

# As Grandes Oportunidades de Inovação no Setor Químico com os Microreatores

Leandro A. Moreira & Angelo H. L. Machado

O uso de novas tecnologias na transformação de insumos químicos tem importância estratégica para a política de desenvolvimento nacional. O uso de processos competitivos na produção de fármacos, fito e domissanitários, fragrâncias e flavorizantes tem impacto direto no fortalecimento dos nossos setores de química de base e química fina. Neste contexto, os microreatores se apresentam como uma tecnologia atraente por possibilitar um fino controle dos eventos de troca térmica, permitir a intensificação das condições de reação, dispensar espaço físico comumente necessário para a operação de plantas químicas tradicionais, tudo isso em um regime de produção contínua com menor geração de resíduos.

**Palavras-chave:** *microreatores, síntese química, processos químicos.*

New process technologies to transform chemicals have strategic importance to the national development policy. The implementation of competitive processes to produce API, crop protection products, fragrances and flavors has a direct impact to increase the competitiveness of the Brazilian Bulk and Fine Chemical Industries. In this context, the microreactors emerge as a compelling technology. It allows a fine control of heat exchange events and the intensification of the reaction conditions, dispense the industrial area commonly required for the operation of traditional chemical plants, all in a continuous production system with less waste generation.

**Keywords:** *microreactors, chemical synthesis, chemical process.*

## Introdução

O Brasil tem se consolidado como ator no cenário econômico mundial. Além de um grande mercado consumidor, temos nos colocado como importante parceiro em exportações, garantindo um saldo positivo de 13 bilhões de dólares em nossa balança comercial para o período de janeiro a junho de 2011<sup>1</sup>. Apesar deste valor ser 64% superior ao observado no mesmo período de 2010, observa-se que os produtos que mais contribuem para este resultado positivo são matérias-primas para aqueles que compõem a lista de nossas importações. Esta característica, há muito observada em nossas exportações, tem levado o Governo Federal a investir em ações que estimulam o setor produtivo a investir em Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I).

Dentre os setores estratégicos para esta mudança, o setor químico tem papel central. As importações de produtos diretamente oriundos deste setor são responsáveis por um déficit em nossa balança comercial de 40 bilhões de dólares do déficit total de 105,3 bilhões em nossas importações. Desta forma, investimento em PD&I neste setor tem impacto direto nas políticas de desenvolvimento sócio-econômico nacional. Apesar de nossa indústria petroquímica ser uma das mais importantes e inovadoras do mundo, os setores de química de base e de química fina, incluindo o setor farmoquímico, tem se mostrado tímido em suas ações na busca de inovação. Estes últimos ainda utilizam processos industriais limitados e de competitividade reduzida, deixando o mercado de insumos químicos vulnerável às importações de nossos colegas do Extremo Oriente.

Tal situação contrasta com o crescente número de pós-graduados com treinamento em química que têm egressado das IES brasileiras. Apesar de sua titulação, esses profissionais têm encontrado limitadas oportunidades de emprego no setor industrial nacional. Muito dessa dificuldade se deve aos tímidos investimentos de nossas indústrias químicas em PD&I, atividade que certamente absorveria parte deste pessoal. Contudo, outro fator importante que restringe a absorção desses profissionais por este setor está no seu perfil de formação. A maior parte de nossa PD&I industrial se baseia na inovação incremental e não na inovação radical. Especificamente em indústria química, esta inovação incremental se

traduz nas atividades de implementação de processos industriais competentes em fornecer produtos com custo mais competitivo. Poucos são nossos pós-graduados que têm treinamento em rotinas de ampliação de escala e novas tecnologias para transformações químicas.

Em meio às tecnologias que podem capacitar nossa indústria química neste salto em PD&I, os microreatores oferecem grandes oportunidades, fato que pode ser observado pelo crescente número de publicações científicas e pedidos de patentes que lançam mão desta ferramenta. Este trabalho não busca fazer uma revisão da literatura científica sobre este assunto, uma vez que várias revisões têm sido publicadas recentemente<sup>2-11</sup>. O objetivo deste trabalho é apresentar o que são estes microreatores, quais são as características que os potencializam como ferramenta de inovação numa ampliação de escala e alguns exemplos de sua utilização em transformações químicas comumente empregadas nos setores de química de base, de química fina e farmoquímico.

