

## Artigo

**Reações Sob Fluxo Contínuo: da Química Verde a um Processo Verde**

de Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M.\*

*Rev. Virtual Quim.*, 2014, 6 (1), 34-43. Data de publicação na Web: 17 de abril de 2013<http://www.uff.br/rvq>**Continuous Flow Reactions: From Green Chemistry Towards a Green Process**

**Abstract:** Continuous flow reactions are an emerging technology in the synthesis of high value molecules, such as active pharmaceutical ingredients. Several of them are advantages of this technology, and in the present text that is presented in the context of green chemistry.

**Keywords:** Continuous Flow; Green Chemistry; Organic Synthesis.

**Resumo**

A aplicação da tecnologia de fluxo contínuo vem ganhando espaço na síntese de moléculas de alto valor agregado, como ingredientes farmacêuticos ativos. Muitas são as vantagens de sua implementação, e no presente texto estas são apresentadas sob a ótica da química verde.

**Palavras-chave:** Fluxo Contínuo; Química Verde; Síntese Orgânica.

\* Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Avenida Athos da Silveira Ramos, 149, CT Bloco A, 641, Cidade Universitária, CEP 21941-909, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

✉ [leandrosoter@iq.uff.br](mailto:leandrosoter@iq.uff.br)

DOI: [10.5935/1984-6835.20140004](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20140004)

## Reações Sob Fluxo Contínuo: da Química Verde a um Processo Verde

Rodrigo Octávio M. A. de Souza, Leandro S. M. Miranda\*

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Avenida Athos da Silveira Ramos, 149, CT Bloco A, 641, Cidade Universitária, CEP 21941-909, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

\* [leandrosoter@iq.ufrj.br](mailto:leandrosoter@iq.ufrj.br)

*Recebido em 30 de janeiro de 2013. Aceito para publicação em 18 de março de 2013*

1. Introdução
2. Fluxo Contínuo
3. Aplicações
4. Conclusões

### 1. Introdução

---

O termo química verde foi originalmente formulado por Anastas e seus colaboradores da agência americana de proteção ambiental (EPA) no início da década de 90, sendo oficialmente adotado pela EPA em 1993. Este conceito baseia-se em 12 princípios, que implicam em uma mudança do modo como devemos abordar o desenvolvimento de uma reação química, seja na academia ou na indústria.<sup>1</sup> Tradicionalmente, os riscos eram minimizados através do controle do que se conhece como fatores circunstanciais, minimizando-se a exposição durante o manuseio e tratamento de substâncias químicas. Por outro lado, os 12 princípios da química verde têm como ponto central a minimização do risco através da diminuição do perigo intrínseco do processo e das substâncias relacionadas a ele, de modo a implicar uma mudança de paradigma sobre a gerência do risco químico. Muita pesquisa evoluiu ao longo dos últimos anos em

química verde, especialmente na academia, com centenas de artigos publicados anualmente em revistas de alto índice de impacto, sobre o desenvolvimento de processos catalíticos, solventes e novos reagentes intrinsecamente mais seguros.<sup>2-4</sup> Apesar desta “responsabilidade ambiental” mostrada pela comunidade da química, a absorção deste conceito e de novas tecnologias no processo industrial, especialmente na indústria de química fina, é ainda um desafio.

Quando falamos de impacto ambiental no setor industrial e especialmente na indústria química devemos ter em mente que este impacto está além da química que se passa no interior da fábrica e estende-se ao impacto ambiental do processo. Esta diferença foi percebida por Anastas e Zimmerman, os quais propuseram uma adaptação, sob a ótica da engenharia, sobre os princípios originalmente propostos da química verde. Um ponto importante já presente nos princípios da química verde, mas tornado explícito na adaptação proposta

por Anastas e Zimmerman, está no consumo de energia do processo.<sup>5</sup> Nesse contexto, são consideradas verdes as reações conduzidas à temperatura e pressão ambientes, minimizando a demanda de energia necessária para aquecer/resfriar, por exemplo. Adicionalmente, processos que envolvam um menor número de operações também diminuem a demanda de energia, uma vez que em escala industrial etapas facilmente executadas no laboratório, como uma filtração, podem levar tempo, necessitar de grande quantidade de energia e mão de obra. A geração de toda esta energia tem impacto sobre o meio ambiente, especialmente em países cuja matriz energética baseia-se na energia nuclear.

