

14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis: Importância Histórica, Retrospectiva e Perspectivas

Carlos K. Z. Andrade, Wender A. Silva & Peter Bakuzis

Sob a organização de professores do Instituto de Química da Universidade de Brasília, o 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (14th BMOS, www.bmos14.unb.br) foi realizado no Royal Tulip Brasília Alvorada Hotel, Brasília/DF, entre os dias 1^o e 5 de setembro de 2011. Este evento objetivou, dentre outras coisas, projetar a Universidade de Brasília e a nossa capital no cenário das comemorações do Ano Internacional da Química. Esse congresso internacional foi um sucesso e recebeu em torno de 400 participantes, de todas as partes do Brasil e também do exterior, pois goza de excelente reputação mundial. Diversos palestrantes de renome internacional participaram do evento, incluindo o Prof. Akira Suzuki (Hokkaido University – Japão), laureado com o Prêmio Nobel de Química em 2010. Neste artigo, será feita uma retrospectiva deste importante encontro, incluindo as principais contribuições dos palestrantes convidados.

Palavras-chave: *BMOS, prêmio Nobel, Síntese Orgânica.*

Organized by professors of the Chemistry Institute of the University of Brasília, the 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (14th BMOS, www.bmos14.unb.br) took place at the Royal Tulip Brasília Alvorada Hotel, Brasília/DF, from November 1st to 5th, 2011. This event aimed at projecting the University of Brasília and our capital as part of the celebration of the International Year of Chemistry. The meeting was a great success and received around 400 participants from all over the world, due to its excellent international reputation. Several renowned speakers attended the event, including Prof. Akira Suzuki (Hokkaido University – Japan), laureated with the Nobel Prize in Chemistry in 2010. In this article, this important meeting will be revisited, including the main contributions from the invited speakers

Keywords: *BMOS, Nobel prize, Organic Synthesis.*

Introdução

O Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS) é um evento bienal que atrai um número cada vez maior de químicos orgânicos sintéticos, incluindo membros de vários países da América Latina, EUA, Europa e Ásia, e caracteriza-se pela participação de palestrantes vindos dos melhores centros internacionais. Este volume da *Revista Processos Químicos* é inteiramente dedicado ao 14th BMOS e é composto de 6 artigos gerais e 1 artigo de opinião, além deste artigo. Com exceção de 1 artigo, todos os outros foram escritos por pesquisadores que já contribuíram na organização de edições anteriores do BMOS e de pesquisadores que organizarão os dois próximos eventos, que ocorrerão em São Paulo (2013) e em Salvador (2015).

Considera-se que o embrião deste importante evento deu-se em 1982, por iniciativa dos professores Peter Bakuzis e Olívia Campos, da Universidade de Brasília, quando alguns dos melhores profissionais da área na época se encontraram em Brasília para discutir suas linhas de pesquisa. O evento foi denominado I Encontro Brasileiro de Síntese Orgânica e, para efeito de registro histórico, compreendeu 17 palestras que foram proferidas por professores da UnB, UFSCar, USP (Ribeirão Preto), UFPE, IME, Unicamp, USP, UFMG, NPPN, IPqM (Instituto de Pesquisas da Marinha) e UFAL (Tabela 1). Apesar de vários já terem se aposentado, alguns destes professores ainda estão ativos e com muitas contribuições para a química nacional.

Após este primeiro encontro, já em 1986, o Prof. João Valdir Comasseto, da USP, organizou um encontro de caráter informal que contou com a presença de 100 participantes, entre cientistas seniores, juniores e estudantes de graduação e de pós-graduação, todos trabalhando efetivamente na Síntese Orgânica. Neste encontro, realizado no Instituto de Química da USP, foram estabelecidas as bases para a realização de encontros periódicos dedicados à Síntese Orgânica no Brasil.

O primeiro encontro efetivamente internacional foi realizado em 1988, na cidade de São Carlos-SP, tendo o Prof. José Tércio B. Ferreira como secretário geral e contando com cerca de 200 participantes. Pode-se dizer que esse encontro representou um marco e mudou o rumo dos encontros de Síntese Orgânica

Tabela 1. Participantes do I Encontro Brasileiro de Síntese Orgânica, realizado em Brasília, em 1982

Palestrante	Título da Palestra	Instituição
Jaswant R. Mahajan	Síntese de cetolactonas e cetolactamas de tamanho médio e macrocíclico	UnB
Thimothy J. Brockson	Síntese de terpenos biologicamente ativos	UFSCar
Maurício G. Constantino	Síntese de 1-(2,6,6-trimetil-4-hidroxi-ciclohexenil)-1,3-butanodiona, um produto natural de origem marinha	USP (Ribeirão Preto)
Rajendra M. Srivastava	Preparação, propriedade e cálculo de orbitais moleculares dos derivados de O-acil da benzamidoxima e toluilamidoximas	UFPE
Thereza M. Beltrão	Síntese e estudos espectroscópicos dos 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazóis	UFPE
Misbahul A. Khan	Síntese de heterocíclicos	IME
Albert J. Kascheres	Utilização de anéis pequenos na síntese de heterocíclicos nitrogenados	UNICAMP
Nicola Petagnani	Síntese de α -metileno-butirólactonas, da bakkenolida, do ácido abscísico e substâncias correlatas	USP
Marília O. S. Pereira	Resultados de sínteses relacionadas com a obtenção de neolignanas	UFMG
Dorila P. Velloso	Síntese de algumas N-alkil-bromo-alcanaminas inéditas	UFMG
Whei Oh Lin	Agentes complexantes multidentados	IME
Jaime A. Rabi	Aproveitamento de materiais abundantes em síntese	NPPN-UFRJ
Peter Bakuzis	A utilização dos grupos nitro e sulfeto em síntese orgânica	UnB
Eliezer Barreiro	Progressos na síntese de substâncias biologicamente ativas partindo de produtos naturais abundantes	UFSCar
André L. Gemal	Obtenção de álcoois alílicos a partir de cetonas α , β -conjugadas	UFAL
Hugo J. Monteiro	Algumas aventuras do laboratório 2-8 no campo da química orgânica sintética	UnB
Benjamin Gilbert	Aspectos do programa de química fina no Brasil	IPqM

no Brasil, pois contou com divulgação internacional e com a participação de 9 importantes cientistas estrangeiros que atuaram como conferencistas convidados. Algumas características desejáveis desses encontros foram traçadas e permanecem até hoje¹: facilitação à participação de estudantes de graduação e pós-graduação para possibilitar seu contato com pesquisadores brasileiros e estrangeiros (como resultado dessa iniciativa, várias parcerias e projetos de doutorado sanduíche e de pós-doutorado foram estabelecidos); estabelecimento da língua inglesa como idioma oficial; os eventos devem ser itinerantes e realizados onde todos os participantes possam ficar “confinados” em um mesmo local para que a interatividade seja a mais efetiva possível.

Desta forma, os eventos seguintes foram ocorrendo com sucesso (Tabela 2), alcançando um número crescente de participantes. Ao longo desses anos, eminentes pesquisadores do mundo inteiro fizeram parte da seleta lista de conferencistas do evento, dentre eles: Alois Fürstner, Andreas Pfaltz, Andrew E. Greene, Armin de Meijere, Barry M. Trost, Benjamin List, Bernd Giese, Bert Fraser-Reid, C. Oliver Kappe, Cesare Gennari, Clayton H. Heathcock, David A. Evans, David MacMillan, Dennis O. Curran, Dieter Seebach, Erick M. Carreira, F. Dean Toste, Gary A. Molander, Gilbert Stork, Ian Paterson, Jean D’Angelo, Jonathan A. Ellman, José Barluenga, Joseph P. Marino, K. C. Nicolaou, Kenji Mori, Larry E. Overman, Leon Ghosez, Mark Lautens, Nigel S. Simpkins, Paul J. Reider, Paul A. Wender, Pierre Deslongchamps, Pierre Laszlo, Reinhard W. Hoffmann, Richard Larock, Robert Huber, Stephan Hanessian, Tohru Fukuyama, Tomas Hudlicky e William R. Roush, aos quais a comunidade de químicos orgânicos brasileiros é grata pela inestimável colaboração prestada e por terem servido de exemplo e inspiração, sobretudo para nossos jovens pesquisadores.

