

METÁTESE DE OLEFINAS APLICADA AO FECHAMENTO DE ANÉIS: UMA FERRAMENTA PODEROSA PARA A SÍNTESE DE MACROCICLOS NATURAIS

Anderson Rouge dos Santos e Carlos Roland Kaiser

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Ilha do Fundão, CT, Bloco A, 21941-909 Rio de Janeiro - RJ, Brasil

Jean-Pierre Férézou*

École Polytechnique, DCSO, UMR CNRS 7652, 91128 Palaiseau cedex, França

Recebido em 7/3/07; aceito em 30/8/07; publicado na web em 26/2/08

RING-CLOSING OLEFIN METATHESIS: A POWERFUL TOOL FOR THE SYNTHESIS OF NATURAL MACROCYCLES. For a quarter of a century, metathesis has become indispensable for the synthesis of natural and non-natural products, particularly of biologically active compounds. This review illustrates through a maximum of appropriate examples the power and the versatility of the metathesis ring-closure (RCM) reaction as a key ring-closure methodology for the synthesis of natural macrocycles. Its high functional group compatibility as well as the possibility of further transformations makes this reaction a powerful tool in the cases where the structural framework and function requirements are difficult to meet.

Keywords: macrocycles; olefins; ring-closing metathesis.

INTRODUÇÃO

O advento da reação de metátese de olefinas (“Olefin Metathesis”), como instrumento eficaz para a criação de ligações dupla carbono-carbono, constitui uma verdadeira revolução em síntese orgânica, que foi recompensada em 2005 pela atribuição do Prêmio Nobel de Química aos seus principais inventores Y. Chauvin, R. H. Grubbs e R. R. Schrock¹. No Brasil, uma revisão já trata das principais aplicações desta reação em síntese orgânica² e alguns grupos de pesquisa estão fortemente envolvidos nesta área, incluindo o desenvolvimento de novos e eficazes catalisadores³.

Entre os alvos de escolha para a aplicação desta metodologia os macrociclos estão entre aqueles que recebem uma atenção cada vez maior, em parte devido à grande seletividade da reatividade dos catalisadores e à neutralidade das condições requeridas para efetuar as reações de fechamento de anel, ou RCM (“Ring-Closing Metathesis”)^{1,4}.

Os macrociclos naturais

Quase 40% de todas os fármacos hoje disponíveis são produtos naturais, ou compostos derivados ou inspirados neles⁵. Entre as moléculas de origem natural, os macrociclos constituem uma classe de metabólitos secundários frequentemente dotados de atividades biológicas interessantes como, por exemplo, antibióticas, imunossupressoras, anticancerosas, antifúngicas ou inibidoras de enzimas específicas⁶. Em muitos casos, os macrociclos naturais servem como compostos protótipos para o desenvolvimento de fármacos potentes ou, então, apresentam eles mesmos atividades farmacológicas significativas e/ou promissoras para sua utilização como medicamento. A maior parte destas moléculas naturais cíclicas possui núcleos que compreendem entre 12 e 20 membros⁷. Dentre as moléculas possuindo anéis de até 14 membros é observada uma predominância de ciclos carbonados, o que traduz uma origem diterpênica preponderante, enquanto as moléculas com anéis

de 16-18 membros contêm de maneira predominante núcleos oxigenados, quase exclusivamente macrolactonas, também conhecidas como macrolídeos. A partir de 17 membros, particularmente moléculas de 19 membros, encontra-se uma predominância de macrociclos azotados, sobretudo macrolactamas, traduzindo a presença de ciclopeptídeos e de ciclodepsipeptídeos. Alcalóides macrocíclicos com atividades biológicas múltiplas também estão presentes. Alguns exemplos representativos de macrociclos naturais são apresentados na Figura 1: a epotilona A, macrolídeo microbiano de 16 membros (anticâncer)⁸; a briostatina I, macrolídeo de origem marinha com 18 membros (anticâncer)⁹; a apoptolidina, macrolídeo fúngico de 20 membros (indutor potente de apoptose)¹⁰; o jaspilactonolida (jaspamida), ciclodepsipeptídeo de origem marinha com 19 membros (antifúngico, anticâncer)¹¹; o ciereszcolido, diterpenóide de 13 membros recentemente isolado de um organismo marinho caribenho¹².

A importância biológica dos macrociclos naturais, aliada à complexidade desafiadora destes compostos, deu e continua a dar origem a muitos trabalhos de síntese total¹³. O desenvolvimento de metodologias eficientes para elaborar estes compostos é particularmente crucial no caso de moléculas de acesso difícil, como certos metabólitos de origem marinha ou, ainda, quando se trata de criar análogos estruturais originais com atividade farmacológica otimizada.

Uma etapa estrategicamente decisiva para a síntese dos macrociclos refere-se à formação do núcleo macrocíclico como tal. Tradicionalmente, grande parte dos trabalhos de síntese de heteromacrociclos envolve, nas últimas etapas, a formação da ligação ao nível do heteroátomo, principalmente na síntese total de macrolactonas e macrolactamas. Particularmente no caso dos macrolídeos, que compreendem a maioria de moléculas interessantes do ponto de vista farmacológico, várias metodologias de macrolactonização foram desenvolvidas, com destaque para três: a metodologia de Yamaguchi^{14,15}, a reação de Steglich^{16,17}, ambos os protocolos baseados na ativação do ácido carboxílico, e a metodologia de Mitsunobu^{18,19}, baseada na ativação do álcool participante da esterificação seguida de uma reação de substituição SN_2 . No caso das macrolactamas, as metodologias são semelhan-

*e-mail: ferezou@dcso.polytechnique.fr

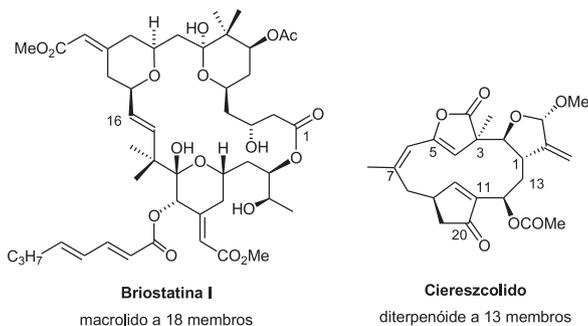
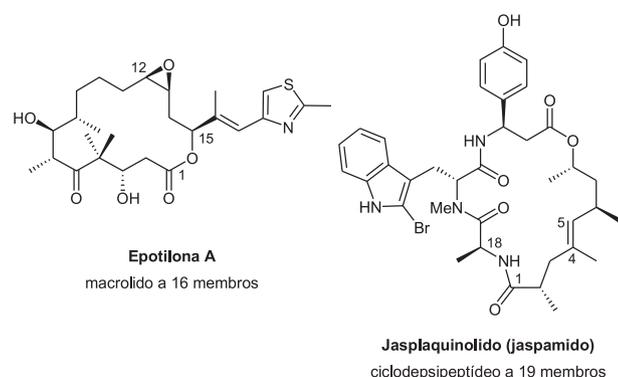
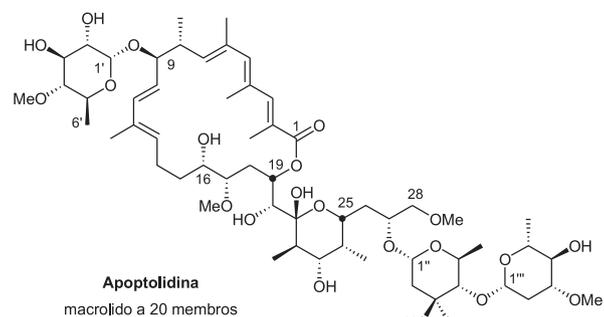


Figura 1. Alguns exemplos de macrociclos naturais

tes, principalmente com ativação do ácido carboxílico²⁰. Entre as limitações observadas, destacam-se os baixos rendimentos obtidos em alguns casos, a necessidade de se trabalhar com algumas funções protegidas, principalmente as hidroxilas existentes em moléculas polihidroxiladas, o que eleva o número de etapas e a necessidade de usar altas diluições para evitar reações de dimerização ou polimerização. Além disso, existe a necessidade de se obter o *seco*-ácido durante a etapa de síntese, seja por oxidação de um álcool intermediário ou por saponificação de um éster, cujas condições nem sempre são totalmente compatíveis com os grupos funcionais presentes nos macrociclos mais complexos.

A partir do final dos anos 80, metodologias de formação de ligação carbono-carbono foram cada vez mais utilizadas em etapas de macrociclicização. Dentre estas, destacam-se as reações de formação de ligações duplas, uma estratégia justificada pelo fato de muitos macrociclos naturais conterem ligações duplas isoladas ou conjugadas. Por outro lado, existem vários exemplos de transformações posteriores da ligação dupla endocíclica formada, seja por hidrogenação ou por outros tipos de adição. Dentre as reações mais usadas, podem ser citadas a reação de Horner-Emmons²¹, as reações

de acoplamento cruzado intramolecular de Stille²², de Suzuki-Miyaura²³ e a reação de acoplamento redutivo de McMurry²⁴.

A reação de metátese das olefinas

O mecanismo da reação de metátese, conhecida desde a década de 50²⁵, foi proposto em 1971 por Chauvin e Hérisson²⁶, que propuseram um metalaclobutano como espécie intermediária chave para o rearranjo reversível das olefinas (Esquema 1)².



Esquema 1. Mecanismo geral para a reação de metátese de olefinas

O advento de complexos estáveis de tipo metal-carbeno permitiu as primeiras aplicações da reação de metátese em síntese orgânica. Hoje, dentre as espécies do tipo metal-carbeno mais usadas para catalisar reações de metátese - na realidade, trata-se formalmente de iniciadores, a partir do momento que o catalisador não é recuperado inalterado no fim da reação - destacam-se o catalisador de molibdênio de Schrock **1**²⁷, e os catalisadores de rutênio de Grubbs (**2-5**) estáveis ao ar (Figura 2)²⁸. O catalisador de Schrock **1**, uma das mais reativas espécies do tipo metal-carbeno, é útil em reações com olefinas deficientes em elétrons e/ou com elevado grau de substituição, permitindo até mesmo a formação de olefinas tetra-substituídas²⁹. Entretanto, a instabilidade deste complexo e a elevada oxofilicidade do centro metálico são dois fatores limitantes a seu uso, principalmente a intolerância a oxigênio e umidade, o que requer condições de atmosfera inerte e rigorosa purificação, secagem e degaseificação dos solventes e reagentes. Além disso, este catalisador é incompatível com aldeídos e álcoois, sendo necessária proteção dos substratos contendo estes grupos. De um ponto de vista prático, a metátese transformou-se em um procedimento usual de laboratório a partir da comercialização do catalisador de primeira geração de Grubbs-I **3** em 1996^{30,31}, seguida em 1999 do catalisador mais reativo de segunda geração Grubbs-II **5**³², obtido a

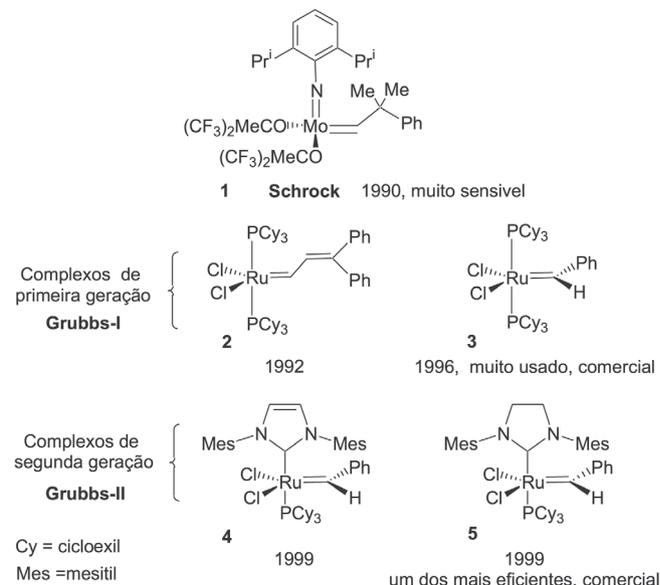


Figura 2. Principais catalisadores empregados em metátese de olefinas

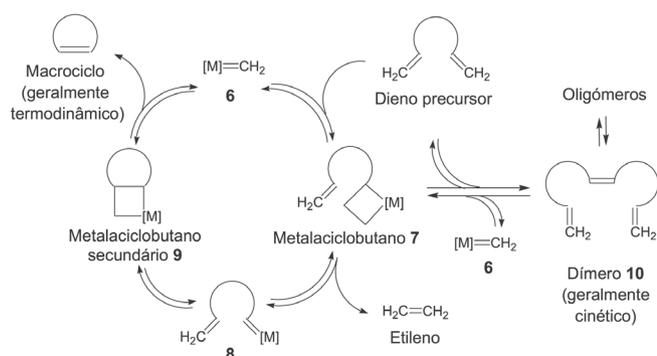
partir da troca de um dos ligantes PCy_3 por um carbeno *N*-heterocíclico. A atividade dos catalisadores de Grubbs de primeira geração (Grubbs-I) **2** ou **3** fica limitada frente ao catalisador de Schrock **1**, exibindo pouca reatividade com olefinas substituídas. Entretanto, o catalisador de rutênio **3**, o mais ativo entre os catalisadores de primeira geração, consegue em alguns casos promover a formação de ligações duplas tri-substituídas^{30,33}.

