

Estudo bibliométrico e análise de patentes acerca da produção de ácidos carboxílicos e álcoois a partir de açúcares

Parte 1: ácidos carboxílicos

Glycolysis
↓
pyruvic acid

acetyl-CoA + CoA-SH → citric acid + H₂O
citric acid synthase

citric acid → cis-aconitic acid
aconitase

citric acid → isocitric acid
isocitric acid dehydrogenase
NAD⁺ → NADH + H⁺ + CO₂

isocitric acid → α-ketoglutaric acid
α-ketoglutaric acid dehydrogenase
NAD⁺ → NADH + H⁺ + CO₂

α-ketoglutaric acid → succinic acid
succinic acid dehydrogenase
FADH → FADH₂

succinic acid → fumaric acid
fumaric acid dehydrogenase
NAD⁺ → NADH + H⁺

fumaric acid → L-malic acid
fumarase
H₂O

L-malic acid → malic acid
malic acid dehydrogenase
NAD⁺ → NADH + H⁺

malic acid → oxaloacetic acid
oxaloacetic acid

oxaloacetic acid + acetyl-CoA → citric acid + CoA-SH
citric acid synthase

Embrapa

**Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
Embrapa Agroenergia
Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento**

DOCUMENTOS 36

Estudo bibliométrico e análise de patentes acerca da produção de ácidos carboxílicos e álcoois a partir de açúcares

Parte 1: ácidos carboxílicos

*Melissa Braga
Priscila Mendes Ferreira
Cecília Lima Lopes
Douglas de Lima Belém
João Ricardo Moreira de Almeida*

Exemplares desta publicação podem ser adquiridos na:

Embrapa Agroenergia
Parque Estação Biológica (PqEB), s/nº
Ed. Embrapa Agroenergia
Caixa Postal 40315
CEP 70770-901, Brasília, DF
Fone: +55 (61) 3448-1581
Fax: +55 (61) 3448-1589
www.embrapa.br/agroenergia
www.embrapa.br/fale-conosco/sac/

Comitê Local de Publicações
da Embrapa Agroenergia

Presidente
Patrícia Verardi Abdelnur

Secretária-Executiva
Lorena Costa Garcia Calsing

Membros
Adilson Kenji Kobayashi
André Pereira Leão
Dasciana de Sousa Rodrigues
Emerson Léo Schultz
Felipe Brandão de Paiva Carvalho
Thais Fabiana Chan Salum
Wesley Gabriel de Oliveira Leal

Supervisão editorial e revisão de texto
Luciane Chedid Melo Borges

Normalização bibliográfica
Iara Del Fiaco Rocha

Projeto gráfico da coleção
Carlos Eduardo Felice Barbeiro

Editoração eletrônica
Maria Goreti Braga dos Santos

Ilustração da capa
Carolina Roberte de Oliveira

1ª edição
Publicação digital (2021)

Todos os direitos reservados

A reprodução não autorizada desta publicação, no todo ou em parte, constitui violação dos direitos autorais (Lei nº 9.610).

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Embrapa, Secretaria-Geral

Estudo bibliométrico e análise de patentes acerca da produção de ácidos carboxílicos e álcoois a partir de açúcares : parte 1 : ácidos carboxílicos / Melissa Braga ... [et al.]. – Brasília, DF : Embrapa Agroenergia, 2021.

PDF (93 p.) : il. color. -- (Documentos / Embrapa Agroenergia, ISSN 2177-4439 ; 36)

1. Recurso energético. 2. Biomassa. 3. Energia química. I. Braga, Melissa. II. Ferreira, Priscila Mendes. III. Lopes, Cecília Lima. IV. Belém, Douglas de Lima. V. Almeida, João Ricardo Moreira de. VI. Série. VII. Embrapa Agroenergia.

CDD 662.65

Autores

Melissa Braga

Química, mestre em Físico-química, analista da Embrapa Agroenergia, Brasília, DF.

Priscila Mendes Ferreira

Bióloga, graduada em Ciências Biológicas, colaboradora da Embrapa Agroenergia, Brasília, DF.

Cecília Lima Lopes

Bióloga, graduada em Ciências Biológicas, colaboradora da Embrapa Agroenergia, Brasília, DF.

Douglas de Lima Belém

Graduando em Gestão do Agronegócio, estagiário da Embrapa Agroenergia, Brasília, DF.

João Ricardo Moreira de Almeida

Biólogo, doutor em Microbiologia Aplicada, pesquisador da Embrapa Agroenergia, Brasília, DF.

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF), sob o número de concessão 236/2019.

Apresentação

Desde a estruturação do Setor de Prospecção e Avaliação de Tecnologias (SPAT) da Embrapa Agroenergia em 2011, estudos de monitoramento tecnológico são realizados para subsidiar a equipe técnica durante a elaboração e condução dos projetos de pesquisa. Esses estudos se valem da expertise da equipe do setor em análises qualitativas e quantitativas de documentos de patentes e publicações científicas, buscando identificar de forma criteriosa e sistematizada tendências e desafios para os diferentes temas de atuação da Embrapa Agroenergia.

Em 2017, com a criação do Observatório de Tendências da Unidade, esses esforços de prospecção tecnológica voltaram-se para os seguintes macrotemas de plataformas industriais: açúcares C5/C6, óleos, lignina, algas, biogás e bio-óleo/Syngas. Esta publicação é o primeiro produto desse trabalho do SPAT e trata da plataforma industrial de açúcares C5/C6, mais especificamente sobre as principais classes de produtos derivados dessas matérias-primas: os ácidos carboxílicos e álcoois.

Por meio deste estudo, compartilhamos com a sociedade não só informação de qualidade acerca de produtos renováveis, mas também uma das principais ferramentas de prospecção tecnológica usada para pautar as discussões estratégicas na Embrapa Agroenergia. Esperamos, assim, poder contribuir para a disseminação desse conhecimento acumulado ao longo desses 10 anos. Boa leitura!

Alexandre Alonso Alves
Chefe-Geral da Embrapa Agroenergia

Sumário

Introdução.....	11
Referencial teórico.....	12
Objetivo geral	15
Parte 1: ácidos carboxílicos.....	15
Aspectos gerais.....	15
Método de pesquisa	17
Levantamento bibliográfico dos ácidos carboxílicos passíveis de obtenção a partir de fontes renováveis	17
Classificação dos ácidos carboxílicos	17
Levantamento de informações de mercado: preço, volume e mercado global.....	19
Levantamento das movimentações financeiras associadas aos ácidos carboxílicos	20
Busca, quantificação e análise de informações técnico-científicas associadas aos ácidos na literatura	20
Avaliação da evolução das áreas tecnológicas por meio de análise da Classificação Internacional de Patentes	20
Resultados e discussão	22

Os ácidos e rotas associadas	22
Os ácidos e suas classes.....	24
Quantificação das publicações associadas aos ácidos carboxílicos .	56
Áreas tecnológicas de concentração dos ácidos da Classe 3	66
Considerações Finais	84
Referências	85

Introdução

Nos últimos anos, passos significativos foram dados rumo à bioeconomia (economia de base biológica). Os tratados internacionais para a redução da emissão de carbono, a busca pela autossuficiência energética, a crescente demanda por alimentos e a limitação de recursos não renováveis têm impulsionado a indústria no desenvolvimento de alternativas sustentáveis, renováveis e limpas, pautadas na inovação e no conhecimento biotecnológico (German, 2012; Philp, 2014; Ewing, 2015; From..., 2015; Roesler, 2017; OECD, 2018).

Um fluxo de inovações em curso lança as bases de uma indústria integrada de utilização da biomassa, que vai além da produção dos conhecidos biocombustíveis, e com boas perspectivas de oferecer rotas para a substituição de matérias-primas fósseis por renováveis, além da introdução de novos produtos químicos (Coutinho; Bomtempo, 2011).

A viabilização dessa indústria requer a integração de forma eficiente e de ampla escala da produção de biocombustíveis, energia e produtos químicos, em um conceito análogo ao utilizado pelas refinarias de petróleo, porém partindo de biomassas como matéria-prima – a biorrefinaria (ClémentL-Larosière et al., 2015).

Por um lado, o Brasil encontra-se em situação vantajosa em razão da disponibilidade de terra, água e luz e da posição de liderança na produção de vários produtos agrícolas. Ademais, o País é pioneiro na criação de uma indústria de biocombustíveis sustentáveis, tornando-se referência mundial na produção de etanol a partir de cana-de-açúcar e no aproveitamento de resíduos dessa cadeia para geração de energia (Nattrass et al., 2016). Por outro lado, o Brasil depende muito de conhecimentos e tecnologias importados, o que não mitiga a dependência de insumos externos para a transformação da biomassa abundante no País.

A transformação da biomassa pode resultar numa grande quantidade de produtos capazes de substituir ou complementar os petroquímicos, bem como criar novas oportunidades de negócio. No entanto, barreiras técnicas e econômicas devem ser superadas visando à evolução da maturidade de tecnologias, antes de serem exploradas industrialmente.

Em se tratando de substitutos diretos dos petroquímicos, o baixo custo é um pré-requisito essencial para que esses produtos de base biológica sejam considerados materiais de partida (Almeida et al., 2012). Entretanto, especialistas preveem que os esforços de pesquisa em andamento culminarão em novos produtos, que não concorrerão diretamente com os petroquímicos, com propriedades diferenciadas, os quais poderão gerar novos mercados, aumentando assim a atratividade de mercado dos produtos e processos renováveis (Vaz Junior, 2017).

Diante desse cenário emergente na economia global, torna-se pertinente investigar o contexto técnico e econômico da produção dos produtos químicos de base biológica, incluindo os processos ou plataformas mais viáveis em curso bem como as perspectivas de aplicação desses produtos.

Referencial teórico

A biomassa, por definição, é todo e qualquer material produzido pelo crescimento de microrganismos, plantas e animais (IUPAC, 2019). Trata-se de insumo importante para a sobrevivência humana, sobretudo para a alimentação da população global. Com a perspectiva do aumento populacional e a diminuição de áreas agricultáveis, a biomassa tende a ser mais escassa e valiosa. Diante da necessidade de matérias-primas renováveis que não concorram com alimentos, a biomassa lignocelulósica residual apresenta-se como uma alternativa vantajosa de agregação de valor aos resíduos e coprodutos da agroindústria.

Essa matéria-prima lignocelulósica é composta basicamente de três componentes: celulose, hemicelulose e lignina. O principal componente é a celulose (40% a 65%), um polímero linear de glicose, constituído de partes com estrutura cristalina e partes com estrutura amorfa. Já a hemicelulose (25% a 35%) é um polímero amorfo e heterogeneamente ramificado de pentoses e hexoses, como xilose, arabinose, manose, galactose e glicose. Por fim, a lignina é um polímero amorfo e altamente ramificado de unidades de fenilpropano, que pode estar presente na biomassa em quantidades mássicas variando entre 10% e 25% (Meijnen, 2010).

Do ponto de vista químico, a conversão dos componentes da biomassa lignocelulósica residual, atualmente utilizada para fins menos nobres como queima e reposição de nutrientes do solo, podem ser fonte de mais de 200 produtos com aplicações industriais e comerciais (Isikgor; Becer, 2015). A viabilidade de um processo de conversão dessa biomassa lignocelulósica em outros produtos, entretanto, depende do preço da biomassa e do grau de modificações químicas pelas quais ela deverá passar até chegar ao produto-alvo (Gallo; Trapp, 2017).

Embora uma combinação de tecnologias de conversão (mecânica, termoquímica, biológica ou química) esteja disponível para processar essa matéria-prima potencial, os desafios são grandes. Desponta a necessidade de integração dos processos associados à biomassa (colheita, logística, armazenamento), pré-tratamento e conversão, e produtos de maior valor agregado e de interesse econômico (Star-Colibri, 2011).

A literatura científica propõe uma relação extensa de compostos que podem ser obtidos a partir de matérias-primas renováveis. Entre as publicações, destaca-se o relatório do Departamento de Energia dos Estados Unidos, publicado em 2004, que foi uma das iniciativas pioneiras em termos de análise do potencial desses compostos como intermediários da indústria química (Werpy; Petersen, 2004).

Várias outras análises no contexto de energia e compostos químicos renováveis surgiram a partir de então, publicadas em outros momentos, analisando os mesmos ou outros produtos de base biológica e os respectivos processos produtivos (Werpy; Petersen, 2004; Patel et al., 2006; Conway, 2008; Bozell; Petersen, 2010; Bridgwater et al., 2010; De Jong et al., 2012, 2020; Bain & Company, 2014; From..., 2015; Bidy et al., 2016; Lbnet, 2017).

Entre as classes de substâncias mais recorrentes como produtos da conversão da biomassa, estão os ácidos carboxílicos e os álcoois de cadeia curta. Juntos, esses produtos, somam dois terços dos compostos mais citados nos estudos supramencionados, conforme apresentado na Figura 1.

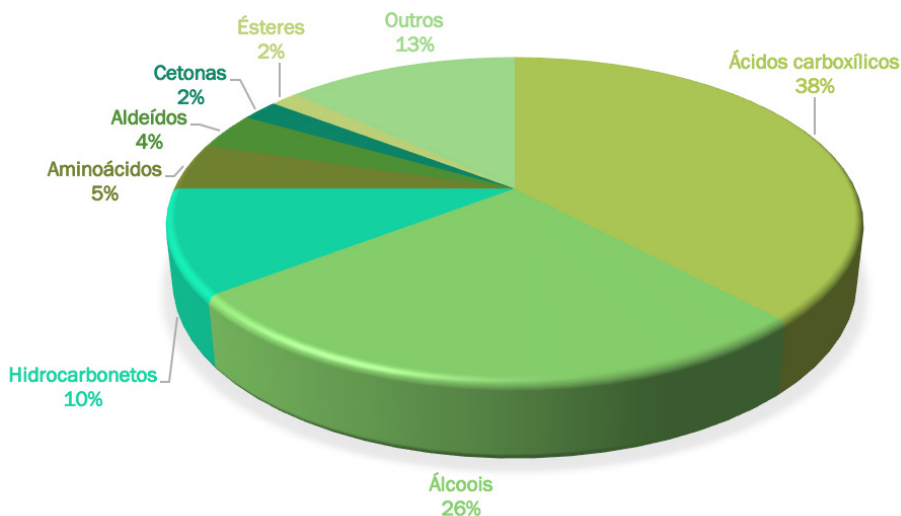


Figura 1. Distribuição em termos de funções orgânicas dos produtos químicos identificados nos estudos de órgãos ou instituições relacionados ao tema de bioeconomia.

Quanto ao estágio de maturidade tecnológica desses produtos, as informações recuperadas diretamente da fonte (sítio eletrônico das empresas) e os documentos científicos que tratam do assunto não são precisos quanto à fase de desenvolvimento, o que dificulta o ateste da real situação de desenvolvimento desses compostos. Entretanto, há o envolvimento de muitas empresas, entre elas multinacionais tradicionais da área de petroquímica, como Basf, Arkema, Nippon Shokubai, Novomer, no desenvolvimento desses produtos, por meio de rotas químicas ou bioquímicas.

Em termos de mercado, estima-se que os álcoois possam atingir US\$ 12,5 bilhões em 2026, registrando uma taxa de crescimento anual de 5,7% entre 2018 e 2026 (Marketsandmarkets, 2017). Para os ácidos carboxílicos, espera-se atingir o valor de US\$ 11,8 bilhões até 2022, com taxa de crescimento anual de 5,48% (Marketsandmarkets, 2017). Diante da relevância dessas duas classes de compostos no âmbito da bioeconomia, este trabalho analisa o contexto da produção renovável de ácidos carboxílicos, por meio da bibliometria e análise de patentes. Para melhor explorar as particularidades

de cada um deles, os resultados serão apresentados em duas partes, a saber: a Parte 1 trata dos aspectos relacionados aos ácidos carboxílicos e a Parte 2, dos álcoois, apresenta e discute os compostos desses grupos passíveis de produção por meio da conversão de açúcares obtidos e isolados de fontes renováveis de matéria-prima.

Dada a grande diversidade de mono, oligo e polissacarídeos que podem atuar como precursores desses produtos, como delimitação do escopo do estudo, serão abordados os seguintes precursores: glicose e xilose. Essa escolha é amparada na abundância desses monossacarídeos na biomassa lignocelulósica, na forma dos polímeros de celulose e hemicelulose.

Os produtos, ácidos orgânicos e álcoois com cadeias curtas (C1 a C6), por sua vez, também podem possuir uma grande diversidade de estruturas, a depender do grau e tipo de transformação à qual o sacarídeo de partida é submetido. Alguns desses compostos, entretanto, são mais recorrentes na literatura científica, com o interesse justificado pela alta demanda, seja para o consumo direto ou para a indústria de transformação. Sendo assim, esses compostos serão alvo das Partes 1 e 2 dos estudos bibliométricos relatados.

Objetivo geral

Determinar, com o uso de ferramentas bibliométricas, o cenário tecnológico atual da produção de ácidos carboxílicos (Parte 1) e álcoois (Parte 2), a partir da biomassa lignocelulósica, bem como avaliar o cenário mercadológico dos produtos em questão.

Parte 1: ácidos carboxílicos

Aspectos gerais

Ácidos carboxílicos são compostos orgânicos cujas estruturas contêm uma ou mais carboxilas (-COOH). Tratam-se de substâncias polares, que formam ligações de hidrogênio entre si e com moléculas de água. Como resultado, possuem alta solubilidade em água e elevado ponto de ebulição. Apesar

disso, os compostos com cadeias carbônicas de 1 a 7 carbonos também são chamados de ácidos “graxos voláteis”, devido a sua alta pressão de vapor, quando comparados com ácidos de cadeias carbônicas maiores (Murali et al., 2017).

Tratam-se de substâncias comumente encontradas na indústria alimentícia, como, por exemplo, os ácidos acético, cítrico e láctico. Os maiores volumes e variedades, entretanto, estão concentrados na indústria química, em que se destacam como intermediários de polímeros e fármacos (por ex. ácidos acrílico, adípico, acético).

A característica de intermediário reside na carboxila terminal passível de sofrer reações de redução, aminação, esterificação, neutralização, etc., conforme ilustrado na Figura 2. A reatividade, entretanto, depende do tamanho da cadeia carbônica, do número de carboxilas, da presença de insaturações e de outras funções orgânicas na cadeia. Os álcoois, amidas, ésteres e sais resultantes dessas reações possuem uso amplo em vários segmentos industriais, destacadamente na indústria de polímeros.

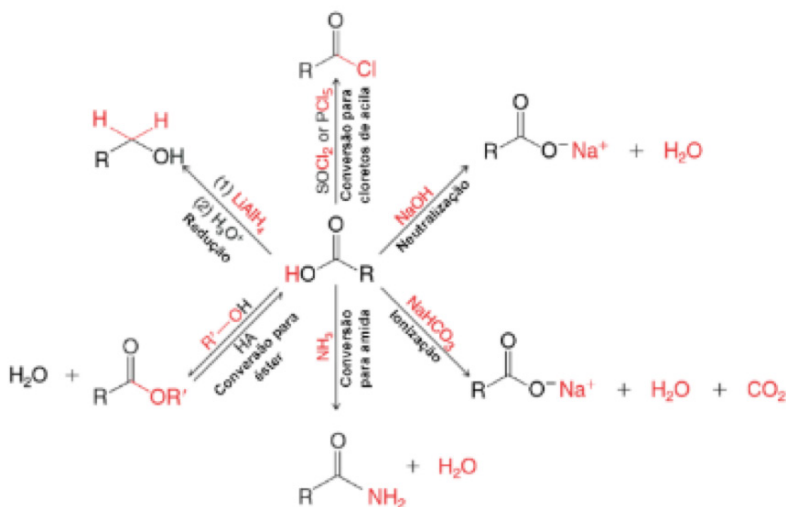


Figura 2. Representação das principais reações associadas aos ácidos carboxílicos.

Fonte: elaborado a partir de Solomons et al. (2014).

Método de pesquisa

Levantamento bibliográfico dos ácidos carboxílicos passíveis de obtenção a partir de fontes renováveis

Ácidos carboxílicos de cadeia curta (C1-C6), oriundos da conversão de glicose ou xilose, e seus processos de produção, foram identificados em literatura científica e em bases de dados por meio de pesquisa exploratória qualitativa. As seguintes fontes secundárias foram utilizadas:

- Bases de dados *Web of Science*, *Google Scholar* e *Science Direct*.
- Relatórios não indexados, publicados por instituições de destaque no campo de bioeconomia, como *Joint Research Centre – European Commission*, *U.S. Department of Energy*, Centro de Gestão e Estudos Estratégicos – CGEE.
- Livros.
- Sítios eletrônicos associados à química e engenharia, como o *Chemical & Engineering News*¹.

Classificação dos ácidos carboxílicos

Quanto à fonte de matéria-prima

Neste trabalho são considerados produtos de base biológica (BB), aqueles cuja matéria-prima principal deriva de uma fonte renovável (biomassa), especificamente mono ou polissacarídeos. Os produtos de base petroquímica (PQ), por sua vez, são aqueles produzidos tradicionalmente a partir do petróleo, cuja presença neste estudo é justificada em razão das iniciativas de pesquisa e desenvolvimento identificadas por meio da substituição da matéria-prima de origem fóssil por outras renováveis.

Quanto ao processo de produção

O processo de conversão da matéria-prima pode ser Bioquímico (B), Químico (Q), Híbrido (H) ou Parcial (P). O processo Bioquímico (B) envolve

¹ Disponível em: <https://cen.acs.org/index.html>.

a catálise enzimática, seja com a presença da célula viva, ou com a enzima já separada. São classificados como processos Químicos (Q) aqueles que envolvem outros catalisadores ou reagentes de origem não biológica, renováveis ou não. Os processos Híbridos (H) integram processos químicos e bioquímicos para a obtenção de compostos de interesse.

Nos casos em que a produção comercial possa acontecer tanto pelo processo químico ou bioquímico, e a opção por um ou outro processo seja determinada por razões regionais, mercado, estereoseletividade, custo, etc., essas rotas são designadas como Parciais (P).

Quanto aos produtos

Os ácidos identificados de acordo com a estratégia acima são agrupados em três classes distintas quanto à principal fonte de matéria-prima e processo de produção desses compostos. Para tanto, Braga et al. (2020) propuseram a seguinte classificação para os ácidos, conforme apresentado a seguir:

- Classe 1: ácidos de base biológica produzidos comercialmente a partir de matérias-primas renováveis.
- Classe 2: ácidos de base biológica de mesma composição química que os petroquímicos e, portanto, podem substituí-los sem necessidade de alteração na cadeia produtiva subsequente, são comumente chamados de “drop-in”².
- Classe 3: ácidos de base biológica que até o momento, vêm sendo pouco explorados comercialmente por questões técnicas ou econômicas e podem se tornar blocos-construtores ou intermediários de outros produtos de interesse econômico.

Ao longo deste trabalho, essas Classes são mantidas, a fim de melhor identificar ácidos similares. As cores verde, vermelha e azul são usadas para identificar os ácidos do Grupo 1, Grupo 2 e Grupo 3, respectivamente.

² Produtos químicos “drop-in”: produtos químicos derivados de biomassa que são idênticos aos seus pares derivados de petro, independentemente da matéria-prima, e constituem, portanto, seu substituto perfeito (por exemplo, isobutanol convencionalmente é derivado do propileno, mas a mesma molécula também pode derivar de açúcares e é, portanto, um produto químico “drop-in”) (European Commission).

