita através de extração, seguida de destilação fracionada.

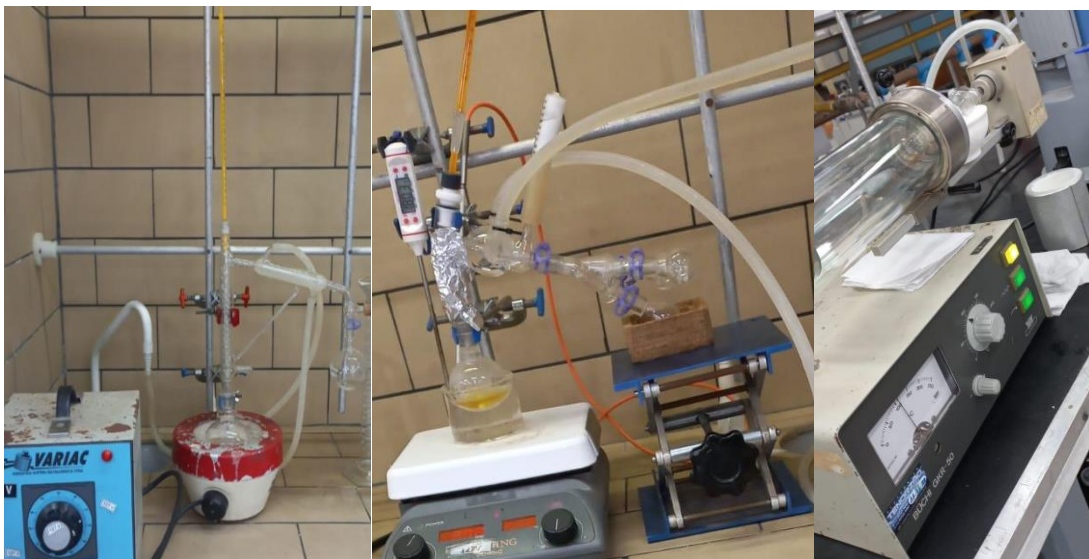
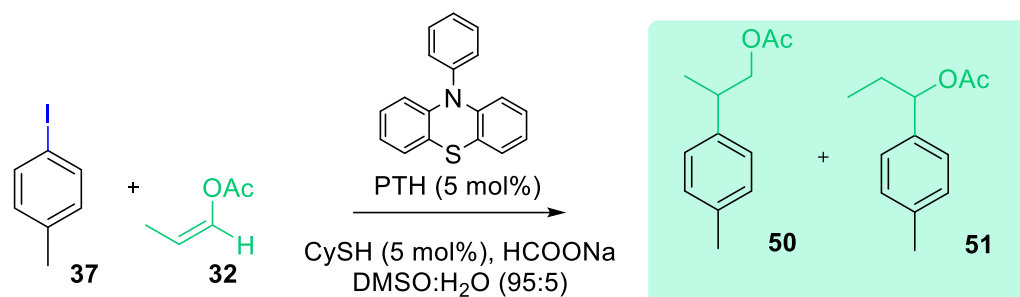


FIGURA 3.9: Sistemas de destilação: Destilação fracionada com coluna de Vigreux de 15 cm; Destilação fracionada com coluna de Vigreux de 7 cm; Destilação horizontal.

Apesar de inúmeras tentativas e ajustes das condições reacionais, não foi possível reproduzir as literaturas acima citadas de forma a obter o enol acetato (**32**) destilado de forma pura. Análises de RMN apontam que, além da formação de uma mistura dos isômeros *cis* e *trans* do enol acetato, a destilação fracionada não foi capaz de separar os diferentes compostos presentes na mistura do bruto reacional.

No entanto, o enol acetato (mistura de isômeros *cis/trans*) foi aplicado na síntese como mostrado na TABELA 3.8. Inicialmente, a melhor condição reacional obtida com os substratos comerciais foi aplicada (TABELA 3.8, entrada 1), no entanto, foi observada a formação majoritária de tolueno (74%). Ao diminuir a quantidade de CySH (entrada 2), que seria o responsável pelo HAT que leva a formação do tolueno, não houve melhora; e mesmo ao retirar o CySH (entrada 3), a formação majoritária era do subproduto indesejado. Ao aumentar os equivalentes do enol acetato (entrada 4), o rendimento dos produtos de funcionalização foi de 19%, e foi observado uma mistura de regioisômeros na proporção de 2:1 do produto desejado e subproduto, respectivamente.

Sendo assim, algumas desvantagens foram observadas: o favorecimento da formação de tolueno via HAT em detrimento da formação dos produtos de funcionalização, além da formação dos regioisômeros (**50** e **51**) que levou ao baixo rendimento. Essas desvantagens tornam essa rota sintética pouco viável, e, dessa forma, decidimos procurar outras abordagens para concluir a síntese do ibuprofeno (**6**).

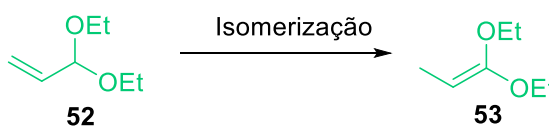
TABELA 3.8: Reação de funcionalização do iodotolueno com enol acetato (**3**).

Entrada ^a	Enol acetato (equiv.)	CySH (mol%)	HCOONH ₄ (equiv.)	Tempo (h)	Conv. (%) ^b	Produto (46):(50):(51) (%) ^b	Rend. (%) (50:51) ^c
1	7,5	10	3	22	100	74:14:12	-
2	7,5	5	3	22	100	70:17:13	-
3	7,5	-	3	22	100	72:17:11	-
4	15	5	3	22	100	80:12:6	19% (2:1) ^c

^aReações utilizando 1 mmol do iodotolueno, PTH (5 mol%), enol acetato (**5**), CySH, HCOONH₄ (3 equiv.) em 10 mL de DMSO:H₂O (95:5). ^bConversão e proporção determinados através de GC-MS. ^cRendimento isolado e proporção determinada por RMN utilizando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno.

3.4 Novas Abordagens

Tendo em vista a formação indesejada de regioisômeros, que não foi observada anteriormente quando utilizado o enol acetato (**38**), uma alternativa possível seria utilizar “acetal de ceteno”, pois um dos carbonos da dupla estaria mais impedido estericamente, de forma que o ataque do radical arila seja direcionado preferencialmente no outro carbono, levando apenas a formação do regioisômero desejado. Dessa forma, a utilização do acetal do ceteno (**53**) foi sugerida, sendo que este poderia ser obtido a partir da isomerização da acroleína dietilacetal (**52**), um substrato barato e disponível comercialmente (ESQUEMA 3.9).

**ESQUEMA 3.9:** Isomerização da acroleína dietilacetal.

Uma reação de isomerização de substratos similares foi descrita por Zi-Chen Li e colaboradores¹⁴³, utilizando como catalisador RuCl₂(PPh₃)₃. Ainda, algumas

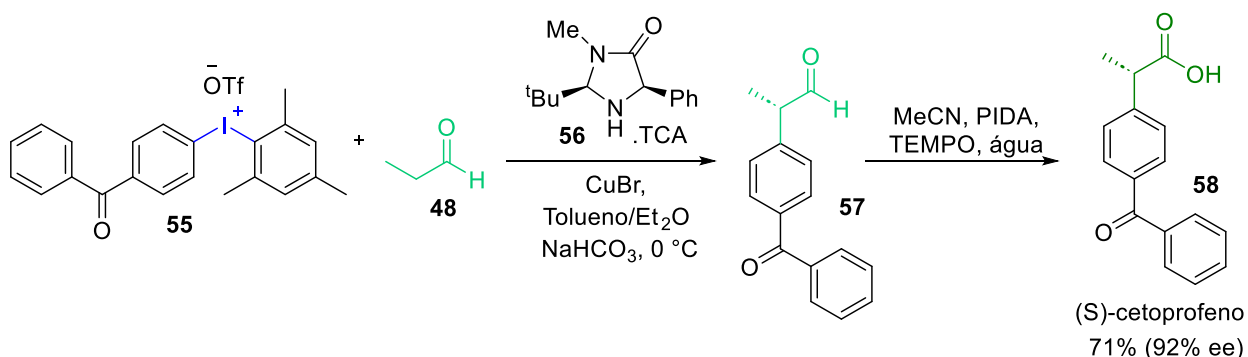
patentes descrevem a isomerização da acroleína dietilacetal utilizando etilenodiamina e meio básico, com $t\text{BuOK}^{144}$ ou $n\text{BuLi}^{145}$. No entanto, após várias tentativas, não foi possível reproduzir a literatura acima citada, de forma que apenas o orto éster (**54**) era formado e o produto (**53**) de isomerização da acroleína dietilacetal (**52**) não pode ser obtido (ESQUEMA 3.10).



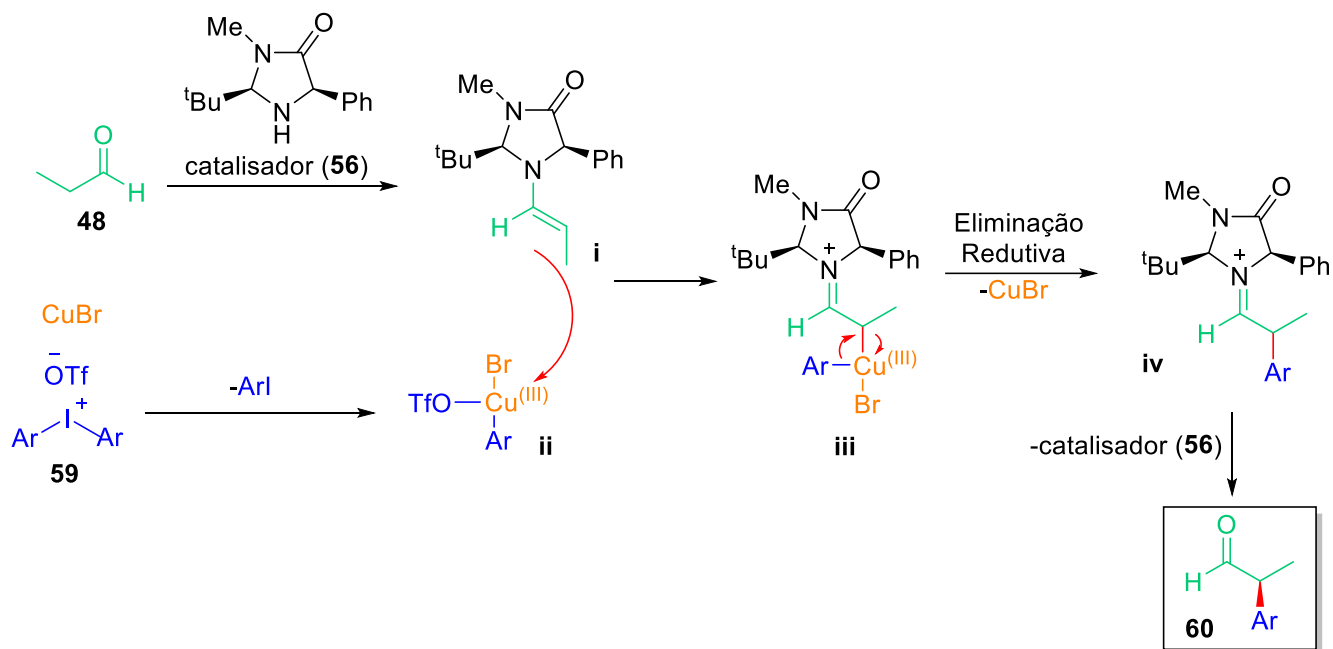
ESQUEMA 3.10: Obtenção do orto-éster.

De forma a aproveitar o intermediário *p*-iodoisobutilbenzeno obtido na primeira etapa da síntese proposta, buscamos procurar rotas alternativas para que o esforço empreendido até então não fosse em vão, e para que pudéssemos obter o ibuprofeno.

A síntese de (*S*)-cetoprofeno utilizando um sal de iodo hipervalente para realizar a arilação do propanaldeído através de catálise com aminas e sais de Cu(I) (ESQUEMA 3.11), descrita por MacMillan e colaboradores¹⁴⁶ poderia servir de exemplo para empregarmos na síntese do ibuprofeno a partir do intermediário iodado.



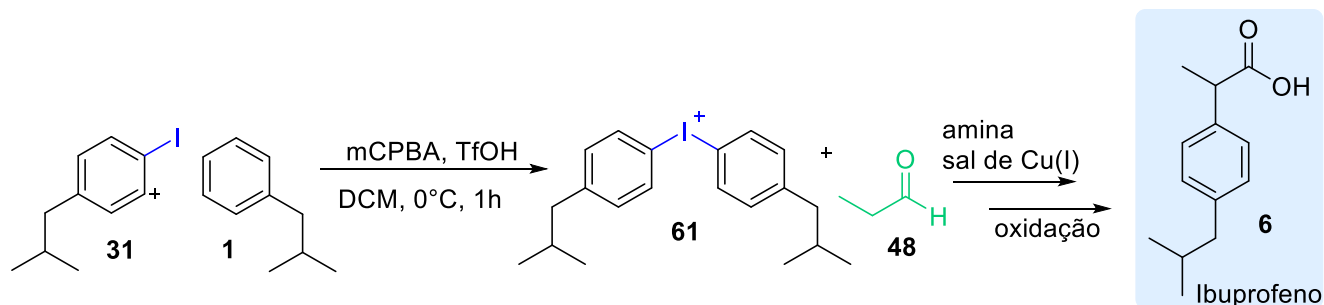
ESQUEMA 3.11: Síntese de enantiosseletiva de (*S*)-cetoprofeno utilizando catálise com amina e Cu(I).¹⁴⁶



ESQUEMA 3.12: Mecanismo da formação do α -aryl aldeído proposto na literatura.