Segundo estudo recente,<sup>6</sup> os maiores obstáculos para a implementação dos preceitos da química verde na indústria química americana são as barreiras financeiras e regulatórias. Do ponto de vista financeiro, destaca-se o fato de as empresas possuírem um enorme capital já empregado em processos obsoletos do ponto de vista da química verde, porém otimizados, onde a introdução destes preceitos requer uma completa re-engenharia, o que pode tornar a mudança inviável do ponto de vista financeiro, uma vez que os benefícios econômicos não são claros.

Do ponto de vista regulatório podemos tomar como exemplo a indústria farmoquímica. Se uma indústria farmacêutica apresentar mudanças no modo de fabricação de determinado ingrediente farmacêutico ativo, um novo registro frente aos órgãos reguladores se faz necessário, e ainda

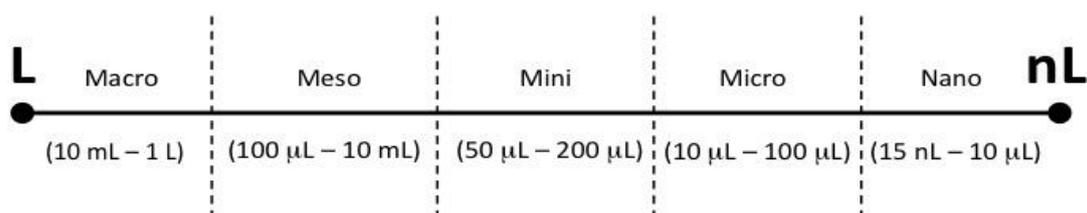
questões toxicológicas relacionadas à introdução de novos reagentes, catalisadores ou solventes e substâncias associadas ao novo processo precisam ser equacionadas.

Assim, acreditamos que a inserção destes preceitos na indústria química passa pelo desenvolvimento de novas tecnologias de processo. A condução de reações sob regime contínuo apresenta grande potencial, sendo já aplicada com sucesso em processos industriais na área petroquímica e de alimentos. Sua utilização na indústria farmoquímica não é ainda amplamente difundida, sofrendo com o ceticismo dos químicos clássicos. Entretanto, cresceu bastante nos últimos cinco anos.

Neste artigo de divulgação pretendemos mostrar importantes características e aplicações desta tecnologia de fluxo contínuo, que julgamos pertinentes do ponto de vista da química verde. Destacamos que uma revisão completa das aplicações da tecnologia de fluxo contínuo está além do escopo aqui pretendido, mas o leitor interessado pode recorrer a excelentes revisões na literatura.<sup>7-9</sup>

## 2. Fluxo Contínuo

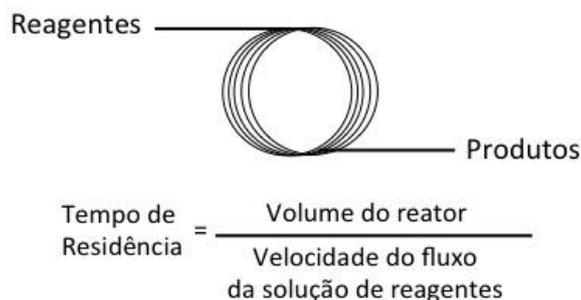
A tecnologia de reações em regime de fluxo contínuo pode ser caracterizada por uma gama de diferentes reatores tubulares, com volumes de trabalho que podem variar de 15 nL a 1 L. A designação dos reatores sob regime contínuo segundo o seu volume encontra-se na Figura 1.



**Figura 1.** Reatores contínuos e suas designações segundo o volume de operação

Em reações sob regime de fluxo contínuo o meio reacional flui pelos reatores e as reações químicas ocorrem de maneira contínua. Neste caso, o tempo de reação é

determinado pelo fluxo e o volume do reator, e é chamado de tempo de residência (Esquema 1).



**Esquema 1.** Esquema geral de um reator de fluxo contínuo

Sob a ótica de química verde, o regime contínuo apresenta vantagens diretas e indiretas quando comparado ao regime de batelada. Algumas vantagens diretas encontram-se destacadas a seguir:

- Maior eficiência no controle de parâmetros de reação e na mistura dos reagentes;
- Menor custo na otimização das condições de reação;
- Menor número de etapas para o escalonamento;
- Maior eficiência energética;
- Menor número de operações no isolamento do produto.

