

## A REAÇÃO DE METÁTESE DE OLEFINAS: REORGANIZAÇÃO E CICLIZAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS

Daniel Frederico, Ursula Brocksom e Timothy John Brocksom\*

Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, CP 676, 13560-970 São Carlos - SP

Recebido em 12/7/04; aceito em 13/10/04; publicado na web em 4/2/05

THE OLEFIN METATHESIS REACTION: REORGANIZATION AND CICLIZATION OF ORGANIC COMPOUNDS. The olefin metathesis reaction allows the exchange of complex alkyl units between two olefins, with the formation of a new olefinic link and a sub-product olefin usually ethylene. This reaction has found extensive application in the last ten years with the development of the Grubbs and Schrock catalysts, in total synthesis of complex organic molecules, as opposed to the very important use in the petrochemical industry with relatively simple molecules. This review intends to trace a historical and mechanistic pathway from industry to academy, before illustrating the more recent advances.

Keywords: olefin metathesis; ring-closing metathesis; cross metathesis.

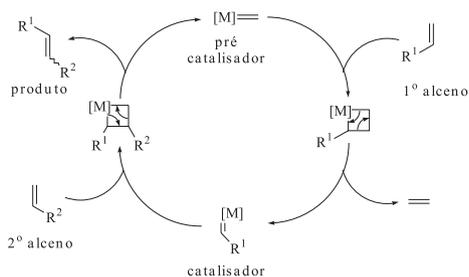
## INTRODUÇÃO

A palavra metátese, segundo o *Novo Aurélio Século XXI: O Dicionário da Língua Portuguesa* significa: “[do gr. *metathesis*, ‘transposição’, pelo lat. *Metathese*] S.f. 1. E. Ling. Transposição de fonemas de um mesmo vocábulo; hipértese, comutação. 2. Lóg. Transposição dos termos em um raciocínio”.

No sentido químico, a palavra metátese descreve, por tradução direta do grego “troca de posição”, a troca de ligações covalentes entre dois alcenos (ou olefinas) ou entre um alceno e um alcino. Na química de olefinas, ela se refere a uma redistribuição do esqueleto carbônico (Esquema 1), no qual ligações duplas carbono-carbono são rearranjadas na presença de um complexo metal-carbeno, representando um método catalítico de quebra e de formação de ligações múltiplas carbono-carbono. Esta reação é conhecida na petroquímica e na química dos polímeros há mais de 40 anos<sup>1</sup>, mas só na década de noventa, com o advento de novos e eficientes catalisadores, desenvolvidos principalmente pelos grupos de pesquisa de Schrock<sup>2,3</sup> e Grubbs<sup>4,5</sup>, ela emergiu como uma potente ferramenta na química orgânica acadêmica.



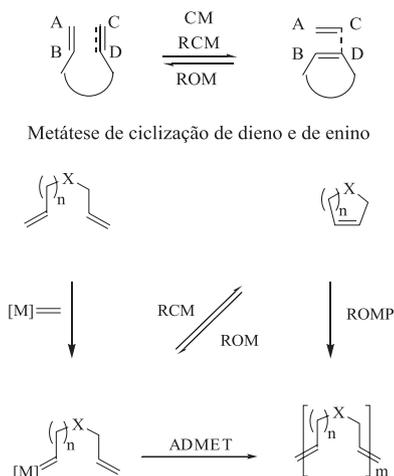
Equação geral de uma metátese cruzada de olefinas, onde [M] representa o metal de transição e seu conjunto de ligantes



Mecanismo geral de uma metátese cruzada

Esquema 1

Estes novos catalisadores proporcionaram um grande aumento no número de aplicações desta reação, atraindo a atenção de químicos acadêmicos e industriais. Atualmente, estas aplicações estão relacionadas com a metátese entre dois alcenos (metátese de dienos) ou entre um alceno e um alcino (metátese de eninos) mostradas no Esquema 2.

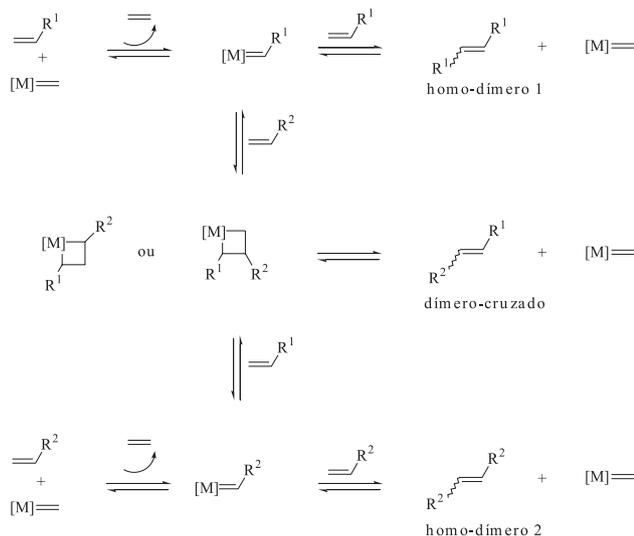


Representação geral das principais reações de metátese

Esquema 2

A reação entre duas olefinas distintas recebe o nome de metátese cruzada (CM do inglês “cross-metathesis”) e a sua versão intramolecular, a reação entre duas ligações duplas na mesma molécula, é conhecida como metátese de fechamento de anel (RCM; “ring-closing metathesis”). A formação de dienos não conjugados a partir de olefinas cíclicas é conhecida por abertura de anel por metátese (ROM; “ring-opening metathesis”) e, formalmente é a reação inversa da RCM. Reações de polimerização podem ocorrer entre dienos acíclicos (ADMET; “acyclic diene metathesis polymerization”) ou ainda com alcenos cíclicos, através do processo de abertura de anel por metátese (ROMP; “ring-opening metathesis polymerization”). As combinações dos processos de CM, RCM e ROM deram origem a uma nova e eficiente estratégia para

construção de sistemas policíclicos, conhecida como processo “tandem”, em que uma reação ocorre em seguida da outra. As representações das diversas reações de metátese são mostradas no Esquema 3.



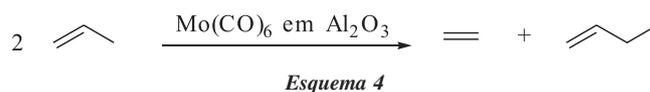
Esquema 3

Em 1990 apenas 35 publicações registravam o emprego da metátese de olefinas e menos de uma década depois, só em 1999, devido à relevância do assunto, 250 artigos foram publicados. Muitas revisões recentes também são encontradas na literatura (ver Referências). A reação de metátese foi divulgada em língua portuguesa em 1993<sup>6</sup>, porém com enfoque voltado para as aplicações mais industriais. O interesse crescente nessa reação e a diversidade das novas aplicações a ela relacionadas nos levaram a escrever este artigo de divulgação.

## HISTÓRICO

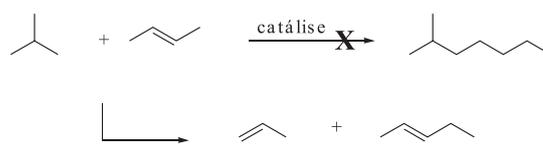
A metátese de olefinas foi observada pela primeira vez em 1956 por Eleutério, do Departamento de Petroquímica da DuPont<sup>7</sup>. A passagem de propeno por um catalisador de molibdênio-alumínio (Esquema 4) fornecia uma mistura de gases composta por etileno e

1-buteno. Resultado semelhante foi obtido por pesquisadores da Standard Oil Co. em 1960<sup>7</sup>.



Esquema 4

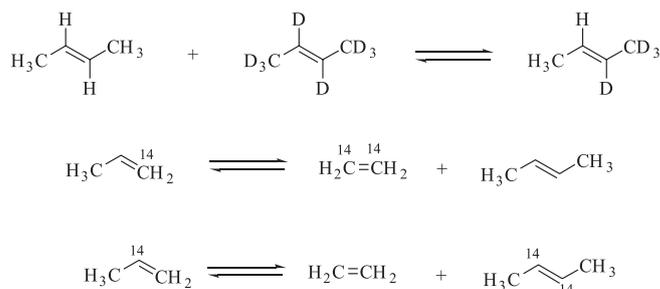
Em 1964, pesquisadores da Phillips Petroleum Company buscavam a produção de gasolina de alta octanagem. A intenção era produzir *iso*-octano através da reação entre *iso*-butano e 2-buteno, catalisada por hexacarbonilmolibdênio suportado em alumina (Esquema 5). Entretanto, esta reação forneceu o 2-penteno e o propeno, em uma reação que recebeu o nome de “desproporção de olefinas”<sup>8</sup>. Em 1967, pesquisadores da Goodyear Tire and Rubber Company, após um estudo sistemático com compostos insaturados, sugeriram o nome de metátese de olefinas para a nova reação descoberta<sup>9</sup>.