A importância desses eventos para a comunidade de químicos orgânicos sintéticos do Brasil, e até mesmo da América Latina, é inegável. Os principais resultados envolvem a consolidação de diversos grupos de pesquisa nessa área, com produção científica relevante e regular em periódicos científicos nacionais e internacionais e reconhecimento internacional.

Tabela 2. Histórico dos BMOS

BMOS	Ano	Local	Secretário Geral	Chairman
0 th	1982	Brasília	Peter Bakuzis e Olivia Campos	-
1 st	1986	São Paulo	João V. Comasseto	-
2 nd	1987	Porto Alegre	Valter Stefani	-
3 rd *	1989	São Carlos	José Tércio B. Ferreira	-
4 th	1990	Teresópolis	Vitor F. Ferreira	-
5 th	1992	Campinas	Ronaldo A. Pilli	-
6 th	1994	São Paulo	João V. Comasseto	-
7 th	1996	Rio de Janeiro	Joaquim F. Silva	Ângelo C. Pinto
8 th	1998	São Pedro	Luiz C. Dias	-
9 th	2001	Curitiba	Fabio Simonelli	João V. Comasseto
10 th	2003	São Pedro	Carlos Roque D. Correia	-
11 th	2005	Canela	Antonio L. Braga	-
12 th	2007	Itapema	Hugo Gallardo	-
13 th	2009	São Pedro	Arlene G. Corrêa	Thimothy Brockson
14 th	2011	Brasília	Carlos Kleber Z. Andrade	Peter Bakuzis

* A partir de 1989, o evento foi denominado Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS).

O 14th BMOS

O 14th BMOS, realizado em Brasília, de 1 a 5 de setembro de 2011, teve como comissão organizadora local os seguintes professores do IQ/UnB: Peter Bakuzis (chairman), Carlos Kleber Z. Andrade (secretário geral), Ângelo Henrique Lira Machado, Brenno Amaro da Silveira Neto, Maria Lucília dos Santos, Otilie Eichler Vercillo, Rafael Oliveira Rocha e Wender Alves Silva. Houve, ainda, a colaboração de uma comissão nacional, que contou com 14 professores de diversas instituições, e uma comissão internacional (3 professores). O evento ocorreu no Royal Tulip Brasília Alvorada Hotel e contou com a participação de 423 pessoas, entre inscritos, convidados e expositores. No total, tivemos participantes de 14 países de quatro continentes (Tabela 3), destacando-se a boa presença de representantes de outros países da

América do Sul (30 inscritos). Em nível nacional, houve participação de representantes de 15 estados diferentes (Gráfico 1). Dentre os inscritos, tivemos uma excelente presença de alunos de graduação e pós-graduação. Outro destaque ficou por conta da participação de representantes de Brasília, especialmente dos alunos. Para efeito de comparação, no 13th BMOS, em 2009, houve apenas 2 participantes enquanto que neste evento contamos com a participação de 61 pessoas, mostrando o efeito multiplicador que esse evento trouxe para o DF.

Tabela 3. Distribuição de participação por países

	País	Nº de participantes
1	Alemanha	4
2	Argentina	3
3	Brasil	367
4	Cuba	1
5	Chile	11
6	Colômbia	1
7	Espanha	3
8	Estados Unidos	10
9	Holanda	1
10	Inglaterra	1
11	Japão	2
12	Portugal	2
13	Suécia	3
14	Uruguai	15

Os temas principais abordados no 14th BMOS foram: síntese mediada por biocatálise; catálise quiral; organocatálise; fronteiras na síntese orgânica; síntese mediada por metais; síntese de produtos naturais; novos métodos sintéticos; química supramolecular; química de fluxo; síntese estereosseletiva; síntese orientada a um alvo; química estrutural baseada em RMN.

As atividades científicas envolveram 13 conferências plenárias de uma hora cada, 8 conferências convidadas de 40 minutos cada e 8 *flash presentations* (palestras realizadas por alunos de pós-graduação e jovens pesquisadores) de 10 minutos cada. Estas últimas foram selecionadas pela comissão nacional a partir dos trabalhos submetidos na forma de pôsteres. Os convidados internacionais foram selecionados por indicação dos

membros das comissões nacional e internacional, que auxiliaram também nos convites. Digno de nota o fato de que aqueles que não puderam aceitar o convite por motivos diversos, principalmente por compromissos anteriormente assumidos para a mesma data do congresso, lamentaram não poderem participar, o que demonstra não só a alta reputação internacional deste evento como também a boa imagem atual de nosso país no exterior.

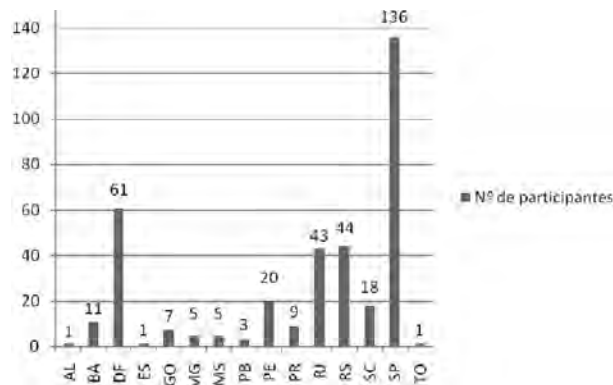


Gráfico 1. Distribuição de participação por estados do Brasil

Houve, ainda, duas sessões de pôsteres, com um total de 306 trabalhos, número bem acima dos obtidos nas últimas duas edições do BMOS (em torno de 240 trabalhos cada). Uma comissão composta por 4 membros selecionou os dois melhores trabalhos de cada sessão, que foram premiados com livros da área de química. Contamos, também, com dois mini-cursos ministrados por palestrantes convidados e voltados principalmente para alunos de graduação e pós-graduação: “*Hypervalent iodine chemistry: structure, reactivity and application in total synthesis*” (Profs. Masahito Ochiai, Berit Olofson e Luiz F. Silva, Jr) e “*Continuous flow chemistry as a tool for organic chemists*” (Prof. Peter Seeberger). Esses mini-cursos foram realizados no primeiro dia do congresso e contaram com cerca de 20 participantes cada.

O 14th BMOS contou com apoio financeiro da Universidade de Brasília e de órgãos federais (CAPES e CNPq) e regional (FAP-DF) de fomento. Adicionalmente, várias empresas contribuíram como patrocinadores: Umicore, Superlab, Perkin Elmer, Sigma Aldrich, Mettler Toledo, Pensalab, SINC, Bruker, Nova Analítica, Polimate, SBS, Cristália e Syrris. Destas, as 11 primeiras participaram com stands de exposição. Contamos

ainda com o apoio logístico da Sociedade Brasileira de Química. Em nome da comissão organizadora do evento, agradecemos o aporte de recursos recebido, sem o qual não teria sido possível a realização deste congresso.

Em nosso entendimento, o 14th BMOS manteve o padrão de qualidade de seus antecedentes e teve como grande apelo o fato de ter sido realizado durante as comemorações do Ano Internacional da Química e em Brasília, nossa capital e cidade com posição geográfica privilegiada e acostumada a grandes eventos. Esta foi também a primeira vez que o evento, em seu formato internacional, foi realizado fora do eixo Sul-Sudeste. Sem dúvidas, isso deu ao evento uma característica toda especial, ao mesmo tempo em que aumentou a responsabilidade em torno de sua organização.