## Os Microreatores

Microreatores são estruturas confeccionadas em aço, polímeros e vidro contendo microcanais com diâmetro da ordem de 10 a 1000  $\mu\text{m}$  e que apresentam duas regiões: a zona de micromistura e a zona de residência (**Figura 1**). Este tipo de tecnologia tem chamado a atenção tanto no ambiente acadêmico quanto no industrial em virtude da sua elevada eficiência no gerenciamento do calor e da cinética reacional<sup>12-14</sup>.

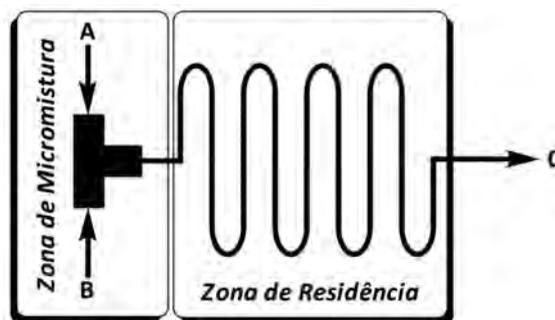


Figura 1. Esquema Geral de um Microreator.

Ao alimentar estruturas deste tipo com um reagente pelo ponto A e outro reagente pelo ponto B, o encontro dessas soluções acontece em um ponto diminuto do

reator, com elevado grau de mistura e troca térmica. Esta última é uma característica dependente da superfície interna do reator que estará em contato com o meio de reação. Para exemplificar como esta característica é maximizada em um microreator, suponha o aquecimento de 1 cm<sup>3</sup> de água sendo feito em: um reator cilíndrico tradicional com 0,60 cm de raio e 0,9 cm de altura; um microreator cilíndrico com raio de 0,06 cm e 90 cm de comprimento. No sistema tradicional, a área de troca térmica máxima será de aproximadamente 3,4 cm<sup>2</sup>, dez vezes menor que no microreator proposto. Apesar do comprimento deste último ser 10 vezes maior que o do reator cilíndrico tradicional, o espaço necessário para acomodar este microcanal não aumenta na mesma proporção que o comprimento. Em outras palavras, o microreator proporciona uma melhora na troca térmica com um baixo impacto na demanda por espaço para sua instalação. Esta característica confere ao microreator maior segurança no gerenciamento do calor envolvido na reação quando comparado com os reatores tradicionais, além de evitar a formação de pontos quentes, fato comum em reatores de escala produtiva.

Assim como nos processos químicos em semi-batelada, onde um dos reagentes é dosado a outro já contido num reator tradicional, a cinética de uma transformação num microreator é facilmente controlada pela taxa de introdução dos reagentes na zona de micromistura. Esta característica do microreator permite também a gestão da troca térmica do sistema, a redução do calor acumulado no meio de reação e, conseqüentemente, um melhor controle de eventos indesejados num processo químico, tais como irreprodutibilidade, pontos quentes (*hotspots*), formação de impurezas e descontrole da reação (*runaway reaction*).

Os reatores tradicionais, por terem uma considerável distância entre suas paredes e o seu centro, apresentam gradientes de temperatura. As regiões mais próximas das paredes, onde ocorre a troca térmica com a camisa do reator, apresentam temperaturas superiores às observadas nas proximidades do eixo do mecanismo de agitação. Este fenômeno não é observado nos microreatores em virtude de grande proximidade que há entre suas paredes e o seu centro, o que lhe garante uma maior homogeneidade térmica.

Ao contrário de reatores tradicionais, o microreator apresenta apenas um ponto quente localizado na zona de micromistura. Isto se deve ao encontro dos reagentes

naquele ponto diminuto. Contudo, como a quantidade desses reagentes que se encontram é pequena, a grande capacidade de troca térmica promove a eficiente gestão deste calor. Desta forma, a minimização dos pontos quentes nos microreatores pode promover uma maior seletividade e aumento no rendimento de reações químicas quando comparada com reações executadas em reatores tradicionais, fato que promove a redução na geração de resíduos. Esta característica, em alguns casos, viabiliza a realização da reação seguinte na rota de síntese em uma segunda microestrutura sem a necessidade de *work-up* da reação predecessora (*telescoping*).