Esquema 5

## MECANISMO

O mecanismo da reação de metátese foi alvo de estudos por Calderon *et al.*<sup>10</sup>, utilizando 2-buteno, 2-buteno- $d_8$  e catalisadores homogêneos conduziram a único produto, o 2-buteno- $d_4$ . Este resultado confirmou a hipótese que a reação ocorria pela clivagem e formação das ligações duplas, descartando-se a possibilidade da troca dos grupos alquila. Clark e Cook<sup>11</sup> chegaram à mesma conclusão realizando estudos com propeno marcado com  $^{14}\text{C}$  nos carbonos 1 e 2, conforme o Esquema 6.



Esquema 6

Com base nestes resultados, os primeiros mecanismos foram então propostos e sugerem a formação de um intermediário ciclobutano coordenado ao átomo metálico central (M), como mostrado no Esquema 7<sup>10,12</sup>.



Esquema 7

Em 1971, Chauvin e Hérisson<sup>13</sup>, cientistas do Instituto Francês de Petróleo, propuseram que a reação tem início pela formação de um complexo metal-carbeno<sup>14</sup>, mostrado na Figura 1.

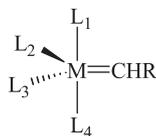
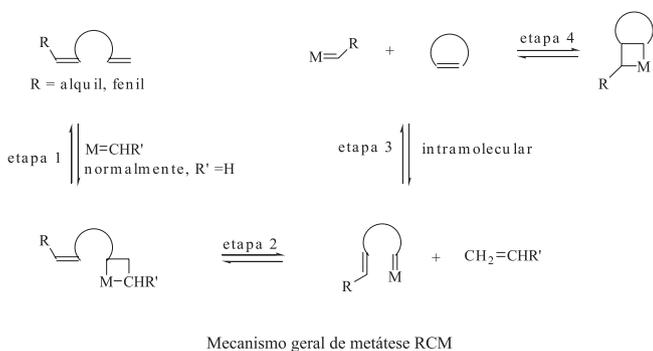


Figura 1. Complexo metal-carbeno

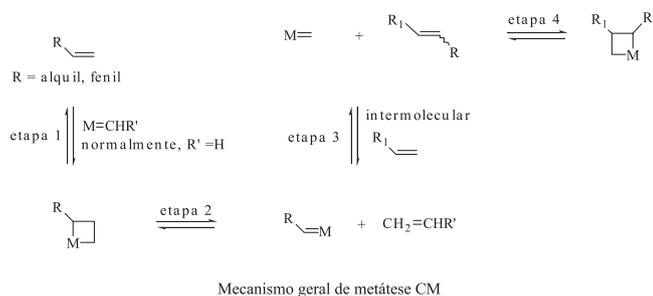
Este complexo reage com uma olefina menos substituída para formar um intermediário metalociclobutano, que se decompõe formando uma nova olefina e um novo metal-carbeno, que propaga a reação (Esquemas 8 e 9). Estes complexos metal-carbeno têm então um papel chave na metátese de olefinas e sua formação explica todos os resultados obtidos até o momento, o que não era possível com os intermediários ciclobutanos do Esquema 7.

A existência do complexo metal-carbeno e a sua capacidade de realizar a reação de metátese foi confirmada por Katz<sup>15</sup>, que propôs a possibilidade de isolar estes complexos e utilizá-los para iniciar a reação de metátese. Neste trabalho, foi isolado de fato um complexo metal-carbeno de tungstênio (o pentacarboniltungstênio difenil carbeno) que mostrou ser capaz de iniciar a reação de vários alcenos substituídos, bem como a polimerização de diversas olefinas cíclicas<sup>16</sup>.

Baseando-se nos vários estudos até hoje realizados, os Esquemas 8 e 9 mostram o mecanismo atualmente aceito para a reação de metátese de dois alcenos, tanto de fechamento de anel (Esquema 8) quanto do tipo cruzado (Esquema 9).



Esquema 8

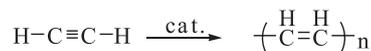


Esquema 9

No caso da reação de fechamento de anel por metátese de dieno, uma ciclo-adição [2+2] ocorre na etapa 1 entre o complexo metal-carbeno e a olefina terminal menos substituída para produzir um intermediário metalociclobutano. Na etapa 2, uma ciclo-reversão [2+2] fornece então um novo complexo metal-carbeno e uma olefina. Através de uma seqüência de reações de ciclo-adição (etapa 3) e reversão (etapa 4) ocorre a formação do ciclo-alceno, produto desta metátese de olefinas, além do novo complexo metal-carbeno, que propaga o ciclo catalítico.

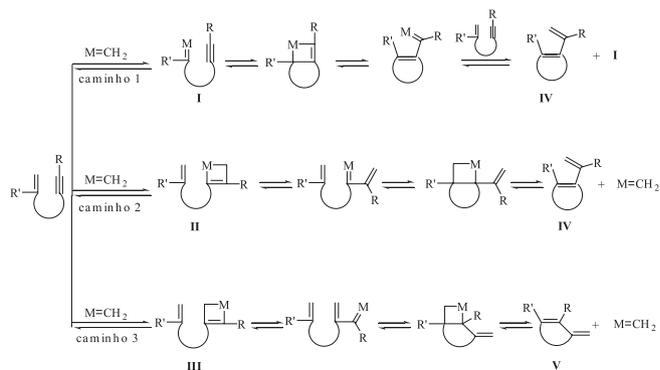
A estrutura da olefina eliminada como subproduto no primeiro ciclo catalítico depende do grupo R' presente no catalisador e, no ciclo subsequente, vai depender do grupo R do substrato. Para alcenos terminais ocorre eliminação de etileno (R=H) que desloca o equilíbrio no sentido da formação do produto (Esquema 8).

Assim como os complexos metal-carbeno são capazes de provocar a polimerização de olefinas, também polimerizam derivados de acetileno. Utilizando carbenos de tungstênio ou molibdênio, Katz e colaboradores<sup>16</sup> demonstraram a polimerização do acetileno produzindo o poliacetileno, de interesse na área de semicondutores, como mostrado no Esquema 10.



Esquema 10

A reação de metátese em uma molécula com duplas e triplas ligações possui uma interessante característica: o produto cíclico obtido por RCM é um dieno conjugado. A formação destes dienos foi estudada por Katz empregando carbenos de tungstênio e recebeu o nome de reação de metátese de eninos<sup>17</sup>. Nesta reação não ocorre a perda de um alceno e a reação processa-se com total economia de átomos<sup>18</sup>, ou seja, o número de átomos no material de partida é o mesmo no produto da reação, o que é ideal em síntese. O mecanismo para essa reação ainda não é bem definido, pois existem dois sítios eletronicamente diferentes para a complexação do metal-carbeno, que podem conduzir a reação por caminhos diferentes, como mostrado no Esquema 11.

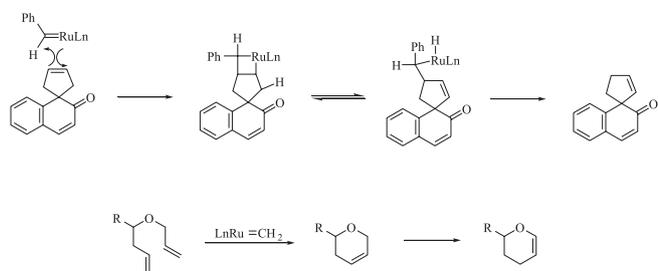


Esquema 11

Se a complexação inicial é feita com o alceno, caminho 1, inicia-se uma série de ciclo-adições e ciclo-reversões [2+2] produzindo, através do intermediário I, o dieno IV. Por outro lado, se a complexação ocorre na tripla ligação, dois intermediários metalociclobutano regioisoméricos (com orientações diferentes) II e III podem ser formados (caminhos 2 e 3). Ciclo-adições e ciclo-reversões [2+2] similares ao caminho 1 produzem os dienos IV e V. Estudos de RMN indicaram que o caminho 1 é favorecido quando o alceno é mono-substituído (R'=H). Alcenos gem-di-substituídos (R'≠H) reagem muito lentamente na metátese de eninos, com isso, a complexação na tripla ligação (geralmente R=H) é predominante, conduzindo a reação pelos caminhos 2 e/ou 3.

Em compostos contendo substituintes nitrogenados ou oxigenados na posição alílica ou homoalílica, o catalisador de Grubbs pode provocar a isomerização da dupla ligação formada através de transferência intramolecular de hidrogênio, como exemplificado no Esquema 12<sup>19,20</sup>.

Recentemente, os primeiros estudos teóricos visando a determinação de estrutura e as interações ligantes dos intermediários



Esquema 12

ruteno-ciclobutanos, e o estado de transição da etapa determinante de metátese foram publicados<sup>21</sup>.

