

## IMPORTÂNCIA DA LOGÍSTICA DA VIA DE SÍNTESE EM QUÍMICA VERDE

Adélio A. S. C. Machado\*

Departamento de Química, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto, R. Campo Alegre, 687, Porto 4169-007, Portugal

Recebido em 14/10/10; aceito em 24/12/10; publicado na web em 29/3/11

THE IMPORTANCE OF THE LOGISTICS OF THE SYNTHETIC PATHWAY IN GREEN CHEMISTRY. The role of the logistics in the design of synthetic pathways aimed at greenish is discussed. The influence on costs (of reagents, solvents and total), as well as on atomic productivity green metrics (atomic economy and E factor), of the position along the pathway of a step with low yield, or involving high dilution of the reagents or expensive reagents, has been evaluated by calculations on a linear pathway model. The results show the economic importance of Green Chemistry and provide useful information for pathway design or improvement.

Keywords: Green Chemistry; synthetic pathway; synthesis logistics.

### INTRODUÇÃO

A logística de um processo dinâmico consiste no planeamento do aprovisionamento, armazenagem e movimentação dos materiais necessários para o manter continuamente em atividade. A logística é extremamente importante para o funcionamento dos sistemas dinâmicos, por exemplo, é bem sabido que a eficácia da logística de abastecimento de um exército é essencial para o êxito da atuação militar na guerra. Outro exemplo, este da vida comum: fazer as compras de alimentos, detergentes, etc., usados no lar, é um problema que se põe a toda a gente e cada pessoa desenvolve a sua própria logística conforme o seu feitio pessoal, locais onde vive e se pode abastecer, produtos que compra, etc. – uns compram pequenas quantidades, outros fazem compras mensais, outros fazem as compras pela net, etc., mas todos procuram obter comodidade a seu gosto, para o que otimizam a sua logística de abastecimento doméstico, dentro dos condicionalismos do invólucro ambiental e societal em que vivem. Em suma, a logística é um domínio de saber muito importante, que toda a gente usa – e de prática tão corrente que acaba frequentemente por ser esquecido.

As vias de síntese para o fabrico de compostos químicos, constituídas, quase sempre, por uma série de reações realizadas em sucessão, destinam-se a ser cumpridas em regime dinâmico, no processo industrial – por isso, inevitavelmente, as suas características logísticas são importantes. Não obstante, estas são vulgarmente esquecidas no ensino da Química e, por isso, quase nunca atendidas pelos químicos académicos quando inventam vias de síntese no laboratório – por exemplo, quanto à avaliação destas, os químicos laboratoriais restringem-se a considerar o número de reações e o rendimento global. Pelo contrário, quando na indústria o químico de processo enceta o trabalho de escalar e otimizar uma via de síntese para obter eficácia no fabrico, tem de começar desde logo a atender aos aspetos logísticos da sua realização industrial. Por outro lado, a nível microscópico, a engenharia molecular de uma via síntese envolve uma forte componente de logística atómica, em especial quanto ao modo como são transferidos os átomos ou grupos de átomos entre as moléculas, os locais moleculares onde vão ser colocados, etc. Nomeadamente, do ponto de vista da verdura da síntese, colocar átomos

ou grupos de átomos na molécula de produto ou em moléculas de coprodutos, que constituem quase sempre resíduos, são operações com efeitos completamente diferentes. Assim, a logística da via de síntese pode influenciar fortemente as suas características de verdura, pelo que tem de ser considerada na conceção da síntese verde pelos químicos e deve merecer atenção no ensino da Química Verde (QV), o que, tanto quanto o autor sabe, não tem sucedido.

Na realidade, a análise da logística da via de síntese tem sido restrita fundamentalmente ao domínio de atividade dos químicos industriais de processo ao realizarem o escalamento da síntese do laboratório para a indústria,<sup>1-5</sup> que envolve geralmente uma otimização trabalhosa.<sup>6</sup> No âmbito da QV, a logística da via de síntese só incipientemente tem sido abordada, quando os efeitos ambientais e de segurança de processo são considerados, sem intenção explícita de maximizar a verdura da síntese.<sup>1,2,5</sup> Assim, o objetivo fundamental deste artigo é analisar a influência de características logísticas da via de síntese na respetiva verdura, com vista a chamar a atenção dos químicos académicos para o assunto. Um segundo objetivo é fazer sentir aos químicos que a síntese industrial envolve também outras facetas que têm sido quase totalmente esquecidas no ensino da química laboratorial, mas que são importantes para obter verdura à escala industrial, cuja perceção plena exige uma mudança de postura. Para que o *design* final da via de síntese suporte a eficácia da produção, incluindo a respetiva verdura, é importante ter em conta, por um lado, as relações íntimas entre a química da via e a lógica global da sua planificação e, por outro, a logística a praticar no processo industrial. Em geral, os químicos académicos não são treinados a raciocinar neste enquadramento, e por isso, começa por apresentar-se alguns conceitos básicos sobre a via de síntese para lhes proporcionar um vislumbre da complexidade da respetiva implementação industrial e lhes facilitar a compreensão da razão de ser do resto do artigo (precisam-se também alguns termos linguísticos usados no campo da Química Industrial).

O trabalho realizado partiu de raciocínios simples sobre a logística de reagentes e grupos de átomos num modelo linear de via de síntese e consistiu na realização de cálculos de custos e de métricas de massa de QV quando se alterava a logística, para investigar como se pode aumentar a verdura atómica da via de síntese por otimização desta. A verdura atómica consiste no cumprimento dos dois primeiros dos Doze Princípios da Química Verde (Prevenção de resíduos e Economia atómica),<sup>7-10</sup> que permite aumentar a utilização proveitosa dos

\*e-mail: amachado@fc.up.pt

átomos em jogo, sendo aferida pela produtividade atômica<sup>11</sup> por meio de métricas de massa da QV (ver adiante).<sup>12</sup> Finalmente, aplicou-se as ideias obtidas para exemplificar a estratégia a seguir para a melhoria dos passos individuais.

