

# Desarrollo del método de metátesis en síntesis orgánica

*Gustavo García de la Mora,\* Karina Herrera-Guzmán,\*  
Ivonne Grillasca-Rangel\* y Alejandrina Acosta-Huerta\**

Hace apenas tres años, dentro de la comunidad del Departamento de Química Orgánica de nuestra Facultad, comentábamos que muy pronto el Profesor Robert H. Grubbs del California Institute of Technology USA, ganaría el premio Nobel de Química debido a la gran utilidad que tienen sus catalizadores en la síntesis de compuestos orgánicos de alta complejidad y por la alternativa que proporcionaban en una gran cantidad de reacciones de utilidad industrial. Quizás el principal obstáculo era la edad (60 años en ese tiempo).

En octubre de 2005 se anunció que R. H. Grubbs compartiría el premio Nobel de Química con el Profesor R. R. Schrock del Massachusetts Institute of Technology USA, y el Dr. Y. Chauvin del Institut Français du Pétrole France, por su contribución en el “Desarrollo del Método de Metátesis en Síntesis Orgánica”.

A continuación haremos una pequeña revisión del porqué se otorgó este Premio Nobel.

La palabra metátesis viene del griego  $\mu\epsilon\tau\alpha$  (en otro lugar) y  $\theta\epsilon\sigma\iota\varsigma$  (colocación), en química se entiende como el intercambio de una parte de una molécula con otra en forma intermolecular o con la misma molécula en una forma intramolecular.

La más común de las metátesis es la de olefinas, las cuales en presencia de ciertos compuestos con metales de transición, incluyendo a varios carbenos metálicos, llevan a cabo un intercambio de grupos alrededor de los dobles enlaces y que resulta en varias consecuencias:

- Intercambio de grupos entre dos olefinas acíclicas, “cross metathesis” (**CM**).
- Cierre de anillos grandes, “ring-closing metathesis” (**RCM**).
- Formación de dienos a partir de olefinas cíclicas con acíclicas, “ring-opening cross metathesis” (**ROCM**).

- Polimerización de olefinas cíclicas, “ring-opening metathesis polymerization” (**ROMP**).
- Polimerización de dienos acíclicos, “acyclic diene metathesis polymerization” (**ADMEP**).
- Metátesis entre un alqueno y un alquino, “ene metathesis” (**EYM**).

En el esquema I se ejemplifica cada uno de los tipos de reacciones de metátesis.

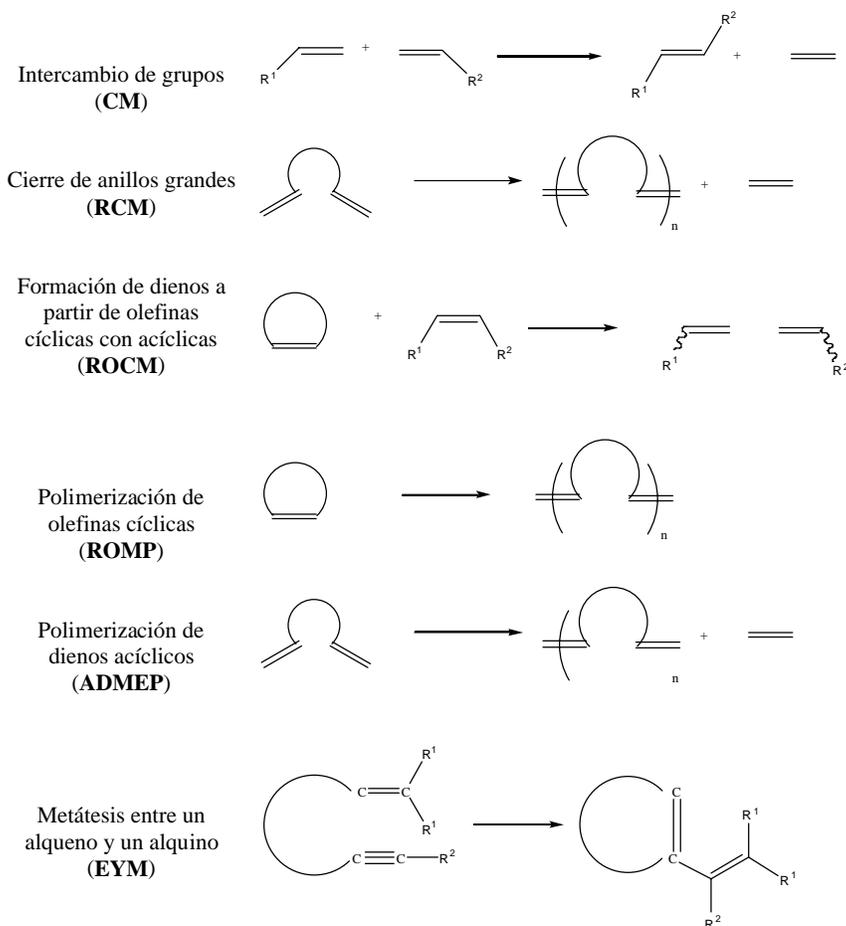
Antes del descubrimiento de todos estos tipos de metátesis, en 1956 se observó, por primera vez, que cuando se pasaba una corriente de propileno a través de un catalizador de óxido de molibdeno soportado sobre alúmina, se obtenía como gas de salida, una mezcla de propileno, eteno y 1-buteno además del polímero deseado. Así también, cuando el gas alimentado fue ciclopenteno, se obtuvo un polímero insaturado lineal (Eleuterio, 1960). Todo empezó en el área industrial, primero en el departamento de petroquímicos de DuPont y posteriormente en Standard Oil Co., Phillips Petroleum y finalmente en Goodyear Tire & Rubber, cuando G. Natta (1966) y Nissin Calderón (1967) entre otros, trataron de explicar qué estaba pasando con estas olefinas, que daban productos que no eran característicos de ellas.

