

Artigo

Fotoquímica sob Condições de Fluxo Contínuo**Pinho, V. D.*; Miranda, L. S. M.; de Souza, R. O. M. A.***Rev. Virtual Quim.*, 2015, 7 (1), 144-164. Data de publicação na Web: 2 de novembro de 2014<http://www.uff.br/rvq>**Photochemistry under Continuous Flow Conditions**

Abstract: Flow photochemistry is a growing field and has shown many interesting applications in the recent years due to the versatility of the technique related to the flexibility on the construction of the apparatus needed for the required transformation. The use of available materials and commercial source of light makes it an attractive option to several organic chemists who want to start exploring the fruitful field of photochemical reactions.

Keywords: Flow-photochemistry; photochemistry; continuous flow; microreactors.

Resumo

Fotoquímica em fluxo contínuo é um campo crescente e tem mostrado muitas aplicações interessantes nos últimos anos. A versatilidade da técnica está relacionada com a flexibilidade na construção dos aparatos necessários para a realização das transformações de interesse. O uso de materiais disponíveis em quaisquer laboratórios de síntese orgânica e o uso de fontes comerciais de luz faz com que esta seja uma opção atraente para qualquer químico orgânico que queira começar a explorar o campo das reações fotoquímicas.

Palavras-chave: Fotoquímica; fluxo contínuo; micro reatores.

* Universidade Federal do Rio de Janeiro, Biocatalysis and Organic Synthesis Group, Instituto de Química, CEP 22941 909 - Rio de Janeiro, Brasil.

✉ vagnerdp@gmail.com

DOI: [10.5935/1984-6835.20150009](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150009)

Fotoquímica sob Condições de Fluxo Contínuo

Vagner D. Pinho,* Rodrigo Octavio M. A. de Souza, Leandro S. M. Miranda

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Biocatalysis and Organic Synthesis Group, Instituto de Química, CEP 22941 909 - Rio de Janeiro, Brasil.

* vagnerdp@gmail.com

Recebido em 19 de setembro de 2014. Aceito para publicação em 2 de novembro de 2014

1. Introdução
2. Reações de fotocicloadição
3. Rearranjo de Wolff
4. Reação de bromação
5. Fotooxigenação com oxigênio singlete
6. Foto redução catalítica
7. Conclusão

1. Introdução

Fotoquímica é uma ferramenta valiosa em síntese orgânica, proporcionando não só transformações únicas, inviáveis por outros métodos, bem como representando uma alternativa atraente aos métodos convencionais, onde luz pode ser utilizada no lugar de reagentes potencialmente tóxicos.¹

Apesar do potencial e do arsenal de reações fotoquímicas disponíveis, a utilização desta ferramenta ainda não é rotina na maioria dos laboratórios de síntese orgânica, muito devido à falta de conhecimento (*know how*) técnico a respeito de qual equipamento utilizar.²

Em laboratórios de pesquisa o equipamento mais comumente utilizado é o

reator com lâmpada de imersão, onde uma lâmpada de vapor de mercúrio encamisada com uma jaqueta de resfriamento à água, é introduzida na solução a ser fotolisada. Recentemente, câmaras de LED têm surgido como uma alternativa ao reator de imersão. Nesta configuração, a solução a ser irradiada é introduzida no centro da câmara iluminada por lâmpadas do tipo LED.¹⁻³

A maior dificuldade associada à estes aparatos estão relacionadas ao aumento de escala das reações. O aumento de escala de reações fotoquímicas utilizando luz UV ou visível é problemático devido à baixa penetração da luz no meio reacional, que de acordo com a lei de Lambert Beer, diminui exponencialmente com o caminho ótico, o que leva ao problema de diluição da solução fotolisada.²

Associado ainda aos métodos

convencionais está o problema de controle da temperatura e do tempo de irradiação, uma vez que a quantidade de calor gerada pelas fontes de irradiação é de difícil controle em reações em grande escala. Também, a baixa penetração da luz na solução fotolisada, gera problemas de controle preciso do tempo de irradiação, levando à irradiação excessiva do produto na presença do substrato não reagido. Como consequência pode ocorrer a formação de produtos de degradação ou a não finalização da reação devido ao efeito de filtro interno, principalmente quando o produto absorve mais radiação que o substrato.^{2,4}

Desta forma, a utilização da tecnologia de micro reatores em reações sob fluxo contínuo traz diversas vantagens às reações fotoquímicas, principalmente no que diz respeito aos problemas associados ao aumento de escala.^{5,6}

Devido à elevada relação área/volume, micro reatores possuem alta eficiência na transferência de energia e, como consequência direta, maior rigor no controle preciso da temperatura quando comparadas aos sistemas convencionais. Neste contexto; tanto a seletividade quanto o rendimento dos processos podem ser melhorados, especialmente quando os subprodutos são formados devido à presença de *hot-spots* (pontos com temperaturas mais elevadas no meio reacional). O controle preciso do tempo de residência dentro do micro reator também podem limitar o aparecimento de produto de degradação, sendo esta uma das principais preocupações com relação às reações fotoquímicas em reatores convencionais.

O tamanho do micro reator garante uma exposição mais eficiente frente à radiação

luminosa, garantindo uma melhor penetração e conseqüentemente a possibilidade de utilização de soluções mais concentradas comparadas aos métodos tradicionais. O tempo de exposição à radiação UV ou visível pode ser controlado com maior precisão pela taxa de fluxo e volume do reator, solucionando o problema de radiação excessiva do produto. Como processos em fluxo contínuo são escalonados no tempo e não na dimensão, um único reator pode ser utilizado para produção de escalas que variam de mg à kg, apenas aumentando o tempo de operação. O uso de reatores em paralelo também é uma alternativa viável para o aumento de escala de forma eficiente.²

Reações fotoquímicas em regime de fluxo contínuo também trazem vantagem no que diz respeito à segurança dos processos, ao permitir que a solução estoque a ser irradiada seja mantida afastada da fonte de radiação e que apenas um pequeno volume de solvente inflamável permaneça em contato com a fonte luminosa. Outra vantagem de ter pequenos volumes irradiados é a garantia de que intermediários potencialmente explosivos, como peróxidos, possam ser gerados em quantidades reduzidas, garantindo assim a segurança do processo.

A flexibilidade da técnica de fluxo contínuo possibilita diferentes configurações de reatores para realização de transformações fotoquímicas, no entanto, as duas abordagens principais para construção de reatores fotoquímicos em regime de fluxo contínuo é a utilização de micro reatores (*"microchips"*) ou de reatores tubulares envolvendo uma fonte de radiação luminosa (Figura 1).

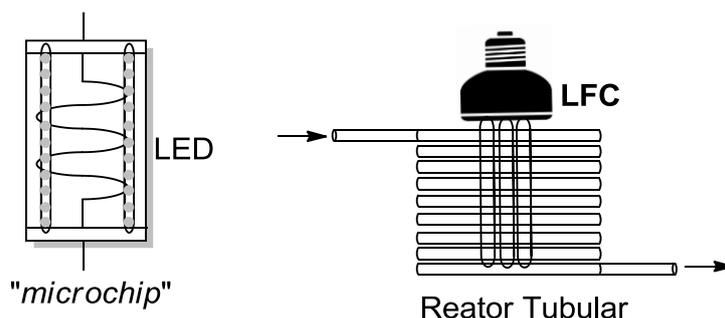


Figura 1. Micro reator com LED como fonte de radiação luminosa e reator tubular com LFC como fonte de radiação

Micro reatores são fabricados em materiais transparente à radiação UV, possuem canais de menos de 1 mm de espessura, desenvolvidos para possibilitar fluxos da ordem de microlitros à mL por minuto. São especificamente projetados para utilização com bombas de seringa (*syringe*

pumps).⁷

Reatores tubulares são construídos de materiais transparente à radiação UV sendo mais comuns os tubos de FEP e PTFE (polímeros de propileno e etileno fluorados), outra alternativa é a utilização de tubos feitos de quartzo.

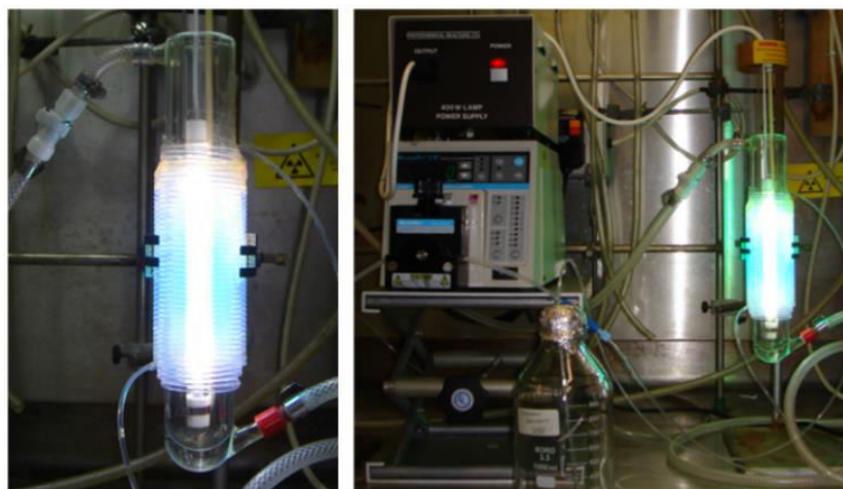


Figura 2. Típico aparato para realização de reações fotoquímicas em fluxo contínuo. Imagem retirada de Knowles, J. P.; Elliott, L. D.; Booker-Milburn, K. I. Flow photochemistry: Old light through new Windows. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2012**, *8*, 2025. Sob licença creative commons

Lâmpadas de média pressão de mercúrio, lâmpadas fluorescentes compactas (LFC) e LEDs são fontes de irradiação normalmente utilizadas para ambas as abordagens, sendo LEDs preferidos para a utilização com micro reatores, devido à natureza planar da

irradiação luminosa. Lâmpadas de média pressão de mercúrio e LFC são fontes radiais de radiação sendo então frequentemente utilizadas em reatores tubulares, onde geralmente são dispostas concentricamente ao reator.²

Para escolha da fonte luminosa deve-se levar em conta o tipo de transformação a ser estudada. Saber o comprimento de onda absorvido pelo cromóforo/fotossensibilizador

é fundamental para a escolha da fonte luminosa adequada para construção do reator, devendo se levar em conta também a potência da fonte luminosa (Tabela 1).

