

SÍNTESES TOTAIS NO BRASIL EMPREGANDO ACOPLAMENTOS CRUZADOS MEDIADOS POR PALÁDIO#

Maurício M. Victor^{a,b,*} e Gálber S. B. da Silva^{a,b}^aDepartamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, 40170-115 Salvador – BA, Brasil^bInstituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Energia e Ambiente, Universidade Federal da Bahia, 40170-115 Salvador – BA, Brasil

Recebido em 25/11/2015; aceito em 02/03/2016; publicado na web em 10/05/2016

TOTAL SYNTHESIS IN BRAZIL EMPLOYING PALADIUM CROSS-COUPPLING AS KEY STEP. This article aims to show the selected total syntheses of organic compounds conducted by Brazilian researchers, performed in Brazil, which have employed a palladium catalyzed cross-coupling reaction as key step. We intended to thus create an account, although restricted to the use of palladium, showing the evolution and current state of art of Synthetic Organic Chemistry in Brazil, which has advanced and accept the challenge of total synthesis of increasingly complex molecules, registering growth and maturity of this area among Brazilian researchers.

Keywords: total syntheses; Brazilian organic synthesis; palladium cross-coupling; C-C forming bond.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento da síntese orgânica deu-se rapidamente na segunda metade do século XX, devido às descobertas de muitas novas reações e metodologias sintéticas, dentre as quais aquelas que possibilitavam a formação da ligação C-C e aos avanços dos reagentes organometálicos preparados a partir dos metais de transição.¹ Os compostos organometálicos são definidos como aqueles que contêm pelo menos uma ligação entre um átomo de carbono de um composto orgânico e um metal, combinando aspectos das químicas inorgânica e orgânica. Assim, compostos como $\text{Li}_4(\text{CH}_3)_4$, $\text{Ti}(\text{CH}_3)_4$, $\text{Fe}(\text{CO})_5$, ClMgC_2H_5 , $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_4$ e $(\text{CH}_3)_3\text{Ti}(\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2)$ são descritos como organometálicos, porque em todos eles existem ligações metal carbono (M-C).²

O primeiro composto organometálico foi obtido em 1830,³ com a síntese do sal de Zeise ($\text{K}[\text{PtCl}_3(\text{C}_2\text{H}_4)] \cdot \text{H}_2\text{O}$), descoberto por William Christopher Zeise,⁴ ao fazer reagir o PtCl_4 com etanol. Esse sal foi muito estudado durante a segunda metade do século XIX porque os químicos não conseguiam explicar sua estrutura, o que só ocorreu no século XX, com o advento da difração de Raios-X. Outro pioneiro para o desenvolvimento da química organometálica foi o inglês E. C. Frankland (1825-1899). Foi Frankland quem criou o termo “organometálico”,⁵ além de ter contribuído com a síntese de vários compostos desta classe como, por exemplo, o $\text{Zn}(\text{CH}_3)_2$, $\text{Zn}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $\text{HgI}(\text{CH}_3)$, $\text{SnI}_2(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ e o $\text{B}(\text{CH}_3)_3$.

Os compostos organometálicos apresentam variadas propriedades químicas e físicas, podendo ser encontrados no estado sólido, líquido ou gasoso; uns são estáveis, outros altamente inflamáveis, sendo que alguns apresentam elevada toxicidade, principalmente os voláteis.⁶ No geral, essas propriedades variam devido ao tipo de ligação estabelecida entre o carbono e os metais da cadeia, que podem ser ligações covalentes ou iônicas, mono ou multinucleadas (que abrangem dois ou mais átomos). Desde os anos 60, a pesquisa exploratória em compostos organometálicos tem sido dominada por estudos dos compostos do bloco “d”. Com esta evolução, os metais de transição tornaram-se um instrumento importante na síntese orgânica, devido a sua capacidade de ativar substratos orgânicos e promover

várias transformações químicas. Contudo, mais recentemente, foi retomado o interesse na síntese exploratória e estudos físicos dos compostos organometálicos do grupo principal, tornando possível o surgimento de novas classes de compostos e o aumento do conhecimento da variedade e do tipo de ligação e reações dos elementos do bloco “s” e bloco “p”.²

O desenvolvimento da área dos compostos de coordenação ampliou o espectro das substâncias investigadas para além dos organometálicos, aqueles onde havia uma ligação do tipo metal carbono (M-C): desenvolveu-se a química de complexos metálicos e complexos metalorgânicos. Estes compostos são caracterizados pela presença de um átomo central (que pode ser metal ou não) e de ligantes que estão ao seu redor, na esfera de coordenação, com os quais mantêm uma interação química, mas não através de uma ligação metal carbono. Um exemplo de complexo metálico seria $[\text{PdCl}_4]^{2-}$, com o átomo de paládio como átomo central e os cloretos como ligantes, enquanto o composto $[\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2]$ representa um complexo metalorgânico: há ligantes com carbono, mas a coordenação se dá através do heteroátomo presente no ligante. O progresso no estudo dos compostos organometálicos, complexos metálicos e complexos metalorgânicos levou ao desenvolvimento e aplicação industrial bem sucedida de um grande número de processos catalíticos. Muitos destes processos catalíticos necessitaram do emprego de compostos de coordenação de metais de transição como catalisadores.⁷ As principais razões pelas quais os metais de transição contribuem tão essencialmente em catálise são: a) capacidade de ligação: a capacidade de formar tanto ligações σ como ligações π com outros grupos; b) grande variedade de ligantes: elementos de transição formam facilmente ligações químicas com quase todos os outros elementos e com muitas moléculas orgânicas; c) efeito do ligante: um ligante pode influenciar o comportamento de um catalisador de metal de transição variando o ambiente estérico e/ou eletrônico no sítio ativo; d) variabilidade de estado de oxidação e número de coordenação; e) capacidade para intercambiar prontamente entre os estados de oxidação durante a reação catalítica: metais de transição podem ser facilmente envolvidos em processos redox.

Com isso, nota-se que os compostos de coordenação têm contribuído bastante para mudanças de paradigmas nas reações químicas, especialmente no que se refere às estruturas e às ligações químicas. Isso tem ocorrido desde a síntese do primeiro organometálico por Zeise, passando pelo esclarecimento das estruturas destes compostos,

*e-mail: mmvictor@ufba.br

#Este artigo é dedicado ao professor Ronaldo Aloise Pilli (UNICAMP) pela passagem de seu 60º aniversário.

até o presente, com a utilização de reações envolvendo metais em sistemas biológicos e nos processos catalíticos de uma forma geral.⁸ Dentro desta importância atual, a química dos compostos de coordenação centrada sobre o átomo de paládio é, sem sombra de dúvida, uma das mais robustas e com maior amplitude de utilização.⁹ Reações como os acoplamentos de Mizoroki-Heck, Sonogashira, Negishi, Stille, Suzuki-Miyaura e Hiyama estão presentes em um enorme número de sínteses totais de moléculas complexas. Além disso, o agraciamento dos professores Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki com o prêmio Nobel de Química em 2010¹⁰ mostra a relevância e importância da química de acoplamento cruzado centrada no átomo de paládio.

Assim, esta revisão tem a pretensão de mostrar a maturidade da Química Orgânica Sintética brasileira, sob o ponto de vista da preparação de moléculas complexas, em território nacional,¹¹ empregando reações de acoplamento cruzado mediadas por catalisadores de paládio. Algumas poucas compilações têm buscado este objetivo,¹² e deste modo buscamos colaborar com a divulgação endógena de exemplos selecionados dos importantes avanços até agora alcançados pelos pesquisadores brasileiros e seus grupos de pesquisa.

SÍNTESES TOTAIS NO BRASIL EMPREGANDO REAÇÕES MEDIADAS POR PALÁDIO

Reação de Heck

A reação de Heck, também conhecida como reação Mizoroki-Heck, é uma reação química organometálica, em que um grupo vinila ou arila substituído reage com um alceno, na presença de uma base e um catalisador de paládio (ou catalisador à base de paládio), para formar um novo alceno substituído (Esquema 1). A reação foi descoberta de forma independente pelos pesquisadores T. Mizoroki e R. F. Heck.¹³⁻¹⁵ O processo descoberto mostrou que halogenetos de arila, benzila e estirila, reagem com compostos olefinicos, a temperaturas elevadas, na presença de uma base impedida do tipo amina e uma quantidade catalítica de Pd⁰ para formar grupos aril, benzil, e olefinas substituídos com estirila. Em 2010, Heck ganhou o Prêmio Nobel de Química, que compartilhou com Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki, pela descoberta e desenvolvimento desta reação. A reação de Heck é de grande importância, pois permite fazer reações de substituição em centros de carbono com hibridização *sp*². Essa reação também possui algumas implicações como: i) deve-se evitar que os substratos utilizados na reação contenham átomos de hidrogênio em carbonos *beta*, porque seus derivados de organopaládio correspondentes tendem a sofrer uma rápida eliminação de β-hidreto para gerar olefinas; e ii) cloretos de arila nem sempre são bons substratos, tipicamente porque reagem muito lentamente.

O ciclo catalítico para a reação de Heck envolve uma série de transformações do catalisador de paládio (Pd⁰), que geralmente é preparado *in situ* a partir de um catalisador de paládio^(II) precursor.¹⁶ O mecanismo mais aceito (Figura 1) descreve uma sequência de eventos

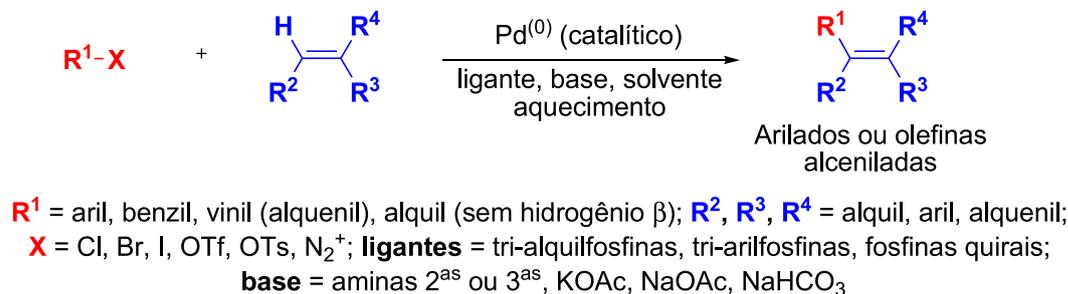
que começam com a geração de Pd⁽⁰⁾ como catalisador ativo e tem como passo determinante da velocidade a adição oxidativa de Pd⁽⁰⁾ para a ligação C-X. Em seguida, é formado um complexo π com o alceno, seguido de uma adição *syn*. Por fim, há a rotação da ligação C-C e, no passo seguinte, ocorre a etapa de eliminação redutiva, regenerando o catalisador pela ação de uma base e recomeçando todo o processo.

Sínteses totais de produtos naturais empregando a reação de Heck

As primeiras moléculas de origem natural que temos notícia de síntese em território brasileiro, empregando a reação de Heck, são os alcaloides pirrolidínicos (-)-Codonopsina (**1**) e (-)-Codonopsinina (**2**). Essas moléculas foram isoladas das partes aéreas de *Codonopsis clematidea*. Estes dois alcaloides exibem atividade antibiótica e hipotensiva em estudos com animais, sem apresentar qualquer efeito sobre o sistema nervoso central.¹⁷ Correia e colaboradores, em trabalho desenvolvido no Instituto de Química da UNICAMP/SP,¹⁸ iniciaram a síntese desses alcaloides aplicando as condições de arilação de Heck-Matsuda, empregando os sais de diazônio **3** e **4**, com os enecarbamatos enantiomericamente puros **5** e **6**, na presença de 2,6-di-*tert*-butilpiridina ou 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina como base. Esta condição levou aos desejados produtos Heck **7-9** em rendimentos razoáveis (36-85%), mas com altas régio e estereosseletividades (Esquema 2). O uso de etanol (EtOH) como solvente e a presença da base provaram ser cruciais para o sucesso da reação. Posteriores modificações sintéticas nos compostos **7** e **9** levaram à síntese total dos alcaloides (-)-Codonopsina (**1**) e (-)-Codonopsinina (**2**).

Em 2000, Correia e colaboradores¹⁹ propuseram um aprimoramento da rota sintética para a síntese da (-)-Codonopsinina (**2**), com melhorias significativas sobre a arilação de Heck. Na tentativa de otimizar ainda mais os rendimentos do acoplamento entre o enecarbamato tritilado **6** e o sal de diazônio **3**, os autores descobriram que a arilação de Heck pode ser realizada em rendimentos elevados e com boa estereosseletividade (90:10 *anti:syn*). Para tal, empregaram apenas 1% de Pd₂(dba)₃ e acetonitrila como solvente, à temperatura ambiente e na presença de acetato de sódio como base, levando aos produtos Heck **8a,b** em rendimentos elevados (90-95%). A separação dos diastereoisômeros *trans:cis* foi realizada facilmente após a remoção do grupo tritila (HCO₂H, EtOAc, temperatura ambiente, 1 h, ou ZnBr₂, CH₂Cl₂/MeOH), permitindo a obtenção de **10 trans** (Esquema 3). Uma sequência de transformações permitiu a síntese total da (-)-Codonopsinina (**2**) em 7 etapas e 16% de rendimento total, superior à anteriormente descrita.