Después de proponer varios mecanismos, los cuales no explicaban completamente los productos de las reacciones conocidas hasta ese momento, Yves Chauvin (Hérisson, 1971) también del área industrial, sugirió que la metátesis de la olefina está iniciada por un carbeno metálico que reacciona con ésta para formar un intermediario metalociclobutano que posteriormente se rompe para formar una nueva olefina y un nuevo carbeno metálico. El esquema II muestra en una forma modificada el mecanismo sugerido por Chauvin y fue esta publicación la que esencialmente lo hizo merecedor de compartir el premio Nobel de 2005.

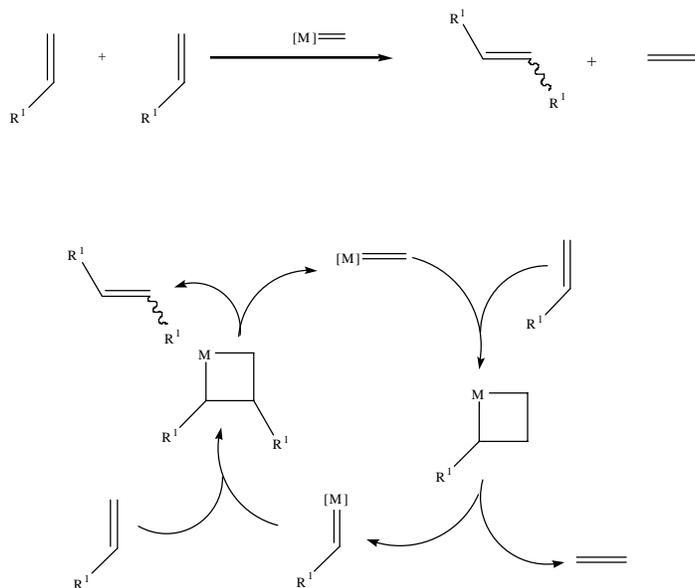
No debemos dejar de mencionar la contribución del profesor Thomas J. Katz (1975 y 1976) a la prueba del mecanismo y que fue el catalizador en el desarrollo de las reacciones de metátesis. Las investigaciones de Katz en la Universidad de Columbia (New York) probaron sin duda el mecanismo de la metá-

\* Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química UNAM.

