

## BATERIA DE MÉTRICAS PARA AVALIAÇÃO DA VERDURA MATERIAL DE REAÇÕES DE SÍNTESE

Adélio A. S. C. Machado\*

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

Recebido em 26/09/2013; aceito em 18/02/2014; publicado na web em 05/06/2014

BATTERY OF METRICS FOR EVALUATING THE MATERIAL GREENNESS OF SYNTHESIS REACTIONS. The use of a battery of three mass metrics (atomic economy - AE, reaction mass efficiency - RME, and mass intensity - MI) for systemic evaluation of the material greenness of synthesis reactions is presented. Material greenness is discussed in terms of materialization/dematerialization of the reaction system and also according to the first two Principles of Green Chemistry, and is shown to involve two components: atomic greenness (incorporation of the atoms provided by reagents into the product, evaluated by AE and RME); and mass greenness (global mass of reagents and non-stoichiometric materials, evaluated by MI, related to the production of residues).

Keywords: Green Chemistry; green metrics; synthesis greenness evaluation.

## INTRODUÇÃO

A verdura da Química Verde (QV) em geral, e das reações de síntese em particular, é uma grandeza complexa, elusiva e de largo alcance, com componentes variadas, que podem ser agrupadas em três tipos: *químicas*, as referentes à incorporação dos átomos dos reagentes no produto, não os perdendo em resíduos, bem como outras, relativas aos requisitos de reagentes auxiliares, solventes, etc., todas elas contribuindo para definir a chamada *verdura material*, que visa a minimização quer do dispêndio de matéria, quer da produção de resíduos; *ambientais*, mais numerosas e variadas que as anteriores, dirigidas à natureza e origem das matérias-primas, à geração de poluentes e resíduos, aos efeitos negativos sobre a saúde humana e ecológica das substâncias produzidas ou manipuladas, etc., que contribuem para definir a *verdura ambiental*, referente à minimização dos impactos ambientais e na saúde humana da química; e *energéticas*, respeitantes ao consumo de energia – a *verdura energética* visa a minimização do dispêndio da energia.<sup>1,2</sup> Não se pode esquecer também a componente *económica*, relativa à contenção dos custos de produção – no fundo, em grande parte, é a *verdura económica* que determina a penetração da QV na indústria química.<sup>3</sup> Em resultado desta elaborada composição, a verdura é uma grandeza holística muito intrincada, cuja avaliação em termos absolutos é impossível na prática – a verdura tem afinal um caráter relativo, sendo fundamentalmente operacional e avaliada por comparação. Por exemplo, quando se revê um protocolo de síntese para aumentar a respetiva verdura, avalia-se a verdura inicial e a do protocolo revisto, para verificar se e quanto aumentou – caso em que a revisão teve maior ou menor êxito.<sup>4</sup> Em suma, a *verdura* da QV é o conjunto de características diversificadas e nem sempre facilmente caracterizáveis a embutir incrementalmente na prática da química para obter a diminuição dos seus efeitos deletérios sobre a ecossfera.

As aferições de verdura têm de ser realizadas de modo sistemático, o que exige, em primeiro lugar, a construção de instrumentos de avaliação, as chamadas *métricas de verdura*,<sup>5-7</sup> que captem as diversas componentes mencionadas acima; em segundo, a utilização de várias métricas em paralelo, escolhidas de forma adequada a capturar os aspetos relevantes em cada situação sob estudo. As métricas são designadas de modo semelhante às componentes da verdura: *métricas materiais* (também designadas de *quantidade de substâncias* ou de

*massa*), *ambientais*, *energéticas* e *económicas*. As complexidades da verdura, da própria química, dos respetivos processos industriais, etc., implicam que o campo das métricas de verdura seja ele próprio complexo. Este fato justifica que a respetiva investigação tenha vindo a ser realizada praticamente desde a emersão da QV e dado origem à construção e uso de métricas variadas, sem que se tenha chegado a consensos definitivos quanto às mais adequadas em cada caso (síntese laboratorial, processo industrial, etc.) – pelo que a área de pesquisa sobre as métricas da QV continua aberta.<sup>5</sup> Por exemplo, no campo das métricas materiais, a que este artigo se refere, tanto quanto o autor sabe, nunca foram analisadas em globo, com visão holística, as variadas métricas propostas na literatura com vista a selecionar um conjunto adequado para realizar a aferição sistemática da verdura das reações de síntese (designado por *bateria* de métricas).

O objetivo final deste artigo é justamente apresentar um procedimento para a aplicação de métricas materiais em estudos de otimização da verdura de reações de síntese realizadas no laboratório, baseado na aplicação sucessiva de uma bateria de três métricas, cuja elaboração conduziu à formulação de uma nova métrica, o *nível de verdura atômica* (ver adiante) atingido na realização da reação. O cumprimento deste objetivo requereu a fixação de outros objetivos intermediários: primeiro, proporcionar um panorama genérico das métricas materiais da QV e discutir a sua filosofia de implementação;<sup>5,6</sup> segundo, mostrar a importância deste tipo de métricas no contexto atual de se conseguir um uso eficiente dos recursos naturais<sup>8</sup>, mediante incentivo da *desmaterialização*<sup>9</sup> e obtenção de *ecoficiência*<sup>10</sup>; e terceiro, mostrar que a desmaterialização da química requer uma postura de pensamento sistêmico para a análise das reações e processos de síntese – e para a metrificação da sua verdura.

O termo ecoeficiência designa a atitude que coloquialmente se pode descrever como “fazer mais com menos” (produzir mais bens com menores impactos no ambiente, isto é, menor consumo de recursos naturais e menos efeitos deletéreos sobre o ambiente – poluição, resíduos, etc.). O conceito foi adotado e propagandeado por economistas do meio empresarial para designar de forma genérica um esforço de suporte do Desenvolvimento Sustentável no campo das interações ambiente-economia, em nível da empresa (*micro*), constituindo esta escala uma limitação à sua validade global; além disso, o conceito é vago e tem sido expresso pelos seus utilizadores por expressões matemáticas envolvendo diferentes grandezas, pelo que a sua concretização no domínio da Ecologia Industrial, como conceito

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

quantitativo, incluindo o nível *macro*, é problemática.<sup>11</sup> Na realidade, o chamado “win-win” (“ganho-ganho”), isto é, a obtenção simultânea de ganhos económicos e ambientais, jargão muito usado para propagandear a ecoeficiência a nível micro (empresa), pode acarretar perdas ambientais a nível macro (global), por exemplo as decorrentes do crescimento económico que a ecoeficiência potencia.<sup>12</sup> Por causa destas ambiguidades, embora implementar a desmaterialização no fabrico de bens e materiais signifique contribuir para o aumento da ecoeficiência, optou-se aqui por privilegiar o uso dos conceitos de desmaterialização/materialização, mais ligados à química, em seu detrimento – esta opção parece mais adequada também por a química ser a ciência da transformação da *matéria*. No entanto, há que vincar que as métricas de verduza caem no campo das interações ambiente-economia, sendo portanto métricas de ecoeficiência.

Ainda como objetivo, embora lateral, procurou-se sistematizar a linguagem usada no campo das métricas materiais de verduza (os resultados deste esforço são apresentados num Glossário incluído no Material Suplementar). O texto, tal como os de artigos anteriores,<sup>13</sup> foi escrito de modo a tentar cumprir mais outro objetivo lateral: chamar a atenção dos químicos académicos para algumas facetas da prática da química importantes no mundo real da respetiva indústria, mas a que frequentemente não é dada a devida importância no ensino da química pura.

Para cumprimento de todos estes objetivos estruturou-se o artigo da forma que se indica a seguir. A primeira seção contém uma breve revisão da variada literatura sobre métricas materiais de verduza, referindo a razão de ser destas métricas, os seus tipos e as suas relações com os Doze Princípios da QV.<sup>14</sup> Na segunda, apresentam-se algumas ideias relevantes para a abordagem sistêmica daquelas métricas: a gênese de métricas materiais de dois tipos (*verduza atômica* e *verduza mássica*, ver adiante) e sua contextualização em termos de materialização/desmaterialização; a necessidade de rigor na definição da fronteira do sistema a analisar na utilização prática das métricas; e as vantagens de uma escolha adequada da base de normalização das métricas. A terceira seção apresenta a bateria de métricas, justificando a sua constituição por uma discussão do papel e alcance, na avaliação global da verduza material das reações de síntese, de cada uma das métricas escolhidas para a integrar; e discute as limitações da bateria, decorrentes de esta ser concebida num quadro de pensamento sistêmico. Na quarta seção, discutem-se as diferenças da aferição de verduza atômica e de verduza mássica e introduz-se uma nova métrica do nível de verduza atômica atingido pelas reações químicas nas condições em que são realizadas. Finalmente, a quinta seção apresenta algumas reflexões complementares sobre métricas de verduza, desmaterialização e QV que emergiram ao longo deste estudo.

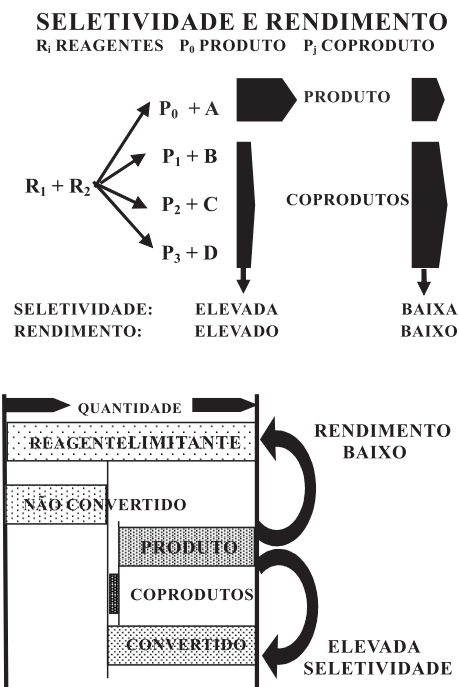
## MÉTRICAS MATERIAIS DA QUÍMICA VERDE

### As métricas clássicas da química de síntese

Na síntese de compostos químicos sempre se procurou obter *rendimento químico* tão elevado quanto possível, o que passa também pela maximização da *seletividade*. Estas são as duas métricas materiais clássicas usadas na metrificação da matéria nas reações de síntese, para aferir a eficácia da formação do respetivo produto (uma terceira métrica clássica, de outra natureza, imprescindível na química industrial mas esquecida na química pura, é a métrica *económica*,<sup>3</sup> que não será considerada aqui, embora tenha relações importantes com as métricas materiais – já que estas últimas são uma base imprescindível para proporcionar dados para os cálculos económicos). O relacionamento entre as referidas duas métricas materiais não é linear, fundamentalmente por duas razões: primeira,

o rendimento usa como base de cálculo a quantidade de reagente limitante, ao passo que, para a seletividade, a base é a fração deste reagente que é convertida; segunda, a seletividade envolve reações paralelas à *principal*, às vezes chamadas *reações parasitas*, enquanto o rendimento só considera a principal.

A relação complexa entre o rendimento e a seletividade implica que, como se ilustra na Figura 1, o aumento da seletividade, à conversão constante, aumente sempre o rendimento (parte superior da figura); no entanto, sem uma conversão elevada, por maior que for a seletividade, não se consegue obter rendimento elevado (parte inferior). Todavia, como se discute a seguir, um valor elevado do rendimento (que exige um valor elevado de seletividade) é uma condição necessária, mas não suficiente, para conferir à reação verduza material.



**Figura 1.** Relação entre a seletividade e o rendimento. Em cima – Quanto maior for a seletividade maior é o rendimento: no caso da esquerda, a produção do composto desejado pela primeira reação predomina sobre a produção de resíduos pelas outras reações e o rendimento é elevado; no caso da direita, formam-se mais coprodutos e menos produto e o rendimento é baixo. Em baixo – Quando a conversão é baixa, fica sem reagir uma grande quantidade relativa de reagente e, por maior que seja a seletividade, o rendimento será baixo

### Razão de ser das métricas materiais e sua relação com a desmaterialização

A maximização do rendimento, por si só, não impede que, em muitos processos industriais, uma grande parte dos átomos aportados pelos reagentes acabe por ir parar a resíduos, e não ao produto – isto ocorre em especial na fabricação de produtos da química orgânica industrial fina, em que a complexidade molecular do produto exige frequentemente vias de síntese elaboradas, que implicam a formação de grandes quantidades de resíduos.<sup>13</sup> Estes podem ser de tipos variados: coprodutos não aproveitáveis, formados por átomos ou grupos provenientes dos reagentes não incluídos no produto, e reagentes (em excesso ou não) que não foram transformados (estes dois tipos de resíduos são por vezes designados por *resíduos estequiométricos*, por se referirem a substâncias incluídas na equação estequiométrica); reagentes auxiliares, solventes, etc., requeridos para a realização da reação, mas que não contribuem com átomos para o produto.