Destaca-se que os reatores de fluxo contínuo disponíveis hoje no mercado são completamente automatizados, de modo que há um rigoroso controle de temperatura, fluxo e pressão. Este monitoramento muitas vezes não é possível em condições de batelada. Esta precisão no controle das condições de reação, aliada a possibilidade do uso de nano e microrreatores, permite a realização de dezenas de experimentos de otimização de condições de reação em poucas horas com quantidades diminutas de reagentes, ideal para aquelas etapas onde há a utilização de material de alto valor agregado.

O escalonamento de experimentos é outro aspecto importante das reações sob regime de fluxo contínuo. O aumento de escala destas reações pode ser realizado de diversas maneiras. O modo mais simples é aumentar o tempo de residência da reação, o chamado “*scaling out*”. Outra maneira é realizar as reações em paralelo, controlando-se múltiplos reatores simultaneamente. Ainda há a possibilidade de realizar as reações em um reator de volume maior.

Podemos ainda ressaltar que uma característica importante dos sistemas de microrreatores/mesoreatores é o seu excelente desempenho em trocas térmicas, possibilitando a realização de reações exotérmicas com segurança, quando for o caso. Esta característica é função da alta relação superfície/volume interno do reator que estará em contato com o meio de reação, acarretando uma maior segurança por facilitar a dissipação de calor oriundo de reações, otimizando o gasto de energia nestas operações e diminuindo a formação de subprodutos. Indiretamente esta maior segurança implica em um menor custo de implementação do processo, com menor gasto na infraestrutura necessária.

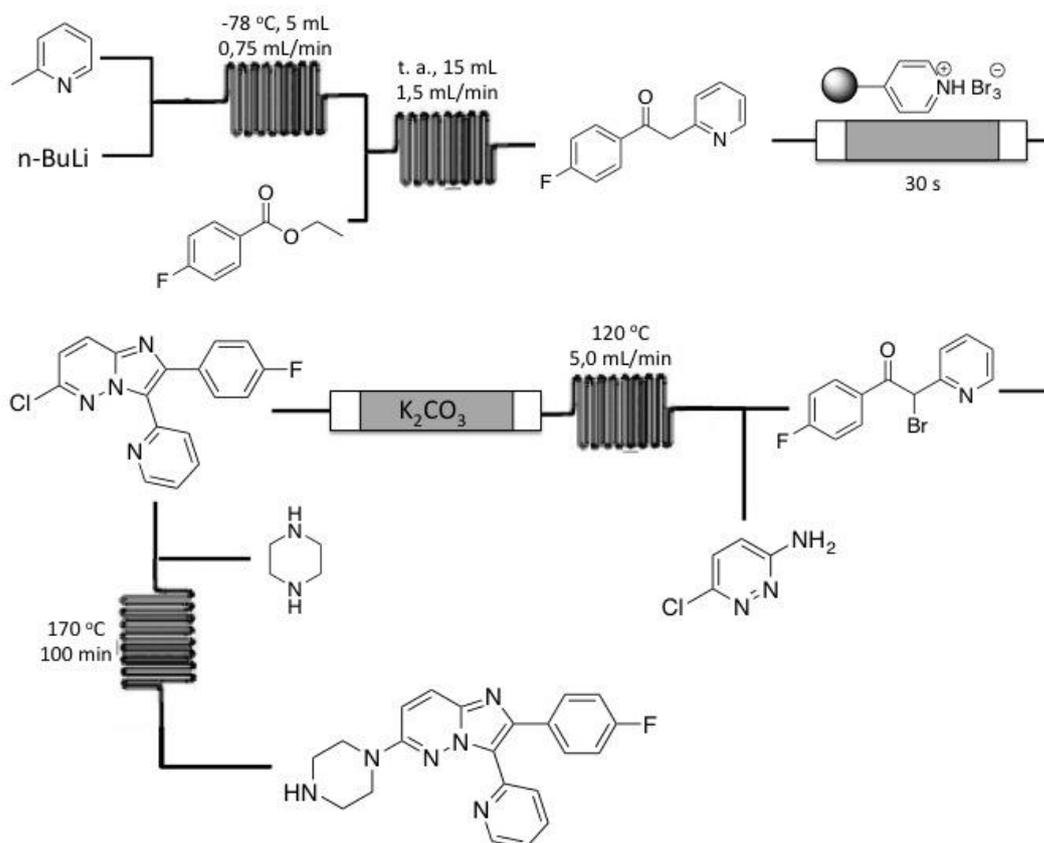
Deve ser destacado que a tecnologia de fluxo contínuo apresenta como a principal desvantagem a impossibilidade de um sistema de reação que tenha material

insolúvel, seja na solução do material de partida ou o produto. Enquanto sistemas heterogêneos líquido/líquido e gás/líquido não são limitações à tecnologia de fluxo contínuo, a presença de material sólido insolúvel pode implicar no entupimento da tubulação e do reator.