Correo electrónico: garciadm@servidor.unam.mx



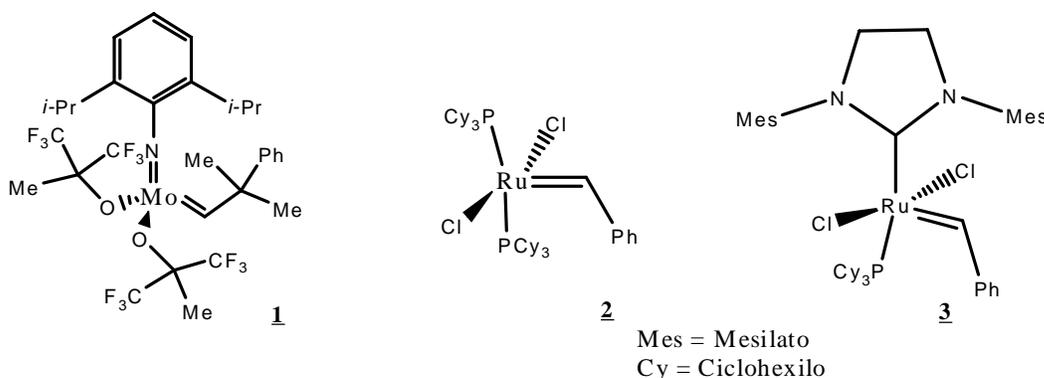
Esquema I.



Esquema II.

tesis de olefinas, incluso prediciendo la relación de productos en reacciones **ROCM**, las reacciones **ROMP** y el mecanismo de metátesis de acetileno. Recuerdo en 1973 a James McGinnis (quien, por cierto, me enseñó algunos trucos de golf) con sus insomnios pensando cómo probar el mecanismo de las reacciones. Cabe mencionar que ellos siempre proponen a los metal-carbenos como *iniciadores* de las metátesis y no como catalizadores, puesto que nunca se recupera el reactivo inicial, no obstante el término de catalizadores fue el que finalmente predominó. Desafortunadamente todo el trabajo de Katz no fue suficiente para que lo consideraran al premio Nobel.

Una vez establecido el mecanismo, fue relativamente fácil encontrar aplicaciones de este maravilloso proceso. Primeramente era necesario obtener los catalizadores de una manera fácil, o más conveniente tenerlos disponibles comercialmente. En el esquema III se muestran los tres catalizadores más usados



Esquema III.

y que son comercialmente disponibles. El primero (1) desarrollado por Schrock (1990) tiene una alta actividad con una gran variedad de alquenos y es especialmente útil para la formación de sistemas estéricamente impedidos. [Para una revisión extensa Schrock (2003, 1998, 1999)]. La sensibilidad de este catalizador al oxígeno, humedad y a algunos grupos funcionales próticos representa cierta debilidad en su uso. Robert R. Grubbs (Schwab, 1995) y su grupo introdujeron el catalizador **2** con base en Rutenio, el cual es más “robusto” o resistente a un mayor número de grupos funcionales y de condiciones de reacción aun cuando es menos reactivo que **1** pero más barato. Posteriormente, la “segunda generación” de catalizadores de Grubbs **3** fue introducido (Scholl 1999) siendo este último, además de “robusto”, casi tan activo como **1**.

### Aplicaciones

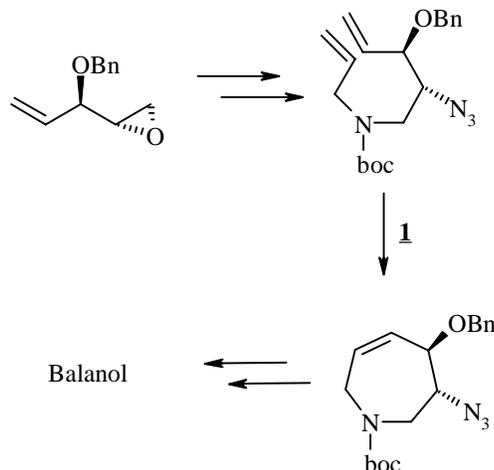
Las primeras aplicaciones de los catalizadores fueron dirigidas a productos con interés comercial. Así en el campo de los polímeros, es actualmente posible utilizar catalizadores de Grubbs modificados para hacer reacciones **ROCM** y **ROMP** para obtener nuevos polímeros en altos rendimientos (Chatterjee, 1999), en condiciones no especiales (Austin, 2002); es decir, con atmósfera de oxígeno y cierta humedad, (Robson, 1999; Choi, 2003) e incluso se ha podido sintetizar el tan deseado ciclopoliétileno (Bielawski 2001, 2002).