Mais precisamente, o trabalho foi realizado segundo um plano que visava estabelecer relações quantitativas entre opções tomadas no *design* da via de síntese e a verdura obtida. Começou-se por investigar o efeito nos custos e nas métricas de massa de QV que aferem a produtividade atômica das seguintes alterações ao longo da via: ocorrência de um passo, sucessivamente, de baixo rendimento, com diluição elevada, e com custos de reagente elevados; por fim, investigou-se em que passo da via se deve procurar introduzir melhoramentos para aumentar a verdura.

## ALGUNS CONCEITOS BÁSICOS SOBRE A VIA DE SÍNTESE

Esta secção tem por objetivo apresentar algumas características básicas da via de síntese e ideias gerais sobre a sua prática no quadro industrial, que frequentemente não são considerados no ensino tradicional, cada vez mais reducionista, da química académica.

### Passo e etapa

Para aferir a complexidade/simplicidade das vias de síntese usa-se, além do número de reações, os conceitos de passo e etapa.<sup>13</sup> Estes conceitos são importantes, porque o número e os tipos de passos e a sua agregação em etapas influenciam marcadamente a complexidade operacional da via e os recursos materiais requeridos por ela.

Os passos são de dois tipos. Define-se passo químico como sendo uma reação que provoca uma mudança estrutural na molécula e origina um produto isolável – que, no entanto, pode não ser preciso separar, de fato, para continuar a realizar a via de síntese. O termo passo de purificação refere-se a operações de separação e tratamentos destinados a aumentar a pureza de um reagente intermediário ou do produto final (destilações, recristalizações, etc.); os passos de purificação distinguem-se dos passos químicos porque, ao contrário destes, não envolvem rutura e formação de ligações químicas. Em princípio, uma via de síntese com um menor número de passos químicos poderá ser concretizada mais facilmente – mas este preceito não é absoluto, porque é preciso atender também à complexidade dos passos individuais (e a outros fatores, ver adiante).

O isolamento de um composto significa tempo, equipamento, trabalho, etc., enfim, custos adicionais, pelo que, na prática industrial, sempre dominada pelo controlo de custos, se se puder dispensar, não se faz. Por isso, define-se etapa como uma série de operações constituídas por um ou mais passos, químicos e de purificação, que culminam no isolamento de um composto como sólido, líquido ou em solução, o qual pode ser um reagente intermediário ou o produto final – por outras palavras, entre as sucessivas reações e operações físicas incluídas numa mesma etapa não se isolam compostos. Assim, na prática, o número de etapas de uma via de síntese é o número de compostos que são isolados ao longo dela. Por exemplo, quando os compostos intermediários e final forem todos sólidos, a obtenção de cada sólido conclui uma etapa e o número de etapas da via é o número de sólidos isolados.

Do ponto de vista da realização prática das vias de síntese nos processos industriais, em princípio, há vantagens em concentrar o mais possível os passos em etapas, a chamada telescopagem dos passos – poupa naturalmente trabalho, tempo de reator, equipamento e outros recursos materiais, por exemplo, solventes e reagentes auxiliares, o que se traduz em desmaterialização da via e consequente aumento da sua verdura. No entanto, nem sempre a telescopagem é

uma boa solução, porque pode conduzir a etapas demasiado complexas, por exemplo por a sua execução ser difícil de controlar ou exigir equipamento específico. Neste caso, é melhor não sacrificar demasiadamente a simplicidade, apesar de esta ser um objetivo sempre a ter em conta, muito em particular na atividade industrial – por exemplo, se uma agregação de passos provocar uma deterioração intolerável da qualidade do composto obtido no fim da etapa, é preferível “dar os passos” em etapas separadas.

### Eficácia da síntese

Assim, embora, em princípio, se deva minimizar o número de etapas e maximizar o rendimento global para aumentar a eficácia de uma via de síntese, esta regra não é absoluta – a apreciação de cada um destes dois parâmetros (número de etapas e rendimento) deve ser feita com cautela, porque a eficácia depende de muitos outros fatores. Em particular, o uso do número de etapas para comparar vias de síntese alternativas pode ter limitações, por exemplo, produz resultados incomparáveis quando as vias têm estrutura diferente (em especial, na comparação de vias lineares com vias convergentes). Por outro lado, um rendimento elevado, por si só, não significa verdura atômica, já que frequentemente, não é acompanhado por uma boa utilização dos átomos<sup>12</sup>).

De qualquer modo, a eficácia avaliada por estes parâmetros é a eficácia físico-química, enquanto na atividade industrial se procura a eficácia económica, que visa a contenção dos custos de produção para maximizar os lucros, e que envolve outros parâmetros variados, por exemplo, a estabilidade económica do processo a longo prazo. Obter eficácia económica é um problema complexo, que não será tratado exaustivamente aqui – a seguir apresenta-se apenas o conceito de velocidade de produção, fulcral para a conseguir.

### Custo do produto e velocidade de produção

O objetivo final da otimização da via de síntese, respetivo escalamento e montagem do processo de fabrico, é a minimização do custo do produto a fabricar – a procura da eficiência global do processo é dirigida em última análise ao abaixamento dos custos de produção para obter o produto com a qualidade requerida (determinada pela função que o composto vai desempenhar) e à escala pretendida (determinada pelo mercado), ao longo do tempo de vida do processo. Um fator importante quanto a este objetivo é o intervalo de tempo que o processo de produção demora a realizar, que deve ser considerado tão cedo quanto possível na tarefa de *design* da via. O tempo requerido para a produção não depende apenas do número de passos da via (químicos e de separação), mas também das suas durações individuais, de eventuais tempos mortos impostos pela utilização do equipamento, etc. – todos estes aspetos têm de ser considerados integradamente.