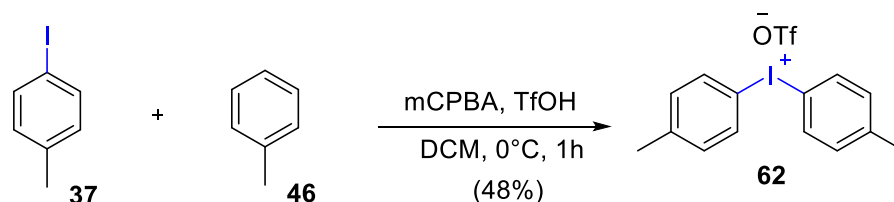
No mecanismo proposto na literatura (ESQUEMA 3.12),¹⁴⁶ ocorre a formação de uma enamina quiral (**i**) entre o aldeído (**48**) e o catalisador (**56**). A adição oxidativa do Cu^{I} na ligação C – I do iodo hipervalente (**59**), forma uma espécie deficiente de elétrons $\text{Ar-Cu}^{\text{III}}$ (**ii**), que é altamente eletrofílica e coordenada com a enamina, formando o complexo organocobre (**iii**) que sofre eliminação redutiva fornecendo o composto (**iv**) enantiomericamente enriquecido e regenerando o CuBr . A hidrólise do imínio (**iv**) fornece o α -aryl aldeído e regenera o organocatalisador (**56**).

Partindo do *p*-iodoisobutilbenzeno, o sal de iodo hipervalente seria sintetizado e reagiria com propanaldeído (ESQUEMA 3.13) nas condições catalíticas especificadas na literatura.



ESQUEMA 3.13: Síntese de ibuprofeno utilizando sal de iodohipervalente e catálise com aminas e sal de Cu^{I} .

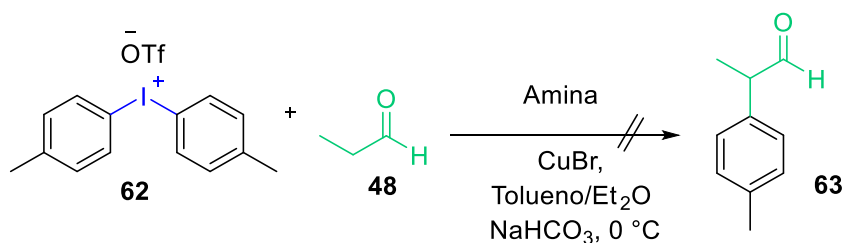
Para verificar então a viabilidade dessa rota sintética, inicialmente alguns testes reacionais foram realizados com iodotolueno (ESQUEMA 3.14) e o sal de iodohipervalente (**37**) foi sintetizado com 48% de rendimento.¹⁴⁶



ESQUEMA 3.14: Síntese do triflato de di-*p*-tolil iodônio.

Na síntese descrita na literatura,¹⁴⁶ o objetivo de utilizar como catalisador a amina.TCA (**56**), é garantir a enantiosseletividade do produto, visto que para aplicação na síntese do (S)-cetoprofeno (**58**), a reação necessita ser enantiosseletiva. No entanto, como o ibuprofeno é comercializado na forma racêmica, a síntese enantiosseletiva não é uma prioridade, e dessa forma, algumas outras aminas (disponíveis em nosso laboratório) foram testadas (TABELA 3.9).

TABELA 3.9: Testes utilizando sal de iodohipervalente a partir do iodotolueno.

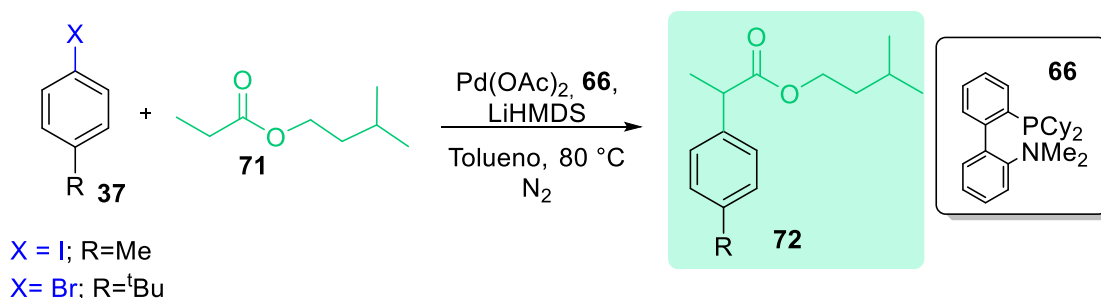


Entrada ^a	Amina	Amina (mol%)	CuBr (mol%)	Rend. (%) ^b
1		10	10	0
2		10	10	0
3		10	10	0
4		20	20	0

^aReações utilizando 0,5 mmol do triflato de di-*p*-tolil iodônio, propanaldeído (1,2 equiv.), amina, CuBr, NaHCO₃ (1,5 equiv.), tolueno (750 μL e Et₂O (750 μL). ^bFormação de produtos determinado através de GC-MS.

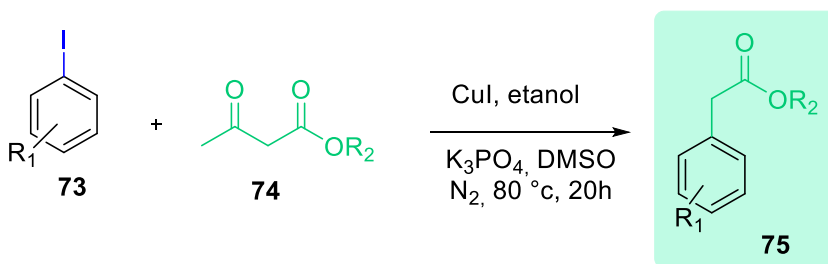
O mecanismo desse acoplamento (ESQUEMA 3.16)¹⁵⁰ inicia com a adição oxidativa do haleto de arila (ArX) no Pd⁽⁰⁾, formando o intermediário organometálico (ii). O enolato de lítio (**69**) é formado pela desprotonação do éster pelo LiHMDS. A substituição do halogênio X pelo enolato (**69**) fornece os intermediários organometálicos (iii e iv) e libera LiX. A eliminação redutiva fornece o éster α -arílico (**70**).

Dessa forma, alguns testes foram realizados, utilizando haletos de arila e propionato de *iso*-amila (**71**), reagentes comerciais e disponíveis em nosso laboratório (ESQUEMA 3.17). No entanto, em ambos os testes, não foi observada a formação do produto (**72**).



ESQUEMA 3.17: Teste reacional utilizando materiais de partida disponíveis em nosso laboratório.

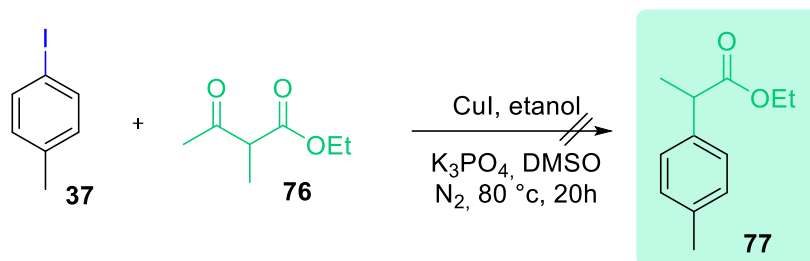
A α -arilação de β -ceto ésteres catalisados por Cu(I)^{151–153} é um protocolo prático e eficiente para obter ésteres arílicos, utilizando materiais de partida simples e baratos (ESQUEMA 3.18).



ESQUEMA 3.18: Arilação de β -ceto ésteres catalisada por Cu(I).

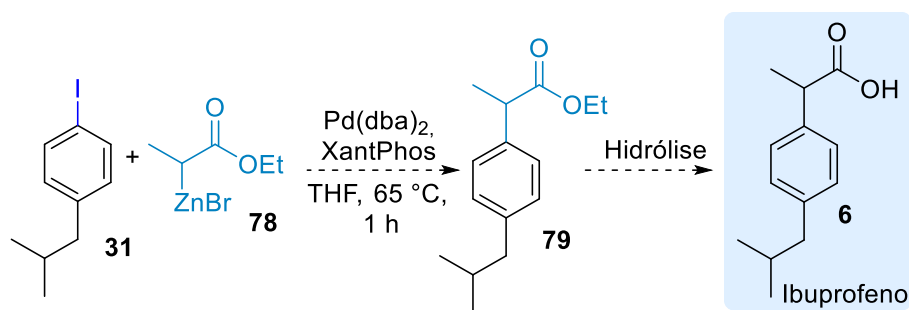
Baseado nisso, uma abordagem sintética seria realizar a α -arilação do 2-metilacetoacetato de etila (**76**) a partir do *p*-iodoisobutilbenzeno para obter o éster α -arílico correspondente, que seria hidrolisado no ibuprofeno (**6**). Dessa forma, o 2-

metilacetoacetato de etila (**76**) foi sintetizado de acordo com a literatura¹⁵⁴ e aplicou-se as condições descritas com o iodotolueno (ESQUEMA 3.19). No entanto, não foi observada formação de produto (**77**).

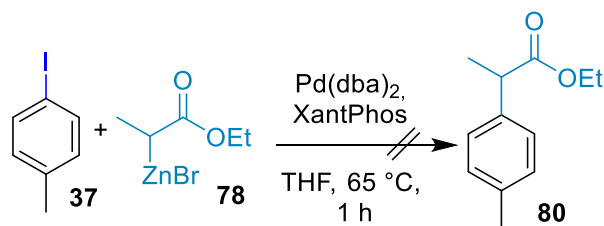


ESQUEMA 3.19: Arilação do acetoacetato de etila.

Baseado na síntese descrita por Zhang e colaboradores (ESQUEMA 1.15)¹²⁸, o ibuprofeno (**6**) poderia ser obtido a partir do intermediário *p*-iodoisobutilbenzeno (**31**) em uma abordagem utilizando reagente de Reformatsky (**78**) e acoplamento de Negishi catalisado por Pd (ESQUEMA 3.20).



ESQUEMA 3.20: Proposta para síntese de ibuprofeno utilizando reagente de Reformatsky e acoplamento de Negishi.

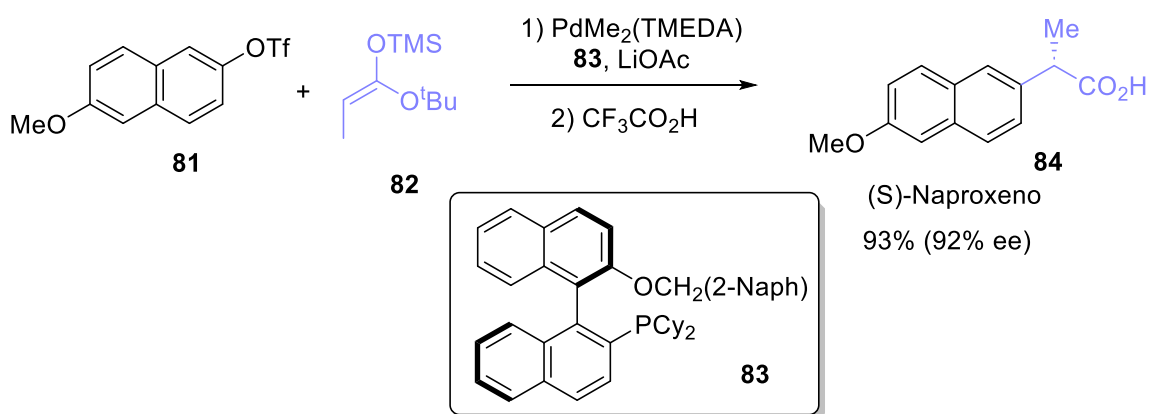


ESQUEMA 3.21: Modelo reacional utilizando reagentes disponíveis no laboratório.

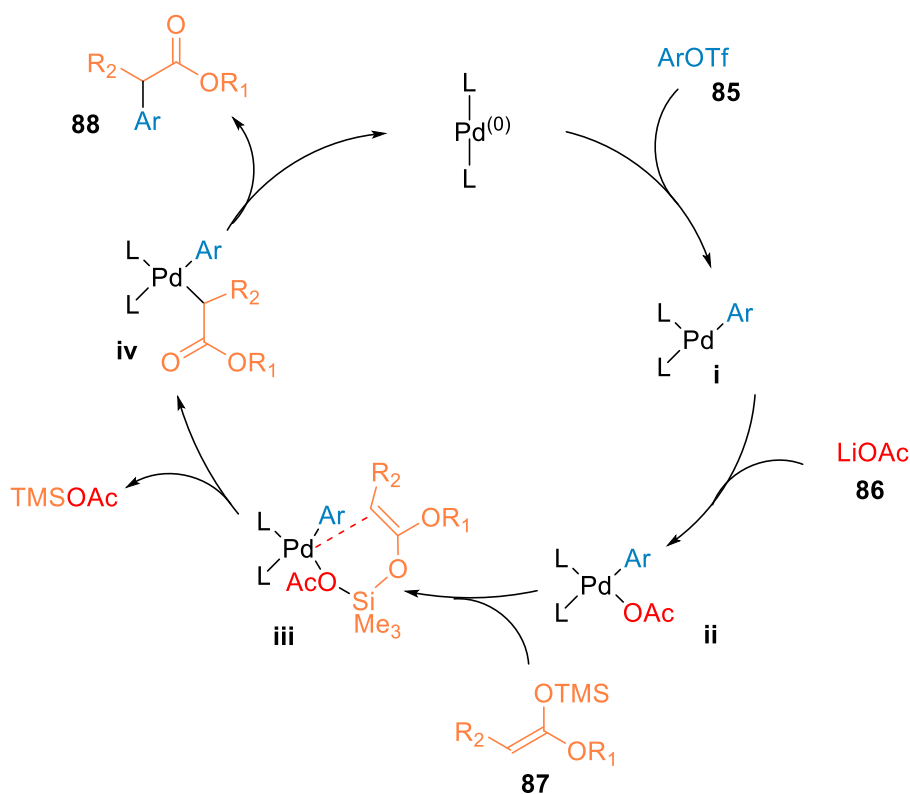
Os testes reacionais foram realizados utilizando reagentes comerciais disponíveis em nosso laboratório (ESQUEMA 3.21), como iodotolueno (**37**), e o reagente de Reformatsky (**78**) foi preparado a partir do α -bromopropionato de etila. Apesar do

reagente de Reformatsky (**78**) ser formado com sucesso, não foram obtidos resultados da catálise com Pd no acoplamento de Negishi.