## CATALISADORES

O número de sistemas catalíticos que iniciam<sup>22</sup> a reação de metátese é muito grande<sup>1,23</sup>. Os catalisadores podem ser obtidos através da combinação de sais de metais de transição ( $WCl_6$ ,  $MoCl_6$ ,  $ReCl_5$ , etc) com compostos organometálicos do tipo  $RAICl_2$ ,  $SnR_4$ . Os catalisadores homogêneos formados dessa combinação incluem  $WCl_6/EtOH/EtAlCl_2$ ,  $WCl_6/Et_2O/SnR_4$ ,  $MoCl_2(NO)_2(PR_3)_2/RAICl_2$  e  $ReCl_5/Al_2O_3$ . São compostos facilmente obtidos e de baixo custo, mas reações laterais como a isomerização da ligação dupla e posterior metátese além de polimerização, diminuem a seletividade dificultando sua aplicação em reações mais específicas.

O uso da metátese de olefinas na síntese orgânica é diretamente relacionado ao advento dos catalisadores do tipo metal-carbeno (Figura 2, destacando-se os mais utilizados), desenvolvidos pelos grupos de pesquisa de Schrock (Mo e W) e Grubbs (Ru).

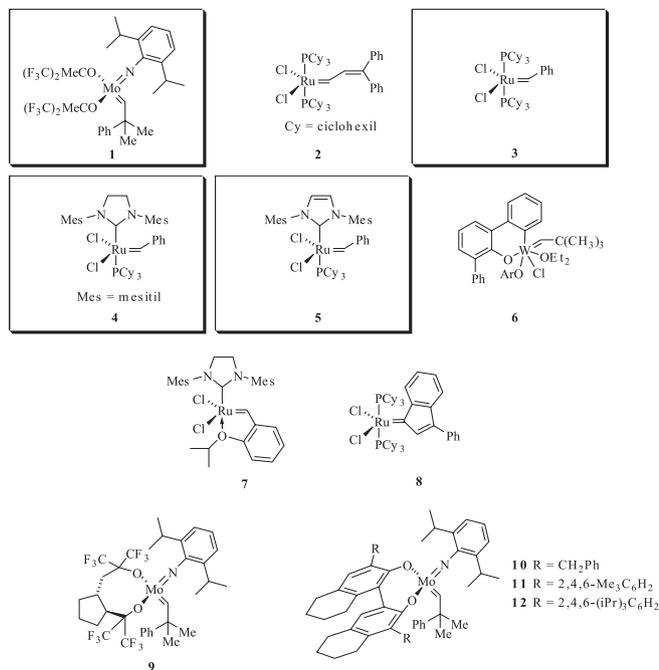
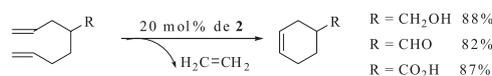


Figura 2. Catalisadores do tipo metal-carbeno

O catalisador de Schrock **1** foi desenvolvido nos anos 80 e possui a vantagem de ser altamente reativo frente a diversos substratos com diferentes variações estéricas e eletrônicas, sendo capaz de reagir com olefinas internas e terminais<sup>24</sup>. No entanto, mostra sensibilidade frente a grupos funcionais polares, umidade, oxigênio e

impurezas presentes no solvente, restringindo sua utilização a condições experimentais pouco convenientes.

Os catalisadores de Grubbs de primeira geração (**2** e **3**) são utilizados desde 1993, na síntese de compostos contendo grupos funcionais polares (Esquema 13)<sup>5</sup>.

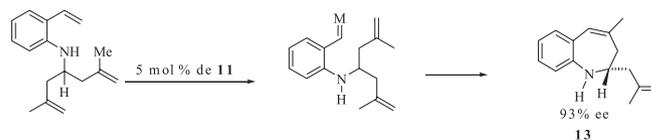


Esquema 13

O grau variável de tolerância a estes grupos funcionais fez com que novos substratos pudessem ser utilizados na metátese de olefinas, levando definitivamente esta reação, antes restrita à indústria, para a pesquisa acadêmica. Estes catalisadores de Grubbs são comerciais, mas relativamente fáceis de preparar, estáveis ao ar (podem ser pesados normalmente sem uso de “dry box”), mas apresentam menor reatividade que o catalisador de Schrock. Em 1999 foi lançada a segunda geração dos catalisadores de Grubbs (**4** e **5**), em que um dos ligantes triciclo-hexil-fosfinas foi trocado por um ligante *N*-heterocíclico<sup>25</sup>. Os compostos **4** e **5** são também tolerantes ao ar, água e exibem um aumento na reatividade quando comparados a **2** e **3**, sendo capazes de induzir a formação de cicloalcanos tetra-substituídos.

O catalisador de tungstênio **6** foi desenvolvido em 1992 mas possui pouca utilização na reação de metátese<sup>26</sup>. O complexo de rutênio **7** é um catalisador empregado em todas as variações da reação de metátese, mas especialmente em reações de CM utilizando olefinas impedidas estericamente ou diretamente funcionalizadas com grupos retiradores de elétrons<sup>27</sup>. O catalisador de Fürstner **8**<sup>28</sup> possui atividade comparada ao catalisador de Grubbs **3**. O catalisador de molibdênio **9**, quiral e enantiopuro, foi sintetizado em 1996<sup>29</sup>.

Os catalisadores **9-12** são empregados em reações de metátese enantiosseletiva de olefinas (ARCM; “asymmetric ring-closing metathesis: AROM; asymmetric ring-opening metathesis”). Através desta metodologia, abre-se a perspectiva da sua aplicação na síntese de uma vasta gama de moléculas, que podem ser preparadas em sua forma opticamente pura ou enriquecida. Um exemplo do emprego de ARCM é a preparação do composto **13** mostrado no Esquema 14<sup>30</sup>.

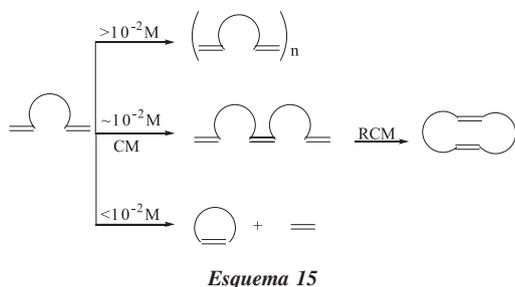


Esquema 14

Um problema aparente relacionado com a reação de metátese seria o alto custo dos catalisadores disponíveis no mercado. Os catalisadores de Grubbs **2** e **4** custam em torno de US\$ 50 e US\$ 200 por grama, respectivamente (ver: [www.materia-inc.com](http://www.materia-inc.com) e catálogo Aldrich, 2003-2004, pp. 185 e 965), enquanto que o de Schrock **1** gira em torno de US\$ 300 por grama (catálogo Strem Chemicals, 1999-2001, p. 135; [www.strem.com](http://www.strem.com)). Todavia, isso não deve ser um fator limitante, visto que são necessárias quantidades realmente catalíticas, permitindo ainda planejar a recuperação e a reciclagem dos seus resíduos. Geralmente, 5% molar da quantidade do substrato é suficiente, mas algumas vezes esta relação precisa ser elevada para 10-25%. A quantidade de catalisador necessária depende da velocidade da reação de metátese relativa a alguma reação paralela que possa destruir e/ou desativar o catalisador.

O procedimento experimental das reações de metátese com os catalisadores de Grubbs é bastante simples. Normalmente utiliza-se como solvente diclorometano (de preferência, seco e degasificado) ou benzeno à temperatura ambiente ou em refluxo, sob atmosfera de nitrogênio ou argônio a fim de diminuir a concentração de oxigênio (ligante competitivo). O catalisador é totalmente solúvel nestes solventes, e a reação de metátese processa-se em um meio homogêneo. Uma solução do substrato é adicionada sobre o catalisador dissolvido no solvente apropriado. Observa-se uma alteração na coloração da solução, passando de um vermelho muito escuro para preto alguns minutos após o início da reação, provavelmente devido à troca de ligantes do metal.

Tratando-se especificamente da reação de RCM, a concentração do substrato é um fator importante para seu sucesso. Soluções diluídas ( $\ll 10^{-2}$  M)<sup>31</sup> são essenciais para a obtenção de produtos cíclicos via reação intramolecular no lugar de dímeros, trímeros e polímeros por reação intermolecular (Esquema 15). Concentrações ao redor de  $10^{-2}$  M podem fornecer produtos formados através de reações competitivas de CM e RCM.



Recentemente, a reação de RCM foi realizada empregando microondas. Os resultados mostram que as reações se completam em minutos, e até poucos segundos, no lugar de horas à temperatura ambiente<sup>32</sup>.

Danishefsky *et al.*<sup>33</sup> registraram o efeito da temperatura e da concentração do substrato na relação dos produtos obtidos na reação de RCM para a preparação de intermediários, visando a síntese da epitolona-A **29** e do radicicol **30** (Esquema 30). As proporções entre o produto de RCM e um dímero macrocíclico (formado pela seqüência CM/RCM) foram variáveis de acordo com as condições utilizadas (Esquema 15).