### 3. Aplicações

A utilização de reatores de fluxo contínuo na indústria farmoquímica pode apresentar enormes vantagens em todas as fases do desenvolvimento de novos fármacos, desde

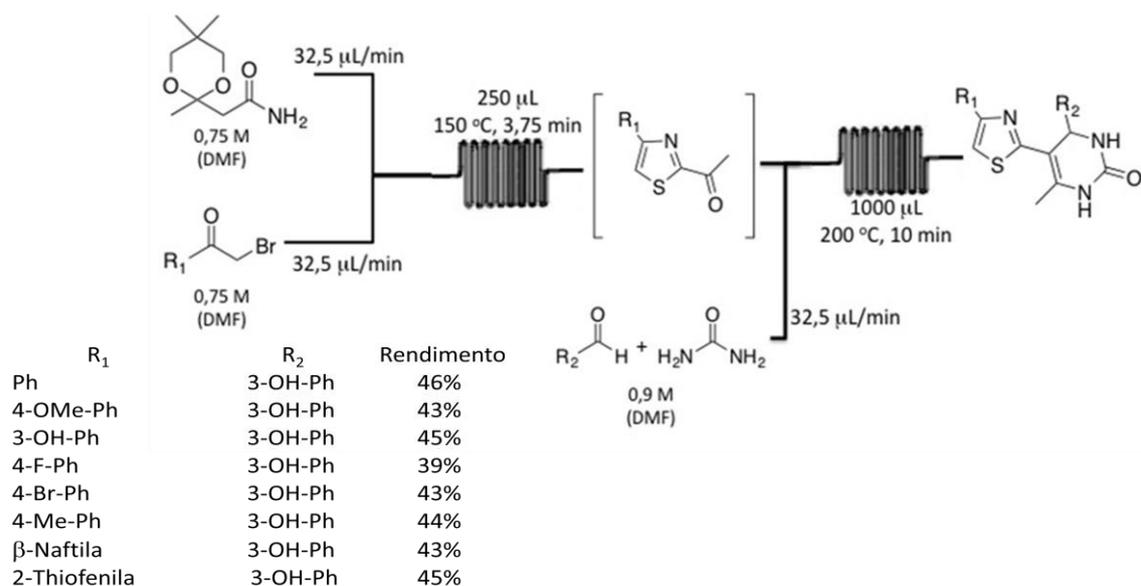
as fases iniciais (química medicinal) até a produção. Nas fases iniciais de desenvolvimento, na criação de bibliotecas de substâncias, o pequeno volume destes reatores possibilita que em um curto espaço de tempo dezenas de experimentos sejam conduzidos, possibilitando a síntese de inúmeras moléculas de maneira rápida e automatizada. A aplicação desta tecnologia nesta fase de desenvolvimento pode ser exemplificada nos exemplos a seguir. Baxendale<sup>10</sup> e colaboradores relataram a síntese de inibidores de caseína kinase I em multietapas, todas realizadas em fluxo contínuo, onde um exemplo encontra-se na Figura 2.