Levantamento de informações de mercado: preço, volume e mercado global

A produção global em termos mássicos e valores monetários foi recuperada em publicações científicas e sítios eletrônicos, como, por exemplo:

- The Essential Chemical Industry³
- MarketsandMarkets⁴
- Cefic⁵
- Reed Business Information Limited. Reed Elsevier⁶
- TD The Market Publishers⁷
- Ltd. IHS, Inc.⁸ [109]
- Biofuels Digest⁹
- Green Chemicals Blog¹⁰
- Biomass Magazine¹¹
- Alibaba¹²
- JRC Publications Repository¹³

Os valores recuperados apresentam grande variabilidade, a depender da fonte da informação, quantidade, pureza, local de fabricação do produto. Diante dessas variáveis, neste documento são apresentadas as médias dos dados recuperados, divulgados entre os anos de 2013 e 2018.

³ Disponível em: <http://www.essentialchemicalindustry.org/>.

⁴ Disponível em: <http://www.marketsandmarkets.com/>.

⁵ Disponível em <http://www.cefic.org/>.

⁶ Disponível em: <http://www.icis.com/>.

⁷ Disponível em: <https://marketpublishers.com/>.

⁸ Disponível em: <https://www.ihs.com/>.

⁹ Disponível em: <http://www.biofuelsdigest.com/>.

¹⁰ Disponível em: <http://greenchemicalsblog.com/>.

¹¹ Disponível em: <http://www.biomassmagazine.com/>.

¹² Disponível em: www.alibaba.com.

¹³ Disponível em: <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/>.

Levantamento das movimentações financeiras associadas aos ácidos carboxílicos

A movimentação financeira associada aos ácidos carboxílicos foi medida por meio dos valores de importação e exportação deles no Brasil entre os anos de 2012 e 2017. A busca foi feita para os ácidos que possuem Número de Comércio Mundial (NCM), na base de dados “Comex Stat”¹⁴, em âmbito nacional.

Busca, quantificação e análise de informações técnico-científicas associadas aos ácidos na literatura

Utilizaram-se as bases *Web of Science* - WoS (publicações científicas, não patentárias) e *Derwent Innovation Index* - DII (documentos de patentes), ambas da *Clarivate Analytics*, para a busca, quantificação e análise de informações técnico-científicas dos ácidos mencionados na literatura recuperada. Foram inseridos os nomes comuns dos ácidos no campo de busca “Tópico”. As buscas foram realizadas entre janeiro e outubro de 2018.

Avaliação da evolução das áreas tecnológicas por meio de análise da Classificação Internacional de Patentes

Os ácidos carboxílicos pertencentes às Classes 1 e 2 possuem propriedades e aplicações definidas e consolidadas. Assim, nesta análise, especificamente, serão avaliadas as áreas tecnológicas daqueles compostos cujos mercados são incipientes ou estão em formação, agrupados neste trabalho na Classe 3.

As 30 principais Classificações Internacionais de Patentes (CIP)¹⁵ desses ácidos foram analisadas anualmente, entre 2008 e 2017, para avaliar a evolução das áreas tecnológicas no período de 2008 a 2017, por meio da

¹⁴ Disponível em: <http://comexstat.mdic.gov.br/pt/home>.

¹⁵ A CIP é um sistema hierárquico de símbolos independentes de linguagem que classifica patentes e modelos de utilidade de acordo com os diferentes campos técnicos aos quais pertencem. O sistema contém cerca de 70.000 símbolos de classificação ou códigos que podem ser atribuídos a documentos de patentes. Os símbolos são organizados em uma estrutura hierárquica semelhante a uma árvore: os níveis mais altos correspondem a campos técnicos amplos (por exemplo, a Seção C lida com química e metalurgia). Essas seções são subdivididas em classes (por exemplo, Classe C21 lida com a metalurgia do ferro); as classes são divididas em mais de 600 subclasses (por exemplo, a subclasse A21B contém fornos de panificação e máquinas ou equipamentos para panificação). Em termos práticos, à medida que o número de dígitos aumenta à direita, maior é o detalhamento ou especificidade da matéria.

utilização do software de mineração de dados Vantage Point. Essa avaliação será apresentada na forma de diagrama de bolhas.

As etapas do trabalho estão representadas na Figura 3.

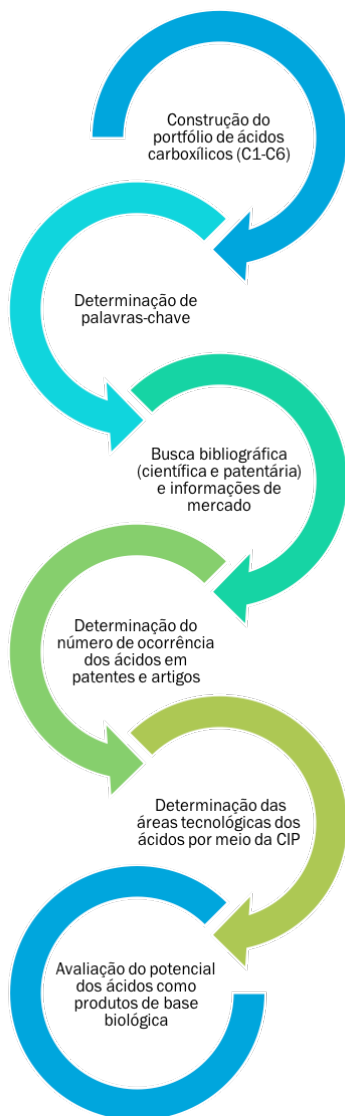


Figura 3. Representação das etapas do estudo relacionado aos ácidos carboxílicos de cadeia curta.

Resultados e discussão

Os ácidos e rotas associadas

A simples oxidação ou redução da glicose e xilose, sem alteração no tamanho da cadeia carbônica, pode levar à formação de centenas de ácidos carboxílicos. O número de ácidos possíveis pode ser expressivamente maior se considerarmos outros processos como hidrólise, hidrogenólise, desidratação, entre outros, pelos quais esses dois monossacarídeos podem ser submetidos.

No entanto, muitos dos produtos resultantes são instáveis, tecnicamente pouco promissores, ou de baixo valor agregado e, portanto, raramente são descritos na literatura científica. Por isso, neste trabalho foram avaliados os derivados de glicose e xilose apontados na literatura científica de potencial econômico promissor. A Figura 4 apresenta a relação desses ácidos, com cadeia carbônica entre 1 e 6 carbonos.

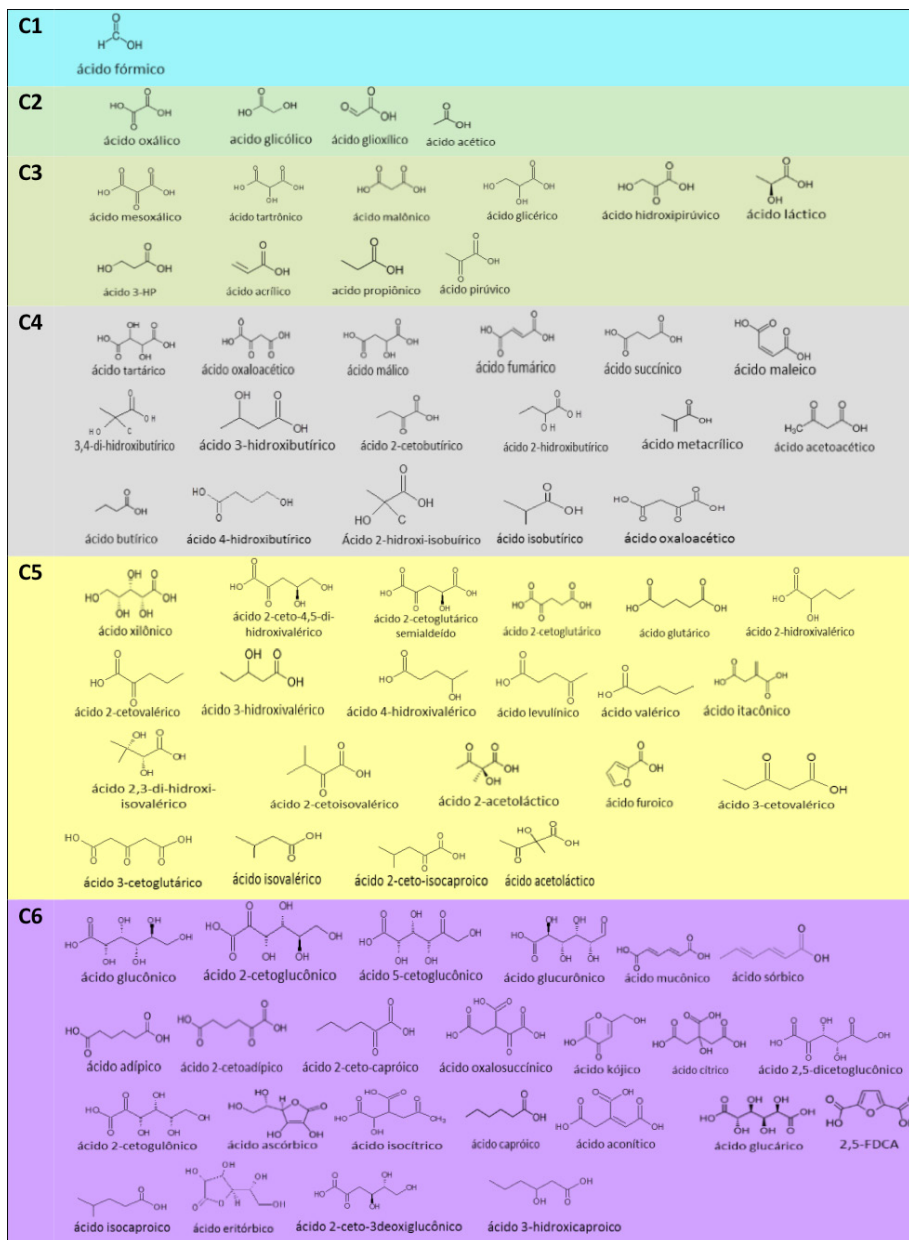


Figura 4. Ácidos carboxílicos passíveis de serem produzidos a partir de monossacarídeos.

Os ácidos e suas classes

A classificação dos ácidos feita por Braga et al. (2020) foi mantida, acrescentando os tipos de rotas mais comuns para a obtenção dos ácidos, a saber: bioquímica, híbrida e química, conforme mostrado na Tabela 1. Em seguida, as características técnicas e econômicas deles, segundo os avanços recentes, são apresentadas.

Tabela 1. Classificação dos ácidos passíveis de serem produzidos a partir de rota de base biológica. B: rota bioquímica; H: rota híbrida; Q: rota química; P: rota parcial.

Classe 1		Classe 2		Classe 3			
Ácido	Rota	Ácido	Rota	Ácido	Rota	Ácido	Rota
Acético	P	Acrílico	H	Acetoacético	B	Glioxílico	B/Q
Ascórbico	H	Adípico	H	Aconítico	B	Glucurônico	B
Butírico	P	Fórmico	Q	2-acetolático	B	2-hidroxi-4-metilvalérico	B
Caproico	P	Glicólico	B	2-cetoadípico	Q/B	3-hidroxi-butírico (3-HB)	B
Cítrico	B	Glutárico	B	2-cetobutírico	B	4-hidroxi-butírico (4-HB)	B
Fumárico	P	Isovalérico	Q	2-cetocaproico	B/Q	3-hidroxicaproico (3-HC)	B
Glicônico	B	Maleico	B	2-ceto-3-deoxiglicônico	B	2-hidroxi-isobutírico (2-HIBA)	B
Isobutírico	B	Metacrílico	H	2-cetoglicônico	B/Q	hidroxipirúvico	B
Itacônico	B	Sorbico	Q	5-cetoglicônico	B/Q	3-hidroxi-propionico (3-HP)	B
Lático	P	Valérico	B	2-cetoglutárico	B	3-hidroxi-valérico (3-HV)	B
Málico	P			2-cetogulônico	B	Isocítrico	B
Oxálico	Q			2-cetoisocaproico	B	Itatartárico	B
Propiônico	B			2-cetoisovalérico	B	Kójico	B
Succínico	P			2-cetovalérico	B	Levulínico	B
Tartárico	P			2,5-dicetoglicônico	B	Malônico	Q
				3,4-di-hidroxi-butírico (3,4-DHB)	B	Mesoxálico	B/Q

Continua...

Tabela 1. Continuação...

Classe 1		Classe 2		Classe 3			
Ácido	Rota	Ácido	Rota	Ácido	Rota	Ácido	Rota
				2,3-di-hidroxi-isovalérico (2,3-DHIV)	B	Mucônico	B/Q
				Eritórbico	B	Oxaloacético	B
				2,5-FDCA	Q	Pirúvico	B
				2-furoico	Q	Tartrônico	B
				Glicérico	Q	Xilônico	B
				Glicérico	Q		

Fonte: adaptado de Braga et al. (2020).

Classe 1: ácidos de base biológica de rota renovável estabelecida

A Classe 1 compreende produtos comerciais de base biológica, ou seja, aqueles que possuem processos de fabricação estabelecidos a partir de matérias-primas renováveis, principalmente de amido, sacarose, glicose, entre outros.

Certos processos de produção de determinados compostos, como enzimas, vitaminas e antibióticos, permaneceram os mesmos ao longo de décadas. Já os processos de produção de compostos como o butanol, o etanol, e certos ácidos carboxílicos como o ácido láctico, foram primeiramente a partir desenvolvidos a partir de processos fermentativos, até meados do século XX. Após este período, a competitividade econômica de processos de base petroquímica desbancou alguns dos processos de base biológica (Conway, 2008).

No entanto, apesar da competitividade econômica da maior parte dos processos de base petroquímica, alguns ácidos permanecem sendo produzidos por rotas biológicas, seja em razão do mercado a que se destinam; por este mercado arcar com os custos elevados de produção; pela disponibilidade e custo da matéria-prima; ou ainda por requerer estereoespecificidade obtida mais facilmente pelos processos de produção enzimáticos.

Entre os ácidos analisados, os apresentados a seguir possuem valores ou aplicações diferenciados dos estereoisômeros e da mistura racêmica e, para tanto, são produzidos via rota biológica. São eles:

- **Ácido L-málico:** enantiomericamente puro, é desejável para aplicações alimentares, farmacêuticas e em polímeros. O método de produção biotecnológico é economicamente mais viável que a síntese química do isômero-L.
- **Ácido láctico:** a mistura racêmica L(+)-láctico e D(-)-láctico é obtida a partir de rota de base petroquímica. Porém, a separação dos dois isômeros por meio de técnicas tradicionais, como cromatografia, destilação e cristalização fracionada, torna o processo oneroso e inviável economicamente. Como alternativa, o processo fermentativo é a forma industrialmente viável para a obtenção do ácido láctico opticamente puro. O interesse crescente justifica-se, em grande parte, pelo poliácido L(+)-láctico, um polímero biodegradável semicristalino e termorrígido, que é obtido apenas por meio da polimerização do monômero L(+)-láctico (Komesu et al., 2017). O isômero D, por sua vez, é levemente tóxico e não tem interesse comercial (Nee'Nigham; Pandey, 2009).
- **Ácido L-ascórbico:** esse ácido, também conhecido como vitamina C, é altamente valorizado na indústria cosmética e alimentícia, pois a vitamina C de elevada pureza, grau farmacêutico, pode custar US\$ 200,00/kg. O seu isômero, o ácido eritórbito, embora encontre aplicação nas mesmas áreas tecnológicas, possui valor e volumes reduzidos, conforme mostra a Tabela 3, por apresentar apenas 1/20 das propriedades de vitamina do isômero L (FU et al., 2013).
- **Ácido D-glicônico:** a oxidação da D-glicose leva à formação desse ácido em razão da configuração do material de partida. Na indústria de alimentos, é usado como realçador de sabor, quelantes de íons metálicos como Ca^{+2} e Fe^{+3} e aditivo de cimentos, para aumentar a dureza e resistência a condições ambientais extremas (Cañete-Rodríguez et al., 2016). Já a L-glicose, outro isômero da glicose, não é sintetizada naturalmente em organismos vivos e, portanto, os ácidos decorrentes da oxidação desse isômero, os ácidos D-glicônico

e o D-galactônico são também pouco expressivos do ponto de vista comercial.

Outros ácidos produzidos tradicionalmente por rota bioquímica, sem carbono quiral ou sem propriedades diferenciadas entre os isômeros ópticos, perderam espaço totalmente ou parcialmente para a rota petroquímica, que se mostra menos onerosa e mais eficiente.

Um exemplo de ácido obtido a partir de produção parcial (P) é o ácido acético, cujo processo fermentativo secular para sua obtenção a partir de etanol contribui com apenas 10% do volume produzido desse ácido, sendo usado quase exclusivamente na indústria de alimentos em atendimento a exigências internacionais (Jang et al., 2012). O restante é produzido por carbonilação do metanol, empregando catalisador à base de ródio, a 180-220°C, 30-40 atm, com rendimentos de 99% em relação ao metanol, e sem coprodutos (Yoneda et al., 2001). Estima-se que o custo da rota petroquímica seja US\$ 400/tonelada. A Celanese é um dos maiores fabricantes (Granda, 2016).

A síntese de 90% do ácido acético consumido globalmente depende principalmente de estoques derivados de petróleo, como metanol, acetaldeído, butano ou etileno, pois trata-se de uma rota economicamente mais vantajosa do que a fermentação a partir do etanol (Straathof, 2013). Entre os desafios técnicos do processo bioquímico, está a separação eficiente do ácido a partir da mistura de múltiplos componentes diluídos (levedura, componentes do meio de cultivo, reagentes) e reduzir ao mínimo essas impurezas do ácido de interesse. A depender do processo, isso pode aumentar em até 30% o custo de produção (Murali et al., 2017).

As metodologias atuais usadas nos processos de separação e concentração têm limitações, e melhorias são especialmente necessárias com relação ao rendimento, pureza e consumo de energia. Até o momento, não há um processo simples e que permita a purificação do ácido acético diretamente dos caldos de fermentação, no nível do processo petroquímico (Vidra; Németh, 2018).

O ácido que apresenta o maior volume de produção por rota bioquímica atualmente é o ácido cítrico. No momento atual, 99% da produção mundial desse ácido é obtida por fermentação e, aproximadamente, 80% dessa

produção são obtidos por fermentação submersa usando *Aspergillus niger*. As melhores cepas produzem esse ácido com rendimento de até 0,95 g/g de açúcar. O processo produtivo, entretanto, requer várias condições críticas de nutrientes, incluindo concentrações excessivas de fonte de carbono, baixo valor de pH, oxigênio dissolvido e acréscimo de Mn^{2+} e PO_4^{3-} (Yin et al., 2015).

Entre os ácidos produzidos por rota de base biológica que apresentam a maior taxa de crescimento de consumo, destaca-se o ácido láctico, que conta com previsão de crescimento de 14% até 2022. O ácido láctico contém dois grupos funcionais reativos dos tipos carboxila e hidroxila, que podem sofrer uma variedade de reações químicas para produzir uma ampla gama de produtos químicos úteis. Entre eles está o ácido acrílico, obtido a partir da desidratação do ácido láctico (Ozmeral, 2014). Atualmente há duas rotas principais de produção desse ácido. Uma de base petroquímica, por rota química, e a segunda de base biológica, por rota bioquímica (fermentativa) (Coelho et al., [s.d.]). Não foi recuperada informação de qual seria essa proporção entre as rotas, mas, diante de perspectivas de valorização dos isômeros como monômeros de polímeros biodegradáveis, tende a haver uma valorização desta última rota, por favorecer a produção do isômero puro.

Embora o ácido fumárico seja um dos ácidos pertencentes ao ciclo de Krebs, atualmente é produzido por rota petroquímica por meio da isomerização do ácido maleico, porém trata-se de um dos produtos recorrentes quando se trata de biorrefinaria e da possibilidade de obtenção de produtos renováveis a partir de biomassa. Assim, são recorrentes estudos de obtenção desse ácido empregando fungos, principalmente do gênero *Rhizopus* (Martin-Dominguez et al., 2018).

A Tabela 2 e a Tabela 3 apresentam os dados técnicos e comerciais dos ácidos da Classe 1, segundo as referências bibliográficas consultadas.

Tabela 2. Coeficientes técnicos dos processos comerciais e da literatura para a obtenção dos ácidos da Classe 1, via matérias-primas renováveis. B: rota bioquímica; H: rota híbrida; Q: rota química; P: rota parcial.

Ácido (Processo de produção)	Matéria-prima (concentração, g L ⁻¹)	Processo	Concentração (g L ⁻¹)	Produtividade (g L ⁻¹ h ⁻¹)	Rendimento (g g ⁻¹)	Referência
Acético (P)	Etanol	Microbiano, <i>Ace-tobacter sp.</i>	180- 200	1,55	0,96	(Ebner; Enenkel, 1978)
L-Ascórbico (H)	Sorbitol (produ-zido a partir de glicose)	Microbiano, <i>Glucanobacter oxidans</i>	200 (de sor-bose)	ND	0,15-0,18 (a partir da glicose)	(Oster; Fechtel, 2012; Straathof; Bampouli, 2017)
Butírico (P)	Pentoses ou hexoses	Microbiano, <i>Clostridium tyrobutyricum</i>	Até 87%	1,1	0,46	(Wei et al., 2013b)
Caproico (P)	Óleo de palma (amêndoa) ou coco	Extração	ND	ND	ND	(Granda, 2016)
Cítrico (B)	Etanol ou ácido láctico	Microbiano, <i>Clostridium sp.</i>	2,7 – 23,4	0,12-2,32	ND	(Cavalcante et al., 2017)
Fumárico (P)	Sacarose	Microbiano, <i>As-pergillus niger</i>	240	1,4 – 2,7	0,99	(Yin et al., 2015; Yang et al., 2017)
Glicônico (B)	Glicose (110 – 250)	Microbiano, <i>Rhi-zopus arrhizus</i>	130	0,92	1,0	(Du Pont, 1989)
		Microbiano, <i>Aspergillus niger</i> / <i>Glucanobacter suboxydans</i>	150	4,5 -15	0,80-0,90	(Ramachandran et al., 2006; Hustede et al., 2012; Yang et al., 2017)

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Ácido (Processo de produção)	Matéria-prima (concentração, g L ⁻¹)	Processo	Concentração (g L ⁻¹)	Produtividade (g L ⁻¹ h ⁻¹)	Rendimento (g g ⁻¹)	Referência
Itacônico (B)	Amido, glicose, glicerol, xilose	Microbiano, <i>Aspergillus terreus</i>	82	0,10-0,37	0,62-0,87	(Cukalovic; Stevens, 2008; Saha, 2017)
Lático (P)	Glicose, sacaro- se ou amido	Microbiano, <i>Lactobacillus</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Rhizo-</i> <i>pus</i> , <i>Escherichia</i> <i>coli</i>	122 – 230	1,8 – 6,5	0,88-0,99	(Becker; Wittmann, 2012; Yamane; Tanaka, 2013; Xu; Xu, 2014; Becker et al., 2015; Tsuge et al., 2015)
L-Málico (P)	Glicose	Microbiano, <i>Aspergillus flavus</i>	ND	ND	0,63	(Zelle et al., 2008)
Oxálico (Q)	Glicose (60)	Químico, agente oxidante (HNO_3 , H_2SO_4)	ND	ND	0,65-0,80	(Riemenschneider; Tanifuji, 2012)
Propiónico (P)	Glicose	Microbiano, <i>Propionibacterium</i>	ND	ND	0,55	(Rodriguez et al., 2014)
Succínico (P)	Glicose, amido	Microbiano, <i>A. succinogenes</i> , <i>A. succinopro-</i> <i>ducenes</i> e <i>Mannheimia succinopro-</i> <i>ducens</i>	146	3,17	0,92	(Akhtar et al., 2014)
L-Tartárico	Mosto da fermentação, fabricação de vinho	Extração	15	ND	ND	(Ribéreau-Gayon et al., 2006)

ND: não disponível

Continua...