Aprimorando o trabalho sobre arilação de Heck-Matsuda de enecarbamatos endocíclicos e pirrolinas, empregando sais de arenodiazônio como uma forma eficaz de introdução de anéis aromáticos em uma estrutura heterocíclica, Correia e colaboradores aprofundaram sua investigação sobre compostos heterocíclicos bioativos naturais e não naturais que possuem um anel aromático alfa a um



Esquema 1. Esquema genérico das reações de Heck

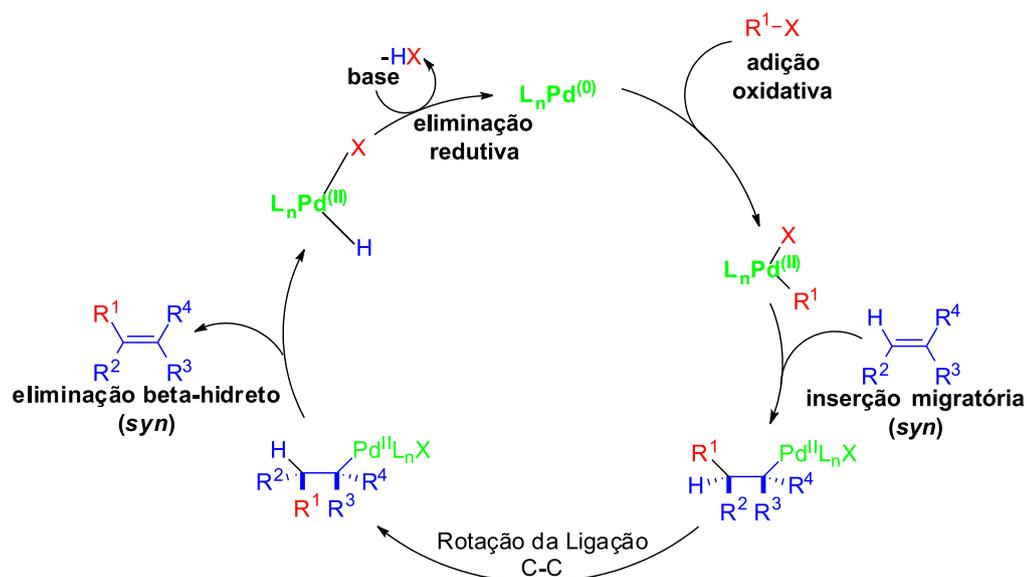
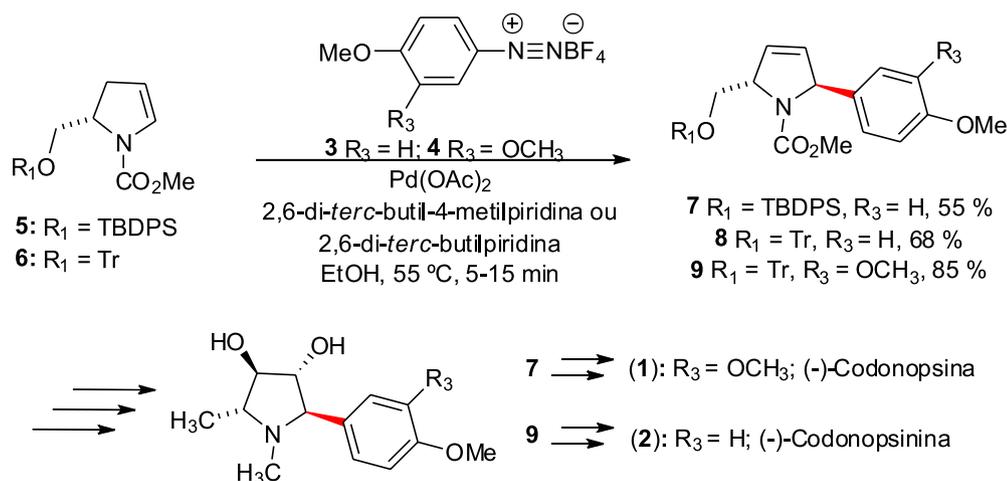
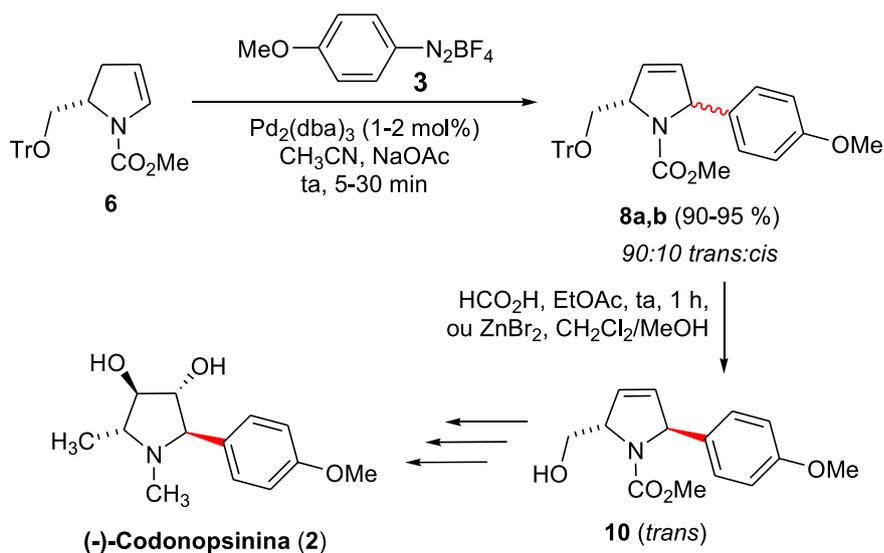


Figura 1. Ciclo catalítico geral da reação de Heck



Esquema 2. Síntese de (-)-Codonopsina (1) e (-)-Codonopsinina (2) por Correia e col.



Esquema 3. Síntese de (-)-Codonopsina (2) por Correia e col.

nitrogênio heterocíclico em um anel de pirrolidina poli-hidroxilado.²⁰ Deste modo, a síntese das *trans*- e *cis*-3,4-di-hidróxi-prolinas (\pm)-(11) e (\pm)-(12), respectivamente, bem como a síntese do (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,5-di-hidróxi-metil-3,4-di-hidróxi-pirrolidina (DMDP) (+)-(13), tornaram-se um objetivo alcançável.

O composto (\pm)-11 é um constituinte da verotoxina, isolada a partir de um fungo tóxico (*Amanita virosa*), popularmente conhecido como “anjo-destruidor”,²¹ enquanto (\pm)-12 é encontrado como um constituinte da proteína Mefp1, produzida pelo molusco marinho *Mytilus edulis*.²² A síntese dos epímeros foi realizada a partir do enecarbamato de cinco membros 14, tendo como etapa chave a arilação de Heck-Matsuda com o sal tetra-flúor-borato de *p*-metóxi-benzenodiazônio (3) em acetonitrila, promovendo a formação da 2-arilpirrolina 15 em 83% de rendimento, sem quaisquer quantidades detectáveis do aduto Heck isomerizado (Esquema 4). A partir deste intermediário em comum, as sínteses de (\pm)-11 e (\pm)-12 foram obtidas em um total de 6 e 5 etapas em 17% e 45% de rendimento, respectivamente.

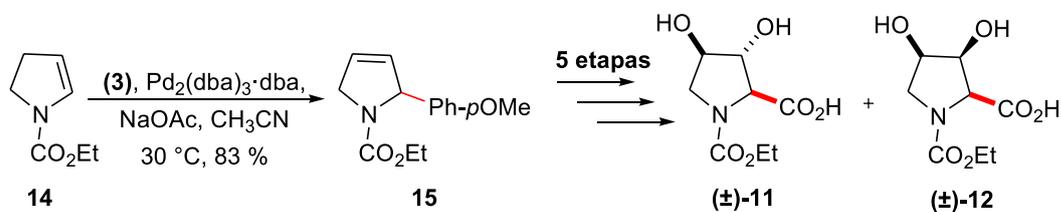
O (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,5-di-hidróxi-metil-3,4-di-hidróxi-pirrolidina (DMDP) (+)-(13) é um potente inibidor natural de α - e β -glicosidases,²³ e teve sua síntese também alcançada empregando-se a mesma estratégia descrita anteriormente. A etapa chave de arilação de Heck-Matsuda foi realizada entre o enecarbamato quiral 6 com o sal tetra-flúor-borato de *p*-metóxi-benzenodiazônio (3), fornecendo uma mistura das arilpirrolidinas 8a,b em 95% de rendimento como uma mistura diastereoisomérica *trans*:*cis* na proporção de 87:13 (Esquema 5). Remoção do grupo tritila permitiu a separação dos diastereoisômeros e a obtenção de 10 *trans* em 70% de rendimento. Após estas eficientes etapas de reação de acoplamento e purificação diastereoisomérica, a síntese foi alcançada com mais oito etapas, levando ao DMDP (+)-(13) em rendimento total de 12%.

Os alcaloides isolados de plantas da família Amaryllidaceae fazem parte de um subgrupo, onde a licorina é a substância mais conhecida. Os compostos deste subgrupo possuem propriedades biológicas significantes e apresentam como característica estrutural os núcleos pirrolo[3,2,1-*de*]fenantridinas ou di-hidro-pirrolo[3,2,1-*de*]fenantridinas.²⁴ Por estas razões, em 2004 o grupo de Garden e colaboradores, sediado na UFRJ/RJ, desenvolveu a síntese de uma série de alcaloides deste grupo de compostos,²⁵ empregando reações

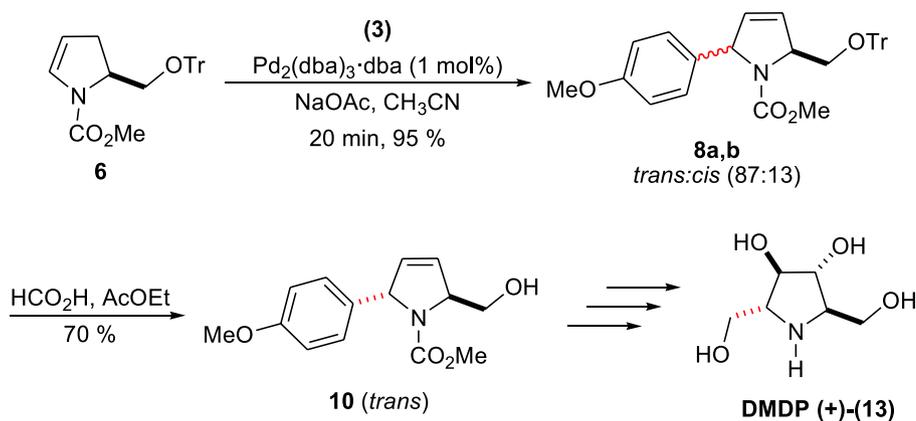
de acoplamento do tipo aril-aril catalisadas por paládio, através das condições de Heck desenvolvidas por Jeffery.²⁶ Para tal, uma série de *N*-benzil-isatinas 16a-g foram preparadas e submetidas à ciclização na presença de 10 mol% de Pd(OAc)₂ em DMF (0,1 mol L⁻¹), contando com KOAc como base e Bu₄NBr com aditivo à 100 °C, sem preocupações com meio anidro ou uso de atmosfera inerte (Esquema 6). Os produtos de acoplamento 17a,b,c foram obtidos em rendimentos na faixa de 74-94%. Posteriores manipulações levaram à síntese total dos alcaloides Hippadina (18a), Pratosina (18b), Anhydrolicorin-2-ona (19a) e Oxoasooanina (19b), em um total de 7 etapas e em rendimentos médios de 12% para os dois primeiros e de 50% para os dois últimos. Ainda foram obtidos outros alcaloides da mesma família, mas que, devido às suas instabilidades, não foram completamente isolados e caracterizados.

Anidridos maleicos e maleimidias ariladas estão presentes nas estruturas da Prepolicitrina A (20)²⁷ e das Policitrinas A (21) e B (22),²⁸ produtos naturais obtidos de ascídios marinhos do gênero *Polycitor*. Em 2006, Correia e colaboradores²⁹ propuseram as sínteses totais das Prepolicitrina A (20) e da Policitrina A (21), empregando reações de arilação de Heck-Matsuda sobre o anidrido maleico, demonstrando a versatilidade da metodologia desenvolvida no grupo de pesquisa. Contudo, posteriormente o mesmo grupo aprimorou a metodologia de preparação dos produtos naturais, o que permitiu sínteses mais eficientes, bem como também a síntese da Policitrina B (22), um derivado não simétrico do anidrido maleico.³⁰ Nestes novos eficientes protocolos, arilações de Heck-Matsuda³¹ foram empregadas e permitiram sínteses em rendimentos mais elevados.