**Figura 2.** Sequência de reações em fluxo contínuo na obtenção de inibidor de caseína kinase

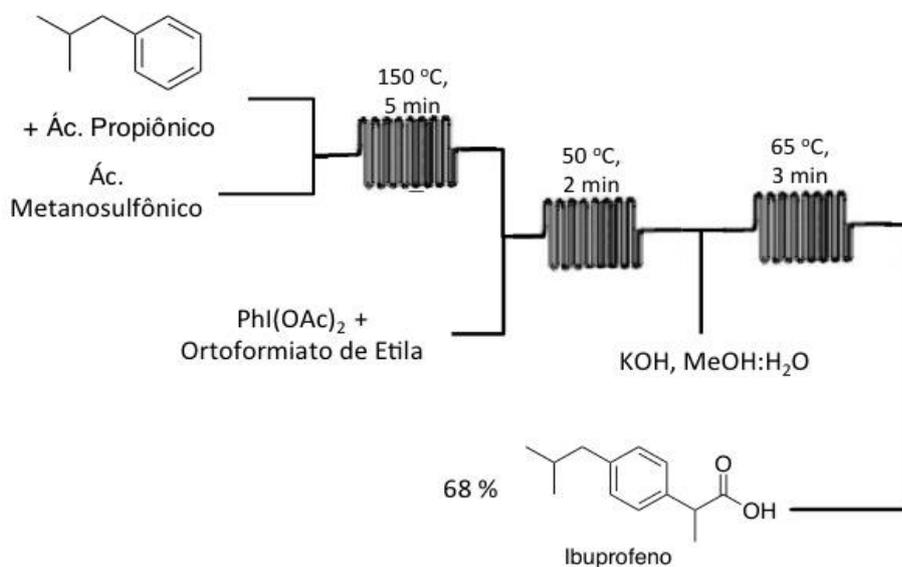
Outro exemplo na síntese automatizada de bibliotecas está na preparação de derivados do 5-(tiazol-2-il)-3,3-dihidropirimidin-2(H)-ona, realizada por Cosford e colaboradores.<sup>11</sup> Neste exemplo, apenas 14 minutos de tempo de residência

são necessários para a obtenção dos produtos desejados em duas etapas sequenciais em fluxo (Figura 3).



**Figura 3.** Sequência de reações em cascata sob regime de fluxo contínuo na obtenção de derivados 5-(tiazol-2-il)-3,3-di-hidropirimidin-2(H)-ona

Sínteses totais também podem ser conduzidas sob regime de fluxo contínuo, como exemplificado nas síntese do anti-inflamatório Ibuprofeno<sup>12</sup> (Figura 4).



**Figura 4.** Síntese do Ibuprofeno com reações em cascata sob regime de fluxo contínuo

Outros exemplos da aplicação da tecnologia de fluxo contínuo em sínteses totais podem ser encontradas na literatura, como por exemplo a síntese do inibidor de tirosina kinase, o imatinib,<sup>13</sup> do fármaco

utilizado contra a malária artemisina,<sup>14</sup> e do alcaloide natural oxomaritidina.<sup>15</sup>

É importante notar que, nos exemplos das figuras 3 e 4, o isolamento é realizado apenas

no produto final, minimizando sobremaneira o custo associado e a geração de resíduos.

Reações de nitração estão entre as mais perigosas a serem conduzidas em grande escala, de modo que a sua transposição de escala de laboratório para escala piloto é uma tarefa delicada.<sup>16</sup> Estas reações são normalmente exotérmicas gerando muitas vezes intermediários explosivos, sendo necessária a lenta adição da mistura nitrante muitas vezes com resfriamento, de modo a evitar um aumento local da temperatura e a diminuição da pureza do produto desejado. Isto posto, reações de nitração são portanto um campo fértil para aplicação das vantagens de micro e mesoreatores em regime de fluxo contínuo, especialmente a sua eficiência energética.

Esta vantagem é o tópico central do trabalho publicado por Calabrese e Pissarini.<sup>17</sup> Neste, utilizando a reação de nitração, os autores comparam o regime de fluxo contínuo ao regime de batelada. Segundo os autores, o regime de fluxo contínuo consome 35% menos energia que a mesma reação em regime de batelada, uma vez que há maior eficiência no aquecimento/resfriamento da reação em função da grande área superficial dos canais e, ainda, não há a necessidade de utilização de agitadores. Adicionalmente, segundo os autores, o sistema em regime de fluxo pode consumir 70% menos solvente. Apesar de as reações em fluxo serem na maioria dos casos conduzidas com maiores concentrações, é importante mencionar que os autores contabilizam neste gasto menor de solvente o volume necessário para a limpeza do reator, que no caso dos reatores de fluxo, em função de seu menor volume, implica em menor consumo global de solvente, de modo a conduzir a uma menor geração de resíduos. O mesmo cenário é observado em reações de hidrogenação sob regime de fluxo contínuo.