Independentemente da sua origem, os resíduos têm uma característica comum: a não ser que possam ser reciclados, acarretam sempre desperdício de matéria (além de problemas de deposição no ambiente e tratamento prévio, requerido se forem tóxicos). Por isso, a maximização do rendimento nem sempre impede um uso deficiente de átomos dos reagentes e, muito menos, o uso excessivo dos demais materiais aportados ao processo químico para suporte da sua realização. Este fato só foi reconhecido há pouco mais de duas décadas, quando se tomou consciência de que, para usar eficientemente os átomos dos reagentes, era tão fundamental minimizar a produção de resíduos como maximizar o rendimento químico. Esta descoberta levou à emergência de uma nova postura dos químicos de síntese, que é um dos pilares básicos da QV: a inclusão da *não produção de resíduos* como um segundo objetivo tão importante como a maximização do rendimento de *obtenção do produto alvo*. Esta atitude, inovadora relativamente à tradicional pois esta só considerava este segundo aspecto, implica uma nova meta (bidimensional!), a ser sempre perseguida, proativa e sistematicamente, como uma expressão forte da intenção da QV na invenção das vias de síntese (verde) de compostos.<sup>15</sup> Neste contexto é necessária uma visão mais elaborada, multidimensional, dos fluxos materiais em jogo nas reações químicas, no percurso entre os reagentes e outros materiais requeridos para a sua concretização (início do percurso/entrada), e o produto e os diversos tipos de resíduos (fim/saída).

Esta visão envolve um conhecimento mais profundo sobre o grau e componentes da *materialização* das reações, que é requerido para possibilitar a diminuição desta – e permitir o avanço da *desmaterialização* no fabrico industrial dos produtos químicos. A desmaterialização é presentemente um objetivo importante no desenvolvimento da tecnologia: para poupar os recursos naturais, de onde provêm as matérias-primas usadas nos processos de fabrico em geral, impõe-se cada vez mais um bom aproveitamento da matéria em tais processos. Isto significa, em linguagem técnica, o “uso dos materiais com *eficiência material elevada*”,<sup>8</sup> ou, em linguagem econômica, o seu “uso com *produtividade material elevada*”. Por exemplo, a desmaterialização é bem evidente na diminuição progressiva de tamanho do equipamento eletrónico, como sucedeu recentemente com os celulares – em que a desmaterialização começou a ocorrer logo a partir da sua invenção, já que esta foi concretizada quando já se reconhecia a importância de poupar materiais. Este enquadramento geral justifica o fato de a QV ter trazido para a química a desmaterialização das reações químicas. Na realidade, tendo sido a desmaterialização preconizada inicialmente pela Ecologia Industrial com alcance amplo, que inclui todas as atividades de fabricação, foi posteriormente assumida pela QV: o fito de desmaterializar as reações químicas para não produzir resíduos foi importante para a emergência desta – sendo o principal responsável pela mudança de modelo aceite para os objetivos da química de síntese, conforme já referido.<sup>15</sup>

Neste âmbito, houve necessidade de encontrar uma nova modalidade de metrificar as reações químicas quanto aos diversos caudais de materiais, com vista a suportar a sua desmaterialização – e, com a QV, surgiram novas métricas materiais para avaliar as reações e vias de síntese.<sup>2,5-7</sup> Dada a natureza do processo de realização destas, que envolve um sistema dinâmico complexo (ver adiante), a respectiva metrificação é ela própria complexa, sendo uma tarefa sistêmica: consiste em encontrar um *sistema de métricas* que permita aferir as reações químicas em jogo quanto às quantidades de massas dos diversos materiais usados.

As métricas materiais da QV são métricas específicas para aferir o bom aproveitamento dos átomos aportados pelos reagentes ou, mais genericamente, dos materiais utilizados nas reações químicas, com vista a proporcionar a minimização das quantidades usadas. Pode considerar-se que conceito de aproveitamento de átomos é dirigido à

*utilidade da matéria*, por semelhança com o conceito termodinâmico de *utilidade da energia* (ou *energia útil*)<sup>16</sup> – apenas semelhança, não identidade, dada a diferente natureza da matéria e da energia. O bom uso da matéria nas reações químicas envolve dois aspectos:<sup>2</sup> primeiro, o englobamento dos átomos dos reagentes no produto da reação, limitando as suas perdas em resíduos – para obter o que aqui se chama *verdura atômica*; segundo, mais globalmente, poupar matéria por implementação das reações químicas com minimização das quantidades requeridas para a sua realização, não só nos reagentes, mas também nos materiais auxiliares (reagentes auxiliares, solventes, catalisadores, etc.), os quais, quando não são recicláveis, acabam por constituir resíduos – para aumentar o que se designa aqui por *verdura mássica* (à falta de melhor termo: a *verdura atômica* também é *verdura mássica*!).

Em suma, a *verdura material* é dirigida à poupança de matéria e as métricas materiais de *verdura*, quer atômica quer mássica, são afinal ferramentas para avaliar os progressos do que pode chamar-se a *desmaterialização da química* – são *métricas de desmaterialização*.

### A QV, os Doze Princípios e a desmaterialização

Embora implique alguma redundância relativamente à seção anterior, interessa vincar como a QV e os seus Doze Princípios<sup>13</sup> envolvem a desmaterialização. A QV, conforme é expresso logo nos dois primeiros dos Doze Princípios, prescreve a minimização de materiais residuais (Princípio 1 – Prevenção de resíduos) e a maximização da incorporação dos átomos dos reagentes no produto (Princípio 2 – Economia atômica), estando as métricas materiais naturalmente associadas a estes dois princípios (ver na ref. 15 a discussão sobre as respetivas Figuras 2 e 3). A prescrição do segundo princípio está mais próxima da meta tradicional única, focada na maximização do rendimento de obtenção do produto. A minimização dos resíduos prescrita pelo primeiro tem um alcance mais largo porque, além de eliminar os problemas de lidar com os mesmos (deposição, tratamento, etc.) e respetivos custos, significa paralelamente poupança nos recursos naturais que é preciso extrair da ecossfera para realizar o fabrico dos produtos químicos – já que a crescente escassez dos recursos não renováveis é atualmente uma questão tão importante como a dos próprios resíduos.<sup>17</sup> Em consequência, as métricas materiais da QV têm também como objetivo global avaliar o grau em que os dois primeiros princípios contribuem para implementar a química com dispêndio decrescente de matérias-primas obtidas da ecossfera – aqueles princípios são intrinsecamente, afinal, *princípios de desmaterialização* por ação direta. Alguns outros princípios impulsionam também a desmaterialização, mas de forma indireta (ver adiante).

### A diversidade das métricas materiais

Na última década, alguns dos químicos que procuraram desenvolver a prática da QV, mais conscientes de que “medir é saber”, conforme referiu Lord Kelvin, têm vindo a experimentar e usar um número elevado de métricas materiais diversas para aferir a *verdura* das reações de síntese.<sup>5-7</sup> As principais métricas propostas para avaliar as *verduras atômica* e *mássica* das reações químicas, bem como as suas características, são listadas na Tabela 1.<sup>5-7,18-25</sup> Uma inspeção global das métricas incluídas na tabela evidencia a sua diversidade, sugerindo desde logo a complexidade da avaliação. A tabela mostra que a metrificação material envolve quer *métricas diretas* (D) de *verdura atômica*, quando o objetivo é maximizar (↑) a incorporação dos átomos dos reagentes no produto, quer *métricas inversas* (I) de *verdura mássica*, quando se procura minimizar (↓) os resíduos formados (no entanto, embora usada para este fim, a *eficiência de massa*, sendo o inverso da *intensidade de massa*, é uma métrica directa).



características sistêmicas da metrificacão da verdura – esta requer o uso de conjuntos de métricas que funcionem integradamente como um sistema. Infelizmente, o tratamento que vem sendo dado às métricas materiais na literatura, algo fragmentado, tem ignorado quase completamente este fato. Em face da complexidade do assunto, esta abordagem habitual não é adequada: o estilo reducionista de pensamento do racionalismo cartesiano que ela implica não é suficiente para lidar com o problema – a metrificacão de sistemas complexos, sendo uma tarefa de natureza holística, requer também uma componente de pensamento sistêmico.

A natureza sistêmica da metrificacão realizada por estas quatro métricas, quando consideradas em globo, justifica porque elas conduzem ao conceito de *produtividade atômica*.<sup>2,29</sup> Este é uma transposiçã para a química do conceito econômico de produtividade, sendo útil para expressar as vantagens econômicas que a QV aporta à química. A produtividade atômica é particularmente adequada para fazer a respectiva propaganda junto aos meios empresariais, sempre sensíveis ao fato de o aumento de produtividade de qualquer fator de produçã significar um abaixamento do respetivo custo e, consequentemente, aumento dos lucros (ver na ref. 15 a discussã sobre a respectiva Figura 2). Esta adequaçã resulta de a produtividade atômica ser uma métrica de ecoeficiêcia (ver atrás na Introduçã).

No Quadro 1, reuniu-se informaçã sobre a natureza e alcance de cada uma das quatro métricas, bem como dos momentos em que podem ser usadas na investigaçã da verdura das vias de síntese. Em particular, se se atender às definiçõs das métricas (ver Tabela 1), o quadro mostra que a diferença da natureza das grandezas em jogo na metrificacão, entre as métricas de resíduos (fator E e MI) e as métricas de incorporaçã dos átomos do reagente no produto (AE e RME), se

**Quadro 1.** Métricas materiais e os dois primeiros princípios da QV\*

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Métricas de incorporaçã de átomos no produto (verdura atômica)</b></p> <p><b>Economia atômica (AE)</b></p> <p>Envolve só os reagentes estequiométricos (fronteira 2 ou 1 – restrita)</p> <p>Métrica direta, a maximizar para meta ideal = 100%</p> <p>Cálculo muito simples, baseado na equaçã estequiométrica</p> <p>Aplicável <i>a priori</i> (p. ex., em análises preliminares na concepçã de uma síntese)</p> <p><b>Eficiêcia de massa da reaçã (RME)</b></p> <p>Envolve só os reagentes estequiométricos, mas inclui as massas dos excessos (fronteira 3)</p> <p>Métrica direta, a maximizar para meta ideal = 100%</p> <p>Cálculo baseado na equaçã estequiométrica, mas incluindo excessos e rendimento</p> <p>Aplicaçã <i>a posteriori</i>, pois exige a determinaçã da massa de produto efectivamente obtido</p> <p><b>Métricas de produçã de resíduos (verdura mássica)</b></p> <p><b>Fator E</b></p> <p>Envolve todos os materiais utilizados na reaçã (fronteira 4 – ampla)</p> <p>Métrica inversa, a minimizar para meta ideal = 0</p> <p>Aplicaçã <i>a posteriori</i>, pois exige informaçã sobre resíduos</p> <p><b>Intensidade de massa (MI)</b></p> <p>Envolve todos os materiais utilizados na reaçã (fronteira 4 – ampla)</p> <p>Métrica inversa, a minimizar para meta ideal = 1</p> <p>Exige informaçã só sobre reagentes e outros materiais usados</p> <p>Aplicável <i>a priori</i> (p. ex., na concepçã de uma síntese)</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(\*) As fronteiras indicadas sã as definidas na Figura 5.

reflete nas fronteiras do sistema metrificado, que sã mais amplas no primeiro grupo do que no segundo (ver adiante). O reconhecimento desta diferença de fronteiras é essencial para uma plena compreensã e bom uso das métricas – em especial, no cálculo e interpretaçã do valor de uma métrica tem de se prestar sempre atençã à respectiva fronteira, porque é esta que define o sistema avaliado.

Em suma, a dupla dimensã da eficiêcia da utilizaçã da matéria nas reaçõs químicas resulta de estas serem uma atividade complexa, porque para além dos reagentes (e produtos) estequiométricos envolvem outros materiais, necessários para a sua implementaçã. Daqui resulta, por sua vez, que a respectiva metrificacão é complexa, como é evidenciado pelo número e variedade de métricas propostas – situaçã que não pode ser considerada inesperada e tem conduzido a alguma confusã, que é desejável eliminar ou pelo menos atenuar. Por isso, a natureza sistêmica das reaçõs químicas e suas consequêcias quanto à respetiva metrificacão merece a discussã a seguir.

## NATUREZA SISTÊMICA DAS REAÇÕES E MÉTRICAS DE VERDURA

Embora a natureza sistêmica da QV tivesse sido objecto de um alerta há mais de uma década<sup>30</sup> e a complexidade sistêmica tenha vindo a merecer crescente interesse no domínio da engenharia dos processos químicos,<sup>31</sup> tal natureza não é suficientemente atendida pelos químicos na realizaçã de reaçõs de síntese. Como esta situaçã precisa de ser ultrapassada para uma compreensã cabal das métricas materiais (e também de outros aspetos da QV),<sup>32</sup> nesta seçã apresentam-se conceitos relevantes para uma abordagem sistêmica das reaçõs químicas.