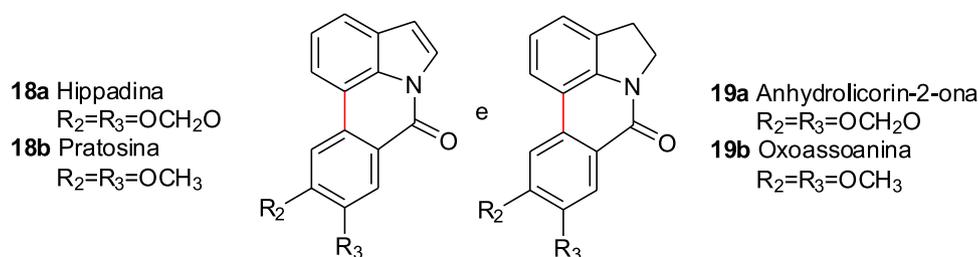
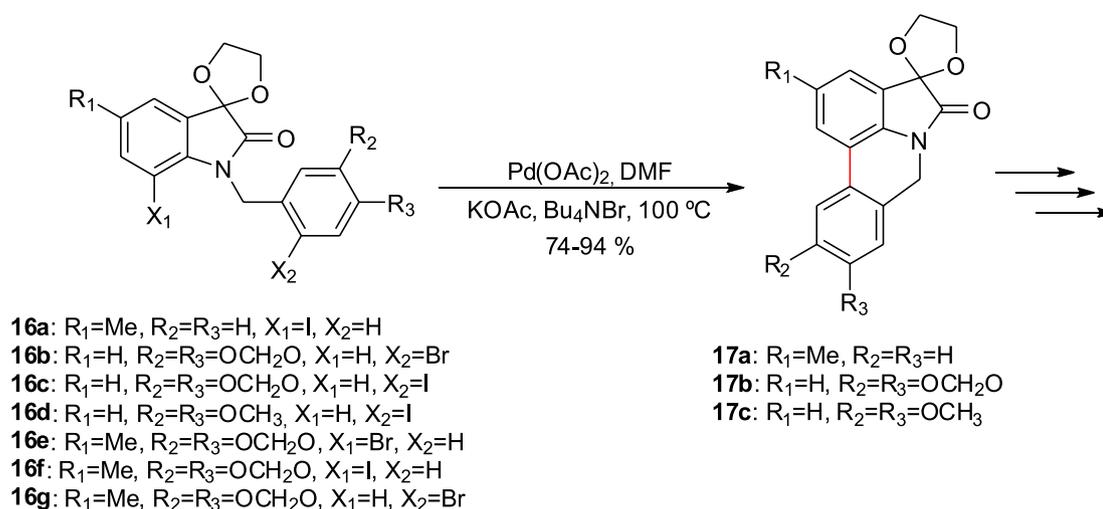
A síntese da Prepolicitrina A (20) foi alcançada através da reação de arilação Heck-Matsuda entre o anidrido maleico (23) e o tetra-flúor-borato de 4-hidróxi-fenildiazônio (24), mediada por catalisadores do tipo complexos ácido fosfina-paládio (POPd),³² na presença de acetato de sódio em acetonitrila. A preparação do diaril derivado 25 em 56% de rendimento, apesar do rendimento moderado, permitiu a síntese de 20 com apenas mais uma etapa de bromação, empregando ácido tri-bromo-isocianúrico (TBCA) em alto rendimento. Para obter 21, a Prepolicitrina A (20) foi submetida à reação com tiramina, base de Hunig e fenol, sob irradiação com micro-ondas (90 °C, 200 W, 4 min), com rendimento superior à reação térmica normal. Esta rota



Esquema 4. Sínteses das hidróxi-prolinas (\pm)-11 e (\pm)-12 por Correia e col.



Esquema 5. Síntese do (DMDP) (+)-(13) por Correia e col.

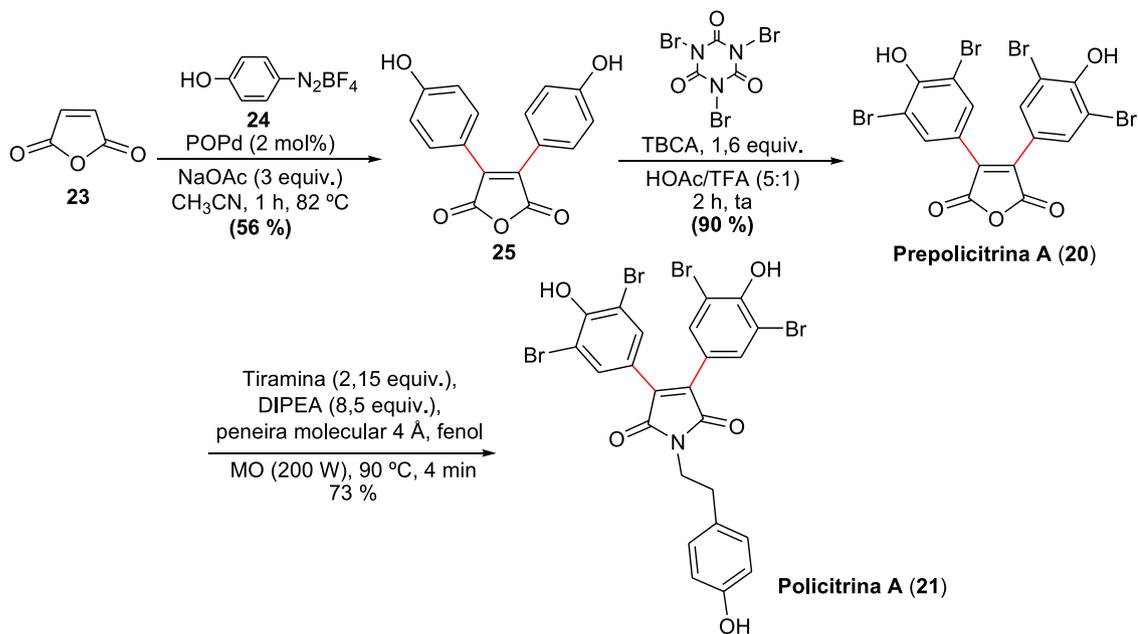


Esquema 6. Sínteses dos alcaloides Amaryllidaceae por Garden e col.

otimizada permitiu a síntese total da Prepolicitrina A (**20**) em apenas 2 etapas e 50% de rendimento, e da Policitrina A (**21**) em 3 etapas e 37% de rendimento global, ambas a partir do anidrido maleico (Esquema 7). Os rendimentos das primeiras sínteses (2006) eram de 29% em 3 etapas e de apenas 12% em 4 etapas, respectivamente, demonstrando a evolução da metodologia.

Para a síntese da Policitrina B (**22**), uma estratégia mais arrojada foi empregada. A síntese iniciou com a reação do fumarato de dimetila (**26**) com tetra-flúor-borato de 4-metóxi-fenil-diazônio (**3**) através das rotas *a* ou *b* (Esquema 8). Na rota *a*, o acoplamento foi

realizado empregando Pd(OAc)₂ (10 mol%) como catalisador, em metanol e refluxo, durante 1 h. Esta condição forneceu a síntese estereosseletiva do aduto de Heck mono-aril maleato de dimetila (**27**) em um rendimento purificado de 91%. Já a rota *b* permitiu redução na quantidade do catalisador de paládio (4 mol%) e a reação foi feita sob irradiação de micro-ondas. Esta reação ficou completa em apenas 5 minutos, formando o aduto Heck **27** em 85% de rendimento, com uma proporção (*Z/E*) de 85:15. A transformação de **27** ao anidrido mono-aril maleico **28** aconteceu em duas etapas e 89% de rendimento, fornecendo o novo intermediário para a segunda arilação.



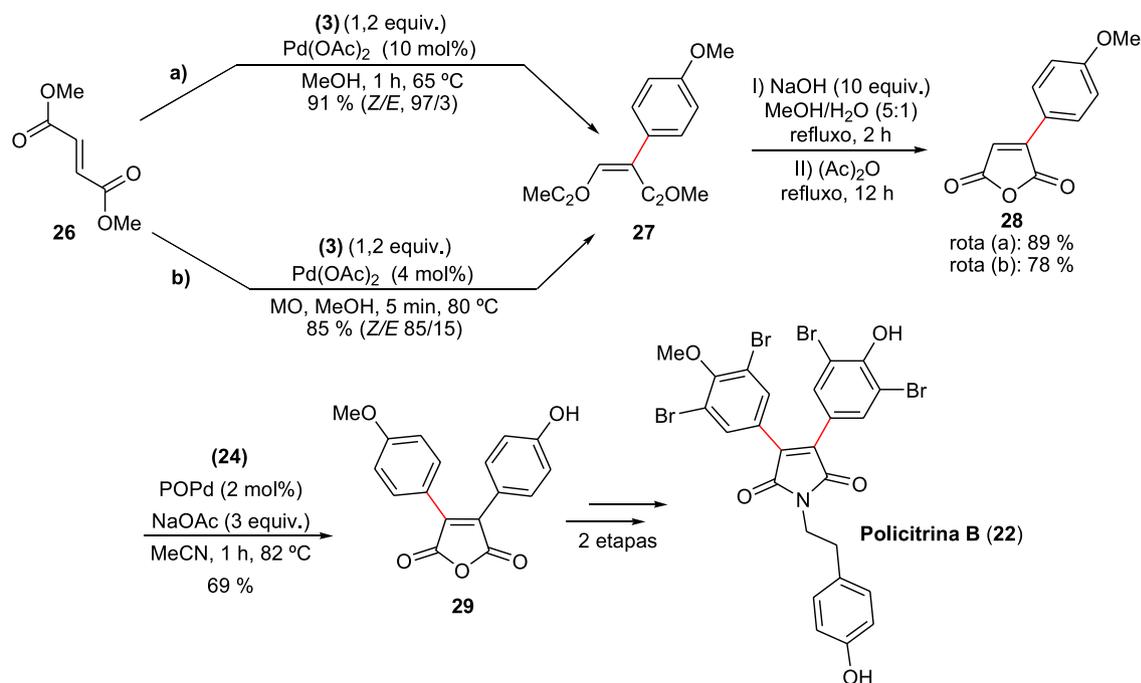
Esquema 7. Sínteses da Prepolicitrina A (**20**) e Policitrina A (**21**) por Correia e col.

A nova reação de Heck-Matsuda entre **28** e tetra-flúor-borato de 4-hidróxi-benzenodiazônio (**24**), 2% molar de catalisador POPd, e NaOAc como a base em acetonitrila à 80 °C formou o anidrido 3,4-diaril-maleico não simétrico **29**, em um rendimento isolado de 69%. Transformação de **29** na Policitrina B (**22**) foi efetuada após mais duas etapas, o que permitiu a segunda síntese total do produto natural em 5 etapas e 47% de rendimento global.

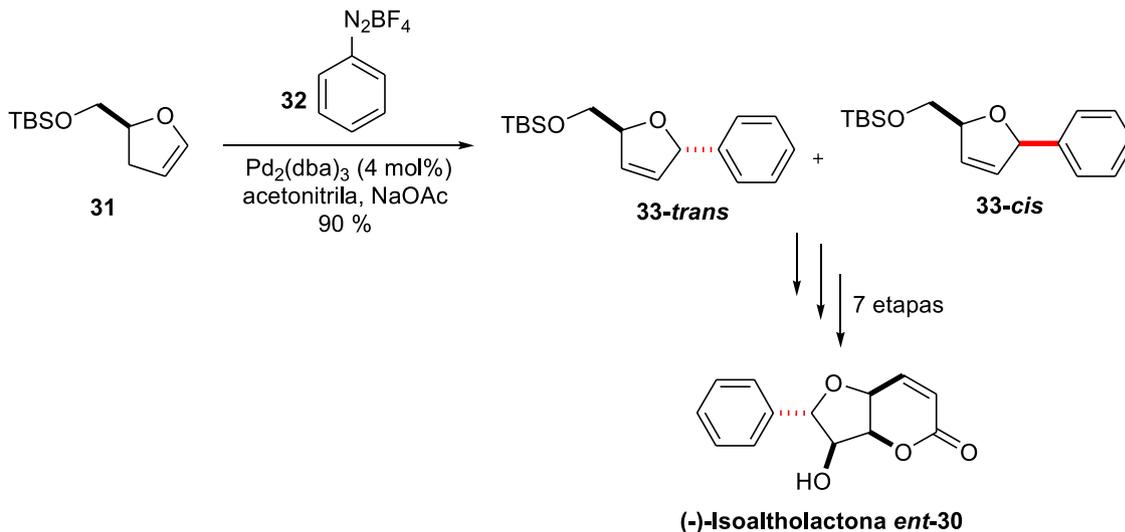
(+)-Isoalthalactona (**30**) é uma furanopiranosose da família das estilil-lactonas, isolada de várias espécies de árvores malasianas do gênero *Goniothalamus* (*G. malayanus*, *G. Montanus* e *G. tapis*),³³ que apresenta importantes atividades biológicas, tais como antitumoral, antifúngica e antibacteriana.³⁴ A fim de expandir as possibilidades sintéticas da estratégia de acoplamento de Heck-Matsuda, Correia e colaboradores propuseram a síntese de *ent*-**30**,³⁵ devido ao alto custo do material de partida necessário para o produto natural. Assim, a reação de arilação foi realizada entre a di-hidrofuranona **31**, obtida a partir do ácido glutâmico natural, e o tetra-flúor-borato de benzenodiazônio (**32**), gerando o produto de arilação **33**. Após extensa experimentação,

as melhores condições foram aquelas em que 4 mol% de Pd₂(dba)₃ em acetonitrila, com NaOAc como base, forneceram **33** em 90% de rendimento como uma mistura 94:06 *trans*:*cis* (Esquema 9). A mistura pode ser separada por técnicas cromatográficas após dessililação, e manipulações sintéticas levaram à síntese da (-)-Isoalthalactona *ent*-**30** em 7 etapas, a partir de **31**, em 25% de rendimento global.