Tabela 1. comprimento de ondas típicos associados à fontes luminosas comumente utilizadas para construção de reatores fotoquímicos

Tipo de Lâmpada	Comprimento de onda
De vapor de Hg de baixa pressão	254 nm
De vapor de Hg de media pressão	300 – 370 nm
Lâmpada fluorescente compacta	400 – 700 nm
Luz fluorescente compacta negra	420 – 380 nm
Luz fluorescente compacta germicida	254 nm
LEDs	Disponíveis com diferentes comprimentos de onda

O sistema de reatores tubulares apresenta maior robustez podendo ser construído com baixo custo e ainda apresenta maior facilidade operacional. Sistemas deste tipo podem ser construídos com materiais facilmente encontrados em quaisquer laboratórios de pesquisa e a possibilidade de utilização de LFC (lâmpadas de iluminações caseiras), torna esta abordagem de fácil implementação.

Esta revisão tem o objetivo de mostrar exemplos ilustrativos de como a utilização da técnica de fluxo contínuo pode trazer benefícios às reações fotoquímicas e ainda mostrar como vários sistemas podem ser facilmente implantados, encorajando assim, a comunidade de químicos orgânicos sintéticos a se aventurarem neste frutífero campo de pesquisa.

2. Reações de fotocicloadição

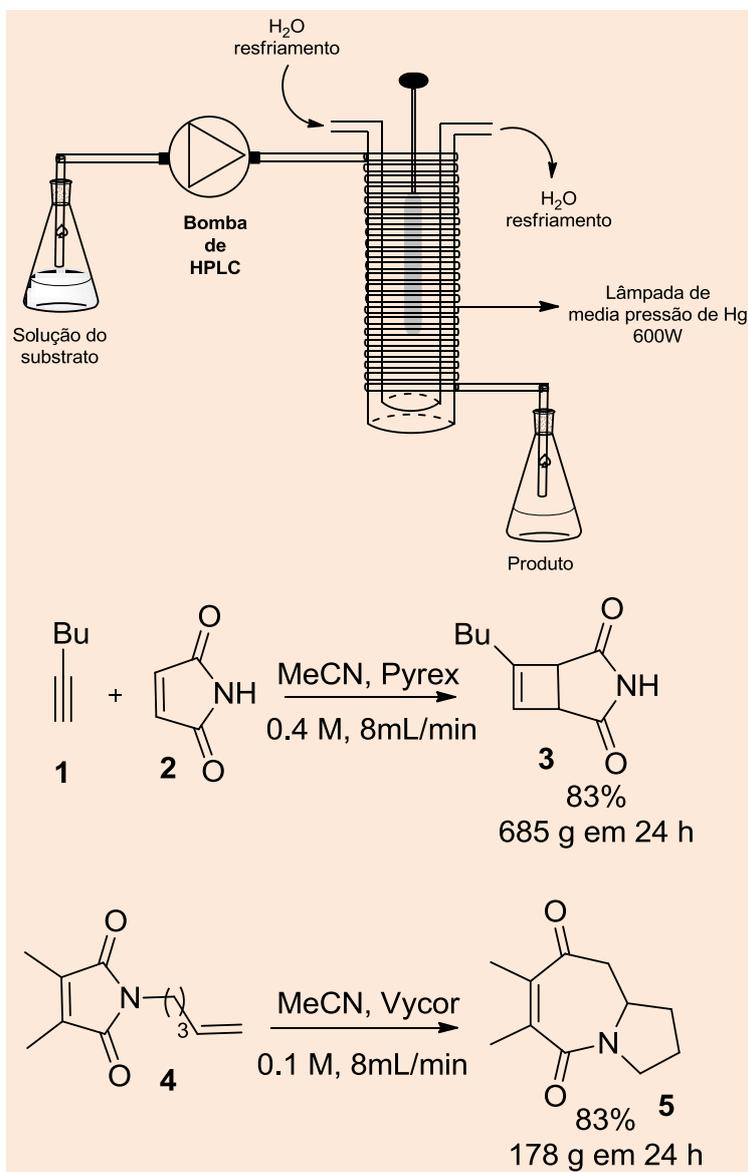
Booker-Milburn e Berry descreveram um dos primeiros exemplos de reatores tubulares para reações fotoquímicas em fluxo contínuo, abordagem que serviu de protótipo para diversos trabalhos posteriores.⁸

Utilizando um tubo transparente de polímero fluorado (FEP) envolto de uma jaqueta de resfriamento de vycor ou pyrex, uma simples bomba peristáltica de HPLC, e uma lâmpada de vapor de mercúrio, o reator foi usado para reação de cicloadição [2+2] entre a maleimida (**2**) e 1-hexino (**1**) formando derivados do tipo ciclobutenos (**3**). O mesmo reator foi também, utilizado para reação de fotocicloadição [5+2] intramolecular da dimetil pirrolodionona (**4**), produzindo o núcleo azepina bicíclico (**5**) (Esquema 1).⁸

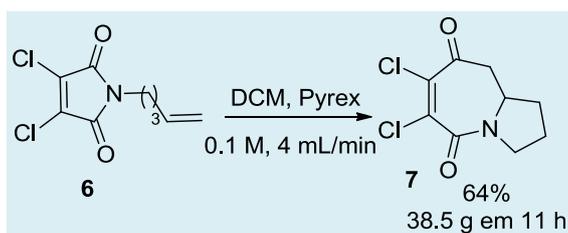
Este tipo de reator demonstrou ser capaz de produzir mais de 500 g do derivado ciclobuteno (**3**) e 175 g do núcleo azepina bicíclico **5** em 24 horas de funcionamento contínuo. Devido ao fácil controle do tempo de irradiação, o reator em regime de fluxo contínuo demonstrou superioridade em relação ao reator convencional na preparação da *N*-pentenil-3,4-dicloromaleimida (**6**) substrato sensível à irradiação excessiva (Esquema 2). No reator fotoquímico tradicional a concentração tolerada é de 0,02 M com uma produtividade de 0.5 g e com rendimentos em torno de 55 %. Já na abordagem em fluxo contínuo foi possível utilizar uma solução 5 vezes mais concentrada, com uma produtividade de 38 g

em 11 horas de operação contínua, com um rendimento de 65 % e recuperação de parte do material de partida. Para a produção da mesma quantidade no reator fotoquímico

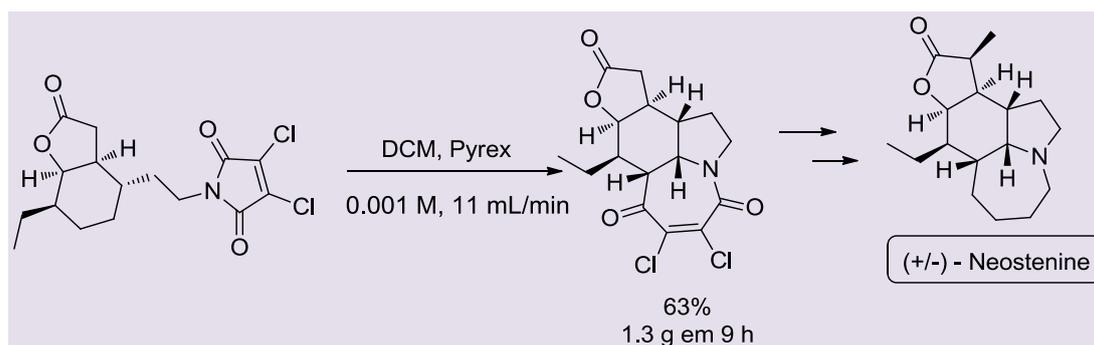
tradicional seriam necessários cerca de 100 experimentos de 0.5 g sem a possibilidade de recuperação do material de partida (Esquema 2).