Para considerar o fator tempo, usa-se frequentemente a velocidade de produção (*throughput*), também designada alternativamente por produtividade por unidade de tempo ou rendimento espaço-tempo da linha de fabrico ou instalação. A velocidade de produção é a quantidade de massa do produto obtido por unidade de tempo, por exemplo, o número de quilogramas de composto obtido em 24 h (kg/dia). Alternativamente, a velocidade de produção também pode ser expressa pelo intervalo de tempo de duração de cada ciclo de produção completo, por exemplo, em horas por ciclo (h/ciclo); quanto menor for a duração do ciclo, maior é a velocidade de produção. Por exemplo, se a duração do ciclo for de 8 h e a respetiva produção for de 100 kg de produto, a velocidade de produção será de  $100 (24/8) = 300$  kg/dia, se a instalação trabalhar em regime contínuo.

A velocidade de produção é o fator mais importante que determina o custo da produção, mas depende de muitas outras variáveis

de diversos tipos (Quadro 1). Obviamente, para minimizar o custo de produção tem de se maximizar a velocidade de produção. Por isso, interessa conceber/otimizar a via de síntese de modo a que o processo industrial permita obter velocidades de produção elevadas, um objetivo a cumprir em paralelo com a obtenção da verdura.

**Quadro 1.** Variáveis que afetam a velocidade de produção

Tempo de residência na linha (incluindo reações químicas e operações de isolamento)
Concentração
Métodos de isolamento
Intensidade dos recursos usados: Equipamento Utilidades
Pessoal (operadores, analistas, controlo de qualidade)
Estrangulamentos (tempos mortos)

Normalmente, a literatura académica de síntese ignora completamente o fator tempo ou, mais precisamente, a velocidade de produção e os fatores que a afetam e, conseqüentemente, não procura vias, seqüências de passos, operações, etc., que permitam maximizá-la – em consequência, não põe ênfase suficiente na conceção de processos de alta velocidade de produção (*high-throughput*). Por isso, quase sempre, posteriormente, o químico de processo tem de despende um esforço intenso no escalamento da via de síntese para conseguir maximizar a velocidade de produção.

O impato da velocidade de produção nos custos de conversão (realização das reações) é mais difícil de calcular que os custos de reagentes e materiais acessórios, porque se trata de uma variável dinâmica. No presente estudo, consideraram-se apenas os custos de reagentes, os custos de solventes (que se podem considerar uma medida grosseira dos custos de conversão, já que o uso, a manipulação e a recuperação de solventes pesa bastante nestes) e a respetiva soma, os custos totais.

### Escalamento e tempo

Quando em química académica se fala em escalamento da via de síntese do laboratório para o fabrico industrial, pensa-se em geral em termos de quantidades, esquecendo o fator tempo. Este tem uma relevância mais ampla do que a que resulta de ser um fator chave para a velocidade de produção, nomeadamente é importante assegurar a robustez da via (resistência a pequenas variações aleatórias de condições no processo de fabrico, quer quanto ao rendimento quer quanto à qualidade do produto) e a sua durabilidade a longo prazo, o que tem implicações variadas, por exemplo, na seleção de matérias-primas que garantam o seu aprovisionamento continuado, sem problemas, ao longo do tempo. Além disso, deve-se ter em atenção a possibilidade de a via permitir a inclusão futura de novas tecnologias em emersão, a subida em pequenos saltos da curva de aprendizagem do processo ao longo da utilização, etc. – enfim, a possibilidade de introdução de melhorias adicionais no futuro. Assim, o *design* da via de síntese deve atender a uma componente dinâmica complexa, de natureza holística, para obter quer robustez durante toda a vida útil do processo, quer um potencial elevado de melhoria incremental (melhorabilidade).

### Conclusões

A discussão anterior, sem pretender ser exaustiva, mostra que a realização da síntese industrial envolve variados aspetos que transcendem a química de base, mas que, na medida do possível, devem

passar a ser considerados pelos químicos de laboratório quando desenvolvem vias de síntese com o objetivo adicional de obtenção de verdura – este será mais um entre vários outros. Assim, a maximização da verdura da via de síntese tem de ser feita num contexto complexo (a otimização é multivariada) e exige que os químicos adotem uma postura sistémica. Uma mudança de atitude nesta direção já foi defendida aquando da apresentação dos Segundos Doze Princípios da QV (por Winterton, 2001),<sup>14,15</sup> embora este apelo tenha sido focado apenas na química da via, não na respetiva logística.

### CÁLCULOS

Os cálculos dos exemplos apresentados a seguir foram realizados para uma via de síntese linear com 10 passos, constituídos por reações de adição individualizadas, realizadas consecutivamente (a escolha do número de passos corresponde a um valor mediano do intervalo de “comprimentos” das vias de síntese, 8-12, usadas vulgarmente no fabrico de produtos farmacêuticos.<sup>16</sup> Foi utilizada como base de comparação uma via com esta estrutura em que, para simplificar, todos os passos tinham as mesmas características: rendimento individual igual a 90%, massa molecular dos reagentes igual a 50, razão de diluição solvente:reagentes de 10 kg/kg, custos de reagentes de 200 €/kg e custo de solventes de 2 €/kg. Estes valores, indicados na coluna “Valores base” da Tabela 1, foram escolhidos por serem medianos para síntese orgânica fina (nomeadamente, quanto à massa molecular do produto).<sup>16</sup> Admitiu-se ainda que: após cada passo, o produto obtido era isolado dos reagentes não reagidos e dissolvido no solvente para realizar o passo seguinte; as proporções de reagentes usados eram sempre as estequiométricas.