O fácil gerenciamento do calor liberado pela reação também viabiliza o uso de meios reacionais mais concentrados que aqueles utilizados no modo tradicional de execução com um nível de segurança superior, promovendo a redução do quantitativo de solvente empregado. Todas estas características enquadram a tecnologia de microreatores nos princípios da Química Ambientalmente Sustentável (*Green Chemistry*) (Figura 2)<sup>15</sup>.

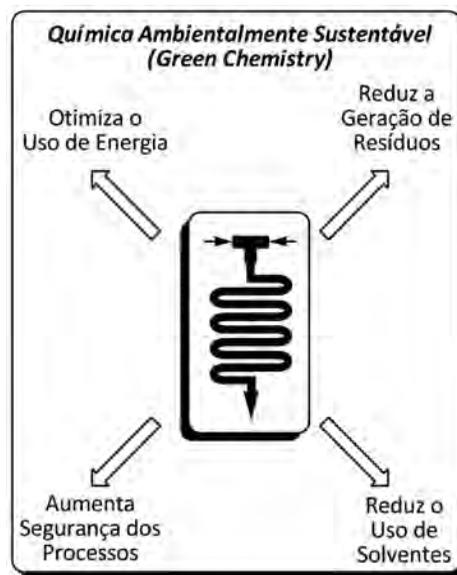
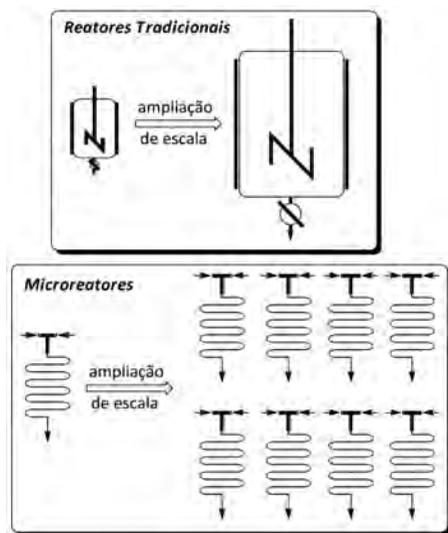


Figura 2. Microreator: Uma alternativa na busca da Química Ambientalmente Sustentável (*Green Chemistry*).

## A AMPLIAÇÃO DE ESCALA

Em um processo onde se usam reatores tradicionais, o ato de uma ampliação de escala ocorre por meio do aumento do volume do vaso reacional (*scale up*). O

desafio na ampliação de escala em reatores tradicionais reside em garantir a mesma qualidade de agitação e troca térmica tanto em reatores de volumes menores, como 50 litros, quanto em vasos de reação maiores, como os de 10 m<sup>3</sup>. Estes eventos não se fazem necessários quando se emprega a tecnologia de microreatores, uma vez que a ampliação de escala não ocorre pelo aumento do tamanho das microestruturas, mas sim pelo aumento no número de microestruturas (*numbering up*). Desta forma, uma vez otimizado um processo, o aumento de escala ocorre pela instalação de outras unidades de microestruturas com as mesmas características daquela empregada na otimização do processo (**Figura 3**). Esta característica tem atraído a atenção das indústrias que, cada vez mais, têm se interessado e investido na aplicação desta tecnologia<sup>16</sup>.