Tabela 3. Dados comerciais associados aos produtos da Classe 1.

Ácido	Volume (T)	Preço (US\$/T)	CGAR (%)	Importação Brasil ^(b)		Exportação Brasil ^(c)		Principais aplicações por área
				Volume (T)	Preço (US\$/T)	Volume (T)	Preço (US\$/T)	
Acético	13.000.000	500	7	135.771	440	101	13.090	Polímeros Intermediários Alimentos (vinagre ou aditivos na forma de éster) Solvente (na forma de éster) Têxtil
Ascórbico	100.000	10.500	4,5	4.211	4.440	15,29	10.560	Fármacos Alimentos Bebidas Ração animal
Butírico	80.000	3.000	13,6	757	3.150	23,26	2.800	Alimentos Intermediários Aromas e fragrâncias
Caproico	25.000	4.965	ND	344	4.380	3,35	5.550	Ésteres para aromas de alimentos
Cítrico	2.000.000	1.220	4,1	19.785	1.280	11.148,53	1.790	Alimentos e bebidas (acidulante, regulador de pH, intensificador de sabor, conservante) Antioxidante Detergentes Fármacos e cosméticos

Continua...

Tabela 3. Continuação.

Ácido	Volume (T)	Preço (US\$/T)	CGAR (%)	Importação Brasil ^(f)		Exportação Brasil ^(e)		Principais aplicações por área
				Volume (T)	Preço (US\$/T)	Volume (T)	Preço (US\$/T)	
Fumárico	90.000	1.520	6,6	4.939	1.950	305,20	1.180	Alimentos Fármacos
Glicônico	87.000	4.850	3,9	6.951	830	51,28	3.340	Construção (aditivo de cimentos) Alimentos Fármacos Outros usos
Lático	400.000	2.440	14,6	3.657	2120	13.418,10	1.360	Polímeros Alimentos e bebidas Cuidados pessoais Solventes e outros usos industriais
Málico	70.000	2.100	5,9	ND	ND	ND	ND	Bebidas Alimentos Cuidados pessoais
Oxálico	124.000	1.125	ND	3.062	870	6,00	5.340	Fármacos Agente branqueador Removedor de ferrugem Tratamento de águas residuais
Propiônico	450.000	1.750	5,2	4.090	1.130	3	65.470	Ração animal Intermediário da indústria química

Continua...

Tabela 3. Continuação.

Ácido	Volume (T)	Preço (US\$/T)	CGAR (%)	Importação Brasil ⁽¹⁾		Exportação Brasil ⁽¹⁾		Principais aplicações por área
				Volume (T)	Preço (US\$/T)	Volume (T)	Preço (US\$/T)	
Succínico	50.000	2.200	19,0	ND	ND	ND	ND	Alimentos (aromatizantes, acidulantes ou agente neutralizante) Polímeros Tensoativos Fármacos Fertilizantes
Tartárico	28.000	3.335	5,7	561	3670	134,32	4.730	Alimentos (regulação do pH, conservante, melhoria do sabor e queação, umectante, aditivo de cozimento e emulsificante) Fármacos

ND: não disponível

⁽¹⁾ média dos valores anuais referente aos anos de 2012 a 2017 , fornecido pela Comex Stat.

Entre os ácidos que possuem a maior variação da relação de preço/kg está o ascórbico, possivelmente em razão de seu uso variar desde a indústria alimentícia até a indústria cosmética e farmacêutica. Esse ácido é produzido principalmente a partir de uma rota híbrida, chamada de Reinchstein, desenvolvida na década de 1930, a qual envolve uma fermentação bacteriana e seis etapas de síntese química (Hancock; Viola, 2002). Pesquisadores buscam a redução do número de etapas, preferencialmente única e microbiana, partindo diretamente de algum carboidrato (Boudrant, 1990; Bremus et al., 2006; Pappenberger; Hohmann, 2013).

A importância do ácido itacônico reside em seu potencial de substituir os ácidos acrílico e metacrílico em razão da semelhança estrutural das três moléculas, ou seja, uma carboxila conjugada com um grupo metileno conforme apresentado na Figura 5. Para tanto, é necessário que os custos de produção e do itacônico resultante sejam minimamente próximos dessas duas commodities para superar as barreiras de substituição.

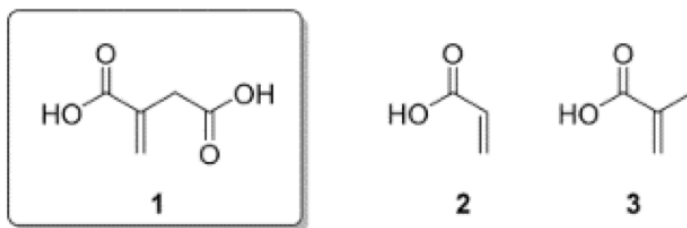


Figura 5. Estrutura dos ácidos itacônico (1), acrílico (2) e metacrílico (3).

Embora a concentração final do produto obtido por meio de *Aspergillus terreus* não seja de todo insatisfatória (cerca de 80 g L⁻¹), especialistas apontam que, apesar dos altos rendimentos de ácido itacônico nas fermentações desse fungo filamentoso, esse microrganismo apresenta várias desvantagens, sendo (1) naturalmente inibido em meios para induzir a produção e (2) impactado negativamente pelo cisalhamento, impedindo o cultivo em biorreatores-padrão de tanque agitado (Blazeck et al., 2014).

Assim como o ácido itacônico, o ácido glicônico é obtido por um processo microbiano descrito e empregado há décadas. A conversão da glicose em ácido glicônico é um simples processo de oxidação, que pode ser realizado por métodos eletroquímicos, bioquímicos ou bioeletroquímicos. A produção do ácido glicônico por fermentação envolvendo fungos e bactérias já está estabelecida comercialmente, porém o consumo não apresenta grandes variações em razão dos elevados custos de produção e das restrições de preço impostas pelo mercado a que se destina.

Embora seja um produto de base biológica, o ácido oxálico atualmente é obtido principalmente por rota química, pela oxidação da glicose. As aplicações desse ácido restringem-se a agente complexante para a área de metalurgia, como quelante/complexante de ferrugem. Por ser essa uma área de commodities, o custo dos insumos para o processo produtivo é um fator de grande importância, o que impõe limitações de custo de produção. Entre as espécies fúngicas capazes de produzir esse ácido, destaca-se a *A. niger* (Mandal; Banerjee, 2005).

Os ácidos butírico e propiônico eram originalmente produzidos por rota microbiana, porém, com o advento dos processos petroquímicos, esses ácidos passaram a ser produzidos predominantemente a partir do petróleo e, atualmente, muito pouco, é produzido a partir de amido e melação (Al et al., 2016), o que torna o produto final muito oneroso para as aplicações de maior volume da indústria química.

Baroi e colaboradores avaliaram a viabilidade econômica da conversão bioquímica da palha de trigo em ácido butírico (Baroi et al., 2017). As etapas básicas do processo incluíram pré-tratamento físico-químico, hidrólise enzimática e sacarificação, fermentação com separação de ácidos *in situ* por eletrodialise e purificação do produto.

Para o ácido propiônico, estudos demonstraram que é possível obtê-lo a partir de fontes renováveis e de processos economicamente viáveis. Yang et al. (2018) mostraram que ao se empregar a água de maceração do milho como fonte de nitrogênio, o propianato de cálcio a 63,5% poderia ser produzido a US\$ 1,55/kg para uma planta industrial de 3.000 T com um investimento de capital de US\$ 10,82 milhões. Essas condições resultariam em um produto final a US\$ 3,00/kg de produto. O retorno de investimento de 40% é promissor

e torna o processo promissor para aplicação comercial (Yang et al., 2018). Outros estudos, no entanto, demonstram que o custo de produção não ultrapassa US\$ 1,00/kg de produto (Granda, 2016; Rodriguez et al., 2014).

Enquanto os ácidos butírico e propiônico de base biológica precisam superar o desafio econômico, o ácido succínico foi considerado um caso de sucesso para a biorrefinaria na última década. Originalmente de base petroquímica, o desenvolvimento recente de processos microbianos, bacterianos principalmente, permitiram a implantação de rotas comerciais 100% renováveis a partir de glicose, pelas empresas Reverdia, Succinity, BioAmber e Myriant (From..., 2015). Essa particularidade faz com que o ácido succínico se destaque dos demais dessa classe, e por isso, sua situação mercadológica será detalhada a seguir.

Embora o custo de produção do ácido succínico não seja divulgado pelas empresas citadas, estima-se que atingiu US\$ 0,55, em uma escala de 75.000 toneladas/ano, superando o custo estimado para viabilizar o seu processo produtivo, calculado em US\$ 1,00/kg de produto (Pateraki et al., 2016).

Embora os dados demonstrem a viabilidade técnica e econômica do processo de produção, a situação mercadológica da rota de base biológica desse ácido é a seguinte (McCoy, 2019):

- As empresas DSM e Roquette, estão dissolvendo sua *joint venture* de ácido succínico (Reverdia). A fábrica da Reverdia em Cassano, na Itália, continuará a ser operada pela Roquette. A DSM, por sua vez, desenvolvedora da tecnologia de produção, poderá licenciar a tecnologia para terceiros. A instalação para produção de ácido, inaugurada em 2013 em Lake Providence, Louisiana, está ociosa desde 2018.
- A *joint venture* entre a BASF e a Corbion, inaugurada em 2014 em Montmeló, na Espanha, também não se encontra em operação atualmente.
- A empresa BioAmber, cujo projeto de “bio”succínico custou cerca de US\$ 80 milhões, fechou a fábrica e entrou com pedido de falência no ano passado, em razão da sobrecarga de dívidas e poucos clientes.

Uma das razões apontadas para o fracasso das plantas industriais de ácido succínico deve-se ao fato de que, quando foram concebidas, o petróleo custava mais de US\$ 100 por barril, o que ameaça as operações e os projetos conduzidos no período. Nessa ocasião, o processo de obtenção do ácido succínico, tradicionalmente químico de base petroquímica, via hidrogenação do anidrido maleico não se mostrava viável do ponto de vista econômico, pois atingiu valores de US\$ 5,9 a 9,0/kg de produto (Song; Lee, 2006; Jantama et al., 2008). Com a baixa no preço do petróleo, embora viável tecnicamente, a tecnologia por trás do ácido biosuccínico não foi capaz de competir com os petroquímicos (McCoy, 2019).

Já o ácido caproico é atualmente produzido a partir de culturas alimentares como a palma de óleo e o coco, porém os óleos resultantes do processo de extração contêm menos de 1% de ácido caproico. Embora a produção a partir de culturas alimentares esteja comercialmente disponível, o baixo teor desse ácido nesses óleos vegetais conduz a um cenário de preço elevado e a um mercado limitado para o produto final.

A proposta para tornar o processo de obtenção do ácido caproico viável economicamente é o alongamento de cadeia a partir de butirato. Nesse processo, etanol e ácidos graxos de cadeia curta, com menos de seis carbonos, são convertidos por microrganismos a ácidos graxos de cadeia média, de 6 a 12 carbonos, com as vantagens de ser realizado sob uma condição não estéril e em um modo de produção contínua. Além disso, o uso de acetato e butirato, no alongamento da cadeia produz caproato como produto final predominante, com alta taxa de produção e especificidade (Chen et al., 2017).

O ácido tartárico é o exemplo de composto cuja obtenção industrial restringe-se ao processo extrativo em vinho e mosto e, por essa razão, é extensivamente empregado na indústria de alimentos (Ribéreau-Gayon et al., 2006), além dessa não há outras aplicações significativas desse ácido.

De modo geral, tipo e tamanho do mercado final determinam as oportunidades de melhoria dos processos de base biológica. Os ganhos econômicos e a viabilidade do processo são inversamente proporcionais ao seu custo e, portanto, as oportunidades apontadas na literatura científica

estão associadas à redução desse valor, destacadamente nos seguintes aspectos (Dishisha, 2013):

- Aumento de produtividade volumétrica, ou seja, redução do tamanho do reator mantendo a mesma concentração final de produto.
- Diversificação de matérias-primas como substrato, para aumento de rendimento ou utilização de resíduos agroindustriais para esse fim, porém mantendo a mesma taxa de conversão.
- Obtenção de novas cepas ou linhagens mais produtivas e resistentes ao substrato e ao produto final, que apresenta baixo valor de pH.
- Redução na complexidade de nutrientes do meio reacional ou redução do custo do meio reacional.
- Redução do número de etapas de síntese.
- Simplificação na separação do ácido pós-processo - *downstream*, por meio de etapas eficientes e seletivas.
- Identificação de cepas isoladas do meio ambiente, não geneticamente modificadas e naturalmente capazes de produzir o produto-alvo.
- Produção do ácido não dissociado, dispensando etapa de acidificação, geralmente realizada pela adição de um ácido inorgânico, como o ácido sulfúrico.

Classe 2: ácidos de base petroquímica

A Classe 2 compreende produtos de origem petroquímica, majoritariamente *commodities*, produzidos exclusivamente a partir de processos químicos. Como mencionado anteriormente, esses produtos se classificam como “drop-in”, pois substituem produtos derivados de petróleo sem necessidades de ajustes nos processos tradicionais da indústria, mesmo que sua produção se dê a partir de matérias-primas renováveis.

Se, por um lado, a pré-existência de um mercado consumidor e uma cadeia de suprimentos estabelecida impulsiona o desenvolvimento de rotas alternativas e sustentáveis para a substituição da matéria-prima petroquímica,

por outro lado, as restrições quanto ao valor unitário desses produtos aumentam o desafio tecnológico. Isso porque competem diretamente com produtos de base petroquímica, cujos processos estão consolidados. Somado a isso, a flutuação do preço do petróleo, a cadeia de suprimentos de biomassa, sujeita a condições climáticas, pragas e logística complexa, ou ainda a ser estabelecida, conferem certa instabilidade ao processo e, conseqüentemente, insegurança aos investimentos de P&D dessas rotas.

Para os ácidos aqui classificados, foram identificados desenvolvimentos de rotas de base biológica, com maior ou menor grau de maturidade, para substituição das rotas petroquímicas, conforme Tabela 1. Minimizar o custo de produção é essencial para que um produto de base biológica seja competitivo frente a um petroquímico. No entanto, os impactos ambientais e as possíveis restrições quanto ao petróleo geralmente não são considerados, o que pode direcionar a escolha de certos processos ou produtos de maneira a não priorizar esses aspectos.

Em termos de nível de oxidação desses ácidos, os valores são próximos aos dos carboidratos precursores. Para demonstrar essa afirmação, a Figura 6 representa graficamente as razões O/C e H/C dos ácidos em relação aos precursores xilose/glicose e hidrocarbonetos petroquímicos, de forma análoga à apresentada por Rinaldi e Schüth (2009). Assim, sob o ponto de vista termodinâmico, essa proximidade em termos moleculares demanda menores modificações químicas até o produto final, comparativamente ao petróleo e derivados, cuja razão O/C é, em sua maioria, zero. Em teoria, o processo é favorável, e, conseqüentemente, o custo de processamento tende a ser menor (Gallo; Trapp, 2017).

Em termos de processos, as conversões em uma única etapa são altamente desejáveis, por simplificar e minimizar custos de obtenção desses ácidos.

Até o momento essas rotas não são realidade, sendo necessária mais de uma etapa para se obter o produto desejado. A principal razão são os coeficientes técnicos baixos, longe de serem competitivos frente aos processos petroquímicos, conforme mostra a Tabela 4.

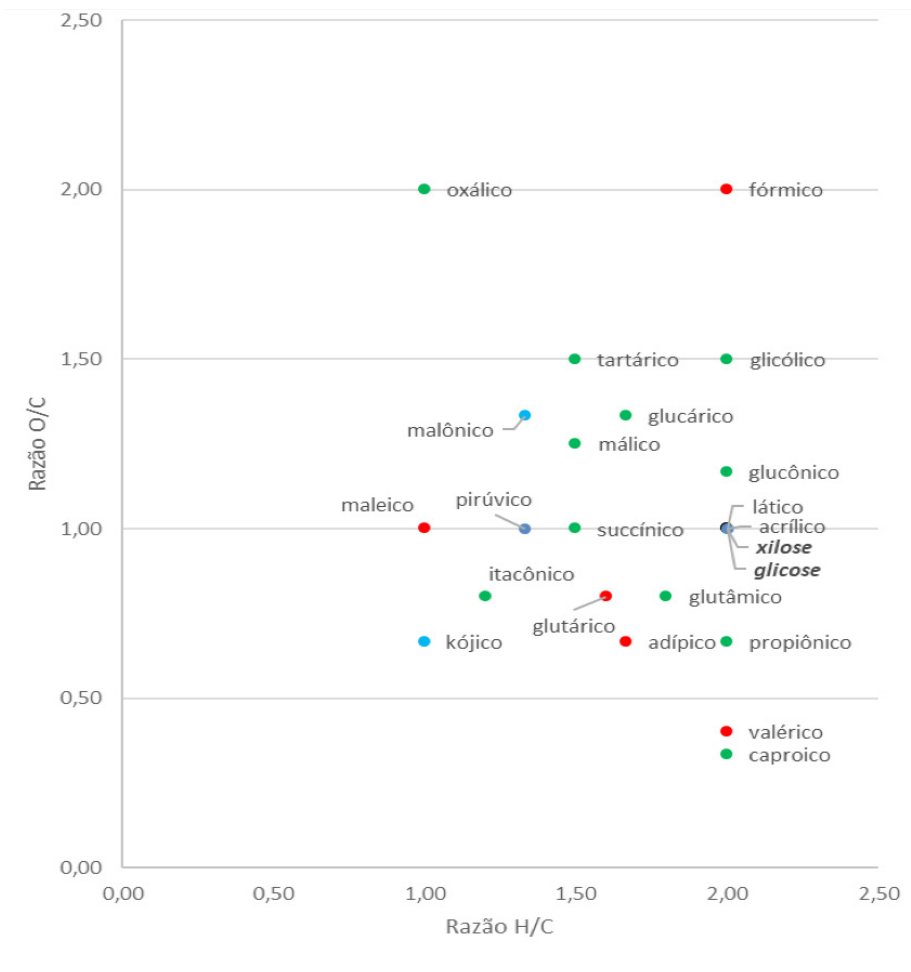


Figura 6. Relação molar de oxigênio e hidrogênio presentes na molécula dos ácidos enquadrados nas Classes 1 e 2 comparativamente aos monossacarídeos xilose e glicose (principais matérias-primas de partida). As cores verde, vermelha e azul correspondem aos ácidos das Classes 1, 2 e 3 respectivamente.

Fonte: adaptado de Rinaldi e Schüth (2009).

Tabela 4. Coeficientes técnicos dos processos comerciais (base petroquímica) e da literatura (base biológica) para a obtenção dos ácidos da Classe 2. Em destaque estão os processos de base petroquímica de produção.

Ácido	Matéria-prima (concentração, g L ⁻¹)	Processo	Concentração (g L ⁻¹)	Produtividade (g L ⁻¹ h ⁻¹)	Rendimento (g g ⁻¹)	Referência
Acrílico	Propeno	Químico, oxidação	ND	ND	0,90	(Straathof et al., 2005)
	Glicose (200)	Microbiano, <i>Escherichia coli</i>	0,013	ND	ND	(Liu; Liu, 2016)
Adípico	Ciclo-hexanol ou ciclo-hexanona	Químico, oxidação com HNO ₃	ND	ND	> 0,90	(Musser, 2005)
	Glicose (10)	Microbiano, <i>Escherichia coli</i> MG1655 e QZ1111	0,00063	ND	ND	(Yu et al., 2014)
	Glicose (50)	Microbiano, <i>Thermobifida fusca</i> B6	2,23	ND	0,045	(Deng; Mao, 2015)
	Glicose (10)	Microbiano, <i>Escherichia coli</i> KHK_AA	0,000012	ND	ND	(Babu et al., 2015)
Fórmico	Formatos Hidrocarbonetos Formamida	Químico, isomerização térmica ou catalítica, com	ND	ND	0,85-0,98	(Reutemann; Kieczka, 2005)
	Glicose	Químico, oxidação hidrotérmica	ND	ND	0,75	(Jin et al., 2008)
	Glicose	Químico, Keggin-type polyoxometalate H8PV-5Mo ₇ O ₄₀	ND	ND	0,85	(Reichert et al., 2015)

Continua...

Tabela 4. Continuação.

Ácido	Matéria-prima (concentração, g L ⁻¹)	Processo	Concentração (g L ⁻¹)	Produtividade (g L ⁻¹ h ⁻¹)	Rendimento (g g ⁻¹)	Referência
Glicólico	Monocloroacético (50%), formaldeído, trioximetileno, ácido oxálico	Químico, oxidação/ redução	ND	ND	0,90	(Miltenberger, 2005)
	Xilose (18) Etanol (15)	<i>Microbiano, K. lactis</i> H3986	15	ND	ND	(Koivistoinen et al., 2013)
	Glicose (120)	<i>Microbiano, Escheri- chia coli EYX-2</i>	56,44	ND	0,52	(Deng et al., 2015)
Glutárico	Ciclopentanona	Químico, oxidação com ácido nítrico	ND	ND	ND	(O'Neil, 2006)
	Glicose (20) + alfa- -cetoglutarato (4)	<i>Microbiano, Escheri- chia coli BW25113</i>	0,6	ND	0,67 mol/mol glucose	(Wang et al., 2017)
	L-lisina (10) + alfa- -cetoglutarato (10)	<i>Microbiano, Escheri- chia coli WL 3110</i>	1,7	ND	ND	(Park et al., 2013)
Glutárico	Glicose (100)	<i>Microbiano, C. glutami- cum KCTC 1857</i>	24,5	0,13 mol/mol (real) 0,81 mol/mol (teórico)	ND	(Kim et al., 2019)
	Glicose e açúcar a base de melão	<i>Microbiano, C. glutami- cum GTA-4</i>	90	1,8	0,70 mol/ mol ⁻¹	(Rohles et al., 2018)

Continua...

Tabela 4. Continuação.

Ácido	Matéria-prima (concentração, g L ⁻¹)	Processo	Concentração (g L ⁻¹)	Produtividade (g L ⁻¹ h ⁻¹)	Rendimento (g g ⁻¹)	Referência
Isovalérico	3-metil-1-butanol	Química, oxidação catalítica	ND	ND	0,82	(Riemenschneider, 2005)
	Glicose	Microbiano, <i>E. coli</i>	32		0,22	(Xiong et al., 2012)
Maleico	Benzeno (anidrido maleico)	Químico, oxidação, catalisador de vanádio	ND	ND	0,60	(Lohbeck et al., 2012)
	HMF, furfural, furano (produzido pela desidratação da glicose)	Químico, oxidação, H ₂ O ₂ , H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀ , Amberlyst 15, Nafion NR50, Nb2O5, H ₆ PV-Mo ₉ O ₄₀ , H ₅ PV ₂ Mo ₁₀ O ₄₀ + Pd(OAc) ₂ (1/1), VOSO ₄ , Ca(OAc) ₂ , H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀ + Cu(NO ₃) ₂	ND	ND	0,07-0,52	(Wojcieszak et al., 2015)
Malônico	Ácido cianoacético	Químico, hidrólise	ND	ND	ND	(Strittmatter et al., 2012)
	glicose	Microbiano, <i>Escherichia coli</i>	3,60	ND	0,0373	(Song et al., 2016a)

Continua...