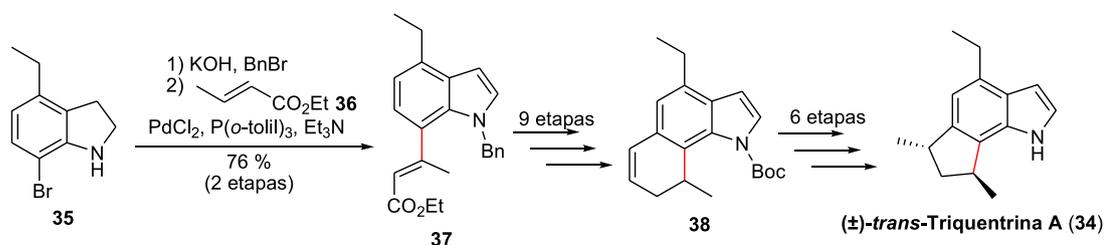
Outro exemplo de síntese de produto natural, utilizando o acoplamento Heck, foi a síntese total racêmica diastereosseletiva da (±)-*trans*-Triquentrina A (**34**), um produto natural marinho que foi isolado a partir da esponja *Trikentrion flabelliforme* em 1986.³⁶ Realizada em 2008 pelo grupo do professor Silva Jr. na USP/SP,³⁷ o acoplamento Heck foi executado entre o bromo-indol **35** e o crotonato de etila (**36**), fornecendo o éster insaturado **37**, com controle da configuração *E* da olefina (Esquema 10). Esta olefina foi importante para assegurar a síntese do intermediário avançado **38**, o qual sofreu reação de contração de anel mediada por tálio (III), levando posteriormente à consecução da síntese total da (±)-*trans*-Triquentrina A (**34**) em 21 etapas e apenas 2% de rendimento global.



Esquema 8. Síntese da Policitrina B (**22**) por Correia e col.



Esquema 9. Síntese da (-)-Isoalthalactona *ent*-**30** por Correia e col.



Esquema 10. Síntese da (±)-*trans*-Triquertrina A (34) por Silva Jr. e col.

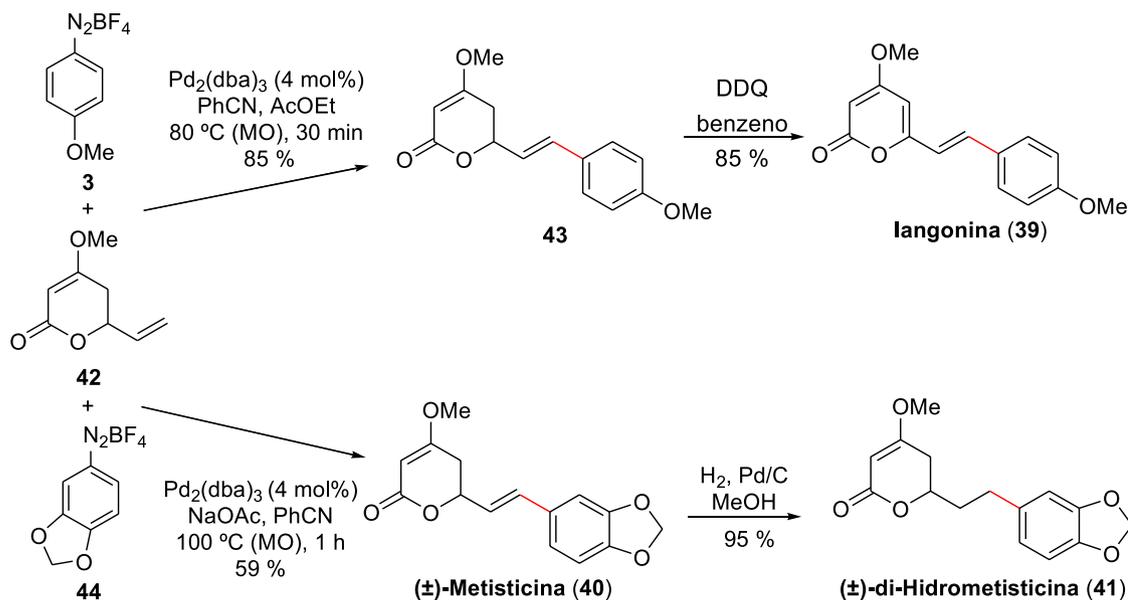
Outro estudo desenvolvido por Correia e colaboradores está relacionado com a expansão da metodologia de acoplamento mediada por paládio, tendo como substratos ésteres alílicos empregando sais de arenodiazônio em reações de arilação de Heck-Matsuda.³⁸ A metodologia, publicada em 2009, é atrativa pelas condições suaves empregadas e altas estereoseletividade e regioseletividade obtidas, e permitiu aos autores propor as sínteses totais das lactonas Iangonina (39), que apresenta atividades ansiolítica, sedativa, anti-inflamatória e analgésica,³⁹ bem como das (±)-Metisticina (40) e (±)-di-Hidrometisticina (41), as quais são componentes isolados de extratos de kava (*Piper methysticum*).^{40,41} Assim, a arilação de Heck-Matsuda com total controle em favor do isômero 43E, formado entre a lactona alílica 42 e o sal tetra-fluor-borato de 4-metóxi-benzenodiazônio (3), foi alcançada em 85% de rendimento quando realizada em PhCN sob ativação de micro-ondas, e sendo empregado Pd₂(dba)₃ como catalisador (4 mol%) (Esquema 11). A síntese do produto natural foi finalizada através de oxidação com DDQ em benzeno, levando à Iangonina (39) em 72% de rendimento, em 2 etapas, a partir de 42. Para a síntese das (±)-Metisticina (40) e (±)-di-Hidrometisticina (41) houve a necessidade de executar a reação de acoplamento empregando a mesma metodologia, mas agora entre a lactona 42 e o sal de arenodiazônio 44. O produto Heck deste acoplamento, produzido em 59% de rendimento, já é o produto natural (±)-Metisticina (40). Reação de hidrogenação regioseletiva, efetuada em 95% de rendimento, levou à formação do produto natural (±)-di-Hidrometisticina (41).

Em 2012, Correia e colaboradores expandiram a metodologia de arilação de Heck-Matsuda e propuseram a síntese de outros compostos naturais da família das kavalactonas.⁴² Como alvos, além de outras lactonas isoladas de *P. methysticum*, em um total de 4 novos produtos naturais, os autores também prepararam três pironas bioativas isoladas de *Polygala sabulosa*,^{43,44} uma erva largamente

encontrada no sul do Brasil. As kavalactonas que foram sintetizadas envolvendo uso das reações de Heck-Matsuda foram a Kavalactona (45) e a 11-metóxi-Angonina (46), isoladas de *P. sabulosa*, além da demetóxi-Angonina (47) e da Kavalactona (48), isoladas de *P. methysticum*. As sínteses envolveram a reação de arilação entre a pirona 49 e os sais de arenodiazônio 4, 51, 44 e 32, respectivamente (Tabela 1). As reações foram executadas em atmosfera de CO, MeCN na presença de AcONa e o catalisador empregado foi Pd(OAc)₂ (5 mol%). As kavalactonas foram obtidas em rendimentos entre 25-89%. A vinil-pirona 49 foi preparada a partir do ácido desidroacético, em quatro etapas e rendimento global de 23%.

As demais kavalactonas foram preparadas a partir de reações de hidrogenação de adutos Heck previamente preparados (Esquema 12). Assim, o aduto Heck 43E teve sua olefina exocíclica hidrogenada e gerou a Kavalactona natural (51) em 89% de rendimento. Outras kavalactonas com cadeias laterais saturadas foram preparadas a partir da hidrogenação catalítica das duplas exocíclicas dos adutos Heck Iangonina (39) e da Kavalactona (48), gerando as novas Kavalactonas (52) e (53) em 67% e 65%, respectivamente.

Marinoquinolinas são compostos naturais de origem marinha que apresentam como característica estrutural uma unidade 3*H*-pirrolo[2,3-*c*]quinolina. Dentre estes compostos, podemos citar a Marinoquinolina A (54), um forte inibidor da acetil-colinesterase, isolada a partir da bactéria marinha *Rapidithrix thailandica* em 2006.⁴⁵ Outras Marinoquinolinas, designadas como B (55), C (56) e E (57), foram isoladas de *Ohtaekwangia kribbensis*,⁴⁶ e todas exibiram moderadas citotoxicidades contra linhagens de células cancerosas. Estes interessantes compostos naturais também foram alvo de investigação sintética pelo grupo de pesquisa do professor Correia, que desenvolveu uma síntese total concisa e divergente, apresentando a reação de Heck-Matsuda em água e a reação Pictet-Spengler como

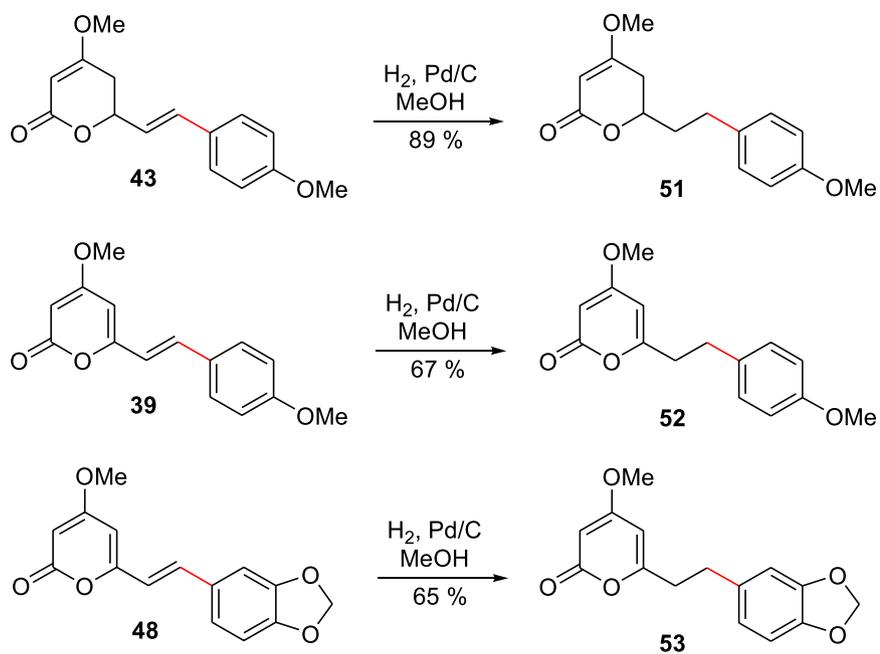


Esquema 11. Sínteses das Iangonina (39), (±)-Metisticina (40) e (±)-di-Hidrometisticina (41) por Correia e col.

Tabela 1. Sínteses das Kavalactonas **45-48** empregando arilação de Heck-Matsuda

Entrada	Sal de diazônio	Produto	Rendimento (%) ^a
1	 4	 45	89
2	 50	 46	63
3	 44	 47	57
4 ^b	 32	 48	25

a) Rendimento isolado. b) Conversão determinada por RMN de ¹H.

**Esquema 12.** Sínteses das Kavalactonas (**51**), (**52**) e (**53**) por Correia e col.

etapas-chave.⁴⁷ A síntese teve início através da reação de arilação Heck-Matsuda em água pura entre o 3-pirrolina **58** e o sal *ortho*-nitro-benzenodiazônio (**59**) como passo fundamental. A presença de acetonitrila como solvente levou à decomposição do material. O produto de acoplamento lactamol **60** precisou ser imediatamente desidratado em condições ácidas, para então fornecer o aril-enecarbamato **61** em 66% para as duas etapas (Esquema 13). Uma sequência de oxidação, hidrólise e redução permitiu a síntese do intermediário-chave pirrolil-anilina **62** em 55% de rendimento.

A partir da obtenção da pirrolil-anilina **62**, a síntese das Marinoquinolinas pode ser obtida através da reação de Pictet-Spengler com os aldeídos apropriados, seguida por aromatização, sendo realizadas em um único passo reacional, seguido pela aromatização *in situ* do aduto de Pictet-Spengler (Esquema 14). Após alguma experimentação, o uso de TFA/CH₂Cl₂ em tubo selado à 60 °C foi a melhor condição alcançada, ainda que os rendimentos obtidos para a síntese das Marinoquinolinas A (**54**), B (**55**), C (**56**) e E (**57**) a partir de **62** tenham sido apenas modestos.