**Figura 3.** Ampliação de escala em reatores tradicionais e microreator.

Outra característica importante ao se introduzir microreatores em uma rotina de produção é a facilidade de implementação de controles em processo. Detectores de temperatura, pH, UV-VIS, DAD, IV (próximo ou médio), RAMAN ou índice de refração podem ser instalados em série com os microcanais, permitindo o acompanhamento *in line* dos eventos. Este fato dispensa os excessivos tempos empregados na coleta, transporte, análise e expedição de resultados normalmente observados nas análises para controle do processo. Esta agilidade na observação da evolução do processo garante

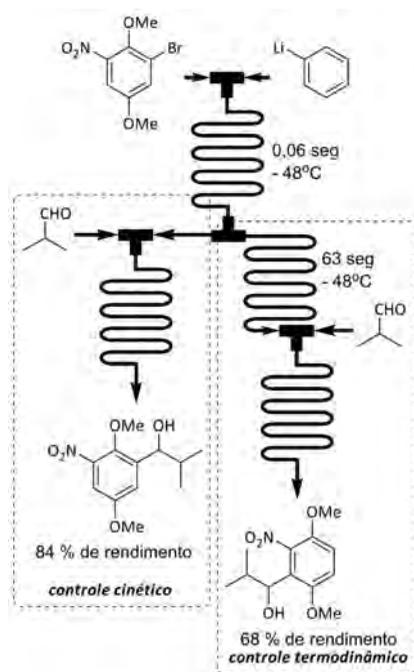
uma tomada de decisão imediata que auxilia na gestão do controle de qualidade do processo em execução.

### EXEMPLOS DO USO DE MICROREACTORES NA TRANSFORMAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS ORGÂNICAS

Dentre as várias reações de substâncias orgânicas, reações de cinética muito rápida (tempo de duração menor que 10 segundos), altamente exotérmicas, autocatalíticas ou que envolvem intermediários instáveis têm sido aquelas que melhor têm demonstrado o potencial desta tecnologia no que tange à segurança de processos<sup>17-18</sup>. Oxidações, reduções, nitrações, sulfonações, neutralizações, transmetalizações e reações de adição ou substituição com reagentes organometálicos estão em meio às transformações que já tiveram a sua utilização em microreatores testada. Um exemplo recente desta classe de reações é o trabalho de Yoshida e colaboradores na transmetalização de haletos de arila e posterior adição do organometálico gerado a aldeídos.<sup>19</sup> Além de verificar o escopo da transmetalização frente a vários eletrófilos, os autores alcançaram o fácil controle entre a formação do produto de adição cinético ou o produto de adição termodinâmico apenas pela alteração do tempo de residência do organometálico gerado (**Esquema 1**).

Uma outra importante aplicação dos microreatores está na realização de reações onde são formados intermediários que se decompõem facilmente. Em virtude da fácil gestão térmica e da possibilidade de controle do fluxo de passagem dos reagentes pelo microreator, o tempo de exposição desse tipo de intermediário lábil pode ser ajustado de modo que este, assim que formado, seja colocado em contato com o reagente seguinte, antes de sua decomposição. Um bom exemplo desta estratégia foi descrito por Yoshida e colaboradores para a oxidação de alcoóis a aldeídos ou cetonas nas condições de reação tipo Moffat-Swern (**Esquema 2**)<sup>20</sup>. Esta reação leva a intermediários catiônicos de enxofre que facilmente sofrem rearranjos moleculares do tipo Pummerer, fato que é acelerado em temperaturas próximas da ambiente quando esta reação é realizada em um esquema de reação tradicional. Em um primeiro microreator, foram introduzidas duas soluções: dimetilsulfóxido (DMSO) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,0 mol.L<sup>-1</sup>) e anidrido trifluoroacético (ATFA) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,4 mol.L<sup>-1</sup>), ambas com fluxo de 1,0