Esquema 1. Preparação do núcleo azepina bicíclico por reação de fotocicloadição em fluxo contínuo



Esquema 2. Preparação da N-pentenil-3,4-dicloromaleimida via fotocicloadição [5+2]

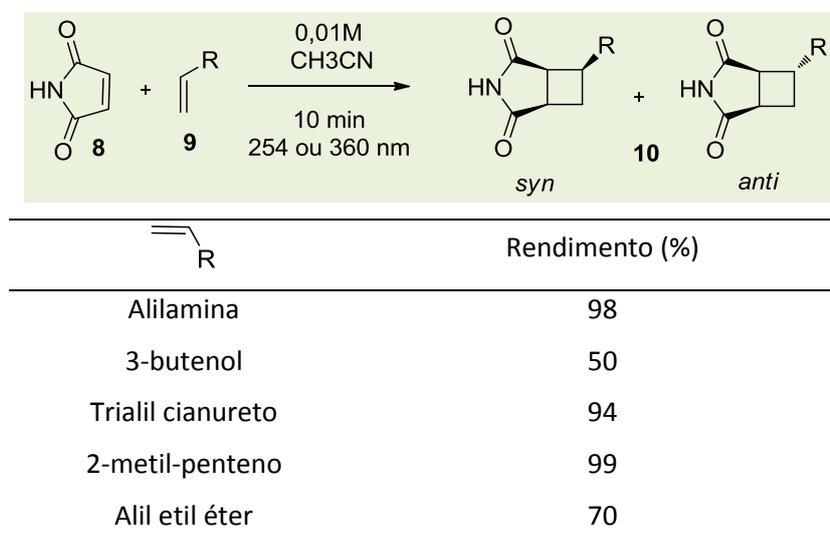


Esquema 3. Síntese total da (+/-) – Neostenina

Posteriormente Booker-Milburn utilizou a mesma abordagem para a síntese total da (+/-)-Neostenina e, novamente, a reação em fluxo contínuo se mostrou superior em relação às condições tradicionais, onde a escala máxima possível era de 50 mg (Esquema 3).⁹

Utilizando a abordagem desenvolvida por Booker-Milburn, Junkers demonstrou a versatilidade do sistema em fluxo contínuo

na cicloadição [2+2] entre maleimida (**8**) e diversas olefinas (**9**), em quantidades equimoleculares de substrato. Nestes casos foram obtidos os adutos **10** em bons rendimentos e em apenas 5 minutos, contrastando com a metodologia em batelada, onde são necessárias 24 horas de irradiação com excesso de até 10 vezes da olefina para a obtenção da total conversão da maleimida (**8**) em produto (Esquema 4).¹⁰



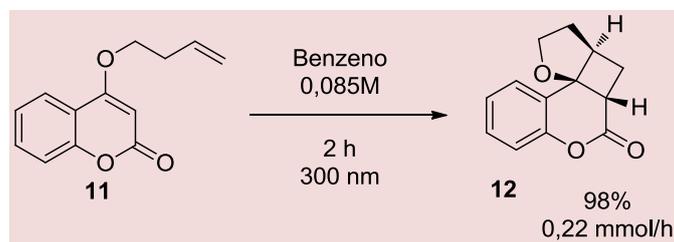
Esquema 4. Fotocicloadição [2+2] entre maleimida e olefinas

Vasudevan e colaboradores descreveram a reação de fotocicloadição [2+2] intramolecular na preparação de derivados cumarínicos (**12**) utilizando micro reatores (Esquema 5). Para esta abordagem foi construído um micro reator em aço inox com volume total de 0,98 mL (1000 µm de largura, 250 µm de profundidade e 3,93 µm de

comprimento). Os canais foram cobertos com uma folha de FEP de 250 µm de espessura que permite a irradiação da mistura reacional. Uma lâmpada de mercúrio de média pressão foi utilizada como fonte de radiação UV.¹¹

Utilizando este sistema foi possível obter o aduto de cicloadição **12** em 98 % de

rendimento em apenas duas horas, resultado muito superior aos obtidos em reator fotoquímico convencional (30 % de rendimento em 24 horas) (Esquema 5).



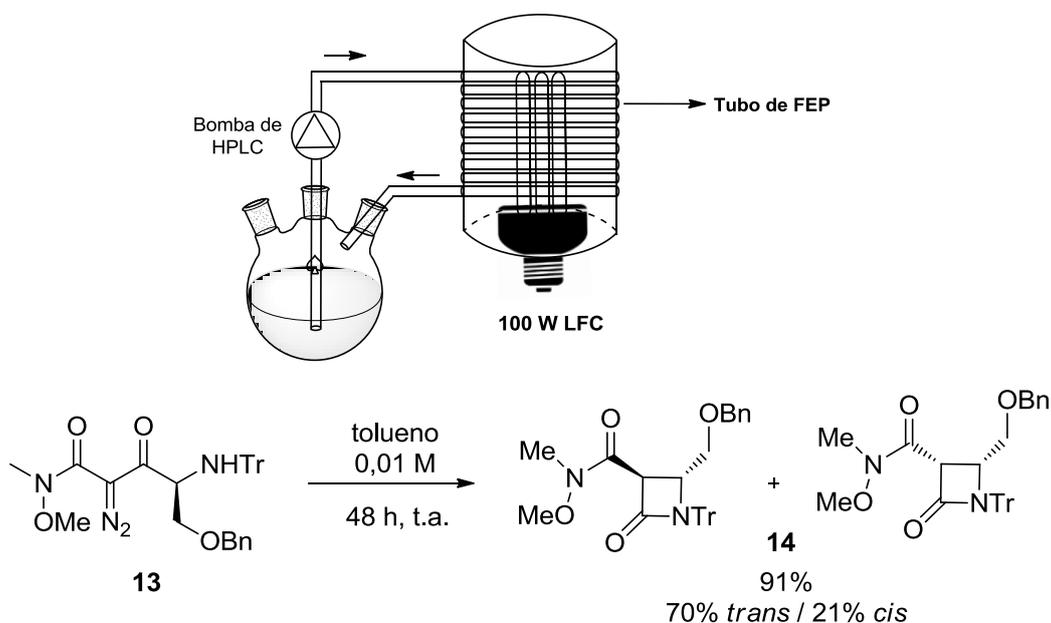
Esquema 5. fotocicloadição [2+2] de derivados cumarínicos

3. Rearranjo de Wolff

O rearranjo de Wolff é iniciado pela perda de N_2 de um composto diazocarbonílico, seguido de um rearranjo [1,2] formando o ceteno intermediário que pode reagir com nucleófilos, dando origem a derivados de ácidos carboxílicos ou reagir por cicloadição [2+2] com sistemas insaturados.¹² A reação pode ser catalisada por sais de prata ou induzida fotoquimicamente, o que a torna

um atrativo para o desenvolvimento de processos em fluxo contínuo.

Konopelski e colaboradores prepararam *trans*- β -lactamas do tipo **14** a partir de α -aminoácidos **13** utilizando um reator de fluxo contínuo tubular de baixo custo, onde uma LFC de 100W foi usada como fonte de radiação luminosa. O reator consistia de um tubo de FEP envolto em um cilindro de Pyrex, onde a LFC foi inserida no centro do cilindro de vidro (Esquema 6).¹³



Esquema 6. *Trans*- β -lactamas preparadas em fluxo contínuo

O reator com LFC apesar de apresentar reação mais lenta quando comparado com o

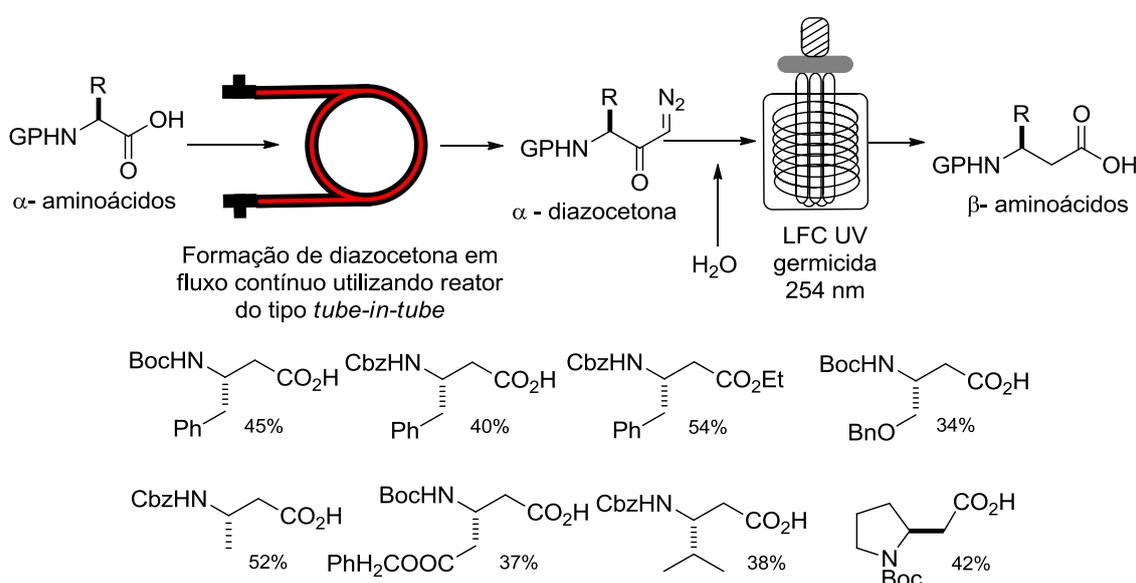
reator utilizando radiação UV de uma lâmpada de vapor de mercúrio (48 h versus

3,5 h), proporcionou não só um incremento no rendimento, mas também na seletividade *cis/trans* (Esquema 6).