Os catalisadores de rutênio apresentaram-se como alternativa às limitações de estabilidade do catalisador de Schrock **1**, devido à elevada tolerância à água, ar, solventes próticos e meio ácido, facilitando os procedimentos experimentais, assim como à grande compatibilidade funcional, em adequação com as necessidades exigidas para a síntese de moléculas complexas. Em geral, o catalisador de Schrock **1** é usado somente nos casos onde o catalisador de Grubbs-II **5** falha.

METÁTESE DE OLEFINAS APLICADA A MACROCICLOS NATURAIS: GENERALIDADES

O curso da reação

Entre todas as estratégias desenvolvidas para aplicar a reação de metátese de olefinas em síntese orgânica, uma das mais estudadas e universalmente empregadas envolve a reação de fechamento de anel (RCM)³⁴. A estratégia de RCM como etapa chave de formação de anéis vem sendo comumente observada em trabalhos de síntese de compostos macrocíclicos. No Esquema 2 é apresentado o mecanismo simplificado para formação de macrociclos por RCM: o dieno precursor sofre uma cicloadição [2+2] do complexo metal-carbeno **6**, formando o intermediário metalaciclobutano **7**, que sofre rearranjo e libera etileno no caso de dupla terminal, gerando o complexo metal-carbeno ω -olefínico **8**. Por sua vez, este intermediário sofre uma cicloadição [2+2] intramolecular, formando o metalaciclobutano secundário **9** e posteriormente o macrociclo de interesse. Um ponto decisivo para uma boa previsão do andamento desta reação é o aspecto reversível deste processo, que promove competição, devido ao elevado grau de liberdade dos substratos, com a formação de dímeros **10**, geralmente considerados como produtos cinéticos da reação de metátese. A fim de evitar ou, pelo menos, minimizar a formação dos produtos de dimerização e, também, os de oligomerização posterior, geralmente é necessário trabalhar com soluções diluídas, tipicamente inferiores a $10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$.



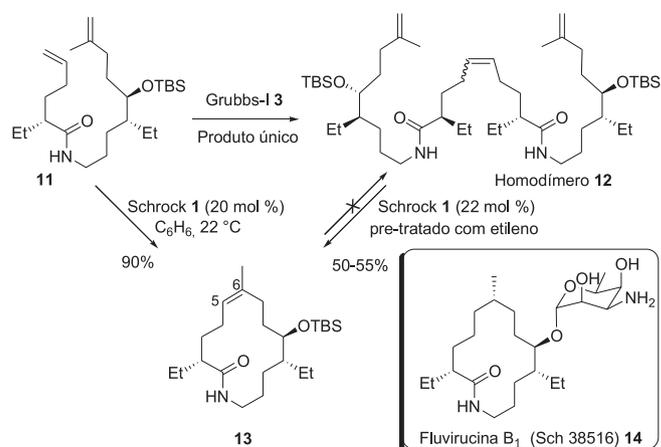
Esquema 2. Mecanismo simplificado de ciclização por reação de metátese de olefinas (RCM)

Do ponto de vista da reatividade dos substratos, as ligações duplas terminais mono-substituídas mostram-se as mais reativas, sendo observada uma diminuição da reatividade com o aumento da substituição. Contudo, mesmo as ligações dupla tetra-substituídas podem reagir, na presença dos catalisadores mais reativos, como o

de Grubbs de segunda geração **5** e, sobretudo, o de Schrock **1**.

Produto termodinâmico versus cinético

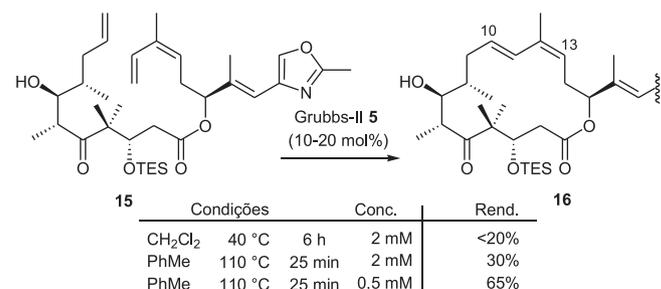
Um exemplo que ilustra a influência dos fatores termodinâmicos versus cinéticos na reação de RCM de macrociclos é resumido no Esquema 3. Durante a síntese do anel a 14 membros da fluvirucina B_1 por Hoveyda e colaboradores a partir do dieno **11**, somente o dímero **12** é formado, resultante do acoplamento cabeça-a-cabeça (“head-to-head”) entre as ligações duplas menos substituídas do dieno precursor, em presença do catalisador de Grubbs-I **3**³⁵. Com o catalisador de molibdênio **1** mais reativo, o precursor cíclico **13** da fluvirucina B_1 é produzido com excelente rendimento e total estereosseletividade *Z*. O interessante é que o tratamento do dímero precedente **12** (o produto cinético da metátese) com **1** fornece também **13** (o produto termodinâmico). Nas etapas finais, a ligação dupla C5-C6 de **13** foi hidrogenada com excelente diastereosseletividade para gerar, após desproteção, a aglicona da fluvirucina B_1 (**14**).



Esquema 3. Aspecto cinético versus termodinâmico: influência do catalisador

Influência das condições experimentais

Um exemplo descrito por Danishefsky e colaboradores³⁶, que evidencia a influência de fatores como a temperatura, o solvente e a concentração para o sucesso das reações de RCM, é o fechamento do macrociclo da epitolona 490 (Figura 5), que envolve o precursor **15**, através da reação de uma ligação dupla mono-substituída com um dieno conjugado substituído para gerar o dieno cíclico **16** (Esquema 4). Observou-se que o ganho de temperatura na reação de RCM, aliado com diluição e redução no tempo de reação,

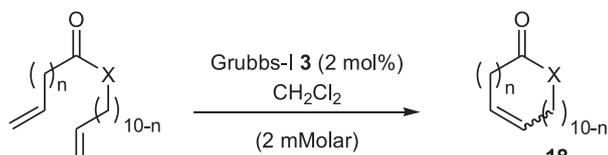


Esquema 4. Epitolona 490: influência do solvente, da temperatura e da concentração sobre a macrociclização por RCM

permitiu a recuperação de maiores quantidades do macrociclo desejado e evitou a formação de dímeros ou oligômeros.

Papel dos grupos polares

Observa-se que certas características estruturais presentes nos substratos determinam o curso das reações de RCM. Em estudos pioneiros de fechamento de anéis macrocíclicos por RCM em presença dos catalisadores de rutênio **2** e **3**, Fürstner e Langemann mostraram a necessidade da presença de um grupo polar ativante ("relay") no substrato, capaz de reunir as entidades/sítios reativos por quelação, a importância de uma distância adequada entre este grupo polar e o sítio de reação e a influência negativa do impedimento estérico nas ligações duplas reagentes³⁷. Assim, fatores conformacionais favoráveis do substrato diênico, tais como ligações hidrogênio intramoleculares, são determinantes para o resultado final. Contudo, se a quelação das espécies intermediárias for muito estável, a reação pode ter sua evolução impedida. Em estudos sistemáticos de formação de macrolactonas (**18**, X = O) e macrolactamas (**18**, X = NH ou NBoc) de 14 membros via RCM, a partir dos dienos **17** em presença do catalisador de rutênio **3**, Weiler e colaboradores mostraram que a proximidade das ligações dupla a grupos polares (oxigênio da carbonila ou oxigênio/nitrogênio do anel) reduz drasticamente o rendimento da ciclização (Esquema 5)³⁸.



X	n	Horas	Rend. %	
			Produto	Substrato recuperado
O	1	30	11	41
	5	"	62	11
	9	"	0	66
NH	1	24	0	82
	5	1	87	12
	9	26,5	7	83
NBoc	1	24	0	93
	5	8	62	11
	9	24	20	67

Esquema 5. Formação de lactonas e lactamas macrocíclicas de 14 membros **18** via RCM

Estes resultados podem ser interpretados como consequência da formação de um complexo inativo do metal com o grupo polar e com a ligação dupla reagente. Em conformidade com as conclusões de Fürstner e Langemann, é possível resumir os casos favoráveis e desfavoráveis segundo a representação mostrada na Figura 3³⁹.

A fim de desfavorecer a formação de tais quelantes não reativos durante a síntese de macrociclos, os autores recomendam a adição de uma quantidade catalítica de um ácido de Lewis no meio reacional da RCM, geralmente o isopropóxido de titânio (IV) [Ti(Oi-Pr)₄]. Nestas condições, o ácido de Lewis entra em competição com as espécies rutênio-carbenos pela coordenação com os sítios básicos do substrato, permitindo a formação dos produtos ciclizados. Como exemplos de uso de Ti(Oi-Pr)₄, pode ser citada a síntese das moléculas odorantes de estrutura dioxia-macrocíclica **20** realizada por Eh, onde foi observada a influência negativa da função éter na conversão

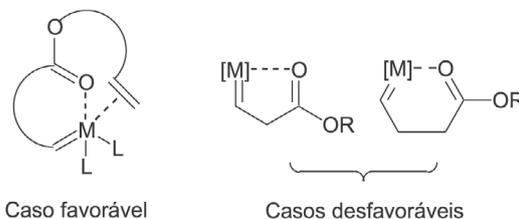
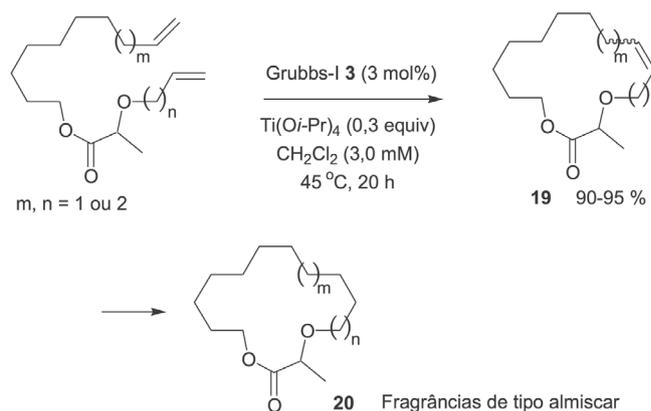


Figura 3. Quelações possíveis nos intermediários metal-carbeno em reações de RCM

da reação de RCM (Esquema 6)⁴⁰. Os produtos cíclicos **19** só foram obtidos, em excelentes rendimentos, utilizando o catalisador de rutênio **3** em presença de quantidade catalítica de Ti(Oi-Pr)₄.



Esquema 6. Fechamento de dioxia-macrociclos via reação de RCM em presença de Ti(Oi-Pr)₄

A formação do macrolido inibidor de germinação (-)-gloeosporona **21**³⁹, assim como da macrolactama 6-nor-fluvirucina B₁ **22**⁴¹, por RCM em presença de Grubbs-I **3** exigiram igualmente a adição de Ti(Oi-Pr)₄ no meio reacional (Figura 4).