Por fim, Zhou e colaboradores¹⁵⁵ descreveram a síntese em escala de gramas de (S)-Naproxeno (ESQUEMA 3.22) utilizando triflato de arila (**81**) e silil acetal do ceteno (**82**) em uma catálise enantiosseletiva com Pd e o ligante (**83**).



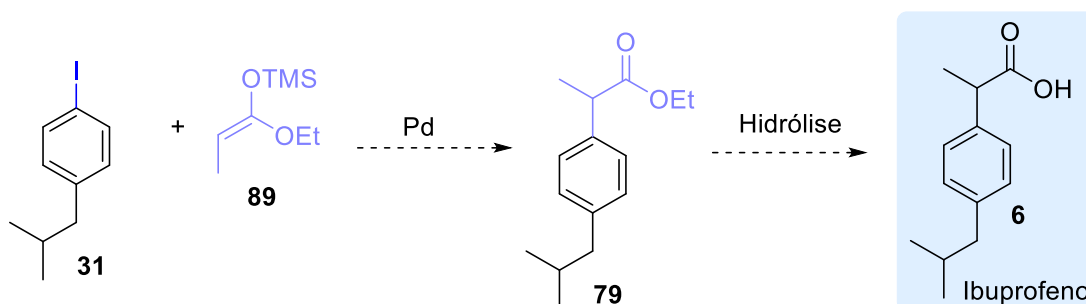
ESQUEMA 3.22: Síntese de S-Naproxeno utilizando triflato de arila e silil acetal do ceteno.



ESQUEMA 3.23: Mecanismo de acoplamento catalisado por Pd do silil acetal do ceteno e triflato de arila.

O mecanismo dessa reação (ESQUEMA 3.23) consiste na adição oxidativa do triflato de arila (**85**) no Pd para formar a espécie (i). O íon acetato (**65**) se liga, formando uma ponte que facilita a ligação (transmetalção) do silil acetal do ceteno (**87**) para o Pd, formando o intermediário (iii). Por fim, a etapa de eliminação reductiva fornece o produto (**88**) e regenera o Pd que volta para o início do ciclo catalítico.

Os esforços atuais estão centrados na síntese do silil acetal do ceteno (**89**) a partir do α -bromopropionato de etila e aplicar na síntese de ibuprofeno (**6**), utilizando o intermediário *p*-iodoisobutilbenzeno (**31**) e condições de acoplamento catalisado por Pd (ESQUEMA 3.24).



ESQUEMA 3.24: Proposta de síntese de ibuprofeno utilizando silil acetal do ceteno e catálise de Pd.

4.0 CONCLUSÃO

Uma nova rota sintética para obtenção do IFA ibuprofeno foi proposta, focando no uso de eletrossíntese e fotocatalise em regime de fluxo contínuo. A primeira etapa, na qual a iodação do isobutilbenzeno era feita através da espécie reativa I^+ gerada na câmara na anódica de uma célula eletroquímica dividida, foi bem sucedida, fornecendo o produto *para*-iodoisobutilbenzeno com até 89% de rendimento em uma proporção de 5:1:94 dos isômeros *orto:meta:para*. Estudos dessa etapa em fluxo contínuo foram realizados, e observou-se menor rendimento (83%), no entanto, a proporção da formação dos regioisômeros se manteve similar (10:0:90). Para a segunda etapa da síntese, o fotocatalisador PTH foi sintetizado com rendimento de 46%. Nessa etapa, que se baseia na fotofuncionalização, onde ocorre a arilação do enol acetato catalisada por PTH, diversas lâmpadas e redutores foram testados, e a melhor condição forneceu 52% do produto com reagentes comerciais que foram utilizados para desenvolvimento e estudo dos parâmetros reacionais. Ao se utilizar o enol acetato adequado para a síntese do ibuprofeno e aplicá-lo, não se obteve os resultados desejados mas apenas uma mistura de regioisômeros com 19% de rendimento, o que inviabilizou a utilização da etapa fotocatalítica proposta. Dessa forma, foram estudadas outras abordagens, dentre elas, metodologias utilizando acetal de ceteno, acoplamento de Heck, iodo hipervalente, reagente de Reformatsky e acoplamento de Negishi, no entanto, sem o sucesso desejado.

5.0 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

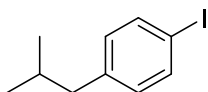
5.1 Materiais e Métodos

Os reagentes e materiais de partida utilizados foram obtidos da Sigma-Aldrich, Merck e Oakwood Chemical e purificados se necessário de acordo com a literatura.¹⁵⁶ O acompanhamento reacional do consumo de materiais de partida e formação de produtos foi realizado por cromatografia de camada delgada em sílica gel (Merck, F₂₅₄) ou cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (Shimadzu, GCMS – QP2020NX). Para purificação dos produtos, utilizou-se coluna cromatográfica com sílica gel (Sigma-Aldrich, 230 mesh, 63 – 200 μm). Rotaevaporadores (Büchi) foram utilizados para evaporar solventes orgânicos à pressão reduzida.

Espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio (1H, 400 MHz) foram obtidos utilizando o equipamento Bruker-Advance 400, utilizando CDCl₃ como solvente e TMS como referência interna. Os deslocamentos químicos δ estão apresentados em partes por milhão (ppm) em relação ao TMS e as constantes de acoplamento J em Hertz (Hz). Os dados reportados de RMN usaram as seguintes abreviaturas para descrever a multiplicidade dos sinais: s (singleto), d (dubleto), t (triplete), q (quadrupeto), p (quintupeto), h (hexteto), hept (hepteto), m (multipeto), dd (duplo dubleto), td (triplo dubleto), ddd (duplo duplo dubleto). Os dados de RMN foram processados usando o software ACD/NMR Processor Academic Edition. Os nomes dos compostos foram atribuídos de acordo com o software ChemDraw (22.0.0).

5.2 Protocolos Experimentais Gerais

5.2.1 1-iodo-4-isobutilbenzeno (31)

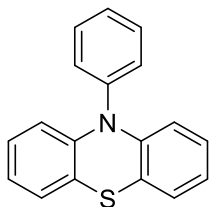


Batelada: Em uma célula eletroquímica dividida, foi adicionado 10 mL de solução MeCN:H₂SO₄ (2 M) em cada câmara. Na câmara anódica, adicionou o I₂ (1 mmol, 253,8 mg) e uma barra magnética. A solução foi resfriada em banho de gelo. Utilizou-se eletrodos de Pt e a fonte foi ligada em 20 mA. A reação prosseguiu até que a coloração da solução mudasse para amarelo claro. A solução anódica foi coletada e adicionada em

2,5 mL de DME resfriado a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Em seguida, em uma solução de 2,5 mL de DME contendo o isobutilbenzeno (1 mmol, 134 μL) resfriada a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado gota a gota a solução de I^+ . Após 1 hora, neutralizou-se com NaOH (3M), extraíndo com DCM e a fração orgânica foi seca com Na_2SO_4 . A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano como eluente, e a mistura dos isômeros é obtida como um óleo alaranjado em um rendimento de 89%.

Fluxo contínuo: A solução de isobutilbenzeno (0,5 mmol, 79 μL) em DME (2,4 mL) foi adicionada em um loop de 2,5 mL e resfriada a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, sendo bombeada em uma taxa de 39 $\mu\text{L}/\text{min}$ pela bomba 1. A bomba 2 foi responsável por bombear solução anódica de I^+ (4,2 mmol) em DME (4,0 mL) contida em um loop de 13,5 mL, que estava resfriada a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ em uma taxa de fluxo de 211 $\mu\text{L}/\text{min}$. Uma bomba de seringa Asia Flow Syringe Pump e um reator tubular Asia Tube Reactor (PFA, 16 mL) da marca Syrris foram utilizados. As soluções eram misturadas e seguiam para o reator resfriado a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, e o tempo de residência foi de 64 min. Após sair do reator, a reação era neutralizada bombeando solução de NaOH pela bomba 3 em uma taxa de 250 $\mu\text{L}/\text{min}$. A mistura reacional foi extraída com DCM e a fração orgânica foi seca com Na_2SO_4 . O rendimento do bruto foi analisado por RMN utilizando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno.

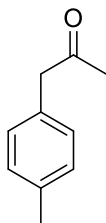
5.2.2 10-fenil-10H-fenotiazina – PTH (36)



O sistema reacional (balão de 2 bocas e condensador) foi flambado em atmosfera inerte de N_2 . A fenotiazina (1 mmol, 199,27 mg), CuI (0,12 mmol, 22,85 mg), fenantrolina (0,12 mmol, 21,63 mg) e o $t\text{BuOK}$ (8,0 mmol, 897,7 mg) foram adicionados. Em seguida, adicionou-se o tolueno (6 mL) e por fim, o iodobenzeno (1,2 mmol, 134 μL). Aqueceu a temperatura de refluxo (aprox. $115\text{ }^{\circ}\text{C}$) por 24 horas, mantendo a atmosfera inerte. O bruto foi extraído com DCM e água, seco com Na_2SO_3 anidro. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano como eluente e o produto é obtido como um sólido branco em 35% de rendimento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :

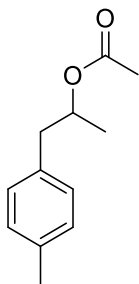
7,61 ppm (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,49 ppm (tt, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,41-7,39 ppm (m, 2H), 7,03 ppm (dd, $J = 7,3$, $J = 1,9$ Hz, 2H), 6,87-6,81 ppm (m, 4H), 6,22-6,20 ppm (m, 2H).

5.2.3 1-(*p*-tolil)propan-2-ona (39)



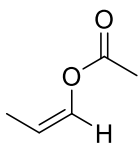
Em um frasco contendo uma barrinha magnética, foi adicionado o iodotolueno (0,5 mmol, 109 mg), o PTH (5 mol%, 7 mg), HCOOH (2,5 mmol, 95 μ L), NBu₃ (2,5 mmol, 638 μ L), acetato de isopropenila (7,5 mmol, 825 μ L) e MeCN (5 mL). A mistura reacional foi degaseificada três vezes utilizando a técnica de *freeze-pump-thaw*, adicionando N₂ no final para manter atmosfera inerte. A mistura foi agitada durante 22 horas sob irradiação de LED UV (370 nm) e a conversão foi monitorada por GC-MS.

5.2.4 Acetato de 1-(*p*-tolil)propan-2-ila (45)



Adicionou-se o iodotolueno (1 mmol, 218 mg), PTH (5 mol%, 14 mg) e HCOONH₄ (3 mmol, 189 mg) em um frasco com uma barrinha magnética e trocou a atmosfera para N₂. Separadamente, degaseificou-se a mistura de solventes DMSO:H₂O (9,5 mL + 0,5 mL) e adicionou nesta o CySH (5 mol%, 6 μ L) e o acetato de isopropenila (15 mmol, 1,7 mL). Em seguida, adicionou-se a mistura de líquidos no frasco contendo os sólidos e sob agitação, irradiou com luz UV 370 nm por 5 horas. Extraíu-se com DCM e água, secando a fase orgânica com Na₂SO₄ e evaporando o solvente. A conversão e proporção dos produtos foi analisada por GC-MS, e o rendimento do bruto foi analisado por RMN utilizando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno.

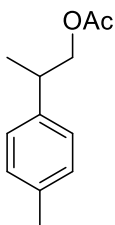
5.2.5 Acetato de prop-1-en-1-ila (32)



MÉTODO A: Em um balão de 100 mL, adicionou-se o propanalaldeído destilado (3,58 mL; 50 mmol), a DMAP (0,6 g; 5 mmol), a TEA (13,9 mL; 100 mmol) e o anidrido acético destilado (23,6 mL; 250 mmol) foram agitados á 50 °C por 24 h. Após isso, a reação foi agitada com 150 g de gelo por 2 h. A mistura foi então extraída com 150 mL de Et₂O e a fase orgânica foi lavada com solução de NaHCO₃ 10% (2x) e com água destilada (1x). A fase aquosa foi extraída novamente com Et₂O (2x). O Et₂O foi então lavado com solução de NaHCO₃ 10% (2x) e com água destilada (1x). As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na₂SO₄ anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto reacional foi destilado utilizando uma coluna de Vigreux. O produto foi obtido em frações destiladas entre 107-109 °C, no entanto, não se encontrava puro. Mistura dos isômeros cis e trans, propanalaldeído, ácido acético e anidrido acético. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,03 ppm (dq, *J* = 12,4 e *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,99 ppm (dq, *J* = 6,4 e *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,40 ppm (dq, *J* = 12,4 e *J* = 7 Hz, 1H), 4,91 ppm (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,09 ppm (s, 3H), 2,08 ppm (s, 3H), 1,65 ppm (dd, *J* = 6,9 e *J* = 1,8 Hz, 3H), 1,62 ppm (dd, *J* = 7 e *J* = 1,7 Hz, 3H).

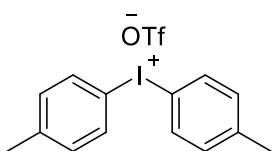
MÉTODO B: Em um balão de 50 mL, adicionou-se o propanalaldeído destilado (7,5 mL; 100 mmol), o anidrido acético destilado (14,2 mL; 150 mmol) e o acetato de sódio (1,02 g; 12,4 mmol), e foram agitados em refluxo por 8 h. O bruto reacional foi purificado através de destilação fracionada utilizando uma coluna de Vigreux. O produto foi obtido entre 107-109 °C, no entanto, não se encontrava puro.

5.2.6 Acetato de 2-(*p*-tolil)propila (50)



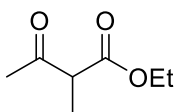
Adicionou-se o iodotolueno (1 mmol, 218 mg), PTH (5 mol%, 14 mg) e HCOONH₄ (3 mmol, 189 mg) em um frasco com uma barrinha magnética e trocou a atmosfera para N₂. Separadamente, degaseificou-se a mistura de solventes DMSO:H₂O (9,5 mL + 0,5 mL) e adicionou nesta o CySH (5 mol%, 6 μL) e o acetato de propen-1-ila (15 mmol, 1,7 mL). Em seguida, adicionou-se a mistura de líquidos no frasco contendo os sólidos e sob agitação, irradiou com luz UV 370 nm por 5 horas. Extraiu-se com DCM e água, secando a fase orgânica com Na₂SO₄ e evaporando o solvente. O produto foi obtido em uma mistura de regioisômeros com 19% de rendimento e uma proporção de 2:1. A conversão e proporção dos produtos foram analisadas por GC-MS, e o rendimento do bruto foi analisado por RMN utilizando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno.