Um *sistema* é um conjunto de componentes ligados por interaçõs estabelecidas por fluxos de matéria, energia e informaçã, limitado por uma fronteira, mas com relaçõs com o invólucro em que se insere (o chamado *invólucro ambiental* do sistema); as interaçõs múltiplas conferem ao conjunto características holísticas que decorrem do seu funcionamento global – resultam do todo, não das componentes isoladas. A sistêmica (ou ciência dos sistemas) estuda o modo como as várias componentes individuais interactuam para estabelecer cadeias de açã e reaçã que conduzem a propriedades únicas ou amplificadas, emergentes do todo. Nos sistemas complexos, as componentes e interaçõs entre elas sã numerosas, e as últimas podem variar ao longo do tempo, o que implica: incerteza no conhecimento do sistema, o qual geralmente não é completo; e a necessidade do uso de modelos para adquirir informaçã sobre o funcionamento e permitir a sua análise e gestã. Os modelos, mais ou menos simplificados, podem variar conforme o objetivo da análise do sistema e/ou da sua gestã.

A seguir, neste contexto sistêmico, discutem-se os seguintes três aspectos das reaçõs químicas, importantes para a explicitaçã da gênese da bateria de métricas apresentada na seçã seguinte: componentes materiais (em jogo na materializaçã e desmaterializaçã); modelos e fronteiras na descriçã das reaçõs e das métricas materiais; e normalizaçã e parcelaçã das métricas.

## Materializaçã e desmaterializaçã da química

O tema do dispêndio global de materiais na realizaçã das reaçõs químicas, tradicionalmente, não fazia parte das preocupaçõs dos químicos de síntese académicos e, por isso, tem sido pouco abordado no ensino da química. No entanto, é hoje importante, quer em termos gerais, dada a pressã para se aumentar a produtividade do uso dos materiais, quer em química, na sua reformataçã para a QV, já que esteve na base do desenvolvimento das métricas materiais – assim, merece passar a ser discutido no domínio da química.

Para uma dada reação química, o consumo global de matéria traduz o *grau de materialização* da reação. De um modo geral, devido à complexidade da química, e por razões históricas, a materialização das reações de síntese inventadas pelos químicos é frequentemente elevada – mas, presentemente, no contexto da crescente escassez dos materiais, é importante perseguir a desmaterialização para eliminar esta herança nociva. A química industrial é um campo onde a desmaterialização pode dar grandes frutos, já que os químicos, ao longo do século XX, inventaram vias de síntese muito materializadas para preparar quer as novas moléculas de compostos artificiais que foram introduzindo na antropotecnosfera, quer as moléculas naturais que isolaram a partir da biomassa – em ambos os casos, para satisfazer as variadas funções úteis (outra vez o conceito de utilidade!) que a sociedade requer dos produtos químicos. Por isso, começa-se por mostrar que diversas componentes materiais contribuem para a elevada *materialização* da química – para depois evidenciar as oportunidades para a sua *desmaterialização*.

A preparação de um composto por meio de uma reação química realizada em fase líquida envolve basicamente três etapas sucessivas (ver a Figura 3): depois da *reação química* propriamente dita, é necessário realizar operações destinadas a promover a *separação* do composto da mistura reacional e, quase sempre, a sua *purificação*. Por exemplo, um produto sólido que precipite do meio reacional é normalmente separado por decantação ou filtração e, se necessário, purificado por recristalização. No caso de o produto ser líquido, a operação usada para a separação e purificação é a destilação e suas variantes. Em Engenharia Química, operações como estas, de natureza física, são designadas por *operações unitárias*. Em língua inglesa, o conjunto das etapas de separação e purificação é designado por “work-up”, que pode ser traduzido, em linguagem industrial, por *acabamento (do produto)*, embora esta designação não seja vulgarmente usada no laboratório. No ensino prático da síntese química nos laboratórios universitários, frequentemente, as tarefas do work-up não merecem grande destaque – a atenção é focada na reação química, não só porque a química é a componente principal daquela atividade, mas também porque as operações físicas são mais simples e repetitivas, podendo ser mais facilmente rotinizadas. Em certos casos, tais operações são mesmo omitidas – quando a reação de síntese é demorada e ocupa todo o tempo letivo, pode nem sequer se exigir aos alunos que realizem a purificação do composto. Esta atitude de relativa desatenção às operações pós-reação do work-up impede que o aluno tome consciência da sua importância quanto ao elevado consumo de materiais (e energia) que exigem, como a Figura 3 procura sugerir.

Esta figura apresenta de forma esquemática os tipos de materiais usados nas três etapas da preparação dos compostos químicos. Estas

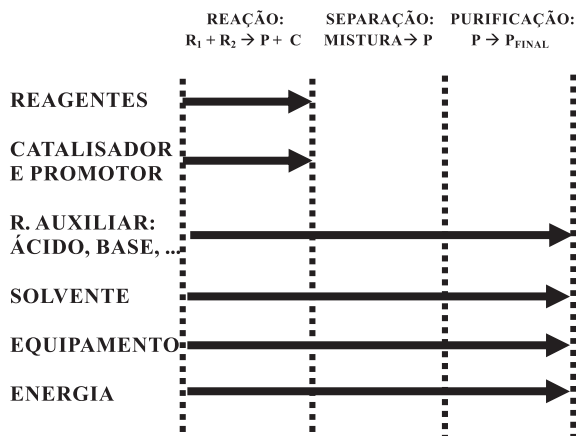


Figura 3. Uso de materiais (e energia) na síntese de um composto químico

são representadas na horizontal e indicadas no topo da figura: reação química para obtenção do produto P (reagentes  $\rightarrow P + C$ , sendo C um coproduto), isolamento do produto (mistura  $\rightarrow P$ ) e purificação ( $P \rightarrow P_{FINAL}$ ). Os diversos materiais requeridos para realizar a reação são listados na vertical e as setas horizontais sinalizam as etapas em que são utilizados. No fim da figura foram incluídas duas linhas, referentes a equipamentos e energia, que podem parecer estranhas, porque dizem respeito a aspectos que são habitualmente esquecidos nos laboratórios de ensino, mas que, no presente contexto, têm razão de ser. Quanto aos equipamentos, é óbvio que envolvem matéria, quer como consumíveis para a sua operação corrente (por exemplo, os materiais usados vulgarmente nas filtrações para reter o sólido), quer para o seu fabrico – embora o respectivo nível de materialização seja muito diferente no laboratório e na indústria. Nos laboratórios de ensino, o equipamento usado é posto à disposição dos alunos sem menção deste aspecto, os quais, talvez por isso, não tomam consciência do problema (a não ser excepcionalmente, quando se quebra material de vidro!), que aliás não tem tanta importância como na indústria. Na indústria química, porém, o escalamento da síntese agudiza-o, quer em termos de massa de materiais requeridos para a fabricação de equipamentos, quer em termos dos seus custos – nas instalações montadas para fabrico em grande escala estes são muito elevados. Quanto à energia, deve-se atender a dois aspectos: por um lado, o sistema energético presente é predominantemente baseado na energia fóssil, produzida a partir de fontes materializadas (recursos naturais não renováveis) – assim, a energia envolve uma componente material; por outro, a indústria química é genericamente um consumidor voraz de energia.<sup>33</sup> Os requisitos de energia dispendidos nas sínteses de compostos são outro aspecto da química menosprezado no ensino: a energia é praticamente ignorada nos laboratórios de síntese, não se realçando aos alunos a sua importância na prática da química no mundo real, especialmente em termos de custos.

O esquema da Figura 3 mostra bem, embora de forma apenas qualitativa, como a síntese de compostos químicos é quase sempre *fortemente materializada*, envolvendo diversos tipos de componentes materiais para cumprirem diferentes funções – e, “olhando para a situação do outro lado”, sugere como é susceptível de ser *fortemente desmaterializada*. Desde que se dê atenção a este objetivo, o esquema evidencia que, havendo numerosos pontos do processo de síntese onde se usam materiais diversos, ocorrem naturalmente variadas oportunidades para o desmaterializar em maior ou menor extensão. Na realidade, como estas são múltiplas, implicam que realizar a desmaterialização seja quase sempre um problema multidimensional – tem de ser perseguida simultaneamente ao longo de várias linhas. Estas envolvem frequentemente percursos contraditórios quanto aos efeitos conseguidos, pelo que são requeridas técnicas de otimização multivariada para obter uma solução satisfatória quanto aos compromissos que é necessário estabelecer. Um exemplo simples ajudará a compreender esta situação: se se procura aumentar a veracidade da preparação de um composto por gestão do uso de solventes, pode-se diminuir o volume de um solvente não recuperável usado como meio da reação, com vista a diminuir a quantidade de resíduos; mas então, se o produto for isolado por precipitação, pode incluir uma maior quantidade de impurezas, porque estas estarão mais concentradas na solução a partir da qual o precipitado se forma – e depois exigir recristalizações adicionais, dispendendo maior volume do solvente de acabamento. Em consequência deste aumento, a diminuição do volume do solvente do meio reacional pode, ou não, valer a pena. Neste caso, o uso de solventes envolve duas dimensões (meio e acabamento) que conflituam entre si – e a respectiva gestão envolve uma otimização bidimensional. Na maioria das situações reais, porém, as dimensões do problema da desmaterialização são mais numerosas.

As métricas materiais visam ajudar a explorar as oportunidades de concretizar a desmaterialização neste contexto da complexidade química – por exemplo, podem permitir a identificação da coordenada passível de ação mais promissora quanto à extensão da desmaterialização; e, após implementação laboratorial da reação para verificação da presumida promessa, permitem aferir até que ponto a expectativa foi cumprida – ou seja, se o grau em que a desmaterialização se concretizou foi ou não o previsto. As métricas ajudam também a definir as melhores linhas para procurar a desmaterialização quando estão em jogo variáveis que impliquem efeitos opostos e requeiram soluções de compromisso a serem alcançadas por otimização multidimensional, etc.

Em suma, a realização das reações químicas é uma atividade complexa, já que além dos compostos envolvidos na química propriamente dita (a ruptura de ligações nas moléculas de reagentes e subsequente formação de outras ligações nas dos produtos), são necessários outros materiais de vários tipos (solventes, catalisadores, etc.) para possibilitar a sua execução – pelo que requer uma abordagem sistêmica. Em consequência, o uso das métricas materiais exige também uma abordagem sistêmica, sendo importante, em especial, definir com cuidado a fronteira do modelo do sistema sob análise, que pode variar de caso para caso, conforme o que se pretende aferir e para quê, etc. Esta situação impõe que se aborde com mais detalhe a natureza sistêmica das reações químicas, para permitir compreender melhor a sua complexidade.

### A reação química como sistema complexo

Como uma reação química envolve várias componentes materiais, com diferentes interrelações mútuas, deve ser vista como um sistema complexo – o produto emerge não apenas dos reagentes em conjunto, quando contactam, mas também da ação dos materiais auxiliares. O esquema da Figura 4 exemplifica os diversos aspetos da reação que lhe conferem a natureza de sistema complexo: os retângulos a cheio representam as componentes mássicas; as linhas entre eles, as interrelações (sem pretensão de exaustividade); a linha portilhada a grosso, a fronteira do sistema com o meio exterior. O retângulo central em portilhado mais fino representa um modelo simplificado do sistema – a equação estequiométrica que traduz a química (reformatação das

ligações químicas quando os reagentes se transformam no produto e coproduto) – e contém as componentes mássicas envolvidas nesta. Os retângulos periféricos referem-se às componentes materiais requeridas adicionalmente para realizar a reação, que não são englobados na fronteira do modelo da equação estequiométrica.

Para estudar, implementar e gerir as reações químicas, os químicos naturalmente têm de se comportar como todos os outros tecnólogos que lidam com sistemas complexos, usando frequentemente modelos simplificados: a equação estequiométrica que traduz a reação é um modelo simplificado que privilegia os reagentes e os produtos, ignorando todos os outros materiais necessários para a realizar – este modelo foi o usado para base da metrificação da reação pelas métricas clássicas. No entanto, em consequência da natureza complexa das reações, a metrificação dos fluxos de átomos ou agregados materiais entre todas as suas componentes (os retângulos na Figura 4) requer um modelo mais elaborado do sistema para base do estudo, que permita construir um conjunto adequado de métricas materiais incluindo outras além das clássicas. Com o modelo simplificado traduzido pela equação estequiométrica, a metrificação usa apenas o rendimento e a seletividade – e a simplificação do sistema por esse modelo não permite a percepção das facetas referentes à sua materialização global e às massas de materiais subsequentemente perdidas em resíduos. Quando se tomou consciência destes problemas, o sistema reacional teve de passar a ser representado por um modelo mais completo, adequado para permitir avaliar mais detalhadamente a materialização – e gerir a desmaterialização do processo. Esse modelo, representado pelo esquema da Figura 4, serve de base às novas métricas materiais da QV. Estas proporcionam um sistema de metrificação mais elaborado que o clássico, concebido para permitir uma avaliação dos fluxos de massa globais na reação.