Uma das principais aplicações do rearranjo de Wolff é na homologação de ácidos carboxílicos, conhecida como homologação de Arndt-Eistert, onde após a sequência de ativação do ácido carboxílico, formação da diazocetonas e rearranjo de Wolff é possível obter o homólogo do ácido carboxílico, sendo uma das principais

ferramentas sintéticas para obtenção de β -aminoácidos a partir dos α -aminoácidos.¹²

Kappe e colaboradores descreveram um processo em fluxo contínuo para preparação de β -aminoácidos a partir de α -aminoácidos em uma única operação, onde a etapa do rearranjo de Wolff foi realizada em um reator fotoquímico tubular. Para a construção do fotoreator foi utilizado um segmento tubular (*coil*) de PTFE, uma LFC UV germicida, e uma ventoinha para resfriamento da lâmpada (Esquema 7).¹⁴

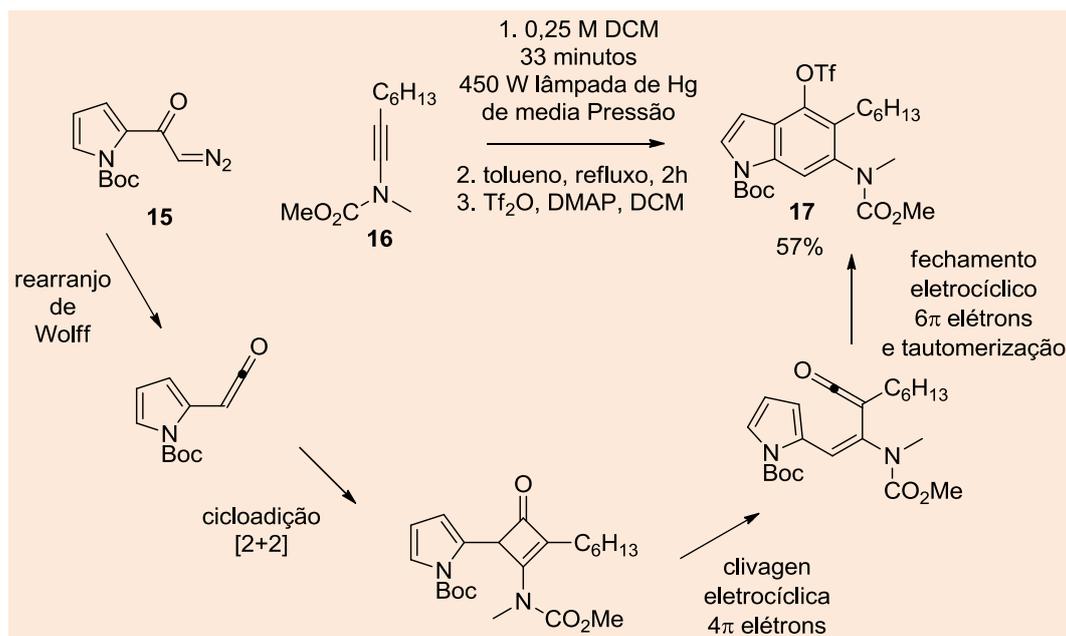


Esquema 7. Síntese de β -aminoácidos em fluxo contínuo

Utilizando este sistema acoplado à preparação de diazocetonas em fluxo contínuo,¹⁵ foi possível a obtenção de β -aminoácidos em um único processo operacional, sem necessidade de isolamento/purificação de intermediários e com rendimentos equiparáveis aos da literatura para reações em batelada (Esquema 7).

Willumstad e colaboradores estudaram em regime de fluxo contínuo e em batelada, a reação entre inamidas e diazocetonas para obtenção de compostos aromáticos e

heteroaromáticos policíclicos via rearranjo de Wolff (Esquema 8). Uma solução 0,25 M do pirrol **15** e da inamida **16** foi bombeada a 0,06-0,32 mL/min através de um reator fotoquímico tubular como o descrito por Booker-Milburn (vide seção de fotocicloadição), onde a fonte luminosa é uma lâmpada de mercúrio de média pressão de 450 W, fornecendo 0,9 mmol/h da mistura do produto fenólico de anelação o intermediário vinilciclobutenona (Esquema 8).¹⁶



Esquema 8. Preparação de heteroaromáticos via rearranjo de Wolff fotoquímico em fluxo contínuo

A mistura reacional resultante, foi aquecida em tolueno para que a abertura eletrocíclica do anel vinilciclobutenona seguido do fechamento eletrocíclico resultando o $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -keteno insaturado. O produto fenólico de benzoanelação foi tratado com anidrido triflico, gerando o produto carbocíclico (**17**) (Esquema 8).

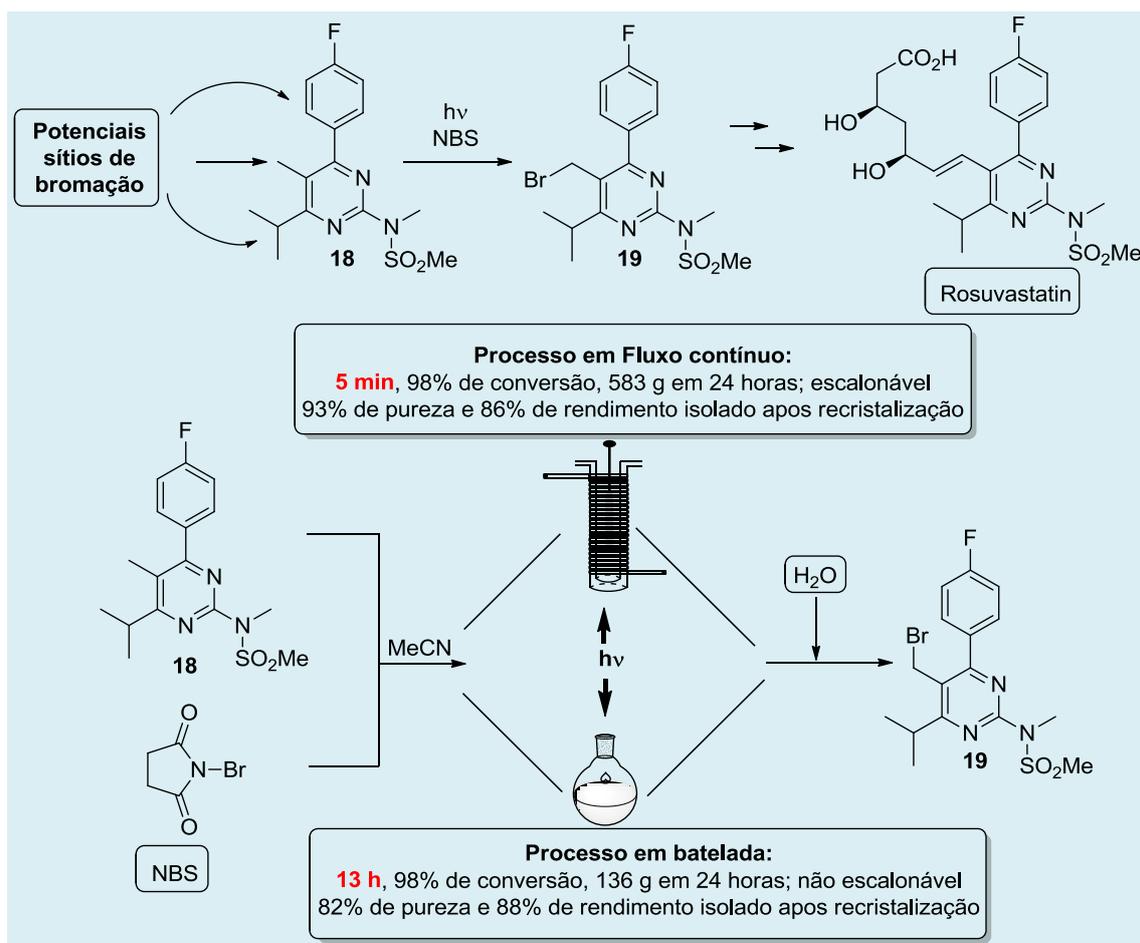
O rendimento global do processo é similar ao processo em fluxo contínuo (57 % versus 47-50 % de rendimento para batelada e fluxo, respectivamente) e a conversão completa foi alcançada mais facilmente sob o regime de fluxo, em 33 minutos, em comparação com 3-8 horas em batelada, além disso, o escalonamento é mais facilmente obtido com o uso desta abordagem.

4. Reação de bromação

Reação de bromação em posições benzílicas é uma transformação comumente

usada para produção de substratos importantes, como insumos agrícolas e farmacêuticos, no entanto, longos tempos reacionais, impurezas associadas e a formação de misturas isoméricas nos processos fotoquímicos tradicionais, tornam o processo pouco atraente industrialmente.¹⁷

Šterk¹⁸ e colaboradores desenvolveram pela primeira vez um processo de bromação mediado fotoquimicamente em fluxo contínuo para preparação da 5-bromometilpirimidina (**19**), intermediário este utilizado na síntese do fármaco cardiovascular Rosuvastatina (Esquema 10). Neste trabalho os autores utilizaram o mesmo tipo de reator desenvolvido por Booker-Milburn,⁸ utilizando uma lâmpada UV de 150 W de média pressão de mercúrio. Com a abordagem em fluxo contínuo o produto de bromação foi obtido com maior eficiência, com níveis significativamente menores de impurezas, e nenhum produto de bromação em excesso foi observado na posição benzílica (Esquema 9).