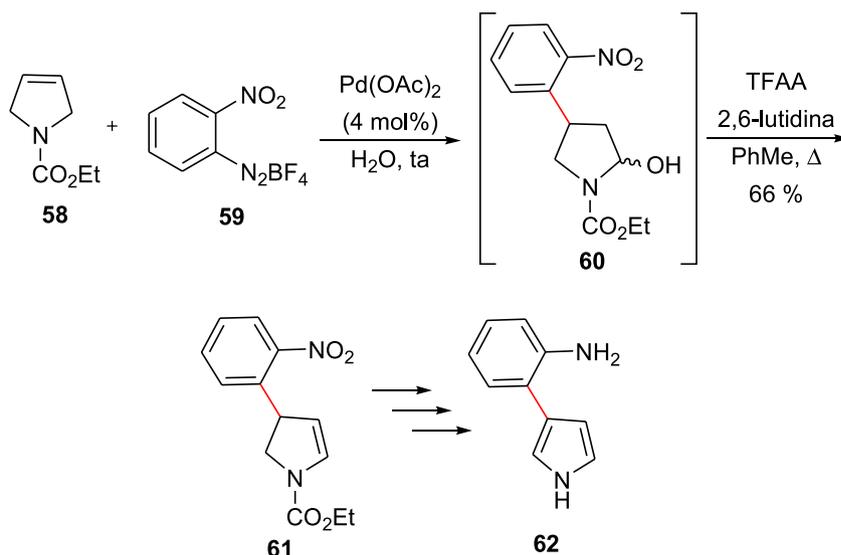
Sínteses totais de fármacos empregando a reação de Heck

A (±)-Indatralina (Lu 19-005) (**63**) é um potente psicoativo terapêutico com atividade inibitória para reabsorção de monoaminas, incluindo transportadores de dopamina e serotonina,⁴⁸ e que possui efeito inibitório em consumo de cocaína por macacos.⁴⁹ Para sua síntese formal, Correia e colaboradores desenvolveram um método eficaz e estereosseletivo para a preparação de β,β-di-aril-acrilatos em rendimentos elevados, empregando para tal uma reação de

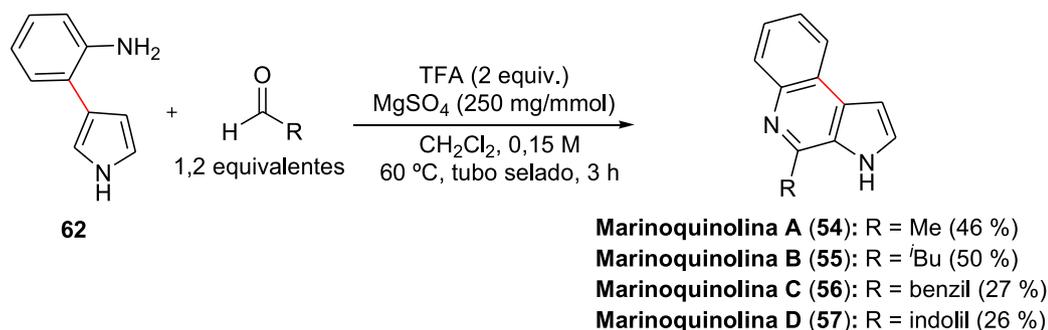
Heck-Matsuda entre cinamato de metila (**65**) com sais tetra-fluórboratos de arenodiazônio.⁵⁰ Após uma extensa investigação, as melhores condições reacionais foram aquelas obtidas através do uso de metanol como solvente e acetato de Pd^(II) como catalisador (10 mol%), sem a adição de base. Notou-se que as melhores diastereoseletividades foram alcançadas através da reação com sais de arenodiazônio contendo grupos retiradores de elétrons, demonstrando uma acentuada dependência da diastereosseletividade da reação de Heck-Matsuda com a natureza eletrônica do eletrófilo empregado. Desenvolvida a metodologia, a síntese formal da (±)-Indatralina (**63**) iniciou pela arilação de Heck-Matsuda entre **64** e o tetra-fluórborato de 3,4-dicloro-benzenodiazônio (**65**), levando ao β,β-di-aril-acrilato **66** (Esquema 15). Uma sequência de transformações (hidrogenação, hidrólise básica e posterior ciclização em meio ácido) forneceu o conhecido precursor **67**,⁵¹ já empregado para a síntese da (±)-Indatralina (**63**) e, portanto, representando sua síntese formal.

Empregando a mesma metodologia, Correia e colaboradores puderam obter a síntese da (±)-Sertralina (Zoloft®) (**68**). O interesse da preparação desta substância advém do uso comercial do fármaco, empregado para tratamentos de depressão e dependência.⁵² O intermediário ácido di-arilado **69** foi submetido a uma homologação empregando o protocolo de Arndt-Eistert, fornecendo o ácido homologado **70** em 73% de rendimento para as 4 etapas. Ciclização com ácido clorossulfônico permitiu a preparação da tetralona **71**, a qual pode ser convertida à (±)-Sertralina (**68**) através de condições descritas na literatura⁵³ (Esquema 16).

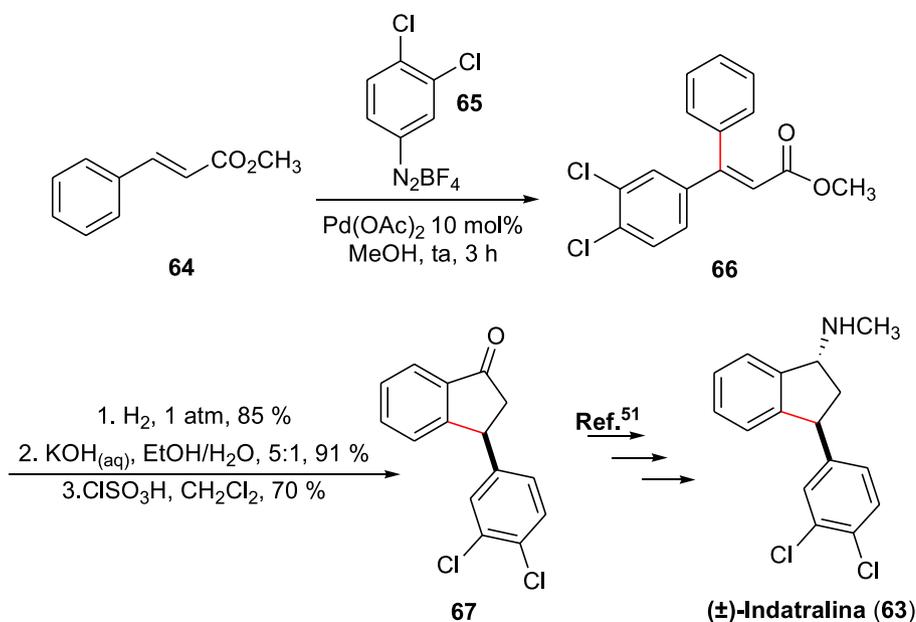
Outro trabalho envolvendo sais de arenodiazônios e acoplamentos Heck-Matsuda, agora com aminas alifáticas,⁵⁴ foi a síntese da



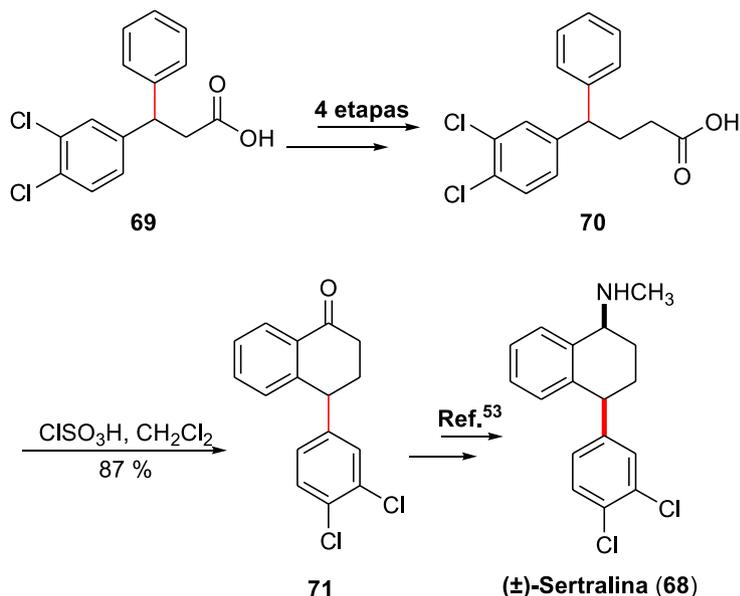
Esquema 13. Síntese do intermediário pirrolil-anilina **62** por Correia e col.



Esquema 14. Síntese das Marinoquinolinas A (**54**), B (**55**), C (**56**) e E (**57**) por Correia e col.



Esquema 15. Síntese formal da (±)-Indatralina (**63**) por Correia e col.



Esquema 16. Síntese formal da (±)-Sertralina (**68**) por Correia e col.

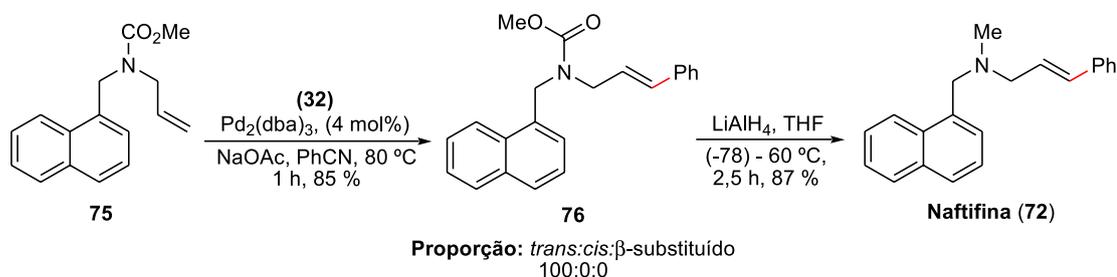
Naftifina (**72**), um fármaco comercial com atividade anti-fúngica,⁵⁵ e das Abamina (**73**) e Abamina SG (**74**), inibidores da biossíntese de ácido absícico,⁵⁶ publicada em 2011 por Correia e colaboradores. A metodologia desenvolvida permitiu o acoplamento em condições suaves, com excelentes régio e estereosseletividades. A síntese teve como etapa-chave a reação de acoplamento de Heck-Matsuda entre carbamato de metila da alil-amina **75** e o sal de benzenodiazônio **32**, fornecendo o aduto de Heck **76** em 85% de rendimento com controle régio e estereoquímico do isômero *E*. Finalmente, a redução do grupo carbometóxi com LiAlH₄, em 87% de rendimento, levou à síntese total da Naftifina (**72**), que foi obtida em apenas quatro etapas em um rendimento total de 68% (Esquema 17).

Para a síntese das Abaminas (**73**) e (**74**), foi preparada a alil-benzamida **77**, a qual foi submetida às condições de arilação de Heck-Matsuda anteriormente otimizadas com o tetra-flúor-borato de 3,4-dimetóxi-benzenodiazônio (**4**). O produto desejado **78** foi obtido em um rendimento de 84%, com total controle régio e estereoquímico do isômero *E* (Esquema 18). A partir deste aduto de Heck, as sínteses

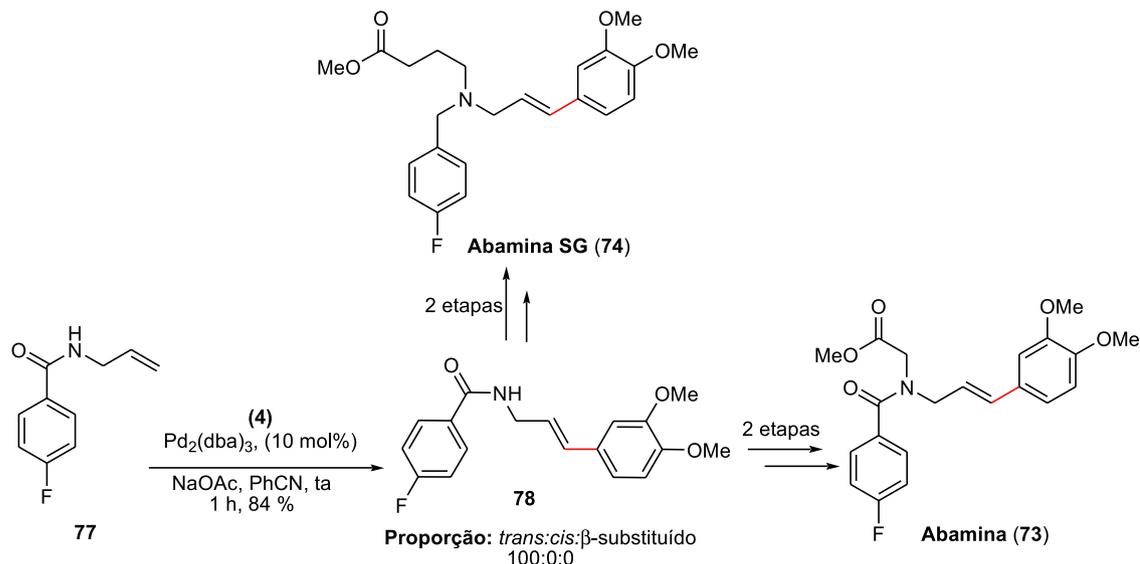
da Abamina (**73**) e da Abamina SG (**74**) foram finalizadas em duas etapas, permitindo suas sínteses totais em cinco etapas e em 53% e 55% de rendimento global, respectivamente.

Tendo já sido desenvolvida a arilação de Heck-Matsuda com derivados do tipo cinamatos, Correia e colaboradores expandiram esta metodologia para *orto*-hidróxi-derivados. Esta modificação permitiu uma eficiente estratégia de acesso a 4-aryl-cumarinas,⁵⁷ realizando uma concisa síntese total da (*R*)-Tolterodina (**79**), uma droga anti-muscarínica empregada em tratamento de incontinência urinária,⁵⁸ em quatro etapas e em elevado rendimento global (30%) (Esquema 19). A síntese iniciou-se pela reação Heck-Matsuda entre o éster *orto*-hidróxi-cinamato (**80**) e o sal de arenodiazônio **81**, sob condições otimizadas, para fornecer a 6-metil-4-fenil-cumarina (**82**), em 63% de rendimento isolado após duas etapas. Instalação do centro estereogênico através de redução assimétrica, e posterior reação de aminação redutiva encerraram a preparação da (*R*)-Tolterodina (**79**).