5.2.7 Triflato de di-*p*-toliliodônio (62)



Em um balão de mL, adicionou-se o mCPBA (760 mg; 4,4 mmol) e DCM seco (17,4 mL), e em seguida, adicionou-se o iodotolueno (872 mg; 4 mmol) e o tolueno (486 μL; 4,4 mmol). A mistura foi resfriada em banho de gelo e o TfOH (600 μL; 6,8 mmol) foi adicionado lentamente e com agitação. A reação foi agitada por 0 °C por 1 h e em temperatura ambiente por mais 2 h. Após isso, o solvente foi evaporado em pressão reduzida e adicionou-se Et₂O (~15 mL). A mistura foi então resfriada à -20 °C por 30 min, e o produto precipitou, foi filtrado e lavado com Et₂O (2x) e seco no vácuo. O produto foi obtido como um sólido cinza (876,9 mg; 48%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,86 ppm (d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,23 ppm (d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 2,38 ppm (s, 6H).

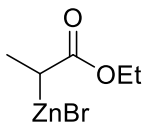
5.2.8 2-metil-3-oxobutanoato de etila (76)



Em um balão sob atmosfera inerte de N₂, dissolveu-se o acetoacetato de etila (776 μL; 6,16 mmol) em 8 mL de acetona. Adicionou o carbonato de potássio (796 mg; 5,76 mmol), e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 10 min. Em seguida, adicionou-se

o iodeto de metila (480 μ L; 7,56 mmol) e a reação ficou em refluxo por 5 horas. Após isso, adicionou-se 18 mL de dietil éter e filtrou sob vácuo. O produto foi purificado em coluna de sílica flash (Hexano/AcOEt 9:5) fornecendo o produto como um líquido incolor (76%).

5.2.9 Brometo de (1-etoxi-1-oxopropan-2-il)zinco(II) (78)



Em um balão de 2 bocas, adicionou-se zinco ativado (490 mg; 7,5 mmol) e trocou-se a atmosfera para N_2 . Em seguida, adicionou-se THF seco (3 mL) e TMSCl (32 μ L; 0,25 mmol) e agitou-se por 15 minutos. Com o auxílio de uma bomba de seringa, uma solução de α -bromopropionato de etila (650 μ L, 5 mmol) em 7 mL de THF seco foi adicionada gota-a-gota e a mistura reacional foi agitada por 30 min à 35 $^{\circ}$ C. O resíduo de Zn foi removido usando um filtro de seringa de 0,45 μ m, e a solução foi utilizada imediatamente, considerando 0,5 M (considerando conversão quantitativa).

6.0 ESPECTROS

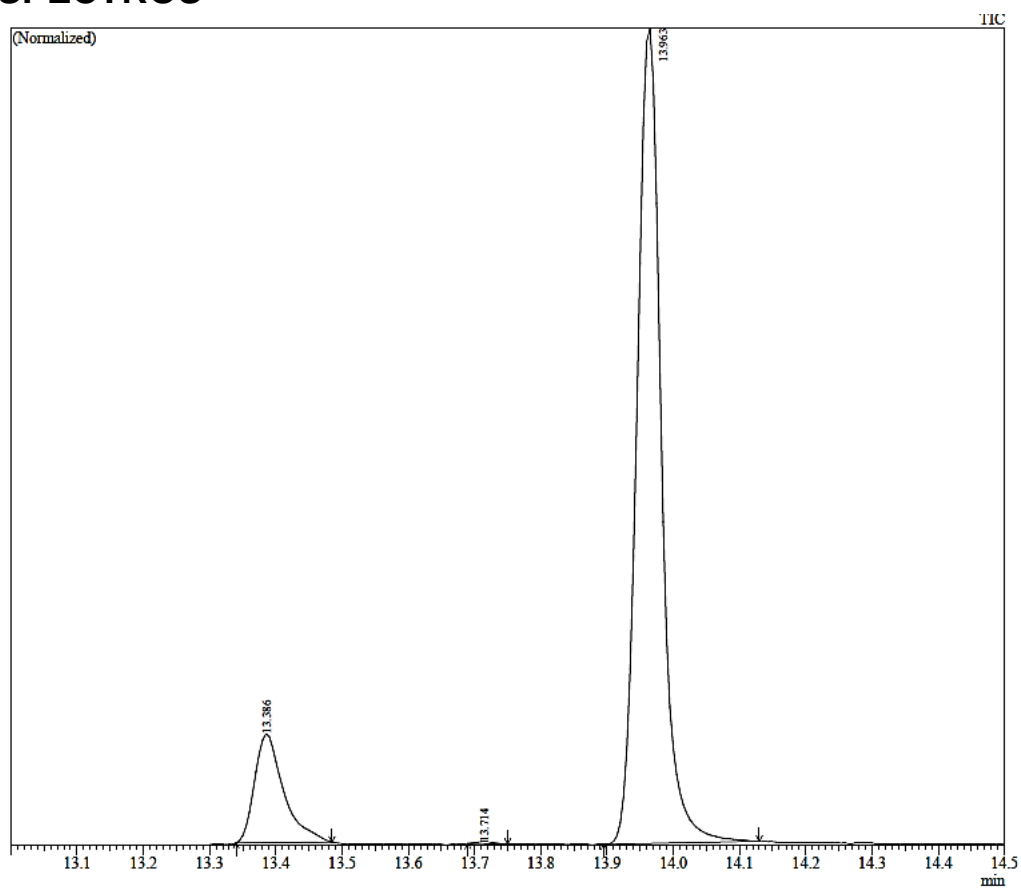


FIGURA 6.1: Cromatograma de GC-MS dos isômeros *orto* (13,386 min), *meta* (13,714 min) e *para* (13,963 min) (31).

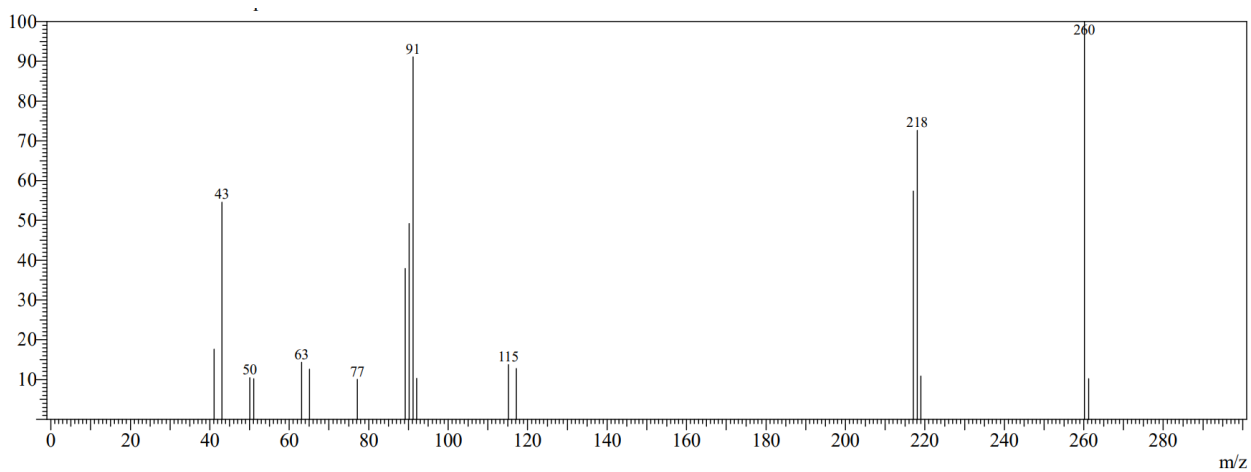


FIGURA 6.2: Espectro de massas do composto (31)

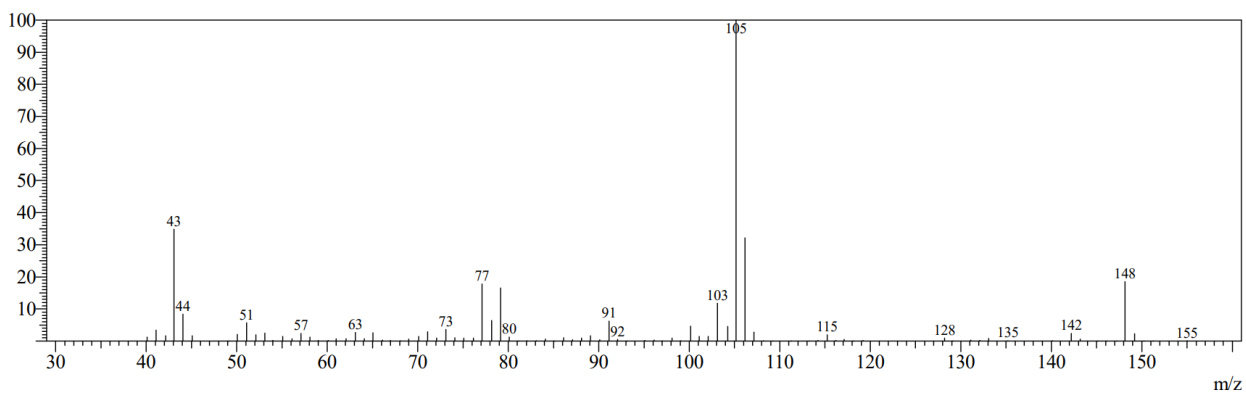


FIGURA 6.4: Espectro de massas do composto (39).

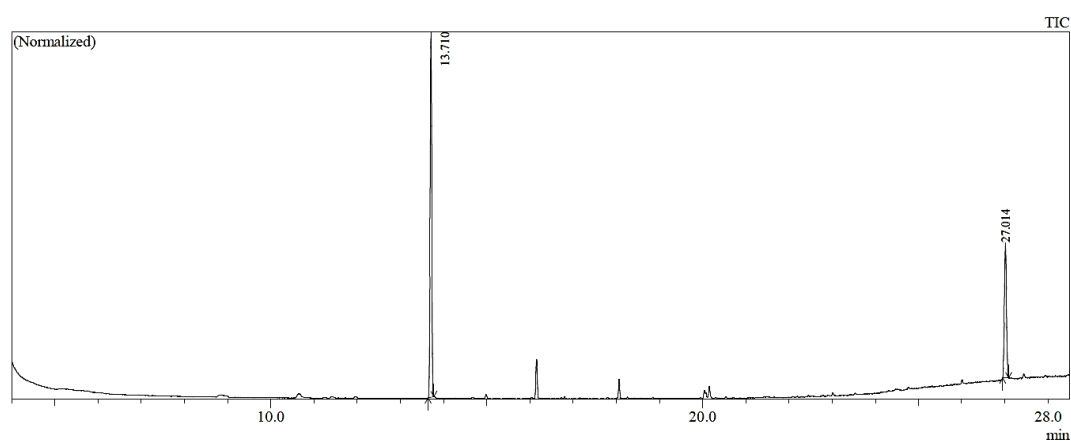


FIGURA 6.5: Cromatograma de GC-MS sinal do composto (45) em 13,710 min e fotocatalisador PTH em 27,014 min.

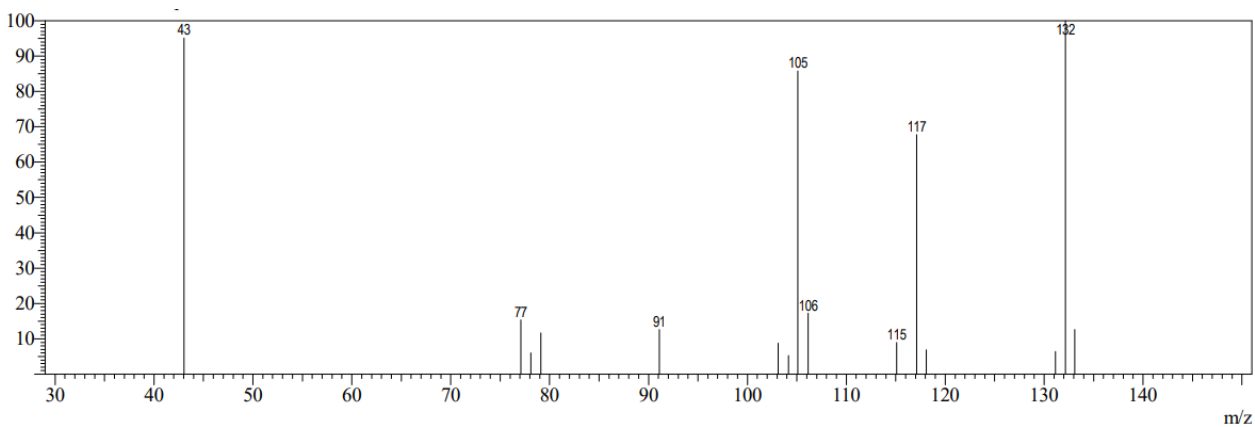


FIGURA 6.620: Espectro de massas do composto (45).