Tabela 4. Continuação.

Ácido	Matéria-prima (concentração, g L ⁻¹)	Processo	Concentração (g L ⁻¹)	Produtividade (g L ⁻¹ h ⁻¹)	Rendimento (g g ⁻¹)	Referência
Metacrílico	Acetona ciano- -hidrina	Químico, hidrólise	ND	ND	0,80-0,90	(Bauer Junior, 2005)
	Itacônico, descarbo- xilação		220 (U. maydis)	0,45	51	
	Ácido citramálico, descarboxilação e desidratação		80 (E.coli)	1,85	0,58/0,81	
	Ácido isobutírico/ desidrogenação	Microbiano/Químico	90 (E.coli)	0,625	0,80 (biopro- cesso) 0,40-0,60 conversão para o ácido	
	Ácido 2-hidroxi-isobutírico, desidratação		6,4 (C. necator H16)	0,09	0,063 (bio- processo) 71,5% (con- versão para o ácido)	(Lebeau et al., 2020)
	Ácido mesacônico, descarboxilação		23	0,36	0,64 (biopro- cesso) 0,52 (conver- são para o ácido)	
Glicose		Microbiano, fermenta- ção	0,0146 (E.coli)	0,0007	0,0062	

Continua...

Tabela 4. Continuação.

Ácido	Matéria-prima (concentração, g L ⁻¹)	Processo	Concentração (g L ⁻¹)	Produtividade (g L ⁻¹ h ⁻¹)	Rendimento (g g ⁻¹)	Referência
Valérico	n-buteno	Química, oxosíntese	ND	ND	0,65	(Riemenschneider, 2005)
	Resíduos de alimen- to	Microbiano, não espe- cificado (de esgoto)	5	ND	ND	(Jiang et al., 2013)

ND: não disponível

Tabela 5. Dados comerciais associados aos produtos da Classe 2.

ÁCIDO	Volume (T)	Preço (US\$/T)	CGAR (%)	Importação Brasil ⁽¹⁾		Exportação Brasil ⁽¹⁾		Principais aplicações por área
				Volume (T)	Preço (US\$/T)	Volume (T)	Preço (US\$/T)	
Acrílico	5.800.000	1.600	6,40	39.883	1.440	8.727	1.760	<ul style="list-style-type: none"> • polímeros superabsorventes • tintas e recobrimentos • adesivos • tratamento de água • têxtil • detergentes
Adípico	2.850.000	2.075	3,35	5.450	2.170	7.693	1.650	<ul style="list-style-type: none"> • polímeros (polióis, poliamida, poliuretano) • acidulante • Plastificantes • lubrificantes
Fórmico	950.000	400	4,72	20.997	660	12	1.390	<ul style="list-style-type: none"> • conservante e aditivos de alimentos • Indústria de couro - 25% • Intermediário da indústria química e farmacêutica • coagulação de borracha
Glicólico	100.000	ND	8,80	ND	ND	ND	ND	<ul style="list-style-type: none"> • cosméticos • intermediário da indústria

Continua...

Tabela 5. Continuação.

ÁCIDO	Volume (T)	Preço (US\$/T)	CGAR (%)	Importação Brasil (1)		Exportação Brasil (1)		Principais aplicações por área
				Volume (T)	Preço (US\$/T)	Volume (T)	Preço (US\$/T)	
Glutárico	ND	13.500	ND	ND	ND	ND	ND	<ul style="list-style-type: none"> • Polímeros (polióis) • Plastificantes
Isovalérico	ND	5.000	ND	ND	ND	ND	ND	<ul style="list-style-type: none"> • Fragrâncias
Maleico (anidrido maleico)	1.800.000	1.500	6,60	3	8.720	8	40	<ul style="list-style-type: none"> • Resinas, polímeros (precursor 1,4-butanodiol) • Aditivos
Malônico	20.000	16.265	4,05	ND	ND	ND	ND	<ul style="list-style-type: none"> • Pintura e Revestimento • Polímeros • Fármacos (precursor das vitaminas B1 e B6, barbitúricos, agentes inflamatórios não esteróidicos) • Fragrâncias • Eletrônicos
Metacrílico	4.800.000	1.600	ND	5.195.243	2.551	9.443	2.724	<ul style="list-style-type: none"> • Polímeros

Continua...

Tabela 5. Continuação.

ÁCIDO	Volume (T)	Preço (US\$/T)	CGAR (%)	Importação Brasil (1)		Exportação Brasil (1)		Principais aplicações por área
				Volume (T)	Preço (US\$/T)	Volume (T)	Preço (US\$/T)	
Valérico	ND	5.600	6,00	92	8.980	0	49.820	<ul style="list-style-type: none"> • Fármacos (intermediário) • Fragâncias e perfumes • Agroquímicos • Lubrificantes • Plastificante • Extratos • Aditivos alimentares

ND: não disponível

(1) média dos valores anuais referente aos anos de 2012 a 2017, fornecido pela Comex Stat.

Processos multietapas combinando etapas bioquímicas com químicas para a obtenção desses ácidos têm sido apresentadas como a principal alternativa para a obtenção desses produtos. Exemplos disso são os ácidos acrílico e adípico.

As rotas de base biológica mais estudadas para a produção de ácido acrílico têm como intermediários outros dois ácidos carboxílicos: ácido 3-hidroxi propiônico (3-HP) e o ácido láctico, conforme descrito a seguir e esquematizado na Figura 7.

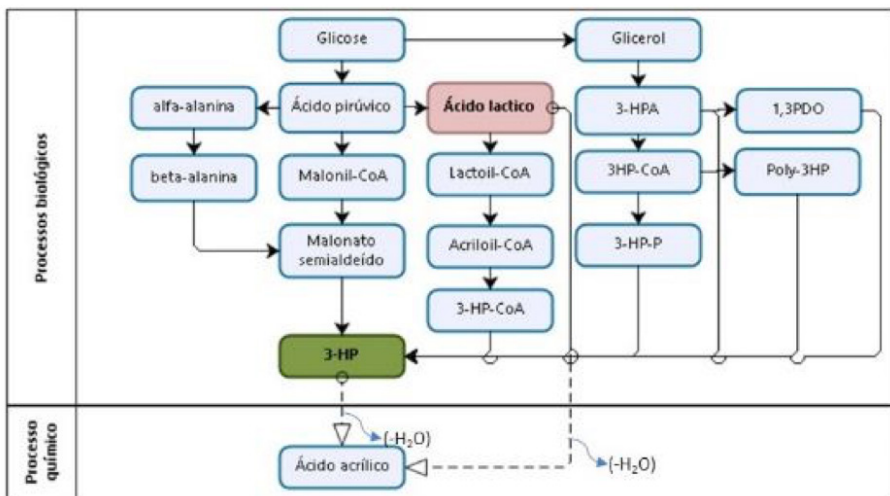


Figura 7. Rotas sugeridas para a produção de ácido acrílico via 3-HP e ácido láctico.

Fonte: adaptado de Dishisha et al. (2015).

De modo geral, a rota via ácido láctico apresenta-se como segunda opção diante da via 3-HP, visto que ácidos β -hidroxilados (3-HP) são mais susceptíveis à desidratação do que os α -hidroxilados (ácido láctico). Além disso, a produção biológica de ácido láctico não é economicamente viável para fermentações em grande escala industrial, devido às exigências de meios nutricionalmente ricos e valores de pH moderados (Sauer et al., 2008). Somadas, essas podem ser as razões pelas quais as grandes empresas têm optado pelo processo via 3-HP, conforme mostra a Tabela 6.

Analogamente ao ácido acrílico, ainda não foi descrito na literatura um processo de obtenção direta do ácido adípico que seja viável tecnicamente e economicamente a partir de rota de base biológica. As alternativas mais promissoras geralmente compreendem processos multietapas, como ilustrado na Figura 8, via ácidos glicárico e mucônico (ver Tabela 6).

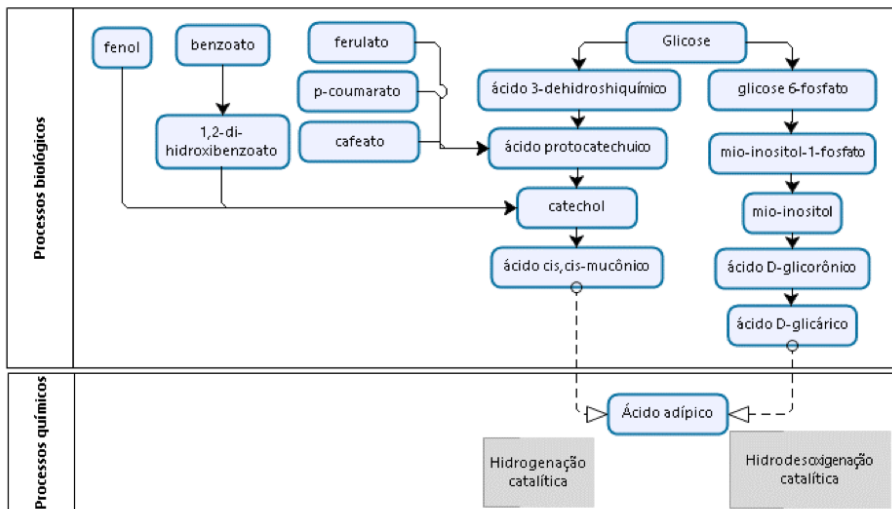


Figura 8. Rotas sugeridas para a produção de ácido adípico via ácido mucônico e ácido glicárico.

Fonte: adaptado de Deng et al. (2016).

Tabela 6. Processos produtivos renováveis dos ácidos acrílico e adípico em desenvolvimento por empresas.

Ácido	Matéria-prima	Processo	Empresa	Referência
Acrílico	glicose ou dextrose	Fermentação com <i>E.coli</i> (OGM), via 3-HP (Processo <i>Efficiency Directed Genome Engineering - EDGE</i>)	OPX, Bio/Dow/Evonik	(Alonso et al. , 2015)
	glicerol	Fermentação com <i>E.coli</i> , via 3-HP	Cargill/Novozymes	(Harmsen et al., 2014; Cavani et al., 2016)
	açúcares	Fermentação, via ácido láctico	Myriant	(Chen; Nielsen, 2016)
	glicerol e carboidratos	Via poli (3-hidroxipropionato)	Metabolix	(Bain&Co, Gas energy et al., 2014)
Adípico	carboidratos	Fermentação anaeróbia com levedura	BioAmber/ Celexion	(Biddu et al., 2016)
	glicose	Processo químico (catálise), via ácido glicárico	Rennovia	(Meyer, 2016; Poltronieri; D'Urso, 2016)
	carboidratos, óleos ou alcanos	Fermentação por leveduras: <i>S. cerevisiae</i> , <i>C. tropicalis</i>	Verdezyne/ DSM	(De Jong et al., 2012; Meyer, 2016; Poltronieri; D'Urso, 2016)
	açúcares/biomassa	Fermentação, via ácido mucônico	Myriant	(Gatto, 2012; Becker et al., 2015)
	carboidratos	Fermentação, via ácido mucônico	Amyris	(Beerthuis et al., 2015)
	açúcares	Fermentação	Genomatica	(From..., 2015)
	açúcares	Fermentação com o microrganismo proprietário <i>Saccharophagus degradans</i> 2-40 (Z-microbe™)	Aemetis	(Biotechnology Innovation Organization, 2016; Poltronieri; D'Urso, 2016)
	açúcares	Fermentação, via ácido mucônico Processo Proesa@27	Biochemtex (Beta Renewables)	(From..., 2015)

Minimizar o custo de produção é essencial para que um produto de base biológica seja competitivo frente a um petroquímico. No entanto, nesses cálculos geralmente não são considerados os aspectos ambientais e a possível restrição em termos de petróleo.

Classe 3: Ácidos “novos” ou intermediários tradicionais

A Classe 3 refere-se aos produtos de base biológica que possuem ao menos uma das seguintes características: atuam como i) intermediários de processos microbianos, ii) potenciais substitutos de similares petroquímicos, porém com composição distinta, iii) novos produtos que possuem aplicações diferenciadas em relação aos pré-existentes ou atuam em iv) restritos, poucos ou pequenos segmentos de mercado, apresentando pequenos volumes de comercialização.

Independentemente de onde se enquadram nesses subgrupos, há um ponto em comum: até o momento, vêm sendo pouco explorados comercialmente por questões técnicas ou econômicas e são apontados como potenciais blocos-construtores ou intermediários de outros produtos com interesse econômico. Trata-se de um levantamento em constante crescimento, a depender da geração de novos produtos, especialmente a partir de processos bioquímicos resultantes da desconstrução da biomassa. Atualmente, são produzidos por rota química, porém, processos biológicos têm ganhado importância para a produção desses ácidos, especialmente para fins alimentícios (Coban; Demirci, 2017).

Outro aspecto em comum é a ausência de informações públicas quanto ao mercado desse segmento, diferentemente dos ácidos obtidos a partir de consolidados, como os discutidos acima, cuja movimentação financeira pode ser mais facilmente encontrada em sítios eletrônicos especializados.

Entre os compostos que compõem a Classe 3, destacam-se os cetoácidos e os hidroxiácidos. Os cetoácidos são compostos que possuem uma ou mais carbonilas na cadeia carbônica, resultantes da oxidação parcial dos monossacarídeos precursores, sendo o número de carbonilas proporcional ao grau de oxidação sofrida pela molécula de partida. São reconhecidos como intermediários para a produção de aminoácidos e, portanto, encontram aplicação nas áreas médicas, alimentação animal e humana. Atualmente,

são produzidos por rota química, porém processos biológicos têm ganhado importância para a produção desses ácidos, especialmente para fins alimentícios (Coban; Demirci, 2017).

A estrutura desses compostos, destacadamente aqueles que possuem a carbonila na posição alfa em relação à carboxila, favorece sua descarboxilação e o aldeído resultante pode ser hidrogenado, gerando assim um álcool com um carbono a menos na cadeia carbônica de origem. A oxidação subsequente dessa carbonila terminal pode levar à formação do respectivo ácido, conforme ilustra a Figura 9.

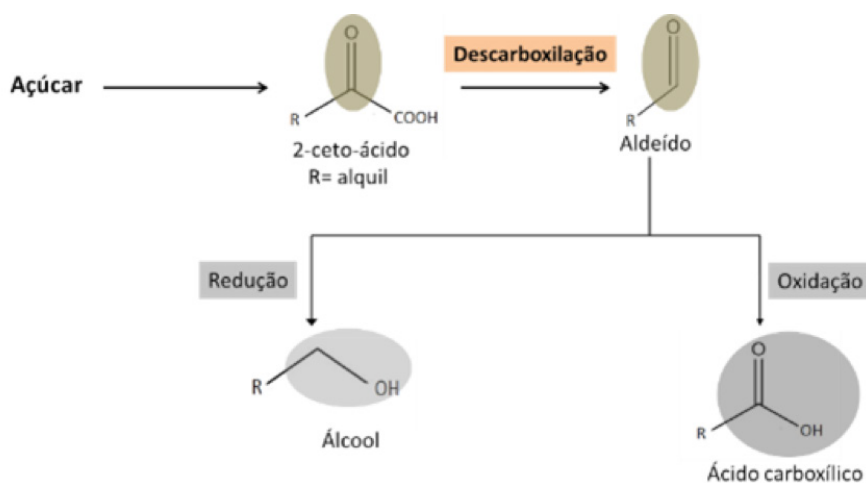


Figura 9. Rota de produção de álcoois alifáticos e ácidos carboxílicos a partir de alfa-cetoácidos.

O alongamento de cadeia também é possível por processo bioquímico, por meio de enzimas do tipo Leu ABCD produzidas em *Escherichia coli* geneticamente modificada. A versatilidade dessas enzimas permite que a partir de um 2-cetoácido qualquer e acetil-CoA como unidade de adição recursiva, seja promovida uma série de reações catalisadas enzimaticamente, com alongamentos da cadeia cetoácida, estendendo o comprimento da cadeia em um carbono sem alteração na posição da ramificação, se for o caso (Shen; Liao, 2011; Chen et al., 2017a).

Essas duas características vão ao encontro das necessidades de obtenção de biocombustíveis e intermediários da indústria química, destacando-se os álcoois com cadeias lineares, obtidos principalmente de fontes petroquímicas.

Além da relação dos cetoácidos com os respectivos aminoácidos, apontada anteriormente, as seguintes aplicações foram identificadas para os ácidos recuperados na busca:

- **Ácido acetoacético:** intermediário na produção microbiana de propanona, a partir da qual podem ser obtidos o isopropanol, o 1-butanol e o 1-hexanol (Lamsen; Atsumi, 2012).
- **Ácido acetolático:** intermediário na produção de uma série de compostos de grande interesse comercial, destacando-se o cetoácido 2-cetoisovalérico, os álcoois 2,3-butanodiol, isobutanol; e os aminoácidos valina, leucina e isoleucina (Ji et al., 2011; Wei et al., 2013a; Tashiro et al., 2015; Chen; Liao, 2016). A simples descarboxilação do acetolático leva à produção da acetoina, um intermediário importante na síntese microbiana de 2,3-butanodiol e 2-butanol.
- **Ácido 2-cetoadípico:** intermediário-chave para a produção de lisina e triptofano (Song et al., 2016b). Dada a elevada similaridade química-estrutural com o ácido adípico, também é apontado como um possível intermediário para a obtenção desse ácido (Polen et al., 2013).
- **Ácidos 2-cetobutírico, 2-cetoisovalérico, 2-cetovalérico, 2-ceto-metilvalérico, 2-ceto-4-metilvalérico:** são reconhecidos como intermediários para a produção de álcoois, pela descarboxilação da carboxila terminal, na forma de CO_2 . As enzimas atuantes nesse processo são a 2-cetoácido descarboxilase e a álcool desidrogenase (Atsumi et al., 2008).
- **Ácido 2-cetocaproico:** capaz de ser convertido a 1-pentanol, por descarboxilação. Normalmente, este ácido não é encontrado em microrganismos; entretanto, o alongamento de cadeia de cetoácidos tem demonstrado a viabilidade de sua obtenção por processo bioquímico (Chen et al., 2017a).

- **Ácido 2-cetoglicônico:** intermediário na síntese do ácido D-isoascórbico, amplamente utilizado como antioxidante na indústria alimentícia (Wei et al., 2013a).
- **Ácido 5-cetoglicônico:** reconhecido como intermediário do processo bioquímico para a produção do ácido tartárico (Li et al., 2014).
- **Ácido 2-cetoglutarico:** intermediário endógeno do ciclo de Krebs. Atua como doador de elétrons, precursor na síntese de aminoácidos, precursor de compostos químicos, componente de suplementos para atletas de alto desempenho, e na liberação controlada de medicamentos.
- **Ácido 2-ceto-isovalérico:** precursor da síntese de L-valina, L-leucina e pantotenato. É empregado como um substituto para L-valina ou L-leucina em pacientes com doença renal crônica. Atualmente, é produzido exclusivamente por síntese química, o que pode ser feito por uma variedade de métodos (Krause et al., 2010).

Os hidroxiácidos são compostos que contêm uma ou mais hidroxilas em sua cadeia carbônica e são semelhantes aos cetos, visto que são a forma menos oxidada destes. Dependendo da posição da hidroxila na cadeia carbônica, podem ser precedidos pelo prefixo alfa, beta, gama, etc., que corresponde às posições 2, 3 e 4 das hidroxilas, respectivamente. Esta posição determina a reatividade do ácido e a solubilidade dele em água. Os hidroxiácidos não atuam somente como precursores para a produção de fármacos, vitaminas, antibióticos e realçadores de sabor, mas também podem servir como monômeros em poliésteres (Cho et al., 2015).

Os alfacetos são mais comuns em aplicações na indústria de cosméticos para esfoliação da pele. Nesse sentido, destaca-se o ácido glicólico, o menor deles, que ocorre na cana-de-açúcar (Moghimpour, 2012) e, em seguida, está o ácido láctico, exemplo de sucesso com aplicações em diversas áreas.

Os demais, com 4 ou mais carbonos, são pouco explorados comercialmente, porém em razão da estrutura química deles, são capazes de ser precursores de uma série de produtos químicos, conforme representado na Figura 10.

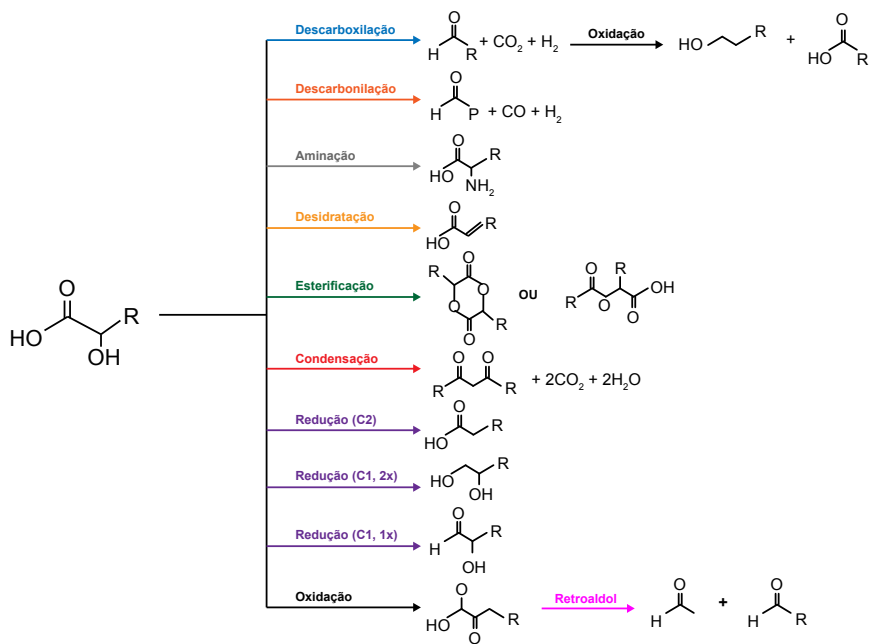


Figura 10. Reações químicas a que os alfa-hidroxiácidos podem ser submetidos.

Alguns beta-hidroxiácidos, como o ácido β -hidroxibutanoico, estão presentes nos tecidos do corpo como intermediários metabólicos e como fonte de energia; no entanto, ainda não foram comercializados em formulações dermatológicas. Um dos exemplos de β -hidroxiácidos é o ácido cítrico, amplamente utilizado em formulações tópicas como antioxidante e regulador de pH; seus benefícios como antioxidante estão bem estabelecidos.

Quantificação das publicações associadas aos ácidos carboxílicos

O acompanhamento das publicações científicas e patentárias pode ser indicativo confiável sobre a evolução de um determinado tema. Em geral, os artigos científicos possuem cunho mais investigativo, sendo associados a áreas de menor maturidade tecnológica. Para os documentos de patente, por sua vez, pressupõe-se que as tecnologias descritas superaram a fase

científica ou investigativa e, portanto, são associados a áreas mais maduras do ponto de vista tecnológico.

Com a finalidade de quantificar as publicações associadas aos ácidos carboxílicos, são apresentados os números de publicações patentárias e científicas associadas aos ácidos, obtidas na análise de dados das bases Web of Science e Derwent Innovation Index, respectivamente. A busca e quantificação foi feita independentemente da matéria-prima, processo ou mesmo aplicação do ácido, sal ou éster, com o propósito de medir o interesse da comunidade científica em desenvolvimentos associados a esses produtos.