Esquema 9. Preparação do intermediário da síntese do fármaco cardiovascular rosuvastatina

Recentemente Kappe e colaboradores descreveram um processo de bromação benzílica em fluxo contínuo mais geral e mais robusto utilizando luz visível de LFC (Figura 3).⁴ O grande escopo de substratos descritos e a simplicidade de construção do fotoreator demonstram a versatilidade da metodologia desenvolvida. O fotoreator consiste em um tubo de FEP envolto em um bécher de pyrex de 300 mL, e a mistura reacional foi bombeada para o reator por uma bomba de HPLC com fluxos entre 0,1-10 mL por minuto. O reator foi envolto com uma folha laminada de alumínio para maior eficiência de radiação e o bécher foi mergulhado em um banho termostatizado. A lâmpada foi mantida resfriada utilizando-se um sistema de resfriamento a ar (ventoinhas utilizadas para resfriamento de gabinetes de computador)

(Figura 3).

Para a investigação das melhores condições reacionais diferentes LFC foram utilizadas: uma lâmpada de 30 W de luz branca, uma de crescimento vegetal de 15 W e uma de luz negra de 25 W. Foi observado que a fonte luminosa tem papel importante no processo sendo a LFC de luz negra a mais eficiente.

A robustez do sistema foi testada no aumento de escala da bromação da fenilacetona, onde após 100 minutos de operação foi possível obter 9.9 g (93 % de rendimento) da 1-bromo-fenilacetona. A produtividade pode ser ampliada simplesmente deixando o reator em operação por mais tempo, o que é inviável nos reatores fotoquímicos convencionais.

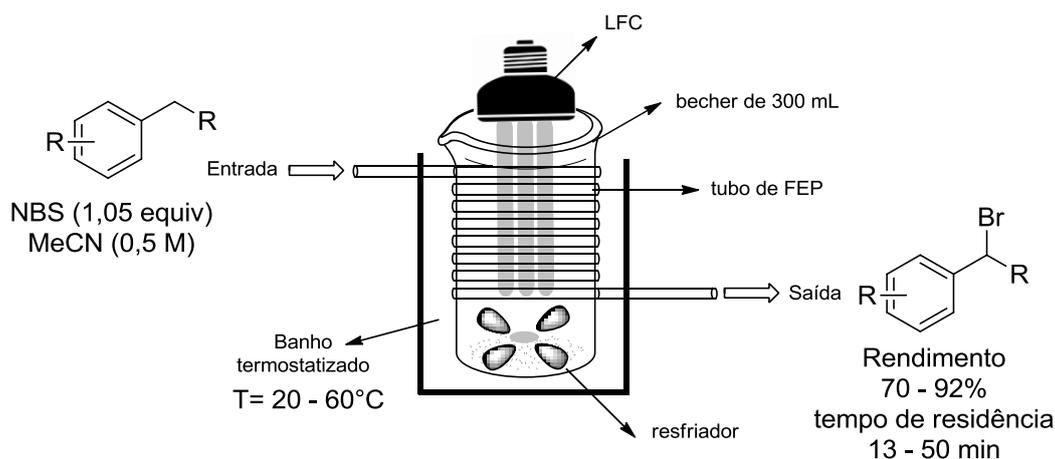


Figura 3. Fotoreator desenvolvido por Kappe e colaboradores

5. Fotooxigenação com oxigênio singlete

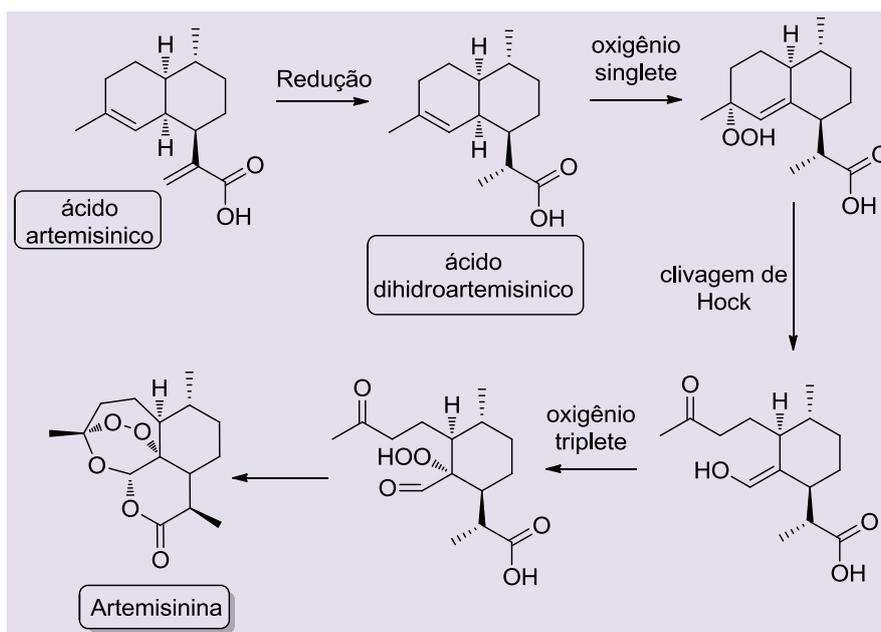
Reações de oxidação são uma das classes mais importantes de reações de funcionalização de compostos orgânicos. A oxidação mediada por oxigênio singlete através de processos fotoquímicos, utilizando oxigênio triplete e fotossensibilizadores,¹⁹ representam grande vantagem do ponto de vista de economia atômica, sendo largamente utilizada para preparação de vários insumos de alto valor agregado.^{1,20}

A principal desvantagem associada a essas reações em grande escala utilizando-se métodos fotoquímicos tradicionais é o perigo associado com a formação de peróxidos intermediários, onde a acumulação de quantidades significativas destes pode acarretar em explosões. Outro problema é a ineficiência de irradiação de grandes volumes de soluções, que combinado com o tempo de vida extremamente curto do oxigênio

singlete requer longos períodos de irradiação.²⁰

A utilização de fotoreatores de fluxo contínuo pode ser uma alternativa eficaz para a solução destes problemas. Reações deste tipo em regime fluxo contínuo são mais seguras, uma vez que a concentração de intermediários reativos potencialmente explosivos são produzidos em quantidades reduzidas apenas no interior do fotoreator, que possui dimensões reduzidas. Outro fator importante é a grande área interfacial específica, que aumenta a transferência de massa do oxigênio para a solução, e, devido à labilidade do oxigênio singlete, o efeito da difusão é consideravelmente minimizado.

Em 2012 Seeberg e colaboradores descreveram um processo em fluxo contínuo para a preparação do antimalarial Artemisinina utilizando como material de partida o ácido di-hidroartemisínico, obtido pela redução do ácido artemisínico produzido por leveduras geneticamente modificadas (Esquema 10)²¹



Esquema 10. Síntese da artemisinina descrita por Seeberg e colaboradores

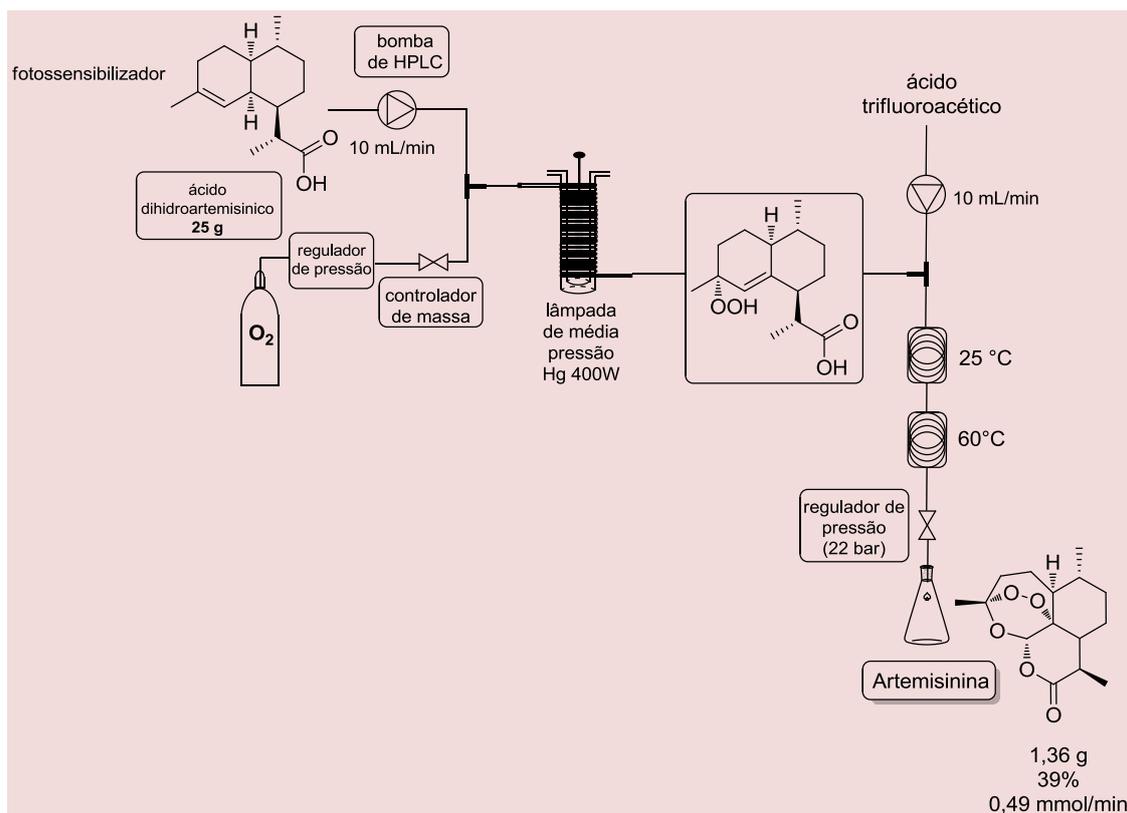
O processo utiliza fotoreator semelhante ao descrito por Booker-Milburn, e tem como etapa chave uma sequência de reações iniciada pela oxidação com oxigênio singlete (Esquema 10)