Cabe aqui uma observação lateral: não se pode esquecer que no estudo de um sistema tem de se atender às suas interrelações com o meio exterior – o seu invólucro ambiental. No sistema da reação química, as interações com a ecossfera são muito importantes: envolvem o aprovisionamento de matérias-primas e energia a partir dela, e a deposição nela de poluentes, resíduos e energia residual (calor). Estas relações com o meio exterior, incluídas no esquema apresentado na Figura 4, envolvem muitas outras componentes da verdura da reação. A avaliação destas implica um sistema de metrificação da verdura bastante mais complexo do que para a verdura material, em que se têm de incluir métricas ambientais, energéticas, etc. Este aspecto, embora importante, não é tratado neste artigo.

### Definição das fronteiras dos modelos do sistema

Em sistêmica, é importante ter em atenção as fronteiras de sistemas, subsistemas, componentes, etc., porque as interações a analisar dependem das fronteiras escolhidas para os modelos simplificados concebidos para servirem de base aos raciocínios a realizar sobre o sistema – no caso presente, a escolha de fronteiras afeta o cálculo das métricas materiais. Por outro lado, a escolha das métricas e das fronteiras para o seu cálculo podem depender do objetivo do estudo.

Para se compreender que este problema requer atenção, discute-se um caso simples, o de uma síntese que envolve dois reagentes ( $R_1$  e  $R_2$ )



um dos quais ( $R_2$ ) é adquirido noutra forma ( $R_2'$ ), sendo convertido na necessária para a reação mediante uma reação prévia, com um terceiro reagente auxiliar,  $R_B$  – por exemplo,  $R_2'$  pode ser um ligante ácido que tenha de ser convertido na forma básica requerida,  $R_2$ , para o que se adiciona ao meio uma base,  $R_B$ :

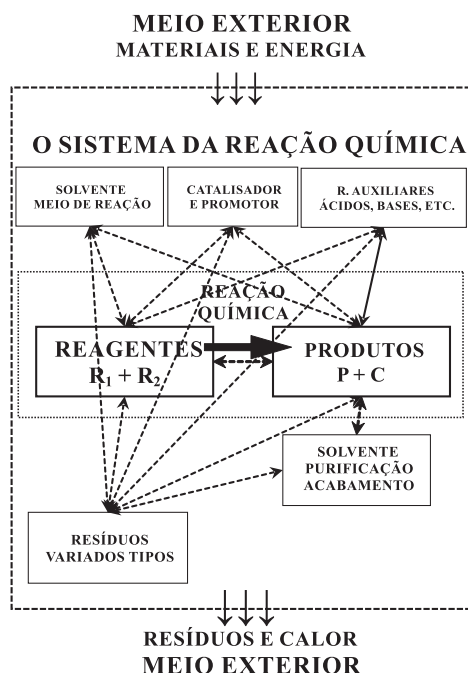
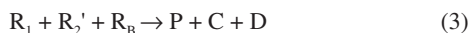
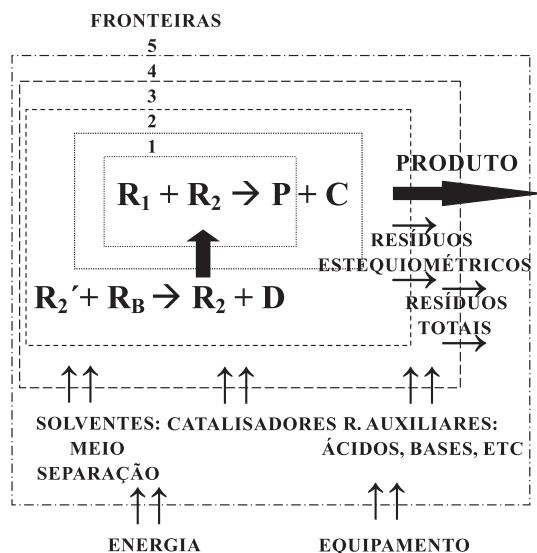


Figura 4. Visão da reação química como um sistema

Para se metrificar esta síntese, tanto se pode considerar apenas a reação (1) como o conjunto das duas reações (1) e (2), que definem uma via de síntese constituída por duas reações sequenciais, (2) seguida de (1), ou pela reação cumulativa, obtida pela sua adição



No entanto, tem de se ter em atenção que os os modelos do sistema reacional em jogo em cada uma destas duas opções são definidos por fronteiras diferentes, como se indica na Figura 5 – o modelo da reação (1) é delimitado pela fronteira 2 da figura, ao passo que o da reação (3) (ou das reações (2) e (1) em sucessão), é envolvido pela fronteira 3. Os dois modelos são diferentes, particularmente quanto ao número de reagentes das reações (1) e (3), quanto aos respetivos resíduos, etc. – e, em consequência, os valores das métricas que forem usadas para os aferir serão, em geral, diferentes. Qualquer dos modelos pode ser usado para realizar a metrificação, mas o escolhido deve ser definido no início com cuidado e explicitado quando se apresentarem os resultados.



**Figura 5.** Fronteiras dos modelos do sistema reacional usados para analisar a materialização/desmaterialização na obtenção de um produto químico

A discussão anterior evidencia mais um aspecto que acarreta complexidade para as métricas materiais – uma parte desta resulta da complexidade da própria reação química. Em consequência, ocorrem por vezes confusões no uso das métricas materiais, porque diferentes químicos apresentam resultados diferentes para uma mesma reação, sem precisar as fronteiras do modelo que usaram para fazer os cálculos – às vezes, devido à componente de lógica reducionista predominar sobre a sistêmica na sua mente, os químicos nem sequer pensam no assunto! Esta situação constitui um sério problema do uso atual das métricas de veracidade química.

Numa tentativa de contribuir para eliminar este problema discute-se aqui pormenorizadamente a Figura 5 para esclarecer o assunto tanto quanto possível. Para começar, refere-se que, para simplificar a figura, omitiu-se a individualização das três etapas especificadas anteriormente (reação, separação e purificação, ver a Figura 2), que devem ser sempre subentendidas no que se segue. A fronteira 1 na Figura 5 define o modelo do sistema reacional tal como no passado foi frequentemente considerado, em especial pelos químicos orgânicos de síntese<sup>34</sup> – estes focavam a sua atenção exclusivamente no produto e nos reagentes que proporcionavam os átomos ou grupos funcionais para o constituir, apresentando as “equações químicas”

de forma simplificada, só com estes compostos (sem inclusão dos outros reagentes, dos coprodutos, etc., e sem uma equação completa e acertada, essencial para mostrar a estequiometria). Por isso, nestes casos, por insuficiência de dados, é quase sempre impossível calcular métricas materiais a partir da literatura – pelo que a fronteira 1 não tem grande interesse. Esta prática de incompletude na divulgação de resultados científicos tem ser descontinuada pela QV para que se possa concretizar eficazmente a desmaterialização.<sup>34</sup>

As fronteiras 2 e 3 e o seu significado já foram apresentadas atrás, procurando a figura evidenciar que, independentemente do modo como se considera a via de síntese (ver acima), para efeitos de analisar a questão da materialização/desmaterialização e calcular métricas materiais relevantes, é importante registar todos os materiais dos diversos tipos que têm de ser aportados ao sistema para realizar a reação. A fronteira 3 restringe os fluxos de saída aos resíduos estequiométricos (os provenientes dos reagentes por reagir e em excesso, e dos coprodutos), ao passo que com a fronteira 4 os resíduos saídos são os totais – já que esta última fronteira inclui não só a reação mas também o aporte de reagentes auxiliares, solventes, etc. Finalmente, a fronteira 5 é a usada quando se pretende incluir na metrificação a análise da energia e/ou a materialização do equipamento, não consideradas neste artigo.

Em suma, a clarificação da fronteira no interior da qual cada métrica é aplicada é importante para que se possam fornecer valores inequívocos – e a definição da fronteira deve acompanhar o valor da métrica, o que é raro suceder na literatura. Só assim se conseguirá analisar as discrepâncias encontradas em métricas incluídas em artigos diferentes sobre a mesma síntese, para ver se são reais – ou se, pura e simplesmente, a comparação é ilícita porque, embora designadas pelo mesmo nome, as métricas não são exatamente as mesmas.

### Normalização com base no produto e parcelação das métricas

A normalização das métricas de sistemas é importante para permitir comparações fidedignas e facilitar a análise detalhada de alternativas de reações. A normalização de métricas relativas ao fabrico de materiais pode ser feita com base no produto, caso em que os valores são calculados por unidade de massa (ou quantidade) de produto, isto é, com a massa de produto em denominador. Este tipo de procedimento, além de ter a vantagem de conduzir a métricas dirigidas ao objetivo (já que este é a obtenção do produto!), envolve em geral menos problemas quanto à acessibilidade de dados numéricos, pelo que, frequentemente, tais métricas são mais fáceis de obter.<sup>35</sup> A maioria das métricas materiais da QV são deste tipo.

No âmbito da QV, há outra vantagem do uso de métricas materiais normalizadas com base no produto: como o seu numerador é calculado como uma soma de parcelas, permite uma decomposição da métrica em métricas parcelares aditivas, que podem facilitar uma escrutinação mais detalhada das situações sob análise. Por exemplo, se se calcular uma métrica de resíduos, MRES, em massa ( $m_{\text{RES}}$ ) por unidade de massa do produto ( $m_p$ ), ou seja

$$MRES = m_{\text{RES}}/m_p \quad (4)$$

a massa de resíduos pode ser decomposta em parcelas referentes às três etapas na Figura 2,

$$m_{\text{RES}} = m_{\text{REAÇÃO}} + m_{\text{SEPARAÇÃO}} + m_{\text{PURIFICAÇÃO}} \quad (5)$$

pelo que a métrica pode ser parcelada segundo

$$MRES = m_{\text{RES}}/m_p = MRES_{\text{REAÇÃO}} + MRES_{\text{SEPARAÇÃO}} + MRES_{\text{PURIFICAÇÃO}} \quad (6)$$

Alternativamente, o processo pode ser dividido simplesmente em reação e work-up:

$$\text{MRES} = m_{\text{RES}}/m_{\text{P}} = \text{MRES}_{\text{REAÇÃO}} + \text{MRES}_{\text{WORK-UP}} \quad (7)$$

A parcelação das métricas pode ser ainda feita por operações ou por componentes (conforme definidos na Figura 4), por exemplo, fazendo a separação entre reagente e solventes (ver exemplo adiante):

$$\text{MRES} = m_{\text{RES}}/m_{\text{P}} = \text{MRES}_{\text{REAGENTES}} + \text{MRES}_{\text{SOLVENTES}} \quad (8)$$

A comparação fina permitida pelas métricas parcelares (do que se pode chamar *microverdura*!) permite, por exemplo, identificar qual é a etapa, operação, componente, etc., responsável pela maior quantidade de resíduos, que deve merecer atenção prioritária numa revisão do protocolo de uma síntese com vista a aumentar a respetiva *verdura* material.

## BATERIA DE MÉTRICAS PARA AVALIAÇÃO DAS REAÇÕES DE SÍNTESE

A análise global da literatura sobre métricas materiais, a investigação que o autor tem vindo a realizar nesta área<sup>1,2,4,36</sup> e as conclusões práticas decorrentes de ambas sugeriram que seria útil investigar qual será o melhor procedimento para a utilização de métricas materiais com vista a maximizar a *verdura* material na atividade de concepção e execução laboratorial da síntese de compostos.

A natureza e construção de baterias de métricas para sistemas complexos em geral<sup>35,37</sup> mostra que a situação verificada com as métricas materiais da QV – propostas de métricas variadas, seleção e uso de métricas conforme o contexto e finalidade, etc. – não é inédita, sendo afinal resultado de o espaço em que o estado de um sistema complexo se move ser multidimensional. Uma consequência deste fato é que a metrificação exige um conjunto de métricas para poder captar a informação referente aos efeitos de variações das diferentes coordenadas na evolução do sistema. No entanto, quase sempre, nem o número de métricas da bateria, nem a sua natureza podem ser determinadas *a priori* por via exclusivamente racionalista – a concepção tem de ser feita por processos iterativos de “tentativa e erro”. Por outro lado, as métricas da bateria, além de simples, intuitivas, de cálculo fácil, sensíveis e robustas, devem ser ortogonais, medindo aspectos diferentes e não correlacionados entre si – para evitar efeitos perversos resultantes de interações cruzadas resultantes de correlações. A concepção intencional de métricas satisfazendo a todos estes requisitos é, porém, dificultada pela própria complexidade do sistema. Em suma, a construção de uma bateria de métricas para avaliação de um sistema complexo é ela própria complexa, envolvendo quase sempre um certo grau de subjetividade. Este contexto condicionou naturalmente a tarefa de selecionar um conjunto de métricas para constituir uma bateria adequada para a avaliação em jogo no presente caso, o da *verdura* material no estudo laboratorial de reações de síntese.