Diversos palestrantes de renome internacional participaram do evento (Tabela 4), incluindo o Prof. Akira Suzuki (prêmio Nobel de Química em 2010). Além dele, nomes como os professores Carlos Barbas III, Brian Stoltz, Michael Krische e Peter Seeberger (todos recentes ganhadores do Tetrahedron Young Investigator Award), Phil Baran, Scott Miller, Roger Sheldon, Peter Wipf e M. Christina White também estiveram presentes. Representando o Brasil, tivemos como palestrantes três dos mais conceituados pesquisadores na área de Síntese Orgânica: os professores Luiz Carlos Dias e Ronaldo A. Pilli, ambos da Unicamp, e o professor Maurício G. Constantino da USP de Ribeirão Preto. Como tem sido a praxe recente, o encontro também incluiu 3 palestrantes oriundos da indústria farmacêutica e instrumental (incluindo o Prof. Sheldon). Apesar da grandeza do evento, essa foi apenas a segunda vez em que contamos com a presença de um prêmio Nobel, a outra foi com o Prof. Robert Huber (na área de Bioquímica), no 11th BMOS, em 2005.

Foi realizada uma avaliação *on line* do encontro em que os participantes avaliaram os seguintes tópicos: programação científica, hotel, atividades sociais e organização. Pelos resultados apresentados no Gráfico 2, pode-se concluir que o 14th BMOS alcançou seus objetivos no que diz respeito à qualidade esperada. Considerando apenas os conceitos excelente, muito bom e bom, o hotel alcançou uma aprovação de 88% dos votantes, o programa científico obteve 92%, as atividades sociais, 49% e a organização, 82%. Por exigência do

hotel, tivemos que restringir as atividades sociais do encontro, razão pela qual não houve um maior nível de contentamento por parte dos participantes.

A seguir, faremos uma breve abordagem sobre os principais temas apresentados nas plenárias proferidas pelos convidados, baseada no material fornecido pelos palestrantes para o Livro de Resumos do 14th BMOS e em nossas impressões pessoais sobre cada assunto, procurando enfatizar suas possíveis aplicações industriais.

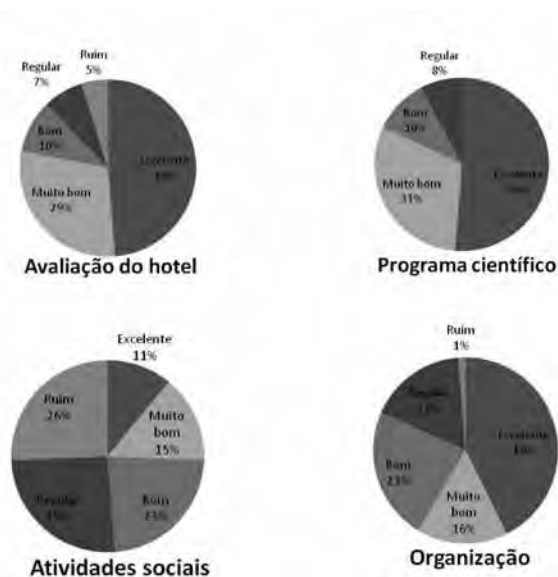


Gráfico 2. Avaliação realizada por participantes do 14th BMOS

QUÍMICA VERDE

O professor Roger A. Sheldon, da Delft University (Holanda), também conhecido no meio acadêmico como “Mr. Green”, apresentou em sua plenária intitulada “*On Green Chemistry, Catalysis & Organic Synthesis*”, uma discussão crítica a respeito de uma nova visão de reações químicas e geração de resíduos, conhecida como Química Sustentável ou Química Verde. De acordo com o Prof. Sheldon, essa tendência exige uma mudança de paradigma de conceitos tradicionais de eficiência de processos para um que atribui valor econômico para a eliminação de resíduos na fonte, evitando o uso de compostos tóxicos e/ou substâncias perigosas. Isto torna extremamente pertinente sua aplicação no meio industrial. Em sua opinião, “a Química verde utiliza eficientemente matérias-primas e energia (de

Tabela 4. Palestrantes do 14th BMOS

Palestrante	Título da Palestra	Instituição
Akira Suzuki	Cross-Coupling Reactions of Organoboranes: An Easy Way for Carbon-Carbon Bonding	Hokkaido University - Sapporo - Japan
Brian Stoltz	Complex Natural Products as a Driving Force for Discovery in Organic Chemistry	California Institute of Technology - USA
Carlos F. Barbas III	Enamine Chemistry and Beyond: Enzymes, Organocatalysis, and New Therapeutic Approaches	The Scripps Research Institute - California - USA
Christian Griesinger	NMR for small molecule configuration, drug screening and neurodegeneration	Max-Planck Institute for Biophysical Chemistry – Göttingen - Germany
Christina White	The Emergence of C-H Activation in Synthesis	University of Illinois - Illinois - USA
Daniel G. Rivera	Peptide Cyclization by Ugi Reaction: A Story of Multiplicity Becoming Complexity	CNPS, Universidad de la Habana - Cuba
Dominique Hebrault	Recent Advances in Organic Synthesis using Real-Time In Situ FTIR (Fourier Transform InfraRed) Spectroscopy	Mettler Toledo - Columbia - USA
Francisco Antonio Macías	Total synthesis of naphthotectone, a new bioactive naphthoquinone isolated from <i>Tectona grandis</i>	Universidad de Cádiz - Spain
Lawrence Hamann	Development of Synthetic Methods Towards Drug-Like Molecules Enabled by MIDA Boronates	Novartis - Cambridge - USA
Luiz C. Dias	Adventures in the Exciting Area of Total Synthesis of Bioactive Products	Universidade Estadual de Campinas - Brasil
Masahito Ochiai	Chemistry of Hypervalent Organoiodane(III) and Bromane (III)	University of Tokushima - Japan
Maurício Gomes Constantino	Synthesis of Bakkenolide and Eremantholides. Synthesis of Natural Products at Ribeirão Preto FFCLRP – USP	Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - Brasil
Michael Krische	Hydrogen-Mediated C-C Bond Formation	University of Texas - Austin - USA
Peter Wipf	New Approaches to Indoles and Indole Alkaloids	University of Pittsburgh - Philadelphia - USA
Peter Seeberger	Automated Oligosaccharide Synthesis as Basis for the Development of Vaccines Against Infectious Diseases	Max Planck Institute Potsdam - Germany
Phil Baran	Studies in Natural Product Synthesis	The Scripps Research Institute - California - USA
Roger Sheldon	On Green Chemistry Catalysis and Organic Synthesis	Delft University of Technology - The Netherlands
Ronaldo A. Pilli	Dihydropyranones as probes for biological and pharmacological studies	Universidade Estadual de Campinas - Brasil
Scott J. Miller	Asymmetric Catalysis with Amino Acids and Peptides: Some Structures and Some Functions	Yale University - New Haven - USA
Stefan Bräse	Heterocycles á la Carte: Strategies for the Synthesis of Biologically-Active Small Molecules	Karlsruhe Institute of Technology - Karlsruhe - Germany
Teodoro Kaufman	Synthesis of Nitrogen Heterocycles Related to Natural Products of the Aaptamine and Azafluoranthene Alkaloid Families	Instituto de Química - Rosario - Argentina

preferência renováveis), elimina o desperdício e evita o uso de reagentes e solventes tóxicos e/ou perigosos, na fabricação e aplicação de produtos químicos.”