No sistema desenvolvido, após um tempo de residência de 4,5 min a artemisinina foi obtida em 39 % de rendimento após purificação por cromatografia (Esquema 11). Os autores calcularam que o sistema desenvolvido pode produzir 200 g de artemisinina por dia e estimaram que se 225 milhões de doses de artemisinina são necessárias anualmente para o tratamento dos doentes, aproximadamente 1500 reatores como este poderiam suprir a esta demanda.²¹

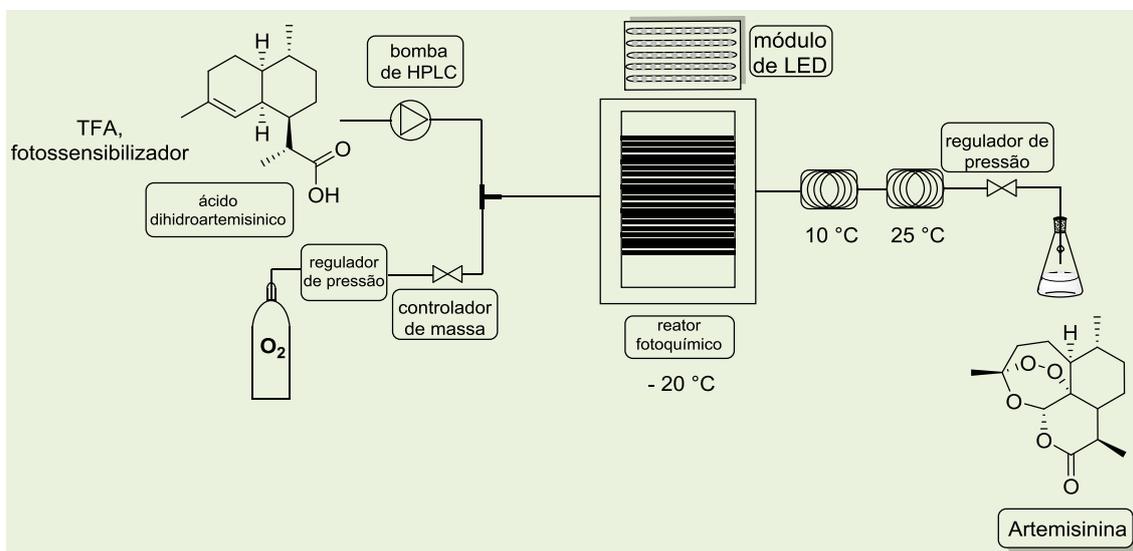
Recentemente Seeberg e colaboradores descreveram uma versão otimizada do processo de obtenção de artemisinina, utilizando reator mais robusto, simplificado e de menor custo operacional (Esquema 12). Nesta nova abordagem o reator consiste em um tubo de FEP envolto em uma lâmina de vidro, O reator é irradiado por um módulo

constituído de lâmpadas do tipo LED de 72 W e 420 nm (absorção máxima do fotossensibilizador tetrafenilporfirina. A utilização de irradiação com LEDs garante maior eficiência energética, enquanto lâmpadas tradicionais de vapor de mercúrio emitem luz com uma ampla gama de comprimentos de onda, onde apenas uma fração da luz é absorvida pelo fotossensibilizador.²²

O tempo de residência para o processo completo é de aproximadamente 11,5 minutos, sendo obtido um rendimento de 65 %, o que significa que o reator é capaz de produzir 165 g por dia de artemisinina. Neste sistema simplificado o processo em fluxo contínuo requer apenas uma bomba de HPLC e um fornecimento inicial de oxigênio. A configuração compacta conta com uma lâmpada LED com comprimento de onda exato para o sensibilizador, resultando em uma eficiência de fótons de 24 %. Reatores de fluxo maiores e que serão capazes de produzir uma tonelada de artemisinina por ano estão em fase de construção.²²



Esquema 11. Síntese da artemisinina em fluxo contínuo descrita por Seeberg e colaboradores



Esquema 12. Processo otimizado para síntese da artemisinina em fluxo contínuo

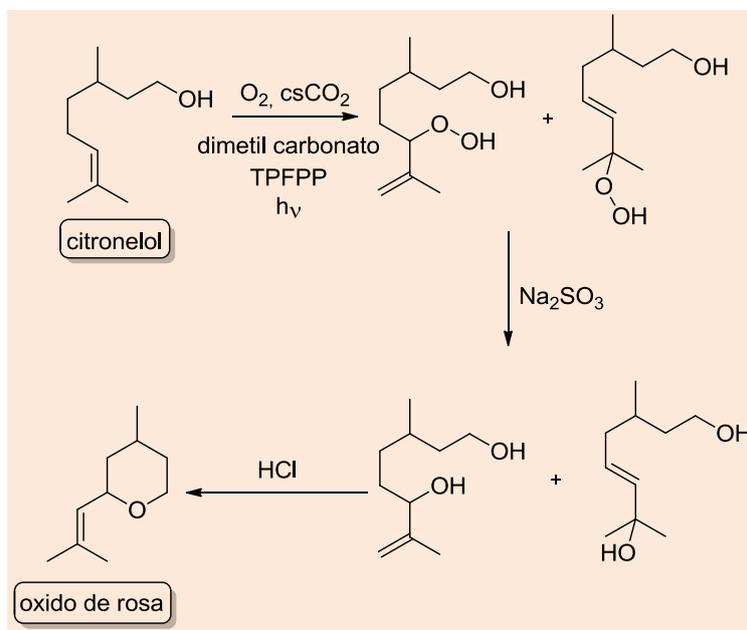
George e colaboradores descreveram uma abordagem interessante na oxidação do citrionelol para preparação do óxido de rosa, importante insumo para indústria de fragrâncias. Neste processo dióxido de

carbono supercrítico (scCO_2) é utilizado como solvente (Esquema 13).²³

O uso de scCO_2 como solvente em reações com oxigênio possui vantagens como não-inflamabilidade do CO_2 e da alta solubilidade

do O_2 no gás comprimido usado como solvente. A miscibilidade completa de O_2 com CO_2 permite que o sistema seja mantido com segurança abaixo do limite de explosão, reduzindo significativamente o risco de

acidentes. $scCO_2$ também tem viscosidade muito mais baixa e maior difusividade do que solventes tradicionais, ultrapassando assim as limitações de transferência de massa que se encontram nos sistemas tradicionais.



Esquema 13. Síntese do óxido de rosa a partir do citronelol

O reator fotoquímico consiste em uma célula de safira selada dentro de um recipiente de aço inox, que possui abertura para a radiação da fonte luminosa. O diâmetro interno do tubo é de 7,8 milímetros, a espessura da parede de 1,2 mm, e o volume total é 5,7 mL sendo que o volume irradiado é 4,1 mL (Figura 4).²³

Para irradiação foram usados conjunto de LEDs brancos de 1000 lumens, os mesmos utilizados em faróis de automóveis, dispostos a 0,5 cm das paredes do tubo de safira. A temperatura do sistema foi controlada com o uso de um simples ventilador.

Neste sistema CO_2 líquido foi bombeado a 2,0 mL/min ($-10\text{ }^\circ\text{C}$ na cabeça da bomba a 48 bar), o substrato contendo o fotossensibilizador (5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina) foi bombeada a 0,2 mL/min e O_2 foi dosado a uma taxa de dois equivalentes por mol de substrato.

Com este sistema o produto de oxidação foi obtido com conversão total e com grande seletividade.