### Seleção de métricas

Começou por realizar-se uma análise global das métricas reportadas na literatura (Tabela 1) tendo em consideração, primeiro, o alcance das características que eram captadas por cada uma delas; segundo, a facilidade do seu cálculo nas atividades de implementação de vias de síntese, com os dados geralmente disponíveis antes do trabalho laboratorial e ao longo deste. Quanto ao primeiro aspecto, a Tabela 2, que descreve a situação para as quatro métricas incluídas no Quadro 1, mostra um aumento de cobertura desde a economia atômica até

à intensidade de massa e fator E. Quanto a estas duas últimas, a intensidade de massa tem a vantagem de poder ser calculada a partir do plano concebido para a execução da síntese, antecipadamente ao trabalho experimental – ou ao longo dele, quando se vai alterando para otimizar a *verdura*. O mesmo sucede com a economia atômica, acessível à partida por ser calculada a partir da equação estequiométrica, mais precisamente, das proporções estequiométricas, usando as massas moleculares dos compostos envolvidos. Assim, o valor obtido é teórico e único – não varia com as condições experimentais, sendo assim uma *métrica estática*. Por esta razão, esta última métrica não atende aos efeitos decorrentes da termodinâmica e cinética, que só podem ser capturados na realização da reação – assim, para os aferir, é imprescindível incluir outra métrica na bateria. A eficiência de massa da reação é a métrica mais simples para o efeito, sendo calculável a partir de dados experimentais comumente obtidos na prática laboratorial (valores referentes a excessos de reagentes usados e rendimento obtido).

**Tabela 2.** Características captadas pelas métricas<sup>a</sup>

| Característica                  | AE | RME | MI             | Fator E |
|---------------------------------|----|-----|----------------|---------|
| Reagentes (eq. estequiométrica) | +  | +   | +              | +       |
| Reagentes (idem, excesso)       | -  | +   | +              | +       |
| Reagentes (outros, auxiliares)  | -  | +   | +              | +       |
| Resíduos                        | -  | -   | +              | +       |
| Solventes                       | -  | -   | + <sup>b</sup> | +       |
| Rendimento                      | -  | +   | +              | +       |

<sup>a</sup>) +, capturada; -, não capturada. <sup>b</sup>) Os solventes, muito especialmente a água, nem sempre são incluídos.

### Procedimento de avaliação da *verdura*

A análise anterior permitiu concluir que a aferição da *verdura* material podia ser feita usando sucessivamente as três métricas seguintes (ver a Figura 6):

- Economia atômica*, facilmente calculada a partir da equação estequiométrica, admitindo que as proporções dos reagentes são as estequiométricas e o rendimento atinge 100%. Esta métrica teórica fornece o valor ideal (máximo) do grau de incorporação dos átomos dos reagentes no produto.
- Eficiência de massa da reação*, que atende às proporções de reagentes usadas e ao rendimento obtido na prática experimental da reação para capturar as consequências da termodinâmica e cinética no avanço desta para o produto, nas condições em que é realizada. Esta métrica permite aferir o grau de afastamento, relativamente à situação ideal definida pela economia atômica, que a química da reação realmente implica. Verifica-se sempre a relação  $\text{RME} < \text{AE}$ , sendo a economia atômica um limite máximo para a eficiência de massa da reação – esta última mede o valor real do grau de incorporação dos átomos dos reagentes no produto conseguido na prática, diminuindo com o aumento de excesso de reagentes e o abaixamento do rendimento.
- Intensidade de massa*, que atende não só às proporções de reagentes usadas e ao rendimento obtido na reação, mas também às massas de materiais auxiliares requeridos para a implementar (solventes, agentes neutralizantes, catalisadores, etc). Assim, afere o grau de materialização total requerida para concretizar a síntese (o *fator E* pode ser usado como alternativa, mas avalia a quantidade de resíduos que a obtenção do produto implica).

Em suma, a bateria de métricas escolhidas (AE-RME-MI) permite visionar em globo os fluxos de materiais envolvidos na síntese, de

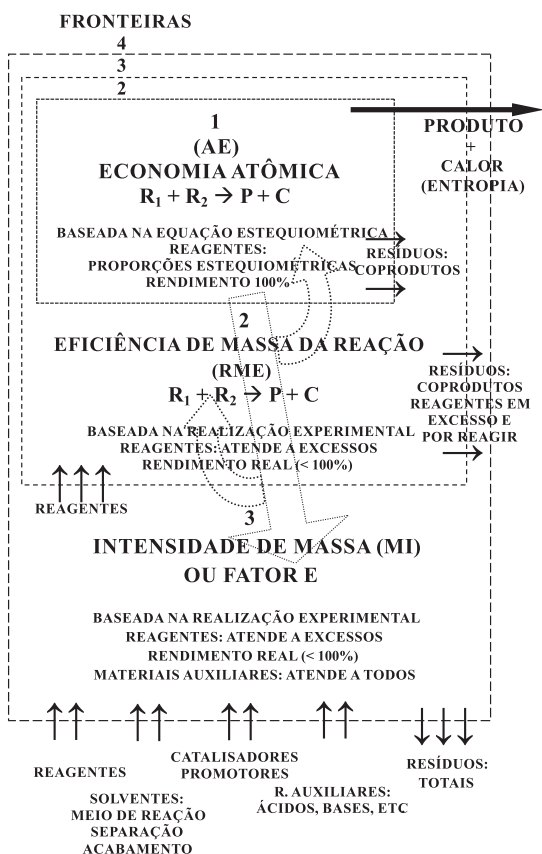


Figura 6. A bateria de métricas do procedimento proposto para a metrificação de massa (as fronteiras incluídas são as da Figura 5)

modo a separar os que são integrados no produto dos que são acessórios e improdutivos, mas requeridos para implementar a reação – e, se não foram reciclados, perdidos como resíduos. A bateria é um sistema de metrificação em que as interrelações entre as métricas se traduz na sua hierarquização – na Figura 6, a seta retilínea que indica a sequência das etapas expressa também a subida de nível hierárquico das métricas, que envolve um escalamento do seu alcance (aumento do número de componentes captadas, bem patente naquela figura), acompanhado de um decréscimo da especificidade (por exemplo, a intensidade de massa engloba todos os materiais em jogo sem os especificar). A hierarquização é uma característica importante para o funcionamento dos sistemas, por exemplo possibilita coerência tanto na subida como na descida entre os níveis de métricas, quando esta é necessária (ver discussão adiante sobre as setas curvilíneas na Figura 6). Estes aspetos são resumidos graficamente na Figura 7.

### Implementação do procedimento

Em princípio, o procedimento sugerido para a utilização da bateria consta fundamentalmente das três etapas seguintes (ver a Figura 6), embora seja variável quanto a detalhes de implementação, como se verá posteriormente:

- Começar por utilizar a *economia atômica*, antes de realizar trabalho de laboratório, como métrica *a priori*, com vista a selecionar, de entre as possíveis alternativas, a reação que prometa maior incorporação dos átomos dos reagentes no produto – a reação com reagentes mais simples e com um elevado número de átomos ou grupos reativos que acabem inseridos no produto. O valor obtido, teórico, constitui um limite superior da incorporação, não exetável na prática.
- Após a realização da síntese escolhida no laboratório, ou even-

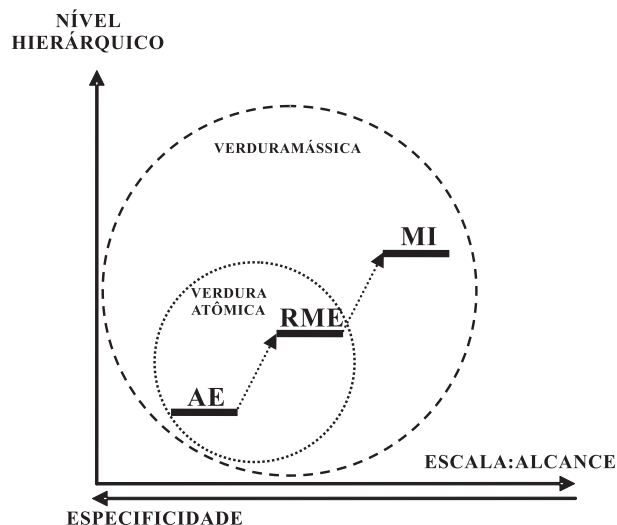


Figura 7. A hierarquização da bateria de métricas AE-RME-MI

tualmente ao longo de um processo repetitivo de otimização das condições físicas, proporção de mistura de reagentes, etc., aplicar a *eficiência de massa da reação*, como métrica *a posteriori*, para avaliar em que grau a química da reação afeta a incorporação dos átomos dos reagentes no produto – medido pelo afastamento do valor da métrica ao da situação ideal definida pela economia atômica. Como frequentemente o rendimento é favorecido pelo excesso de reagentes, mas estas duas variáveis têm efeitos opostos na eficiência de utilização dos átomos aportados por estes, porque o excesso baixa diretamente o valor da métrica, o cálculo da eficiência de massa da reação permitirá aferir o modo como o compromisso entre as duas variáveis influencia afinal a maximização da verdu atômica.<sup>38</sup>

- Ao longo do estudo do laboratório, quando a reação estiver já em fase final de otimização quanto à química e se passar a otimizar aspectos referentes ao processo integral (por exemplo, solventes e quantidades requeridas, incluindo os gastos nas operações de separação e purificação final do produto), calcular a *intensidade de massa*, com vista a aferir o grau de desmaterialização global da síntese que pode ser atingida ao maximizar a verdu mássica. Como  $MI = \text{Fator E} + 1$ , ou, se os valores forem elevados,  $MI \approx \text{Fator E}$  (ver cálculo no Material Suplementar), pode optar-se pelo fator E, se porventura o seu cálculo for mais fácil.

Esta apresentação do procedimento, de forma linear e reducionista, esconde a sua complexidade, de que decorrem limitações variadas que interessa discutir com vista a alertar os utilizadores para problemas do uso da bateria. Embora a finalidade principal da Figura 6 seja permitir uma visão global do procedimento e do papel e alcance das métricas usadas, a sua representação pelo esquema apresentado pode induzir em erro – a seta retilínea que indica a sequência das etapas sugere uma linearidade que nem sempre ocorre.

### Limitações do procedimento

A complexidade resultante da natureza sistêmica do procedimento fica evidente quando se consideram, por exemplo, os seguintes aspetos:

- As duas primeiras etapas são realizadas com uma fronteira que define um modelo restrito, a qual é alargada quando se passa à terceira etapa, realizada com um modelo mais complexo (ver a Figura 6). Este uso de diferentes modelos do sistema reacional envolvendo mudanças de fronteira requer atenção especial porque se presta a confusões.

(ii) Por outro lado, na prática, as otimizações experimentais que integram as duas últimas etapas do procedimento são muitas vezes realizadas conjuntamente, pelo menos na fase final do trabalho – o que mostra que há interrelações entre elas. Em consequência, a separabilidade entre estas etapas, que pressupõe um quadro do pensamento reducionista, pode nem sequer existir – porque a tarefa é sistêmica!

As observações seguintes, referentes a aspectos mais concretos da implementação do procedimento (relativos à prática da química!), ilustram quanto a apresentação feita, sendo simples, pode ser enganadora (as situações mencionadas são meros exemplos, a lista não pretende ser exaustiva):

- (i) Quando na primeira etapa se faz a seleção de reagentes com vista a obter bom nível de incorporação dos átomos no produto, pode-se escolher uma reação cuja química seja afinal pouco eficiente por razões termodinâmicas ou cinéticas (por exemplo, ter baixo rendimento), o que só é verificado aquando da sua realização experimental, na segunda etapa – podendo obrigar a substituir a reação por outra, por exemplo mudar um dos reagentes, o que significa voltar à primeira etapa (ver a seta curvilínea à direita da Figura 6).
- (ii) Na segunda etapa, para além de aspetos referentes a estequiometria da reação, são captados vários fatores decorrentes da sua termodinâmica e cinética, que determinam o processo global de ocorrência da reação, por exemplo, a influência das condições físicas, do solvente do meio, do catalisador usado, etc. Tais fatores decorrem da introdução no processo de materiais acessórios para além dos reagentes, que podem ser responsáveis pela formação de quantidades elevadas de resíduos, o que só é aferido na terceira etapa – valores excessivos de intensidade de massa eventualmente encontrados nesta podem obrigar a voltar atrás (seta curvilínea à esquerda da Figura 6), para diminuir a quantidade de materiais que originam esses resíduos.
- (iii) Aliás, o ponto de passagem da segunda para a terceira fase ao longo do trabalho laboratorial variará de caso para caso, dependendo da complexidade das operações que a síntese envolve, do conhecimento prévio e experiência que se tenha sobre o tipo de reações utilizadas, etc.
- (iv) A descrição anterior omite qualquer referência expressa ao isolamento e purificação do produto, que são quase sempre requeridas. Embora a sua elaboração possa variar, estas operações implicam frequentemente a introdução de materiais acessórios, que se traduzem em resíduos, aumentando a intensidade de massa (e o fator E).

Estas considerações mostram que o procedimento proposto está longe de ser linear, já que a sua realização implica em geral várias iterações – e, sobretudo, que exige a prática do pensamento circular da postura sistêmica para lidar com a complexidade que envolve.