Acquisition Time (sec)	5.4591	Date	12 Dec 2023 09:26:40	Date Stamp	12 Dec 2023 09:26:40
File Name	C:\Users\Maria\Desktop\RMNs\MF-81.T\1\fid	Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	¹ H
Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmsu
Receiver Gain	22.60	SW(cyclical) (Hz)	6002.40	Points Count	131072
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6002.35	Solvent	CHLOROFORM-d
		Temperature (degree C)	25.160	Number of Transients	128
				Pulse Sequence	zg
				Spectrum Offset (Hz)	1995.4559

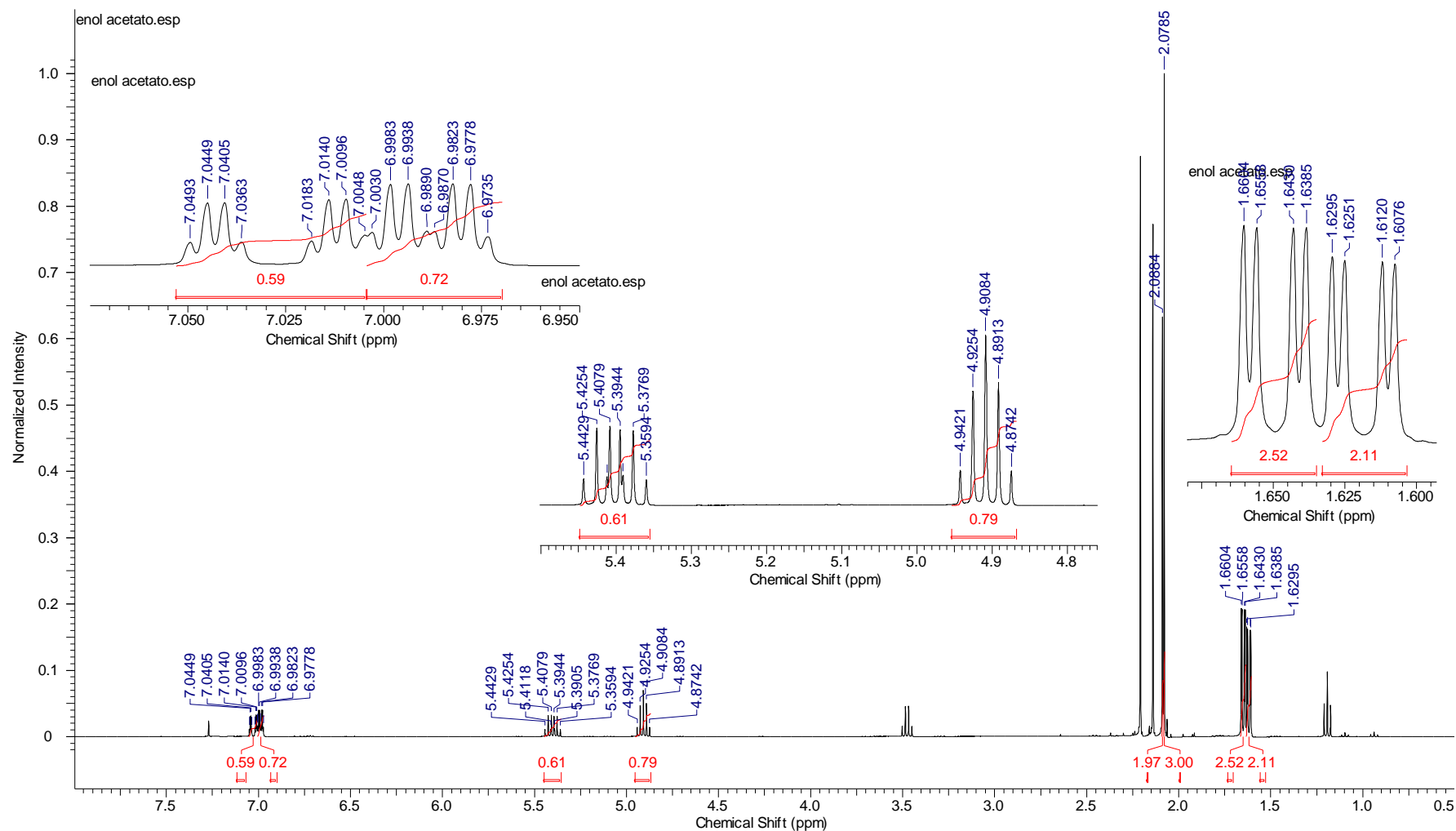


FIGURA 6.7: Espectro de RMN de ¹H do composto (32).

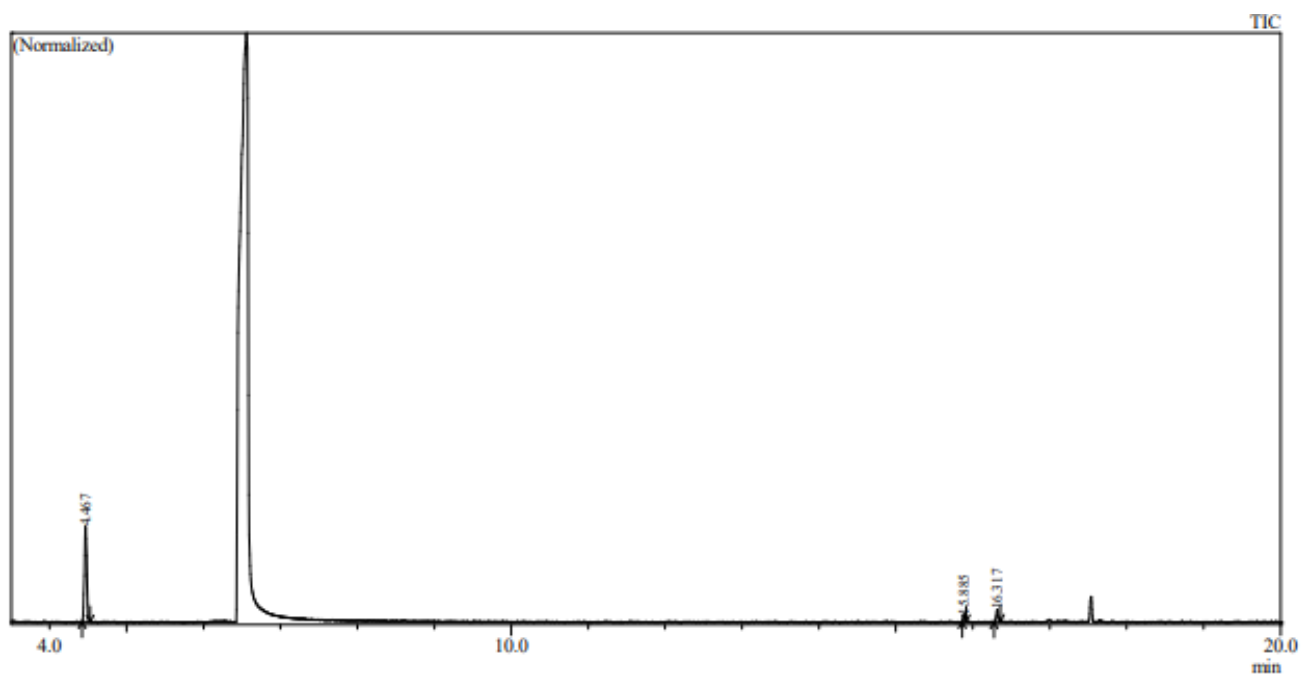


FIGURA 6.8: Cromatograma de GC-MS sinal dos compostos toleno (**46**), (**50**) e (**51**) em 4,467 min, 15,885 min e 16,317 min, respectivamente.

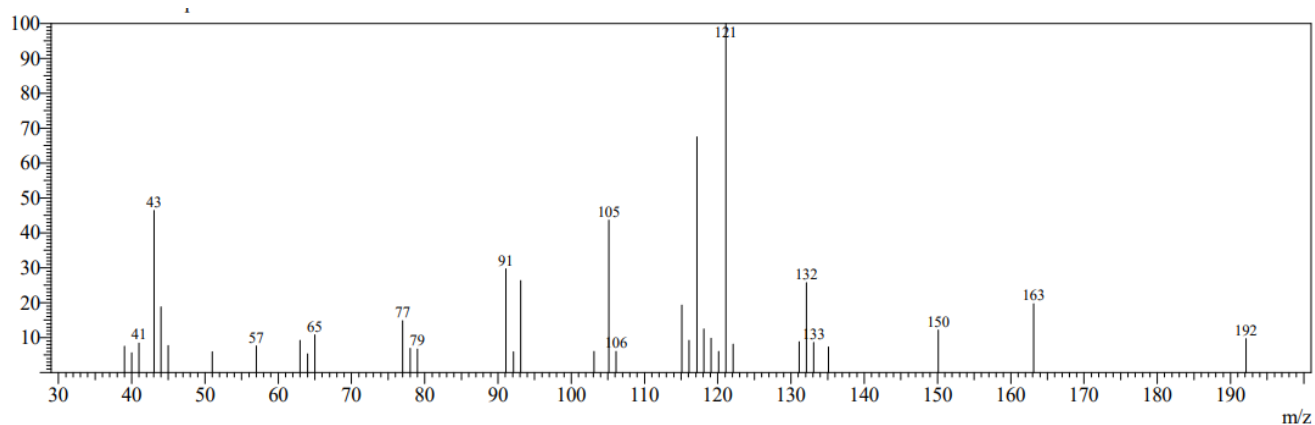


FIGURA 6.9: Espectro de massas do composto (**50**).

Acquisition Time (sec)	4.0894	Date	26 Apr 2024 18:47:44	Date Stamp	26 Apr 2024 18:47:44				
File Name	C:\Users\Maria\Desktop\Kleber_MF-87-T5-2\10\fid	Frequency (MHz)	399.94	Nucleus	1H	Number of Transients	32		
Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	root	Points Count	131072	Pulse Sequence	zg
Receiver Gain	144.00	SW(cyclical) (Hz)	8012.82	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	1994.0233		
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	8012.76	Temperature (degree C)	25.135				

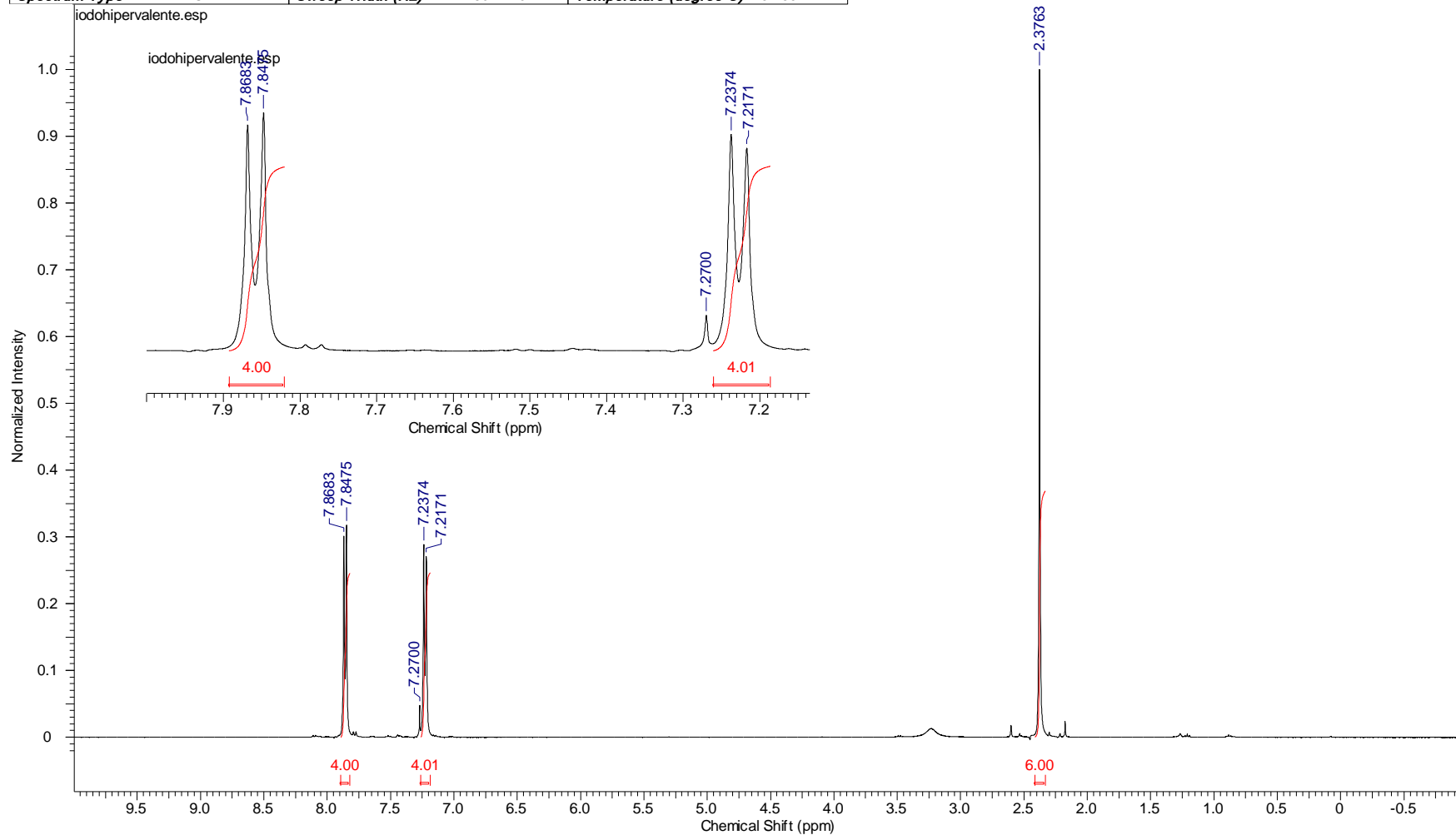


FIGURA 6.10: Espectro de RMN de ^1H do composto (62).

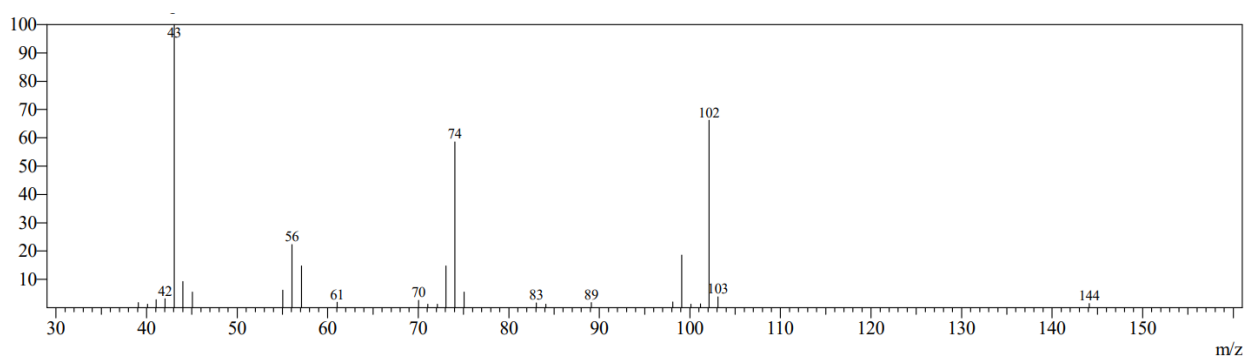


FIGURA 6.11: Espectro de massas do composto (76).