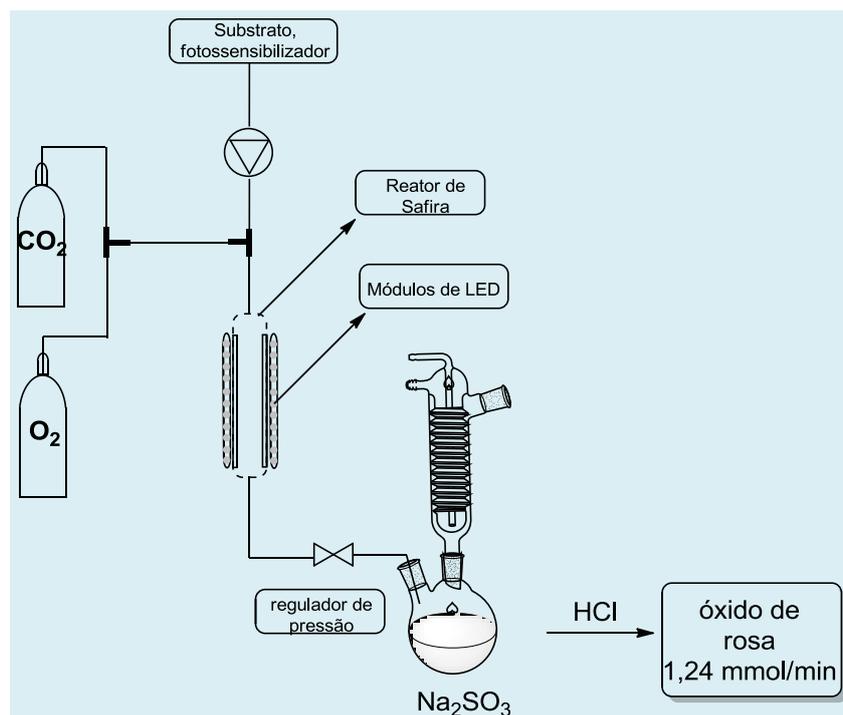


Figura 4. Formação de oxigênio singlete em scCO_2 em fluxo contínuo

6. Foto redução catalítica

Catalisadores de foto redução têm sido recentemente utilizadas como ferramentas poderosas para síntese química, explorando a energia adquirida pela absorção de luz de baixa energia no espectro visível para iniciar uma variedade de transformações orgânicas. O desenvolvimento de métodos baseados nas propriedades de transferência de um elétron de catalisadores de foto redução, tem representado uma mudança de como os químicos sintéticos encaram reações fotoquímicas e de oxirredução.

Estas reações são modelos adequados para a utilização da técnica de fluxo contínuo. Stephenson e colaboradores descreveram um sistema extremamente simplificado e

acessível para utilizar como reatores em catálise foto-redutiva (Figura 4).²⁴

O reator foi construído envolvendo-se 105 cm (diâmetro interno de 0,76 mm, correspondendo a um volume de 479 μL) de um tubo FEP em torno de um par de tubos de ensaio de vidro. Em seguida, foi utilizada uma bomba peristáltica para bombear a mistura reacional através do tubo, com irradiação feita a partir de um conjunto de sete diodos emissores de luz azul (LEDs). Um Erlenmeyer espelhado foi posicionado acima do reator para refletir toda a luz incidente através do tubo (Figura 4).

Stephenson demonstrou a versatilidade deste conjunto extremamente simples, em diversos tipos de reações foto-catalisadas, preparando substratos de interesse sintético com grande eficiência e com elevada produtividade (Esquema 14).⁴

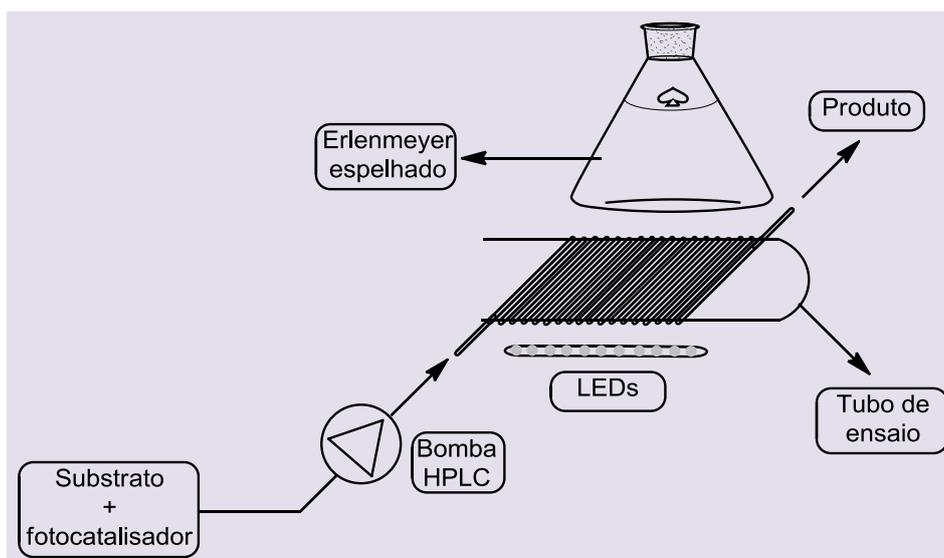
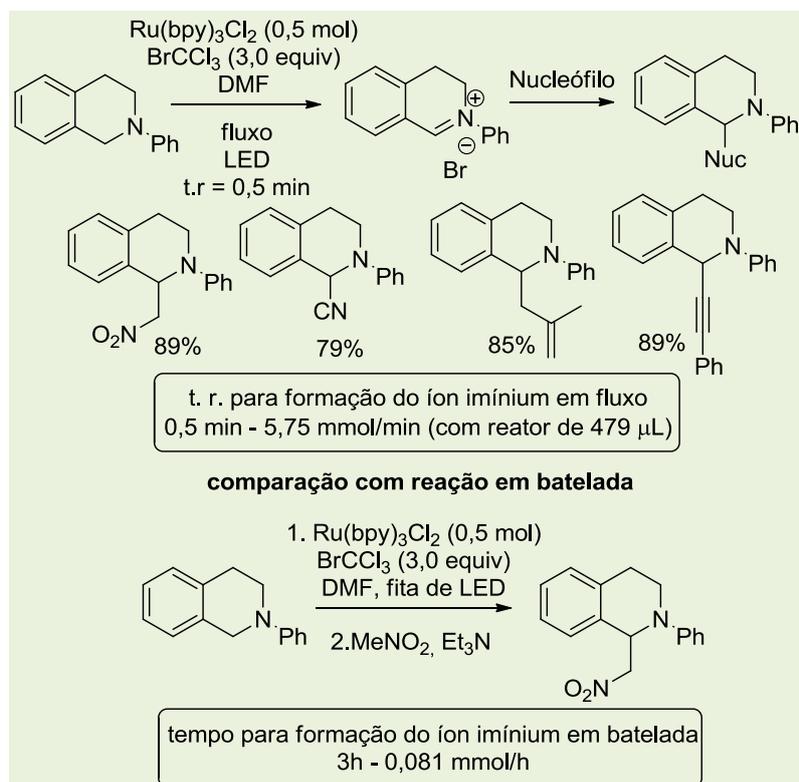


Figura 5. Sistema de fluxo contínuo para reações catalisadas por foto redutores



Esquema 14. Oxidação de tetra-hidroquinolinas em fluxo contínuo

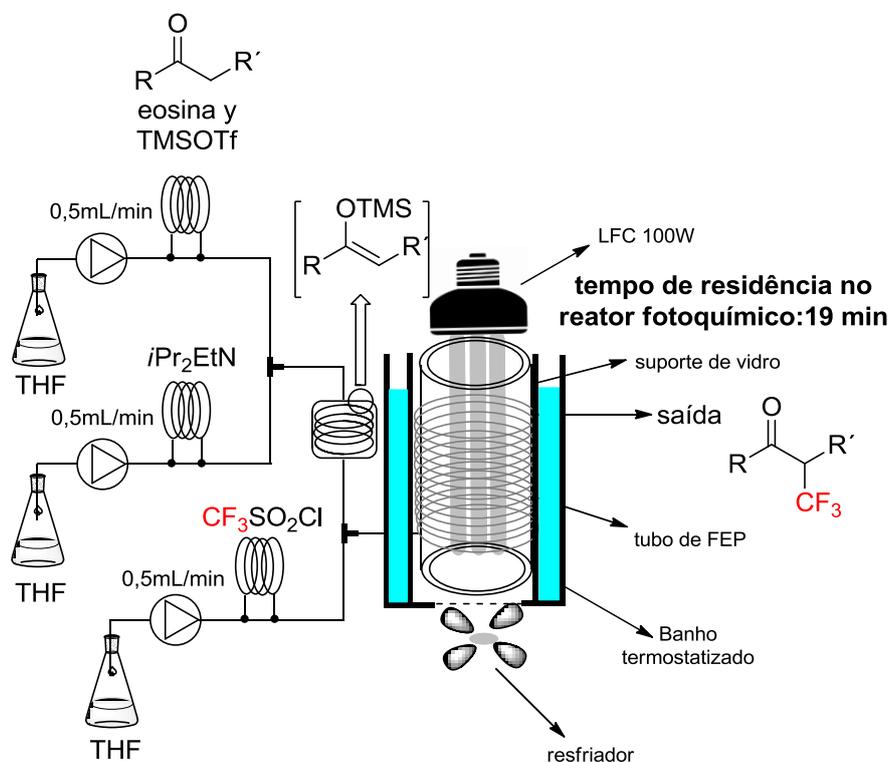
Outro exemplo representativo da utilidade da técnica de fluxo contínuo nas reações fotocatalisadas, é a reação de trifluorometilação descrita por Kappe e colaboradores.²⁵ Compostos orgânicos contendo grupos polifluoroalquílicos, como o grupo CF_3 , são muito importantes para a

produção de produtos agroquímicos e farmacêuticos, uma vez que estas moléculas normalmente exibem propriedades biológicas pronunciadas.