Com esse conceito de se eliminar os resíduos na fonte, isto é, prevenir a poluição primária ao invés de recuperar os resíduos gerados, as necessidades de fabricação de produtos químicos de forma ambientalmente benigna

são facilmente perceptíveis a partir de uma análise das quantidades de resíduos gerados por kg do produto, em vários segmentos da indústria química (Tabela 5), que corresponde ao que se chama fator E. A fonte primária de resíduos é o uso de reagentes estequiométricos (principalmente inorgânicos) resultantes da utilização de tecnologias estequiométricas arcaicas, tendo como grande

desafio o desenvolvimento de processos catalíticos com eficiência atômica.

Tabela 5. Fator E na indústria química

Segmento Industrial	Produto (ton.)	E (kg resíduo/kg produto)
Produtos químicos a granel	104 - 106	< 1 - 5
Química Fina	102 - 104	5 - >50
Farmacêuticos	10 - 103	25 - >100

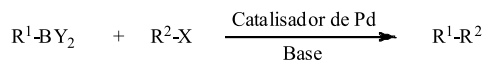
Em sua palestra, os princípios acima foram ilustrados na aplicação de catálise homogênea, heterogênea, organocatálise e biocatálise em duas reações orgânicas simples e amplamente utilizadas: oxidação de álcoois e redução assimétrica de cetonas. A concepção de processos biocatalíticos e quimio-enzimáticos em cascata também foi discutida.

ORGANOMETÁLICOS

Uma definição mais refinada da química de organometálicos pode ser enunciada como sendo a química dos compostos nos quais um grupo orgânico se encontra ligado, através de um carbono, a um átomo menos eletronegativo do que o carbono. Durante o 14th BMOS, tivemos a oportunidade de prestigiar um dos mais importantes representantes da química de organometálicos, o Prof. Akira Suzuki, laureado com o prêmio Nobel de Química em 2010 por estudos relacionados a acoplamentos cruzados, utilizando complexos de paládio como catalisador.

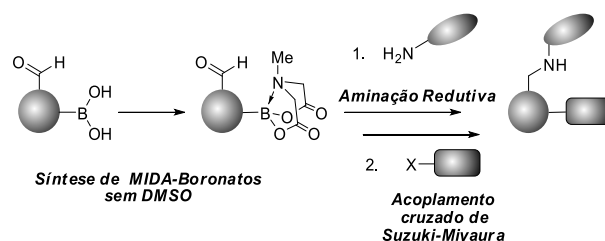
Em Química Orgânica, o desenvolvimento de novas metodologias para a formação de ligações carbono-carbono é de fundamental importância. Nesse sentido, os acoplamentos cruzados catalisados por paládio entre diferentes tipos de compostos organoborônicos e diversos haletos orgânicos ou triflatos, na presença de base, são muito eficientes (Esquema 1). Esses acoplamentos são denominados acoplamentos cruzados de Suzuki-Miyaura (SM)² e são um dos métodos sintéticos mais utilizados para formação de ligação C-C, na síntese de compostos com aplicações em química medicinal. Em sua palestra, o Prof. Suzuki discutiu o escopo desta importante reação, suas implicações mecanísticas e apresentou diversos exemplos de aplicação industrial. Dentre as diversas vantagens desse acoplamento, destacam-se: estabilidade

em meio aquoso; tolerância frente a um amplo espectro de grupos funcionais e reações com altas regio e estereosseletividade. Como consequência das vantagens oferecidas, esta reação é largamente utilizada não apenas em laboratórios de pesquisa acadêmica, mas também em processos industriais.



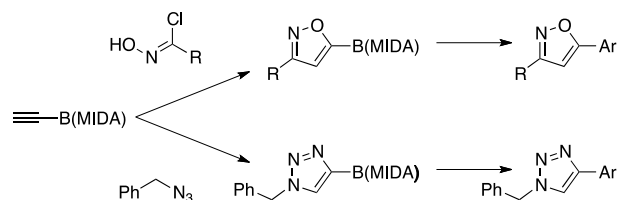
Esquema 1. Reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura (SM)²

O Dr. Lawrence Hamann apresentou as pesquisas que vêm sendo desenvolvidas na empresa Novartis, com sede em Cambridge, EUA, voltadas para a utilização de novos compostos de boro, no acoplamento SM³. A novidade está no uso de ácidos borônicos protegidos com o ácido metiliminodiacético (MIDA), aproveitando-se da inércia química deste grupo protetor e possibilitando uma alternância na construção das ligações químicas (Esquema 2).



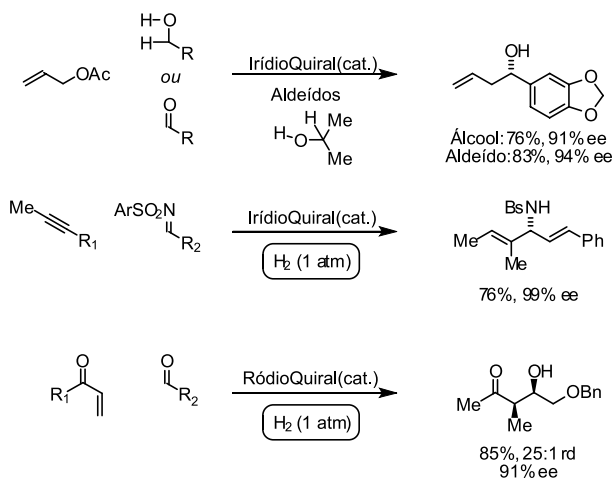
Esquema 2. Acoplamentos de SM utilizando MIDA-boronatos

A utilização desses ácidos borônicos protegidos possibilitou a obtenção de compostos aromáticos acoplados com heterocíclicos, algo até então inacessível devido à instabilidade química. Os boronatos heterocíclicos protegidos com MIDA foram preparados pela reação de cicloadição altamente regioseletiva de MIDA-boronato de etinila, permitindo acesso conveniente a compostos heterocíclicos funcionalizados, que foram utilizados em acoplamentos SM (Esquema 3)³.



Esquema 3. Acoplamentos de SM de compostos heterocíclicos³

Outra palestra em que se discutiram estudos e aplicações de organometálicos foi a do Prof. Michael J. Krische, na hidroformilação de alcenos e alcinos⁴. Utilizando catalisadores catiônicos de ródio e irídio, foi observado que diversos reagentes π -insaturados acoplam-se a compostos carbonílicos e iminas em condições de hidrogenação, sem a geração de subprodutos (Esquema 4). Esse método representa uma alternativa atraente aos processos clássicos de adição nos quais se utilizam quantidades estequiométricas de compostos organometálicos.



Esquema 4. Acoplamentos C-C mediados por H_2 ⁴

Através desta metodologia, a síntese de vários produtos naturais complexos como, por exemplo, policetídeos como a roxaticina e a briostatina, foi alcançada em um número significativamente menor de etapas do que em sínteses anteriores (Figura 1).

PRODUTOS NATURAIS, NÃO NATURAIS E NOVAS METODOLOGIAS

De acordo com relatos do professor Brian Stoltz, seu grupo está focado no desenvolvimento de novas estratégias para a preparação de moléculas complexas, incluindo produtos naturais que possuem interessantes propriedades estruturais, biológicas e físicas. Assim, o grupo tem trabalhado no desenvolvimento de novas técnicas e metodologias, especialmente em reações de oxidação aeróbica utilizando catálise assimétrica e em formações de ligação C-C. De acordo com o Prof. Stoltz, “quando se estuda a estrutura complexa do alvo, a mesma já é usada

como uma inspiração para a descoberta de novas reações e tecnologias que podem, eventualmente, ser consideradas como novas metodologias sintéticas. Por conseguinte, essas abordagens fornecem acesso a estruturas com relevância medicinal, a métodos gerais para sua síntese e a aplicações desses novos métodos sintéticos”.