Os ácidos das Classes 1 e 2 encontram-se acima da linha traçada diagonalmente no gráfico para separar os ácidos com perfil mais tecnológico (acima) daqueles com perfil científico e investigativo acentuado (abaixo), conforme mostram as Figuras 11 e 12. Os ácidos da Classe 3, por sua vez, encontram-se em sua maioria abaixo dessa linha (Figura 13), demonstrando assim um perfil menos tecnológico, em razão da maior proporção em publicações científicas, no período analisado.

O maior número de publicações patentárias evidencia os ácidos cujos processos produtivos e mercados estão bem estabelecidos, sejam eles de base biológica ou petroquímica. O número de publicações é, no geral, maior que o da Classe 3. Destacam-se entre eles os ácidos fórmico, acético, acrílico, cítrico, glicólico, metacrílico e lático. Já em publicações científicas não patentárias, nos últimos 10 anos, destacam-se os ácidos lático, acético, cítrico, ascórbico, fórmico e metacrílico.

Os ácidos da Classe 3 que mais se destacam no período são os ácidos pirúvico, acetoacético, malônico e 3-hidroxi-butírico. Todos têm interface com processos microbianos e são intermediários importantes de produtos de grande interesse na indústria química e de alimentos. As áreas tecnológicas objeto das patentes vinculadas a alguns desses ácidos, no período de 2008 a 2017, serão apresentadas e discutidas mais à frente.

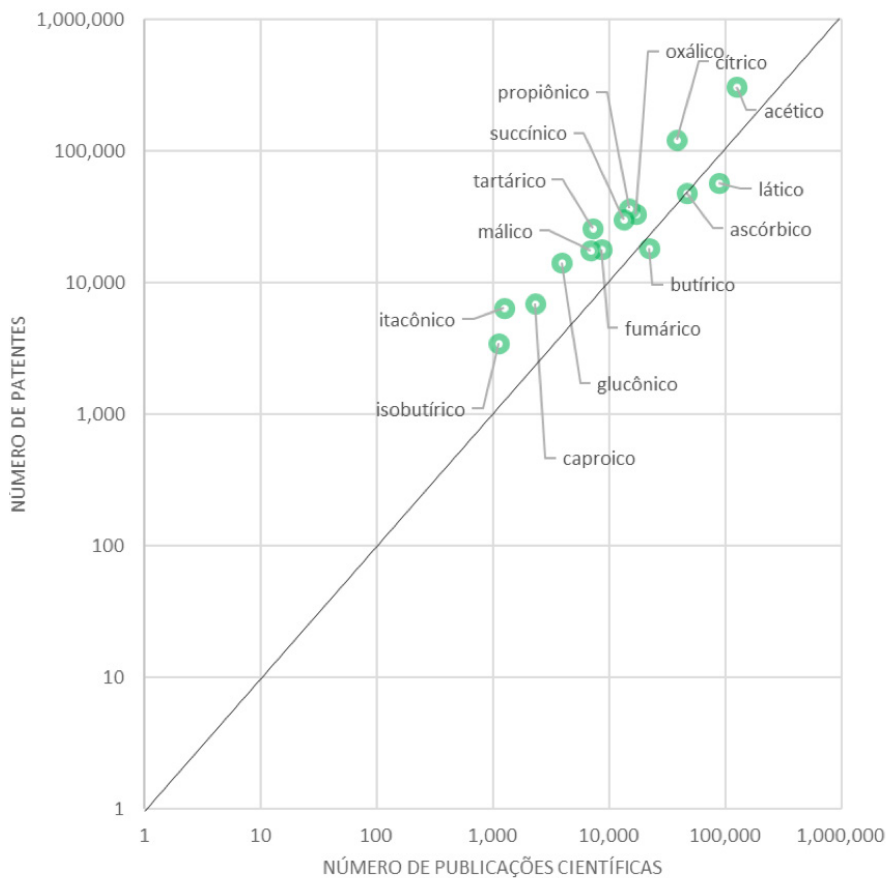


Figura 11. Número total de publicações patentárias (NP) e científicas (NC) no período de 2008 – 2017, em escala logarítmica, para os ácidos da Classe 1.

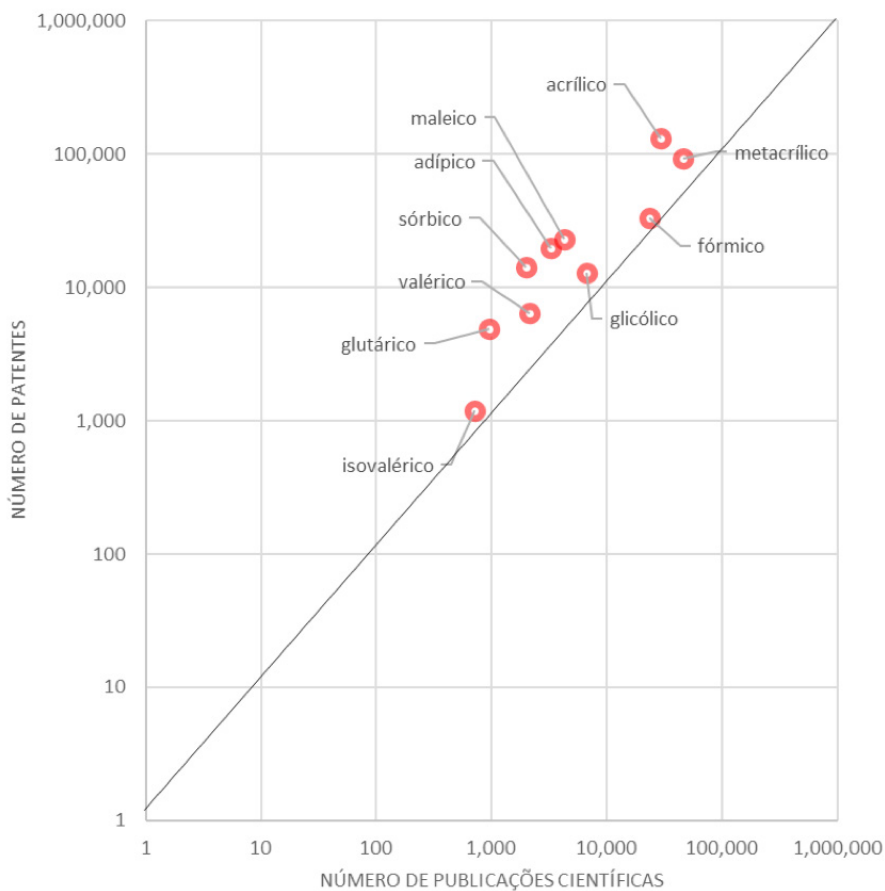


Figura 12. Número total de publicações patentárias (NP) e científicas (NC) no período de 2008 – 2017, em escala logarítmica, para os ácidos da Classe 2.

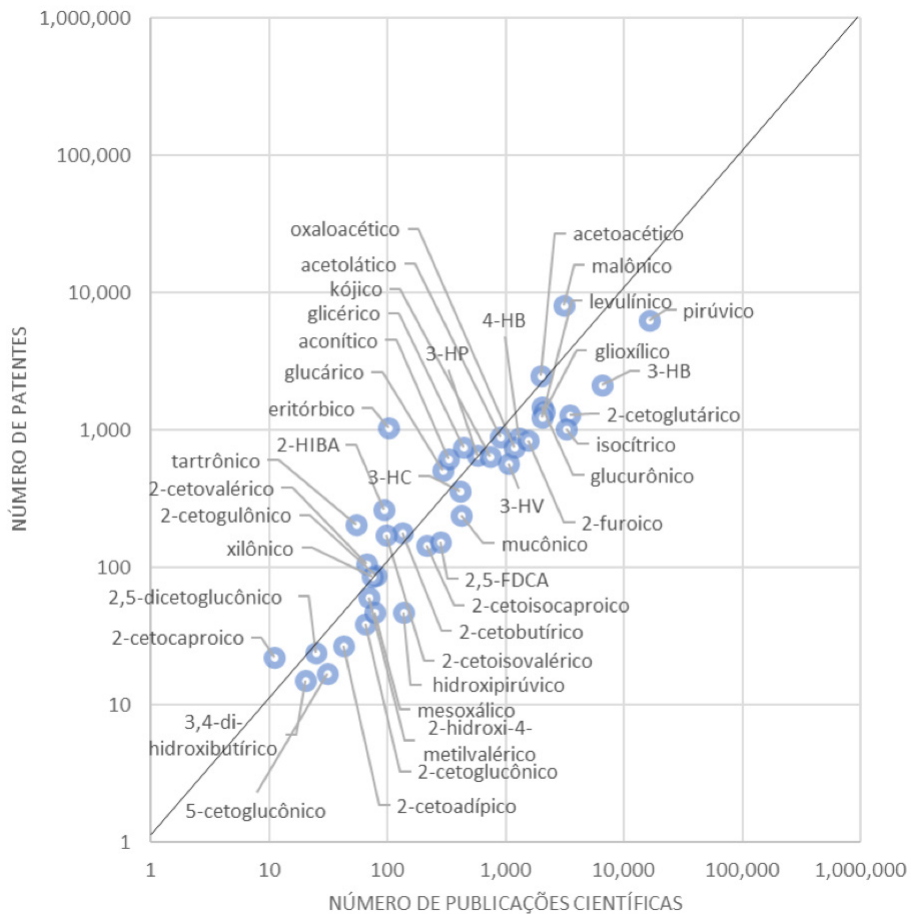


Figura 13. Número total de publicações patentárias (NP) e científicas (NC) no período de 2008 – 2017, em escala logarítmica, para os ácidos da Classe 3.

As áreas tecnológicas em que se concentram os documentos de patentes podem fornecer informações importantes sobre o mercado a que esses produtos ou derivados estão alocados ou serão destinados. Combinadas com a análise quantitativa, essas informações permitem inferir o potencial competitivo desses produtos.

É certo que existe uma série de fatores que podem afetar o valor de uma tecnologia, a saber: o seu grau de inovação, o seu apelo ambiental, o seu estágio de maturidade, o seu custo de fabricação, etc. Entretanto, considera-se que as tecnologias que mais agregam valor são aquelas ligadas a

processos de fim de cadeia, que influenciam diretamente o resultado do produto final. Em se tratando de *commodities*, é necessário que as inovações nos processos produtivos que a transformam acompanhem os custos dos processos equivalentes petroquímicos, de modo a manter sua viabilidade financeira e competir por uma fatia do mercado.

Em termos de áreas tecnológicas nas quais os ácidos carboxílicos estão concentrados, predomina a área química, em razão da natureza deles. A distribuição por áreas tecnológicas e por Classe é resumida na Figura 14., na qual é representada a média dos valores calculados por área tecnológica para cada Classe.

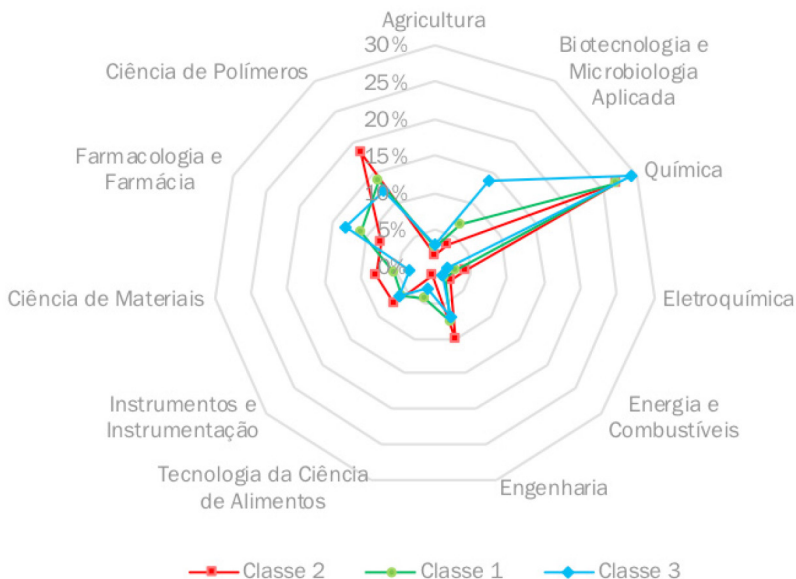


Figura 14. Distribuição entre as áreas tecnológicas para os ácidos, por Classe. Os valores apresentados correspondem à média dos valores recuperados no período 2008 a 2017. As cores verde, vermelha e azul representam as Classes 1, 2 e 3, respectivamente.

Todas as 3 classes mostram uma grande concentração de documentos de patentes em polímeros, destacando-se a Classe 1, como observado nas Figura 15, 16, 17 e 18. A Classe 3, entretanto, mostra-se deslocada para o segmento de farmácia e biotecnologia, em razão de esses produtos serem destinados majoritariamente à indústria farmacêutica.

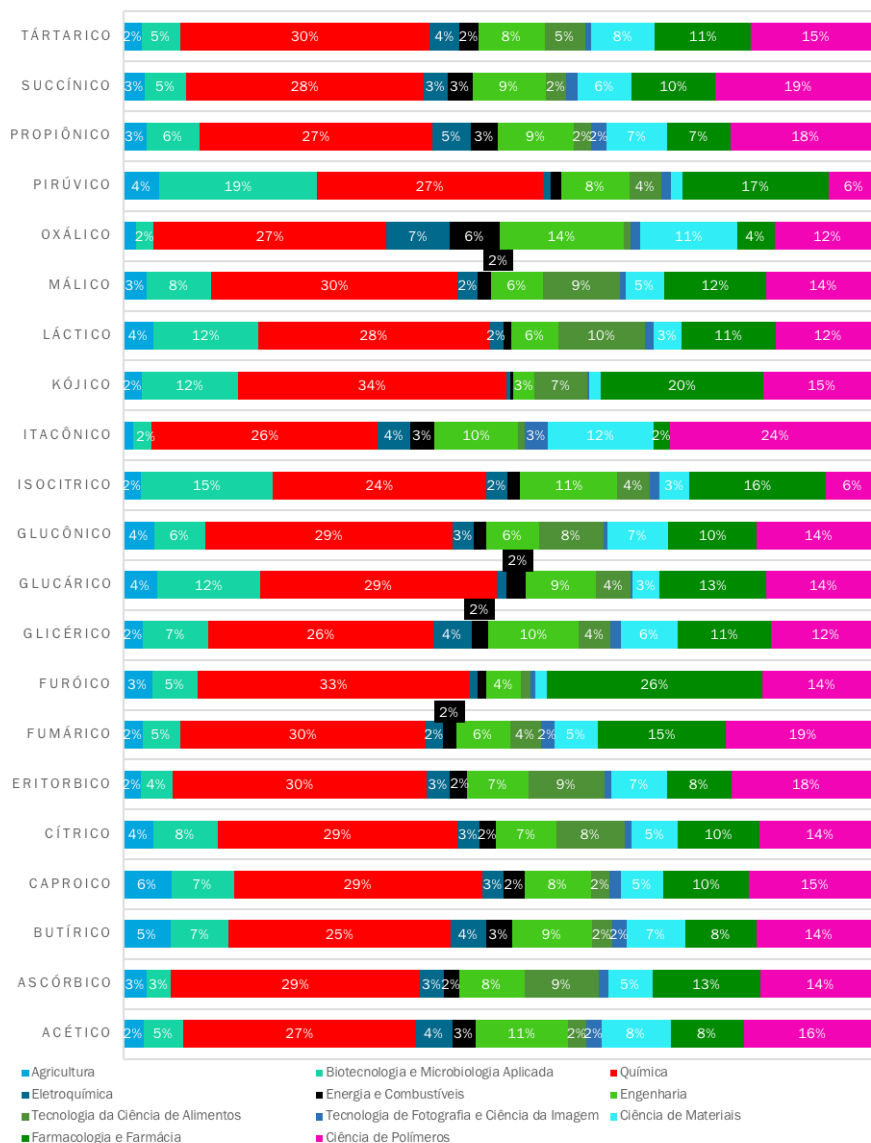


Figura 15. Áreas tecnológicas associadas aos ácidos carboxílicos da Classe 1, segundo a base de dados Derwent Innovations Index. Valores menores ou iguais a 1% não são apresentados.

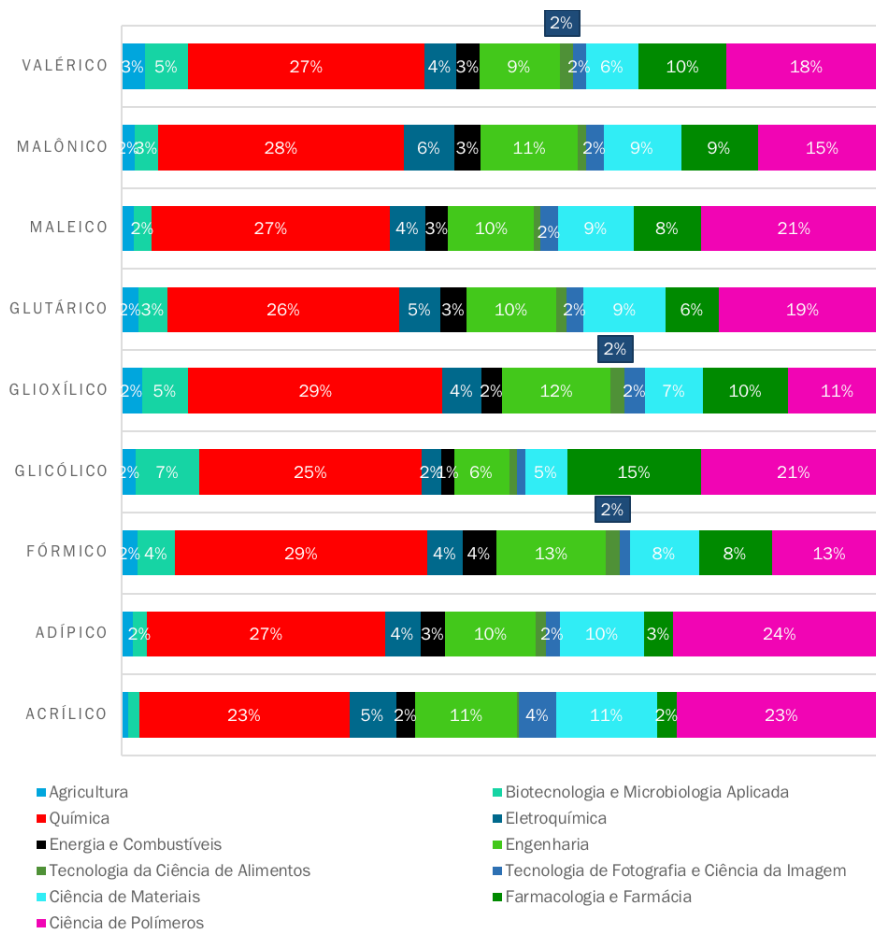


Figura 16. Áreas tecnológicas associadas aos ácidos carboxílicos da Classe 2, segundo a base de dados Derwent Innovations Index. Valores menores ou iguais a 1% não são apresentados.

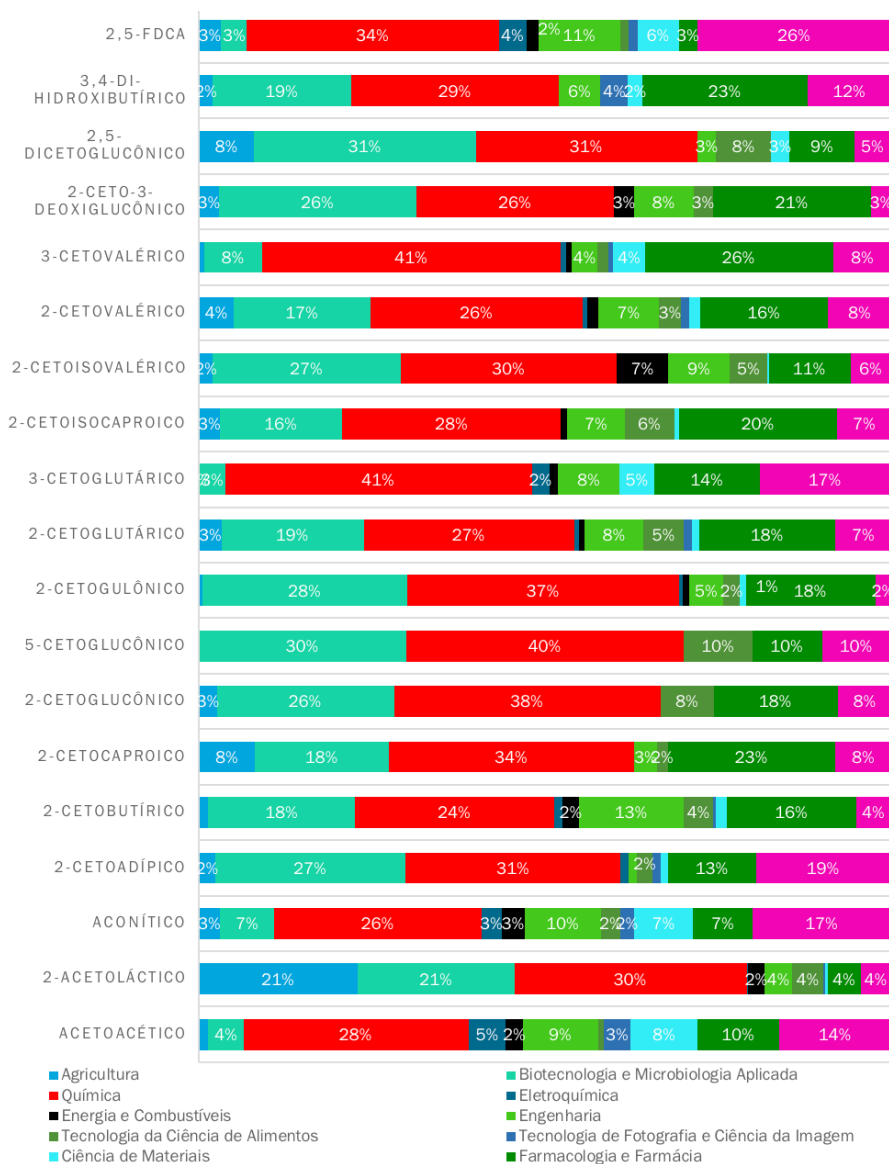


Figura 17. Áreas tecnológicas associadas aos ácidos carboxílicos da Classe 3, segundo a base de dados Derwent Innovations Index, (parte 1/2). Valores menores ou iguais a 1% não são apresentados.