Em suma, em face da sua natureza e limitações, o procedimento deve ser considerado como um utensílio a explorar quando se pretende aplicar métricas materiais no laboratório de síntese – não como uma ferramenta robusta em que se pode depositar a confiança absoluta esperada no racionalismo reducionista. Os potenciais utentes devem ter consciência das limitações resultantes da índole sistêmica do procedimento quando avançarem para a sua utilização – no entanto, apesar delas, a bateria proporciona um quadro geral de atuação útil para envolver a prática de métricas materiais em trabalho de síntese.

### Exemplos de aplicação

Para discutir como o procedimento proposto funciona na prática, na Tabela 3 apresentam-se os resultados de aplicação da bateria a um

conjunto de reações de síntese que foram otimizadas para aumentar a verdura, em trabalho de investigação de índole pedagógica realizado ou em curso, sobre a concepção de métricas de verdura, comparação de alternativas e exploração do seu uso.<sup>4,39-44</sup>

Embora o número de casos estudados seja ainda limitado e as sínteses envolvidas sejam simples, a análise da tabela permite uma visão global do alcance da bateria de métricas e uma avaliação da sua utilidade. Mais concretamente, mostra que as métricas eficiência de massa da reação e intensidade de massa são adequadas para aferir respetivamente a melhoria da verdura atômica e da verdura mássica, mostrando-se eficientes para atividades de otimização de reações de síntese. A comparação global dos valores da intensidade de massa para as sínteses inorgânicas e orgânicas confirma que estas últimas são frequentemente mais materializadas. Outro aspecto que ressalta é que quando os rendimentos são baixos, as métricas de verdura são pobres (casos do acetilacetato de ferro(III), processo 3 otimizado, em que o menor rendimento obtido prejudicou as métricas de verdura; e do 1-bromobutano, quando preparado a microescala) – o que evidencia a importância do rendimento na obtenção da verdura. No fundo, o rendimento é uma “métrica de verdura” poderosa, mas de tipo especial – de cumprimento necessário, mas não suficiente: como se referiu atrás, para se obter verdura o rendimento tem de ser elevado, mas um rendimento elevado não garante verdura.

Por outro lado, quando se faz a parcelação da intensidade de massa segundo as expressões (8) e (7)

$$MI = MI_{\text{REAGENTES}} + MI_{\text{SOLVENTES}} \quad (9)$$

$$MI = MI_{\text{REAÇÃO}} + MI_{\text{WORK-UP}} \quad (10)$$

verifica-se que, muito frequentemente, a contribuição da parcela referente ao work-up domina a métrica, normalmente devido ao uso de solventes nas purificações. A Tabela 4, referente à síntese da dibenzalacetona,<sup>41</sup> exemplifica esta situação, evidenciando as vantagens do uso de métricas parcelares de microverdura. As parcelações (9) e (10) são lidas respetivamente na vertical e horizontal da tabela. A avaliação da microverdura permite uma análise mais fina da materialização das componentes do processo de síntese para identificar onde se pode procurar aumentar a verdura com mais proveito.

### DIFERENÇA NAS AVALIAÇÕES DAS VERDURAS ATÔMICA E MÁSSICA

Nesta seção discute-se como a diferente natureza das duas componentes da verdura material, a verdura atômica e a verdura mássica, tem implicações quanto às respetivas avaliações: enquanto que para a verdura atômica, referente à incorporação no produto dos átomos dos reagentes, é exequível normalizar os valores obtidos, porque existe um limite superior bem definido para a verdura que permite a normalização, para a verdura mássica, respeitante à materialização global da reação, isso não é possível – porque não há qualquer valor limite teórico para o grau de materialização decorrente do uso de materiais auxiliares.

A seguir, começa-se por mostrar como, no caso da verdura atômica, a normalização da eficiência de massa da reação pelo respetivo valor máximo, dado pela economia atômica, permite a concepção de uma nova métrica que facilita a comparação da verdura atômica obtida na realização de reações de síntese em diferentes condições, por exemplo quando se fazem experiências sucessivas com vista à otimização da verdura. Depois, em face da impossibilidade de conceber uma métrica com o mesmo fundamento para a verdura mássica, discute-se a procura de um expediente *ad hoc* que permita a normalização da intensidade de massa – evidenciando-se as dificuldades de tal tarefa.

**Tabela 3.** Resultados de estudos com a bateria de métricas<sup>a</sup>

| Composto                                                                 | Procedimento <sup>b</sup> | Rendimento (%) | AE (%) | RME (%)      | MI (m/m)      | NVA (%) |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------|--------|--------------|---------------|---------|
| <b>Compostos inorgânicos</b>                                             |                           |                |        |              |               |         |
| <b>Aminocomplexo<sup>4</sup></b>                                         | P                         | 92,8 ± 1,6     | 77,3   | 43,0 ± 0,7   | 2,33 ± 0,04   | 55,6    |
| [Cu(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ](SO <sub>4</sub> ). H <sub>2</sub> O | O                         | 95,4 ± 1,7     |        | 72,7 ± 1,3   | 1,38 ± 0,02   | 94,0    |
| <b>Oxalato<sup>39</sup></b>                                              | P                         | 92,0 ± 1,9     | 44,52  | 33,0 ± 0,7   | 3,06 ± 0,06   | 74,1    |
| Fe(II)ox <sub>3</sub> .2 H <sub>2</sub> O                                | O <sub>1</sub>            | 93,6 ± 0,3     |        | 33,7 ± 0,1   | 3,30 ± 0,01   | 75,7    |
|                                                                          | O <sub>2</sub>            | 96,1 ± 0,2     |        | 34,54 ± 0,06 | 3,217 ± 0,006 | 77,6    |
|                                                                          | O <sub>3</sub>            | 97,5 ± 1,2     |        | 38,4 ± 0,5   | 2,96 ± 0,04   | 86,3    |
| <b>Acetilacetatos<sup>40</sup></b>                                       |                           |                |        |              |               |         |
| Fe(III)(acac) <sub>3</sub>                                               | A/P                       | 94,1 ± 1,5     | 61,89  | 45,1 ± 1,0   | 3,7 ± 0,1     | 72,9    |
|                                                                          | A/O                       | 94,6 ± 0,2     |        | 56,4 ± 0,2   | 3,29 ± 0,02   | 91,1    |
|                                                                          | B/P                       | 79,5 ± 0,8     | 64,87  | 30,8 ± 0,4   | 5,45 ± 0,07   | 47,5    |
|                                                                          | B/O                       | 48,0 ± 2,7     |        | 24,5 ± 1,4   | 7,7 ± 0,5     | 37,8    |
|                                                                          | C/P                       | 80,5 ± 0,1     | 61,89  | 49,3 ± 0,9   | 2,68 ± 0,05   | 79,7    |
| Mn(II)(acac) <sub>2</sub>                                                | P                         | 84,7 ± 3,8     | 63,58  | 40,5 ± 1,9   | 3,1 ± 0,1     | 63,7    |
|                                                                          | O                         | 85,8 ± 1,2     |        | 52,7 ± 0,7   | 2,54 ± 0,03   | 82,9    |
| Mg(acac) <sub>2</sub>                                                    | P                         | 86,1 ± 1,5     | 64,07  | 40,87 ± 0,7  | 3,09 ± 0,06   | 63,8    |
|                                                                          | O                         | 83,1 ± 0,3     |        | 51,5 ± 0,2   | 2,61 ± 0,01   | 80,4    |
| Ca(acac) <sub>2</sub>                                                    | P                         | 91,4 ± 1,8     | 86,86  | 55,0 ± 1,1   | 1,82 ± 0,04   | 63,3    |
|                                                                          | O                         | 87,8 ± 1,2     |        | 72,6 ± 1,0   | 1,37 ± 0,02   | 83,6    |
| <b>Compostos orgânicos</b>                                               |                           |                |        |              |               |         |
| <b>Dibenzalacetona<sup>41</sup></b>                                      | P/E1/Est                  | 47,4 ± 4,2     | 86,67  | 41,1 ± 3,7   | 163,9 ± 14,5  | 47,4    |
|                                                                          | P/E5/Est                  | 67,6 ± 3,9     |        | 58,6 ± 3,7   | 113,4 ± 6,8   | 67,6    |
|                                                                          | P/E25/Est                 | 79,4 ± 0,3     |        | 68,6 ± 0,3   | 96,6 ± 0,4    | 79,2    |
|                                                                          | P/E100/Est                | 87,8 ± 1,0     |        | 76,2 ± 0,9   | 87,1 ± 1,0    | 87,9    |
|                                                                          | E25/Exc 5%                | 81,7 ± 1,9     |        | 68,2 ± 1,6   | 94,0 ± 2,2    | 78,7    |
|                                                                          | E25/Exc 10%               | 83,9 ± 0,6     |        | 67,4 ± 0,5   | 91,6 ± 0,7    | 77,8    |
| <b>Acetato de 1-butilo<sup>42</sup></b>                                  | SA/TR(120)                | 69,5 ± 1,7     | 86,54  | 59,6 ± 1,4   | 2,32 ± 0,06   | 68,9    |
|                                                                          | CA/TR(120)                | 80,7 ± 1,1     |        | 69,3 ± 1,4   | 2,00 ± 0,04   | 80,1    |
| <b>1-Bromobutano<sup>43</sup></b>                                        | Ma                        | 76,9 ± 1,6     | 49,98  | 27,0 ± 0,6   | 7,0 ± 0,1     | 54,0    |
|                                                                          | Mi                        | 32,8 ± 0,5     |        | 11,5 ± 0,2   | 16,4 ± 0,3    | 23,0    |
| <b>4-Fenilfenol<sup>44</sup></b>                                         | TR(30)                    | 82,2 ± 2,2     | 49,78  | 43,7 ± 1,1   | 55,2 ± 1,5    | 87,8    |

<sup>a</sup>AE, Economia atômica; RME, Eficiência de massa da reação; MI, Intensidade de massa; NVA, Nível de verdura atômica. Os valores experimentais são apresentados como: média ± desvio padrão (no mínimo, 3 determinações). <sup>b</sup>P, Protocolo de literatura; O, Protocolo otimizado; A-C, Protocolos experimentais diferentes. Ex, Escala (x vezes). Est, Proporções estequiométricas; Exc x%, Excesso (x%). Ma, Macro; Mi, Micro. SA/CA, Sem/Com agitação. TR, Tempo de refluxo (minutos).

**Tabela 4.** Parcelização da intensidade de massa para a síntese da dibenzalacetona<sup>41</sup>

|                         | → Eq. (10): | MI <sub>REAÇÃO</sub> | + | MI <sub>WORK-UP</sub> | = | MI     |
|-------------------------|-------------|----------------------|---|-----------------------|---|--------|
| ↓ Eq. (9):              |             | Reação               |   | Work-up               |   | Global |
| MI <sub>REAGENTES</sub> | Reagentes   | 2,6                  |   | 0,0                   |   | 2,6    |
| +                       |             |                      |   |                       |   |        |
| MI <sub>SOLVENTES</sub> | Solventes   | 18,5                 |   | 75,5                  |   | 94,0   |
| =                       |             |                      |   |                       |   |        |
| MI                      | Total       | 21,1                 |   | 75,5                  |   | 96,6   |

### Nova métrica de “nível de verdura atômica”

A discussão realizada quanto à relação entre a economia atômica e a eficiência de massa da reação (RME < AE) e os valores coligidos na Tabela 3 sugeriram que o *nível de verdura atômica* atingido por uma reação (NVA), nas condições em que esta é realizada numa dada situação, pode ser avaliado pela razão entre a eficiência de massa da reação e a economia atômica, expressa em percentagem:

$$NVA = 100 [RME(\%)/AE(\%)] (\%) \quad (11)$$

Esta nova métrica varia idealmente entre 0 (se RME = 0%) e 100, mas o valor nulo é irreal, porque significaria que não se formava produto, e o valor 100 não é exatável, pois corresponde à situação muito rara em que RME = AE. Por isso, na prática, o seu intervalo de variação é mais limitado (ver os valores da métrica incluídos na última coluna da Tabela 3).

As vantagens da métrica de nível de verdura, que evidencia o fato de esta ser uma grandeza relativa, são duplas. Primeiro, proporciona um valor para a incorporação dos átomos dos reagentes no produto *normalizado com respeito ao máximo teórico* dado pela economia atômica – quando se procura otimizar a verdura atômica e se tem êxito, o valor deste nível (NVA) aumenta, sendo o seu aumento proporcional ao aumento relativo da verdura. Segundo, o fato de se tratar de uma métrica normalizada permite comparações mais fidedignas da verdura atômica entre diversas reações. Um exemplo: um aumento da eficiência de massa de reação (RME) de 40% para 50% significa um aumento diferente de verdura atômica para duas reações, uma com economia atômica (AE) de 60% e outra com 80%, mas se o mesmo incremento ocorrer para a métrica de nível de verdura atômica (NVA), o aumento da verdura é o mesmo em ambas as reações.