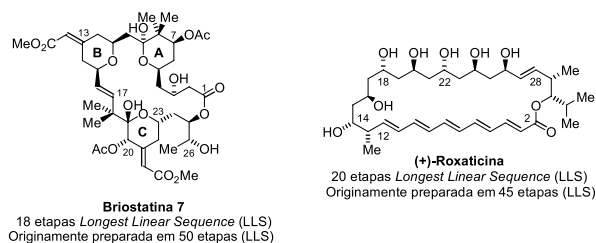


Figura 1. Produtos naturais sintetizados por acoplamentos C-C mediados por H_2

Alguns exemplos de moléculas-alvo estudadas estão representados na Figura 2. Ainda de acordo com o Prof. Stoltz, estas moléculas, que ocorrem naturalmente, possuem propriedades biológicas promissoras, tais como atividade contra bactérias resistentes aos antibióticos, atividade antiproliferativa e ação anti-HIV, além de representarem um desafio para o estado da arte em química sintética.

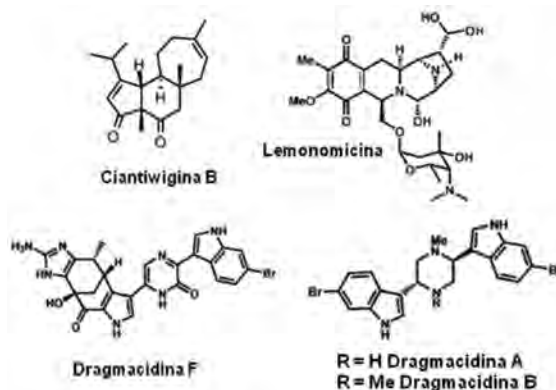


Figura 2. Exemplos de produtos naturais sintetizados pelo grupo do Prof. Stoltz

Já na plenária do Prof. Phil Baran, foram discutidos os avanços alcançados pela Química Orgânica como consequência da preparação de duas moléculas extremamente complexas, sintetizadas na escala de gramas (*scale-up*): Palau'amine e Taxol[®] (Figura 3).

Para atingir seus objetivos, o grupo de pesquisa do Prof. Baran trabalhou na criação de novas reações com ampla utilidade em ambientes industriais. O Prof. Baran é um jovem pesquisador, considerado brilhante pelo Prof. Carlos Barbas, que o orientou em seu doutorado e que também estava presente no encontro.

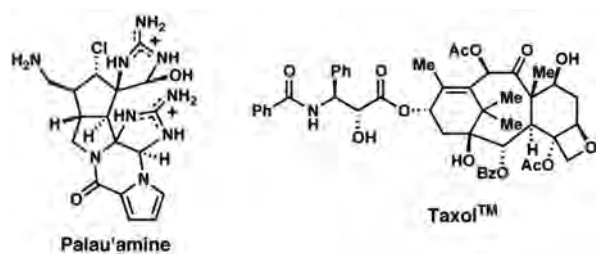
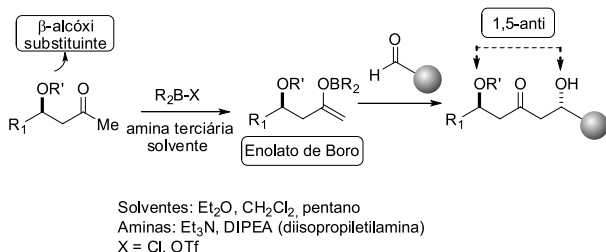


Figura 3. Estruturas da Palau'amine e do Taxol®, sintetizados pelo grupo do Prof. Baran^{5,6}

O professor Luiz Carlos Dias, da UNICAMP, relatou resultados recentes relacionados com o controle estereoquímico de centros 1,5 na adição de enolatos de boro de β-alcóxi metilcetonas a aldeídos (Esquema 5)⁷. O Prof. Dias vem trabalhando nessa área há algum tempo, obtendo resultados muito interessantes que foram aplicados à síntese de inúmeros compostos com interesse farmacológico.



Esquema 5. Adição de enolatos de boro de β-alcóxi metilcetonas a aldeídos

Também foram abordadas na palestra metodologias direcionadas para a síntese total de basiliskamides A e B⁸, ácidos pterídico A e B⁹, dictioestatina¹⁰, a macrolactona migrastatina¹¹ e a goniotriponina (Figura 4). Como destaque, o Prof. Dias está envolvido com o Programa Especial para Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais da Organização Mundial de Saúde, trabalhando na síntese de potenciais candidatos a fármacos no tratamento da Doença de Chagas e no desenvolvimento

de novas rotas sintéticas para medicamentos genéricos disponíveis no mercado, bem como para aqueles que têm patentes prestes a expirar, tais como a atorvastatina.

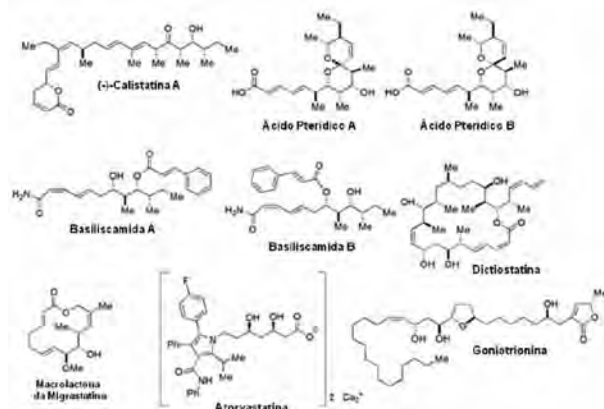


Figura 4. Exemplos de produtos naturais e sintéticos sintetizados pelo grupo do Prof. Dias⁸⁻¹¹

Com a palestra intitulada “*Dihydropyranones as Probes for Biological and Pharmacological Studies*”, o professor Ronaldo A. Pilli, também da UNICAMP, mostrou aspectos importantes na síntese de dihidropirranonas, cujo esqueleto carbônico está presente em muitos produtos naturais. Essas moléculas constituem um alvo sintético atrativo por suas propriedades biológicas e farmacológicas. Em sua palestra, foram destacadas as sínteses de dihidropirranonas naturais e não naturais, tais como os compostos ilustrados na Figura 5, juntamente com alguns resultados *in vitro* contra linhagens celulares do câncer humano, como inibidores da fosfatase (LMW-PTP, PTP-1B e CDC-25) e alguns estudos preliminares *in vivo* já realizados.

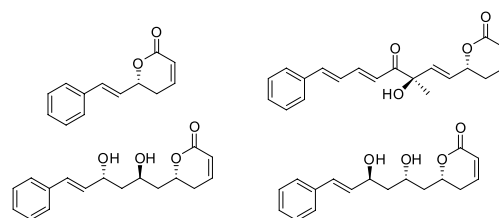
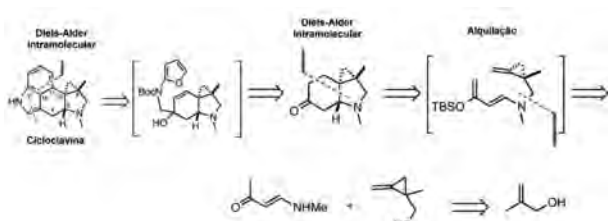


Figura 5. Dihidropirranonas sintetizadas pelo grupo do Prof. Pilli

O Prof. Peter Wipf discutiu novas aproximações na síntese de indóis e alcalóides indólicos, mostrando que são estruturas amplamente utilizadas como *building blocks* na síntese de compostos bioativos,

atrás apenas das piridinas. O plano retrossintético para a síntese da cicloclavina está ilustrado no Esquema 6 e mostra novas metodologias que foram desenvolvidas em seu grupo de pesquisa, destacando a formação dos núcleos indólico e indolínico através de reações de Diels-Alder intramoleculares altamente seletivas, em uma rota sintética com 14 etapas e 1,2% de rendimento total¹².