**Tabela 1.** Dados usados nos exemplos

Variáveis	Valores base	Exemplos
Reações da via	10	
Rendimento individual	90%	Ex. 1: redução a metade (para 45%) num dos passos Ex. 4: aumento ligeiro (para 95%) num dos passos
Massa molecular dos reagentes	50	
Razão de diluição <sup>a</sup>	10 kg/kg	Ex. 2: aumento (10 x) num dos passos <sup>b</sup>
Custo dos reagentes	200 €/kg	Ex. 3: aumento (10 x) num dos passos
Custo dos solventes	2 €/kg	

<sup>a</sup>Massa de solvente/massa total de solutos (inverso da concentração total em % de massa). <sup>b</sup>Usa-se também o valor de 70% para o rendimento individual dos passos.

Estas condições são simplistas mas permitem realizar cálculos de custos (e das respetivas percentagens de variação) de reagentes, de solventes e totais, bem como de métricas de produtividade atómica, a economia atómica (fração da massa de reagentes estequiométricos incorporada no produto)<sup>17</sup> e o fator E (razão da massa dos resíduos, incluindo solventes, para a massa do produto),<sup>18,19</sup> para a via de base e para vias com uma característica alterada num dos passos. As alterações testadas neste trabalho, listadas no fim da Introdução atrás, são indicadas na coluna “Exemplos” da Tabela 1, sendo cada alteração realizada sucessivamente em cada posição da via. Os cálculos foram realizados num Excel com várias folhas justapostas que permitia repeti-los em sucessão e modificar facilmente os dados para tratar os diversos exemplos apresentados no texto. O Excel pode ser obtido do autor (por e-mail).

No Exemplo 1, admite-se que o rendimento de um dos passos baixa para metade (de 90 para 45%). No Exemplo 2 admitiu-se um aumento de 10 x na razão de diluição (tendo-se feito o cálculo também para um valor de rendimento base dos passos igual a 70%) e no Exemplo 3 um aumento de 10 x no custo dos reagentes de um dos passos. No Exemplo 4 usa-se uma situação oposta à do Exemplo 1, com aumento do rendimento de um dos passos para 95%. Em todos os exemplos, deslocou-se sucessivamente o passo ao longo da síntese, da posição 1 até à posição 10, e calcularam-se as variações dos custos e das métricas de massa ao longo desta deslocação. Na Figura 1S, material suplementar, exemplifica-se, para o Exemplo 1, como o deslocamento do passo de baixo rendimento afeta os custos de reagentes, de solventes e totais, por unidade de massa de produto obtido.

## ANÁLISE DOS RESULTADOS

A seguir, para cada caso do plano do trabalho (ver Introdução), começa-se por apresentar a base racional da sua inclusão no estudo, apresentando-se depois os resultados dos cálculos e a sua análise.

### Colocação de passos de baixo rendimento

Embora se deva procurar evitar sempre passos de baixo rendimento em qualquer via de síntese, é frequente não se conseguir eliminar um (ou mais). A existência de um passo de baixo rendimento numa via linear provoca sempre um abaixamento do rendimento global na proporção correspondente. Por exemplo, a resolução de uma mistura racémica para isolar o isómero desejado tem um rendimento teórico de 50%, e a sua inclusão numa via reduz o rendimento global dos restantes passos à metade (mais precisamente, a menos de metade já que o rendimento real é sempre inferior ao teórico). Assim, um tópico que merece discussão é a posição da via de síntese em que devem preferivelmente ser colocadas os passos de baixo rendimento – perto do início ou perto do fim da via?

Um raciocínio intuitivo mostra que, para obter eficácia máxima, um passo de baixo rendimento deve ser realizado, se possível, no início de uma via linear ou perto dele, porque este posicionamento reduz as perdas globais – quando um tal passo é colocado no fim, implica maiores perdas dos intermediários obtidos nos passos anteriores, que custaram recursos a obter (materiais, energia, trabalho, etc.). Tais perdas implicam aumento de custos e diminuição do grau de aproveitamento dos átomos dos reagentes, isto é, da produtividade atômica. Este raciocínio intuitivo foi comprovado e quantificado por cálculos de custos e de métricas de produtividade atômica, conforme se exemplifica a seguir.

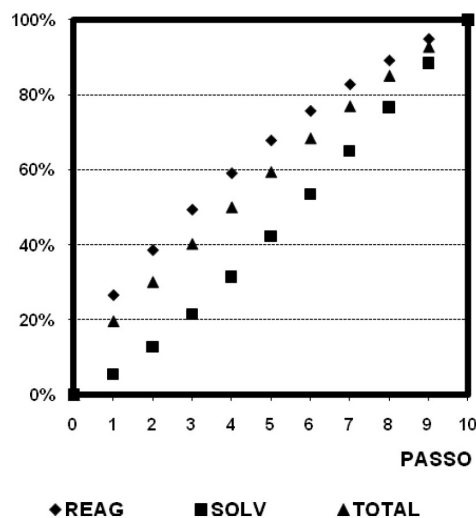
#### Exemplo 1

Neste exemplo, admitiu-se que o rendimento de um dos passos da síntese de base baixa para metade (de 90 para 45%), deslocando-se sucessivamente este passo da posição 1 até a posição 10 da via.