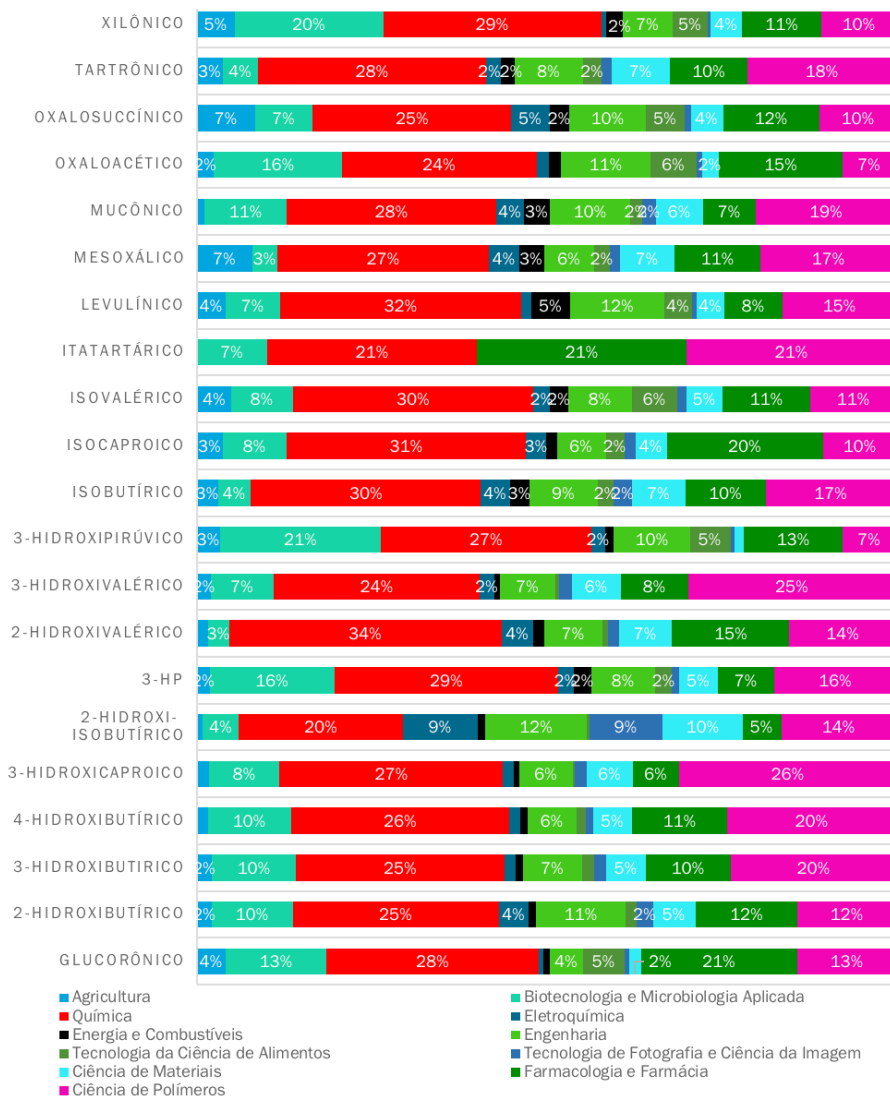


Figura 18. Áreas tecnológicas associadas aos ácidos carboxílicos da Classe 3, segundo a base de dados Derwent Innovations Index, (parte 2/2). Valores menores ou iguais a 1% não são apresentados.

Áreas tecnológicas de concentração dos ácidos da Classe 3

Conforme exposto anteriormente, os ácidos das Classes 1 e 2 possuem mercados estabelecidos. Dessa forma, dados e informações acerca de mercados e aplicações desses ácidos estão mais facilmente disponíveis. Em trabalho anterior (Braga et al., 2020), verificou-se que os ácidos da Classe 1 e 2 também possuem maior taxa de crescimento, o que demonstra evidente ascensão do uso deles em pesquisa e desenvolvimento com fins acadêmicos e tecnológicos.

Entre os ácidos da Classe 3, notou-se que também há alguns com maior taxa de crescimento em relação aos demais, segundo aquele estudo. Para os ácidos da Classe 3 que apresentaram concomitantemente taxas de crescimento positivas em termos de publicações científicas e patentárias, será apresentada e discutida a evolução da Classificação Internacional de Patentes (CIP) dessas publicações patentárias.

Para tanto, organizou-se a evolução das CIP ao longo do período analisado, de 2008 a 2017, em busca da identificação de produtos e processos aos quais os ácidos carboxílicos da Classe 3 estão destinados. Para essa análise, selecionou-se as 30 CIPs de maior número de ocorrência. Os resultados são apresentados até a categoria de subclasse, em diagramas de bolhas (Figuras 19 a 34).

O significado de todas as CIPs apresentadas pode ser encontrado, em português, no site do INPI¹⁶. A seguir serão apresentadas e discutidas as CIPs de maior destaque, com base na leitura dos resumos dos documentos de patente para cada ácido:

¹⁶ Disponível em: www.inpi.gov.br.

- Ácido acetoacético (Figura 19): a molécula do ácido, por si só, é instável e descrita na literatura somente como intermediário no processo microbiano de obtenção da propanona. No entanto, constata-se a crescente importância do éster como intermediário de compostos heterocíclicos (C07D); ingredientes de composições (C08K); de polímeros (C08L) e de tintas e revestimentos (C09D).



Figura 19. Evolução das classificações internacionais de patentes até subclasse para o ácido acetoacético.

- Ácido Acetolático (Figura 20): assim como o ácido acetoacético, esse composto em si não é muito relevante sob o aspecto tecnológico. A análise dos documentos indica a importância das enzimas associadas ao ácido - acetolactato sintase e descarboxilase, nas CIPs mais significativas do período avaliado. O conjunto do ácido e das enzimas está associado ao desenvolvimento de novas plantas (CIP A01H), a reguladores de crescimento de plantas (CIP A01N), a agroquímicos (CIP A01P) e a processos microbianos em que o ácido e as enzimas fazem parte das rotas (CIP C12N).

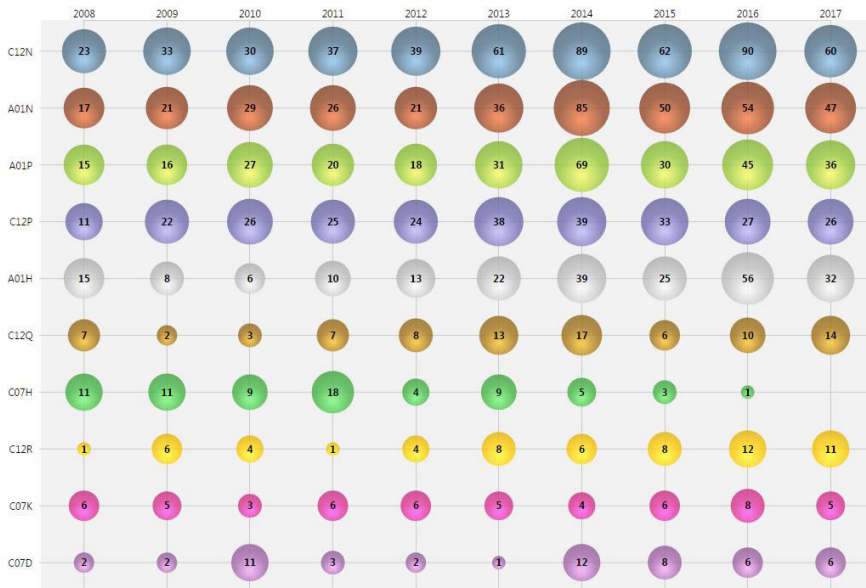


Figura 20. Evolução das classificações internacionais de patentes até subclasse para o ácido acetolático.

- Ácido aconítico (Figura 21): destacam-se as preparações médicas, odontológicas e higiênicas (CIP A61K), que embora possuam o maior número de contagens no período, encontram-se estáveis ou estagnadas. A CIP C08F, relativa à obtenção de polímeros contendo o ácido aconítico como monômero, teve o número de contagens dobrada em 2012, porém manteve-se estável nos anos seguintes.

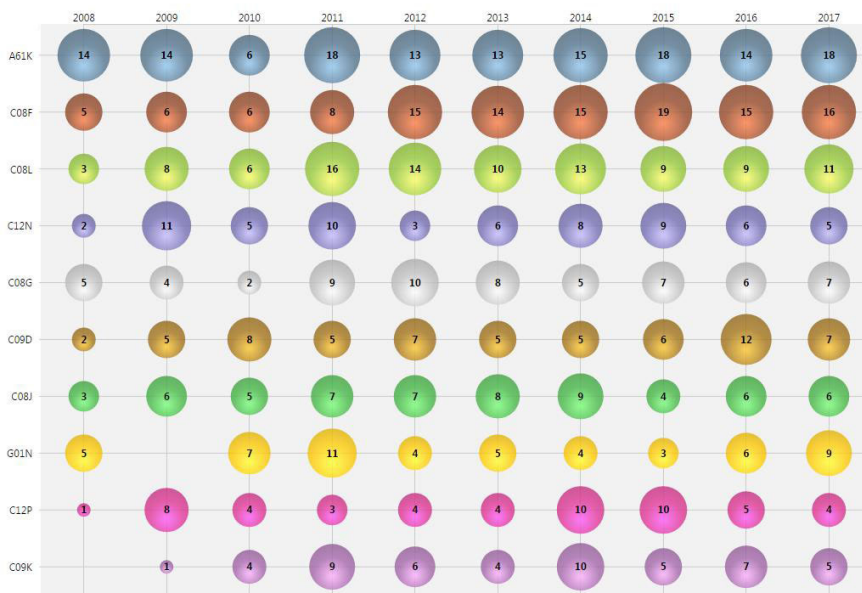


Figura 21. Evolução das classificações internacionais de patentes até subclasse para o ácido aconítico.

- Ácido 2-cetoglutarico (Figura 22): se, por um lado, há o aumento do número de depósitos de patentes acerca dos processos fermentativos (CIP C12P) e enzimáticos (CIP C12N) de produção desse ácido, por outro lado, constatou-se no período um decréscimo de pedidos de patente relacionados aos aspectos analíticos, aqui representados pelos processos de medição ou ensaio envolvendo enzimas, ácidos nucleicos ou microrganismos, suas composições ou seus papéis de teste, processos de preparação dessas composições, controle responsivo a condições do meio nos processos microbiológicos ou enzimáticos (CIP C12Q) e também de pedidos associados à investigação ou análise dos materiais pela determinação de suas propriedades químicas ou físicas (CIP G01N).

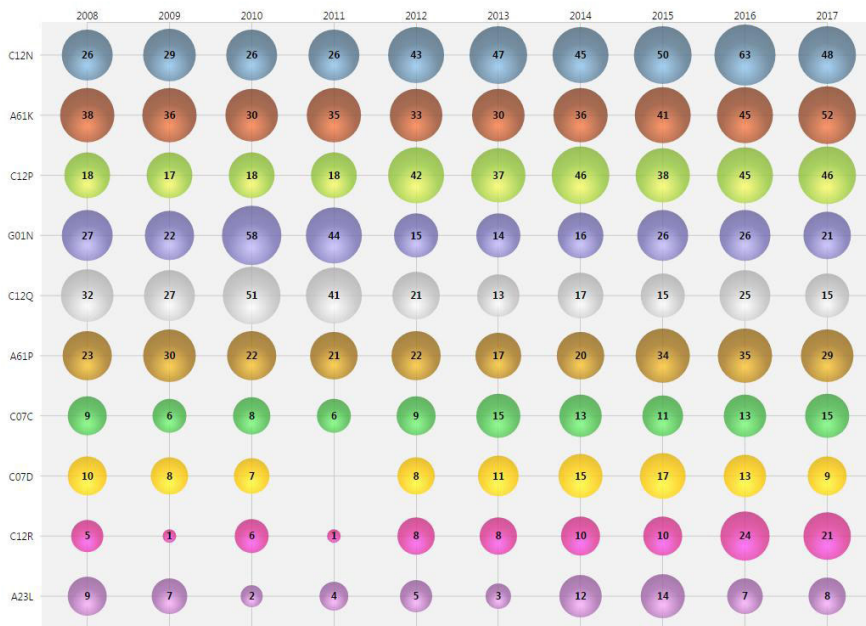


Figura 22. Evolução das classificações internacionais de patentes até subclasse para o ácido 2-cetoglutarico.

- Ácido 2-hidroxiбутírico (Figura 23): a média de contagem das CIPs associadas a esse ácido é muito baixa (máximo 8). Além disso, há uma variação grande nos números do período analisado. Desse modo, não é possível extrair conclusões acerca do direcionamento tecnológico desse ácido.

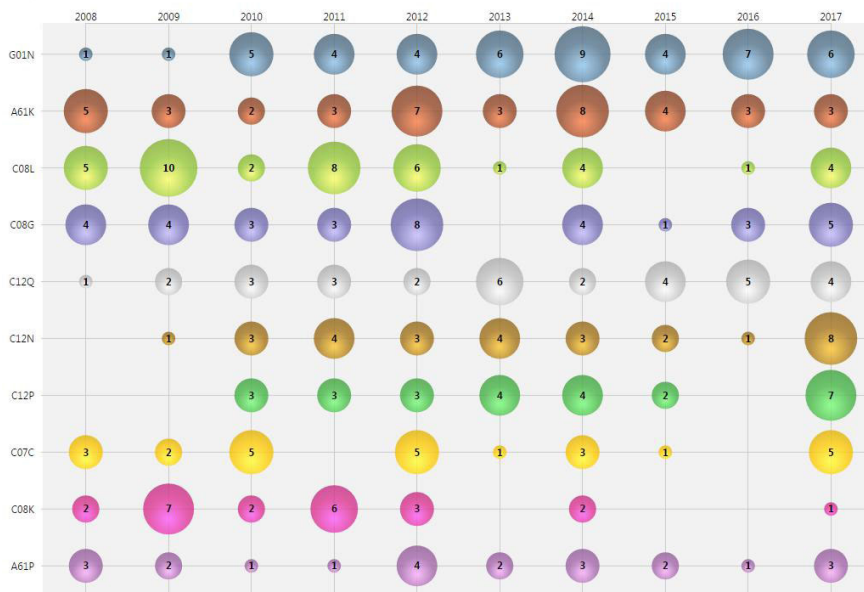


Figura 23. Evolução das classificações internacionais de patentes até subclasse para o ácido 2-hidroxiбутírico.

- Ácido 3-hidroxiбутírico (Figura 24): as contagens maiores relacionam-se a polímeros e copolímeros (CIP C08L) desse ácido. Além dos homopolímeros do ácido, destacam-se diferentes tipos de polímeros - copolímeros em bloco, alternado, randômico, resultantes da combinação com, por exemplo, ácido valérico e láctico, os poli (3-hidroxiбутirato-co-3-hidroxiуalerato) e polilactato. A CIP C08K está relacionada a aditivos inorgânicos e orgânicos acrescentados a esses (co)polímeros para atribuir funções que variam entre plastificantes, solventes, antioxidantes e cargas especiais, entre outras propriedades. As preparações e atividades terapêuticas de composições medicinais, CIPs A61K e A61P, demonstram o uso do ácido não em sua forma primária, não ionizada, mas como monômero de polímeros usados para esses fins, com uma pequena tendência a declínio ao longo do período estudado. O uso do (co)polímero para a recuperação de tecidos em corpo humano (CIP A61L) também tem sido alvo de patenteamento no período analisado. Assim como outros ácidos deste grupo, muitos são passíveis de serem produzidos por rotas microbianas e enzimáticas, fato constatado nas CIPs C12N e C12P. Além disso, a produção dos polímeros e derivados com substituições na cadeia carbônica com outras classes de substâncias como celulose, fármacos e outros aditivos pode conferir à matriz polimérica hidrofobicidade e porosidade para um determinado fim (CIP C08J), geralmente voltado para a área médica.

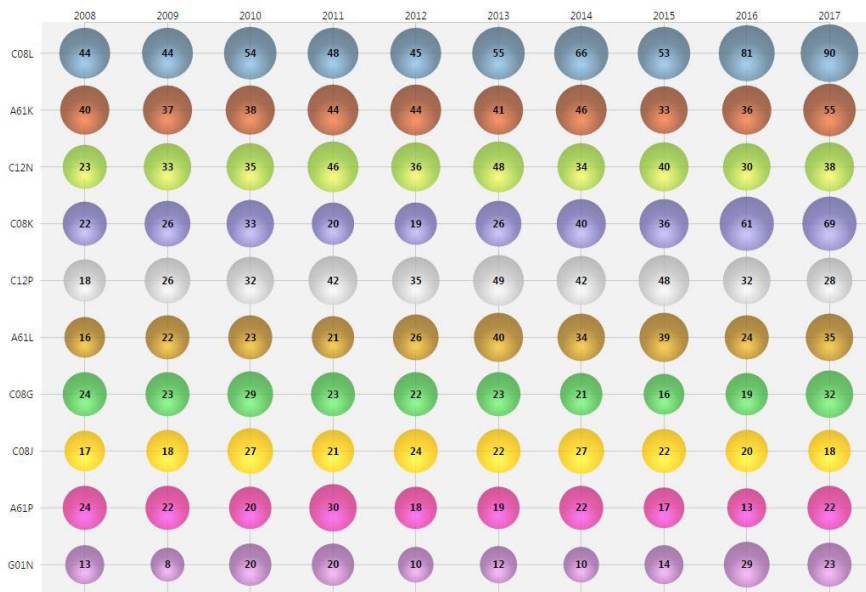


Figura 24. Evolução das classificações internacionais de patentes até subclasse para o ácido 3-hidroxi-butírico.

- Ácido 4-hidroxi-butírico (Figura 25): o perfil de áreas tecnológicas é semelhante ao do 3-hidroxi-butírico, no que diz respeito aos poli-hidroxi-alcanoatos (PHA), acrescentando-se a crescente relevância dos processos fermentativos (CIP C12P).

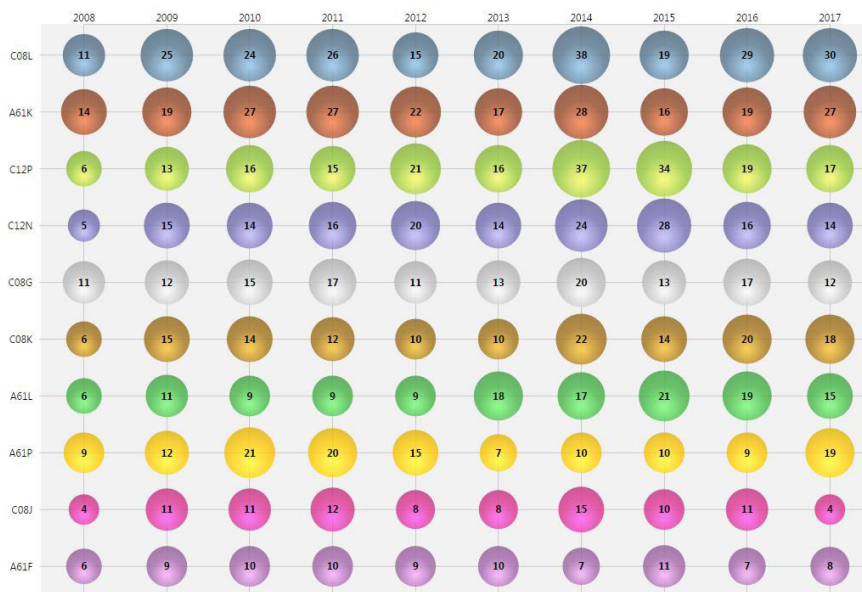


Figura 25. Evolução das classificações internacionais de patentes até subclasse para o ácido 4-hidroxi-butírico.

- Ácido 2-hidroxi-isobutírico (Figura 26): o ano de 2012 foi significativo em relação a algumas CIPs associadas ao ácido. Pedidos de patentes relacionados a materiais fotossensíveis (CIP G03F) e dispositivo semicondutores (CIP H01), se sobressaíram.

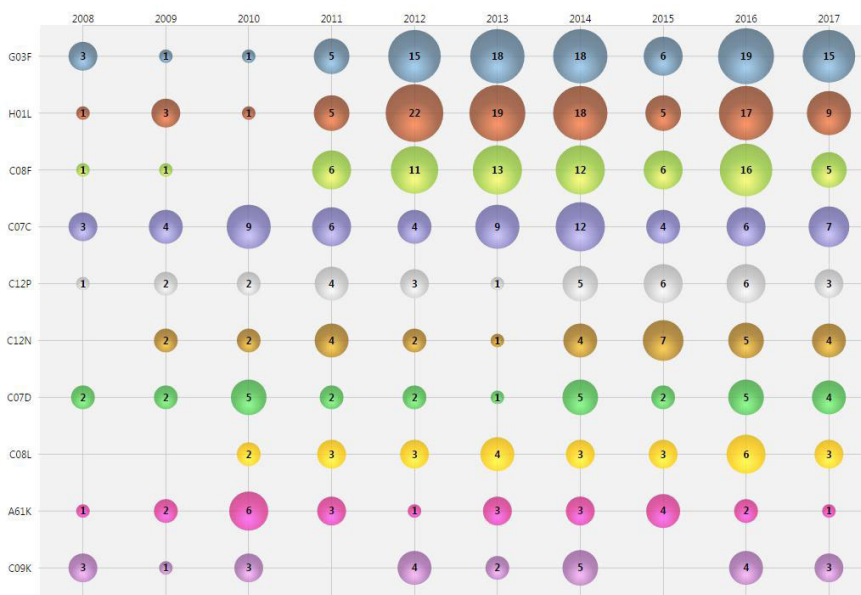


Figura 26. Evolução das classificações internacionais de patentes para o ácido 2-hidroxi-isobutírico.

- Ácido 3-hidroxi propiônico (Figura 27): as CIPs referentes aos processos fermentativos (CIP C12P) e enzimáticos (CIP C12N) e aos equipamentos para produção deste ácido (CIP C07C) demonstram um aumento evidente entre 2013 e 2014. Nos anos subsequentes não houve continuidade de depósitos de patente nessas áreas.

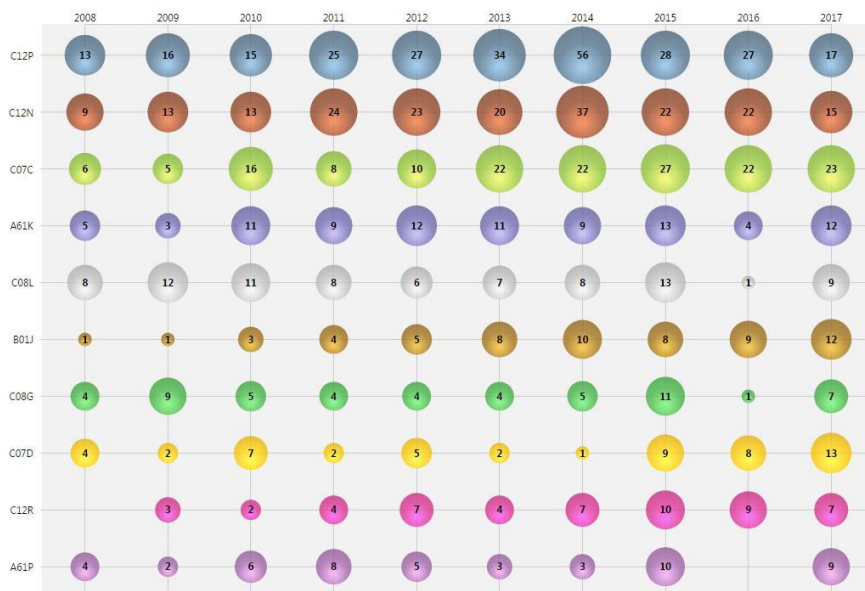


Figura 27. Evolução das classificações internacionais de patentes até subclasse para o ácido 3-hidroxi propiônico.

- Ácido 3-hidroxicinâmico (Figura 28): no período de avaliação das CIPs, notou-se grandes avanços sob o aspecto de desenvolvimento de PHA com propriedades avançadas por meio da combinação com substâncias orgânicas ou inorgânicas (CIP C08K), e com polímeros (CIP C08L).