Una de las muchas maravillas de las reacciones de metátesis y su aplicación en la síntesis orgánica, es la obtención con gran facilidad y en altos rendimientos de compuestos cíclicos, la mayoría de ellos con alta complejidad estructural e interés farmacéu-

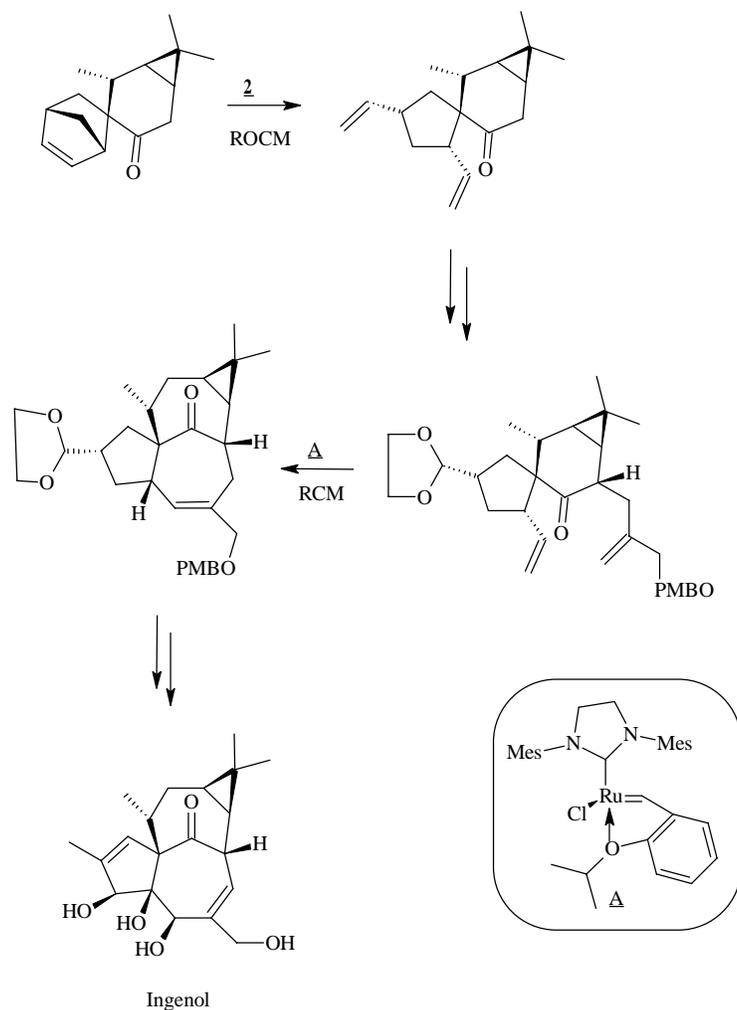
tico. Como ejemplo de una reacción **RCM** es la descrita por Fürstner (2000) para obtener el Balanol (un inhibidor de la *protein kinasa C* PKC) a partir de un dieno que es relativamente fácil de sintetizar, el compuesto cíclico se obtuvo en 94% de rendimiento en 30 minutos (esquema IV).

La síntesis de Ingenol, un agente con propiedades antileucémicas y anti HIV, se caracteriza por hacer uso de una reacción **ROCM** y una reacción **RCM** con el catalizador de Grubbs **2** y el catalizador modificado **3**. Estas reacciones permiten la síntesis de la estructura de alta complejidad, (esquema V).

Un ejemplo que muestra la gran versatilidad de las metátesis se encuentra en la síntesis del agente anti tumores llamado Mucocina (Evans, 2003), que es especialmente efectivo en cáncer de pulmón y en cáncer pancreático. En esta síntesis se utiliza una reacción **RCM** para formar el doble enlace de la



Esquema IV.



Esquema V.

molécula a través de dos grandes fragmentos unidos con un puente de silicio; la reacción procede limpiamente en un 83% de rendimiento usando el catalizador de Grubbs **2** (esquema VI).