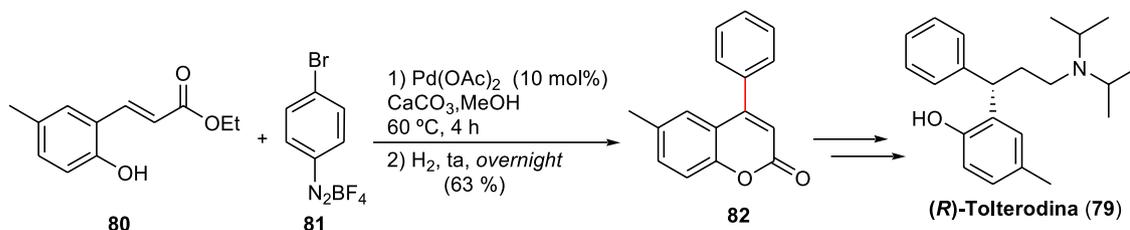
VPC01091 (**83**) é um agonista seletivo para o receptor da esfingosina-1-fosfato do subtipo 1 (S1P₁),⁵⁹ e pertence a uma classe de



Esquema 17. Síntese total da Naftifina (72) por Correia e col.



Esquema 18. Sínteses totais da Abamina (74) e da Abamina SG (75) por Correia e col.



Esquema 19. Síntese total da (R)-Tolterodina (79) por Correia e col.

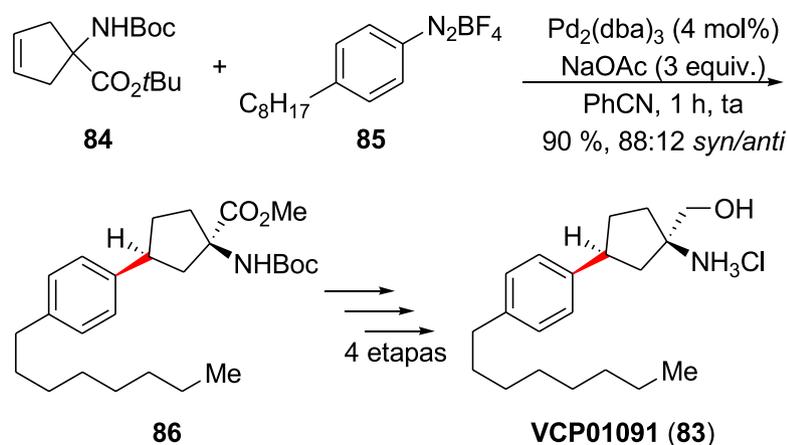
drogas importantes no tratamento de esclerose múltipla, por possuir poucos efeitos colaterais. Devido a sua complexidade, sua síntese se tornou um grande desafio, sendo necessário o desenvolvimento de uma versão diastereosseletiva da reação de Heck-Matsuda, o que foi alcançado pelo grupo do professor Correia em 2012.⁶⁰ Carbamatos ciclopentenoicos foram arilados, fornecendo uma série de ciclopentenos em excelentes *syn*-diastereosseletividades (>85:15). Os autores postularam que a coordenação do metal na mesma face do grupo carbamato seria a origem da seletividade observada. Deste modo, a reação de arilação de Heck-Matsuda entre o carbamato cíclico **84** (obtido a partir do malonato de dimetila em 4 etapas e 61% de rendimento) e o tetra-flúor-borato de 4-octil-benzenodiazônio (**85**), realizada na presença de Pd₂(dba)₃ (4 mol%) e AcONa (3 eq.) em benzonitrila, forneceu o aduto Heck **86** em 90% de rendimento e boa seletividade *syn:anti* (88:12) (Esquema 20). Uma série de manipulações sintéticas permitiu a transformação deste aduto ao VPC01091 (**83**) em um total de 5 etapas e 40% de rendimento total.⁶¹

Reação de Stille

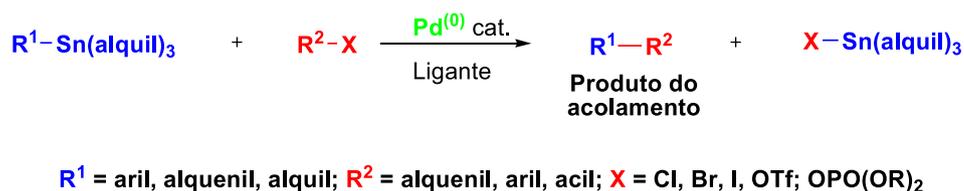
A reação de Stille, ou o acoplamento Migita-Kosugi-Stille, é

uma reação química de acoplamento de um composto organo-estanho com uma variedade de eletrófilos orgânicos catalisado por paládio, para formar uma nova ligação sigma C-C (Esquema 21).

O primeiro relato de um acoplamento de halogenetos com organo-estanho deu-se em 1976, descrito por C. Eaborn e colaboradores.⁶² No ano seguinte, M. Kosugi e T. Migita expandiram esse procedimento para acoplamentos entre cloretos de acila e reagentes de alquil-estanho, gerando produtos em bons rendimentos (53 a 87%).⁶³ Já no início dos anos 80, J. K. Stille utilizou compostos de organo-estanho para a síntese de cetonas empregando condições reacionais muito mais brandas do que Migita e em rendimentos significativamente superiores. O acoplamento Stille⁶⁴ tornou-se uma ferramenta poderosa na síntese de novas ligações C-C e uma parte desse sucesso está relacionada aos precursores do organo-estanho, pois possuem algumas características importantes: i) toleram uma ampla variedade de grupos funcionais; ii) não são sensíveis à umidade ou oxigênio, ao contrário de outros compostos organometálicos reativos; e iii) são facilmente preparados, isolados e armazenados. Contudo, apresentam alguns inconvenientes, que são sua alta toxicidade e dificuldade para remoção de traços de subprodutos de estanho a partir da mistura reacional.



Esquema 20. Síntese total da VCP01091 (83) por Correia e col.



Esquema 21. Esquema genérico das reações de Stille

O ciclo catalítico mais aceito para a reação de Stille envolve a adição oxidativa de um halogeneto a um catalisador de paládio, seguido de transmetalização deste com o reagente de organo-estanho. A etapa seguinte é descrita como uma eliminação redutiva, com a formação do produto de acoplamento e o catalisador de paládio sendo regenerado (Figura 2).

A Crocacina C (**87**) é um, dentre quatro produtos naturais, que são normalmente encontrados nos extratos das *Chondromyces crocatus* e *Chondromyces pediculatus*, que inibem moderadamente o crescimento de algumas bactérias Gram-positivas, bem como fungos e leveduras.^{65,66} Para realizar sua síntese total, no início dos anos 2000, Dias e colaboradores,⁶⁷ da UNICAMP/SP, projetaram empregar o

acoplamento de Stille como etapa-chave. Para a síntese dos fragmentos envolvidos na reação de acoplamento cruzado, a *E*-vinil-estananona **88** foi preparada em 3 etapas e 50% de rendimento, a partir do 2-butinoato de etila (Esquema 22). O fragmento mais complexo, o iodeto *E*-vinílico **89**, necessitou de 14 etapas para ser sintetizado, e foi obtido em excelentes 23% de rendimento global. A reação de acoplamento de Stille entre a *E*-vinil-estananona **88** com o iodeto *E*-vinílico **89** foi realizada em NMP a 60 °C, com uma quantidade catalítica de Pd₂(dba)₃ e na presença de AsPh₃, proporcionando a (+)-Crocacina C (**87**) em 69% de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. Deste modo, a síntese do composto **88** foi alcançada em 15 etapas, em um rendimento global de 16%.

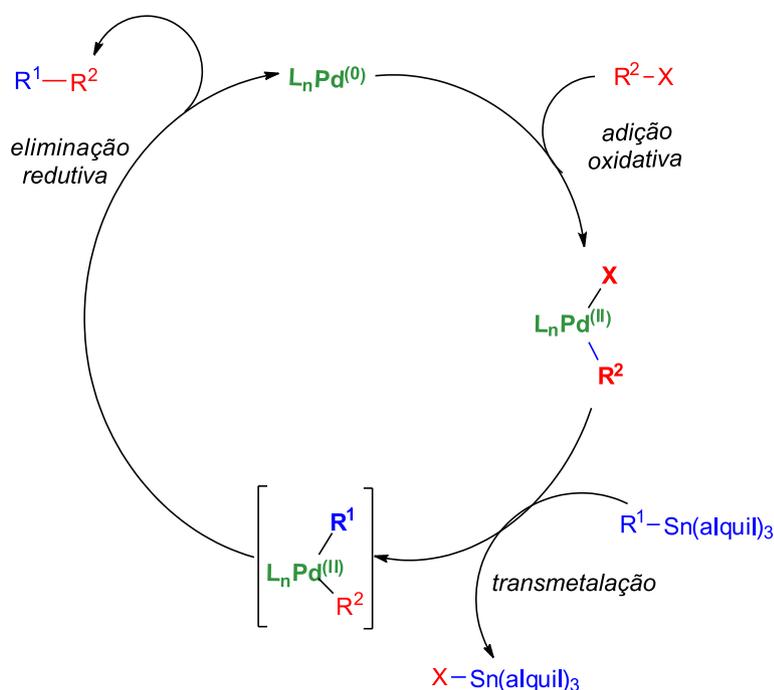
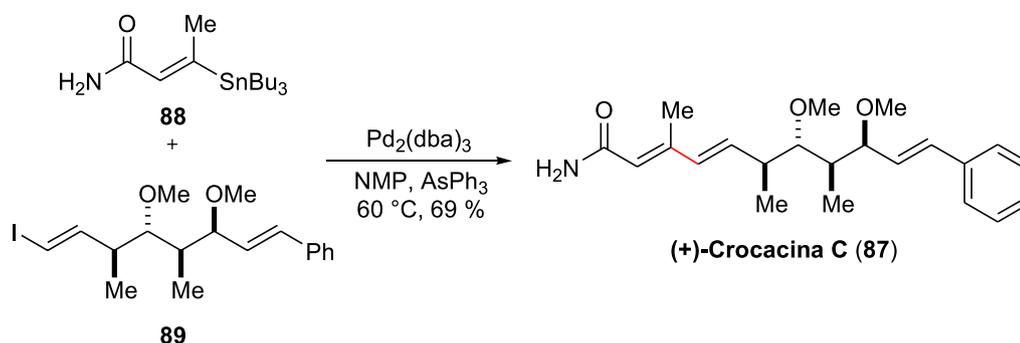


Figura 2. Ciclo catalítico geral da reação de Stille

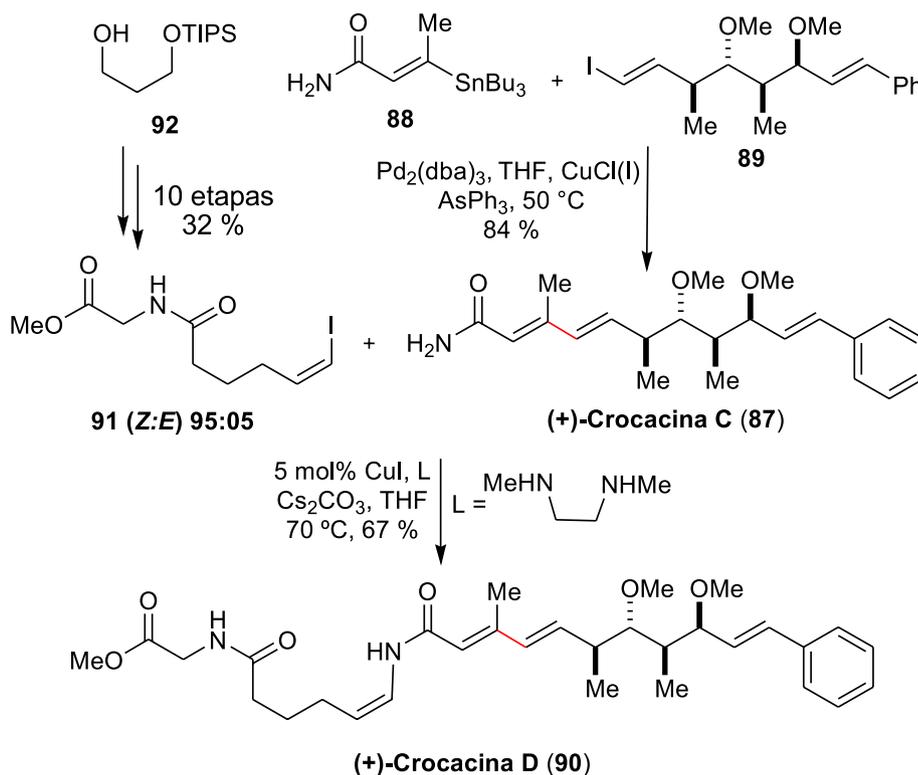


Esquema 22. Síntese total da (+)-Crocacina C (87) por Dias e col.