Os valores do nível de verdura atômica inseridos na última coluna

da Tabela 3 caem no intervalo de 23 a 94% e mostram também que, nas experiências que visam a melhoria da verdura, a nova métrica é mais sensível ao aumento desta que a eficiência de massa da reação.

Em suma, o nível de verdura atômica (NVA) é uma *métrica dinâmica*, cujo crescimento e aproximação ao valor de 100% em experiências de otimização de verdura de sínteses mostram os ganhos já obtidos – e a margem remanescente para obter mais verdura.

### Avaliação da verdura mássica

A verdura mássica, que avalia a materialização global da reação, é aferida pela intensidade de massa, para a qual não há qualquer limite superior que permita normalizar a métrica, cujo valor é ilimitado (o outro extremo do intervalo é a unidade, mas este limite inferior, correspondente ao caso em que toda a massa aportada à reação saíria no produto, não é espetável). A diferença entre as duas avaliações resulta da própria natureza do processo de síntese: as quantidades (número de átomos ou de mols) dos reagentes e do produto (e co-produtos) que intervêm na reação química estão condicionadas pela respetiva equação estequiométrica, que impõe relações entre elas. Em contraste, para os materiais suplementares requeridos para realizar a reação não há qualquer condicionalismo deste tipo, não sendo possível definir qualquer limite máximo teórico para o valor da intensidade de massa que delimite o respetivo intervalo de variação e permita uma normalização genuína.

Com inspiração na ideia base seguida por Sheldon na avaliação dos níveis de resíduos para os diversos tipos de compostos, feita a partir dos valores dos respetivos fatores E (valores <0,1 para os produtos petroquímicos, <1-5 para os produtos de base, 5-50 para os produtos de especialidade, e 25-100 para os produtos farmacêuticos),<sup>18</sup> pode-se conceber a realização de “normalizações” aproximadas da intensidade de massa por tipos de compostos, ou respectivas reações de síntese, usando como valor limite (máximo) da métrica, por exemplo, a média ou a mediana de valores de reações desse tipo, descritas na literatura com informação suficiente para o seu cálculo. No entanto, os casos em que a informação publicada permite obter valores são raros, o que limita para já a prática deste procedimento.

Por outro lado, um estudo recente feito com o objetivo de obter uma ideia da intensidade de massa aceitável para o fabrico de compostos farmacêuticos activos, tendo em consideração a respetiva complexidade molecular e o nível de procura de mercado, confirma as dificuldades da tarefa.<sup>45</sup> O estudo envolveu a análise de sínteses em escalamento, publicadas em 2012 na revista *Organic Process Research and Development*, que visa a divulgação de atividades de escalamento e desenvolvimento do processo – isto é, sínteses optimizadas, ou em optimização, em actividades de laboratório dirigidas à sua transferência para o fabrico industrial, não sendo portanto resultado de mera atividade de síntese académica sem preocupações de limitar o dispêndio de materiais. Foram usados resultados referentes à síntese de 14 compostos para o cálculo de valores da intensidade de massa e os valores obtidos caíram no intervalo 75-18.377, com a seguinte distribuição: 2 compostos com MI no intervalo 75-100; 6 no 200-500; 1 no 500-1000; 1 no intervalo > 1.000 (com MI = 18.377). Este último valor, referente à síntese do composto(–)-huperzine A,<sup>46</sup> pode ser considerado anómalo (outlier) – como a obtenção de um quilograma do produto implica a produção de 18,4 toneladas de resíduos, esta síntese pode ser designada como um “desastre ecológico”!<sup>47</sup> A sua exclusão da análise limita o intervalo de fatores E a 75-588, que mostra que as sínteses de compostos de química orgânica fina continuam a apresentar valores de intensidade de massa (ou fator E) muito elevados (pode dizer-se que Sheldon, quando referiu o valor fator E = 100 como limite superior da métrica para os produtos farmacêuticos,<sup>18</sup> foi otimista!). Mais relevante para a presente discussão,

porém, é que o estudo revelou sobretudo fraquezas na previsão e resultados pouco conclusivos quanto ao objetivo nele perseguido, o que mostra a dificuldade de definir um limite superior aceitável do intervalo de intensidades de massa.

Em suma, na situação atual, a limitada disponibilidade de dados quanto aos valores de intensidade de massa com que as sínteses são realizadas impede o cálculo de médias ou medianas fidedignas para grupos restritos de compostos, inviabilizando a obtenção de valores “normalizados” desta métrica. Assim, não se antevê possibilidade de divisar um expediente prático para eliminar a “assimetria” existente nas avaliações das verduras atômica e mássica.

### OBSERVAÇÕES SOBRE A NATUREZA SISTÊMICA DA QUÍMICA VERDE, DAS MÉTRICAS E DA DESMATERIALIZAÇÃO

A seguir discutem-se aspetos suplementares que emergiram na elaboração do artigo.

#### Desmaterialização e QV

A abordagem da desmaterialização das reações de síntese com base nos dois primeiros dos Doze Princípios apresentada neste artigo tem limitações – está longe de ser completa, já que a importância da desmaterialização na prática da QV é bastante maior, porque está implícita também em vários dos outros princípios. Na realidade, muitos dos avanços conseguidos pela QV envolvem a desmaterialização e, por isso, as interrelações desta com outros princípios são numerosas e variadas. Os seguintes exemplos ilustram relações óbvias, porque directas, mas a lista não pretende ser exaustiva. No Princípio 6 (Planificação para a eficiência energética), manejar menos matéria num processo industrial significa dispendir menos energia, quer no transporte dos materiais, quer em misturas, separações, etc. – assim, a desmaterialização promove o princípio. No Princípio 8 (Redução das derivatizações), a eliminação do uso de grupos protetores, e no Princípio 9 (Preferência por reações catalíticas), a eliminação de reagentes envolvidos em reações estequiométricas, excluídas no primeiro caso e preteridas a favor de catalíticas no segundo, proporcionam ambas a desmaterialização. No Princípio 11 (Análise para a prevenção da poluição em tempo real), o controlo do processo conseguido diminui a dispersão de matéria em poluentes e a produção de resíduos – a diminuição de perdas de matéria pelas duas vias suporta a desmaterialização. No princípio 5 (Uso mais seguro de solventes e substâncias auxiliares), uma melhor gestão de solventes, que permita a diminuição de volumes usados, a sua reciclagem, etc., significa uma contribuição para a desmaterialização, que pode ser muito importante. Estes exemplos mostram que as relações directas entre a desmaterialização e a QV são numerosas e podem ocorrer nos dois sentidos: em certos casos a desmaterialização promove os princípios, noutros são outras facetas da QV que proporcionam a desmaterialização. Em qualquer destes casos podem ser usadas métricas materiais (e outras) para aferir os ganhos de verdura obtidos por exploração destas relações, o que não tem sido feito tanto quanto se devia – em particular, a parcelação das métricas para este fim pode ser um campo a explorar com proveito.

Por outro lado, ocorrem também relações indirectas de alcance amplo e profundo, por exemplo, desmaterializar a química significa menores volumes de reatores e peças acessórias – isto é, permite dispendir menos materiais na construção do equipamento e instalações, promovendo a desmaterialização em nível destas (o que pode ser também conseguido por outras vias, já mais no domínio da engenharia química, por exemplo, intensificação do processo,<sup>48</sup> uso de microrreatores de fluxo,<sup>49</sup> etc).

Em suma, a QV e a desmaterialização estão profundamente interligadas, mais do que sugere a abordagem apresentada neste artigo, restrita aos dois primeiros princípios.

### Consequências da natureza sistêmica das reações químicas e sua metrificação

As métricas materiais podem ser obtidas por cálculos de vários tipos, que se enquadram fundamentalmente em duas linhas:

- (i) Por via teórica, por cálculos a partir das equações estequiométricas, admitindo hipóteses simplificadoras – esta via é fácil de concretizar, as métricas podem ser obtidas *a priori*, sem realizar trabalho experimental, mas o alcance da informação que proporcionam é limitado, já que esta se restringe à química (exclui as operações físicas) e se refere a situações ideais, não capturando as condições de execução real.
- (ii) Por via experimental, a partir de dados experimentais colhidos no laboratório, ou, mais fidedignamente, de valores históricos de parâmetros técnicos recolhidos na operação das instalações industriais (neste caso, porém, os registros são frequentemente escassos ou incompletos, o que limita as métricas que podem ser calculadas, podendo o cálculo requerer a postulação de valores não disponíveis para algumas grandezas, fixados por semelhança). Estes cálculos de métricas *a posteriori* permitem obter valores mais realísticos, que traduzem melhor a prática da química e evidenciam mais nitidamente os limites da desmaterialização que a QV permite atingir.

O conteúdo deste artigo mostra que ambos os tipos de cálculo têm um papel na metrificação de massa das reações de síntese, pelo que o importante é que os químicos sejam treinados a manejá-los em conjunto, como sucede na bateria proposta. Um campo ainda muito pouco explorado, mas que pode vir a facilitar este uso conjunto, é o estabelecimento das relações entre as métricas teóricas calculadas pela primeira via e as correspondentes métricas de base experimental formuladas pela segunda.<sup>38</sup>

Um problema também em aberto é o de procurar definir o nível de verdura material realisticamente atingível em química para os diversos tipos de reação, isto é, a gama de valores aceitáveis para as métricas experimentais, um aspecto raramente discutido na literatura (no entanto, ver a ref. 45, cujos resultados foram referidos atrás). Uma outra abordagem a este problema<sup>6,50</sup> é apresentada no Material Suplementar, mas como é baseada apenas em grandezas teóricas, o seu resultado não é realista. Provavelmente, em face da complexidade da química, este problema da padronização da aceitabilidade só poderá ser resolvido por “calibração empírica” da verdura com base em conjuntos de valores obtidos por acumulação de resultados experimentais de estudos de metrificação realizados com o objetivo intencional de otimizar a verdura para cada tipo de reações de síntese. No entanto, em face da diversidade das reações e vias de síntese, o nível da aceitabilidade provavelmente variará com o respetivo tipo – a meta prática de desmaterialização atingível num tipo de reação pode ser demasiado exigente para outro.

As limitações anteriores têm a ver, em grande parte, com a natureza sistêmica das reações químicas e da sua metrificação, um aspecto ainda só abordado incipientemente e que merece ser objeto de investigação futura – o estudo das métricas da QV (em geral, não apenas das materiais) está longe de estar completado e constitui atualmente um campo de investigação ativo. A situação não é inesperada: como a QV está ainda em construção, não houve oportunidade quer para se atingir uma sistematização eficaz das métricas, quer para se avaliar cabal e comparativamente as suas características em situações diversificadas – e, portanto, para se definir por convenção as que se devem utilizar. Também como consequência da complexidade

sistêmica, a literatura sobre métricas, por vezes, é confusa e inclui outras métricas além das consideradas neste artigo, que parecem não ter ganho aceitação.<sup>5,6</sup>

Lateralmente, é interessante referir que a complexidade da química se manifesta na avaliação de outras grandezas de índole clássica – um exemplo é a recente polémica sobre as métricas cinéticas utilizadas na comparação da eficácia de catalisadores.<sup>51</sup>

### QV, métricas de verdura e informação

No fundo, QV significa química realizada com requisitos de mais informação do que era tradicional, o que aliás se enquadra na presente “era (ou sociedade) da informação” – as métricas de verdura são ferramentas que ajudam a aportar essa informação (multidimensional) sobre aspectos relevantes tradicionalmente ignorados, especialmente sobre as interrelações entre a química e o seu invólucro ambiental (requisitos de recursos naturais, impactos ambientais negativos, etc.). Esta situação traduz a relevância da informação como um pilar do “funcionamento” na realização das reações químicas, a par da matéria e energia, como em qualquer outro sistema – essa relevância é afinal uma consequência da natureza sistêmica das reações.

A metrificação da desmaterialização das reações pelas métricas materiais tratada neste artigo é apenas uma das componentes da metrificação da verdura perseguida pela QV – o requisito de ampla informação envolve outras componentes, referentes aos impactos ambientais e sobre a saúde humana dos produtos químicos e seu fabrico, para as quais têm sido desenvolvidas numerosas métricas específicas.<sup>3,5</sup> Em face da complexidade da metrificação e do volume de informação em jogo, em alternativa a baterias de métricas individualizadas de natureza reducionista, podem usar-se métricas holísticas, concebidas de raiz com base numa postura sistêmica,<sup>4,36,39,40</sup> mais eficazes para a transmissão da informação, embora a sua concepção não seja isenta de problemas.

### CONCLUSÃO FINAL

A metrificação de sistemas complexos como são as reações e vias de síntese é uma tarefa de natureza sistêmica, cuja concretização depende quer do sistema com que se está a trabalhar (composto a obter, tipo de reações que podem ser usadas na síntese, etc.), quer dos respetivos objetivos (funções do composto, pureza requerida, etc.), pelo que varia de caso para caso. A avaliação da verdura das reações químicas tem sido feita por meio de uma grande variedade de métricas, concebidas por diversos autores em diferentes contextos. Esta situação, embora tenha vindo a causar dificuldades e até confusões, é praticamente inevitável porque é uma consequência de a metrificação ser complexa por a realização das reações químicas ser, ela própria, uma atividade complexa.