## SUBSTRATOS E PRODUTOS OLEFÍNICOS

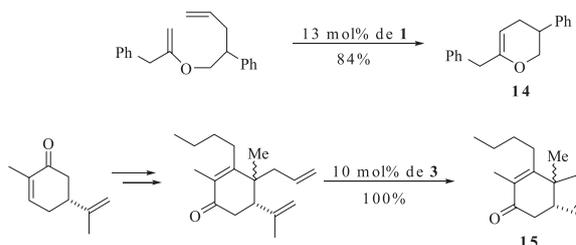
### Substratos olefínicos

De maneira geral, a seqüência de reatividade das duplas ligações frente à reação de RCM segue a seguinte ordem:  $RCH=CH_2 > RCR=CH_2 \approx RXC=CH_2 > RCH=CHR$ . Todavia, não devem ser analisados somente os substituintes das duplas ligações, mas a molécula como um todo. Efeitos conformacionais e grupos funcionais polares que interagem com o catalisador podem dificultar e até mesmo impedir a reação entre duplas ligações terminais mono-substituídas.

Estudos sistemáticos mostraram que a maioria dos substratos olefínicos são capazes de sofrer a reação de RCM<sup>34-36</sup>. Olefinas terminais mono-substituídas normalmente são muito reativas, exigindo condições suaves de reação e catalisadores menos ativos, como os complexos de Grubbs **2** e **3**. Olefinas mais substituídas podem requerer condições reacionais mais drásticas e/ou catalisadores mais ativos, como o complexo **1**.

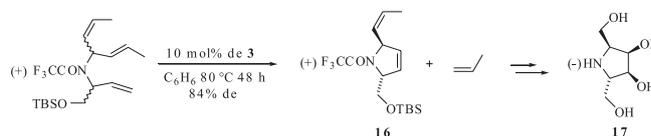
A ciclização de dienos com uma dupla ligação mono-substituída e outra ligação terminal di-substituída produz ciclo alcenos tri-

substituídos na presença do catalisador de Schrock **1**, como exemplificado na preparação do éter enólico **14**<sup>37</sup>. Por outro lado, o catalisador de Grubbs **3** foi utilizado com sucesso na síntese de sesquiterpenos do tipo pacifigorgianos **15** (Esquema 16)<sup>35</sup>.



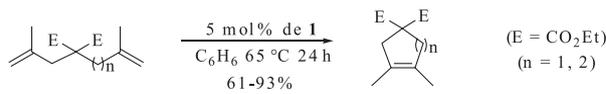
**Esquema 16**

A reação de RCM entre uma dupla ligação interna di-substituída e uma dupla ligação terminal mono-substituída pode ser realizada com o catalisador de Grubbs **4**. Neste tipo de reação ocorre perda de propeno, como pode ser observado no Esquema 17. Esta estratégia foi utilizada na preparação de **16**, um intermediário da síntese da pirrolidina poli-hidroxiada **17**, a qual é utilizada na terapia de diabetes, câncer e doenças virais<sup>38</sup>. Um outro exemplo de RCM entre uma dupla mono-substituída e uma dupla não terminal pode ser encontrado na síntese do radicicol **30** (Esquema 30).



**Esquema 17**

A síntese de olefinas cíclicas tetra-substituídas foi realizada com o emprego do catalisador de Schrock **1** (Esquema 18)<sup>34</sup>, reconhecidamente mais ativo que os catalisadores de Grubbs.



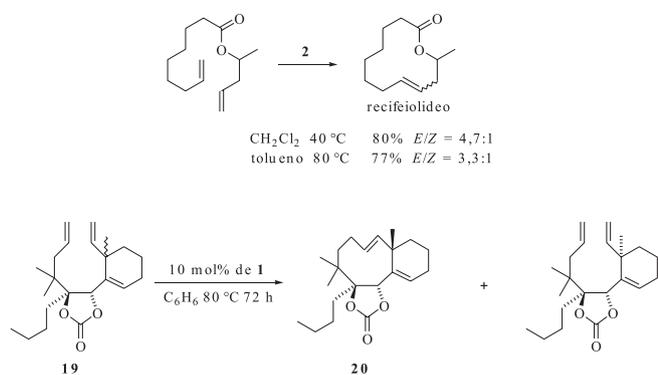
**Esquema 18**

### Produtos olefínicos

A reação de RCM para a preparação de macrocíclicos pode produzir misturas dos respectivos isômeros geométricos. A temperatura, o solvente, o catalisador e os substituintes presentes no substrato influenciam na seletividade do alceno formado. Para a síntese do recifeilido **18**, Fürstner<sup>39</sup> utilizou a reação de RCM para a preparação do macrolídeo. O uso do catalisador de Grubbs **2** forneceu bom rendimento químico, mas com relação *E/Z* apenas razoável, e dependente da temperatura empregada.

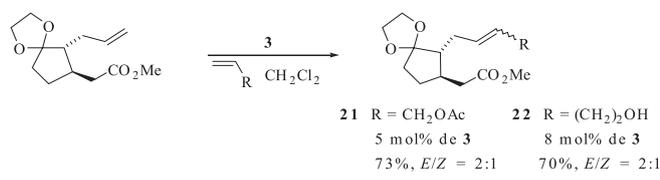
O *trans*-ciclo-octeno **20**, composto modelo para a síntese do taxol, foi obtido com 41% de rendimento (com ~ 80% de conversão) como um único isômero, além do outro diastereoisômero do substrato **19** (Esquema 19)<sup>40</sup>.

A reação de CM entre duas olefinas diferentes fornece potencialmente três novos tipos de alcenos, como já mostrado no Esquema 3. A seletividade da reação de metátese cruzada depende da eficiência destes acoplamentos. A minimização dos homo-dímeros é um fator crucial para a otimização da reação de CM. Além da quimio- e regioseletividade, o estereocontrol sobre a dupla ligação formada é outro importante fator a ser considerado. Na prepa-



Esquema 19

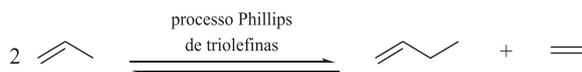
ração de **21** e **22**, derivados do ácido jasmônico<sup>41</sup>, um potente hormônio vegetal, misturas dos isômeros *E/Z* foram obtidas empregando o catalisador de Grubbs **3** na reação de metátese cruzada (Esquema 20).



Esquema 20

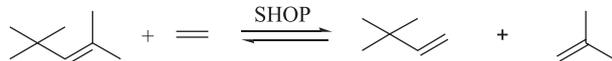
## APLICAÇÕES INDUSTRIAIS

A produção industrial de algumas olefinas é baseada no processo de metátese cruzada, empregando catalisadores heterogêneos de molibdênio. De 1966 a 1972, a Phillips Petroleum produziu etileno e 2-buteno a partir do propeno, em um trabalho conhecido como “processo Phillips de triolefinas”, mostrado no Esquema 21<sup>42</sup>.



Esquema 21

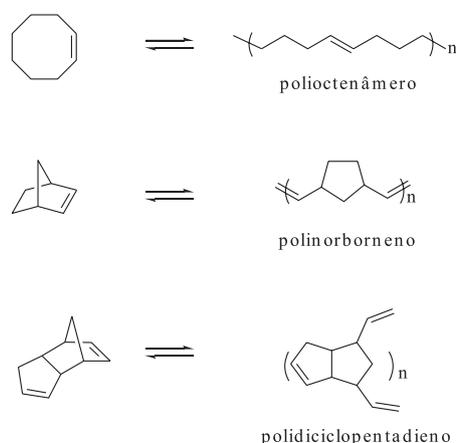
A reação de metátese cruzada também é a etapa chave no “Shell Higher Olefin Process” (SHOP), em que o isobutileno e o 3,3-dimetil-1-buteno (neo-hexeno) são produzidos a partir do etileno e do 2,4,4-trimetil-2-penteno (Esquema 22)<sup>43</sup>. O neo-hexeno é utilizado na indústria de perfumes.



Esquema 22

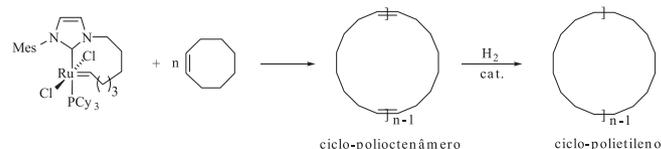
Muitos polímeros são derivados da reação de metátese de olefinas, pelo processo de abertura de anel seguido por polimerização (ROMP; “ring-opening metathesis polymerization”). Entre estes polímeros está o polioctenâmero que é empregado como elastômero, o polinorborneno utilizado em química ambiental como adsorvente de óleos e o polidiciclopentadieno (PDCP), material de elevada resistência utilizado em pára-choques de veículos (Esquema 23).

Recentemente, foi desenvolvida uma metodologia para a preparação de polímeros cíclicos pela seqüência ROMP<sup>44</sup>. A adição do *cis*-ciclo-octeno (monômero) ao complexo de rutênio cíclico



Esquema 23

resulta na formação do ciclo-polioctenâmero que, através de redução catalítica com hidrogênio, fornece o ciclo-polietileno (Esquema 24).