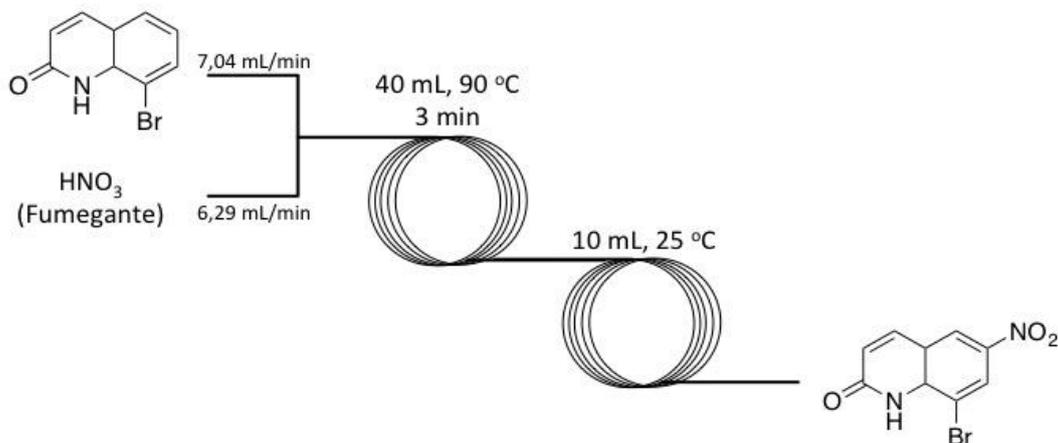
Outro importante exemplo está no trabalho realizado por Antes e colaboradores. Estes autores, realizando a nitração do naftaleno com  $N_2O_5$ , sob regime de fluxo contínuo, obtiveram altos rendimentos do produto de mononitração conduzindo a

reação a 30 °C em apenas 3 segundos de tempo de residência. Este resultado contrasta com as condições necessárias para conduzir a mesma transformação em regime de batelada, onde esta deve ser conduzida a -50 °C, para a obtenção satisfatória do produto mononitrado.<sup>18</sup>

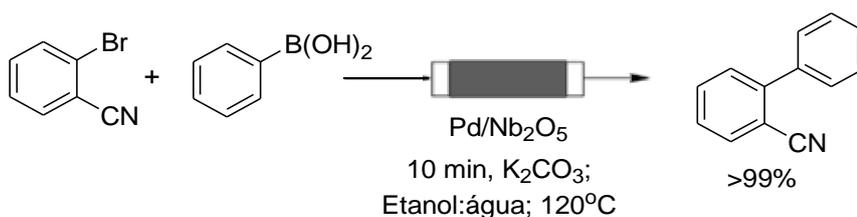
Ainda em reações de nitração, os benefícios do regime de fluxo contínuo na nitração do 8-bromo-1H-quinolina-2-ona foram relatados por pesquisadores da Novartis.<sup>19</sup> Segundo os autores, a transformação presente na Figura 5 é limitada a uma escala de 0,1 M, em função da exoterma observada a 130 °C através de análise calorimétrica. Entretanto, para obter rendimentos satisfatórios, esta deve ser conduzida a 115 °C com o rendimento máximo de 65 % em 20 minutos de reação. A pequena janela de segurança torna a reação inviável para a produção de grande quantidade do produto. Quando transposta para o regime de fluxo contínuo utilizando mesoreatores, a mesma transformação foi conduzida a 90 °C com completa conversão, em apenas 3 minutos de tempo de residência e foi possível um aumento de concentração para 1 M, possibilitando a síntese de 3,5 g/minuto do produto desejado.

A catálise heterogênea também é contemplada pela tecnologia de fluxo contínuo devido à possibilidade da utilização de leitos fixos, levando a protocolos onde não há a necessidade de etapas adicionais para a remoção do catalisador heterogêneo, como filtrações ou centrifugações. Como exemplo, podemos citar os estudos para a síntese de intermediário biarila presente na classe de medicamentos inibidores de angiotensina II conhecida como sartanas, através da reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura.<sup>20</sup> A obtenção deste intermediário em condições de batelada é relatada como problemática em função de reações colaterais de hidrólise da benzonitrila. Entretanto, sob regime de fluxo contínuo, utilizando-se um leito fixo com catalisador de paládio suportado em óxido de nióbio, foi observada a formação do produto, sem a detecção de subprodutos oriundos da

hidrólise da nitrila ou formação de biarilas em apenas 10 minutos de tempo de residência (Figura 6).