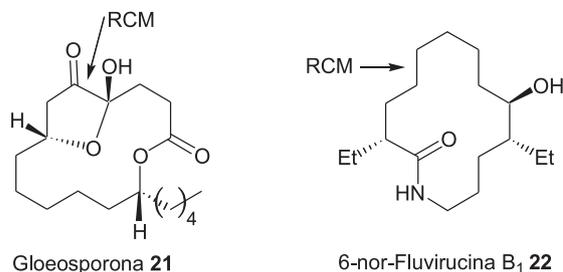
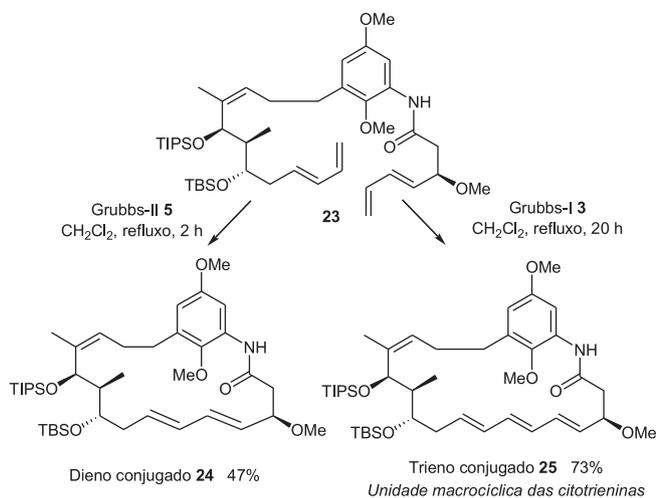


Figura 4. Macrociclos preparados via RCM em presença de Ti(Oi-Pr)₄

Quimiosseletividade

A escolha do bom catalisador para realizar macrociclizações, particularmente nos casos mais complexos, onde várias ligações duplas tendem a competir pela complexação com o metal, pode ser ilustrada pela síntese da unidade macrocíclica central das citotrieninas, lactamas naturais de 21 membros obtidas por fermentação de fungos do gênero *Streptomyces*, por Panek e colaboradores (Esquema 7)⁴². Em presença do catalisador de Grubbs-II **5** inicialmente escolhido, o *bis*-dieneo **23** forneceu o dieno conjugado **24**,

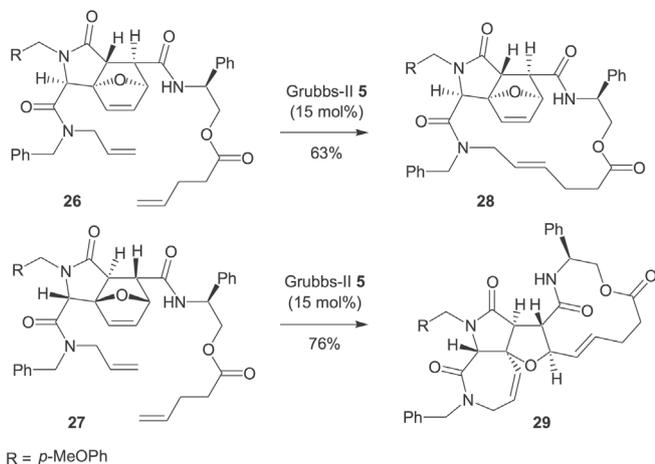
decorrente da iniciação da reação de RCM a partir de uma das ligações duplas internas do substrato. Com isso, foi necessário utilizar o catalisador menos reativo de Grubbs-I **3**, a fim de iniciar a reação por uma das ligações duplas terminais, promovendo a formação do (*E,E,E*)-trieno **25** em bom rendimento e excelente seletividade.



Esquema 7. Síntese da unidade macrocíclica das citotrieninas

Influência da quiralidade

No caso de moléculas complexas, nem sempre o cumprimento dos parâmetros principais supracitados, necessários para o bom desenvolvimento da reação de RCM, é suficiente para se alcançar a seletividade desejada e com bons rendimentos do macrociclo. Nestes casos, a reação de RCM é muitas vezes dependente de pequenas modificações estruturais no substrato e a sua evolução é de difícil previsão. Desta forma, diferenças aparentemente irrelevantes, como a inversão de um simples estereocentro, podem influenciar o curso da reação. No exemplo tratado por Schreiber e colaboradores e ilustrado no Esquema 8, dois substratos diastereoisoméricos acíclicos **26** e **27**, contendo uma cadeia insaturada derivada do mesmo (*S*)-amino álcool, fornecem produtos cíclicos totalmente diferentes. Quando tratado com o catalisador de Grubbs-II **5**, o dieno **26** fornece o aduto policíclico **28** contendo um macrociclo de 17 membros, enquanto o diastereoisômero **27** fornece o aduto policíclico fusionado **29**, resultado de uma seqüência RCM/ROM/

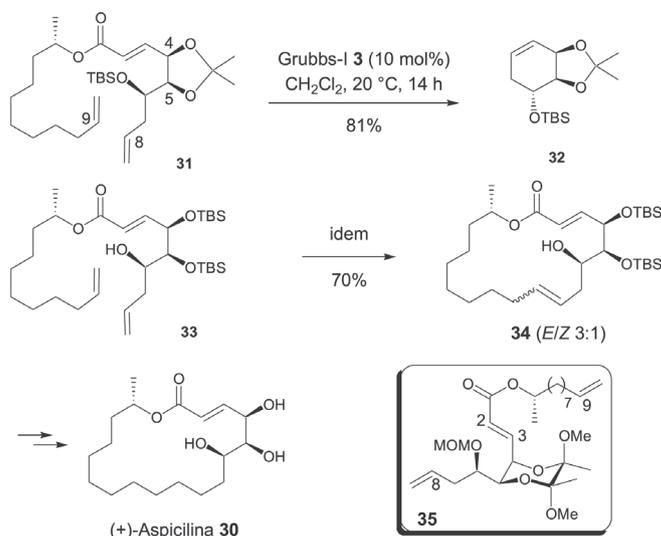


Esquema 8. Influência de um centro quiral sobre o curso da reação de RCM

RCM (ROM = “Ring-Opening Metathesis”) formando uma lactama de 7 membros e uma lactona-lactama de 12 membros⁴³.

Influência dos grupamentos protetores

A escolha precisa de grupamentos protetores pode ser decisiva para o sucesso da reação de ciclização, em vários aspectos. No caso da síntese da (+)-aspicilina **30** por Banwell e McRae, a presença do grupo acetônio no precursor diênico **31** prejudica a formação da macrolactona em favor da formação do cicloexeno **32**, que é obtido em rendimento de 81% em presença do catalisador de Grubbs-I **3** (Esquema 9)⁴⁴. Em contrapartida, quando o diol em C4-C5 é protegido na forma do éter sililado **33**, a lactona de 18 membros **34** é obtida em bom rendimento. Um problema similar foi observado por Ley e colaboradores durante a síntese da mesma molécula: o tratamento do intermediário chave, o trieno quiral **35**, com o catalisador de Grubbs-I **3** forneceu o macrociclo desejado em rendimento de 76%, juntamente com o cicloexeno correspondente em rendimento de 26%⁴⁵.



Esquema 9. Etapas de RCM na síntese da (+)-aspicilina

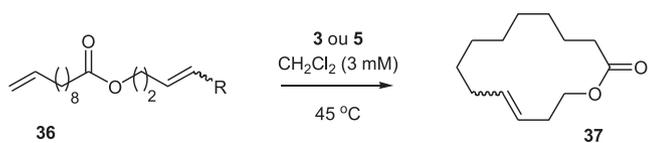
Estereosseletividade

Além das múltiplas vantagens destacadas acima, a formação de macrociclos por RCM apresenta certas particularidades que necessitam de alguns comentários. Uma dificuldade para aplicação da reação de RCM em síntese é o controle da estereosseletividade da ligação dupla criada, sendo obtidas, freqüentemente, misturas de isômeros *E* e *Z*. Vários fatores podem influenciar a estereosseletividade obtida.

Produto termodinâmico versus cinético

É importante relembrar que a formação dos produtos macrocíclicos, via reação de RCM, geralmente ocorre sob controle termodinâmico. Contudo, em certos casos o catalisador não é ativo suficientemente para equilibrar os produtos cinéticos da reação, o que pode resultar na produção do isômero menos estável⁴. Estes aspectos foram ilustrados por Lee e Grubbs⁴⁶, em estudos sistemáticos de fechamento do dieno **36** em presença dos catalisadores de Grubbs-I **3** e Grubbs-II **5** (Esquema 10). Foi observada uma aparente independência entre a razão *E/Z* da ligação dupla formada, presente na lactona de 14 membros **37** e o substrato utilizado (en-

tradas 1 e 5). Esses autores também estudaram a variação da razão *E/Z* em função do tempo e do catalisador utilizado. Em presença do catalisador **5**, a razão *E/Z* aumentou com o tempo, até alcançar o equilíbrio termodinâmico, o que não aconteceu com o uso do catalisador **3**, menos reativo. Um estudo mais recente sobre o problema do controle da estereosseletividade *E/Z* foi publicado, tratando do caso dos macrolídeos marinhos salicilalamidas (Figura 6), resultando nas mesmas conclusões⁴⁷.

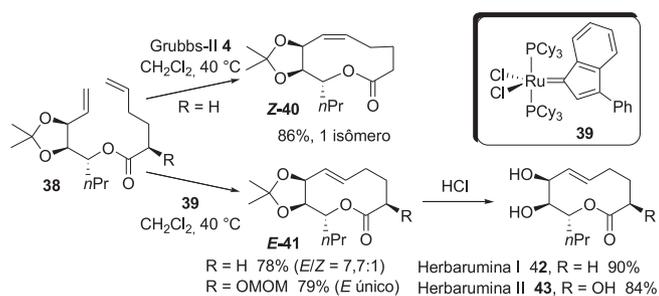


Entrada	R	Cat. (mol%)	Tempo	Rend. (%)	<i>E/Z</i>
1	H	5 (1,0)	40 min	100	11,5:1
2	"	3 (5,0)	5,0 h	97	4,5:1
3	Et (Z)	5 (0,5)	30 min	100	9,7:1
4	"	3 (5,0)	6,5 h	77	4,5:1
5	(CH ₂) ₄ Me (Z)	5 (0,5)	40 min	100	10,8:1
6	CH ₂ OAc (E)	" (2,0)	3,0 h	80	9,7:1

Esquema 10. Macrolactonas de 14 membros: Estereosseletividade da reação de RCM

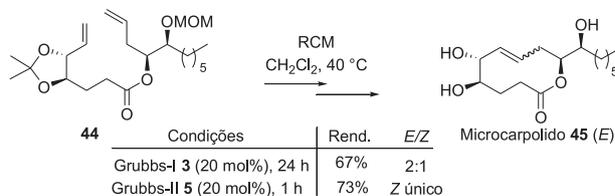
Escolha do catalisador

A seleção apropriada do catalisador pode, em alguns casos, conduzir seletivamente ao produto termodinâmico ou cinético da metátese. No caso das lactonas de anel médio herbaruminas I **42** e II **43** sintetizadas por Fürstner e colaboradores, o produto de ciclização mais estável é o isômero *Z*-**40**, não natural (Esquema 11)⁴⁸. Este último é obtido de maneira exclusiva a partir do dieno **38**, em presença do catalisador mais reativo Grubbs-II **4** que fornece o produto termodinâmico. Em contrapartida, o catalisador **39**, cuja reatividade se assemelha à dos catalisadores menos reativos de Grubbs de primeira geração, fornece de maneira preponderante o isômero cinético *E*-**41** (R = H, *E/Z* = 7.7:1). No caso da herbarumina II **43** que possui uma hidroxila protegida em α à carboxila, o isômero *E* é obtido de maneira exclusiva.



Esquema 11. Herbaruminas: influência do catalisador sobre a seletividade *E/Z*

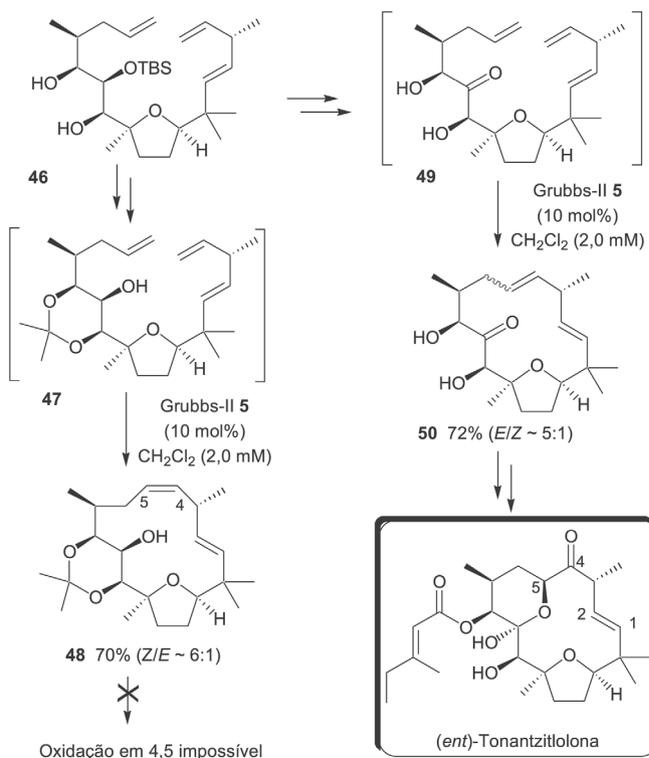
Uma observação semelhante foi feita por Marco e colaboradores na síntese do microcarpolídeo **45** (Esquema 12), onde o isômero natural de configuração *E*, o produto cinético da reação de RCM, é obtido de maneira majoritária a partir do acetônídeo **44** usando o catalisador de Grubbs-I **3** (com o catalisador de Grubbs-II **5**, só o isômero *Z* é formado)⁴⁹.