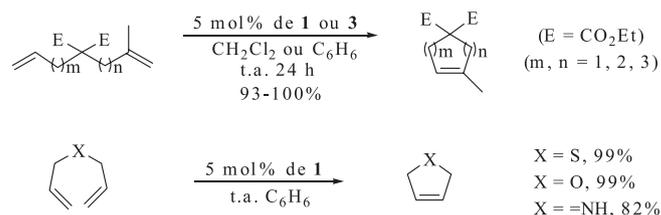
Esquema 24

## APLICAÇÕES EM SÍNTESE ORGÂNICA

Se, por um lado, os catalisadores desenvolvidos por Schrock e Grubbs ainda não possuem um papel de destaque no cenário industrial, por outro lado, deve-se a eles a oportunidade de empregar a metátese de olefinas na síntese orgânica. Nos últimos anos, das diversas formas de metátese, a de fechamento de anel é a versão que mais se destacou. Esta versão tem-se mostrado de maior utilidade para a construção de uma grande variedade de moléculas complexas, com funcionalidades múltiplas.

### Reações de fechamento de anel (RCM)

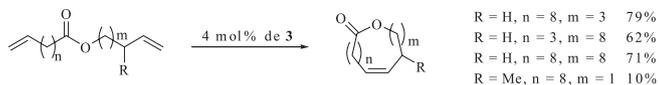
Estudos pioneiros demonstraram a viabilidade da reação RCM, nas preparações de anéis carbocíclicos e heterocíclicos de 5, 6, 7 e 8 membros (Esquema 25)<sup>34,45</sup>. O mais interessante nestes estudos é a preparação de anéis de 8 membros, já que existem poucas metodologias eficientes para construção destes carbociclos, além da preparação de olefinas tri e tetra-substituídas.



Esquema 25

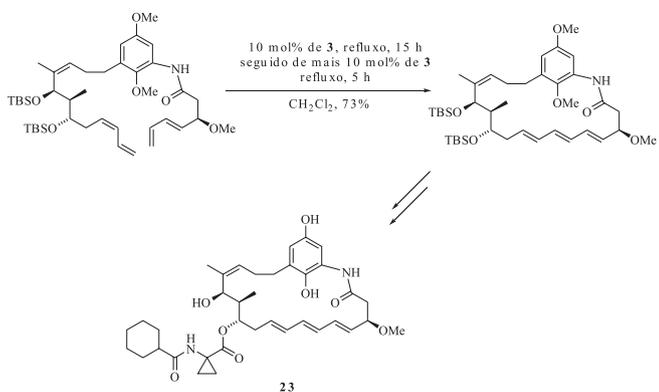
Anéis médios (de 8 a 12 membros) e macrocíclicos (mais que 12 membros) também são preparados pela reação de RCM. Fürstner e Langemann<sup>46</sup> investigaram a formação de macrolídeos (ésteres

macrocíclicos) utilizando complexos de rutênio (Esquema 26). Concluíram que lactonas de 14, 16 e 21 membros podem ser formadas com rendimentos entre 60 e 80%, o que é compatível com as outras metodologias. Quando o substituinte R é um grupo metílico, o rendimento diminui drasticamente devido, possivelmente, a efeitos conformacionais, onde o grupo metílico dificulta a aproximação das duplas ligações.



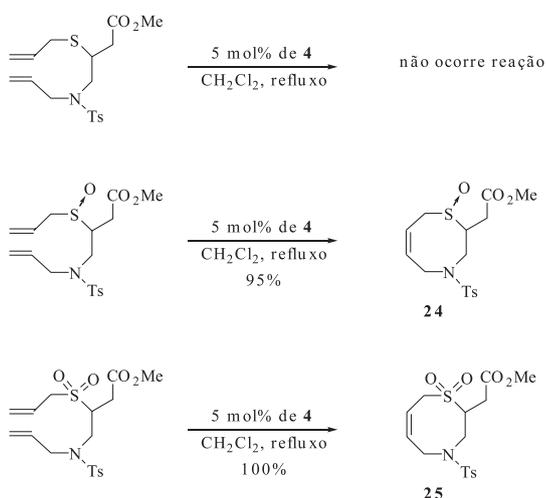
Esquema 26

Outros exemplos significativos de RCM são apresentados nos Esquemas a seguir: a citotrienina **23**, um potente agente indutor de apoptose (morte celular programada)<sup>47</sup>, foi sintetizada utilizando a reação de RCM para construção do macrociclo altamente funcionalizado (Esquema 27).



Esquema 27

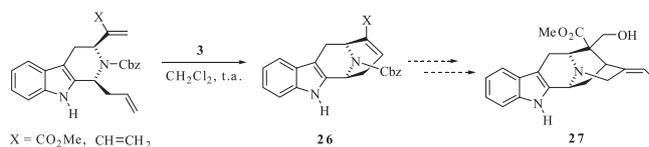
Compostos heterocíclicos contendo nitrogênio e enxofre (derivados do ácido 2-tiazocinil-acético) **24** e **25** possuem uma grande variedade de atividades biológicas tais como antimicrobiana, inibidores da aldose redutase e da agregação de plaquetas. Através da reação de RCM, eles foram sintetizados com excelente rendimento, como mostrado no Esquema 28<sup>48</sup>. Elevados estados de oxidação do enxofre (sulfonas, sulfóxidos, sulfonamidas) favorecem a reação de RCM com o catalisador de Grubbs **4**, que se mostrou inati-



Esquema 28

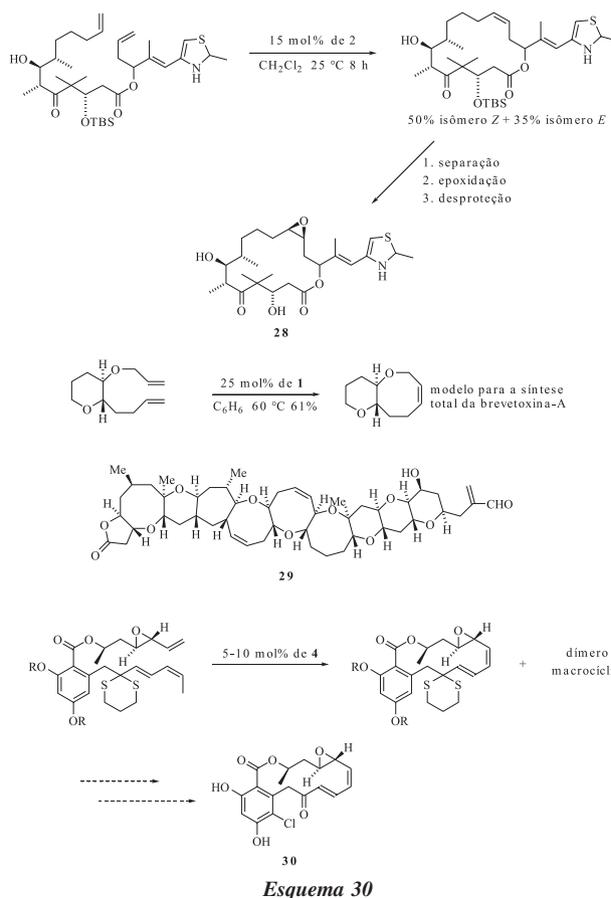
vo na presença de sulfetos. Com isso, é mostrado que a reação de RCM pode ser realizada na presença de grupos funcionais polares, desde que estes grupos estejam impossibilitados de coordenar-se com o catalisador. Neste exemplo, o átomo de nitrogênio está na forma de uma tosil-amina e o enxofre como sulfóxido ou sulfona.

A estrutura azabicyclo[3.3.1]nonano **26** é uma unidade chave para a síntese de diversos alcalóides da família *Sarpagina*. O esqueleto carbônico destes alcalóides foi sintetizado empregando-se a reação de RCM na preparação do anel de seis membros (Esquema 29)<sup>49</sup>. Esta estrutura pode ser convenientemente transformada no alcalóide akuamidina **27**.



Esquema 29

Na síntese dos produtos naturais epitolona-A **28**<sup>50</sup>, na preparação de sub-unidades de brevetoxina-A **29**<sup>51</sup> e do radicicol **30**<sup>33</sup> (Esquema 30) a reação de RCM foi empregada como etapa chave.