7.0 REFERÊNCIAS

- (1) TONINI, M. D. L.; LOPES, R. O.; BARBOSA, M. L. C. "Brazilian national production of active pharmaceutical ingredients: regulatory and strategic framework". *An. Acad. Bras. Cienc.* 2023, 95 (suppl 2).
- (2) CHERIAN, J. J.; RAHI, M.; SINGH, S.; REDDY, S. E.; GUPTA, Y. K.; KATOCH, V. M.; KUMAR, V.; SELVARAJ, S.; DAS, P.; GANGAKHEDKAR, R. R.; DINDA, A. K.; SARKAR, S.; VAGHELA, P. D.; BHARGAVA, B. "India's road to independence in manufacturing active pharmaceutical ingredients: focus on essential medicines". *Economies* 2021, 9 (2), 71.
- (3) RODRIGUES, P. H. A.; COSTA, R. D. F. DA; KISS, C. "A evolução recente da indústria farmacêutica brasileira nos limites da subordinação econômica". *Physis Rev. Saúde Coletiva* 2018, 28 (1).
- (4) ANVISA. "Relatório inspeção internacional de fabricantes de insumos farmacêuticos ativos". 2020.
- (5) ABIQUIFI. "O custo do atraso: Brasil produz apenas 5% dos insumos de medicamentos". Disponível em: <<https://abiquifi.org.br/o-custodo-atraso-brasil-produz-apenas-5-dos-insumos-demedicamentos/>>. Acesso em: 01/08/2024.
- (6) RODRIGUES, P. H. DE A.; SILVA, R. D. F. DA C.; KISS, C. "Mudanças recentes e continuidade da dependência tecnológica e econômica na indústria farmacêutica no Brasil." *Cad. Saude Publica* 2022, 38 (suppl 2).
- (7) COSTA, J. C. S. DA; PAGOTTO, M. C.; CASAS, C. N. P. R.; VARGAS, M. A.; BARROS, J. C.; ANTONIO, J.; BERMUDEZ, J. A. Z. "Avaliação do setor produtivo farmoquímico no Brasil: capacitação tecnológica e produtiva". *Rev. Eletrônica Comun. Informação Inovação em Saúde* 2014, 8 (4), 443–460.
- (8) INTERFARMA. Guia Interfarma. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. Disponível em: <<https://www.interfarma.org.br/wpcontent/uploads/2022/08/Guia-Interfarma-2022.pdf>>. Acesso em 01/08/2024.
- (9) HUGHES, D. L. "Applications of flow chemistry in drug development: highlights of recent patent literature". *Org. Process Res. Dev.* 2018, 22 (1), 13–20.
- (10) HUGHES, D. L. "Applications of flow chemistry in the pharmaceutical industry—highlights of the recent patent literature." *Org. Process Res. Dev.* 2020, 24 (10), 1850–1860.
- (11) PLUTSCHACK, M. B.; PIEBER, B.; GILMORE, K.; SEEBERGER, P. H. "The Hitchhiker's guide to flow chemistry." *Chem. Rev.* 2017, 117 (18), 11796–11893.
- (12) Bomba de cromatografia HPLC. Disponível em: <<https://www.medicalexpo.com/pt/prod/knauer/product-89679-795497.html>>. Acesso em: 04/08/2024.
- (13) Bombas Peristálticas. Disponível em: <<https://www.reoterm.com.br/bombas-peristalticas>>. Acesso em: 04/08/2024.
- (14) Bomba de seringa para anestesia. Disponível em: <<https://www.medicalexpo.com/pt/prod/new-era-pump-systems/product-79748-537047.html>>. Acesso em: 04/08/2024.
- (15) Bomba de seringa Asia. <<https://www.directindustry.com/pt/prod/syrris/product-186281-1827439.html>>. Acesso em: 04/08/2024.
- (16) BRITTON, J.; JAMISON, T. F. "The Assembly and Use of Continuous Flow Systems for Chemical Synthesis". *Nat. Protoc.* 2017, 12 (11), 2423–2446.
- (17) HARSANYI, A.; CONTE, A.; PICHON, L.; RABION, A.; GRENIER, S.;

- SANDFORD, G. "One-step continuous flow synthesis of antifungal WHO essential medicine flucytosine using fluorine". *Org. Process Res. Dev.* 2017, 21 (2), 273–276.
- (18) YAYLA, H. G.; PENG, F.; MANGION, I. K.; MCLAUGHLIN, M.; CAMPEAU, L. C.; DAVIES, I. W.; DIROCCO, D. A.; KNOWLES, R. R. "Discovery and mechanistic study of a photocatalytic indoline dehydrogenation for the synthesis of elbasvir." *Chem. Sci.* 2016, 7 (3), 2066–2073.
- (19) MARTINS, G. M.; MAGALHÃES, M. F. A.; BROCKSOM, T. J.; BAGNATO, V. S.; DE OLIVEIRA, K. T. "Scaled up and telescoped synthesis of propofol under continuous-flow conditions". *J. Flow Chem.* 2022, 12 (3), 371–379.
- (20) TSUBOGO, T.; OYAMADA, H.; KOBAYASHI, S. "Multistep continuous-flow synthesis of (R)- and (S)-rolipram using heterogeneous catalysts". *Nature* 2015, 520 (7547), 329–332.
- (21) ROJO, M. V.; GUETZOYAN, L.; BAXENDALE, I. R. "A monolith immobilised iridium cp^* catalyst for hydrogen transfer reactions under flow conditions". *Org. Biomol. Chem.* 2015, 13 (6), 1768–1777.
- (22) MONTANER, M. B.; HILTON, S. T. "Recent advances in 3D printing for continuous flow chemistry". *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* 2024, **47**.
- (23) IBÁÑEZ-DE-GARAYO, A.; IMIZCOZ, M.; MAISTERRA, M.; ALMAZÁN, F.; SANZ, D.; BIMBELA, F.; CORNEJO, A.; PELLEJERO, I.; GANDÍA, L. M. "The 3D-printing fabrication of multichannel silicone microreactors for catalytic applications". *Catalysts* 2023, 13 (1).
- (24) ALIMI, O. A.; BINGWA, N.; MEIJBOOM, R. "Homemade 3-D printed flow reactors for heterogeneous catalysis". *Chem. Eng. Res. Des.* 2019, **150**, 116–129.
- (25) HAMANO, M.; NAGY, K. D.; JENSEN, K. F. "Continuous flow metal-free oxidation of picolines using air". *Chem. Commun.* 2012, 48 (15), 2086–2088.
- (26) ALAM, M. P.; JAGODZINSKA, B.; CAMPAGNA, J.; SPILMAN, P.; JOHN, V. "C-O bond formation in a microfluidic reactor: high yield SNAr substitution of heteroaryl chlorides". *Tetrahedron Lett.* 2016, 57 (19), 2059–2062.
- (27) YU, E.; MANGUNURU, H. P. R.; TELANG, N. S.; KONG, C. J.; VERGHESE, J.; GILLILAND, S. E.; AHMAD, S.; DOMINEY, R. N.; GUPTON, B. F. "High-yielding continuous-flow synthesis of antimalarial drug hydroxychloroquine". *Beilstein J. Org. Chem.* 2018, **14**, 583–592.
- (28) KÖCKINGER, M.; HONE, C. A.; GUTMANN, B.; HANSELMANN, P.; BERSIER, M.; TORVISCO, A.; KAPPE, C. O. "Scalable continuous flow process for the synthesis of eflornithine using fluoroform as difluoromethyl source". *Org. Process Res. Dev.* 2018, 22 (11), 1553–1563.
- (29) GREEN, R. A.; PLETCHER, D.; LEACH, S. G.; BROWN, R. C. D. "N-heterocyclic carbene-mediated oxidative electrocatalysis of esters in a microflow cell". *Org. Lett.* 2015, 17 (13), 3290–3293.
- (30) ARAI, K.; WIRTH, T. "Rapid electrochemical deprotection of the isonicotinylloxycarbonyl group from carbonates and thiocarbonates in a microfluidic reactor". *Org. Process Res. Dev.* 2014, 18 (11), 1377–1381.
- (31) LUMLEY, E. K.; DYER, C. E.; PAMME, N.; BOYLE, R. W. "Comparison of photo-oxidation reactions in batch and a new photosensitizer-immobilized microfluidic device". *Org. Lett.* 2012, 14 (22), 5724–5727.
- (32) RACKL, D.; KREITMEIER, P.; REISER, O. "Synthesis of a polyisobutylene-tagged $fac-Ir(ppy)_3$ complex and its application as recyclable visible-light photocatalyst in a continuous flow process". *Green Chem.* 2015, 18 (1), 214–219.

- (33) YANG, L.; JENSEN, K. F. "Mass transport and reactions in the tube-in-tube reactor". *Org. Process Res. Dev.* 2013, 17 (6), 927–933.
- (34) DE SOUZA, J. M.; BROCKSOM, T. J.; MCQUADE, D. T.; DE OLIVEIRA, K. T. Continuous endoperoxidation of conjugated dienes and subsequent rearrangements leading to C-H oxidized synthons. *J. Org. Chem.* 2018, 83 (15), 7574–7585.
- (35) ROSA, G. H. S.; SANTOS, T. I. S.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. Diverse continuous photooxygenation reactions of (+) and (–)- α -pinenes to the corresponding pinocarvones or trans -pinocarveols. *React. Chem. Eng.* 2023, 8 (4), 790–797.
- (36) O'BRIEN, M.; TAYLOR, N.; POLYZOS, A.; BAXENDALE, I. R.; LEY, S. V. "Hydrogenation in flow: homogeneous and heterogeneous catalysis using teflon AF-2400 to effect gas-liquid contact at elevated pressure". *Chem. Sci.* 2011, 2 (7), 1250–1257.
- (37) KOOS, P.; GROSS, U.; POLYZOS, A.; O'BRIEN, M.; BAXENDALE, I.; LEY, S. V. "Teflon AF-2400 mediated gas-liquid contact in continuous flow methoxycarbonylations and in-line FTIR measurement of CO concentration". *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9 (20), 6903–6908.
- (38) CRANWELL, P. B.; O'BRIEN, M.; BROWNE, D. L.; KOOS, P.; POLYZOS, A.; PEÑA-LÓPEZ, M.; LEY, S. V. "Flow synthesis using gaseous ammonia in a teflon AF-2400 tube-in-tube reactor: Paal-Knorr pyrrole formation and gas concentration measurement by inline flow titration". *Org. Biomol. Chem.* 2012, 10 (30), 5774–5779.
- (39) XUE, C.; LI, J.; LEE, J. P.; ZHANG, P.; WU, J. "Continuous amination of aryl/heteroaryl halides using aqueous ammonia in a teflon AF-2400 tube-in-tube micro-flow reactor". *React. Chem. Eng.* 2019, 4 (2), 346–350.
- (40) MURTAZA, A.; ULHAQ, Z.; SHIRINFAR, B.; RANI, S.; ASLAM, S.; MARTINS, G. M.; AHMED, N. "Arenes and heteroarenes C–H functionalization under enabling conditions: electrochemistry, photoelectrochemistry & flow technology". *Chem. Rec.* 2023, 23 (10), 1–34.
- (41) COSTA E SILVA, R.; VEGA, C.; REGNIER, M.; CAPALDO, L.; WESENBERG, L.; LOWE, G.; DE OLIVEIRA, K. T.; NOËL, T. "Electrosynthesis of Aryliminophosphoranes in continuous flow". *Adv. Synth. Catal.* 2024, 366 (4), 955–960.
- (42) AMRI, N.; WIRTH, T. "Flow electrosynthesis of sulfoxides, sulfones, and sulfoximines without supporting electrolytes". *J. Org. Chem.* 2021, 86 (22), 15961–15972.
- (43) LI, Y.; YANG, Q.; YANG, L.; LEI, N.; ZHENG, K. "A scalable electrochemical dehydrogenative cross-coupling of P(O)H compounds with RSH/ROH". *Chem. Commun.* 2019, 55 (34), 4981–4984.
- (44) TAN, Z.; LIU, Y.; HELMY, R.; RIVERA, N. R.; HESK, D.; TYAGARAJAN, S.; YANG, L.; SU, J. "Electrochemical bromination of late stage intermediates and drug molecules". *Tetrahedron Lett.* 2017, 58 (31), 3014–3018.
- (45) ELSHERBINI, M.; WINTERSON, B.; ALHARBI, H.; FOLGUEIRAS-AMADOR, A. A.; GÉNOT, C.; WIRTH, T. "Continuous-flow electrochemical generator of hypervalent iodine reagents: synthetic applications". *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2019, 58 (29), 9811–9815.
- (46) OŠEKA, M.; LAUDADIO, G.; VAN LEEST, N. P.; DYGA, M.; BARTOLOMEU, A. DE A.; GOOßEN, L. J.; DE BRUIN, B.; DE OLIVEIRA, K. T.; NOËL, T. "Electrochemical aziridination of internal alkenes with primary amines". *Chem* 2021, 7 (1), 255–266.
- (47) BUGLIONI, L.; BESLAĆ, M.; NOËL, T. "Dehydrogenative azolation of arenes in a microflow electrochemical reactor". *J. Org. Chem.* 2021, 86 (22), 16195–16203.
- (48) DE SOUZA, A. A. N.; BARTOLOMEU, A. DE A.; BROCKSOM, T. J.; NOËL, T.; DE OLIVEIRA, K. T. "Direct synthesis of α -sulfenylated ketones under electrochemical