Neste artigo, tratou-se da componente da metrificação de verdura referente à utilização da matéria nas reações químicas, dirigida a maximizar a verdura material, que engloba a verdura atômica e a verdura mássica – estas duas componentes da verdura material requerem métricas diferentes, que implicam avaliações de tipos diferentes. Em particular, só a da verdura atômica pode ser normalizada para permitir maior fidedignidade de comparações. As métricas materiais aferem o grau de cumprimento dos Princípios 1 (Prevenção de resíduos) e 2 (Economia atômica), que determinam a extensão da desmaterialização – sendo por isso ferramentas importantes para realizar o avanço da desmaterialização da química, afinal um dos objetivos fulcrais da QV, cujo cumprimento é essencial para o avanço no Desenvolvimento Sustentável.

A bateria de métricas proposta para aferir a verdura das reações de síntese proporciona uma avaliação holística do nível da sua verdura

material. Como as métricas são hierarquizadas, o sistema é eficaz para realizar metrificações sucessivas em experiências de otimização iterativa da verificação de sínteses que envolvem o uso repetitivo das métricas (subida e descida de nível). No entanto, a apresentação do procedimento para a utilizar foi algo reducionista e este apresenta limitações quanto ao cabal cumprimento do fim em vista, que pode até não ser atingido – pelo que desde já se sugere que seja usado com cautela e sentido crítico.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

Está disponível em <http://quimicanova.s bq.org.br>, na forma de arquivo PDF, com acesso livre. Inclui: dedução da expressão que relaciona o fator E e a intensidade de massa; análise da definição de verificação aceitável a partir da relação entre AE e fator  $E_{MW}$ ; e Glossário de termos sobre verificação química e respectivas métricas materiais.

## REFERÊNCIAS

- Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C.; *Green Chem. Lett. Rev.* **2013**, 6, 1.
- Machado, A. A. S. C.; *Boletim SPQ* **2007**, 107, 47.
- Allen, D. T.; Shonnard, D. R.; *Green Engineering – Environmentally Conscious Design of Chemical Processes*, Prentice-Hall: New Jersey, 2002, p. 201-202.
- Ribeiro, M. G. T. C.; Costa, D. A.; Machado, A. A. S. C.; *Quim. Nova* **2010**, 33, 759.
- Green Chemistry Metrics: Measuring and Monitoring Sustainable Processes*; Lapkin, A.; Constable, D. J. C., eds.; Wiley: Oxford, 2009.
- Calvo-Flores, F. G.; *ChemSusChem* **2009**, 2, 905.
- Jiménez-González, C.; Constable, D. J. C.; Ponder, C. S.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1485.
- Steinberger, J. K.; Krausmann, F.; *Env. Sci. Technol.* **2011**, 45, 1169; Allwood, J. M.; Ashby, M. F.; Gutowski, T. G.; Worrel, E.; *Resour., Conserv. Recycl.* **2011**, 55, 362.
- Ausubel, J. H.; Waggoner, P. E.; *PNAS* **2008**, 105, 12774; von der Voet, E.; van Oers, L.; Nikolic, I.; *J. Ind. Ecol.* **2005**, 8, 121.
- DeSimone, L.D.; Popoff, F.; *Eco-Efficiency – The Business Link to Sustainable Development*, MIT Press: Cambridge US, 1997; WBDS (World Business Council for Sustainable Development), *Eco-efficiency: Creating More Value with Less Impact*, WBDS, 2000. O conceito de ecoeficiência foi divulgado em 1992 no livro: Schmidheiny, S.; *Changing Course – A Global Business Perspective on Development and the Environment*, MIT Press, Cambridge US, 1992; na mesma altura, o conceito foi adotado pela economia empresarial: BCDS (Business Council for Sustainable Development), *Getting Eco-efficient – Workshop Report*, BCDS, 1993.
- Este assunto foi discutido em diversos artigos de um número especial sobre ecoeficiência do *J. Ind. Ecol.* (**2005**, 9(4)), especialmente os seguintes: Ehrenfeld, J. R.; *J. Ind. Ecol.* **2005**, 9, 6; Kuosmanen, T.; *J. Ind. Ecol.* **2005**, 9, 15; Huppes, G.; Ishikawa, M.; *J. Ind. Ecol.* **2005**, 9, 25.
- Lifset, R.; *J. Ind. Ecol.* **2011**, 15, 639. Este artigo (editorial) introduz uma série de opiniões por praticantes da ecoeficiência sobre as linhas de desenvolvimento da Ecologia Industrial e o papel da ecoeficiência no âmbito desta: Huppes, G.; Ishikawa, M., eds., *Visions for Industrial Ecology*, *J. Ind. Ecol.* **2011**, 15, 641.
- Machado, A. A. S. C.; *Quim. Nova* **2011**, 34, 1291; Machado, A. A. S. C.; *Quim. Nova* **2011**, 34, 1862.
- Anastas, P. T.; Warner, J.C.; *Green Chemistry – Theory and Practice*, Oxford U. P.: Oxford, 1998, p. 29-55.
- Para uma discussão detalhada deste tema e bibliografia, ver: Machado, A. A. S. C.; *Quim. Nova* **2011**, 34, 535.
- Çengel, Y. A.; Boles, M. A.; *Thermodynamics – An Engineering Approach*, 4ª ed., McGraw-Hill: Boston, 2002, Cap. 7, p. 391-437.
- White, A. A.; Platz, M. S.; Aruguete, D. M.; Jones, S. L.; Madsen, L. D.; Wesson, R. D.; *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2013**, 1, 871.
- Sheldon, R. A.; *Chem. Ind. (London)*, **1992**, 903; Sheldon, R. A.; *CHEMTEC*, **1994**, 24, 38. Informação interessante sobre o processo de gênese do fator E descrito pelo seu inventor é incluída em: Sheldon, R. A.; *Green Chem.* **2007**, 9, 1273.
- Andraos, J.; *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, 9, 149.
- Curzons, A. D.; Constable, D. J. C.; Mortimer, D. N.; Cunningham, V. L.; *Green Chem.* **2001**, 3, 1.
- Constable, D. J. C.; Curzons, A. D.; Cunningham, V. L.; *Green Chem.* **2002**, 4, 521.
- A utilização atômica foi designada por Sheldon também como *selectividade atômica*, ver: Sheldon, R. A.; *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, 68, 381; e como *eficiência atômica*, ver: Sheldon, R. A.; *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1233.
- Trost, B. M.; *Science* **1991**, 254, 1471; Trost, B. M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 259-281.
- Doxsee, K. M.; Hutchison, J. E.; *Green Organic Chemistry: Strategies, Tools and Laboratory Experiments*, Thomson: Singapura, 2004, Cap. 8, p. 89-92.
- 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.
- Schwartz, J.; Beloff, B.; Beaver, E.; *Chem. Eng. Progr.* **2002**, 98, 58; Sikdar, S. K.; *Env. Qual. Manag.* **2006**, 15, 41.
- Sustainable Development Working Group, Institution of Chemical Engineers (IChemE), *The Sustainability Metrics – Sustainable Development Progress Metrics Recommended for Use in the Process Industries*, IChemE, 2002; Azapagic, A.; Perdan, S.; *Trans. IChemE* **2000**, 78B, 243.
- A filosofia da utilização da intensidade de massa na indústria farmacêutica, é discutida comparativamente com a do fator E e da economia atômica em: Jimenez-Gonzalez, C.; Ponder, C. S.; Broxterman, Q. R.; Manley, J. B.; *Org. Process Res. Dev.* **2011**, 15, 912.
- Steinbach, A.; Winkenbach, R.; *Chem. Eng.* **2000**, Abril, 94.
- Graedel, T. E.; *Pure Appl. Chem.* **2002**, 73, 1243.
- Lapkin, A. A.; Voutchkova, A.; Anastas, P.; *Comput. Chem. Eng.* **2011**, 50, 1027.
- Machado, A. A. S. C.; *Green Chemistry Education: Towards a Systems Thinking Approach*, Lição Plenária apresentada na 4ª International IUPAC Conference on Green Chemistry, Foz do Iguaçu, Brasil, 2012.
- Office of Industrial Technologies, *Energy and Environment Profile for the US Chemical Industry*, US Department of Energy, 2000; Kim, S.; Overcash, M.; *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2003**, 78, 995.
- Winterton, N.; *Green Chem.* **2001**, 3, G73; Machado, A. A. S. C.; *Quim. Nova* **2012**, 35, 1250.
- Committee on Metrics for Global Change Research, US National Research Council, *Thinking Strategically – The Appropriate Use of Metrics for the Climate Change Science Program*, NAP: Washington, 2005.
- Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C.; *Quim. Nova* **2012**, 35, 1879; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C.; *J. Chem. Ed.* **2013**, 90, 432.
- Custance, J.; Hillier, H.; *J. R. Statistic. Soc.* **1998**, 161A, 281; S/ autor; *J. R. Statistic. Soc.* **1998**, 161A, 303.
- A influência do excesso de reagentes e do rendimento nas métricas de massa é complexa, como se mostrou na ref. 1, em que se apresentam gráficos de variação Métrica=f(excesso, rendimento), sendo Métrica = RME ou MI, para alguns exemplos (sem esgotar o tema).
- Ribeiro, M. G. T. C.; Costa, D. A.; Machado, A. A. S. C.; *Green Chem. Lett. Rev.* **2010**, 3, 149.

40. Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C.; *J. Chem. Ed.* **2011**, 88, 947.
41. Costa, D. A.; *Métricas de Avaliação da Química Verde – Aplicação no Ensino Secundário*, Tese de Doutoramento, Faculdade de Ciências do Porto, 2012, acessível em: <http://educa.fc.up.pt/ficheiros/investigacao/61/VER%20TESE%20de%20%20Dominique%20A.%20Costa%20.pdf>; Costa, D. A.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C.; *A importância do “work-up” para a veracidade de sínteses*, *Actas do XVIII Encontro Luso-Galego de Química*, Vila Real, Portugal, 2012, Comunicação 203; *idem*; artigo em preparação.
42. Borges, M. J.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C.; *Novas Métricas Laboratoriais de Veracidade de Sínteses: Energia e Tempo*, *Actas do XVIII Encontro Luso-Galego de Química*, Vila Real, Portugal, 2012, Comunicação 209; *idem*; artigo em preparação.
43. Duarte, R. C. C.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C.; trabalho não publicado.
44. Fernandes, M. S.; Ribeiro, M. G. T. C.; Machado, A. A. S. C.; trabalho não publicado.
45. Kjell, D. P.; Watson, I. A.; Wolfe, C. N.; Spitler, J. T.; *Org. Proc. Res. Dev.* **2013**, 17, 169.
46. A síntese otimizada do composto (Tudhope, S. R.; Bellamy, J. A.; Ball, A.; Rajasekar, D.; Azadi-Ardakani, M.; Meera, H. S.; Gnadaeppam, J. M.; Saiganesh, R.; Gibson, F.; He, L.; Behrens, C. H.; Underiner, G.; Marfurt, J.; Favre, N.; *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, 16, 635) envolve 9 etapas (mais precisamente, 11 passos dos quais 3 foram telescopados), quatro das quais com rendimentos inferiores a 50% (o rendimento obtido na última etapa foi apenas 40%). O rendimento global, incluindo uma recristalização do produto final, foi da ordem de 1%, o que explica, em parte, o valor muito elevado da intensidade de massa.
47. A designação é apresentada a propósito da síntese de oligossacarídeos por via química na p. 38 de: Meyer, H-P.; Werbitzky, O.; *How Green can the Industry Become with Biotechnology?*; Tao, J.; Kazlauskas, R., eds.; *Biocatalysis for Green Chemistry and Chemical Process Development*, Wiley: New Jersey, 2011, Cap 2, p. 23-43.
48. Boodhoo, K.; Harvey, A., eds.; *Process Intensification for Green Chemistry*; Wiley: Chichester, 2013; Hessell, V.; *Chem. Eng. Technol.* **2009**, 32, 1655; Charpentier, J-C.; *Chem. Eng. Technol.* **2005**, 28, 255.
49. Newman, S. G.; Jensen, K. F.; *Green Chem.* **2013**, 13, 1456; Wiles, C.; Watts, P.; *Green Chem.* **2012**, 14, 38; Ley, S. L.; *Chem. Record* **2012**, 12, 378; Wirth, T., ed.; *Micro-reactors in Organic Synthesis and Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.
50. Andraos, J.; *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, 9, 404.
51. Kozuch, S.; Martin, J. M. L.; *ACS Catal.* **2012**, 2, 2787. Lente, G.; *ACS Catal.* **2013**, 3, 381; Kozuch, S.; *ACS Catal.* **2013**, 3, 380.