A Figura 1 resume os resultados obtidos quanto a variações de custos (em cima, ver também detalhes na Figura 1S) e das métricas economia atômica e fator E (em baixo). Quanto aos custos, a figura mostra como aumentam percentualmente os custos de reagentes, de solventes e totais, à medida que o passo de baixo rendimento se desloca da primeira para a décima posição. Os custos aumentam de 100% para esta última posição, ao passo que se o passo de baixo rendimento for o primeiro, os aumentos são inferiores a 20% – embora o rendimento global seja sempre o mesmo. Assim, a figura comprova quantitativamente a conclusão intuitiva de que, para minimizar os custos, um passo de baixo rendimento deve ser colocado preferencialmente no início da via. Quanto às métricas de massa, as variações com o deslocamento do passo de baixo rendimento são substanciais: a economia atômica

decrece para metade e o fator E aumenta para o dobro, mostrando que, para maximização da produtividade atômica, o passo de baixo rendimento deve ser realizado tão cedo quanto possível na via.

### AUMENTO DE CUSTOS



### PRODUTIVIDADE ATÔMICA

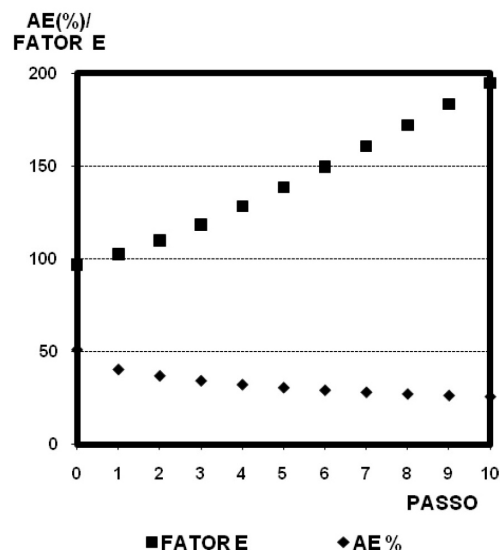


Figura 1. Influência da posição do passo com rendimento 45% sobre os custos e métricas de massa no Exemplo 1. Em cima: aumento de custos. Em baixo: economia atômica e fator E

Em suma, a análise global da Figura 1 mostra como o aspeto económico é uma componente importante da QV: a procura do aumento da verduza, medida neste caso pelas métricas de produtividade atômica, proporciona paralelamente economia de custos. Além disso, o fato de os custos e a produtividade atômica variarem com a posição do passo de rendimento reduzido mas o rendimento global se manter, comprova que este último, por si só, não mede a eficácia da via de síntese – é preciso atender também a outras métricas de massa.<sup>12</sup>

### Colocação de passos envolvendo diluições elevadas

Um raciocínio intuitivo semelhante ao anterior sugere que um passo que seja realizado a um nível de diluição elevado deve ser co-

locado perto do fim da via de síntese, já que a quantidade de material a dissolver e a correspondente quantidade de solvente requerido será então menor – o fato de o rendimento global dos passos anteriores ser limitado reduz a quantidade de reagentes a manipular no último. No entanto, neste caso, há um segundo fator em jogo, que pode atuar em oposição a este: à medida que se vai avançando na via, a complexidade da molécula em construção (e a sua massa molecular) vai aumentando, o que significa maior massa de material a dissolver para uma mesma quantidade química (número de moles). Este fator contraria o anterior em extensão que depende das massas moleculares e das solubilidades dos sucessivos intermediários, pelo que, afinal, o raciocínio intuitivo acima não é sempre válido.

Nos primeiros passos, em geral, as massas moleculares são baixas mas as quantidades molares são elevadas; nos últimos, sucede o contrário. Por outras palavras, a massa molecular dos substratos cresce ao longo da via, mas a sua quantidade molar decresce, pelo que o compromisso ótimo quanto à minimização da quantidade de solvente ocorrerá algures a meio da via, em posição que dependerá dos rendimentos dos passos, das massas moleculares dos compostos a dissolver, etc. O Exemplo 2 ilustra quantitativamente esta afirmação.

### Exemplo 2

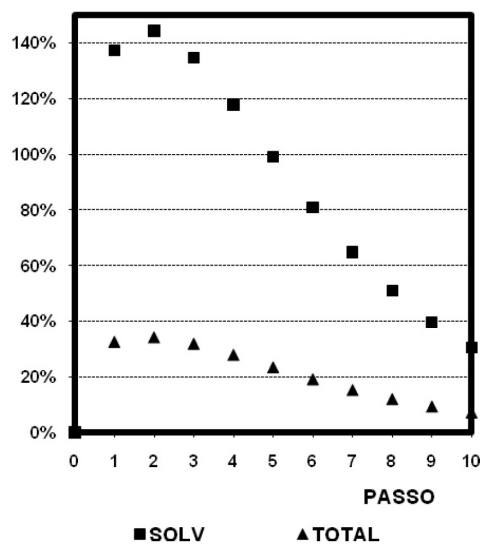
Este exemplo foi trabalhado de forma semelhante ao anterior, para mostrar o efeito da colocação de um passo com maior diluição (10 x, fator de diluição 100 kg/kg em vez de 10 kg/kg) nos custos e na produtividade atômica da via.

A Figura 2 resume os resultados obtidos quanto aos custos: mostra como aumentam percentualmente os de solventes e os custos totais (reagentes mais solventes), à medida que o passo de diluição aumentada se desloca da primeira para a décima posição, quando o rendimento dos passos individuais é de 70 ou de 90%. Quando o rendimento é de 70%, as curvas mostram uma diminuição acentuada no acréscimo de custos à medida que o passo com diluição aumentada vai avançando, a partir do segundo passo, para a qual ocorrem máximos. Para o rendimento de 90%, que envolve massas de compostos a dissolver que crescem mais do que no caso do rendimento ser 70%, as curvas mostram aumentos menos acentuados, mas com máximos deslocados para a direita – ocorrem aumentos dos custos percentuais até ao sétimo passo, onde se situam os máximos, decrescendo ligeiramente depois. Em suma, embora a figura comprove a validade ocasional da conclusão intuitiva de que, para minimizar os custos, um passo com diluição elevada deve ser colocado preferencialmente no fim da via, mostra também que esta medida pode não ser frutuosa, particularmente se os rendimentos forem muito elevados, como é desejável.