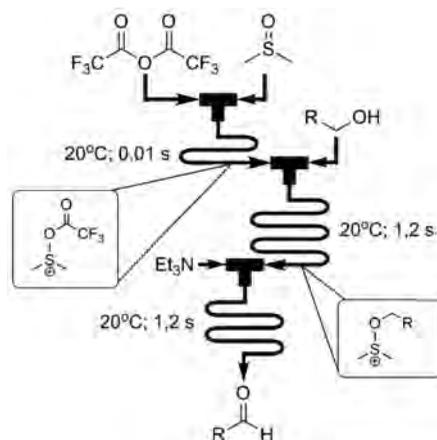
mL.min<sup>-1</sup>. Esta reação foi mantida na zona de residência por 0,01 segundo e foi colocada a reagir em um segundo microreator com uma solução de álcool primário ou secundário em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mol.L<sup>-1</sup>; 2,0 mL.min<sup>-1</sup>), com um tempo de residência de 1,2 segundo. A solução do intermediário foi submetida à presença de solução de trietilamina (Et<sub>3</sub>N) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,45 mol.L<sup>-1</sup>; 4,0 mL.min<sup>-1</sup>), em um terceiro microreator, por um período de residência de 1,2 segundo. A solução resultante contendo o produto de oxidação foi então conduzida a um reator tradicional contendo água, onde a finalização da reação foi feita. Este procedimento foi todo realizado a 20 °C, temperatura na qual são obtidos baixos rendimentos do produto de oxidação por conta dos rearranjos sofridos pelos intermediários ao se realizar esta transformação em um reator tradicional.



**Esquema 1.** Controle na formação do produto de adição cinética ou termodinâmica por meio da variação do tempo de residência do organometálico intermediário.

Reações de cinética lenta também têm sido realizadas com sucesso em microreatores. O uso desta tecnologia permite a intensificação das condições de reação, com melhora no rendimento e seletividade, pelo uso de soluções mais concentradas que as usualmente empregadas nas

reações conduzidas da maneira tradicional. Um exemplo interessante da aplicação deste conceito em uma reação organocatalisada foi recentemente descrito por Seeberger e colaboradores<sup>21</sup>. Neste trabalho, os autores obtêm, por meio do uso de microreatores, rendimento e seletividade semelhantes aos descritos por Arvidsson e colaboradores para a mesma transformação realizada do modo tradicional (**Esquema 3**)<sup>22</sup>.

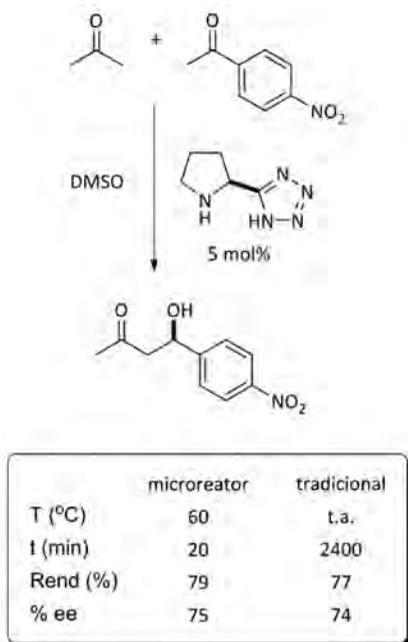


**Esquema 2.** Utilização de microreatores na reação de oxidação de álcoois para aldeídos ou cetonas.

Ainda sobre a intensificação de condições de reação, Kappe e colaboradores apresentaram os microreatores como uma alternativa ao uso de microondas, ao comparar as elevadas temperaturas pontuais e os curtos tempos de exposição desta radiação com a utilização de um microreator trabalhando com elevadas temperaturas e curtos tempos de residência<sup>23</sup>. Entre as reações testadas, encontram-se cicloadição de Diels-Alder, rearranjos de Newman-Kwart e Claisen, síntese de indol de Fischer, aminação de Hartwig-Buchwald e transesterificação e esterificação com metanol e etanol supercrítico, todas com rendimentos compatíveis com os obtidos pela irradiação com microondas.

Um grande potencial de aplicação do uso da tecnologia de microreatores em síntese orgânica foi recentemente demonstrado com a preparação do Ibuprofeno descrita por McQuade e colaboradores<sup>24</sup>. Todas as 3 reações foram previamente otimizadas em microreatores separados e por fim a síntese deste Ingrediente Farmacologicamente Ativo (IFA) foi realizada em um arranjo sequencial de 3 microreatores. Não foi realizado nenhum procedimento de

purificação dos intermediários e somente o produto final foi purificado por recristalização. Os microreatores foram montados com 500 cm de tubos de Teflon e quatro *Seringe Pumps*. A produtividade do processo foi de 9 mg/minuto do ibuprofeno bruto em um rendimento químico de 68 % (Esquema 4).