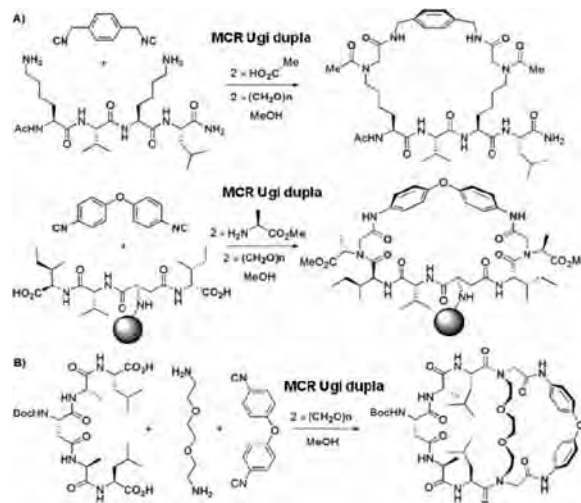
Esquema 6. Retrossíntese da cicloclavina¹²

Como reproduzir a natureza sintetizando pequenos peptídeos conformacionalmente fixos e metabolicamente estáveis? Essa pergunta foi respondida pelo Prof. Daniel Rivera em sua palestra. De acordo com o Prof. Rivera, dentre as muitas soluções, existem duas grandes vertentes: ciclização e *N*-alquilação de peptídeos. A ciclização de peptídeos permite tanto aumentar uma conformação biologicamente ativa como evitar o ataque de exo-peptidases. Por sua vez, a *N*-alquilação apresenta características importantes em peptídeos pequenos, tais como: maior flexibilidade e lipofilicidade, estabilidade a *endo*-peptidases e possibilidade de obtenção de conformações altamente tensas.

De modo geral, os processos que são geralmente estudados requerem sínteses em várias etapas ou etapas sintéticas mais elaboradas. No entanto, uma reação que engloba todos esses requisitos e permite executar tanto a ciclização como a *N*-alquilação de peptídeos em *one pot* é a reação multicomponente de Ugi, uma reação que envolve quatro componentes (UGI-4CR): aldeído (ou cetona), amina, ácido carboxílico e isocianeto. O grupo do Prof. Rivera desenvolveu uma abordagem alternativa com implementação de reações UGI-4CR duplas, baseadas em macrociclições utilizando blocos de construção bifuncionais (Esquema 7)¹³.

O professor Francisco Macias, da Universidad de Cádiz (Espanha), abordou a síntese da Naftotectona A

(Figura 6), uma nova quinona isolada de extratos de folhas de *Tectona grandis*. Este composto apresentou atividade alelopática e provou ser um dos mais abundantes e mais ativos do extrato. Esse composto é bastante promissor, pois sua estrutura é bastante similar à da shikonina, um composto de elevada ação farmacológica¹⁴. A obtenção da Naftotectona A em quantidades maiores possibilitará um estudo de relação estrutura-atividade da molécula.



Esquema 7. Ciclições de peptídeos via reações de Ugi duplas¹³

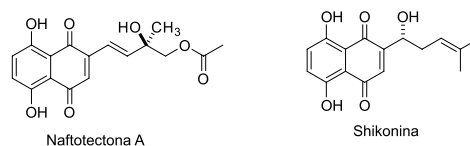


Figura 6. Estruturas da Naftotectona A e da Shikonina

O Prof. Maurício Constantino, da USP (Ribeirão Preto), apresentou uma breve revisão sobre as sínteses realizadas pelo seu grupo de pesquisa ao longo dos últimos 30 anos. A síntese da Baquenolida A¹⁵ e a síntese biomimética de eremantolidos¹⁶ (Figura 7) foram discutidas com maiores detalhes, mostrando “como resultados científicos provenientes de diferentes grupos de pesquisas podem ser colocados juntos, com o objetivo de se resolver um problema sintético”.

SÍNTESE DE HETEROCÍCLICOS

A palestra do Prof. Stefan Bräse foi focada na síntese de compostos heterocíclicos a partir da combinação de

algumas reações, tais como aldol assimétrica (vinfloga), oxa-aza-Michael e Diels-Alder, permitindo a síntese de uma série de produtos naturais heterocíclicos benzoanelados¹⁷. Algumas moléculas sintetizadas são mostradas na Figura 8¹⁸.

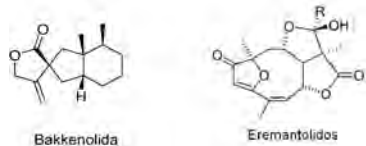


Figura 7. Estruturas da Baquenolida A e dos eremantolidos, sintetizados pelo grupo do Prof. Constantino

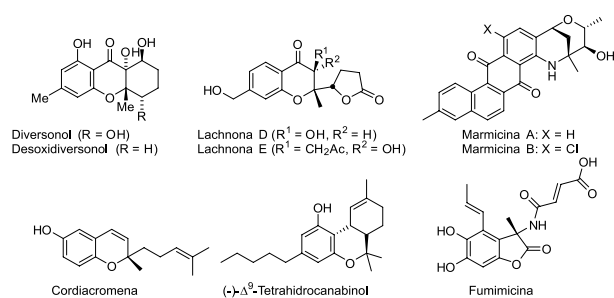


Figura 8. Moléculas sintetizadas pelo grupo do Prof. Bräse¹⁸

Os alcalóides aptaminóides e azafluorantenos são exemplos de famílias de compostos heterocíclicos com estruturas carbônicas complexas e que possuem uma série de atividades biológicas interessantes. A aptamina e a triclisina, respectivamente, são exemplos típicos dessas classes de compostos (Figura 9). Os compostos da classe dos aptaminóides atuam como antioxidantes e captadores de radicais, inibidores enzimáticos, antivirais, antimicrobianos, antifúngicos, antiparasitários, citotóxicos, α -adrenérgicos e antagonistas antidepressivos¹⁹. Algumas propostas sintéticas para essas classes de compostos foram apresentadas na palestra do Prof. Teodoro S. Kaufman, da Universidad de Rosario (Argentina). As sínteses descritas foram relativamente curtas e de bons rendimentos globais (Esquema 8)²⁰.

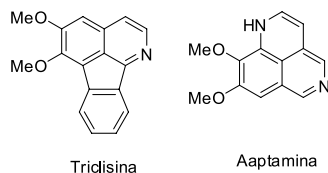
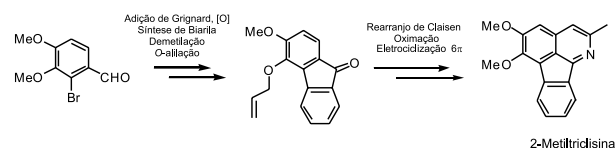


Figura 9. Estruturas dos alcalóides triclisina e aaptamina

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

O professor Christian Griesinger discutiu aspectos interessantes a respeito de Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), especialmente sua combinação empregando parâmetros anisotrópicos, como acoplamentos dipolares residuais e deslocamentos químicos anisotrópicos residuais. Esses parâmetros foram demonstrados em uma combinação de métodos quirópticos para fornecer configurações absolutas de moléculas não-cristalizáveis cujas estruturas só podem ser descritas por agrupamentos²¹. Outro ponto discutido foi a aplicação de métodos de RMN para a caracterização de estruturas complexas formadas entre moléculas pequenas e suas proteínas-alvo.