A Figura 3 mostra como varia o fator E com o deslocamento do passo de baixo rendimento ao longo da via para os mesmos rendimentos que na Figura 2. Neste exemplo, ao contrário do que sucede no Exemplo 1, as quantidades de reagentes e o rendimento global mantêm-se constantes em cada via, pelo que a economia atômica tem valor constante (7,3 e 51%, respetivamente, para os valores de 70 e 90% do rendimento dos passos individuais), não sendo por isso representada na Figura 3. A forma e posições de máximo das curvas do fator E são semelhantes às correspondentes das curvas de custos, mas as suas gamas de variação são muito diferentes para os dois valores de rendimento individual. Para o rendimento de 70%, os valores do fator E são muito mais elevados (3 a 7 x) do que quando o rendimento é 90%, ocorrendo um abaixamento nítido à medida que o passo de maior diluição avança na via; para o rendimento de 90%, porém, o fator E aumenta sempre, embora seja mais baixo. Tal como no Exemplo 1, embora a situação seja agora mais complexa, a minimização da produtividade atômica corresponde à minimização dos custos.

Este exemplo mostra que a colocação de um passo com diluição elevada numa via de síntese é um fator de controlo problemático – o

### AUMENTO DE CUSTOS



### AUMENTO DE CUSTOS

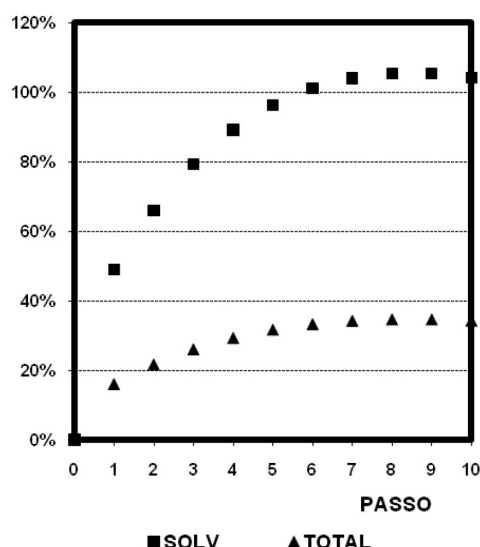
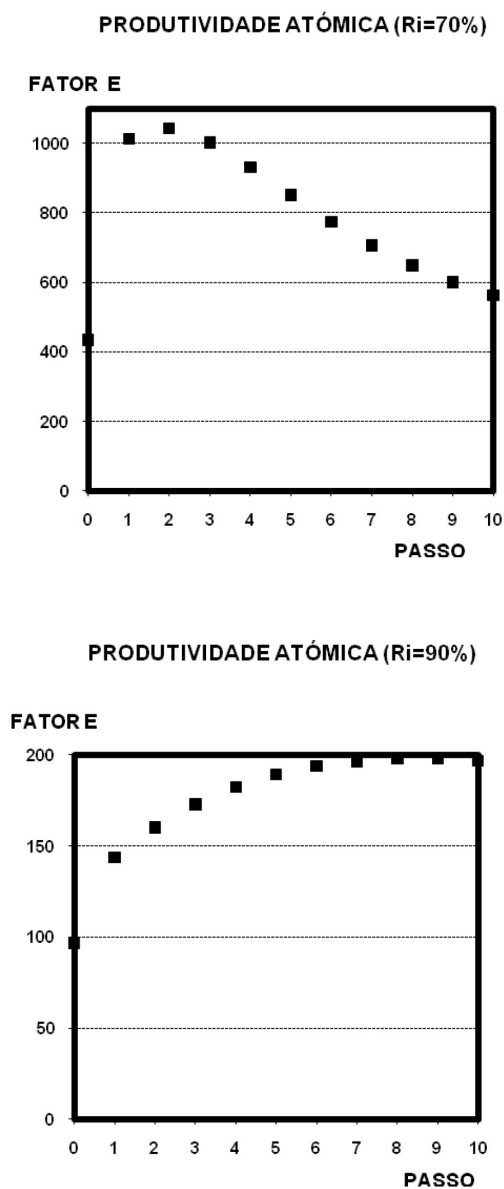


Figura 2. Aumento de custos em função da posição do passo com fator de diluição aumentado (10 x) no Exemplo 2. Valores do rendimento individual de todos os passos: em cima, 70%; em baixo, 90%

melhor é usar diluições tão baixas quanto possível (ver a seguir); e que, apesar da limitação anterior, o controlo da diluição pode permitir quer a minimização dos custos quer a maximização da verdura atômica da via (porque minimiza a quantidade de resíduos resultantes do uso de solventes, um aspeto crítico para a verdura).