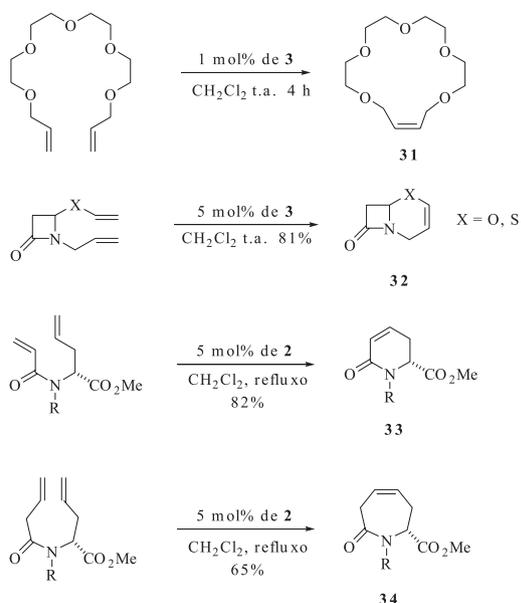


Esquema 30

Éteres de coroa **31**<sup>52</sup> e  $\beta$ -lactamas **32-34**<sup>53</sup>, compostos com grande utilidade em síntese orgânica, foram sintetizados através da reação de RCM, como mostrado no Esquema 31.

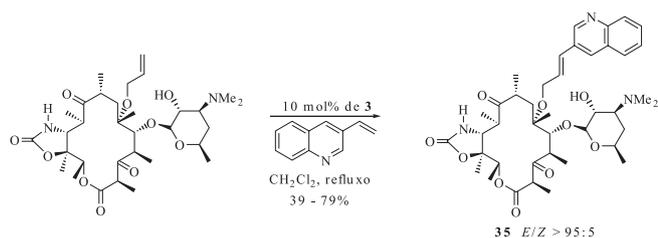
### Reações de metátese cruzada (CM)

A reação de metátese cruzada foi empregada com sucesso na síntese do derivado da eritromicina 6-O-substituído **35**, um com-



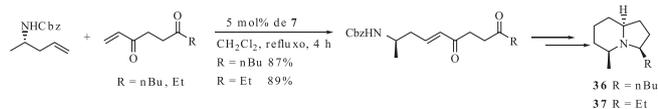
Esquema 31

posto macrolídeo com potencial atividade antibiótica<sup>54</sup>. Esta estratégia forneceu o produto de CM com excelente seletividade *E* utilizando o catalisador de Grubbs **3**, mas com rendimento de apenas 39%. Melhores resultados foram obtidos empregando-se excesso do macrociclo, que minimizou a formação de homo-dímeros, elevando o rendimento para 79% (Esquema 32).



Esquema 32

Os alcalóides **36** e **37** são indolizinas (compostos bicíclicos que possuem um átomo de nitrogênio na junção dos anéis de seis e cinco membros) e foram sintetizados empregando uma seqüência de reações de metátese cruzada seguida por uma dupla ciclização redutiva (Esquema 33)<sup>55</sup>. A (+)-monomorina **36** é um feromônio da formiga tropical *Monomorium pharaonis* L e a (3*R*, 5*S*, 9*S*)-3-etilmetil-indolizina **37** foi isolada do veneno da formiga *Solenopsis (Diplorhoptrum) conjurata*.



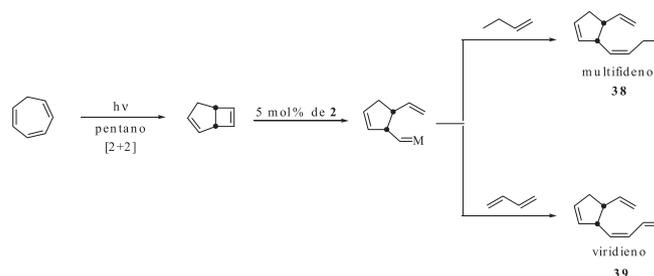
Esquema 33

### Reações de metátese em tandem

#### Processo ROM/CM

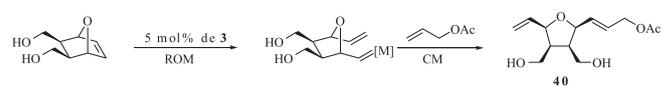
A combinação entre as reações de abertura de anel por metátese e metátese cruzada (ROM/CM em tandem; isto é, seqüência *in situ*) é uma excelente estratégia para a conversão de compostos bicíclicos substituídos de estereoquímica definida em compostos

monocíclicos também de estereoquímica definida. Multifideno **38** e viridieno **39** foram preparados a partir do cicloheptatrieno comercial em duas etapas (Esquema 34)<sup>56</sup>, empregando a metodologia ROM/CM. Estas moléculas são feromônios utilizados por algas marrons para sua fascinante forma de reprodução. Após a cicloadição [2+2] com luz ultravioleta, o biciclo[3.2.0]heptadieno-2,6 interage com catalisador **2** abrindo preferencialmente o anel mais tenso de quatro carbonos.



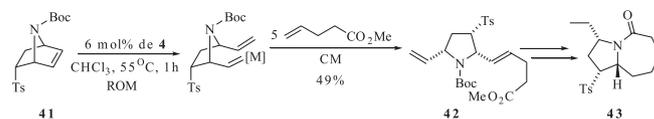
Esquema 34

Estruturas complexas como o diol **40** podem ser preparadas a partir de substratos simples através da seqüência ROM/CM. O composto **40** é usado como intermediário na síntese de furanos racêmicos altamente substituídos (Esquema 35)<sup>57</sup>.



Esquema 35

A seqüência ROM/CM foi utilizada na síntese do sistema pirrol-azepina **43**, estrutura presente em alcalóides do tipo lemizidina e stemona. Utilizando o 2-tosil-7-azonorborneno **41** como matéria prima, a seqüência ROM/CM forneceu o intermediário **42**, que foi transformado em **43** após seis etapas (Esquema 36)<sup>58</sup>. A presença do heteroátomo em **41** aumenta o grau de seletividade na reação de abertura do anel, devido à quelação do nitrogênio com o catalisador de Grubbs **4**.



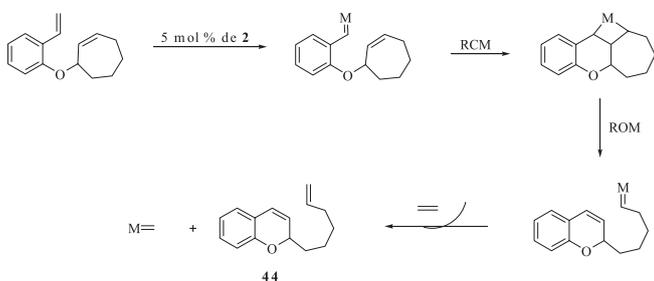
Esquema 36

#### Processo ROM/RCM

A reação de ROM também pode ser combinada com uma RCM, gerando uma seqüência tandem. Estas transformações obviamente devem ser realizadas sob alta diluição para evitar a formação de material polimérico e, assim, promover a reação intramolecular. Hoveyda e colaboradores<sup>23</sup> empregaram esta estratégia na síntese de cromenos **44** (Esquema 37), estruturas encontradas em produtos naturais, largamente empregados na indústria farmacêutica e com relevantes atividades biológicas. A seqüência RCM/ROM foi proposta pelos autores, porém também pode se imaginar chegar aos produtos **44** pela seqüência ROM/RCM.

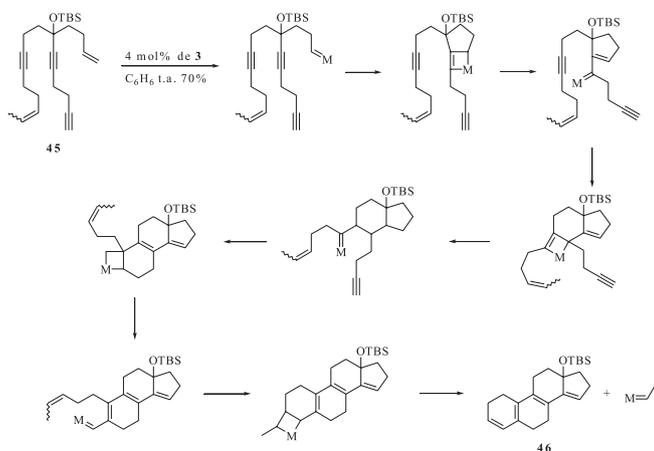
#### Processo RCM/RCM

A reação de metátese de eninos fornece dienos conjugados que podem sofrer *in situ* uma nova reação de RCM intramolecular. Pela



Esquema 37

combinação destas reações, uma variedade de complexas estruturas policíclicas pode ser preparada a partir de intermediários simples. O composto **46** é um ótimo exemplo, já que foi obtido como único produto e em bom rendimento a partir do substrato **45**, através de uma série de reações de metátese intramolecular utilizando o catalisador de Grubbs **3**, sem isolamento de intermediários (Esquema 38)<sup>59</sup>. Propusemos a seqüência das reações de RCM com base em mecanismos descritos na literatura<sup>60</sup>, sendo que os intermediários apresentados ainda não foram isolados. A presença de uma dupla ligação di-substituída é indispensável para direcionar a quimiosseletividade para a dupla ligação mono-substituída. Após a formação do primeiro intermediário metalociclobutano, a formação de todos os anéis segue as regras de Baldwin<sup>61</sup>.