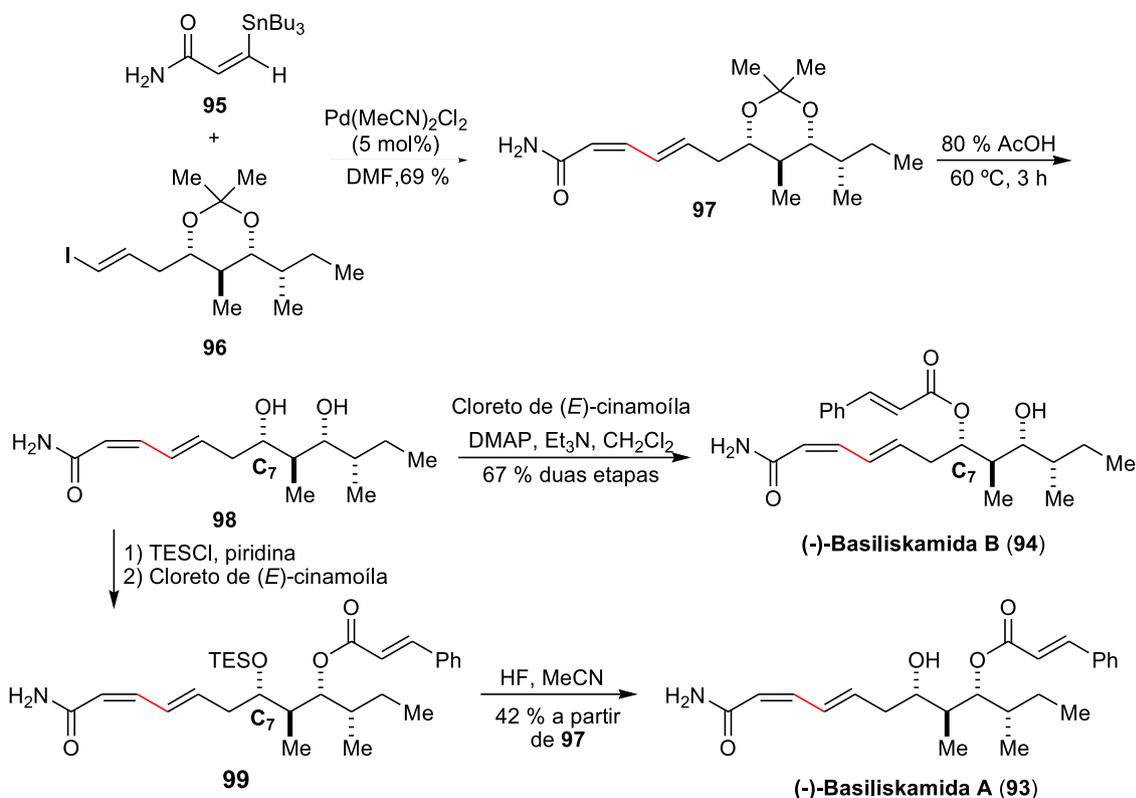
Para a síntese da (+)-Crocacina D (90), um membro mais complexo da família das crocacinas, Dias e colaboradores⁶⁸ aproveitaram sua síntese anterior da (+)-Crocacina C (87). Como a (+)-Crocacina D (90) possui um grupo substituinte na amida presente na estrutura de 87, a síntese total se deu pela união entre o produto natural anteriormente preparado, através de acoplamento de Stille, agora em condições otimizadas, e o fragmento iodeto *Z*-vinílico 91 (preparado em 10 etapas e 32% de rendimento global a partir do diol 92). A síntese assimétrica convergente de 90 se deu pelo eficiente acoplamento entre a (+)-Crocacina C (87) e o (*Z*)-vinil iodeto 91, mediado por cobre,⁶⁹ levando à obtenção da (+)-Crocacina D (90) em 67% de rendimento (Esquema 23). A síntese total foi realizada em 16 etapas e 14% de rendimento global.

As (-)-Basiliskamida A (93) e (-)-Basiliskamida B (94) são policetídeos isolados da bactéria marinha PNG-276, encontrada na costa da Papua Nova Guiné.⁷⁰ Estes policetídeos apresentam potente atividade antifúngica *in vitro* contra *Cândida albicans* e *Aspergillus fumigatus*, similar à Amfotericina B. Dias e colaboradores realizaram a síntese total dessas moléculas, empregando a reação de Stille como etapa-chave. A primeira destas sínteses reportada foi a da (-)-Basiliskamida B (94), em 2008, que envolveu 12 etapas

produzindo o produto desejado em rendimento global de 6%.⁷¹ A etapa de acoplamento cruzado Stille deu-se entre a *E*-vinil-estanana 95, preparada em 2 etapas e 20% de rendimento, a partir do propionato de etila, e o iodeto *E*-vinílico 96, que requereu um total de 12 etapas e foi construído em 9% de rendimento global. O acoplamento foi realizado em DMF e com uma quantidade catalítica (5 mol%) de $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$, à 25 °C, e proporcionou o aduto de Stille 97 em 69% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna de sílica (Esquema 24). A conclusão da síntese foi efetuada com a remoção do isopropilideno-cetal com AcOH 80%, fornecendo o diol 98, seguido da acilação seletiva do oxigênio menos impedido com cloreto de *E*-cinamoíla, levando à (-)-Basiliskamida B (94). Para a síntese da (-)-Basiliskamida A (93), que difere de 94 apenas pela posição do grupo cinamoíla, Dias e colaboradores utilizaram da maior reatividade da hidroxila em C7 para protegê-la antes da reação de esterificação.⁷² Assim, reação do diol 98 com TES-Cl permitiu a proteção da hidroxila mais desimpedida, deixando a hidroxila em C9 livre para a posterior reação de esterificação, fornecendo o intermediário 99. Posterior remoção do protetor de silício com HF, forneceu a (-)-Basiliskamida A (93) em 42% de rendimento e 4 etapas a partir do aduto de Stille 97.



Esquema 23. Síntese total da (+)-Crocacina D (90) por Dias e col.



Esquema 24. Sínteses totais das (-)-Basiliskamidas B (94) e A (93) por Dias e col.

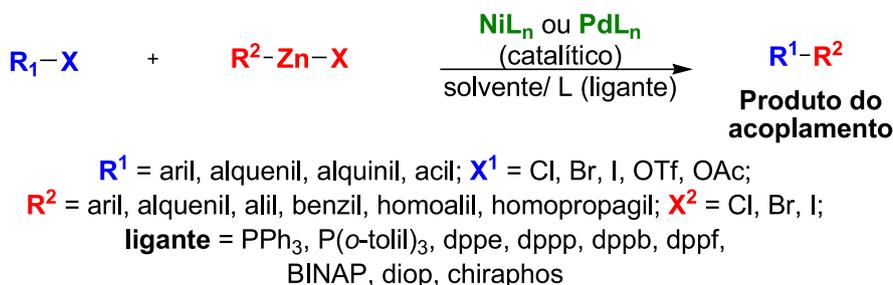
Reação de Negishi

Em 1976, Ei-ichi Negishi e colaboradores investigaram o acoplamento cruzado envolvendo reagentes organo-alumínio, inicialmente empregando Ni e Pd como catalisadores.⁷³ A pesquisa extensiva por Negishi mostrou que os melhores resultados são obtidos quando os reagentes de organo-alumínio são trocados por reagentes de organo-zinco e acoplados na presença de Ni e Pd. É uma reação versátil para acoplamentos cruzados de vários halogenetos de vinila (arila, alquenila e alquinila) com reagentes organo-zinco,⁷⁴ que formam ligações carbono-carbono (C-C) no processo. Um catalisador de paládio é geralmente mais eficiente, embora o níquel também possa ser empregado (Esquema 25).

Algumas características gerais da reação são as seguintes: i) tanto fosfinas de paládio como as de níquel funcionam bem como catalisadores. No entanto, os complexos de paládio tendem a fornecer rendimentos e estereosseletividade melhores, e sua tolerância com grupos funcionais é superior; ii) os catalisadores ativos de Ni⁽⁰⁾ e Pd⁽⁰⁾ são relativamente instáveis, mas estes podem ser gerados *in situ* a partir de complexos mais estáveis de Ni^(II) e Pd^(II) empregando um agente redutor (por exemplo, 2 equivalentes de DIBAL-H ou *n*-BuLi); iii) os vários reagentes de organo-zinco podem ser preparados por reação direta do

halogeneto orgânico com metal de zinco ou zinco metálico ativado ou por transmetalção do correspondente organolítio ou reagente de Grignard com um halogeneto de zinco (ZnX_2); iv) outras vantagens da utilização de organo-zinco incluem: elevada reatividade, elevadas regio e estereosseletividade, ampla aplicabilidade, poucas reações laterais e quase nenhuma toxicidade. Uma das limitações do acoplamento cruzado de Negishi é que alquil-zinco secundários e terciários podem sofrer isomerização, além da reação com CO através de reações de inserção. O mecanismo do acoplamento é análogo aos de outros acoplamentos mediados por paládio (Figura 3), e tem como etapas distintas: i) adição oxidativa do haleto orgânico à espécie de Pd⁽⁰⁾ para formar Pd^(II); ii) transmetalção; e iii) eliminação redutiva para formar a ligação C-C e regeneração do catalisador de Pd⁽⁰⁾.

Um exemplo de versatilidade da reação de Negishi na síntese total de um produto de interesse foi descrita pelo professor Pilli e colaboradores,⁷⁵ em trabalho desenvolvido na UNICAMP/SP, em seus estudos visando a síntese do (Z)-Tamoxifeno (100), um agente anti-estrogênico de uso clínico na terapia do câncer de mama.⁷⁶ A síntese teve início a partir do 4-iodo-fenol (101), sendo necessárias 6 etapas (58% de rendimento global) para a síntese do intermediário dibromado 102 que seria utilizado no duplo acoplamento Negishi. A reação levou à síntese do desejado (Z)-Tamoxifeno (100), junto com



Esquema 25. Esquema genérico das reações de Negishi

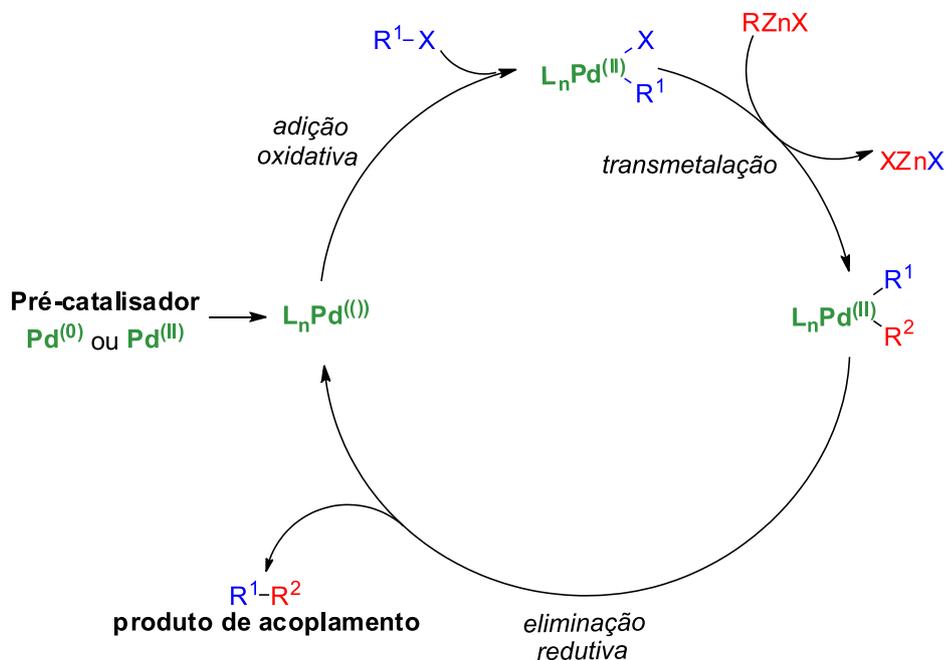
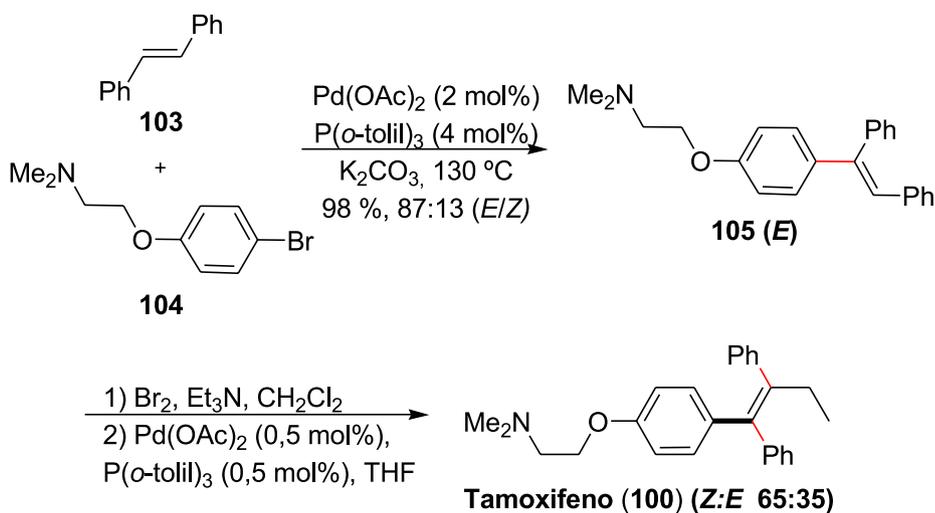
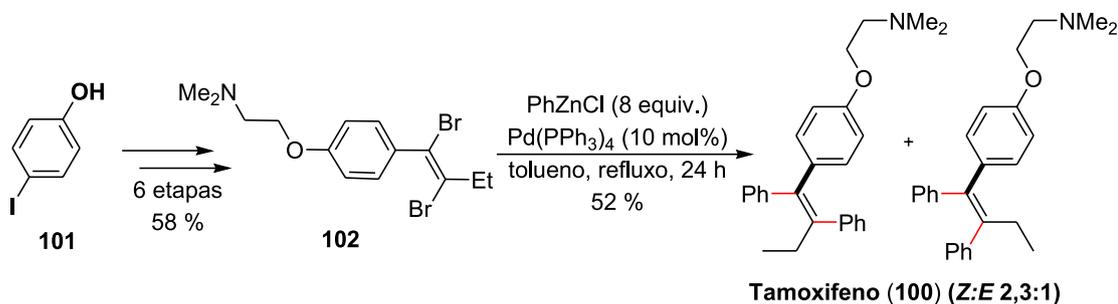


Figura 3. Ciclo catalítico geral baseado no Pd da reação de Stille

o seu isômero (*E*), este último através de uma reação competitiva de *syn*-carbopalação. A síntese completa envolveu 7 etapas e foi alcançada em 30% de rendimento total, com seletividade 2,3:1 dos isômeros geométricos (*Z*:*E*), respectivamente (Esquema 26).