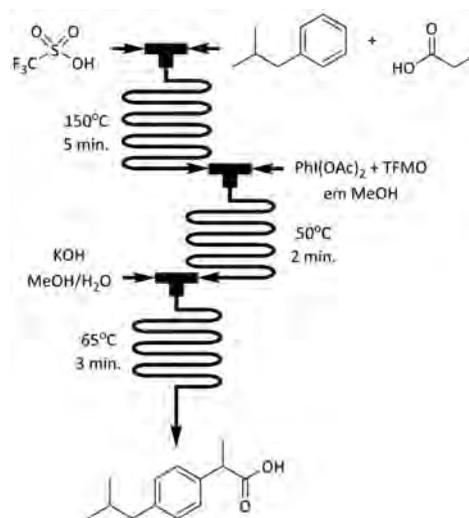


Esquema 3. Comparação entre reação organocatalisada conduzida de maneira tradicional com uma intensificada pelo uso de microreatores.

Outra estratégia associada ao uso de microreatores que merece destaque se baseia na imobilização de reagentes em suportes sólidos e a sua utilização no preenchimento de microcanais que atuam como microreatores. Um exemplo desta utilização é a síntese de triazóis descrita por Ley e colaboradores<sup>25</sup>. Neste trabalho, a preparação de fenilacetilenos por meio da reação entre diazofosfonato de Bestmann–Ohira e aldeídos benzílicos mediada por base foi inicialmente otimizada em um microreator. A purificação dos fenilacetilenos gerados foi feita em série pela ação de resinas básicas e ácidas e levou à obtenção dos produtos em bons rendimentos e pureza superior a 95% verificada por <sup>1</sup>H RMN (Esquema 5).

Em seguida, os autores realizaram uma sequência de três reações (oxidação/olefinação/ciclização *click*) em um esquema *tandem*. Os três insumos foram passados através de uma coluna contendo o agente

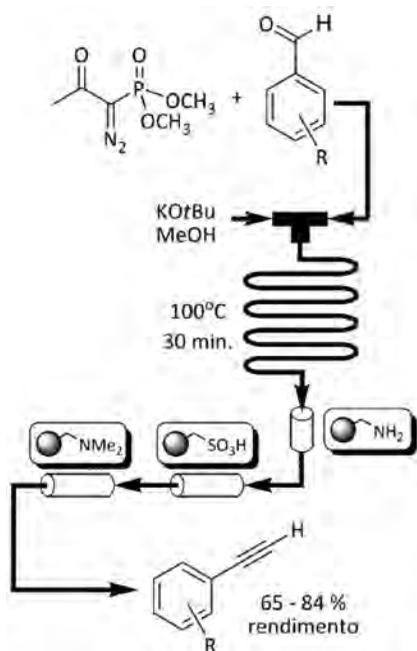
oxidante TEMPO suportado em uma resina aniônica que transformou o álcool benzílico no respectivo aldeído. Este último reagiu com o diazofosfonato de Bestmann–Ohira para formar o fenilacetileno intermediário logo após a introdução da solução etanólica de KOtBu na zona de micromistura. Após permanecer 48 minutos a 100 °C na zona de residência, a benzilazida reagiu com o fenilacetileno intermediário após passagem pelos microreatores contendo CuI e tiouréia suportadas. Na sequência, o produto foi purificado pela passagem pelos microreatores contendo resina básica, ácida e novamente básica, rendendo o triazol em 55% de rendimento após recristalização e pureza superior a 95 % determinada por <sup>1</sup>H RMN e CL-EM. (Esquema 6)



Esquema 4. Síntese do Ibuprofeno em microreatores.