Esquema 12. Microcarpolídeo: influência do catalisador sobre a seletividade *E/Z*

Influência dos substituintes e dos grupos protetores

O exemplo da tonantzitolona ilustra a importância dos substituintes e dos grupos protetores sobre o curso da reação de metátese para alvos moleculares altamente substituídos. Kirschning e colaboradores empreenderam a síntese enantiosseletiva deste diterpeno macrocíclico natural de 15 membros, isolado da planta mexicana *Stillingia sanguinolenta*, com uma ambição dupla: realizar a primeira síntese total deste macrociclo complexo e estabelecer a configuração absoluta, ainda não determinada⁵⁰. Numa primeira abordagem, os autores testaram o fechamento ao nível da ligação dupla C1-C2, aparentemente o mais lógico. A reação de macroclicização por RCM e também a reação de McMurry falharam, devido provavelmente ao impedimento estereo dos três grupos metila em posição alílica. Desta forma, foi elaborada a rota alternativa de fechamento do macrociclo ao nível da ligação C4-C5, o que necessitou de uma reação posterior de diidroxilação da ligação dupla formada, necessária na formação do sistema α -ceto-pirânico da tonantzitolona (Esquema 13). Submetido à reação de RCM em presença do catalisador de Grubbs-II **5**, o triol 1,3-bis-protetido na forma de acetônídeo **47**, preparado a partir do intermediário chave **46**, forneceu o macrociclo **48** com elevada estereosseletividade para o isômero *Z*. Dificuldades encontradas na etapa posterior, a



Esquema 13. Síntese da (*ent*)-tonantzitolona via RCM

diidroxilação da ligação dupla, levaram os autores a tentar a reação com a diidroxiketona **49**, gerando o macrociclo **50** com boa seletividade para o isômero *E* desejado. Este intermediário foi posteriormente transformado no composto (*ent*)-tonantzitolona ($[\alpha]_D = -119$), enantiômero do produto natural ($[\alpha]_D = +134$).

Desde os primeiros trabalhos pioneiros dos grupos de Nicolaou e colaboradores⁵¹ e de Danishefsky e colaboradores⁵², em 1997, a família das epotilonas (Figura 5) foi certamente objeto do maior número de estudos sintéticos utilizando como etapa chave a reação de RCM, estimulados pelas atividades anticancerígenas notáveis destas moléculas. O âmbito destes estudos tem sido amplamente relatado^{4,53}.

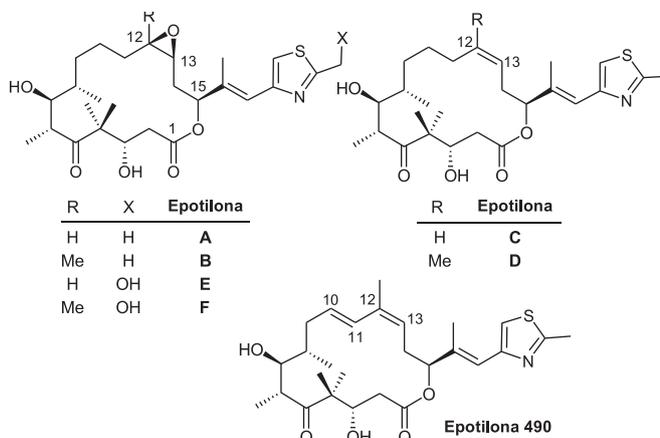
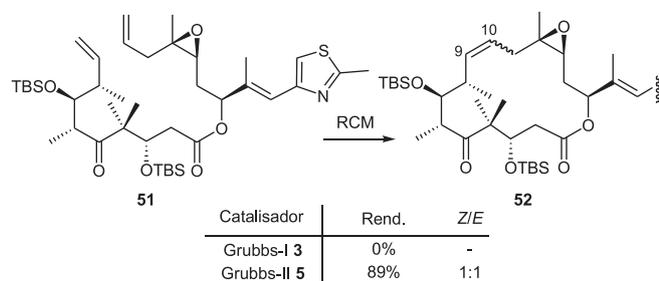


Figura 5. Estrutura das epotilonas, macrolídeos antitumorais de 16 membros

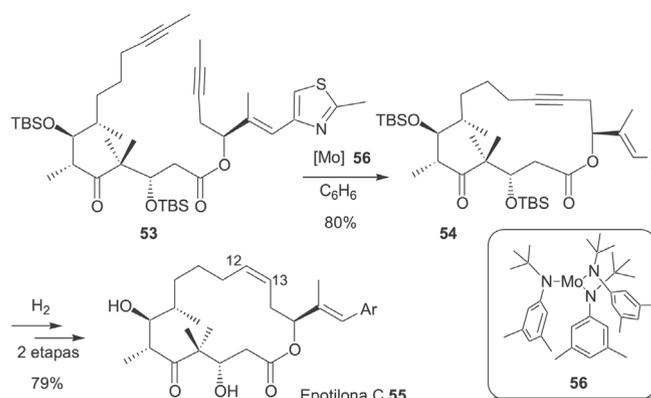
Um ponto de escolha “natural” para o fechamento do anel de 16 membros destas moléculas é a formação da ligação dupla C12-C13. A obtenção das epotilonas A, B, E e F também se torna viável através da ligação dupla de configuração *Z*, sendo necessária uma oxidação posterior para gerar a função epóxido. O controle da configuração da ligação dupla mostrou-se um problema muito delicado a ser resolvido e a reação de RCM, em presença dos catalisadores de Grubbs-I **3** ou de Schrock **1**, só conduziu a misturas de isômeros *E* e *Z* em várias proporções, dependendo dos substituintes já presentes no dieno precursor e dos grupos protetores utilizados. Mais recentemente, a fim de contornar o problema da falta de estereosseletividade na instalação da ligação dupla C12-C13, outras abordagens foram desenvolvidas implicando, por exemplo, no fechamento do anel em C10-C11. De maneira geral, modificações estruturais ou funcionais, mesmo distantes do sítio ativo, podem promover mudanças significativas na estereosseletividade observada⁵⁴. Assim, duas outras estratégias alternativas permitiram contornar o problema da estereosseletividade com sucesso, entre elas, a criação de junção do anel ao nível da ligação simples C9-C10 (Esquema 14). Depois de insucessos iniciais com os catalisadores de Schrock **1** e de Grubbs-I **3** e devido



Esquema 14. Fechamento do macrociclo das epotilonas em C9-C10

ao grande impedimento estérico dos substituintes na vizinhança do sítio da reação no substrato **51**⁵², somente o uso do catalisador de Grubbs-II **5**, por Sun e Sinha, permitiu concretizar esta abordagem, produzindo o macrolídeo **52** (R = Me) em 89% de rendimento⁵⁵. A mistura 1:1 de isômeros *Z/E* foi posteriormente hidrogenada e transformada em epotilona B.

O problema da falta de estereosseletividade na formação da ligação dupla final do macrociclo pode também ser contornado de maneira indireta, pelo uso de uma reação de fechamento de anel por metátese de alcinos (“Ring-Closing Alkyne Metathesis” ou RCAM), desenvolvida por Fürstner e Davies, onde a ciclização é efetuada a partir de um diino, em vez de um dieno, o que resulta na obtenção de um macrociclo contendo uma tripla ligação⁵⁶. No caso do diino **53**, o alcino cíclico **54** foi obtido em rendimento de 80% em presença de complexo de molibdênio **56** (Esquema 15)⁵⁷. As reações posteriores de hidrogenação parcial (H_2 / catalisador de Lindlar / quinolina) e de desproteção final forneceram, em bom rendimento, a epotilona C **55** de configuração exclusiva *Z* da ligação dupla C12-C13.



Esquema 15. Fechamento do macrociclo das epotilonas por metátese de alcinos

EXEMPLOS DE METÁTESE DE OLEFINAS APLICADA À SÍNTESE TOTAL DE MACROCICLOS NATURAIS

Neste capítulo são descritos alguns exemplos representativos de aplicação de catalisadores de tipo metal-carbeno em síntese de produtos naturais. Não são abordadas aqui, de maneira específica, as aplicações que envolvem ligações triplas na ciclização (reações do tipo *enyne*-RCM e RCAM) ou combinações estratégicas mais complexas envolvendo cascata de reações como CM/RCM, ROM/RCM, RCM/ROM/RCM².

Os catalisadores de Grubbs-I foram compostos de escolha em muitos trabalhos de síntese de macrociclos, principalmente o catalisador de rutênio **3**. Já o catalisador de Schrock **1** mostrou aplicação nos sistemas onde os catalisadores de Grubbs-I não atuavam ou atuavam de maneira pouco eficiente. Ainda hoje, os catalisadores de rutênio de primeira geração têm grande aplicação em sistemas mais simples.

Salicilalamidas/oximidinas

As enamidas salicílicas (Figura 6) são macrolactonas de 12 membros de origem marinha possuindo atividades antitumorais notáveis, com um novo mecanismo de ação envolvendo V-ATPases como alvos moleculares⁵⁸.

As atividades farmacológicas promissoras destas famílias de moléculas estimularam numerosos trabalhos de síntese que foram

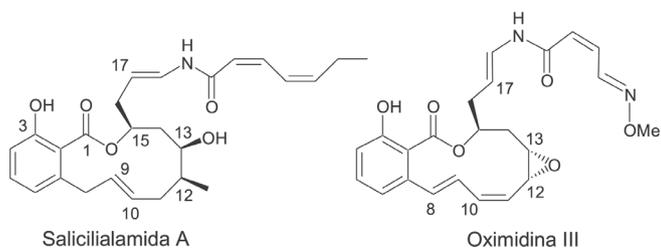
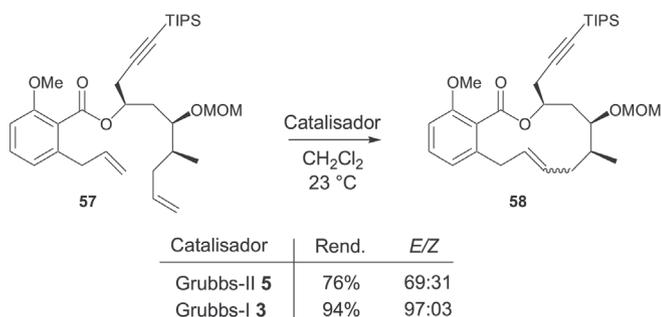


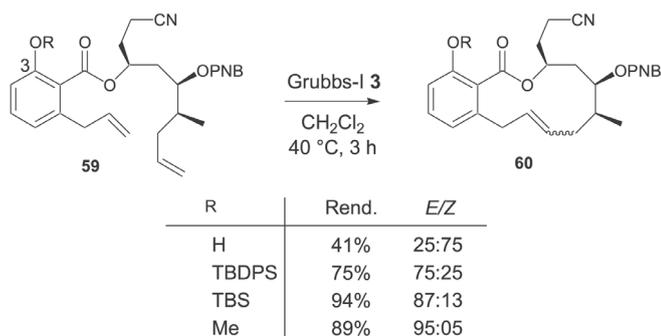
Figura 6. Estrutura de duas enamidas salicilicas

objeto de uma revisão por Yet, em 2003⁵⁹. Um grande número de estratégias de síntese adotadas implicou em uma reação de RCM ao nível dos centros C9-C10 para gerar a macrolactona. A influência da natureza do substituinte em posição C15, assim como dos grupos protetores das hidroxilas fenólica OH-3 e secundária OH-13, sobre o rendimento e a configuração da ligação obtida foi amplamente investigada no caso das salicililamidias. De maneira geral, o catalisador de Grubbs-I **3** fornece a melhor proporção de isômero *E* desejado. Provavelmente o produto cinético da reação, como ilustrado na síntese recentemente realizada por Maier e colaboradores, onde a ciclização do dieno precursor **57** em presença de **3** produz o macrociclo **58** com melhor seletividade *E* (Esquema 16)⁶⁰.