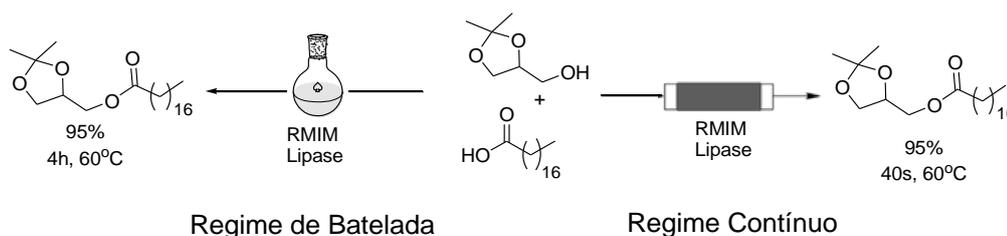
**Figura 5.** Nitração da 8-bromo-1H-quinolina-2-ona sob regime de fluxo contínuo



**Figura 6.** Catálise heterogênea sob regime de fluxo contínuo no estudo da síntese de intermediário par obtenção de inibidores de Antiotensina II

Na área de biocatálise, a aplicação de regime de fluxo contínuo com leito fixo tem sido explorada por nosso grupo e se mostrado bastante eficiente, especialmente com a utilização de lipases imobilizadas. Dentre as vantagens, estão a manutenção da integridade do suporte, pela ausência de agitação propiciando uma maior tempo de vida do biocatalisador, maior eficiência na transferência de massa e ainda a não inibição do sistema biocatalítico pelo produto, uma vez que o fluxo laminar retira o produto do

contato da enzima, o que conduz a maiores conversões. Recentemente, foi descrito por nosso grupo a esterificação do (+/-)-isopropilideno glicerol com ácido esteárico.<sup>21</sup> Os resultados obtidos mostram que o processo desenvolvido pode reduzir o tempo de reação de 4 h em batelada para 40 s em regime de fluxo contínuo, com conversões de 95%, o que conduz a uma grande redução de custo na obtenção destas moléculas (Figura 7).



**Figura 7.** Comparação entre o regime de fluxo contínuo e o sistema de batelada na acilação do Solquetal

## 4. Conclusões

Como pode ser visto nos exemplos mostrados acima, a tecnologia de fluxo contínuo pode ser usada de inúmeras maneiras para o melhoramento de processos e desenvolvimentos para aumento de escala e contribuir significativamente para a realização de processos mais verdes. Entretanto, hoje esta tecnologia enfrenta dois desafios distintos: na indústria, pela necessidade de readaptação da infraestrutura de plantas e a certificação dos processos desenvolvidos junto aos órgãos de controle, o que gera custos adicionais que neste momento de recessão pelo qual a indústria farmacêutica passa faz com que isto seja colocado em segundo plano; na academia, o desafio é tão grande quanto na indústria, principalmente devido ao fato que os químicos clássicos, acostumados aos balões de reação e condensadores de refluxo, são céticos e reticentes quanto à incorporação desta nova tecnologia no dia a dia do laboratório.

O mais importante, porém, é entender que a tecnologia de fluxo contínuo não é uma solução universal. Nem todos os processos podem ser beneficiados pela utilização desta tecnologia, sendo o processo de batelada ainda o mais recomendado na maioria dos casos. Sendo assim, a comparação entre os processos é ainda a maneira mais inteligente de buscar a solução de cada problema, ampliando os horizontes da química e expandindo as ferramentas que podem ser utilizadas para tal.

## Agradecimentos

Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro- FAPERJ.

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq

## Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> Sheldon, R. A. Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 1437. [\[CrossRef\]](#)
- <sup>2</sup> Poliakov, M.; Fitzpatrick, J. M.; Farren, T. R.; Anastas, P. T. Green Chemistry: Science and Politics of Change. *Science* **2002**, *297*, 807. [\[CrossRef\]](#)
- <sup>3</sup> Clark, J. H. Green chemistry: challenges and opportunities. *Green Chemistry* **1999**, *1*, 1. [\[CrossRef\]](#)
- <sup>4</sup> Horvath, I. T.; Anastas, P. T. Introduction: Green Chemistry. *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 2167. [\[CrossRef\]](#)
- <sup>5</sup> Anastas, P. T.; Zimmerman, J. B. Em *Sustainability Science and Engineering Defining Principles*; Abrahams, M. A., ed.; Elsevier 2006, 11-32. [\[CrossRef\]](#)
- <sup>6</sup> Matus, K. J. M.; Clark, W. C.; Anastas, P. T.; Zimmerman, J. B. Barriers to the Implementation of Green Chemistry in the United States. *Environmental Science & Technology* **2012**, *46*, 10892. [\[CrossRef\]](#)
- <sup>7</sup> Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. Microwave-Assisted Synthesis under Continuous-Flow Conditions. *Macromolecular Rapid Communications* **2007**, *28*, 395. [\[CrossRef\]](#)