Outro exemplo interessante do uso de reagentes suportados em microreatores é o trabalho de Kirschning e colaboradores no uso de nanopartículas magnéticas baseadas em Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e recobertas com sílica<sup>26</sup>. Após preencher um microcanal com as nanopartículas, estas foram mantidas no microreator pela ação de um campo magnético. Além de manter o material fixo no microreator, o campo magnético aplicado promoveu o aquecimento das nanopartículas por meio de um fenômeno conhecido como hipertermia magneticamente induzida. Desta forma, não se fez necessário o uso de qualquer fonte de calor tradicional para manter a temperatura desejada no microreator. Dentre as transformações realizadas, encontram-se transesterificação, heterociclização, rearranjo de Claisen,

aminação de Hartwig-Buchwald, metátese eneina para fechamento de anel e olefinação de Wittig, todas com rendimentos compatíveis com os descritos para o uso de reatores tradicionais. Além destes exemplos, os autores funcionalizaram as nanopartículas magnéticas recobertas com sílica com um sal de amônio quaternário capaz de suportar paládio (0) e testaram esta nova nanopartícula nos acoplamentos de Heck e Suzuki, obtendo mais uma vez rendimentos compatíveis ou melhores que os descritos para o uso de reatores tradicionais e a possibilidade de reciclo das nanopartículas funcionalizadas empregadas. A análise por ICP-MS dos produtos de Suzuki e Heck obtidos revelou a presença de 34 ppm e 100 ppm de paládio, respectivamente (**Esquema 7**).

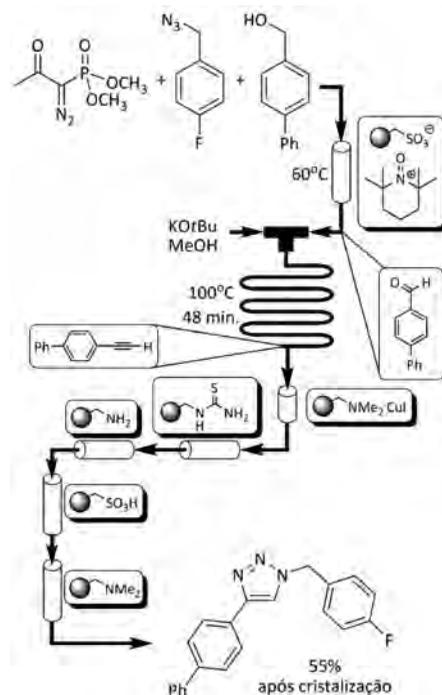


**Esquema 5.** Utilização de reagentes suportados em série com microreator na síntese de fenilacetileno.

## Conclusões

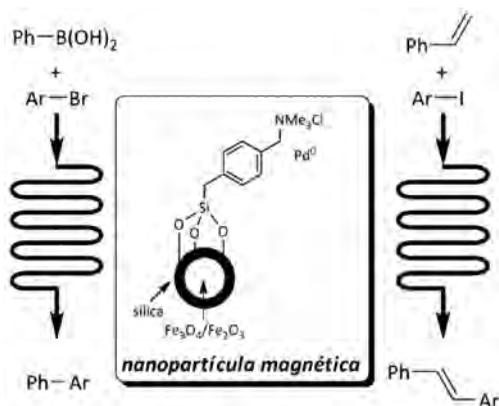
Como colocado ao término da introdução deste trabalho, não foi objetivo aqui fazer uma abrangente revisão da literatura sobre os microreatores. Este trabalho buscou discutir as características dessa tecnologia e apresentar o potencial desta ferramenta ao leitor por meio de alguns exemplos de seu uso em diferentes tipos de reações químicas. Neste mesmo espírito, cabe chamar a atenção

para dois artigos recentes que discutem quais são os reais benefícios desta tecnologia, em especial quando tratamos de reações em escala de laboratório.<sup>27-28</sup> Apesar das ressalvas apontadas nestes artigos, seus autores reconhecem o uso de microreatores como uma importante ferramenta para a indústria química, em especial quando tratamos de reações onde a gestão térmica merece especial atenção.



**Esquema 6.** Utilização de reagentes suportados em série com microreator na síntese de triazóis em uma sequência *tandem* oxidação/olefinação/ciclização.

Já é possível encontrar no Brasil grupos de pesquisas que buscam se capacitar no conhecimento sobre os microreatores. Certamente, os profissionais químicos que tiverem a oportunidade de entrar em contato com esta tecnologia serão profissionais diferenciados no mercado de trabalho, tendo em vista que este tema, assim como a ampliação de escala, não é normalmente abordado nos nossos cursos de graduação e pós-graduação. Fomentar profissionais químicos a conhecer os procedimentos e ferramentas de ampliação de escala é uma ação importante no fortalecimento dos setores de nossa indústria química que ainda não se mostram competitivos, um passo importante para a consolidação do Brasil no cenário sócio-econômico mundial.