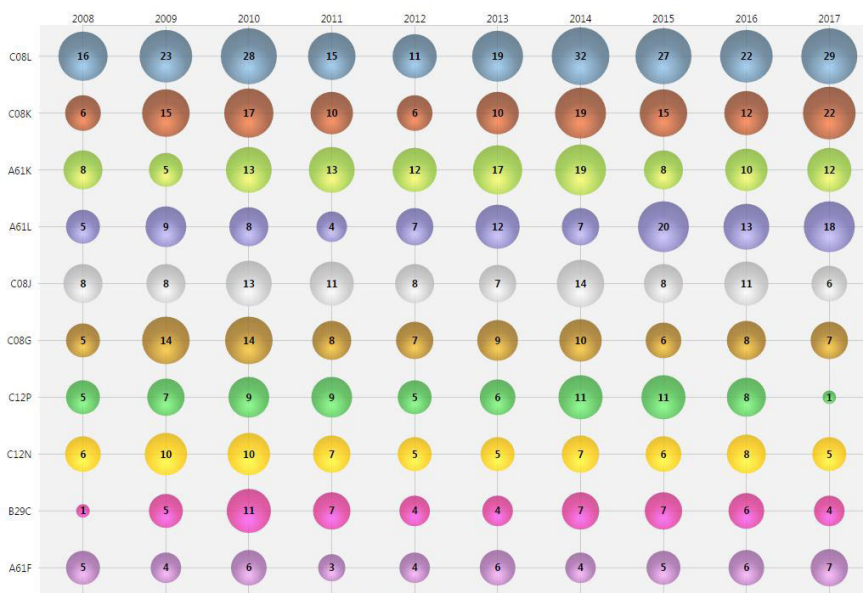


Figura 28. Evolução das classificações internacionais de patentes até subclasse para o ácido 3-hidroxicinâmico.

- Ácido 2,5-FDCA (Figura 29): o ácido como composto heterocíclico (CIP C07D) encontra-se emergente. Além dessa CIP, nenhuma outra área tecnológica aparece como proeminente no período.

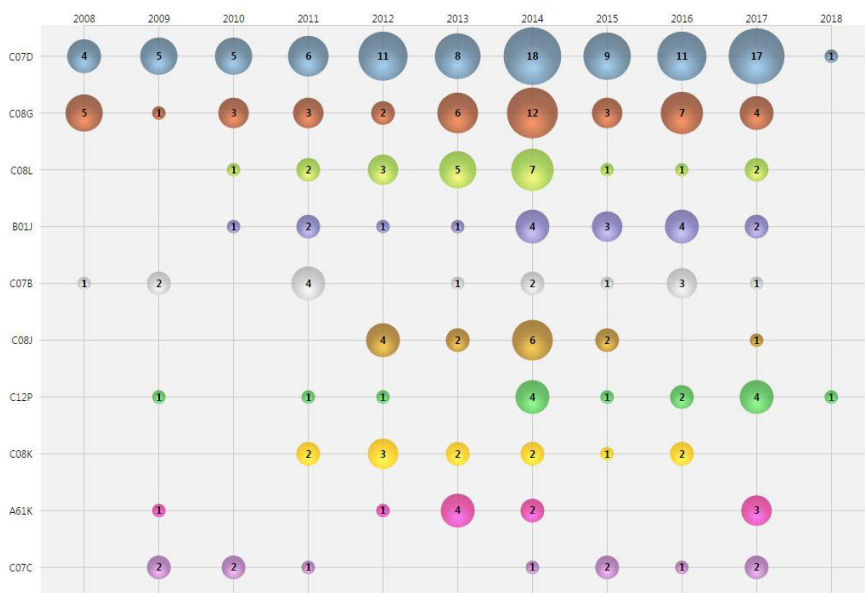


Figura 29. Evolução das classificações internacionais de patentes até subclasse para o 2,5-FDCA.

- Ácido Glucurônico (Figura 30): ocorre no período como componente, na forma ácida, de formulações para uso tópico ou para ingestão (CIP A61K), com finalidade terapêutica ou cosmecêutica (CIP A61P).

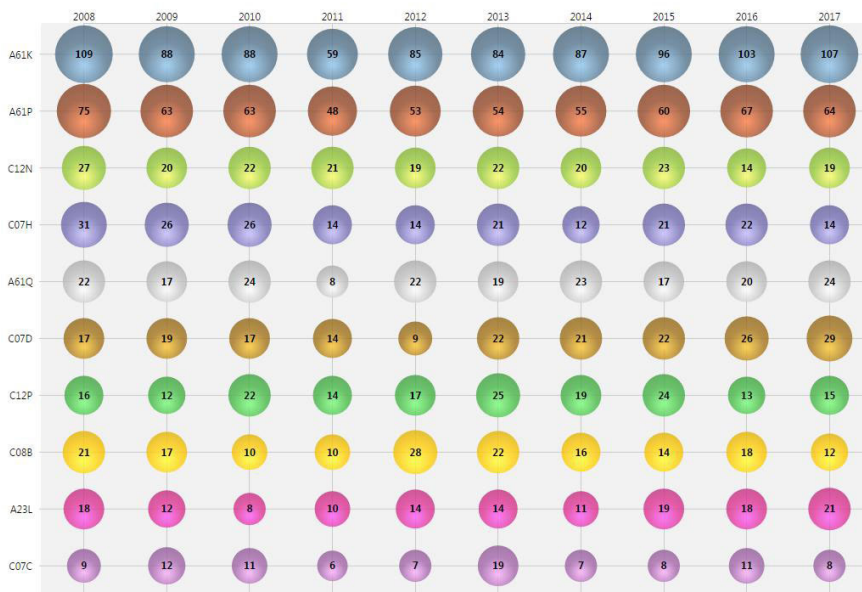


Figura 30. Evolução das classificações internacionais de patentes até subclasse para o ácido glucurônico.

- Ácido levulínico (Figura 31): processos químicos de obtenção do ácido ou de preparação de derivados, como os ésteres (levulinatos), caracterizados pela CIP C07C, para usos diversos, como aplicação de aditivos de biocombustíveis.

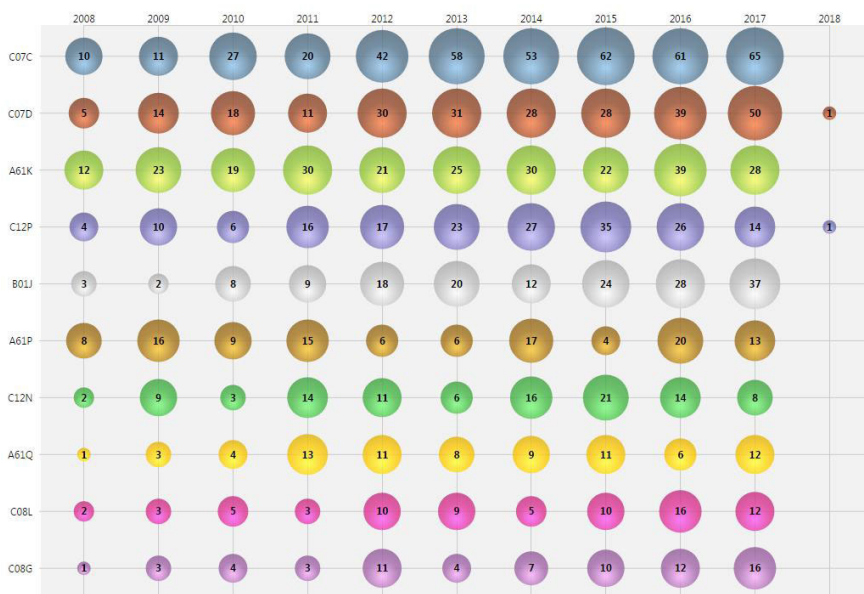


Figura 31. Evolução das classificações internacionais de patentes até subclasse para o ácido levulínico.

- Ácido mucônico (Figura 32): a produção deste ácido por meio de processos fermentativos (CIP C12P) e enzimáticos (CIP C12N) demonstrou aumento significativo a partir de 2015.

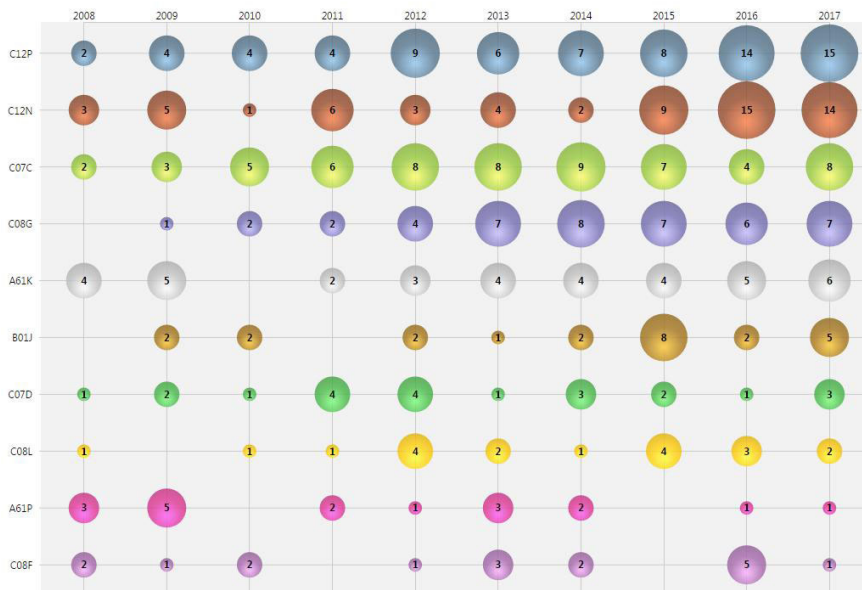


Figura 32. Evolução das classificações internacionais de patentes até subclasse para o ácido mucônico.

- Ácido tartrônico (Figura 33): patentes associadas a preparações médicas, odontológicas e farmacêuticas (CIP A61K) foram predominantes no período avaliado, porém não há tendência em aumento ou decréscimo, ao se observar as contagens.

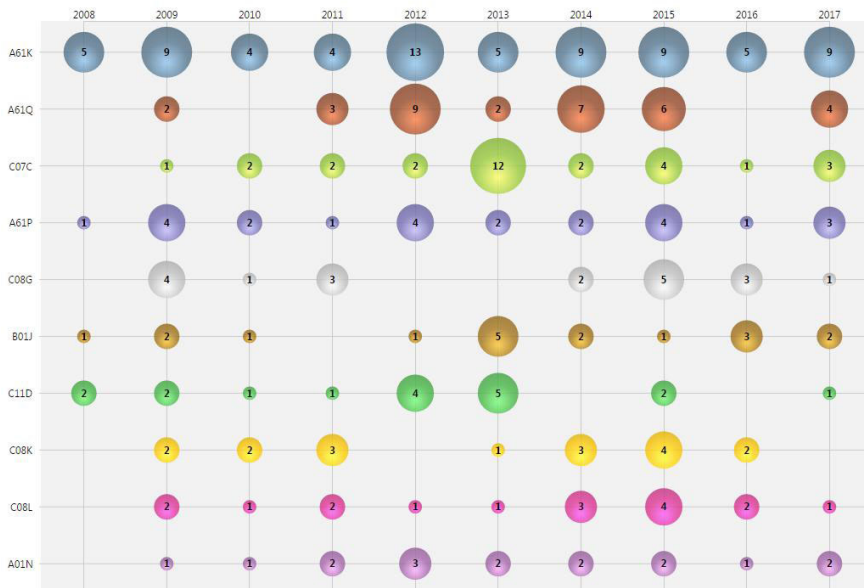


Figura 33. Evolução das classificações internacionais até subclasse para o ácido tartrônico.

- Ácido xilônico (Figura 34): apenas duas áreas tecnológicas se destacam para esse ácido. A primeira é associada aos processos microbianos e enzimáticos (C12P) e a segunda a microrganismos (C12N), demonstrando grande direcionamento e dependência dos bioprocessos para a produção desse ácido.

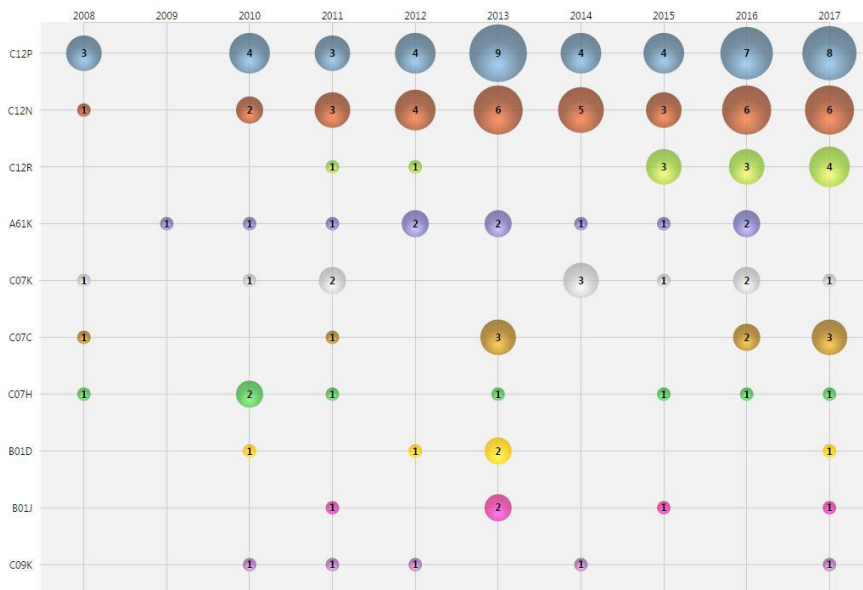


Figura 34. Evolução das classificações internacionais de patentes até subclasse para o ácido xilônico.

Considerações Finais

A literatura científica e patentária aponta uma série de ácidos de base biológica passíveis de serem obtidos a partir da biomassa. Alguns têm processos produtivos consolidados, enquanto outros têm o grande desafio de superar as barreiras técnicas e econômicas para se consolidarem em um mercado altamente competitivo, dominado por produtos petroquímicos.

Indiscutivelmente, os maiores mercados são os mais atrativos, e pequenas melhorias em produtos e processos pré-existentes podem representar grandes ganhos para a indústria. Assim, para os ácidos da Classe 1, nota-se uma busca continuada por melhoria de processos, especialmente a diversificação de matérias-primas. Para os ácidos da Classe 2, entretanto, além das questões técnicas e econômicas, há a barreira de entrar em um mercado de grandes commodities, liderado pela tradicional indústria petroquímica, cujo mercado não irá facilmente aceitar a substituição se não houver incentivos (ou exigências) para uma cadeia mais complexa a ser formada de matérias-primas renováveis, especialmente em se tratando de biomassas.

Resta assim a perspectiva de novo produtos, com propriedades diferenciadas, com maior valor agregado. Assim, têm-se os produtos da Classe 3, com a possibilidade de novos intermediários para fármacos, agricultura e principalmente, para abarcar uma fatia dos polímeros petroquímicos. Por possuírem características únicas, como biodegradabilidade ou biocompatibilidade, podem justificar custos mais elevados de produção ou uma cadeia logística mais complexa.

Nesse sentido, é imprescindível a consulta recorrente da literatura científica, seja ela científica ou patentária. Este estudo mostrou que ainda predomina a pesquisa envolvendo os ácidos de maior volume. No entanto, os produtos da Classe 3 devem ser monitorados para se avaliar quais seguirão nesse cenário e quais não seguirão adiante. Os resultados analíticos aqui expostos indicam um cenário bastante promissor para os ácidos carboxílicos de base biológica.

Referências

- AI, B.; CHI, X.; MENG, J.; SHENG, Z.; ZHENG, L.; ZHENG, X.; LI, J. Consolidated bioprocessing for butyric acid production from rice straw with undefined mixed culture. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, p. 1648, 2016.
- AKHTAR, J.; IDRIS, A.; ABD. AZIZ, R. Recent advances in production of succinic acid from lignocellulosic biomass. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 98, n. 3, p. 987-1000, 2014.
- ALMEIDA, J. R. M.; FAVARO, L. C. L.; QUIRINO, B. F. Biodiesel biorefinery: opportunities and challenges for microbial production of fuels and chemicals from glycerol waste. **Biotechnology for Biofuels**, v. 5, n. 1, p. 48-64, 2012.
- ALONSO, S. L.; RENDUELES, M.; DÍAZ, M. Microbial production of specialty organic acids from renewable and waste materials. **Critical Reviews on Biotechnology**, v. 35, n. 4, p. 497-513, 2015.
- ATSUMI, S.; HANAI, T.; LIAO, J. C. Non-fermentative pathways for synthesis of branched-chain higher alcohols as biofuels. **Nature**, v. 451, n. 7174, p. 86-89, 2008.
- BABU, T.; YUN, E. J.; KIM, S.; KIM, D. H.; LIU, K. H.; KIM, S. R.; KIM, K. H. Engineering *Escherichia coli* for the production of adipic acid through the reversed β -oxidation pathway. **Process Biochemistry**, v. 50, n. 12, p. 2066-2071, 2015.
- BAIN & COMPANY. **Potencial de diversificação da indústria química brasileira: relatório 6: modelo econômico-financeiro: Metionina**. Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <http://www.abiquim.org.br/pdf/estudos-bndes.pdf>. Acesso em: 14 dez. 2016.
- BAROI, G. N.; GAVALA, H. N.; WESTERMANN, P.; SKIADAS, I. Fermentative production of butyric acid from wheat straw: economic evaluation. **Industrial Crops and Products**, v. 104, p. 68-80, 2017.
- BAUER JUNIOR, W. Methacrylic acid and derivatives. In: ULLMANN'S encyclopedia of industrial chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2005. p. 1-13.
- BECKER, J.; LANGE, A.; FABARIUS, J.; WITTMANN, C. Top value platform chemicals: bio-based production of organic acids. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 36, p. 168-175, 2015.
- BECKER, J.; WITTMANN, C. Bio-based production of chemicals, materials and fuels – *Corynebacterium glutamicum* as versatile cell factory. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 23, n. 4, p. 631-640, 2012.
- BEERTHUIS, R.; ROTHENBERG, G.; SHIJU, N. R. Catalytic routes towards acrylic acid, adipic acid and ϵ -caprolactam starting from biorenewables. **Green Chemistry**, v. 17, n. 3, p. 1341-1361, 2015.
- BIDDY, M. J.; SCARLATA, C.; KINCHIN, C. **Chemicals from biomass: a market assessment of bioproducts with near-term potential**. [S.l.]: National Renewable Energy Laboratory, 2016. 119 p.
- BIOTECHNOLOGY INNOVATION ORGANIZATION. **Advancing the biobased economy: renewable chemical biorefinery commercialization, progress, and market opportunities**, 2016

and beyond. Washington, DC, 2016. Disponível em: https://www.bio.org/sites/default/files/BIO_Advancing_the_Biobased_Economy_2016.pdf. Acesso em: 12 abr. 2017.

BLAZECK, J.; MILLER, J.; PAN, A.; GENGLER, J.; HOLDEN, C.; JAMOUSSE, M.; ALPER, H. S. Metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for itaconic acid production. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 98, n. 19, p. 8155-8164, 2014.

BOUDRANT, J. Microbial processes for ascorbic acid biosynthesis: a review. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 12, n. 5, p. 322-329, 1990.

BOZELL, J. J.; PETERSEN, G. R. Technology development for the production of biobased products from biorefinery carbohydrates—the US Department of Energy's "Top 10" revisited. **Green Chemistry**, v. 12, n. 4, p. 539-554, 2010.

BRAGA, M.; FERREIRA, P. M.; ALMEIDA, J. R. M. Screening method to prioritize relevant bio-based acids and their biochemical processes using recent patent information. **Biofuels, Bioproducts and Biorefining**, 5 Oct. 2020.

BREMUS, C.; HERRMANN, U.; BRINGER-MEYER, S.; SAHM, H. The use of microorganisms in L-ascorbic acid production. **Journal of Biotechnology**, v. 124, n. 1, p. 196-205, 2006.

BRIDGWATER, A. V.; CHINTHAPALLI, R.; SMITH, P. W. **Identification and market analysis of most promising added-value products to be co-produced with the fuels**. Aston: Aston University, 2010. Disponível em: https://www.bioref-integ.eu/fileadmin/bioref-integ/user/documents/D2total__including_D2.1__D2.2__D2.3_.pdf. Acesso em: 23 jan. 2017.

CAÑETE-RODRÍGUEZ, A. M.; SANTOS-DUEÑAS, I.; JIMÉNEZ-HORNERO, J. E.; EHRENREICH, A.; LIEBL, W.; GARCÍA-GARCÍA, I. Gluconic acid: properties, production methods and applications—An excellent opportunity for agro-industrial by-products and waste bio-valorization. **Process Biochemistry**, v. 51, n. 12, p. 1891-1903, 2016.

CAVALCANTE, W. de A.; LEITÃO, R. C.; GEHRING, T. A.; ANGENENT, L. T.; SANTAELLA, S. T. Anaerobic fermentation for n-caproic acid production: a review. **Process Biochemistry**, v. 54, p. 106-119, 2017.

CAVANI, F.; ALBONETTI, S.; BASILE, F.; GANDINI, A. **Chemicals and fuels from bio-based building blocks**. Weinheim: Wiley-VCH, 2016.

CHEN, C. T.; LIAO, J. C. Frontiers in microbial 1-butanol and isobutanol production. **FEMS Microbiology Letters**, v. 363, n. 5, p. 1-13, 2016.

CHEN, G. S.; SIAO, S. W.; SHEN, C. R. Saturated mutagenesis of ketoisovalerate decarboxylase V461 enabled specific synthesis of 1-pentanol via the ketoacid elongation cycle. **Scientific Reports**, v. 7, n. 11284, 2017a.

CHEN, W.-S.; STRIK, D. P. B. T. B.; BUISMAN, C. J. N.; KROEZE, C. Production of caproic acid from mixed organic waste: an environmental life cycle perspective. **Environmental Science & Technology**, v. 51, n. 12, p. 7159-7168, 20 jun. 2017b.

CHEN, Y.; NIELSEN, J. Biobased organic acids production by metabolically engineered microorganisms. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 37, p. 165-172, 2016.

CHO, C.; CHOI, S. Y.; LUO, Z. W.; LEE, S. Y. Recent advances in microbial production of fuels and chemicals using tools and strategies of systems metabolic engineering. **Biotechnology Advances**, v. 33, n. 7, p. 1455-1466, 2015.

CLÉMENT-LAROSIÈRE, B.; SCHIEB, P.-A.; LESCIÉUX-KATIR, H.; THÉNOT, M. **Biorefinery 2030: future prospects for the bioeconomy**. Londres: Springer, 2015.

COBAN, H. B.; DEMIRCI, A. Applied research perspectives of alpha-keto acids: from production to applications. In: GRUMEZESCU, A. M.; HOLBAN, A. M. (ed.). **Food biosynthesis**. [s.l.] Elsevier, 2017. p. 427-447.

COELHO, L. F.; LIMA, C. J. B. de; RODOVALHO, C. M.; BERNARDO, M. P.; CONTIERO, J. Lactic Acid production by new *Lactobacillus plantarum* LMISM6 grown in molasses: optimization of medium composition. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 28, n. 1, p. 27-36, 2011.

CONWAY, R. Preface. In: U.S. BIOBASED products market potential and projections through 2025. Washington, DC: USDA, 2008.

COUTINHO, P.; BOMTEMPO, J. V. *Roadmap* tecnológico em matérias-primas renováveis: uma base para a construção de políticas e estratégias no Brasil. **Química Nova**, v. 34, n. 5, p. 910-916, 2011.