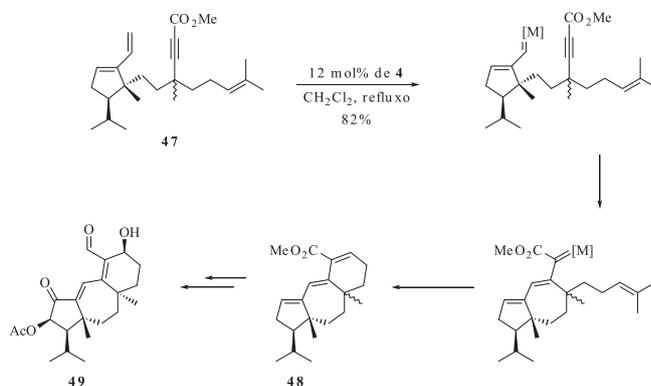


Esquema 38

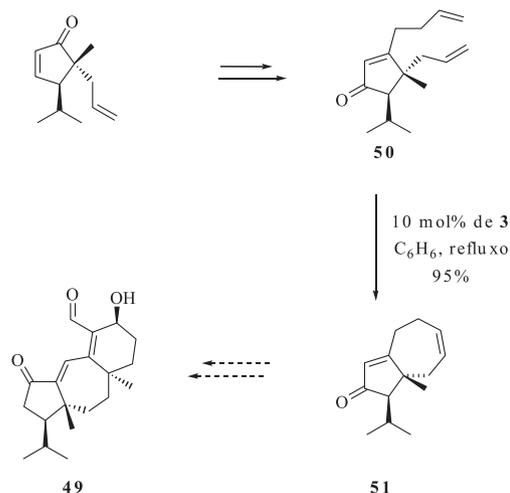
O produto natural guanacastepeno **49** é um diterpeno isolado de fungos encontrados na área de conservação Guanacaste, na Costa Rica. Este composto exibe uma vasta gama de atividades biológicas, entre as quais é capaz de induzir o desenvolvimento de agentes bactericidas. A síntese do intermediário **48** foi realizada através de uma seqüência tandem RCM de dieninos (Esquema 39)<sup>62</sup>. Novamente a estrutura do precursor **47** da reação de metátese foi planejada para direcionar a seqüência das reações, iniciada pelo grupo vinílico do dieno conjugado, mais reativo, que cicliza na ligação tripla 7-exo-dig<sup>61</sup> e, por fim, efetua uma reação de RCM com o grupo terminal isopropilideno liberando isobuteno como sub-produto. O grupo terminal isopropilideno, por sua vez, foi estrategicamente planejado em função do esqueleto carbônico de geranila ali presente facilitando, assim, sua síntese.

Uma nova metodologia para a síntese deste mesmo produto natural **49** foi proposta empregando a reação de RCM do precursor **50** para a construção do anel de sete membros do intermediário **51** (Esquema 40)<sup>63</sup>.

Em um excelente trabalho sobre a síntese orgânica dirigida para a diversidade estrutural ("diversity oriented synthesis")<sup>64</sup>, reações de metátese são etapas chave na demonstração do controle da

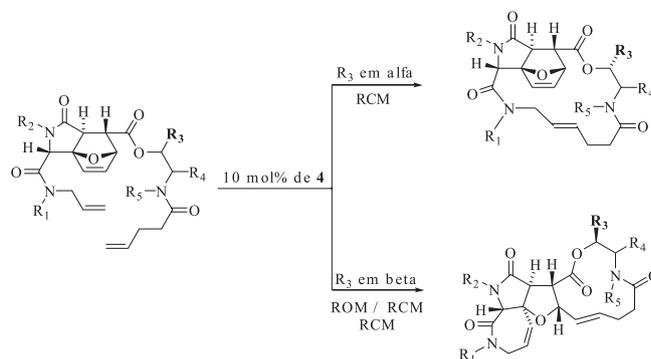


Esquema 39



Esquema 40

estereoquímica na orientação da reação, levando a distintos esqueletos carbônicos. O Esquema 41 exemplifica este controle estereoquímico, em que um centro estereogênico afastado pode modificar a seqüência de reações, levando a diferentes compostos altamente complexos e funcionalizados<sup>65</sup>. Quando o grupo  $R_3$  tem a estereoquímica alfa, acontece uma única RCM, envolvendo as duas ligações duplas isoladas. Por outro lado, quando o  $R_3$  é beta, ocorre uma seqüência de ROM do diidrofurano, e de duas RCM com as duplas ligações isoladas, respectivamente.

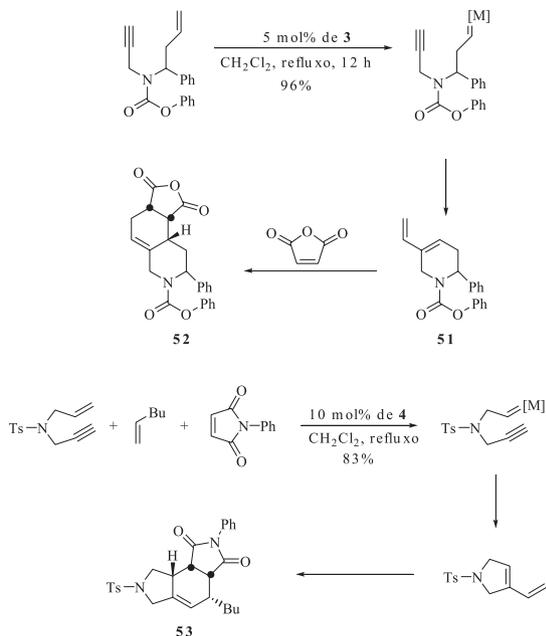


Esquema 41

### Reações de metátese em tandem com outras reações

O produto da reação de metátese de dieninos é um dieno conju-

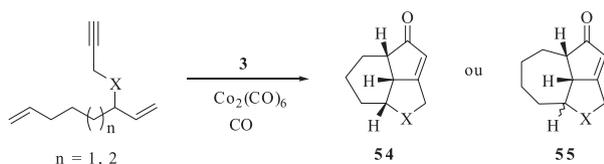
gado que, *in situ*, pode sofrer outros tipos de reações, como cicloadições [4+2], formando compostos policíclicos<sup>66</sup>. Esta estratégia sintética foi empregada na síntese de hexaidroisquinolinas, que são utilizadas como material de partida para a síntese de moléculas biologicamente ativas (Esquema 42)<sup>67</sup>. A formação de **52** ocorre em um processo “one pot”, onde não é necessário o isolamento de **51** para a posterior reação de Diels-Alder.



Esquema 42

Outra estratégia para a obtenção de compostos heterocíclicos consiste no emprego de uma seqüência de reações de metátese de enino/metátese cruzada e cicloadição [4+2]. O composto **53** foi preparado segundo esta seqüência, com excelente rendimento<sup>68</sup>.

A reação de RCM pode também ser acoplada, em um processo tandem, com uma reação de Pauson-Khand, constituindo um método eficiente para a construção de compostos tricíclicos, tais como **54** (sistema [6,5,5]) e **55** (sistema [7,5,5]) em uma única etapa, como mostrado no Esquema 43<sup>69</sup>.



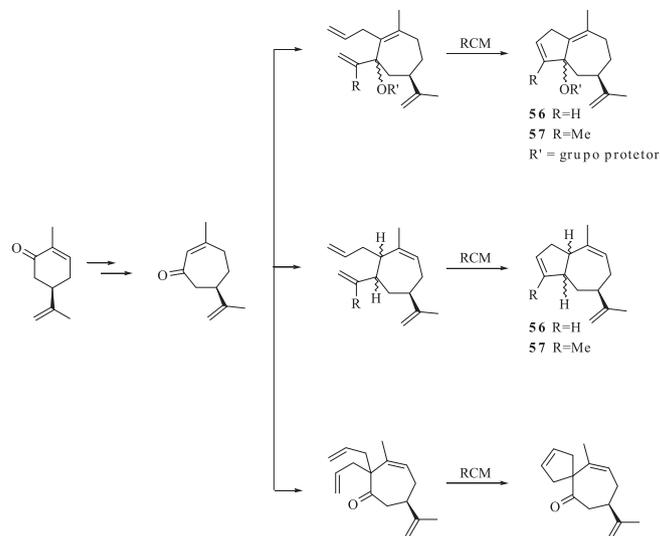
Esquema 43

### Reações de RCM em nosso laboratório

Em nosso laboratório<sup>70</sup> empregamos com sucesso a reação de RCM como etapa chave da reação de pentanelação (formação de anéis de cinco carbonos em anel já existente) para a síntese de sesquiterpenos peridroazulênicos do tipo nor-guaiano **56** e guaiano **57** (Esquema 44).

### CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Nos últimos quarenta anos, a reação de metátese de olefinas surgiu como uma potente ferramenta para a formação de ligações



Esquema 44

carbono-carbono. Os catalisadores desenvolvidos por Grubbs e Schrock, além de possibilitarem a aplicação desta reação na pesquisa acadêmica, permitem o desenvolvimento de novas estratégias sintéticas para a obtenção de estruturas complexas em um único passo e com alta economia de átomos. Os exemplos citados neste artigo de divulgação mostram a grande aplicabilidade das reações de metátese na síntese de compostos carbocíclicos e heterocíclicos, sendo uma possível solução para os muitos desafios que a síntese orgânica apresenta neste novo século. A perspectiva mais concreta é a constante descoberta de novos catalisadores cada vez mais ativos, eficientes e seletivos, e ainda estáveis, para executar reações cada vez mais exigentes, porém em condições experimentais simples. Uma bibliografia geral apresentada<sup>71-84</sup> inclui revisões pertinentes, que servem como base para conhecer melhor esta reação tão importante em química orgânica.

### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a FAPESP pelos auxílios à pesquisa e pelas bolsas de IC, pós-graduação e pós-doutorado; e CAPES e CNPq pelas bolsas de pós-graduação. Também agradecemos as seguintes firmas pelas doações de monoterpenos oriundos de óleos essenciais brasileiros: Dierberger SA, Dragoco SA e Firmenich SA.

### REFERÊNCIAS

- Ivin, K. J.; Mol, J. C.; *Olefin Metathesis and Polymerization*, Academic Press: New York, 1997.
- Schaverien, C. J.; Dewan, J. C.; Schrock, R. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2771.
- Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, J. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.
- Nguyen, S. T.; Johnson L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974.
- Nguyen, S. T.; Ziller, W.; Grubbs, R. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858.
- Baibich, M. I.; Gregório, J. R.; *Quim. Nova* **1993**, *16*, 120.
- Rouhi, A. M.; *Chem. Eng. News* 23/12/2002, 29, 34.
- Banks, R. L.; Bailey, G. C.; *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1964**, *3*, 170.
- Calderon, N.; Chen, H. Y.; *Tetrahedron Lett.* **1967**, *34*, 3327.
- Calderon, N.; Ofstead, E.; Ward, S. P.; Judy, W. A.; Scott, K. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4133.
- Clarck, A.; Cook, C.; *J. Catal.* **1969**, *15*, 420.
- Lewandos, G. S.; Pettit, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 7087.
- Chauvin, Y.; Herrison, J. L.; *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.

14. O termo "metal-carbeno" foi primeiramente sugerido por Chauvin e Herrison<sup>13</sup>. Todavia, "carbeno" diz respeito a um carbono com duas ligações e seis elétrons, o que não corresponde às estruturas encontradas na literatura. Talvez o uso da expressão "carbenóide" fosse mais apropriado. Ver: Cadot, C.; Dalko, P. I.; Cossy, J.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1839.
15. Katz, T. J.; McGinnis, J.; Hurwitz, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 605.
16. Katz, T. J.; Lee, S. J.; Acton, N.; *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4247.
17. Katz, T. J.; Sivavec, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 737.
18. Trost, B. M.; *Science* **1991**, *254*, 1471; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 259.
19. Kotha, S.; Mandal, K.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1391.
20. Schmidt, B.; *Chem. Commun.* **2004**, 742.
21. Suresh, C. H.; Koga, N.; *Organometallics* **2004**, *23*, 76.
22. Alguns pesquisadores nomeiam estes complexos de pré-catalisadores porque o mecanismo sugere que a sua primeira troca com um alceno leva à formação do catalisador efetivo  $[M]=CH_2$  derivado deste alceno. Também é importante frisar que estes (pré)-catalisadores efetuam outras reações inclusive radicalares; veja Schmidt, B.; Pohler, M.; Costisella, B.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1421.
23. Hoveyda, A. H.; Gillingham, D. G.; van Veldhuizen, J. J.; Kataoka, O.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 8.
24. Schrock, R. R.; Rocklage, S.; Wengrovius, J.; Rupprecht, G.; Fellmann, J.; *J. Mol. Catal.* **1980**, *8*, 73.
25. Scholl, M.; Ding, M.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.
26. Couturier, J. L.; Paillet, C.; Leconte, M.; Basset, J. M.; Weiss, K.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, *31*, 2039.
27. Love, J. A.; Morgan, J. P.; Trnka, T. M.; Grubbs, R. H.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4035.
28. Fürstner, A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *34*, 3013.
29. Fujimura, O.; de la Mata, F. J.; Grubbs, R. H.; *Organometallics* **1996**, *15*, 1780.
30. Dolman, S. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4899.
31. Ivin, J. K.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1998**, *133*, 1.
32. Garbacia, S.; Desai, B.; Lavastre, O.; Kappe, C. O.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9136.
33. Yamamoto, K.; Biswas, K.; Gaul, C.; Danishefsky, S. J.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3297.
34. Kirkland, T.; Grubbs, R. H.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7310.
35. Srikrishna, A.; Dethe, D. H.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7817.
36. Chao, W.; Weinreb, S. M.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2505.
37. Fu, G. C.; Grubbs, R. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426.
38. Huwe, C. M.; Blechert, S.; *Synthesis* **1997**, 61.
39. Fürstner, A.; Langemann, K.; *Synthesis* **1997**, 792.
40. Bourgeois, D.; Pancrazi, A.; Ricard, L.; Prunet, J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 726.
41. Brümmer, O.; Rückert, A.; Blechert, S.; *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 441.
42. Phillips Petroleum Company; *Hydrocarbon Process* **1967**, *46*, 232.
43. Banks, R. L.; *Heterogeneous Catalysis* **1983**, 403.
44. Bielawski, C. W.; Benitez, D. Grubbs, R. H.; *Science* **2002**, *297*, 2041.
45. Grubbs, R. H.; Chang, S.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413.
46. Fürstner, A.; Langemann, K.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942.
47. Evans, G.; Schaus, J. V.; Panek, J. S.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 525.
48. Bates, D. K.; Li, X.; Jog, P. V.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2750.
49. Neipp, C. E.; Martin, S. F.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8867.
50. Yang, Z.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Nicolau, K. C.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 1567.
51. Clark, J. S.; Kettle, J. G.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 127.
52. König, B.; Horn, C.; *Synlett* **1996**, 1013.
53. Rutjes, F. P. J. T.; Schoemaker, H. E.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 677.
54. Hsu, M. C.; Junia, A. J.; Haight, A. R.; Zhang, W.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3907.
55. Randl, S.; Blechert, S.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8879.
56. Müller, D. G.; Boland, W.; Mamer, F. S.; Gassman, G.; *Naturwissenschaften* **1982**, *69*, 501.
57. Schneider, M. F.; Lucas, N.; Velder, J.; Blechert, S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 411.
58. Weeresakere, G. M.; Liu, Z.; Rainier, J. D.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1625.
59. Codesido, E. M.; Castedo, L.; Granja, J. R.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 277.
60. Kim, S.-H.; Zvercher, W. J.; Bowden, N. S.; Grubbs, R. H.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1073.
61. Smith, M. B.; *Organic Synthesis*, 2<sup>a</sup> ed., McGraw-Hill, 2002, p. 517.
62. Boyer, F.-D.; Hanna, I.; Ricard, L.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1817.
63. Mehta, G.; Umarye, J. D.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1063.
64. Spring, D. R.; *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3867.
65. Sello, J. K.; Andreana, P. R.; Lee, D.; Schreiber, S. L.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4125.
66. Brocksom, T. J.; Nakamura, J.; Ferreira, M. L.; Brocksom, U.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 597.
67. Katritzky, A. R.; Nair, S. K.; Khokhlova, T.; Akhmedov, N. G.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5724.
68. Lee, H.-Y.; Kim, H. Y.; Tae, H. Kim, B. G.; Lee, J.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3439.
69. Rosillo, M.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J.; *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1450.
70. Frederico, D.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9289.
71. Grubbs, R. H.; Pine, S. H. Em *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., eds.; Pergamon Press, 1991, vol. 5, cap. 9.3, p. 1115.
72. Schuster, M.; Blechert, S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2036.
73. Armstrong, S. K.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 371.
74. Randall, M. L.; Snapper, M. L.; *The Strem Chemiker*, 1998, vol. XVII, nº 1.
75. Grubbs, R. H.; Chang, S.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413.
76. Maier, M. E.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073.
77. Trnka, T. M.; Grubbs, R. H.; *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18.
78. Prunet, J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2826.
79. Poulsen, C. S.; Madsen, R.; *Synthesis* **2003**, 1.
80. Grubbs, R. H. ed., *Handbook of Metathesis*, em 3 volumes, Wiley-VCH, 2003.
81. Grubbs, R. H., "Ruthenium", em *Chem. Eng. News*, número especial, 08/09/03, festejando 80 anos da revista com uma edição sobre os elementos.
82. Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; *Classics in Total Synthesis II*, Wiley-VCH, Weinheim, 2003, p. 163.
83. Diver, S. T.; Giessert, A. J.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317.
84. Schrock, R. R.; *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2004**, *213*, 21.