A síntese do (*Z*)-Tamoxifeno (**100**) também foi realizada pelo grupo do prof. Monteiro e colaboradores, em estudos realizados na UFRGS/RS. Em sua estratégia sintética,⁷⁷ a preparação do composto alvo teve início pelo *trans*-estilbeno (**103**). A olefina foi submetida a

condições de acoplamento de Heck, empregando um sistema catalítico composto de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e $\text{P}(o\text{-tolil})_3$, com o bromobenzeno **104**, fornecendo o tri-aryl-alceno **105**, em altos rendimento e seletividade (Esquema 27). Bromação de **105** levou ao bromo-tri-aryl-alceno, o qual foi submetido ao protocolo de acoplamento cruzado de Negishi com EtZnCl , empregando *tol*-BINAP como ligante do catalisador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Este último acoplamento permitiu a síntese do (*Z*)-Tamoxifeno (**100**), junto com seu isômero (*E*), em 74% de rendimento



Esquema 27. Sínteses totais dos (*Z*) e (*E*)-Tamoxifenos (**100**) por Monteiro e col.

e seletividade final de 65:35 (Z:E). O uso de dois acoplamentos mediados por paládio permitiu a síntese do alvo em apenas 3 etapas e 57% de rendimento global.⁷⁸

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os complexos de metais de transição têm um papel fundamental na formação de ligações carbono-carbono em sínteses totais. Os mesmos possibilitam rápido e eficiente acesso a moléculas de alta complexidade, várias com significativas importâncias de cunho científico, econômico e/ou social. Como visto nas várias sínteses desenvolvidas por pesquisadores brasileiros, as etapas mediadas pelos catalisadores de paládio foram essenciais na produção dos compostos em questão. Além disso, nota-se que os estudos e aplicação destas metodologias encontram-se bem consolidados e otimizados.

Pelos vários exemplos mostrados nesta revisão, percebe-se que a comunidade sintética brasileira tem sabido aproveitar as potencialidades dos acoplamentos cruzados mediados por paládio para a síntese de estruturas complexas. Esta ação demonstra, claramente, o amadurecimento de nossos pesquisadores, que cada dia mais buscam, no arcabouço das recentes metodologias, os métodos mais eficientes de formação de ligações carbono-carbono. Isso quando não estão criando novas metodologias! A produção dita "nacional" alcança os melhores periódicos, conquistou respeito além de nossas fronteiras e rivaliza, em seus feitos, com sínteses totais do mais alto nível internacional.⁷⁹ Esta transformação, que se consolidou nos últimos 20-30 anos, nos permite projetar um futuro ainda mais brilhante para a comunidade sintética orgânica brasileira. Que os digam, por exemplo, os *Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, o conhecido BMOS, um evento organizado pelos químicos orgânicos sintéticos brasileiros, e que tem alcançado o mais alto reconhecimento internacional,^{80,81} sendo outro excelente exemplo da capacidade desta comunidade.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPESB, CNPq e INCT E&A pelo suporte. G. S. B. Silva agradece à CAPES pela bolsa de doutorado. Os autores também agradecem a leitura atenta e sugestões dos professores J. M. David e V. B. Riatto.

REFERÊNCIAS

- Correia, C. R. D.; Costa, P. R. R.; Ferreira, V. F.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 82.
- Crabtree, R. H.; *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 4ª ed., John Wiley & Sons: Hoboken, 2005.
- Hunt, L. B.; *Platinum Met. Rev.* **1984**, *28*, 76.
- Zeise, W. C.; *Ann. Phys. (Poggendorff)* **1827**, *2*, 632.
- West, M. N. F.; Colenso, S. J. F.; *Sketches from the Life of Edward Frankland*, Spottiswoode & Company: London, 1902, p. 185.
- Princival, J. L.; Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2042.
- Gusevskaya, E. V.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 242.
- Masters, C.; *Homogeneous Transition-metal Catalysis: a Gentle Art*, Chapman and Hall: New York, 1981.
- Batalha, P. N.; Sagrillo, F. S.; Gama, I. L.; *Rev. Virtual Quim.* **2014**, *6*, 494.
- Brocksom, T. J.; Alves, L. C.; Wulf, G. D.; Desiderá, A. L.; Oliveira, K. T.; *Química Nova na Escola* **2010**, *32*, 233.
- Foram consideradas apenas as sínteses totais realizadas e lideradas por pesquisadores brasileiros em laboratórios no Brasil. Há, certamente, um número bem superior de excelentes sínteses não descritas nesta revisão, para as quais pedimos desculpas pela exclusão, mas que, devido à participação de grupos estrangeiros (contando com brasileiros em estágios de Pós-Doc ou como visitantes), resolvemos desconsiderar.
- Pilli, R. A.; Comasseto, J. V.; Ferreira, J. T. B.; *Organic synthesis in Brazil: an overview*, EDUSP: São Paulo, 1994.
- Heck, R. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518.
- Mirozoki, T.; Mori, K.; Ozaki, A.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- Heck, R. F.; Nolley, J. P.; *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
- Bradshaw, M.; *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12292.
- Yoda, H.; Nakajima, T.; Takabe, K.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5531.
- Oliveira, D. F.; Severino, E. A.; Correia, C. R. D.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2083.
- Severino, E. A.; Correia, C. R. D.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3039.
- Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1553.
- Buku, A.; Faulstich, H.; Wieland, T.; Dabrowski, K.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1980**, *77*, 2370.
- Taylor, S. W.; Waite, J. H.; Ross, M. M.; Shabanowitz, J. Hunt, D. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10803.
- Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645.
- Hoshino, O. In *The Amaryllidaceae alkaloids*. Cordell, G. A., ed.; Academic Press: San Diego, 1998, Vol. 51, pp 323-424.
- Torres, J. C.; Pinto, A. C.; Garden, S. J.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9889.
- Jeffery, T.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113.
- Rudi, A.; Evans, T.; Akin, M.; Kashman, Y.; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 832.
- Rudi, A.; Goldberg, I.; Stein, Z.; Frolow, F.; Benayahu, Y.; Schleyer, M.; Kashman, Y.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 999.
- Burtoloso, A. C. B.; Garcia, A. L. L.; Miranda, K. C.; Correia, C. R. D.; *Synlett* **2006**, *18*, 3145.
- Canto, K.; da Silva Ribeiro, R.; Biajoli, A. F. P.; Correia, C. R. D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 8004.
- Taylor, J. G.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1403.
- Li, G. Y.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1513.
- Yadav, J. S.; Krishnam, R.; Purushotama, R.; Rajaiiah, G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3283.
- de Fátima, A.; Modolo, L. V.; Conegero, L. S.; Pilli, R. A.; Ferreira, C. V.; Khon, L. K.; de Carvalho, J. E.; *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 3371.
- Meira, P. R. R.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D.; *Synthesis* **2007**, *15*, 2279.
- Capon, R. J.; Macleod, J. K.; Scammells, P. J.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6545.
- Silva, L. F.; Craveiro, M. V.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5417.
- Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3642.
- Bilia, A. R.; Gallori, S.; Vincieri, F. F.; *Life Sci.* **2002**, *70*, 2581.
- Bilia, A. R.; Scalise, L.; Bergonzi, M. C.; Vincieri, F. F.; *J. Chromatogr. B* **2004**, *812*, 203.
- Coté, C. S.; Kor, C.; Cohen, J.; Auclair, K.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *322*, 147.
- Soldi, C.; Moro, A. V.; Pizzolatti, M. G.; Correia, C. R. D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3607.
- Pizzolatti, M. G.; Cunha, A.; Pereira, W. S.; Delle Monache, F.; *Syst. Ecol.* **2004**, *32*, 603.
- Pizzolatti, M. G.; Luciano, C.; Delle Monache, F.; *Phytochemistry* **2000**, *55*, 819.
- Sangnoi, Y.; Sakulkeo, O.; Yuenyongsawad, S.; Kanjana-opas, A.; Ingkaninan, K.; Plubrukarn, A.; Suwanborirux, K.; *Mar. Drugs* **2008**, *6*, 578.
- Okanya, P. W.; Mohr, K. L.; Gerth, K.; Jansen, R.; Müller, R.; *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 603.
- Schwalm, C. S.; Correia, C. R. D.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4836.
- Bogeso, K. P.; Christensen, A. V.; Hyttel, J.; Liljefors, T.; *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1817.

49. Negus, S. S.; Brandt, M. R.; Mello, N. K.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *291*, 60.
50. Pastre, J. C.; Correia, C. R. D.; *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1217.
51. Froimowitz, M.; Wu, K. M.; Moussa, A.; Haidar, R. M.; Jurayj, J.; George, C.; Gardner, E. L.; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4981.
52. MacQueen, G.; Born, L.; Steiner, M.; *CNS Drug Rev.* **2001**, *7*, 1.
53. Davies, H. M. L.; Stafford, D. G.; Hansen, T.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 233.
54. Prediger, P.; Barbosa, L. F.; Génisson, Y.; Correia, C. R. D.; *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7737.
55. Stütz, A.; Georgopoulos, A.; Granitzer, W.; Petrany, G.; Berney, D.; *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 112.
56. Han, S. Y.; Kitahata, N.; Saito, T.; Kobayashi, M.; Shinozaki, K.; Yoshida, S.; Asami, T.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3033.
57. Barancelli, D. A.; Salles Jr, A. G.; Taylor, J. G.; Correia, C. R. D.; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6036.
58. Wefer, J.; Truss, M. C.; Jonas, U.; *World J. Urol.* **2001**, *19*, 312.
59. Zhu, R.; Snyder, A. H.; Kharel, Y.; Schaffter, L.; Sun, Q.; Kennedy, P. C.; Lynch, K. R.; Macdonald, T. L.; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6428.
60. Oliveira, C. C.; Santos, E. A. F.; Nunes, J. H. B.; Correia, C. R. D.; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8182.
61. Uma síntese alternativa, envolvendo o acoplamento do carbamato cíclico **84** com o tetra-fluór-borato de 4-iodo-benzenodiazônio, foi realizada pelos autores e também levou à síntese do VPC01091 (**83**), após um acoplamento de Sonogashira entre o aduto formado e oct-1-ino, seguido de posteriores transformações. Esta versão, apesar de ser mais flexível e de possibilitar a síntese de derivados com diferentes substituintes na posição 4 do grupo arila, forneceu o alvo em rendimentos inferiores e em uma sequência sintética mais longa.
62. Azarian, D.; Dua, S. S.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M.; *J. Organomet. Chem.* **1976**, *117*, 55.
63. Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T.; *Chem. Lett.* **1977**, 1423.
64. Milstein, D.; Stille, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.
65. Kunze, B.; Jansen, R.; Hofle, G.; Reichenbach, H.; *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 881.
66. Jansen, R.; Washausen, P.; Kunze, B.; Reichenbach, H.; Hofle, G.; *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1085.
67. Dias, L. C.; Oliveira, L. G.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3951.
68. Dias, L. C.; Oliveira, L. G.; Vilcachagua, D.; Nigsch, F.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2225.
69. Jiang, L.; Job, G. E.; Klapars, A.; Buchwald, S. L.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667.
70. Barsby, T.; Kelly, M. T.; Andersen, R.; *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1447.
71. Dias, L. C.; Gonçalves, C. C. S.; *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1017.
72. Dias, L. C.; Jardim, L. S. A.; Ferreira, A. A.; Soarez, H. U.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 463.
73. Baba, S.; Negishi, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729.
74. Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.
75. Pilli, R. A.; Robello, L. G.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 938.
76. Harper, M. J. K.; Walpole, A. L.; *Nature* **1966**, *212*, 87.
77. Monteiro, A. L.; Nunes, M. C.; Limberger, J.; Poersch, S.; Seferin, M.; *Synthesis*, **2009**, *16*, 2761.
78. Os autores também realizaram a síntese do (Z)-Tamoxifeno (**100**) através de uma rota que envolveu bromação do *trans*-estilbeno, desidrobrominação, reação de Suzuki, bromação e finalmente acoplamento de Negishi. No entanto, esta rota envolveu 5 etapas e rendimento global inferior (40%).
79. Durante a submissão desta revisão, o prof. Luiz Carlos Dias publicou a síntese do (-)-Marinisorolídeo C, talvez a maior e mais complexa molécula sintetizada em território nacional, na qual foi empregada a reação de Stille como uma das etapas chave: Dias, L. C.; de Lucca, E. C., Jr; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6278.
80. Comasseto, J. V.; Pilli, R. A.; Simonelli, F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 565.
81. O evento *Brazilian Meeting on Organic Synthesis* possui uma página dedicada na internet: <http://www.bmos.com.br/>