**Esquema 7.** Uso de nanopartículas magnéticas funcionalizadas como ligantes para paládio e fonte de calor para reações de Heck e Suzuki.

## Referências

1. [http://www.desenvolvimento.gov.br/arquivos/dwnl\\_1312201939.pdf](http://www.desenvolvimento.gov.br/arquivos/dwnl_1312201939.pdf), consultado em 16 de outubro de 2011.
2. Rasheed, M.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 357.
3. Hintermair, U.; Franciò, G.; Leitner, W. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 3691.
4. Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 4583.
5. Hessel, V.; Cortese, B.; deCroon, M. H. J. M. *Chem. Eng. Sci.* **2011**, *66*, 1426.
6. Yoshida, J.; Kim, H.; Nagaki, A. *ChemSusChem* **2011**, *4*, 331.
7. Webster, A.; Greenman, J.; Haswell, S. J. *J. Chem. Tech. Biotech.* **2011**, *86*, 10.
8. Matosevic, S.; Szita, N.; Baganz, F. *Chem. Tech. Biotech.* **2011**, *86*, 325.
9. Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *J. Het. Chem.* **2011**, *48*, 11.
10. Sachse, A.; Galarneau, A.; Coq, B.; Fajula, F. *New J. Chem.* **2011**, *35*, 259.
11. Mawatari, K.; Kazoe, Y.; Aota, A.; Tsukahara, T.; Sato, K.; Kitamori, T. *J. Flow Chem.* **2011**, *1*, 3.
12. Mason, B. P.; Price, K. E.; Steinbacher, J. L.; Bogdan, A. R.; McQuade, D. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2300.
13. Rubin, A. E.; Tummala, S.; Both, D. A.; Wang, C.; Delaney, E. J. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2794.
14. Roberge, D. M.; Zimmermann, B.; Rainone, F.; Gottspöner, M.; Eycholzer, M.; Kockmann, N. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, *12*, 905.
15. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: 1998.
16. Como prova deste interesse, podemos citar o fato do corpo editorial dos periódicos *Chemical Engineering & Technology* e *Organic Process Research & Development*, ambas publicações voltadas para indústria, terem dedicado números especiais (números 3 e 4 de 2005 e nº 5 de 2008, respectivamente) para o desenvolvimento de processos em microreatores.
17. Roberge, D. M.; Ducry, L.; Bieler, N.; Cretton, P.; Zimmermann, B. *Chem. Eng. Technol.* **2005**, *28*, 318.
18. Roberge, D. M.; Zimmermann, B.; Rainone, F.; Gottspöner, M.; Eycholzer, M.; Kockmann, N. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, *12*, 905.
19. Nagaki, A.; Kim, H.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8063.
20. Kawaguchi, T.; Miyata, H.; Ataka, K.; Mae, K.; Yoshida, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2413.
21. Odedra, A.; Seeberger, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2699.
22. Hartikka, A.; Arvidsson, P. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4287.
23. Razaq, T.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1321.
24. Bogdan, A. R.; Poe, S. L.; Kubis, D. C.; Broadwater, S. J.; McQuade, D. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8547.
25. Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Mansfield, A. C.; Smith, C. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4017.
26. Ceylan, S.; Friese, C.; Lammel, C.; Mazac, K.; Kirschning, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8950.
27. Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502.
28. Valera, F. E.; Quaranta, M.; Moran, A.; Blacker, J.; Armstrong, A.; Cabral, J. T. Blackmond, D. G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2478.

Leandro A. Moreira & Angelo H. L. Machado\*

<sup>1</sup>Laboratório de Isolamento e Transformação de Moléculas Orgânicas, Instituto de Química, Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro, 4478, CEP 70904-970, Asa Norte, Brasília/DF, Brasil.

\*e-mail: nagelo@unb.br