Em suma, quanto à diluição, cada via é um caso particular a estudar especificamente, mas há um ponto mais fundamental que deve ser vincado aqui: seja qual for a colocação dos passos envolvendo maiores diluições, o que é importante é mesmo evitar a diluição excessiva – usar uma maior concentração poupa solvente e reduz os tempos de operação, diminuindo os custos; por outro lado, reduz os impactos ambientais do uso de solvente, frequentemente elevados. Por isso, deve-se considerar sempre cuidadosamente a cinética das reações, as solubilidades do substrato e do produto (e também das impurezas), etc., com o objetivo intencional de aumentar os níveis de concentração a que os sucessivos passos da via de síntese são realizados. A presente análise ajuda a compreender porque a mini-



**Figura 3.** Variação do fator E em função da posição do passo com fator de diluição aumentado (10 x) no Exemplo 2. Valores do rendimento individual de todos os passos (valor constante da economia atômica entre parêntesis): em cima, 70% (EA = 7,3 %); em baixo, 90% (EA = 51,0%)

mização do uso de solventes é um dos campos onde o avanço da QV tem sido mais conseguido.<sup>20</sup>

### Colocação de passos envolvendo reagentes caros

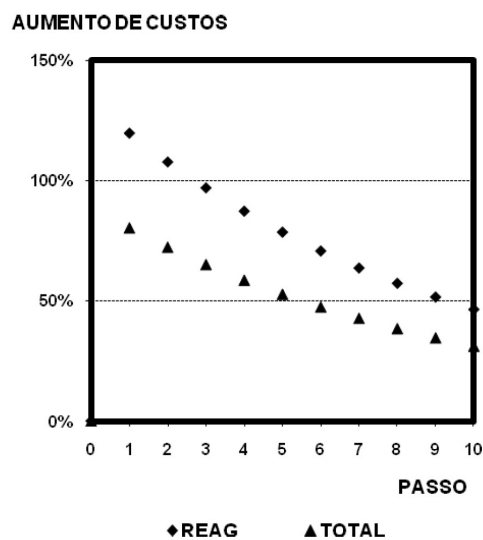
O raciocínio já usado permite concluir que os passos que requerem reagentes caros devem ser colocados perto do fim da via de síntese, onde os custos decorrentes das perdas totais por as reações não serem completas são menores, como confirmado quantitativamente pelo Exemplo 3.

#### Exemplo 3

Neste exemplo seguiu-se a estratégia dos anteriores, mas considerando agora os efeitos nos custos da colocação de um passo cujo reagente era mais caro (10 x).

A Figura 4 mostra que o aumento dos custos de reagentes e totais relativamente à via de síntese de base (rendimento dos passos 90%)

diminui à medida que o passo com custos de reagente acrescidos se move para o fim da via, confirmando o raciocínio intuitivo. Neste caso, as quantidades de solventes mantêm-se constantes, pelo que a variação dos respectivos custos é nula, não sendo representada. Semelhantemente, como as quantidades de reagentes e de produto são sempre as mesmas, a economia atômica (51%) e o fator E (96,8 kg/kg) mantêm os valores da via de síntese de base.



**Figura 4.** Aumento de custos em função da posição do passo com custo de reagentes aumentado (10 x) no Exemplo 3

Claro que a decisão de mover os passos que envolvem reagentes mais dispendiosos para o fim da via pode não ser viável, quer por causa da química quer por razões económicas – os outros fatores em jogo nos custos de conversão podem implicar que a mudança de posição provoque um acréscimo de custo.

### Estratégia para o melhoramento de passos

A análise anterior permite tirar algumas conclusões quanto à estratégia a seguir quando se procura realizar um melhoramento de passos para otimizar uma via de síntese. O trabalho de melhorar um determinado passo de uma via linear quanto ao rendimento pode ser maior ou menor, dependendo do passo particular que se considera, mas os efeitos diretos em termos de rendimento global são os mesmos independentemente da posição do passo, já que o aumento de rendimento global de uma via linear não depende desta. No entanto, o raciocínio intuitivo permite concluir que o melhoramento de um passo final provoca um abaixamento de custos maior do que um melhoramento de igual grau num passo inicial. O Exemplo 4 comprova quantitativamente este raciocínio.

#### Exemplo 4

Para exemplificar os efeitos do melhoramento de um passo, fizeram-se cálculos do mesmo tipo do Exemplo 1, mas em que se admitiu que o valor do rendimento de um passo aumentava da base de 90 para 95%.

Conforme intuído, os custos diminuem à medida que o passo de rendimento acrescido se desloca para o fim da via (Figura 2S, material suplementar); e a economia atômica aumenta e o fator E diminui em paralelo com a diminuição de custos, evidenciando outra vez que a verduza da síntese acompanha a economia de custos, embora neste caso o aumento da produtividade atômica seja muito baixo. Aliás, neste exemplo, todas as variações encontradas são menores que nos

anteriores, porque o aumento de valor do fator modificado foi ligeiro (apenas 5%).

Um outro incentivo ao melhoramento dos passos finais da via de síntese é obter uma melhor qualidade do produto final, ou a robustez dessa qualidade – quando se procura melhorar um dos primeiros passos com este objetivo, parte dos resultados obtidos perdem-se no percurso ao longo via.

## DISCUSSÃO

Os resultados anteriores mostram que, mesmo que o número de passos e o seu rendimento se mantenham, uma via de síntese pode ser otimizada quanto quer a custos quer à verdura atômica, por alteração da estratégia logística na sua conceção – nomeadamente, a eficácia da via de síntese pode aumentar se se procurar um posicionamento adequado de passos com baixo rendimento (no princípio), de nível de diluição elevado (no fim) ou que envolvam reagentes dispendiosos (no fim). Embora a química das reações em jogo imponha naturalmente limitações quanto ao posicionamento relativo dos passos, os químicos de síntese devem explorar sempre as oportunidades de contribuição logística para a minimização do custo do produto e o aumento da verdura atômica.