Esquema 16. Influência do catalisador

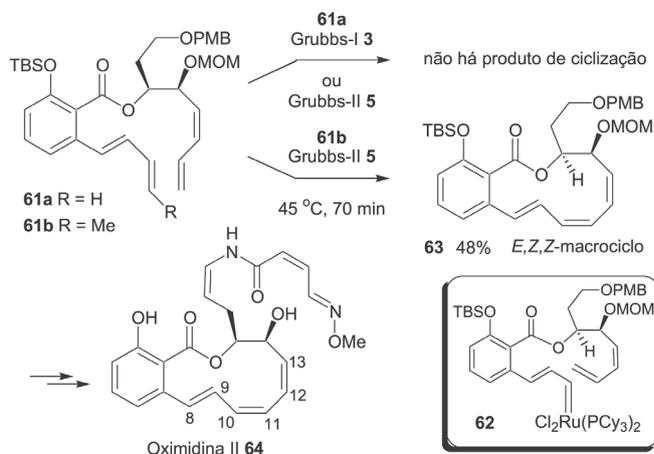
A forte dependência da estereosseletividade da reação de fechamento de anéis em função da proteção ao nível da hidroxila fenólica OH-13 foi demonstrada por Georg e colaboradores, usando o catalisador de Grubbs-I **3** (Esquema 17)⁶¹. Na presença da hidroxila fenólica livre, o macrociclo de 12 membros **60** com a ligação dupla *Z* é obtido como produto majoritário a partir do dieno **59** (R = H). Este resultado pode ser devido à existência de uma conformação desfavorável do dieno precursor decorrente, por exemplo, da existência de uma ligação hidrogênio entre a hidroxila e a carboxila vizinha.



Esquema 17. Influência da proteção da hidroxila fenólica

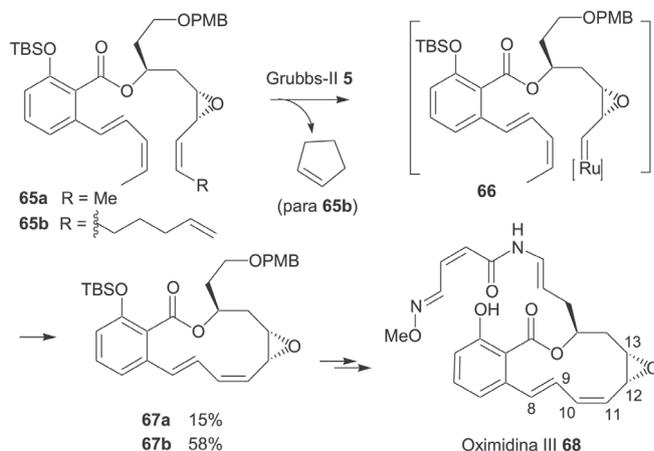
Em certas situações, um problema encontrado no fechamento de anéis por metátese envolve a necessidade de se utilizar de artifícios para forçar o dieno precursor a reagir de um lado preferencial, ou seja, induzir a formação do intermediário metal-carbeno mais produtivo, evitando a formação de intermediários não-reativos ou que levem à formação de subprodutos. Varias soluções foram testadas para contornar estas dificuldades, tais como o bloqueio da extremidade imprudente e a ativação intermediária ("relay") da extremidade desejada⁶².

Exemplos destas abordagens foram descritos por Wang e Porco, durante a síntese de oximidina II **64** (Esquema 18). Os autores observaram que o uso do substrato **61a**, contendo um dieno *E* e um dieno *Z* terminais, não conduziu a produtos de ciclização quando tratados com catalisadores de Grubbs-I ou II. Apenas os produtos resultantes da reação do dieno *E* com os catalisadores foram obtidos, assim como o complexo conjugado pouco reativo **62**⁶³. Conseqüentemente, a reatividade do dieno *E* foi reduzida por incorporação de um grupo metila (dieneo **61b**), favorecendo a iniciação da reação a partir do dieno *Z*, o que resultou, após tratamento com o catalisador de Grubbs-II **5**, na macrolactona **63** em 48% de rendimento.



Esquema 18. Síntese da oximidina II via RCM

Posteriormente, os mesmos autores efetuaram a síntese da oximidina III **68**, substância contendo um epóxido na posição C12-C13 (Esquema 19)⁶⁴. Desta vez, além da desativação do dieno *E* pela introdução de um grupo metila, como feita anteriormente, Wang e Porco utilizaram uma abordagem "relay", introduzindo do lado do epóxido alílico uma cadeia contendo uma ligação dupla terminal reativa (**65b**). Na presença do catalisador de Grubbs-II **5**, o

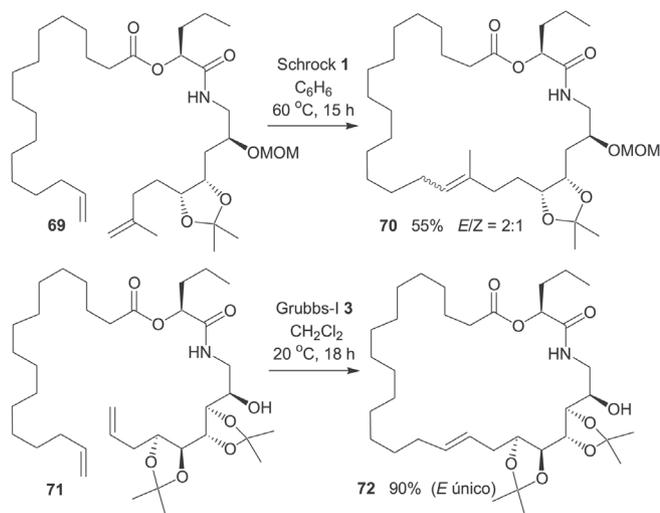


Esquema 19. Síntese da oximidina III via uma estratégia "relay"

intermediário **65b** forneceu o produto de ciclização esperado **67b** com rendimento de 58%, via uma dupla reação de RCM, com formação intermediária da espécie metal-alkilideno **66** e liberação de ciclopenteno. Na ausência da ativação intermediária, o substrato **65a** forneceu **67a** com um rendimento de apenas 15%.

Análogos de mixovirescina

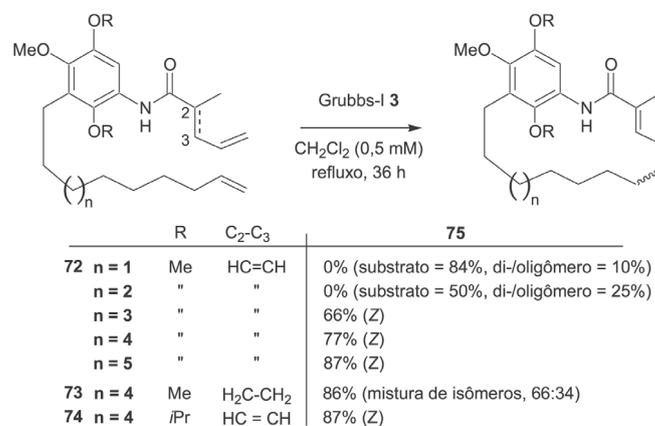
A síntese de análogos simplificados do antibiótico mixovirescina A1 foi efetuada por Dutton e colaboradores, a fim de estudar correlações estrutura-atividade⁶⁵. Neste trabalho, a reação de RCM foi utilizada para construir um anel de 28 membros, sendo o análogo **70** obtido em presença do catalisador mais reativo de Schrock **1**, devido à presença no substrato **69** de uma olefina terminal di-substituída, para gerar um macrociclo com olefina tri-substituída (Esquema 20). Já na ciclização do substrato **71** entre duas olefinas terminais mono-substituídas, o catalisador de Grubbs-I **3** foi o iniciador de escolha, gerando o macrociclo **72** de configuração *E* em 90% de rendimento. O uso de Grubbs-I **3** permitiu a presença de um grupo hidroxila desprotegido em **71**, o que não é possível com o catalisador mais instável de Schrock **1**.



Esquema 20. Síntese de análogos da mixovirescina via RCM

Geldanamicina

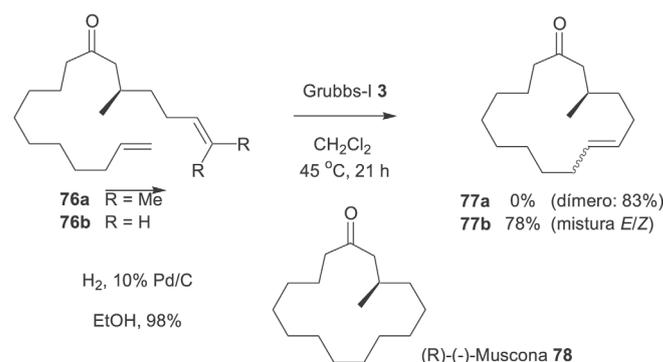
Lemarchand e Bach desenvolveram a síntese de um modelo do antibiótico geldanamicina, uma *para*-quinona macrolactâmica de 19 membros obtida de fungos do gênero *Streptomyces*⁶⁶. Os autores prepararam os intermediários **72-74**, que foram submetidos à etapa de RCM em presença do catalisador de Grubbs-I **3**, para formar as ansa-macrolactamas **75** (Esquema 21). No trabalho preliminar de otimização a partir dos precursores **72** ($n = 1$ a 5), estes autores observaram que a formação das macrolactamas de 16 e 17 membros **75** ($n = 1$ e 2) não foi possível, devido à tensão no anel macrolactâmico promovida pelo anel aromático⁶⁷. A ligação dupla formada nos compostos diênicos **75** com $n > 2$ apresentou uma configuração *Z*, em conformidade com a configuração do produto natural. O mesmo não aconteceu no caso do substrato desconjugado **73**, que forneceu uma mistura inseparável de diastereoisômeros *Z* e *E*. Devido à dificuldade de desproteção, os compostos com $R = \text{Me}$ se mostraram inadequados para a continuação da síntese, sendo então o intermediário **74** (contendo o grupo lábil $R = i\text{-Pr}$), testado, o que resultou no produto cíclico de interesse com 87% de rendimento e estereosseletividade exclusiva *Z*.



Esquema 21. Análogos simplificados da geldanamicina via RCM

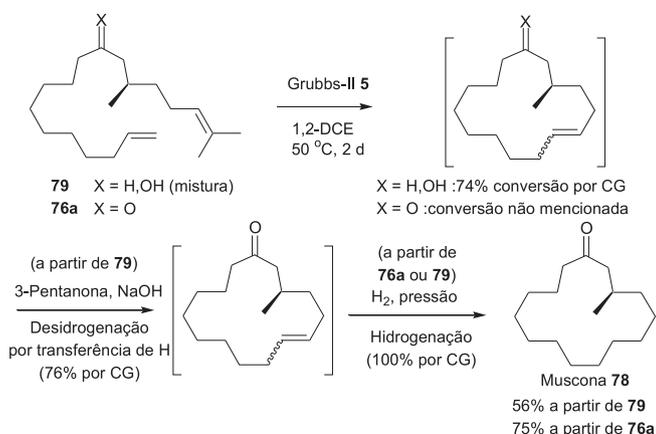
Muscona

Numerosas aplicações da reação de RCM referem-se à formação de produtos intermediários, onde a ligação dupla criada durante a ciclização é posteriormente transformada. A reação de RCM foi utilizada por Hagiwara e colaboradores em 1998, em uma rota simples de síntese da cetona cíclica de 15 membros (*R*)-(-)-muscona **78** (Esquema 22)⁶⁸. O dieno intermediário **76a** ($R = \text{Me}$) foi preparado facilmente a partir do (*R*)-(+)-citronelal comercial e do 1-bromo-9-deceno, seguido de oxidação do álcool secundário formado e RCM em presença do catalisador de Grubbs-I **3**. Como este catalisador não possui grande eficiência com ligação dupla tri-substituída, somente o dímero do substrato foi observado (formado a partir da ligação dupla terminal). Em presença do mesmo catalisador, o dieno menos substituído **76b**, preparado por ozonólise de **76a** seguida de reação de Wittig, conduziu à cetona de 15 membros **77b** em rendimento de 78% e baixa estereosseletividade. Posterior hidrogenação da mistura forneceu a (*R*)-(-)-muscona **78**.