CUKALOVIC, A.; STEVENS, C. V. Feasibility of production methods for succinic acid derivatives: a marriage of renewable resources and chemical technology. **Biofuels, Bioproducts and Biorefining**, v. 2, n. 6, p. 505-529, 2008.

DE JONG, E.; HIGSON, A.; WALSH, P.; WELLISCH, M. **Bio-based chemicals: value added products from biorefineries**. Wageningen: IEA Bioenergy, 2012. Disponível em: <http://www.ieabioenergy.com/wp-content/uploads/2013/10/Task-42-Biobased-Chemicals-value-added-products-from-biorefineries.pdf>. Acesso em: 14 dez. 2016.

DE JONG, E.; STICHNOTHE, H.; BELL, G.; JORGENSEN, H. **Bio-based chemicals: a 2020 update**. [Wageningen]: IEA Bioenergy, 2020.

DENG, Y.; MA, L.; MAO, Y. Biological production of adipic acid from renewable substrates: current and future methods. **Biochemical Engineering Journal**, v. 105, part A, p. 16-26, 2016.

DENG, Y.; MAO, Y. Production of adipic acid by the native-occurring pathway in *hermobifida fusca* B6. **Journal of Applied Microbiology**, v. 119, n. 4, p. 1057-1063, 2015.

DENG, Y.; MAO, Y.; ZHANG, X. Metabolic engineering of *E. coli* for efficient production of glycolic acid from glucose. **Biochemical Engineering Journal**, v. 103, p. 256-262, 2015.

DISHISHA, T. **Microbial production of bio-based chemicals: a biorefinery perspective**. Lund: Lund University, 2013.

DISHISHA, T.; PYO, S.-H.; HATTI-KAUL, R. Bio-based 3-hydroxypropionic- and acrylic acid production from biodiesel glycerol via integrate integrated microbial and chemical catalysis. **Microbial Cell Factories**, v. 14, n. 200, p. 1-11, 2015.

DU PONT. **Fermentation process for carboxylicacds**. [S.l.: s.n.], 1989.

EBNER, H.; ENENKEL, A. **Two stage process for the production of vinegar with high acetic acid concentration**. 28 fev. 1978. Disponível em: <http://www.freepatentsonline.com/4076844.html>. Acesso em: 10 out. 2018.

EWING, F. **The biorefinery roadmap for Scotland**. Glasgow: Chemical Sciences Scotland, 2015. Disponível em: <https://www.sdi.co.uk/media/1005/biorefinery-roadmap-for-scotland-jan-2015.pdf>. Acesso em: 30/09/2017

FROM the sugar platform to biofuels and biochemicals: final report for the European Commission Directorate-General Energy. Wageningen: E4tech, 2015. Disponível em: https://ec.europa.eu/energy/sites/ener/files/documents/EC_Sugar_Platform_final_report.pdf. Acesso em: 6 fev. 2017.

FU, Z.; CHEN, W.; WANG, P. Studies on the optimization of D-erythorbic acid production by *Penicillium griseoroseum* FZ-13 in relevant fermented culture medium. **African Journal of Microbiology Research**, v. 7, n. 9, p. 730-735, 2013.

GALLO, J. M. R.; TRAPP, M. A. The chemical conversion of biomass-derived saccharides: an overview. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, n. 9, p. 1586-1607, 2017.

GATTO, S. J. **Innovative processes for renewable chemicals**. 2012. Disponível em: http://www.platts.com/IM.Platts.Content/ProductsServices/ConferenceandEvents/2012/xc240/presentations/Steve_Gatto.pdf. Acesso em: 13 maio. 2017.

GERMAN. Federal Government. **Biorefineries roadmap**. Berlin, 2012.

GRANDA, C. B. **Short-and medium-chain fatty acids as the basis for a renewable chemical platform in the 21st Century**. San Diego: [s.n.], 2016.

HANCOCK, R. D.; VIOLA, R. Biotechnological approaches for L-ascorbic acid production. **Trends in Biotechnology**, v. 20, n. 7, p. 299-305, 2002.

HARMSSEN, P. F. H.; HACKMANN, M. M.; BOS, H. L. Green building blocks for bio-based plastics. **Biofuels, Bioproducts and Biorefining**, v. 8, n. 3, p. 306-324, 2014.

HUSTEDE, H.; HABERSTROH, H.-J.; SCHINZIG, E. Gluconic acid. In: ULLMANN'S encyclopedia of industrial chemistry. 7. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2012. p. 1-7.

ISIKGOR, F. H.; BECER, R. Lignocellulosic biomass: a sustainable platform for the production of bio-based chemicals and polymers. **Polymer Chemistry**, v. 6, n. 25, p. 4497-4559, 2015.

IUPAC. Compendium of Chemical Technology. 2019. Disponível em: <https://goldbook.iupac.org/>. Acesso em 15/12/2020.

JANG, Y. S.; KIM, B.; SHIN, J. H.; CHOI, Y. J.; CHOI, S.; SONG, C. W.; LEE, J.; PARK, H. G.; LEE, S. Y. Bio-based production of C2-C6 platform chemicals. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 109, n. 10, p. 2437-2459, 2012.

JANTAMA, K.; ZHANG, X.; MOORE, J. C.; SHANMUGAM, K. T.; SVORONOS, S. A.; INGRAM, L. O. Eliminating side products and increasing succinate yields in engineered strains of *Escherichia coli* C. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 101, n. 5, p. 881-893, 2008.

JI, X. J.; HUANG, H.; OUYANG, P. K. Microbial 2,3-butanediol production: a state-of-the-art review. **Biotechnology Advances**, v. 29, n. 3, p. 351-364, 2011.

JIANG, J.; ZHANG, Y.; LI, K.; WANG, Q.; GONG, C.; LI, M. Volatile fatty acids production from food waste: effects of pH, temperature, and organic loading rate. **Bioresource Technology**, v. 143, p. 525-530, 2013.

JIN, F.; YUN, J.; LI, G.; KISHITA, A.; TOHJI, K.; ENOMOTO, H. Hydrothermal conversion of carbohydrate biomass into formic acid at mild temperatures. **Green Chemistry**, v. 10, n. 6, p. 612-615, 2008.

KIM, H. T.; KHANG, T. U.; BARITUGO, K.-A.; HYUN, S. M.; KANG, K. H.; JUNG, S. H.; SONG, B. K.; PARK, K.; OH, M.-K.; KIM, G. B.; KIM, H. U.; LEE, S. Y.; PARK, S. J.; JOO, J. C. Metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* for the production of glutaric acid, a C5 dicarboxylic acid platform chemical. **Metabolic Engineering**, v. 51, p. 99-109, 2019.

KOIVISTOINEN, O. M.; KUIVANEN, J.; BARTH, D.; TURKIA, H.; PITKANEN, J.-P.; PENTTILA, M.; RICHARD, P. Glycolic acid production in the engineered yeasts *Saccharomyces cerevisiae* and *Kluyveromyces lactis*. **Microbial Cell Factories**, v. 12, n. 1, p. 82, 2013.

KOMESU, A.; OLIVEIRA, J. A. R.; MARTINS, L. H. S.; MACIEL, M. R. W.; MACIEL FILHO, R. Lactic acid production to purification: a review. **BioResources**, v. 12, n. 2, p. 4364-4383, 2017.

KRAUSE, F. S.; BLOMBACH, B.; EIKMANN, B. J. Metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* for 2-ketoisovalerate production. **Applied and environmental microbiology**, v. 76, n. 24, p. 8053-8061, 2010.

LAMSEN, E. N.; ATSUMI, S. Recent progress in synthetic biology for microbial production of C3-C10 alcohols. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, p. 196, 2012.

LBNET. **UK Top bio-based chemicals opportunities**. York: E4tech, 2017. Disponível em: www.e4tech.com. Acesso em: 30/09/2019.

LEBEAU, J.; EFROMSON, J. P.; LYNCH, M. D. A review of the biotechnological production of methacrylic acid. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**. 20 mar. 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2020.00207/full>. Acesso em: 10/07/2020

LI, Y.; JIA, S.; ZHONG, C.; WANG, H.; GUO, . Scale-up of 5-keto-Gluconic acid production by *Gluconobacter oxydans* HGI-1. **Lecture Notes in Electrical Engineering**, v. 249, p. 305-312, 2014.

LIU, Z.; LIU, T. Production of acrylic acid and propionic acid by constructing a portion of the 3-hydroxypropionate/4-hydroxybutyrate cycle from *Metallosphaera sedula* in *Escherichia coli*. **Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology**, v. 43, n. 12, p. 1659-1670, 2016.

LOHBECK, K.; HAFERKORN, H.; FUHRMANN, W.; FEDTKE, N. Maleic and fumaric acids. In: ULLMANN'S encyclopedia of industrial chemistry. 7. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2012. p. 12.

MANDAL, S. K.; BANERJEE, P. C. Submerged production of oxalic acid from glucose by immobilized *Aspergillus niger*. **Process Biochemistry**, v. 40, n. 5, p. 1605-1610, 2005.

MARKETSANDMARKETS. **Organic acids market by type (acetic acid, citric acid, formic acid, lactic acid, propionic acid, ascorbic acid, gluconic acid, fumaric acid), application (food and beverages, feed, pharmaceuticals, and industrial), and Region - Global forecast to 2022**. 2017. Disponível em: https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/organic-acid-market-30190158.html?gclid=Cj0KCQiAxZPgBRCmARIsAOrTHSbig0ZD1kvuKRZFVoc3mE0Zc_XPtGTVqo4mc_vY3UtoH5QxoO1-RP0aAnvIEALw_wcB. Acesso em: 3 dez. 2018.

MARTIN-DOMINGUEZ, V.; ESTEVEZ, J.; OJEMBARRENA, F. B.; SANTOS, V. E.; LADERO, . Fumaric acid production: a biorefinery perspective. **Fermentation**, v. 4, n. 2, p. 33, 2018.

MCCOY, M. The final chapter for succinic acid. **C&EN Global Enterprise**, v. 97, n. 12, p. 15, 2019.

MEIJNEN, J. P. **C5-technology in Pseudomonas putida S12**: construction, analysis and implementation of D-xylose metabolic pathways. [S.l.]: Meijnen J.P., 2010.

MEYER, H. Biotechnology for the production of chemicals, intermediates and pharmaceutical ingredients. In: PATEL, R. N. (ed.). **Green biocatalysis**. New Jersey: Wiley, 2016. p. 643-674.

MILTENBERGER, K. Hydroxycarboxylic acids, aliphatic. In: ULLMANN'S encyclopedia of industrial chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2005. p. 11.

MOGHIMIPOUR, E. Hydroxy acids, the most widely used anti-aging agents. **Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products**, v. 7, n. 1, p. 9-10, 2012. Disponível em: <https://sites.kowsarpub.com/jjnpp/articles/18289.html>. Acesso em: 20/07/2016.

MURALI, N.; SRINIVAS, K.; AHRING, B. K. Biochemical production and separation of carboxylic acids for biorefinery applications. **Fermentation**, v. 3, n. 2, p. 1-25, 2017.

MUSSER, M. T. Adipic acid. In: ULLMANN'S encyclopedia of industrial chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2005. p. 11.

NATTRASS, L.; BIGGS, C.; BAUEN, A.; PARISI, C.; RODRIGUEZ CERREZO, E.; GOMEZ BARBERO, M. **The EU bio-based industry**: results from a survey. [S.l.]: European Union, 2016. Disponível em: <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC100357/jrc100357.pdf>. Acesso em: 15/05/2018

NEE'NIGHAM, P. S.; PANDEY, A. (ed.). **Biotechnology for agro-industrial residues utilization**. [S.l.]: Springer, 2009.

O'NEIL, M. J. (ed.). **The Merck Index**: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 5. ed. New Jersey: RSC, 2006.

OECD. **Meeting policy challenges for a sustainable bioeconomy**. Paris, 2018.

OSTER, B.; FECHTEL, U. Vitamins, 7. Vitamin C (L-Ascorbic Acid). In: ULLMANN'S encyclopedia of industrial chemistry. 7. ed. Weinheim: Wiley-VCH., 2012. p. 16.

OZMERAL, C. **Advancements in renewable chemical manufacturing and commercialization**. 2014. Disponível em: <https://www.bio.org/sites/default/files/CenanOzmeral.pdf>. Acesso em: 21 out. 2018.

PAPPENBERGER, G.; HOHMANN, H.-P. Industrial production of l-ascorbic acid (Vitamin C) and d-isoascorbic acid. **Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology**, v. 143, p. 143-188, 2013.

PARK, S. J.; KIM, E. Y.; NOH, W.; PARK, H. M.; OH, Y. H.; LEE, S. H.; SONG, B. K.; JEGAL, J.; LEE, S. Y. Metabolic engineering of *Escherichia coli* for the production of 5-aminovalerate and glutarate as C5 platform chemicals. **Metabolic Engineering**, v. 16, p. 42-47, 2013.

PATEL, M. K.; CRANK, M.; DORNBURG, V.; HERMANN, B.; ROES, A. L.; HUSING, B.; OVERBEEK, L. S. van; TERRAGNI, F.; RECCHIA, E. **Medium and Long-term opportunities and risks of the biotechnological production of bulk chemicals from renewable resources**. Utrecht: [s.n.], 2006. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/27704442_Medium_and_Long-Term_Opportunities_and_Risks_of_the_

Biotechnological_Production_of_Bulk_Chemicals_from_Renewable_Resources-The_BREW_Project. Acesso em: 23 jan. 2017.

PATERAKI, C.; PATSALOU, M.; VLYSIDIS, A.; KOPSAHELIS, N.; WEBB, C.; KOUTINAS, A. A.; KOUTINAS, M. *Actinobacillus succinogenes*: advances on succinic acid production and prospects for development of integrated biorefineries. **Biochemical Engineering Journal**, v. 112, p. 285-303, 2016.

PHILP, J. C. Biobased chemicals and bioplastics: finding the right policy balance. **Industrial Biotechnology**, v. 10, n. 6, p. 379-383, 2014.

POLEN, T.; SPELBERG, M.; BOTT, M. Toward biotechnological production of adipic acid and precursors from biorenewables. **Journal of Biotechnology**, v. 167, n. 2, p. 75-84, 2013.

POLTRONIERI, P.; D'URSO, O. F. (ed.). **Biotransformation of agricultural waste and by-products**. [Roma]: Elsevier, 2016.

RAMACHANDRAN, S.; FONTANILLE, P.; PANDEY, A.; LARROCHE, C. Gluconic acid: properties, applications and microbial production. **Food Technology and Biotechnology**, v. 44, n. 2, p. 185-195, 2006.

REICHERT, J.; BRUNNER, B.; JESS, A.; WASSERSCHIED, P.; ALBERT, J. Biomass oxidation to formic acid in aqueous media using polyoxometalate catalysts – boosting FA selectivity by *in-situ* extraction. **Energy & Environmental Science**, v. 8, n. 10, p. 2985-2990, 2015.

REUTEMANN, W.; KIECZKA, H. Formic acid. In: ULLMANN'S encyclopedia of industrial chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2005. p. 22.

RIBÉREAU-GAYON, P.; GLORIES, Y.; MAUJEAN, A.; DUBOURDIEU, D. **Handbook of enology**: volume 2: the chemistry of wine stabilization and treatments. 2. ed. Chichester: Wiley-VCH, 2006.

RIEMENSCHNEIDER, W. Carboxylic acids, aliphatic. In: ULLMANN'S encyclopedia of industrial chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2005. p. 15.

RIEMENSCHNEIDER, W.; TANIFUJII, M. Oxalic acid. In: ULLMANN'S encyclopedia of industrial chemistry. 7. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2012. p. 14.

RINALDI, R.; SCHÜTH, F. Design of solid catalysts for the conversion of biomass. **Energy & Environmental Science**, n. 6, p. 610-626, 2009.

RODRIGUEZ, B. A.; STOWERS, C. C.; PHAM, V.; COX, B. M. The production of propionic acid, propanol and propylene *via* sugar fermentation: an industrial perspective on the progress, technical challenges and future outlook. **Green Chemistry**, n. 3, p. 1066-1076, 2014.

ROESLER, R. **Strategic roadmap for the Brazilian bioeconomy**. [S.l.: s.n.], 2017.

ROHLES, C. M.; GLASER, L.; KOHLSTEDT, M.; GIBELMANN, G.; PEARSON, S.; CAMPO, A.; BECKER, J.; WITTMANN, C. A bio-based route to the carbon-5 chemical glutaric acid and to bionylon-6,5 using metabolically engineered *Corynebacterium glutamicum*. **Green Chemistry**, v. 20, n. 20, p. 4662-4674, 2018.

SAHA, B. C. Emerging biotechnologies for production of itaconic acid and its applications as a platform chemical. **Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology**, v. 44, n. 2, p. 303-315, 2017.

- SAUER, M.; PORRO, D.; MATTANOVICH, D.; BRANDUARDI, P. Microbial production of organic acids: expanding the markets. **Trends in Biotechnology**, v. 26, n. 2, p. 100-108, 2008.
- SHEN, C. R.; LIAO, J. C. A synthetic iterative pathway for ketoacid elongation. **Methods in Enzymology**, v. 497, p. 469-481, 2011.
- SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. .; SNYDER, S. A. **Organic chemistry**. 11. ed. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2014.
- SONG, C. W.; KIM, J. W.; CHO, I. J.; LEE, S. Y. Metabolic engineering of Escherichia coli for the production of 3- hydroxypropionic acid and malonic acid through beta-alanine route. **ACS Synthetic Biology**, v. 5, n. 11, p. 1256-1263, 2016a.
- SONG, H.; LEE, S. Y. Production of succinic acid by bacterial fermentation. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 39, n. 3, p. 352-361, 2006.
- SONG, Y.; LI, J.; SHIN, H.-D.; LIU, L.; DU, G.; CHEN, J. Biotechnological production of alpha-keto acids: current status and perspectives. **Bioresource Technology**, v. 219, p. 716-724, 2016b.
- STAR-COLIBRI. **European biorefinery joint strategic research roadmap for 2020**. [S.l.], 2011.
- STRAATHOF, A. J. J. Transformation of biomass into commodity chemicals using enzymes or cells. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 3, p. 1871-1908, 2013.
- STRAATHOF, A. J. J.; BAMPOULI, A. Potential of commodity chemicals to become bio-based according to maximum yields and petrochemical prices. **Biofuels, Bioproducts & Biorefining**, v. 11, n. 5, p. 798-810, 2017.
- STRAATHOF, A. J. J.; SIE, S.; FRANCO, T. T.; WIELEN, L. A. M. van der. Feasibility of acrylic acid production by fermentation. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 67, n. 6, p. 727-734, 2005.
- STRITTMATTER, H.; HILDBRAND, S.; POLLAK, P. Malonic acid and derivatives. In: ULLMANN'S encyclopedia of industrial chemistry. 7. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2012. p. 18.
- TASHIRO, Y.; RODRIGUEZ, G. M.; ATSUMI, S. 2-Keto acids based biosynthesis pathways for renewable fuels and chemicals. **Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology**, v. 42, n. 3, p. 361-373, 2015.
- TSUGE, Y.; YAMAMOTO, S.; KATO, N.; SUDA, M.; VERTÈS, A. A.; YUKAWA, H.; INUI, M. Overexpression of the phosphofructokinase encoding gene is crucial for achieving high production of D-lactate in Corynebacterium glutamicum under oxygen deprivation. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 99, n. 11, p. 4679-4689, 2015.
- VAZ JUNIOR, S. (ed.). **Biomass and green chemistry: building a renewable pathway**. Cham: Springer International, 2017.
- VIDRA, A.; NÉMETH, Á. Bio-produced acetic acid: A review. **Periodica Polytechnica Chemical Engineering**, v. 62, n. 3, p. 245-256, 2018.
- WANG, J.; WU, Y.; SUN, X.; YUAN, Q.; YAN, Y. De Novo biosynthesis of glutarate via α -Keto acid carbon chain extension and decarboxylation pathway in Escherichia coli. **ACS Synthetic Biology**, v. 6, n. 10, p. 1922-1930, 2017.

- WEI, D.; XU, J.; SUN, J.; SHI, J.; HAO, J. 2-Ketogluconic acid production by *Klebsiella pneumoniae* CGMCC 1.6366. **Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology**, v. 40, n. 6, p. 561-570, 2013a.
- WEI, D.; YANG, S.-T.; LIU, X. Butyric acid production from sugarcane bagasse hydrolysate by *Clostridium tyrobutyricum* immobilized in a fibrous-bed bioreactor. **Bioresource Technology**, v. 129, p. 553-560, 2013b.
- WERPY, T.; PETERSEN, G. (ed.). **Top value added chemicals from biomass: volume I—Results of screening for potential candidates from sugars and synthesis gas energy efficiency and renewable energy**. [S.l.]: NREL, 2004.
- WOJCIESZAK, R.; SANTARELLI, F.; PAUL, S.; DUMEIGNIL, F.; CAVANI, F.; GONÇALVES, R. V. Recent developments in maleic acid synthesis from bio-based chemicals. **Sustainable Chemical Processes**, v. 3, n. 9, 2015.
- XIONG, M.; DENG, J.; WOODRUFF, A. P.; ZHU, M.; ZHOU, J.; PARK, S. W.; LI, H.; FU, Y.; ZHANG, K. A Bio-catalytic approach to aliphatic ketones. **Scientific Reports**, v. 2, n. 1, p. 311, 2012.
- XU, K.; XU, P. Efficient production of L-lactic acid using co-feeding strategy based on cane molasses/glucose carbon sources. **Bioresource Technology**, v. 153, p. 23-29, 2014.
- YAMANE, T.; TANAKA, R. Highly accumulative production of l(+)-lactate from glucose by crystallization fermentation with immobilized *Rhizopus oryzae*. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, v. 115, n. 1, p. 90-95, 1 jan. 2013.
- YANG, H.; WANG, Z.; LIN, M.; YANG, S.-T. Propionic acid production from soy molasses by *Propionibacterium acidipropionici*: fermentation kinetics and economic analysis. **Bioresource Technology**, v. 250, p. 1-9, 2018.
- YANG, L.; LÜBECK, M.; LÜBECK, P. S. *Aspergillus* as a versatile cell factory for organic acid production. **Fungal Biology Reviews**, v. 31, n. 1, p. 33-49, 2017.
- YIN, X.; LI, J.; SHIN, H.-D.; DU, G.; LIU, L.; CHEN, J. Metabolic engineering in the biotechnological production of organic acids in the tricarboxylic acid cycle of microorganisms: advances and prospects. **Biotechnology Advances**, v. 33, n. 6, p. 830-841, 2015.
- YONEDA, N.; KUSANO, S.; YASUI, M.; PUJADO, P.; WILCHER, S. Recent advances in processes and catalysts for the production of acetic acid. **Applied Catalysis A: General**, v. 221, n. 1-2, p. 253-265, 2001.
- YU, J.-L.; XIA, X.-X.; ZHONG, J.-J.; QIAN, Z.-G. Direct biosynthesis of adipic acid from a synthetic pathway in recombinant *Escherichia coli*. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 111, n. 12, p. 2580-2586, 2014.
- ZELLE, R. M.; HULSTER, E. de; WINDEN, W. A. van; WAARD, P. de; DIJKEMA, C.; WINKLER, A. A.; GEERTMAN, J.-M. A.; DIJKEN, J. P. van; PRONK, J. T.; MARIS, A. J. A. van. Malic acid production by *Saccharomyces cerevisiae*: engineering of pyruvate carboxylation, oxaloacetate reduction, and malate export. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 74, n. 9, p. 2766-2777, 2008.