Si hablamos de moléculas espectaculares, la Ciguatoxina CTX3C es una de ellas; este policíclico iconstituido por 13 anillos etéreos de 5, 6, 7, 8 y 9 miembros! es un metabolito de las toxinas del alga denominada “marea roja”, azote de varios océanos incluyendo algunos de México. Sus propiedades tóxicas son muy interesantes, pero su estudio requiere de mayores cantidades de las que se pueden aislar del alga, por lo que su síntesis ha sido un gran reto para muchos grupos de investigación. El grupo de Hiram (Inoue, 2002) enfrentó este reto y en su estrategia de síntesis dejó casi hasta el final la reac-

ción de metátesis **RCM** con el catalizador **2** de Grubbs; la reacción procede en un rendimiento asombroso de 90% para formar el anillo de nueve miembros (esquema VII).

La formación de macrociclos siempre ha representado un problema para su síntesis, debido a que se tiene que hacer la ciclización en soluciones muy diluidas para evitar las reacciones intermoleculares, sobre todo al formar lactosas o lactamas. Este problema se ha solucionado en gran parte por medio de reacciones **RCM**. Compuestos con interés en perfumería como la Muscona y la Civetona se han sintetizado por medio de la mencionada metátesis (ver Fürstner 1999); sin embargo, un ejemplo bastante más complejo fue la síntesis del antimicótico denominado Sch 38516. El dieno requerido fue tratado con el catalizador de molibdeno de Schrock **1**, para obtener en 90% de rendimiento la lactama deseada (esquema VIII).

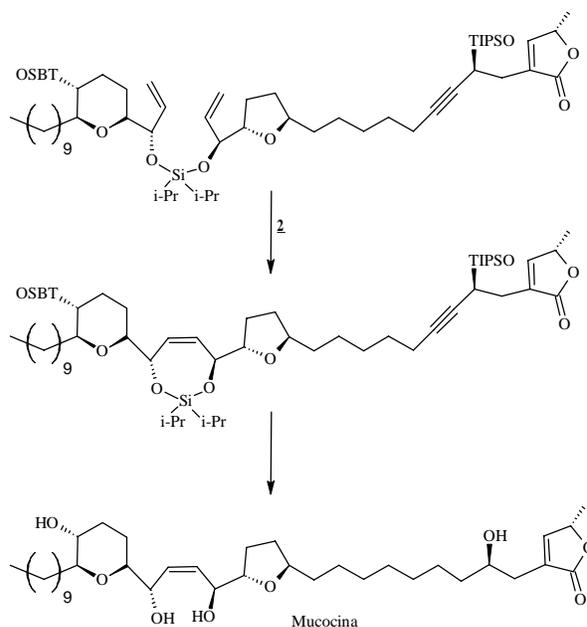
Finalmente en el esquema IX se muestra otra de las síntesis de una estructura espectacular, el glicolípido macrocíclico llamado Woodrosina I. El oligosacárido precursor (Fürstner, 2002), fue exitosamente cerrado en una **RCM** con el catalizador modificado **B** de la primera generación de Grubbs en un 94% de rendimiento.

En conclusión, esto es sólo una muestra de la utilidad de estos catalizadores revolucionarios para estas reacciones importantes. Existen cientos de ejemplos más y se puede asegurar que no aparece un solo número de una revista periódica importante en la que no se publique un artículo haciendo uso de estos iniciadores-catalizadores, debido principalmente a los altos rendimientos y las condiciones de suavidad de las reacciones. Pronto estará en el mercado un fármaco sintético que haga uso de estos métodos; entonces el precio de los catalizadores será mucho menor y seguramente se sintetizarán otros aún más eficientes. ■