Esquema 22. Síntese de (*R*)-(-)-muscona, ref. 68

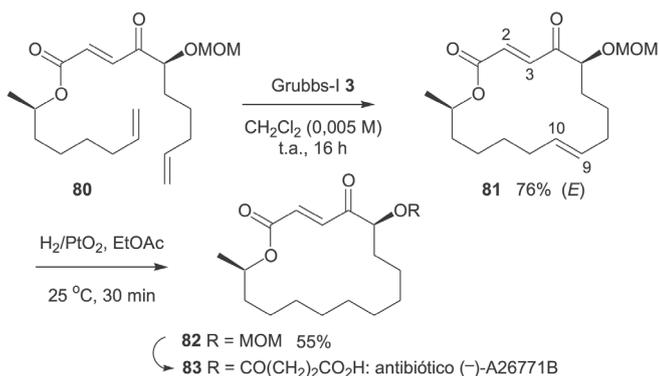
Mais recentemente, Grubbs e colaboradores publicaram uma síntese alternativa da mesma (*R*)-(-)-muscona **78** a partir do álcool **79**, através de um elegante processo em uma etapa ("one pot") envolvendo três reações sequenciais (RCM - desidrogenação por transferência de H - hidrogenação) mediadas pelo mesmo complexo de rutênio, o catalisador de Grubbs de segunda geração **5** (Esquema 23)⁶⁹. O rendimento deste processo de catálise em cascata ("tandem") foi de 56% e, como esperado, mostrou-se melhor a partir da cetona **76a** (75%). Os autores postulam que o hidreto-complexo $\text{RuHCl}(\text{H}_2)(\text{PCy}_3)_2$, obtido em presença de hidrogênio, seja o catalisador efetivo da hidrogenação.



Esquema 23. Síntese de (R)-(-)-muscona por Grubbs e colaboradores⁽⁶⁹⁾

Antibiótico (-)-A26771B

Uma estratégia de RCM-hidrogenação foi adotada por Chang e colaboradores na síntese formal do antibiótico macrocíclico de 16 membros (-)-A26771B **83**, isolado de *Penicillium turbatum* (Esquema 24)⁷⁰. Neste trabalho, o uso de catalisador de Grubbs-I **3** conduziu à macrociclização do dieno terminal **80** em bom rendimento e excelente estereosseletividade, não sendo observada reação competitiva com a ligação dupla C2-C3, devido à baixa afinidade do catalisador com esta ligação deficiente em elétrons. A redução seletiva da ligação dupla C9-C10 de **81** produziu o intermediário **82**, cuja transformação em **83** estava já descrita na literatura⁷¹.

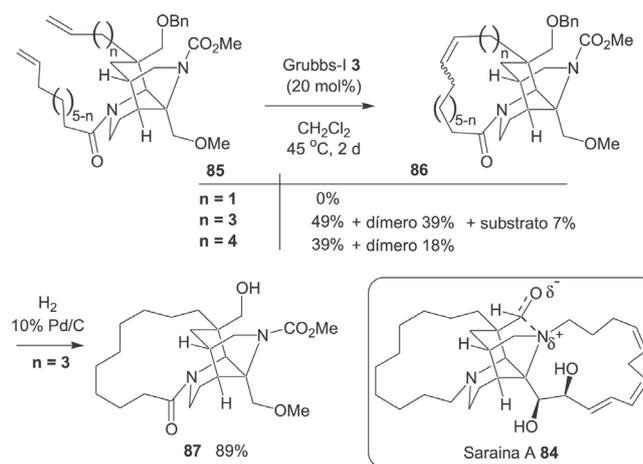


Esquema 24. Síntese formal do antibiótico (-)-A26771B

Sarina A

O alcalóide marinho saraina A **84** possui um sistema pentacíclico, incluindo um anel azacicloalcano saturado de 13 membros. Weinreb e colaboradores estudaram várias permutações possíveis de fechamento deste anel usando a estratégia de RCM, a partir dos dienos **85** (Esquema 25)⁷². Em presença de catalisador de Grubbs-I **3**, observou-se que os substratos com n = 3 ou 4 forneceram o produto desejado com rendimentos somente razoáveis (provavelmente devido à tensão estrutural dos produtos tricíclicos **86**), juntamente com a produção colateral de grandes quantidades dos dímeros. O dieno **85** (n = 1) não reagiu, o que, neste caso, mostrou o papel desfavorável da proximidade de uma das ligações duplas ao sistema bicíclico inicial que impediu o desenvolvimento da reação. A hidrogenação direta da mistura de diastereoisômeros E/Z **86** (n = 3) forneceu o intermediário chave **87**, necessário para fina-

lizar a síntese da saraina A. Recentemente, a reação de RCM correspondente a n = 3 foi usada pelo mesmo grupo para preparar intermediários tetracíclicos avançados da saraina A. As reações foram conduzidas com o catalisador de Grubbs-II **5**, gerando os produtos cíclicos de interesse com bons rendimentos e sem a presença de polímeros⁷³. Finalmente, a primeira síntese total deste alcalóide complexo foi publicada em 2006 por Overman e colaboradores, usando a mesma estratégia (n = 3) para fechar o macrociclo saturado da saraina A⁷⁴.

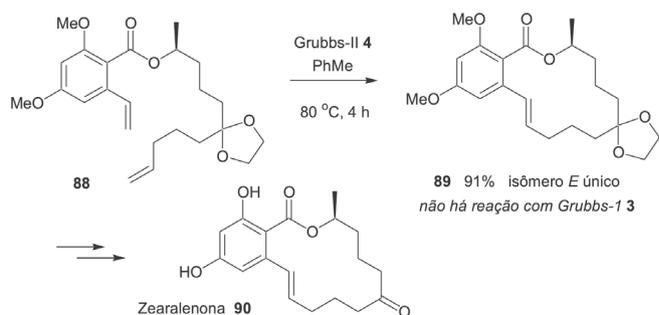


Esquema 25. Síntese de intermediários da síntese da saraina A

Os exemplos anteriores demonstram que o catalisador de Schrock **1**, bem como os catalisadores de Grubbs-I **2** e **3** apresentam aplicações complementares. Já os catalisadores de rutênio Grubbs-II **4** e **5** de 2ª geração surgem nos últimos anos, principalmente o catalisador **5**, como ferramenta de uso mais abrangente, sendo capaz de atuar praticamente em todos os casos, particularmente na formação de cicloalcanos tetra-substituídos, na metátese de acrilatos ou de substratos pobres em elétrons, além de dienos com configuração restrita.

Zearalenona

Füerstner e colaboradores, dentre os primeiros, estudaram a reação de RCM no fechamento de macrociclos naturais comparando a utilização de catalisadores de primeira e de segunda geração, e efetuando estudos comparativos com outros métodos de ciclização, tais como a reação de McMurry, a reação de Stille e a reação de Heck⁷⁵. No caso da síntese do macrolido de 14 membros (S)-(-)-zearalenona **90**, a ciclização foi realizada ao nível da ligação dupla pouca reativa do sistema estirênico presente no precursor **88** (Esquema 26). Apenas o catalisador de rutênio de 2ª geração **4**, pouco

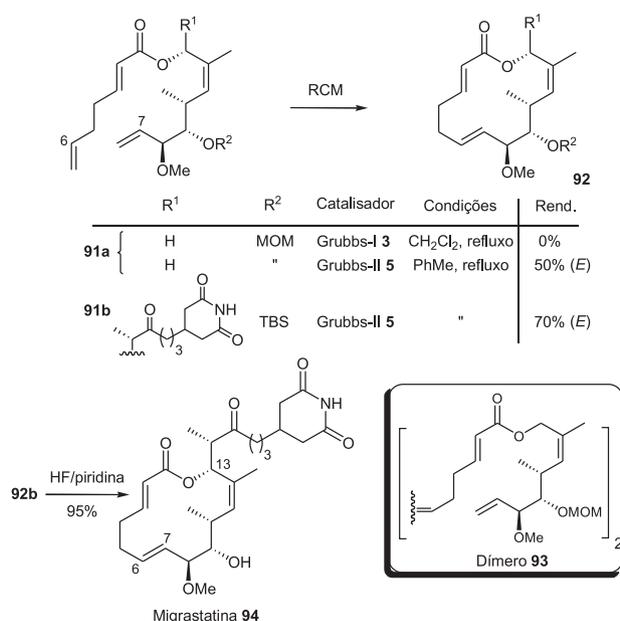


Esquema 26. Síntese de (S)-(-)-zearalenona via RCM

utilizado em metátese de olefinas, forneceu a macrolactona desejada **89** de configuração *E* em excelente rendimento.

Migrastatina

Na síntese da unidade cíclica central da macrolactona de 14 membros migrastatina **94**, Gaul e Danishefsky obtiveram a lactona **92a** de configuração *E* em presença do catalisador de Grubbs-II **5**, com rendimento de 50% (Esquema 27)⁷⁶. Novamente, o catalisador de Grubbs-I **3** não foi eficiente, resultando na formação do dímero **93** a partir de **92a**. Além da necessidade do uso do catalisador **5** mais reativo, as condições de temperatura utilizadas também foram mais drásticas que o usual (tolueno sob refluxo), provavelmente devido aos numerosos substituintes presentes na vizinhança da ligação dupla em C-7. Pouco depois, esta metodologia foi aplicada à síntese total da migrastatina **94**, no entanto, produziu o intermediário cíclico **92b** *E* com 70% de rendimento⁷⁷.



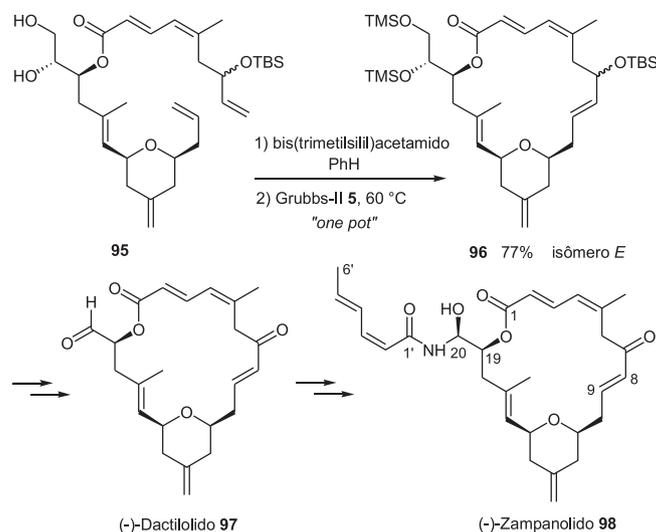
Esquema 27. Fechamento do anel macrocíclico da migrastatina via RCM

Dactilolida/zampanolida

Vários métodos de síntese do macrolido citotóxico poli-insaturado (-)-dactilolido **97**, aparentemente o enantiômero do metabólito natural (+)-dactilolido e, também, do seu congêneres estrutural, o (-)-zampanolido **98** (ambos de origem marinha), envolvem como etapa chave de fechamento do anel a reação de RCM entre os carbonos C8 e C9⁷⁸. A primeira destas sínteses usa como precursor uma mistura dos álcoois alílicos epiméricos **95**, em uma etapa "one pot", sendo diretamente adicionado o catalisador de Grubbs-II **5** ao meio reacional de silição das duas hidroxilas livres, em C19 e C20, para fornecer o macrociclo **96** em 77% de rendimento (Esquema 28). Este processo mostra a versatilidade da reação de RCM com o catalisador **5** e a tolerância a diversos grupos funcionais.

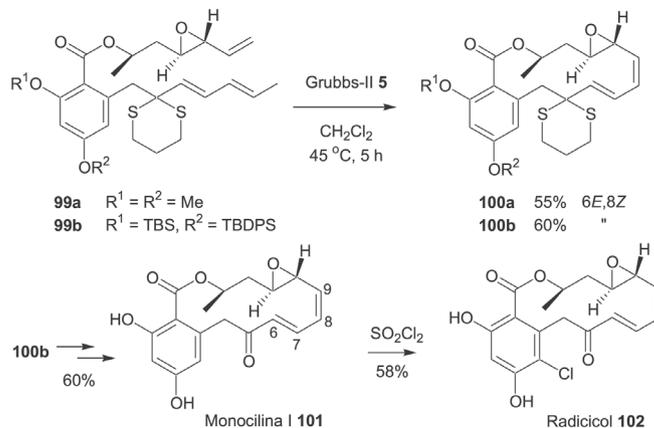
Monocilina I, radicicol e cicloproparadicicol

A tolerância da reação de RCM, no que diz respeito à diversidade de grupos funcionais, é ilustrada pela síntese dos macrolidos de 14 membros monocilina I **101** e radicicol **102**, relatada por



Esquema 28. Síntese da (-)-dactilolido e da (-)-zampanolido via RCM

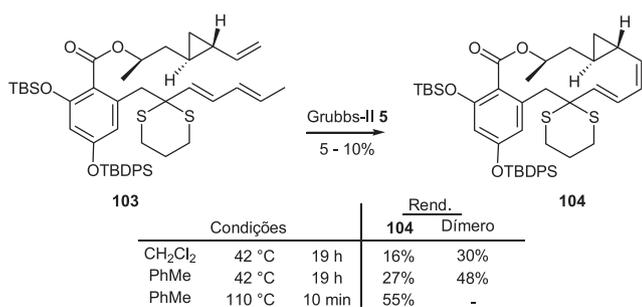
Danishefsky e colaboradores⁷⁹. Em presença do catalisador de Grubbs-II **5**, a ciclização dos substratos diênicos **99**, contendo um epóxido alílico e uma função cetona protegida sob a forma de tioacetil, ocorreu com rendimentos de 55-60% gerando os dienos macrocíclicos intermediários **100** de configuração 6*E*,8*Z* (Esquema 29). A ausência de proteção das hidroxilas fenólicas conduziu a uma reação de RCM menos eficiente. Dificuldades de desmetilação das hidroxilas fenólicas na continuação da síntese obrigaram os autores a utilizar o intermediário siliado **100b**, que foi transformado em monocilina I **101**. Uma reação de cloração regioseletiva subsequente (SO₂Cl₂ em Et₂O, 58%), forneceu o radicicol **102**.