Esquema 8. Estratégia sintética para a síntese de alcalóides azafluorantenos, desenvolvida pelo grupo do Prof. Kaufman²⁰

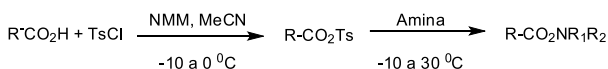
INSERÇÃO C-H

Um tema bastante latente em voga, a oxidação de ligações C-H alifáticas foi discutida pela professora M. Christina White, da University of Illinois (EUA). Apesar de essas transformações serem consideradas pouco seletivas e/ou reativas para utilização de forma rotineira em síntese orgânica, recentemente catalisadores bio-inspirados foram elaborados como os candidatos mais promissores para promover uma maior seletividade em reações intermoleculares de ligações C-H (alifáticas) não ativadas. Esses catalisadores possuem propriedades eletrofílicas e são oriundos de moléculas pequenas.

Em sua palestra, a Prof. White destacou três fatores como cruciais para essa mudança de paradigma na forma como a reatividade de ligações C-H é vista: a) A descoberta do catalisador seletivo Fe(PDP), que opera sob condições sinteticamente úteis (limitando substrato) e confiáveis, fornecendo rendimentos superiores a 50% de produtos mono-oxidados (Esquema 9)²²; b) A delimitação sistemática de “regras” previsíveis para as seletividades observadas, que são generalizáveis a partir de outros oxidantes eletrofílicos; c) a demonstração de que essas regras são aplicáveis em diversas arquiteturas moleculares.

ORGANOCATÁLISE

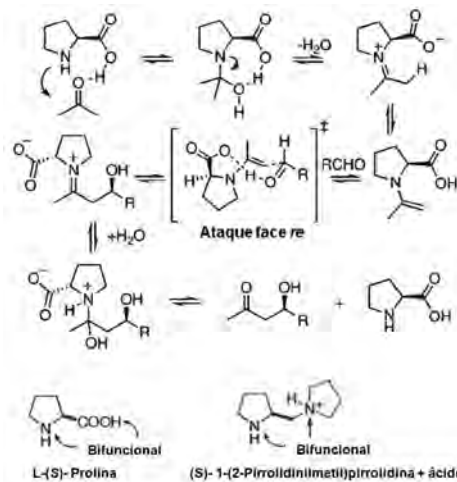
Segundo o Prof. Carlos Barbas III, um dos objetivos principais da Química Orgânica é obter um conjunto de moléculas estereoquimicamente mais complexas a partir de substratos estruturalmente simplificados e facilmente disponíveis, por meio da catálise assimétrica. A inspiração para a síntese de compostos mais complexos sem dúvida é a Natureza, por apresentar moléculas com diversificações estruturais, funcionais e em sua estereoquímica.



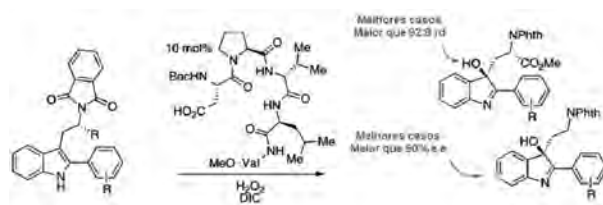
Esquema 9. Oxidação seletiva de ligações C-H alifáticas²²

Aminoácidos e enzimas cumprem bem a tarefa de transformar *building blocks* aquirais em moléculas quirais mais complexas. De acordo com o Prof. Barbas, seu grupo iniciou pesquisa nesse ramo em meados de 1997, quando compararam a semelhança entre a prolina e uma nova classe de anticorpos aldolase que tinha sido desenvolvida anteriormente em seu grupo. Como resultado desses estudos, chegou-se a uma variedade de organocatalisadores assimétricos, que foram aplicados em reações entre cetonas e aldeídos (adições aldólicas, Esquema 10), Michael, Mannich, e Diels-Alder. Foi exposto também como os estudos iniciais em anticorpos enamina têm sido usados para criar uma nova classe de medicamentos chamados anticorpos quimicamente programados. Atualmente, quatro dessas drogas estão em ensaios clínicos nos EUA.

Alguns resultados obtidos no laboratório do professor Scott Miller foram discutidos em sua apresentação, onde se destacam reações orgânicas catalisadas por aminoácidos e peptídeos (Esquema 11)²³. Esses peptídeos são de origem proteinogênica ou de aminoácidos não-naturais. As conexões entre a seqüência de peptídeos e a estereosseletividade foram exploradas em uma série de reações onde algumas questões sem resposta mostram que o tema é bastante desafiador. Outro ponto discutido foram as aplicações em síntese e modificações seletivas de moléculas mais complexas, incluindo produtos naturais biologicamente ativos. Como perspectivas, o Prof. Miller pretende generalizar e eventualmente desenhar novos catalisadores a partir da primeira geração que foi estudada.



Esquema 10. Utilização de prolina como organocatalisador em reação de adição aldólica



Esquema 11. Utilização de derivados peptídicos como organocatalisadores²³

COMPOSTOS HIPERVALENTES

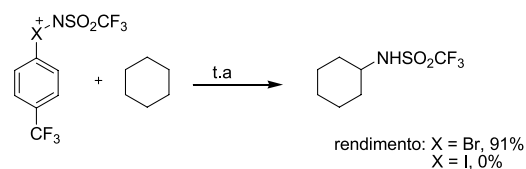
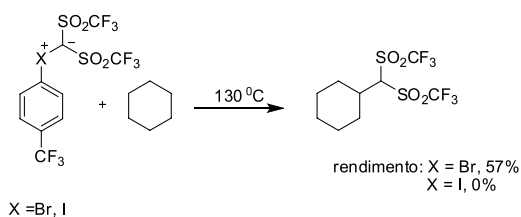
Novas vertentes da química de compostos hipervalentes, mais especificamente iodo e bromo, foram expostas na palestra do Prof. Masahito Ochiai, da University of Tushima, Japão. De acordo com o Prof. Ochiai, a concentração de iodo na água do mar é muito baixa e, portanto, não é economicamente viável sua utilização como matéria-prima na produção de iodo comercial. O iodo produzido no Japão é oriundo da extração de fósseis de 2 milhões de anos, ou por extração de caliche, enquanto a água do mar é o material para a produção de bromo industrial. Isso significa que o recurso de bromo é quase inesgotável. É, portanto, desejável, segundo o Prof. Ochiai, desenvolver uma química de organo- λ 3-bromanos hipervalentes.

Os compostos derivados de grupos aril- λ 3-iodanila que possuem grupos abandonadores eficientes são chamados de hipernucleófilos. No entanto, grupos aril- λ 3-bromanila apresentam essa característica muito mais

acentuada em relação aos derivados de iodo, como se pode observar no Esquema 12²⁴.

ACOMPANHAMENTO DE REAÇÕES ORGÂNICAS POR FT-IR

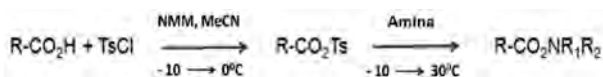
A palestra do representante da empresa Mettler Toledo, Dr. Dominique Hebrault, discutiu e mostrou recentes avanços no acompanhamento de reações orgânicas em tempo-real *in situ* com uso de ATR-FTIR, infravermelho médio (mid-IR), destacando o auxílio no estudo da cinética de reações (Esquema 13)²⁵, bem como no estudo do mecanismo de reação e também agindo como facilitador no desenvolvimento de processos químicos em fluxo²⁶.



Esquema 12. Reações apresentadas pelo Prof. Ochiai²⁴

SÍNTESE AUTOMATIZADA

O professor Peter Seeberger focou sua apresentação no desenvolvimento e uso de plataformas automatizadas totalmente integradas na síntese de oligossacarídeos²⁷. Baseado nessa estratégia, seu grupo de pesquisa está desenvolvendo moléculas candidatas a vacinas contra diversos agentes patógenos. A bactéria *B. anthracis* foi usada como exemplo dessa abordagem²⁸. Também foi abordado o desenvolvimento de uma vacina contra a malária, com incursões acerca do mecanismo de infecção²⁹.