- conditions". *J. Org. Chem.* 2022, 87 (9), 5856–5865.
- (49) POKHREL, T.; BIJAYA, B. K.; GIRI, R.; ADHIKARI, A.; AHMED, N. "C–H bond functionalization under electrochemical flow conditions". *Chem. Rec.* 2022, 22 (6).
- (50) SELT, M.; GLEEDE, B.; FRANKE, R.; STENGLIN, A.; WALDVOGEL, S. R. "Electrosynthesis of 3,3',5,5'-tetramethyl-2,2'-biphenol in flow". *J. Flow Chem.* 2020, 143–162.
- (51) KONG, W. J.; FINGER, L. H.; MESSINIS, A. M.; KUNIYIL, R.; OLIVEIRA, J. C. A.; ACKERMANN, L. "Flow rhodaelectro-catalyzed alkyne annulations by versatile C–H activation: mechanistic support for Rhodium(III/IV)". *J. Am. Chem. Soc.* 2019, 141 (43), 17198–17206.
- (52) YAN, H.; ZHU, S.; XU, H. C. "Integrating continuous-flow electrochemistry and photochemistry for the synthesis of acridinium photocatalysts via site-selective C–H alkylation". *Org. Process Res. Dev.* 2021, 25 (12), 2608–2613.
- (53) LONG, H.; HUANG, C.; ZHENG, Y. T.; LI, Z. Y.; JIE, L. H.; SONG, J.; ZHU, S.; XU, H. C. "Electrochemical C–H phosphorylation of arenes in continuous flow suitable for late-stage functionalization". *Nat. Commun.* 2021, 12 (1), 1–7.
- (54) SANS, V.; PORWOL, L.; DRAGONE, V.; CRONIN, L. "A self optimizing synthetic organic reactor system using real-time in-line NMR spectroscopy". *Chem. Sci.* 2015, 6 (2), 1258–1264.
- (55) FABRY, D. C.; SUGIONO, E.; RUEPING, M. "Self-optimizing reactor systems: algorithms, on-line analytics, setups, and strategies for accelerating continuous flow process optimization". *Isr. J. Chem.* 2014, 54 (4), 341–350.
- (56) FUCHIGAMI, T.; INAGI, S.; ATOBE, M. "Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry: Synthesis, Materials, Devices". 2014.
- (57) Lodh, J.; Paul, S.; Sun, H.; Song, L.; Schöffberger, W.; Roy, S. Electrochemical Organic Reactions: A Tutorial Review. *Front. Chem.* 2023, 10 (January), 1–24.
- (58) Speiser, B. ORGANIC.
- (59) MARTINS, G. M.; DE OLIVEIRA, K. T. "Emerging trends of organic electrosynthesis in Brazil". *Quim. Nova* 2025, 48 (1), 1–12.
- (60) DE SOUZA, A. A. N. Explorando Reações De Funcionalização C(sp²)-H Fotocatalisadas Por Porfirinas Em Condições De Fluxo Contínuo E O Uso Da Eletrocatalise Para Promover Acoplamentos C-S. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, 2021. Tese de doutorado.
- (61) COSTA E SILVA, R. Metodologias Sintéticas Envolvendo Reações Fotoquímicas E Eletroquímicas Em Condições De Batelada E Fluxo Contínuo. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, 2023.
- (62) YOSHIDA, J.; KATAOKA, K.; HORCAJADA, R.; NAGAKI, A. "Modern strategies in electroorganic synthesis". *Chem. Rev.* 2008, 108 (7), 2265–2299.
- (63) KINGSTON, C.; PALKOWITZ, M. D.; TAKAHIRA, Y.; VANTOUROUT, J. C.; PETERS, B. K.; KAWAMATA, Y.; BARAN, P. S. "A survival guide for the "electrocurious"". *Acc. Chem. Res.* 2020, 53 (1), 72–83.
- (64) MÖHLE, S.; ZIRBES, M.; RODRIGO, E.; GIESHOFF, T.; WIEBE, A.; WALDVOGEL, S. R. "Modern electrochemical aspects for the synthesis of value-added organic products". *Angew. Chemie Int. Ed.* 2018, 57 (21), 6018–6041.
- (65) SPURLIN, S.; BLOCKER, M.; LOBUE, J.; WU, J.; PADGETT, C.; SHAIKH, A. "Regioselective electrolytic 5,8-difluorination of quinolines". *Tetrahedron Lett.* 2020, 61 (6).
- (66) LIANG, Y.; LIN, F.; ADELI, Y.; JIN, R.; JIAO, N. "Efficient electrocatalysis for the

- preparation of (hetero)aryl chlorides and vinyl chloride with 1,2-dichloroethane". *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2019, 58 (14), 4566–4570.
- (67) OLLIVIER, A.; SENGMANY, S.; REY, M.; MARTENS, T.; LEÓNEL, E. "Direct phosphorylation of N-carbamate-tetrahydroisoquinoline by convergent paired electrolysis". *Synlett* 2020, 31 (12), 1191–1196.
- (68) HU, C.; HONG, G.; ZHOU, C.; TANG, Z. C.; HAN, J. W.; WANG, L. M. "Electrochemically facilitated oxidative coupling of quinoxalin-2(1H)-ones with diarylphosphine oxides and pyrroles: a green protocol for C–P, C–C(sp²) bond formation". *Asian J. Org. Chem.* 2019, 8 (11), 2092–2096.
- (69) CAO, Y.; YUAN, Y.; LIN, Y.; JIANG, X.; WENG, Y.; WANG, T.; BU, F.; ZENG, L.; LEI, A. "Cobalt catalyzed electrochemical [4 + 2] annulation for the synthesis of sultams". *Green Chem.* 2020, 22 (5), 1548–1552.
- (70) YUAN, Y.; CAO, Y.; LIN, Y.; LI, Y.; HUANG, Z.; LEI, A. "Electrochemical oxidative alkoxylation of alkenes using sulfonyl hydrazines and alcohols with hydrogen evolution". *ACS Catal.* 2018, 8 (11), 10871–10875.
- (71) WEN, J.; SHI, W.; ZHANG, F.; LIU, D.; TANG, S.; WANG, H.; LIN, X. M.; LEI, A. "Electrooxidative tandem cyclization of activated alkynes with sulfinic acids to access sulfonated indenones". *Org. Lett.* 2017, 19 (12), 3131–3134.
- (72) CHOI, S.; PARK, J.; YU, E.; SIM, J.; PARK, C. M. "Electrosynthesis of dihydropyrano[4,3-b]indoles based on a double oxidative [3+3] cycloaddition". *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2020, 59 (29), 11886–11891.
- (73) KÄRKÄS, M. D. "Electrochemical strategies for C–H functionalization and C–C bond formation". *Chem. Soc. Rev.* 2018, 47 (15), 5786–5865.
- (74) ARCADI, A.; BIANCHI, G.; INESI, A.; MARINELLI, F.; ROSSI, L. "Electrochemical-mediated cyclization of 2-alkynylanilines: a clean and safe synthesis of indole derivatives". *European J. Org. Chem.* 2008, 2008 (5), 783–787.
- (75) YAN, W. QING; LIN, M. YING; LITTLE, R. D.; ZENG, C. C. "Electrochemical regioselective azidoiodination of alkenes". *Tetrahedron* 2017, 73 (6), 764–770.
- (76) YANG, Q. L.; WANG, X. Y.; WANG, T. L.; YANG, X.; LIU, D.; TONG, X.; WU, X. Y.; MEI, T. S. "Palladium-catalyzed electrochemical C–H bromination using NH₄Br as the brominating reagent". *Org. Lett.* 2019, 21 (8), 2645–2649.
- (77) GRAYAZNOVA, T. V.; DUDKINA, Y. B.; ISLAMOV, D. R.; KATAEVA, O. N.; SINYASHIN, O. G.; VICIC, D. A.; BUDNIKOVA, Y. H. "Pyridine-directed palladium-catalyzed electrochemical phosphonation of C(sp²)-H bond". *J. Organomet. Chem.* 2015, 785, 68–71.
- (78) YURKO, E. O.; GRAYAZNOVA, T. V.; KHOLIN, K. V.; KHRIZANFOROVA, V. V.; BUDNIKOVA, Y. H. "External oxidant-free cross-coupling: electrochemically induced aromatic C–H phosphonation of azoles with dialkyl -H -phosphonates under silver catalysis". *Dalt. Trans.* 2018, 47 (1), 190–196.
- (79) LIU, K. Q.; WANG, G. W. "Reactions of the electrochemically generated dianion of [60]fullerene with bulky secondary alkyl bromides". *Tetrahedron Lett.* 2019, 60 (15), 1049–1052.
- (80) LI, D.; SEAVILL, P. W.; WILDEN, J. D. "Application of Electrochemical Processes to Classical Iodocyclisation: Utility for Selectivity and Mechanistic Insight". *ChemElectroChem* 2019, 6 (23), 5829–5835.
- (81) SENBOKU, H.; HAYAMA, M.; MATSUNO, H. "Electrochemical Friedel-Crafts-type amidomethylation of arenes by a novel electrochemical oxidation system using a quasi-divided cell and trialkylammonium tetrafluoroborate". *Beilstein J. Org. Chem.* 2022, **18**,

1040–1046.

- (82) TAKAHIRA, Y.; CHEN, M.; KAWAMATA, Y.; MYKHAILIUK, P.; NAKAMURA, H.; PETERS, B. K.; REISBERG, S. H.; LI, C.; CHEN, L.; HOSHIKAWA, T.; SHIBUGUCHI, T.; BARAN, P. S. "Electrochemical C(sp³)-H fluorination". *Synlett* 2019, 30 (10), 1178–1182.
- (83) FU, N.; SAUER, G. S.; LIN, S. "Electrocatalytic radical dichlorination of alkenes with nucleophilic chlorine sources". *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139 (43), 15548–15553.
- (84) YANG, X.; YANG, Q. L.; WANG, X. Y.; XU, H. H.; MEI, T. S.; HUANG, Y.; FANG, P. "Copper-catalyzed electrochemical selective bromination of 8-aminoquinoline amide using NH₄Br as the brominating reagent. *J. Org. Chem.* 2020, 85 (5), 3497–3507.
- (85) SUN, L.; ZHANG, X.; LI, Z.; MA, J.; ZENG, Z.; JIANG, H. "A versatile C–H halogenation strategy for indole derivatives under electrochemical catalyst- and oxidant-free conditions". *European J. Org. Chem.* 2018, 2018 (35), 4949–4952.
- (86) XU, Z.; LI, Y.; MO, G.; ZHENG, Y.; ZENG, S.; SUN, P. H.; RUAN, Z. "Electrochemical oxidative phosphorylation of aldehyde hydrazones". *Org. Lett.* 2020, 22 (10), 4016–4020.
- (87) WU, Z.; SU, F.; LIN, W.; SONG, J.; WEN, T.; ZHANG, H.; XU, H. "Scalable Rhodium(III)-catalyzed aryl C–H phosphorylation enabled by anodic oxidation induced reductive elimination". *Angew. Chemie* 2019, 131 (47), 16926–16930.
- (88) LIN, D. Z.; LAI, Y. L.; HUANG, J. M. Mn-catalyzed electrochemical synthesis of quinazolinones from primary alcohols/benzyl ethers and o-aminobenzamides. *ChemElectroChem* 2019, 6 (16), 4188–4193.
- (89) ELSHERBINI, M.; WIRTH, T. "Hypervalent iodine reagents by anodic oxidation: a powerful green synthesis". *Chem. - A Eur. J.* 2018, 24 (51), 13399–13407.
- (90) HOU, Z.; MAO, Z.; MELCAMU, Y. Y.; LU, X.; XU, H. "Electrochemical synthesis of imidazo-fused N-heteroaromatic compounds through a C–N bond-forming radical cascade". *Angew. Chemie Int. Ed.* 2018, 57 (6), 1636–1639.
- (91) LYALIN, B. V.; PETROSYAN, V. A. "New approach to electrochemical iodination of arenes exemplified by the synthesis of 4-iodopyrazoles of different structures". *Russ. Chem. Bull.* 2014, 63 (2), 360–367.
- (92) SEAVILL, P. W.; HOLT, K. B.; WILDEN, J. D. "Electrochemical preparation and applications of copper(i) acetylides: a demonstration of how electrochemistry can be used to facilitate sustainability in homogeneous catalysis". *Green Chem.* 2018, 20 (24), 5474–5478.
- (93) MITSUDO, K.; SHIRAGA, T.; MIZUKAWA, J. I.; SUGA, S.; TANAKA, H. "Electrochemical generation of silver acetylides from terminal alkynes with a Ag anode and integration into sequential Pd-catalysed coupling with arylboronic acids". *Chem. Commun.* 2010, 46 (48), 9256–9258.
- (94) CHAPMAN, M. R.; SHAFI, Y. M.; KAPUR, N.; NGUYEN, B. N.; WILLANS, C. E. "Electrochemical flow-reactor for expedient synthesis of copper-N-heterocyclic carbene complexes. *Chem. Commun.* 2015, 51 (7), 1282–1284.
- (95) PETERS, B. K.; RODRIGUEZ, K. X.; REISBERG, S. H.; BEIL, S. B.; HICKEY, D. P.; KAWAMATA, Y.; COLLINS, M.; STARR, J.; CHEN, L.; UDYAVARA, S.; KLUNDER, K.; GOREY, T. J.; ANDERSON, S. L.; NEUROCK, M.; MINTTEER, S. D.; BARAN, P. S. "Scalable and safe synthetic organic electroreduction inspired by Li-ion battery chemistry". *Science.* 2019, 363 (6429), 838–845.
- (96) MANABE, S.; WONG, C. M.; SEVOV, C. S. "Direct and scalable electroreduction of triphenylphosphine oxide to triphenylphosphine". *J. Am. Chem. Soc.* 2020, 142 (6), 3024–3031.