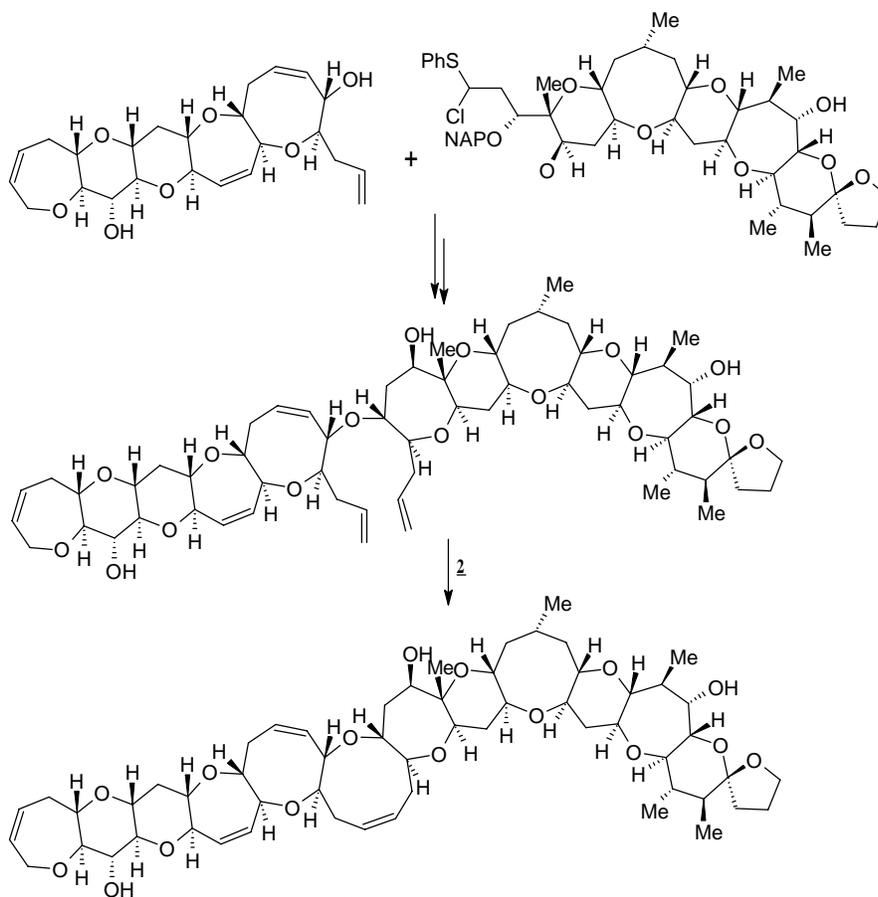
## Referencias

- Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 1172-1173, 2002.
- Bielawski, C.; Grubbs, R. H. *Macromolecules*, **34**, 8838-8840, 2001.
- Bielawski, C. W.; Benitez, D.; Grubbs, R. H. *Science*, **297**, 2041-2044, 2002.
- Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.*, **1**, 1751-1753, 1999.
- Choi, T.-L.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **42**, 1743-1746, 2003.

- Ding, S., Grubbs, R. H., Lee, C.W., Scholl M., *Org. Lett.*, **1**, 953-956, 1999.  
 Eleuterio, H. S., *Ger. Pat.* 1072811, 1960.  
 Evans, P. A., Cui, J., Gharpure, S. J., Polosukhin, A., Zhang, H.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 14702-14703, 2003.  
 Fürstner, A., Siedel, G., Kindler, N., *Tetrahedron*, **55**, 8215-8230, 1999.  
 Fürstner, A., Thiel, O. R., *J. Org. Chem.*, **65**, 1738-1742, 2000.  
 Fürstner, A., Jeanjean, F., Razon, P., *Angew. Chem.* **114**, 2203-2206, 2002; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 2097-2101, 2002.  
 Hérisson, J. L., and Chauvin, Y. *Macromol. Chem.*, **14**, 161, 1971.  
 Inoue, M., Uehara, H., Maruyama, M., Hiramama, M., *Org. Lett.* **4**, 4551-4554, 2002.  
 Katz, T. J., McGinnis, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1592-1594, 1975.  
 Katz, T. J., Hurwitz, S., McGinnis, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 605-606, 1976.