Esquema 29. Síntese da monocilina I e do radicicol via RCM

A fim de otimizar as propriedades antitumorais do radicicol, particularmente *in vivo*, Yang e Danishefsky sintetizaram análogos estruturais onde a função epóxido é substituída por um ciclopropano (cicloproparadicóis)⁸⁰. Submetido às condições do caso anterior (Grubbs-II **5**, CH₂Cl₂, refluxo, 19 h), o ciclo-propiltieno **103** só conduziu, em 16% de rendimento, o macrolido esperado **104**, acompanhado de 30% do macrociclo dimérico correspondente de 28 membros (Esquema 30). Após numerosos ensaios, as melhores condições testadas (tolueno, 110 °C, 10 min) permitiram um rendimento de 55%. Como comentado anteriormente, o balanceamento entre fatores termodinâmicos e cinéticos parece decisivo para o curso desta reação. O fato da razão dos produtos estar a favor do

monômero, à temperatura elevada, indica que esta forma é favorecida entropicamente³⁵.

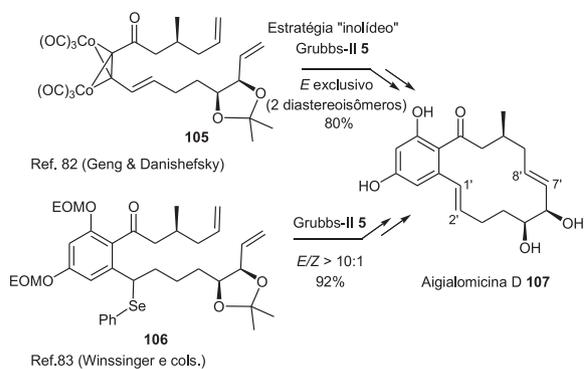


Esquema 30. Influência das condições sobre o fechamento do ciclo-proparadicíol

Estratégia “inólido”; aigialomicina D

Com vista ao aumento de escala na preparação de análogos do radicicol, este mesmo grupo de pesquisa desenvolveu uma estratégia alternativa chamada “inólido”, usando um intermediário onde o núcleo aromático é formado após a formação da macrolactona, a partir de uma ligação tripla protegida de maneira intermediária na forma de complexo de cobalto cuja conformação angular (140°) favorece a reação de RCM⁸¹. Nesta abordagem, o núcleo aromático é gerado após o fechamento do macrociclo por reação de Diels-Alder com um dieno adequado.

Além da aplicação na síntese de cicloproparadicíóis, esta estratégia de “inólido” foi aplicada com sucesso à síntese do macrolídeo aigialomicina D **107**, inicialmente isolado de um fungo marinho de manguezal e dotada de atividades antimalárica e antitumoral⁸². Neste caso, o intermediário chave da estratégia “inólido” foi o complexo de cobalto **105** (Esquema 31). A ciclização ocorreu em presença do catalisador de Grubbs-II **5**, fornecendo a macrolactona de interesse em rendimento de 80% e configuração *E* exclusiva da ligação dupla C7'-C8'. Winssinger e colaboradores publicaram recentemente uma rota de síntese da aigialomicina D usando uma reação de RCM a partir de precursores **106**, já incorporando o núcleo resorcilato protegido com grupos éteres⁸³. Estes autores desenvolveram também uma metodologia modular de síntese de análogos de **107** usando dienos ligados a polímeros e conduzindo a reação de RCM em forno de microondas a 120 °C em diclorometano.

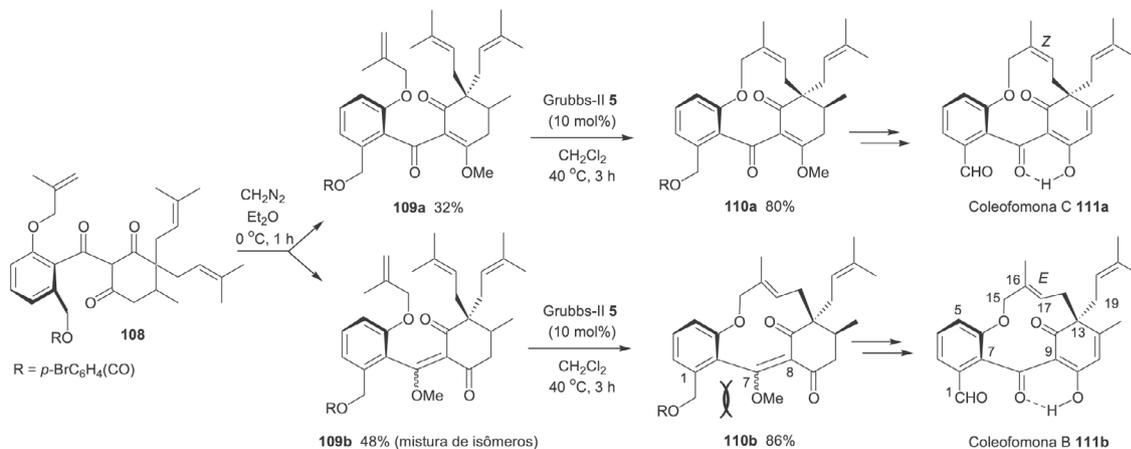


Esquema 31. Síntese da aigialomicina D

Coleofomonas

Nicolaou e colaboradores publicaram a síntese de diterpenos policíclicos da família das coleofomonas, produtos naturais antifúngicos com propriedades anti-hipertensivas promissoras, onde foi utilizada no fechamento do anel macrocíclico tensionado de 11 membros uma reação de RCM entre uma olefina terminal *gem*-di-substituída e uma olefina tri-substituída (Esquema 32)⁸⁴. Como o uso direto do substrato tricarbonilado **108** resultou em baixos rendimentos na etapa de RCM, os mono-enol éteres correspondentes foram preparados em presença de diazometano, fornecendo uma mistura dos enol éteres regioisômeros **109a** e **109b**, que foram separados por cromatografia. Inexplicavelmente, a submissão desses isômeros às condições de RCM forneceu, respectivamente, as olefinas cíclicas *Z*-**110a** e *E*-**110b**. Estes intermediários foram posteriormente transformados em coleofomonas **C 111a** e **B 111b**.

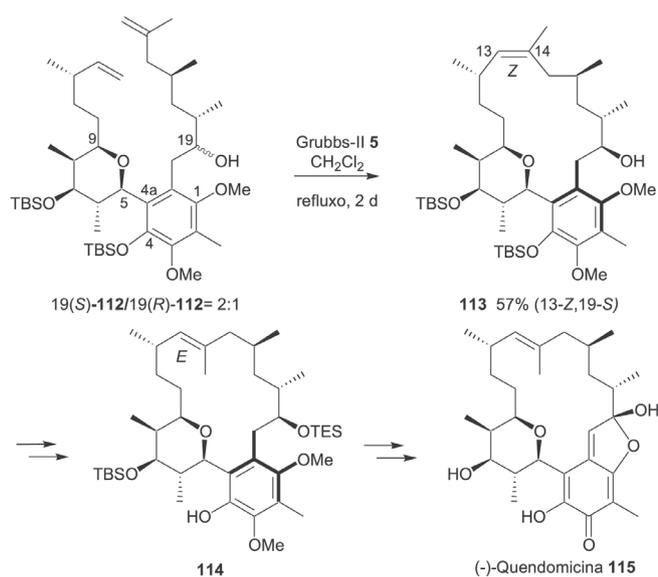
Em um trabalho complementar⁸⁵, foi observado que a substituição no C1 do anel aromático é o fator responsável pela seletividade *E* da ciclização de **109b**. Na ausência de substituição nesta posição, um *seco*-éster análogo a **109b** forneceu, como no caso de **109a**, o isômero cíclico correspondente de configuração *Z* (o mais estável termodinamicamente). O impedimento estérico entre o substituinte na posição C1 e a metoxila vinílica vizinha força o anel aromático a ocupar uma posição ortogonal à ligação dupla C7-C8, promovendo a formação cinética do macrociclo *E*-**110b**. Este exemplo ilustra a dificuldade de antecipar o curso da reação de ciclização nos casos mais complexos.



Esquema 32. Síntese das coleofomonas via RCM

Quendomicina

A síntese do antibiótico policetídeo ansa (-)-quendomicina **115**, isolado de *Streptomyces violaceoruber*, foi descrita por Smith e colaboradores, utilizando uma reação de RCM na formação do intermediário macrocíclico de 16 membros **113** (Esquema 33)⁸⁶. As primeiras tentativas, realizadas a partir da cetona correspondente ao produto de oxidação da hidroxila em C19 de **112**, utilizando o catalisador de Grubbs-II **5**, não conduziram ao produto cíclico desejado. Subseqüentemente, a mistura 2:1 dos álcoois epímeros 19(S)-**112**/19(R)-**112** foi submetida às condições de RCM, conduzindo ao isômero macrocíclico único 19(S)-**113** que apresenta configuração Z da ligação dupla formada, diferente da configuração do produto natural. Um fator decisivo para a resolução cinética observada pode vir da existência de uma ligação hidrogênio entre a hidroxila 19(S) e o grupo metoxila do anel aromático vizinho, o que induz uma orientação favorável das duas cadeias etilênicas. A presença dos grupos de proteção TBS mostrou-se igualmente necessária para o andamento da reação, também por razões conformacionais. A obtenção da ligação dupla tri-substituída de configuração Z apareceu como o ponto fraco da síntese, exigindo um processo multi-etapas de isomerização da ligação dupla (intermediário **114**). Estes resultados mostram, mais uma vez, que a reação de RCM é uma ferramenta eficiente na construção de moléculas macrocíclicas complexas, sendo a principal limitação a dificuldade da previsão da estereoquímica. Apesar de tudo, a síntese da (-)-quendomicina **115** representa uma das primeiras aplicações de uma reação de RCM na formação de um macrociclo complexo a 16 membros contendo uma ligação tri-substituída impedida.



Esquema 33. RCM aplicada à síntese de (-)-quendomicina

CONCLUSÃO

Atualmente, a reação de RCM já faz parte das ferramentas indispensáveis na síntese de macrociclos orgânicos. Devido a sua versatilidade, alta tolerância funcional e facilidade de execução, esta reação se tornou, em menos de 10 anos, o método de escolha na formação dos macrociclos naturais mais complexos comportando diversas funções orgânicas, numerosos centros assimétricos e igualmente outras partes cíclicas, fusionadas ou não. A reação é aplicada na formação da ligação dupla tanto como parte do produto final,

quanto como grupo funcional intermediário, posteriormente transformada em outras funções alvo, o que amplia o espectro de utilização da metodologia. Nota-se que os catalisadores de molibdênio e de rutênio de primeira geração (Grubbs-I) apresentam atividades complementares, sendo utilizados em vários trabalhos de síntese. Entretanto, a capacidade dos catalisadores de rutênio de segunda geração (Grubbs-II) de manter atividade tão boa quanto a do catalisador de molibdênio de Schrock **1**, juntamente com a estabilidade dos catalisadores de Grubbs-I, faz com que estes sejam as opções de escolha para grande parte das aplicações mais avançadas. Entre as principais limitações, além do custo elevado dos catalisadores, destacam-se as dificuldades na previsão da reatividade dos dienos precursores e no controle da configuração da ligação dupla formada. Este último ponto representa uma dificuldade específica na formação de macrociclos, em comparação com a formação de pequenos anéis. Além disso, a aplicação da reação de metátese na síntese de compostos macrocíclicos tensionados pode mostrar-se particularmente delicada e, até mesmo conduzir a impasses, como no caso da pondaplina (uma ansa-macrolactona tensa de 13 membros isolada de folhas de *Annona glabra*). As tentativas de RCM para fechar o sistema [9]-paraciclofano desta molécula por Bressy e Piva⁸⁷, assim como as de Yadav e colaboradores⁸⁸, falharam.