Os resultados obtidos mostram que a otimização da logística é importante para aumentar a verdura química, no que respeita ao cumprimento dos dois primeiros Princípios da QV – conforme comprovam os cálculos da economia atômica e do fator E. Embora a mais-valia económica da QV seja frequentemente mencionada na literatura, tem-no sido sem suporte numérico de prova e sem avaliação da sua extensão. O presente cálculo paralelo das referidas métricas de massa e dos custos da síntese, e a boa correlação encontrada entre os respetivos valores, fundamenta quantitativamente as vantagens económicas da QV – pela primeira vez, tanto quanto o autor sabe.

O estudo sugere ainda, embora de forma algo incipiente, que a otimização logística de uma via de síntese pode ser muito complexa, devido à multiplicidade e variedade de variáveis em jogo. O Excel construído pode ser facilmente adaptado para o tratamento de situações mais elaboradas de vias encontradas na prática. De qualquer modo, basta recordar o que foi dito atrás na secção sobre “Conceitos básicos da via de síntese industrial” e as hipóteses simplificativas usadas nos cálculos, para vincar a natureza simplista deste estudo, que não pretende ser um tratamento completo da influência da logística na verdura, mas apenas a exemplificação possível do tema no contexto atual da QV.

## CONCLUSÕES

A atividade dos químicos no *design* e/ou otimização de vias de síntese verde para fabrico industrial desenvolve-se num ambiente complexo em que a Química, a Engenharia Química e a Economia se integram mutuamente, uma situação em que os químicos académicos formados nos laboratórios universitários sentem geralmente dificuldades em se integrar.

A análise apresentada evidencia que conceção de uma via de síntese verde, para realizar o fabrico industrial de um composto na Indústria Química Fina, é uma tarefa de natureza holística e tem de ser realizada com mentalidade sistémica: envolve um grande número e variedade de fatores, que têm de ser considerados em conjunto, atendendo simultaneamente às suas interrelações e ao seu todo, e tendo continuamente em vista o objetivo final a atingir – obter um processo de manufatura do composto exequível à escala industrial

e com verdura máxima. Alguns destes fatores são complexos e, por isso, de quantificação difícil ou impossível – exigindo, por isso, em muitos casos, julgamentos algo subjetivos.

Em face da complexidade do problema a resolver, a profissão de “químico de síntese verde” é muito exigente: envolve o *design* de vias não só com reações elegantes e inovadoras, mas também que possam originar o produto de qualidade requerida pelo processo mais rápido e económico, seguro e robusto e com menos efeitos negativos sobre o ambiente e saúde humana que for possível. Por isso, é importante incluir na formação dos químicos conhecimento neste campo – afinal o objetivo fundamental deste artigo: fazer sentir que, no *design* da via de síntese, para obter verdura, é importante atender à logística da via, a par da respetiva química.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

Está disponível em <http://quimicanova.s bq.org.br>, na forma de arquivo PDF e com acesso livre. Consta de duas figuras com breves explicações do seu conteúdo. A Figura 1S mostra, para o caso do Exemplo 1, como o avanço de um passo de baixo rendimento ao longo da via influencia os custos por unidade de produto (de reagentes, solventes e totais) dos passos anteriores da via de síntese. A Figura 2S apresenta os resultados dos cálculos para o Exemplo 4, mostrando a influência da posição do passo com rendimento aumentado de 90 para 95% sobre os custos e métricas de massa.

## REFERÊNCIAS

1. Zhang, T. Y.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2583.
2. Butters, M.; Catterick, D.; Craig, A.; Curzons, A.; Dale, D.; Gillmore, A.; Green, S. P.; Marziano, I.; Sherlock, J. P.; White, W.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3002.
3. Abdel-Magid, A. F.; Ragan, J. A.; *ACS Symp. Ser.* **2004**, *870*, 1.
4. Cabri, W.; Di Fabio, R.; *From Bench to Market – The Evolution of Chemical Synthesis*, Oxford UP: Oxford, 2000.
5. Walker, D.; *The Management of Chemical Process Development in the Pharmaceutical Industry*, Wiley-Interscience: Nova Iorque, 2008.
6. Anderson, N. G.; *Practical Process Research & Development*, Academic Press: San Diego, 2000.
7. Anastas, P. T.; Warner, J. C.; *Green Chemistry – Theory and Practice*, Oxford UP: Oxford, 1998, p. 30.
8. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 123.
9. Prado, A. G. S.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 738.
10. Machado, A. A. S. C.; *Química – Bol. S. P. Q.* **2004**, *95*, 59.
11. Steinbach, A.; Winkerbach, R.; *Chem. Eng.* **2000**, *abril*, 94.
12. Machado, A. A. S. C.; *Química – Bol. S. P. Q.* **2007**, *107*, 47.
13. Constable, D. J. C.; Curzons, A. D.; Santos, L. M. F.; Geen, G. R.; Hannah, R. E.; Hayler, J. D.; Kitteringham, J.; McGuire, M. A.; Richardson, J. E.; Smith, P.; Webb, R. L.; Yu, M.; *Green Chem.* **2001**, *3*, 7.
14. Winterton, N.; *Green Chem.* **2001**, *3*, 73.
15. Machado, A. A. S. C.; *Química – Bol. S. P. Q.* **2008**, *110*, 33.
16. Zhang, T. Y. Em *Handbook of Green Chemistry and Technology*; Clark, J.; Macquarrie, D., eds.; Blackwell: Oxford, 2002, p. 306-320.
17. Trost, B. M.; *Science* **1991**, *254*, 1471.
18. Sheldon, R. A.; *Chem. Ind. (London)* **1992**, 903.
19. Sheldon, R. A.; *ChemTech* **1994**, *24*, 39.
20. Lancaster, M.; *Green Chemistry – An Introductory Text*, 2<sup>nd</sup> ed., RSC: Cambridge, 2010, p. 139-174.