- (97) MALJURIC, S.; JUD, W.; KAPPE, C. O.; CANTILLO, D. "Translating batch electrochemistry to single-pass continuous flow conditions: an organic chemist's guide". *J. Flow Chem.* 2020, 10 (1), 181–190.
- (98) NICEWICZ, D. A.; MACMILLAN, D. W. C. "Merging Photoredox catalysis with organocatalysis: the direct asymmetric alkylation of aldehydes". *Science.* 2008, 322 (5898), 77–80.
- (99) ISCHAY, M. A.; ANZOVINO, M. E.; DU, J.; YOON, T. P. "Efficient visible light photocatalysis of [2+2] enone cycloadditions". *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130 (39), 12886–12887.
- (100) NARAYANAM, J. M. R.; TUCKER, J. W.; STEPHENSON, C. R. J. Electron-transfer photoredox catalysis: development of a tin-free reductive dehalogenation reaction. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131 (25), 8756–8757.
- (101) PRIER, C. K.; RANKIC, D. A.; MACMILLAN, D. W. C. "Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: applications in organic synthesis". *Chem. Rev.* 2013, 113 (7), 5322–5363.
- (102) WU, Y.; KIM, D.; TEETS, T. S. "Photophysical properties and redox potentials of photosensitizers for organic photoredox transformations". *Synlett* 2022, 33 (12), 1154–1179.
- (103) SU, Y.; STRAATHOF, N. J. W.; HESSEL, V.; NOËL, T. "Photochemical transformations accelerated in continuous-flow reactors: basic concepts and applications". *Chem. – A Eur. J.* 2014, 20 (34), 10562–10589.
- (104) REHM, T. H. "Reactor technology concepts for flow photochemistry". *ChemPhotoChem* 2020, 4 (4), 235–254.
- (105) 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* 2016, 27 (5), 714–723.
- (106) ROMERO, N. A.; NICEWICZ, D. A. "Organic photoredox catalysis". *Chem. Rev.* 2016, 116 (17), 10075–10166.
- (107) MIZUNO, K.; NISHIYAMA, Y.; OGAKI, T.; TERAOKA, K.; IKEDA, H.; KAKIUCHI, K. "Utilization of microflow reactors to carry out synthetically useful organic photochemical reactions". *J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.* 2016, 29, 107–147.
- (108) KNOWLES, J. P.; ELLIOTT, L. D.; BOOKER-MILBURN, K. I. Flow photochemistry: old light through new windows". *Beilstein J. Org. Chem.* 2012, 8, 2025–2052.
- (109) CAMBIÉ, D.; BOTTECCHIA, C.; STRAATHOF, N. J. W.; HESSEL, V.; NOËL, T. "Applications of continuous-flow photochemistry in organic synthesis, material science, and water treatment". *Chem. Rev.* 2016, 116 (17), 10276–10341.
- (110) HA, M.-W.; PAK, S.-M. "Recent advances in the synthesis of ibuprofen and naproxen". *Molecules* 2021, 26 (16), 4792.
- (111) The Top 300 of 2021. Disponível em: <<https://clincalc.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx>>. Acesso em: 01/08/2024.
- (112) SHARMA, R. Ibuprofen Market Size, Share, Industry & Opportunities 2031. Disponível em: <<https://growthmarketreports.com/report/ibuprofen-market-global-industry-analysis>>. Acesso em: 01/08/2024.
- (113) ACETTI, D.; BRENNAN, E.; FRONZA, G.; FUGANTI, C. "Monitoring the synthetic procedures of commercial drugs by 2H NMR spectroscopy: the case of ibuprofen and naproxen". *Talanta* 2008, 76 (3), 651–655.
- (114) EVANS, A. M. "Comparative pharmacology of S(+)-ibuprofen and (RS)-ibuprofen". *Clin. Rheumatol.* 2001, 20 (S1), 9–14.

- (115) BOGDAN, A. R.; POE, S. L.; KUBIS, D. C.; BROADWATER, S. J.; MCQUADE, D. T. "The continuous-flow synthesis of ibuprofen". *Angew. Chemie* 2009, 121 (45), 8699–8702.
- (116) SNEAD, D. R.; JAMISON, T. F. "A three-minute synthesis and purification of ibuprofen: pushing the limits of continuous-flow processing". *Angew. Chemie Int. Ed.* 2015, 54 (3), 983–987.
- (117) LEE, H.; KIM, H.; KIM, D. From p-xylene to ibuprofen in flow: three-step synthesis by a unified sequence of chemoselective C–H metalations. *Chem. – A Eur. J.* 2019, 25 (50), 11641–11645.
- (118) SCHLOSSER, M.; STRUNK, S. "The "super-basic" butyllithium/potassium tert-butoxide mixture and other Lickor-reagents". *Tetrahedron Lett.* 1984, 25 (7), 741–744.
- (119) GREENHALGH, M. D.; THOMAS, S. P. "Iron-catalyzed, highly regioselective synthesis of α -aryl carboxylic acids from styrene derivatives and CO₂". *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134 (29), 11900–11903.
- (120) SHAO, P.; WANG, S.; CHEN, C.; XI, C. Cp₂TiCl₂-catalyzed regioselective hydrocarboxylation of alkenes with CO₂. *Org. Lett.* 2016, 18 (9), 2050–2053.
- (121) COOPER, G. D.; FINKBEINER, H. L. "Titanium-catalyzed rearrangement and olefin-exchange of grignard reagents". *J. Org. Chem.* 1962, 27 (5), 1493–1497.
- (122) HUANG, Z.; CHENG, Y.; CHEN, X.; WANG, H.-F.; DU, C.-X.; LI, Y. "Regioselectivity inversion tuned by iron salts in palladium-catalyzed carbonylations". *Chem. Commun.* 2018, 54 (32), 3967–3970.
- (123) MENG, Q.-Y.; WANG, S.; HUFF, G. S.; KÖNIG, B. "Ligand-controlled regioselective hydrocarboxylation of styrenes with CO₂ by combining visible light and nickel catalysis." *J. Am. Chem. Soc.* 2018, 140 (9), 3198–3201.
- (124) LIAO, L.-L.; CAO, G.-M.; YE, J.-H.; SUN, G.-Q.; ZHOU, W.-J.; GUI, Y.-Y.; YAN, S.-S.; SHEN, G.; YU, D.-G. "Visible-light-driven external-reductant-free cross-electrophile couplings of tetraalkyl ammonium salts". *J. Am. Chem. Soc.* 2018, 140 (50), 17338–17342.
- (125) YANG, D.-T.; ZHU, M.; SCHIFFER, Z. J.; WILLIAMS, K.; SONG, X.; LIU, X.; MANTHIRAM, K. "Direct electrochemical carboxylation of benzylic C–N bonds with carbon dioxide". *ACS Catal.* 2019, 9 (5), 4699–4705.
- (126) MENG, Q.-Y.; SCHIRMER, T. E.; BERGER, A. L.; DONABAUER, K.; KÖNIG, B. "Photocarboxylation of benzylic C–H bonds". *J. Am. Chem. Soc.* 2019, 141 (29), 11393–11397.
- (127) GONG, W.; LIU, Y.; XUE, J.; XIE, Z.; LI, Y. "Unexpected extension of usage of PPh₃/CBr₄, a versatile reagent: isomerization of aromatic allylic alcohols". *Chem. Lett.* 2012, 41 (12), 1597–1599.
- (128) WONG, B.; LINGHU, X.; CRAWFORD, J. J.; DROBNICK, J.; LEE, W.; ZHANG, H. "A chemoselective Reformatsky–Negishi approach to α -haloaryl esters". *Tetrahedron* 2014, 70 (7), 1508–1515.
- (129) LI, C.; CHEN, H.; LI, J.; LI, M.; LIAO, J.; WU, W.; JIANG, H. "Palladium-catalyzed regioselective aerobic allylic c–h oxygenation: direct synthesis of α,β -unsaturated aldehydes and allylic alcohols". *Adv. Synth. Catal.* 2018, 360 (8), 1600–1604.
- (130) CHEN, H.; SUN, S.; LIU, Y. A.; LIAO, X. "Nickel-catalyzed cyanation of aryl halides and hydrocyanation of alkynes via C–CN bond cleavage and cyano transfer". *ACS Catal.* 2020, 10 (2), 1397–1405.
- (131) YAO, Y.H.; YANG, H.Y.; CHEN, M.; WU, F.; XU, X.X.; GUAN, Z.H. "Asymmetric Markovnikov hydroaminocarbonylation of alkenes enabled by palladium-monodentate

- phosphoramidite catalysis". *J. Am. Chem. Soc.* 2021, 143 (1), 85–91.
- (132) KATAOKA, K.; HAGIWARA, Y.; MIDORIKAWA, K.; SUGA, S.; YOSHIDA, J. "Practical electrochemical iodination of aromatic compounds". *Org. Process Res. Dev.* 2008, 12 (6), 1130–1136.
- (133) BANDO, T.; NAMBA, Y.; SHISHIDO, K. "Lipase-mediated asymmetric construction of 2-arylpropionic acids: enantiocontrolled syntheses of S-naproxen and S-ibuprofen". *Tetrahedron: Asymmetry* 1997, 8 (13), 2159–2165.
- (134) DISCEKICI, E. H.; TREAT, N. J.; POELMA, S. O.; MATTSON, K. M.; HUDSON, Z. M.; LUO, Y.; HAWKER, C. J.; DE ALANIZ, J. R. "A highly reducing metal-free photoredox catalyst: design and application in radical dehalogenations". *Chem. Commun.* 2015, 51 (58), 11705–11708.
- (135) DE SOUZA, A. A. N.; SILVA, N. S.; MÜLLER, A. V.; POLO, A. S.; BROCKSON, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. "Porphyrins as photoredox catalysts in Csp²-H arylations: batch and continuous flow approaches". *J. Org. Chem.* 2018, 83 (24), 15077–15086.
- (136) DISCEKICI, E. H.; TREAT, N. J.; POELMA, S. O.; MATTSON, K. M.; HUDSON, Z. M.; LUO, Y.; HAWKER, C. J.; DE ALANIZ, J. R. "A highly reducing metal-free photoredox catalyst: design and application in radical dehalogenations". *Chem. Commun.* 2015, 51 (58), 11705–11708.
- (137) ROMBACH, D.; WAGENKNECHT, H. "Photoredox catalytic activation of sulfur hexafluoride for pentafluorosulfanylation of α -methyl- and α -phenyl styrene". *ChemCatChem* 2018, 10 (14), 2955–2961.
- (138) BOYINGTON, A. J.; SEATH, C. P.; ZEARFOSS, A. M.; XU, Z.; JUI, N. T. "Catalytic strategy for regioselective aryloethylamine synthesis". *J. Am. Chem. Soc.* 2019, 141 (9), 4147–4153.
- (139) COUSINEAU, T. J.; COOL, S. L.; SECRIST, J. A. "A convenient procedure for the formation of enol acetates under basic conditions". *Synth. Commun.* 1979, 9 (3), 157–163.
- (140) JEAN, M.; RENAULTY, J.; URIAC, P.; CAPET, M.; VAN DE WEGHE, P. "Unexpected formation of aryl ketones by palladium-catalyzed coupling of aryl bromides with vinylic acetates". *Org. Lett.* 2007, 9 (18), 3623–3625.
- (141) BEDOUKIAN, P. Z. "A new synthesis of α -bromoaldehydes". *J. Am. Chem. Soc.* 1944, 66 (8), 1325–1327.
- (142) LI, H.; WANG, X.; DUAN, G.; XIA, C.; XIAO, Y.; LI, F.; GE, Y.; YOU, G.; HAN, J.; FU, X.; TAN, S.; WANG, R. "Synthesis, antitumor activity and preliminary structure-activity relationship of 2-aminothiazole derivatives". *Chem. Res. Chinese Univ.* 2016, 32 (6), 929–937.
- (143) CHENG, J.; JI, R.; GAO, S.J.; DU, F.S.; LI, Z.C. "Facile synthesis of acid-labile polymers with pendent ortho esters". *Biomacromolecules* 2012, 13 (1), 173–179.
- (144) Helwing, R. F. "Preparation of ketene acetals by rearrangement of allyl and substituted allylacetals". United States Patent 4.532.335, 1985.
- (145) Steven Y. N.; Penhale, D. W.; Heller, J. "Preparation of ketene acetals". United States Patent 4.513.143, 1985.
- (146) ALLEN, A. E.; MACMILLAN, D. W. C. "Enantioselective α -arylation of aldehydes via the productive merger of iodonium salts and organocatalysis". *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133 (12), 4260–4263.
- (147) MORADI, W. A.; BUCHWALD, S. L. "Palladium-catalyzed α -arylation of esters". 2001, No. 11, 7996–8002.
- (148) WOLFE, J. P.; TROUTMAN, M. V.; PALUCKI, M.; BUCHWALD, S. L. "Asymmetric

- arylation of ketone enolates". *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 7863 (97), 1918–1919.
- (149) LEE, S.; BEARE, N. A.; HARTWIG, J. F. "Palladium-catalyzed α -arylation of esters and protected amino acids". *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123 (34), 8410–8411.
- (150) PALUCKI, M.; BUCHWALD, S. L. "Palladium-Catalyzed α -Arylation of Ketones". 1997, 7863 (97), 11108–11109.
- (151) KE, J.; HE, C.; LIU, H.; XU, H.; LEI, A. "Alcohol assisted C–C bond breaking: copper-catalyzed deacetylative α -arylation of β -keto esters and amides". *Chem. Commun.* 2013, 49 (60), 6767–6769.
- (152) ZSOLCZAI, D.; NÉMETH, J.; HELL, Z. "Selective synthesis of arylacetic acid esters from ethyl acetoacetate and aryl halides in the presence of copper(ii) on 4 Å molecular sieves". *Tetrahedron Lett.* 2015, 56 (46), 6389–6392.
- (153) ZEEVAART, J. G.; PARKINSON, C. J.; DE KONING, C. B. "Copper(I) iodide-catalysed arylation of acetoacetate to yield 2-arylacetic acid esters". *Tetrahedron Lett.* 2007, 48 (18), 3289–3293.
- (154) RAVÍA, S. P.; CARRERA, I.; SEOANE, G. A.; VERO, S.; GAMENARA, D. "Novel fungi-catalyzed reduction of α -alkyl- β -keto esters". *Tetrahedron Asymmetry* 2009, 20 (12), 1393–1397.
- (155) HUANG, Z.; LIU, Z.; ZHOU, J. "An enantioselective, intermolecular α -arylation of ester enolates to form tertiary stereocenters". *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133 (40), 15882–15885.
- (156) ARMAREGO, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*. Butterworth-Heinemann, 2017.