Esquema 13. Investigação cinética de uma reação de acoplamento entre aminoácidos²⁵.

Conclusões

O 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, sem dúvida alguma, foi um evento marcante para a comunidade de químicos orgânicos sintéticos, não só pela qualidade dos palestrantes e trabalhos apresentados como também pela oportunidade propiciada por esse importante encontro de contato com pesquisadores tão iminentes, incluindo um ganhador de prêmio Nobel. Durante os 4 dias do encontro, as atividades fluíram de maneira harmônica e foi criada uma atmosfera de conagração entre os participantes, bastante salutar tanto socialmente quanto do ponto de vista da ocorrência de intercâmbios científicos que poderão trazer seus frutos em um futuro breve. As perspectivas para os próximos encontros que ocorrerão em São Paulo (2013) e Salvador (2015) são de manutenção da alta qualidade científica e de uma expansão ainda maior de sua abrangência nacional e internacional.

Agradecimentos

Agradecemos a toda a comissão organizadora (local, nacional e internacional) do 14th BMOS, que contribuiu decisivamente para a organização e a qualidade científica desse evento, as agências de fomento (CAPES, CNPq e FAP-DF), aos patrocinadores (já citados nesse artigo) e, em especial, a Universidade de Brasília (Instituto de Química, Vice-Reitoria, Decanato de Administração e Finanças e Decanato de Pesquisa e Pós-Graduação), pelo apoio financeiro recebido, sem o qual esse evento não teria sido realizado.

Referências

- Comasseto, J. V.; Pilli, R. A.; Simonelli, F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 565.
- Miyaura, N.; Suzuki, A.; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- Grob, J. E.; Nunez, J.; Dechantsreiter, M. A.; Hamann, L. G.; *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4930.
- a) Bower, J. F.; Krische, M. J.; *Top. Organomet. Chem.* **2011**, *43*, 107. b) Bower, J. F.; Kim, I. S.; Patman, R. L.; Krische, M. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 34. c) Skucas, E.; Ngai, M.-Y.; Komanduri, V.; Krische, M. J.; *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1394. d) Han, S. B.; Hassan, A.; Krische, M. J.; *Synthesis* **2008**, 2669.
- a) Seiple, Ian B.; Su, Shun; Young, Ian S.; Lewis, Chad A.; Yamaguchi, Junichiro; Baran, P. S.; *Ang. Chem. Int. Ed.* **2010**,

- 49, 1095. b) Seiple, I. B.; Su, S.; Young, I. S.; Nakamura, A.; Yamaguchi, J.; Jørgensen, L.; Rodriguez, R. A.; O'Malley, D. P.; Gaich, T.; Köck, M.; Baran, P. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14710.
6. Ishihara, Y.; Baran, P. S.; *Synlett* **2010**, 1733.
7. a) Dias, L. C.; Aguilar, A. M.; Salles, A. G., Jr.; Steil, L. J.; Roush, W. R.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10461. b) Dias, L. C.; Aguilar, A. M.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4629.
8. Dias, L. C.; Gonçalves, C. C. S.; *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1017.
9. Dias, L. C.; Salles, A. G., Jr.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5584.
10. Dias, L. C.; Lima, D. J. P.; Gonçalves, C. C. S.; Andricopulo, A. D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1491.
11. Dias, L. C.; Finelli, F. G.; Conegero, L. S.; Krogh, R.; Andricopulo, A. D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6748.
12. a) Petronijevic, F.; Timmons, C.; Cuzzupe, A.; Wipf, P.; *Chem. Commun.* **2009**, 104. b) Petronijevic, F.; Wipf, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, in press.
13. a) Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7122. b) Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3721.
14. Para uma revisão, veja: Volz, N.; Bröhmer, M. C.; Toräng, J.; Nieger, M.; Bräse, S.; *Ind. J. Chem.* **2009**, 1699.
15. Papageorgiou, V. P.; Assimopoulou, A. N.; Couladouros, E. A.; Hepworth, D.; Nicolaou, K. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 270.
16. Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Constantino, M. G.; *Quím. Nova* **2008**, *31*, 937.
17. Sass, D. C.; Heleno, V. L. C.; Lopes, J. L. C.; Constantino, M. G.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3977.
18. a) Volz, N.; Bröhmer, M. C.; Bräse, S. *Synlett* **2009**, 550. b) Bröhmer, M. C.; Volz, N.; Bräse, S.; *Synlett* **2009**, 1383. c) Lesch, B.; Toräng, J.; Vanderheiden, S.; Bräse, S.; *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 555. d) Ay, S.; Gérard, E. M. C.; Shi, M.; Bräse, S.; *Synlett* **2010**, 128. e) Lesch, B.; Toräng, J.; Nieger, M.; Bräse, S.; *Synthesis* **2005**, 1888. f) Gross, P. J.; Hartmann, C. E.; Nieger, M.; Bräse, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 229.
19. Larghi, E. L.; Bohn, M. L.; Kaufman, T. S.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4257.
20. Silveira, C. C.; Larghi, E. L.; Mendes, S. R.; Bracca, A. B. J.; Rinaldi, F.; Kaufman, T. S.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4637.
21. Sun, H.; d'Auvergne, E. J.; Reinscheid, U. M.; Dias, L. C.; Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Griesinger, C.; *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1811.
22. Chen, M. S.; White, M. C.; *Science* **2010**, *327*, 566.
23. Kolundzic, F.; Noshi, M. N.; Tjandra, M.; Movassaghi, M.; Miller, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9104.
24. a) Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Hayashi, S.; Nakanishi, W.; *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 511. b) Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Kaneaki, T.; Hayashi, S.; Nakanishi, W.; *Science* **2011**, *332*, 448.
25. Shi, W.; Luo, Y.; Luo, X.; Chao, L.; Zhang, H.; Wang, J.; Lei, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14713.
26. a) Carter, C. F.; Lange, H.; Ley, S. V.; Baxendale, I. R.; Goode, J. G.; Gaunt, N. L.; Wittkamp, B.; *Org. Res. Proc. Dev.* **2010**, *14*, 393. b) Lange, H.; Carter, C. F.; Hopkin, M. D.; Burke, A.; Goode, J. G.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 765.
27. Seeberger, P. H.; Werz, D. B.; *Nature* **2007**, *446*, 1046.
28. a) Tamborrini, M.; Werz, D. B.; Frey, J.; Pluschke, G.; Seeberger, P. H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6581. b) Oberli, M. A.; Tamborrini, M.; Tsai, Y.-H.; Werz, D. B.; Horlacher, T.; Adibekian, A.; Gauss, D.; Möller, H. M.; Pluschke, G.; Seeberger, P. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10239.
29. a) Schofield, L.; Hewitt, M. C.; Evans, K.; Siomos, M. A.; Seeberger, P. H.; *Nature* **2002**, *418*, 785. b) Kamena, F.; Tamborrini, M.; Liu, X.; Kwon, Y.-U.; Thompson, F.; Pluschke, G.; Seeberger, P. H.; *Nature Chem. Bio.* **2008**, *4*, 238.

Carlos K. Z. Andrade^{1*}, Wender Alves Silva² & Peter Bakuzis³

¹Laboratório de Química Metodológica e Orgânica Sintética (LaQMOS), Instituto de Química, Universidade de Brasília, CP-4478, CEP 70910-970, Brasília/DF, Brasil.

²Laboratório de Planejamento e Síntese de Compostos Ativos (LaPSCA), Instituto de Química, Universidade de Brasília, CP-4478, CEP 70910-970 Brasília/DF, Brasil.

³Instituto de Química, Universidade de Brasília, CP-4478, CEP 70910-970 Brasília/DF, Brasil.

*e-mail: ckleber@unb.br