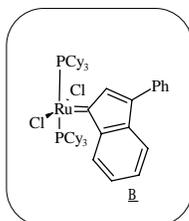
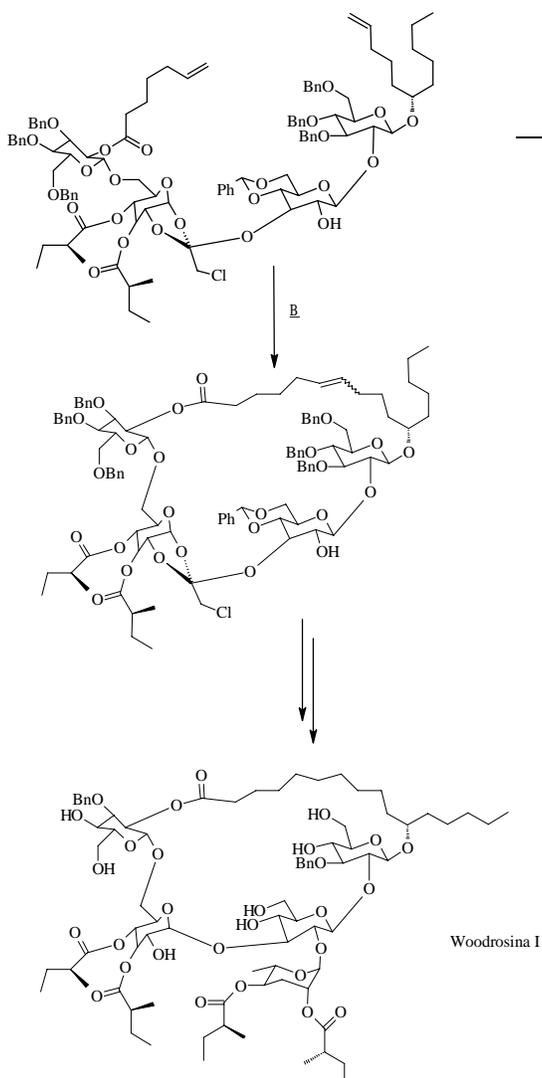
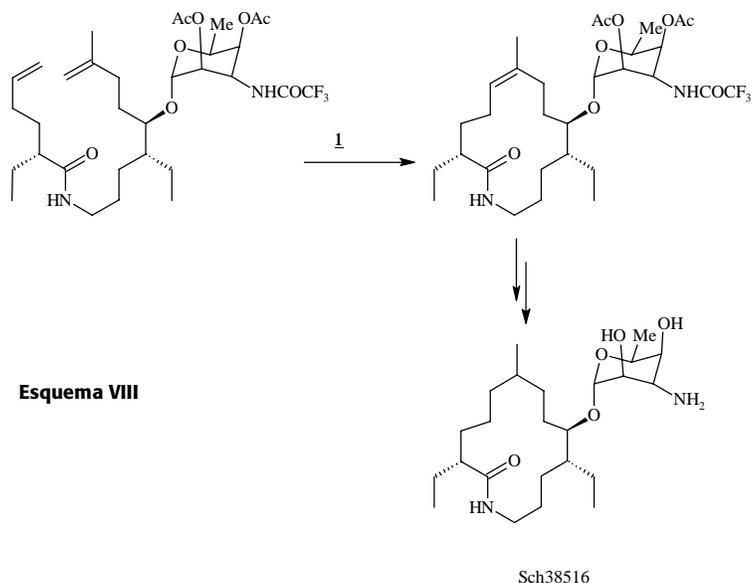


Esquema VI.



Esquema VII.

Ciguatoxina



- Katz, T. J., Altus, C., McGinnis, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 606-608, 1976.
- Katz, T. J., Acton, N., Lee, S. J., *Tetrahedron Lett.*, **17**, 4247-4250, 1976.
- Katz, T. J., Acton, N., *Tetrahedron Lett.*, **17**, 4251-4254, 1976.
- Katz, T. J., Lee, S. J., McGinnis, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7818-7819, 1976.
- Natta, G., Dall'Asta, G., Bassi, I. W., and Carella, G., *Makrol. Chem.*, **91**, 87, 1966. Nickel, A., Maruyama, T., Tang, H., Murphy, P. D., Greene, B., Yusuff, N., Wood, J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 16300-16301, 2004.
- Robson, D. A., Gibson, V. C., Davies, R. G., North, M., *Macromolecules*, **32**, 6371, 1999.
- Schrock, R. R., Bazan, G. C., DiMare, M., Murdzek, J. S., O'Regan, M., Robbins, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 3875-3886, 1990.
- Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *Angew. Chem.*, **115**, 4740-4782, 2003; *Angew. Chem. Int. Ed.* **42**, 4592-4633, 2003.
- Schrock, R. R., *Tetrahedron*, **55**, 8141-8153, 1999.
- Schrock, R. R., *Top. Organomet. Chem.*, **1**, 1-36, 1998.
- Xu, Z., Johnson, C. W., Salman, S. S., Hoveyda, A. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **11**, 10 926-10927, 1996.

**Esquema IX.**