No processo em fluxo contínuo desenvolvido por Kappe e colaboradores, inicialmente as cetonas foram transformadas

nos correspondentes enóis éteres de silício em fluxo e, posteriormente, submetidos à reação de trifluorometilação radicalar induzida por luz visível, utilizando a

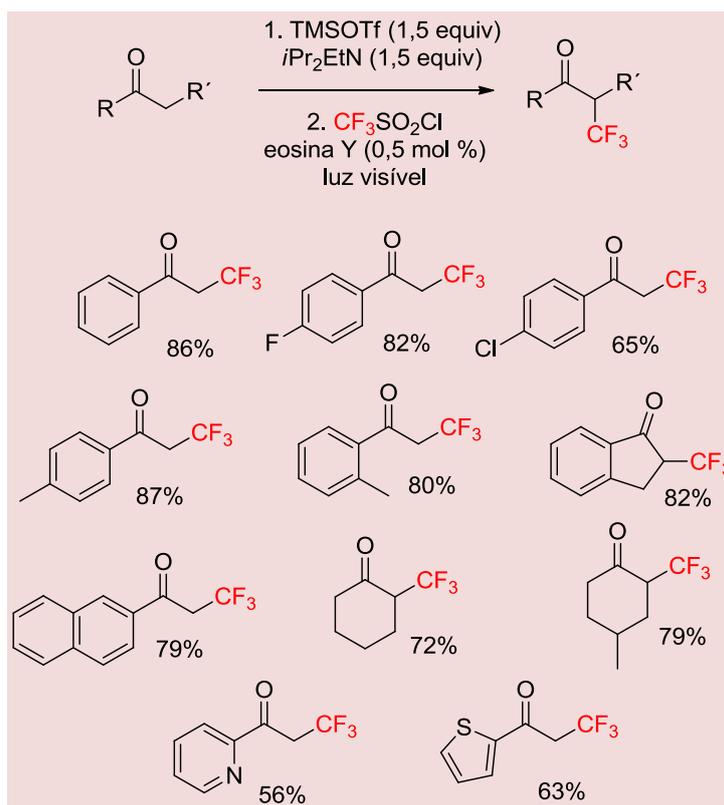
combinação de Eosina Y e cloreto triflico ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$) como um novo sistema altamente eficiente para trifluorometilação fotocatalisada (Esquema 15).



Esquema 15. α -trifluorometilação de cetonas descrita por Kappe e colaboradores

O reator fotoquímico é constituído de um tubo de FEP envolto em um suporte de vidro, imerso em um banho termostático. Foi utilizado uma lâmpada fluorescente compacta comercial de 100 W de luz branca, que foi resfriada por ventilação. Este sistema é basicamente o mesmo que Kappe e colaboradores utilizaram para a reação de bromação fotoquímica de carbonos benzílicos (Figura 3).⁴

O sistema mostrou-se bastante versátil, fornecendo a trifluorometilação de uma diversidade de cetonas, todas em bons rendimentos (Esquema 16). A utilização da eosina Y como fotocatalisador no lugar dos foto-catalisadores baseados em centros metálicos é muito mais econômica e de fácil implementação.



Esquema 16. Escopo da reação de trifluorometilação em fluxo contínuo descrita por Kappe e colaboradores

7. Conclusão

O campo de reações fotoquímicas em fluxo contínuo encontra-se em crescimento, e os exemplos selecionados ilustram como a técnica pode ser atraente tanto do ponto de vista operacional quanto econômico. A grande flexibilidade na construção dos reatores e a utilização de fontes de radiação alternativas, facilitam a implementação e uso desta técnica em quaisquer tipos de laboratórios de química orgânica, abrindo novas possibilidades para o uso da luz como reagente; um reagente verde, de baixo custo e promotor de transformações extraordinárias.

Referências Bibliográficas

¹ Hoffmann, N. Photochemical Reactions as Key Steps in Organic Synthesis. *Chemical*

Reviews **2008**, *108*, 1052. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

² Knowles, J. P.; Elliott, L. D.; Booker-Milburn, K. I. Flow photochemistry: Old light through new Windows. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2012**, *8*, 2025. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

³ Oelgemoeller, M.; Hoffmann, N.; Shvydkiv, O. From 'Lab & Light on a Chip' to Parallel Microflow Photochemistry. *Australian Journal of Chemistry* **2014**, *67*, 337. [[CrossRef](#)]

⁴ Cantillo, D.; de Frutos, O.; Rincon, J. A.; Mateos, C.; Kappe, C. O. A Scalable Procedure for Light-Induced Benzylic Brominations in Continuous Flow. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 223. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁵ Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. Ten key issues in modern flow chemistry. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 4583. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁶ Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. Flow Chemistry – A Key Enabling Technology for

- (Multistep) Organic Synthesis. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2012**, *354*, 17. [[CrossRef](#)]
- ⁷ Machado, A. H. L.; Pandoli, O.; Miranda, L. S. M.; de Souza, R. O. M. A. Microreactors: New Opportunities in Chemical Synthesis. *Revista Virtual de Química* **2014**, *6*, 1076. [[CrossRef](#)]
- ⁸ Hook, B. D. A.; Dohle, W.; Hirst, P. R.; Pickworth, M.; Berry, M. B.; Booker-Milburn, K. I. A Practical Flow Reactor for Continuous Organic Photochemistry. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 7558. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹ Lainchbury, M. D.; Medley, M. I.; Taylor, P. M.; Hirst, P.; Dohle, W.; Booker-Milburn, K. I. A Protecting Group Free Synthesis of (±)-Neostenine via the [5 + 2] Photocycloaddition of Maleimides. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 6497. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰ Conradi, M.; Junkers, T. J. Efficient [2 + 2] photocycloadditions under equimolar conditions by employing a continuous UV-flow reactor. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2013**, *259*, 41. [[CrossRef](#)]
- ¹¹ Vasudevan, A.; Villamil, C.; Trumbull, J.; Olson, J.; Sutherland, D.; Pan, J.; Djuric, S. LOPHTOR: a convenient flow-based photochemical reactor. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 4007. [[CrossRef](#)]
- ¹² Kirmse, W. 100 years of the Wolff rearrangement. *European Journal of Organic Chemistry* **2002**, *2002*, 2193. [[CrossRef](#)]
- ¹³ Vaske, Y. S. M.; Mahoney, M. E.; Konopelski, J. P.; Rogow, D. L.; McDonald, W. J. Enantiomerically Pure trans-β-Lactams from α-Amino Acids via Compact Fluorescent Light (CFL) Continuous-Flow Photolysis. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 11379. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴ Pinho, V. D.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. Continuous flow synthesis of β-amino acids from α-amino acids via Arndt–Eistert homologation. *RSC Advances* **2014**, *4*, 37419. [[CrossRef](#)]
- ¹⁵ Pinho, V. D.; Gutmann, B.; Miranda, L. S. M.; de Souza, R. O. M. A.; Kappe, C. O. Continuous Flow Synthesis of α-Halo Ketones: Essential Building Blocks of Antiretroviral Agents. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 1555. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁶ Willumstad, T. P.; Haze, O.; Mak, X. Y.; Lam, T. Y.; Wang, Y.-P.; Danheiser, R. L. Batch and Flow Photochemical Benzannulations Based on the Reaction of Ynamides and Diazo Ketones. Application to the Synthesis of Polycyclic Aromatic and Heteroaromatic Compounds. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78*, 11450. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷ Schuster, E. M.; Wipf, P. Photochemical Flow Reactions. *Israel Journal of Chemistry* **2014**, *54*, 361. [[CrossRef](#)]
- ¹⁸ Šterk, D.; Jukič, M.; Časar, Z. Application of Flow Photochemical Bromination in the Synthesis of a 5-Bromomethylpyrimidine Precursor of Rosuvastatin: Improvement of Productivity and Product Purity. *Organic Process Research & Development* **2013**, *17*, 145. [[CrossRef](#)]
- ¹⁹ DeRosa, M. C.; Crutchley, R. J. Photosensitized singlet oxygen and its applications. *Coordination Chemistry Reviews* **2002**, *233-234*, 351. [[CrossRef](#)]
- ²⁰ Clennan, E. L.; Pace, A. Advances in singlet oxygen chemistry. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6665. [[CrossRef](#)]
- ²¹ Lévesque, F.; Seeberger, P. H. Continuous-Flow Synthesis of the Anti-Malaria Drug Artemisinin. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 1706. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²² Kopetzki, D.; Lévesque, F.; Seeberger, P. H. A Continuous-Flow Process for the Synthesis of Artemisinin. *Chemistry - An European Journal* **2013**, *19*, 5450. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²³ Bourne, R. A.; Han, X.; Poliakoff, M.; George, M. W. Cleaner Continuous Photo-Oxidation Using Singlet Oxygen in Supercritical Carbon Dioxide. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 5322. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁴ Tucker, J. W.; Zhang, Y.; Jamison, T. F.; Stephenson, C. R. J. Visible-Light Photoredox Catalysis in Flow. *Angewandte Chemie*

International Edition **2012**, *51*, 4144.
[CrossRef] [PubMed]

²⁵ Cantillo, D.; de Frutos, O.; Rincón, J. A.;
Mateos, C.; Kappe, C. O. Continuous Flow α -

Trifluoromethylation of Ketones by Metal-
Free Visible Light Photoredox Catalysis.
Organic Letters **2014**, *16*, 896. [CrossRef]
[PubMed]