Contudo, o acúmulo dos exemplos de sucessos e, eventualmente, os de fracassos, permite hoje uma melhor previsão dos fatores determinantes para o bom andamento das reações de macro-ciclição. Como consequência, permite também antecipar os resultados com melhor probabilidade de acerto. Com certeza, uma das maiores perspectivas nesta área está no desenvolvimento de catalisadores de menor custo e que garantam um maior controle das características dos produtos formados, favorecendo futuramente o uso desta ferramenta em processos industriais.

REFERÊNCIAS

1. Para algumas revisões, ver: Astruc, D.; *New. J. Chem.* **2005**, *29*, 42; Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490; Trnka, T. M.; Grubbs, R. H.; *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18; Para uma revisão detalhada sobre a metátese, ver: *Handbook of Metathesis*; Grubbs, R. H., ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003.
2. Frederico, D.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J.; *Quim. Nova* **2005**, *28*, 692.
3. Matos, J. M. E.; Batista, N. C.; Carvalho, R. M.; Santana, S. A. A.; Puzzi, P. N.; Sanches, M.; Lima-Neto, B. S.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 431.
4. Gradillas, A.; Pérez-Castells, J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086; van de Weghe, P.; Eustache, J.; *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1495; Prunet, J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2826.
5. Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M.; *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022.
6. Balunas, M. J.; Kinghorn, D.; *Life Sci.* **2005**, *78*, 431; Butler, M. S.; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141; Shu, Y.-Z.; *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1053.
7. Wessjohann, L. A.; Ruijter, E.; Garcia-Rivera, D.; Brandt, W.; *Mol. Diversity* **2005**, *9*, 171.
8. Höfle, G.; Bedorf, N.; Steinmetz, H.; Schomburg, D.; Gerth, K.; Reichenbach, H.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 1567.
9. Plett, G. R.; Herald, C. L.; Doubek, D. L.; Herald, D. L.; Arnold, E.; Clardy, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846.
10. Kim, J. W.; Adachi, H.; ShinYa, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H.; *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 628; Hayakawa, Y.; Kim, J. W.; Adachi, H.; Shinya, K.; Fujita, K.; Seto, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3524.
11. Crews, P.; Manes, L. V.; Bohler, M.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2797; Zabriske, T. M.; Klocke, J. A.; Ireland, C. M.; Marcus, A. H.; Molinski, T. F.; Faulkner, D. J.; Xu, C.; Clardy, J. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3123; Zampella, A.; Giannini, C.; Debitus, C.; Roussakis, C.; D'Auria, M. V.; *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 332.
12. Marrero, J.; Rodríguez, A. D.; Baran, P.; Raptis, R. G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3909.
13. Revisão sobre macrolídeos marinhos: Paterson, I.; Kap-Sun Yeung, K.-S.; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4237; Macrodiólídeos: Kang, E.-J.; Lee, E.; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4348; Macrociclos poliênicos: Rychnovsky, S. D.; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2021.
14. Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.

15. Exemplos de macrociclicização via protocolo de Yamaguchi, ver: Jin, M.; Taylor, R. E.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1303; Kumar, P.; Naidu, S. V.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4207; Wipf, P.; Graham, T. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15346; Sharma, G. V. M.; Reddy, Ch. G.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7483; Williams, D. R.; Patnaik, S.; Plummer, S. V.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5035.
16. Neises, B.; Steglich, W.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1978**, *17*, 522; Boden, E. P.; Keck, G. E.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394.
17. Exemplos de macrociclicização via reação de Steglich, ver: Ferrié, L.; Capdevielle, P.; Cossy, J.; *Synlett* **2005**, 1933; White, J. D.; Amedio, J. C. Jr.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 736.
18. Mitsunobu, O.; *Synthesis* **1981**, 1; Hughes, D. L.; Reamer, R. A.; Bergan, J. J.; Grabowski, E. J. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6487.
19. Exemplos de macrociclicização pelo protocolo de Mitsunobu, ver: Chen, Y.; Gams, C.; Abe, Y.; Wentworth, P. Jr.; Janda, K. D.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8902; Shen, R.; Lin, C. T.; Porco, J. A. Jr.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5650; Paterson, I.; De Savi, C.; Tudge, M.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 213; Feutrill, J. T.; Holloway, G. A.; Hilli, F.; Hügel, H. M.; Rizzacasa, M. A.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8569.
20. Exemplos de macrolactamização, ver: Tanaka, H.; Sawayama, A. M.; Wandless, T. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6864; Matsushima, Y.; Itoh, H.; Nakayama, T.; Horiuchi, S.; Eguchi, T.; Kakinuma, K.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 949; Yokokawa, F.; Sameshima, H.; Katagiri, D.; Aoyama, T.; Shioiri, T.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9445; Boissonard, S.; Carbonnelle, A.-C.; Zhu, J.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2061.
21. Exemplos de macrociclicização por reação de Horner-Emmons, ver: Smith III, A. B.; Safonov, I. G.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 635; Smith III, A. B.; Safonov, I. G.; Corbett, R. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12426; Keck, G. E.; Wager, C. A.; Wager, T. T.; Savin, K. A.; Covel, J. A.; McLaws, M. D.; Krishnamurthy, D. Cee, V. G.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 231.
22. Exemplos de macrociclicização por acoplamento de Stille, ver: Garg, N. K.; Hiebert, S.; Overman, L.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2912; Quéron, E.; Lett, R.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4539; Mitchell, I. S.; Pattenden, G.; Stonehouse, J. P.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 493; Pequena revisão: Pattenden, G.; Sinclair, D. J.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 261.
23. Exemplos de macrociclicização por reação de Suzuki-Miyaura, ver: Kallan, N. C.; Halcomb, R. L.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2687; Chemier, S. R.; Danishefsky, S. D.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2695.
24. Exemplo de macrociclicização por reação de McMurry, ver: Liu, Z.; Li, W. Z.; Li, Y.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 995.
25. Histórico do desenvolvimento da metátese, ver: Baibich, I. M.; Gregório, J. R.; *Quim. Nova* **1993**, *16*, 120.
26. Hérisson, J.-L.; Chauvin, J.; *Macromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.
27. Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J. R.; DiMare, M.; O'Regan, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875; Para uma revisão, ver: Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592.
28. Para revisão, ver: Grubbs, R. H.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117.
29. Kirkland, T. A.; Grubbs, R. H.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7310.
30. Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858.
31. Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039.
32. Weskamp, T.; Schattmann, W. C.; Spiegler, M.; Herrmann, W. A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490; Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247; Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953; Jafarpour, L.; Hillier, A. C.; Nolan, S. P.; *Organometallics* **2002**, *21*, 442; Guerra, J.; *Synlett* **2003**, 423.
33. Exemplo de uso de catalisador de Grubbs-I 3 na formação de ligações duplas tri-substituídas, ver: Srikrishna, A.; Dethe, D. H.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7817.
34. Deiters, A.; Martin, S. F.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199; Grubbs, R. H.; Chang, S.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413.
35. Xu, Z.; Johannes, C. W.; Salman, S. S.; Hoveyda, A. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10926.
36. Yamamoto, K.; Biswas, K.; Gaul, C.; Danishefsky, S. J.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3297; Biswas, K.; Lin, H.; Njardarson, J. T.; Chappell, M. D.; Chou, T. C.; Guan, Y.; Tong, W. P.; He, L.; Horwitz, S. B.; Danishefsky, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9825.
37. Fürstner, A.; Langemann, K.; *Synthesis* **1997**, 792.
38. Goldring, W. P. D.; Hodder, A. S.; Weiler, L.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4955.
39. Fürstner, A.; Langemann, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130.
40. Eh, M.; *Synthesis* **2003**, 365.
41. Baltrusch, A. W.; Bracher, F.; *Synlett* **2002**, 1724.
42. Evano, G.; Schaus, J. V.; Panek, J. S.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 525.
43. Sello, J. K.; Andreana, P. R.; Lee, D.; Schreiber, S. L.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4125.
44. Banwell, M. G.; McRae, K. J.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3583.
45. Dixon, D. J.; Foster, A. C.; Ley, S. V.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 123.
46. Lee, C. W.; Grubbs, R. H.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2145.
47. Wu, Y.; Liao, X.; Wang, R.; Xie, X.-S.; De Brabander, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3245.
48. Fürstner, A.; Radkowski, K.; Wirtz, C.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Mynott, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7061.
49. Garcia-Fortanet, J.; Murga, J.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9822.
50. Jasper, C.; Wittenberg, R.; Quitschalle, M.; Jakupovic, J.; Kirschning, A.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 479.
51. Nicolaou, K. C.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Roschangar, F.; Sarabia, F.; Ninkovic, S.; Yang, Z.; Trujillo, J. I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7960.
52. Meng, D.; Bertinato, P.; Balog, A.; Su, D.-S.; Kamenecka, T.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073.
53. Para outras revisões sobre os trabalhos de síntese das epitolonas, ver: Nicolaou, K. C.; Roschangar, F.; Vourloumis, D.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2014; Nicolaou, K. C.; Ritzén, A.; Namato, K.; *Chem. Commun.* **2001**, 1523.
54. Meng, D.; Su, D.-S.; Balog, A.; Bertinato, P.; Sorensen, A. J.; Danishefsky, S. J.; Zheng, Y.-H.; Chou, T.-C.; He, L.; Horwitz, S. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2733.
55. Sun, J.; Sinha, S. C.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1381.
56. Fürstner, A.; Davies, P. W.; *Chem. Commun.* **2005**, 2307.
57. Fürstner, A.; Mathes, C.; Grell, K.; *Chem. Commun.* **2001**, 1057.
58. Beutler, J. A.; McKee, T. C.; *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 787.
59. Yet, L.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4283.
60. Herb, C.; Dettner, F.; Maier, M. E.; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 728.
61. Haack, T.; Haack, K. L.; Diederich, W. E.; Blackman, B.; Roy, S.; Pusuluri, S.; Georg, G. I.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7592; Para efeitos semelhantes, ver também: Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Blanda, G.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3731; Fürstner, A.; Dierkes, T.; Thiel, O. R.; Blanda, G.; *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5286.
62. Para uma pequena revisão, ver: Wallace, D. J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1912.
63. Wang, X.; Porco, A. Jr.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6040.
64. Wang, X.; Bowman, E. J.; Bowman, B. J.; Porco, A. Jr.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3601.
65. Content, S.; Dutton, C. J.; Roberts, L.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 321.
66. Lemarchand, A.; Bach, T.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9659.
67. Bach, T.; Lemarchand, A.; *Synlett* **2002**, 1302.
68. Kamat, V. P.; Hagiwara, H.; Suzuki, T.; Ando, M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2253; Kamat, V. P.; Hagiwara, H.; Katsumi, T.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4397.
69. Louie, J.; Bielawski, C. W.; Grubbs, R. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11312.
70. Lee, W.-W.; Shin, H. J.; Chang, S.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 29.
71. Kobayashi, Y.; Okui, H.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 612.
72. Irie, O.; Samizu, K.; Henry, J. R.; Weinreb, S. M.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 587.
73. Hong, S.; Yang, J.; Weinreb, S. M.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2078.
74. Garg, N. K.; Hiebert, S.; Overman, L. E.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2912.
75. Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Kindler, N.; Bartkowska, B.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7990.
76. Gaul, C.; Danishefsky, S. J.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9039.
77. Gaul, G.; Njardarson, J. T.; Danishefsky, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6042.
78. Hoye, T. R.; Hu, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9576; Ding, F.; Jennings, M. P.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2321; Louis, I.; Hungerford, N. L.; Humphries, E. J.; McLeod, M. D.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1117.
79. Garbaccio, R. M.; Stachel, S. J.; Baeschlin, D. K.; Danishefsky, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10903.
80. Para revisão, ver: Geng, X.; Yang, Z.-Q.; Danishefsky, S. J.; *Synlett* **2004**, 1325.
81. Yang, Z.-Q.; Danishefsky, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9602.
82. Geng, X. D.; Danishefsky, S. J.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 413.
83. Barluenga, S.; Dakas, P.-Y.; Ferandin, Y.; Meijer, L.; Winssinger, N.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3951.
84. Nicolaou, K. C.; Vassilikogiannakis, G.; Montagnon, T.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3276.
85. Vassilikogiannakis, G.; Margaros, I.; Tofi, M.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 205.
86. Smith III, A. B.; Mesaros, E. F.; Meyer, E. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6948; Smith III, A. B.; Mesaros, E. F.; Meyer, E. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2192.
87. Bressy, C.; Piva, O.; *Synlett* **2003**, 87.
88. Sabitha, G.; Swapna, R.; Satheesh Babu, R.; Yadav, J. S.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6145.