- <sup>8</sup> Jas, G.; Kirschning, A. Continuous Flow Techniques in Organic Synthesis. *Chemistry - A European Journal* **2003**, *9*, 5708. [CrossRef]
- <sup>9</sup> Webb, D.; Jamison, T. F. Continuous flow multi-step organic synthesis. *Chemical Science* **2010**, *1*, 675. [CrossRef]
- <sup>10</sup> Venturoni, F.; Nikbin, N.; Ley, S. V.; Baxendale, I. R. The application of flow microreactors to the preparation of a family of casein kinase I inhibitors. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2010**, *8*, 1798. [CrossRef]
- <sup>11</sup> Cosford, N. D. P.; Pagano, N.; Herath, A. An Automated Process for a Sequential Heterocycle/Multicomponent Reaction: Multistep Continuous Flow Synthesis of 5-(Thiazol-2-yl)-3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Journal of Flow Chemistry* **2011**, *1*, 28. [CrossRef]
- <sup>12</sup> Bogdan, A. R.; Poe, S. L.; Kubis, D. C.; Broadwater, S. J.; McQuade, D. T. The Continuous-Flow Synthesis of Ibuprofen. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 8547. [CrossRef]
- <sup>13</sup> Hopkin, M. D.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. A flow-based synthesis of Imatinib: the API of Gleevec. *Chemical Communications* **2010**, 2450. [CrossRef]
- <sup>14</sup> Vesque, F. L.; Seeberger, P. H. Continuous-Flow Synthesis of the Anti-Malaria Drug Artemisinin. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 1706. [CrossRef]
- <sup>15</sup> Baxendale, I. R.; Deeley, J.; Griffiths-Jones, C. M.; Ley, S. V.; Saaby, S.; Tranmer, G. K. A flow process for the multi-step synthesis of the alkaloid natural product oxomaritidine: a new paradigm for molecular assembly. *Chemical Communications* **2006**, 2566. [CrossRef]
- <sup>16</sup> Somma, I. D.; Marotta, R.; Andreozzi, R.; Caprio, V. Kinetic and Safety Characterization of the Nitration Process of Methyl Benzoate in Mixed Acid. *Organic Process Research & Development* **2012**, *16*, 2001. [CrossRef]
- <sup>17</sup> Pissavini, S.; Calabrese, G. S. From batch to continuous flow processing in chemicals manufacturing. *AIChE Journal* **2011**, *57*, 828. [CrossRef]
- <sup>18</sup> Kulkarni, A. A.; Nivangune, N. T.; Vishwanath, S.; Kalyani, V. S.; Ramesh, A. Joshi, R. A.; Josh. R. R. Continuous Flow Nitration of Salicylic Acid. *Organic Process Research & Development* **2008**, *12*, 995. [CrossRef]
- <sup>19</sup> Brocklehurst, C. E.; Lehman, H.; Vecchia, L. L. Nitration Chemistry in Continuous Flow using Fuming Nitric Acid in a Commercially Available Flow Reactor. *Organic Process Research & Development* **2011**, *15*, 1447. [CrossRef]
- <sup>20</sup> Estrada, G. O. D.; Blanco, A. L. P.; Silva, J. F. M.; Alonso, C. G.; Fernandes, N. R. C.; Filho, L. C.; Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M. Pd/Nb2O5: efficient supported palladium heterogeneous catalyst in the production of key intermediates for the synthesis of 'sartans' via the Suzuki reaction. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 1089. [CrossRef]
- <sup>21</sup> Júnior, I. I.; Flores, M. C.; Sutilli, F. K.; Leite, S. G. F.; Miranda, L. S. M.; Leal, I. C. R.; Souza, R. O. M. A. Lipase-Catalyzed Monostearin Synthesis under Continuous Flow Conditions. *Organic Process Research & Development* **2012**, *16*, 1098. [CrossRef]