

# Metátese em Síntese Orgânica e o Prêmio Nobel de Química de 2005: do Plástico à Indústria Farmacêutica

Vitor F. Ferreira e Fernando de C. da Silva

O Prêmio Nobel de Química de 2005 foi outorgado aos desenvolvedores do método de metátese em Química Orgânica. Este artigo relata de forma breve a descoberta do método de metátese e algumas de suas aplicações, que permitiram o desenvolvimento de novos medicamentos e substâncias biologicamente ativas, polímeros e preparação de novos materiais em escala industrial, de forma ambientalmente mais recomendável.

► metátese, Prêmio Nobel, catálise, síntese orgânica ◀

Recebido em 28/10/05, aceito em 14/11/05

3

A Real Academia Sueca de Ciências concedeu o Prêmio Nobel de Química de 2005 a três pesquisadores consagrados no estudo de métodos sintéticos, que conseguiram transformar a metátese em uma das reações mais relevantes da Química. A Academia decidiu premiar o químico francês Yves Chauvin (Instituto Francês do Petróleo) e os químicos norte-americanos Robert H. Grubbs (Instituto de Tecnologia da Califórnia) e Richard R. Schrock (Instituto de Tecnologia de Massachusetts) pelo “desenvolvimento do método de metátese em Química Orgânica”.

A palavra metátese é derivada do grego *meta* (mudança) e *tithemi* (lugar). Em Química, ela se refere ao intercâmbio de átomos entre duas moléculas, catalisado por metal de transição, mais especificamente na Química das olefinas e alcinos, onde ocorre a troca de átomos de carbono entre um par de substâncias (A e B) contendo ligações duplas - Esquema 1 (Ivin e Mol, 1997).



Esquema 1: Metátese de olefinas.

## A descoberta

*A Ciência domina a vida moderna. A máquina, produto da Ciência, marca o ritmo da vida contemporânea. As descobertas científicas influenciam a nossa filosofia e a nossa religião. É impossível entender o mundo moderno sem o estudo da Ciência* (Dietz, H.W. *The study of science*. 4ª ed. 1936).

A metátese foi descoberta na década de 50 na indústria química, na polimerização do eteno, segundo observações de Karl Ziegler (Prêmio Nobel de Química de 1963). Uma série de patentes de novos processos foi então publicada, mas seus mecanismos nunca foram elucidados. Um

desses relatos sobre metátese de olefinas foi publicado em 1955 (Anderson e Merckling, 1955). Porém, o termo “metátese de olefina” foi introduzido somente trinta anos depois por Nissim Calderon e colaboradores (Calderon *et al.*, 1967).

Yves Chauvin, no Instituto Francês do Petróleo, em seus esforços em compreender o mecanismo de metátese de olefinas, compilou trabalhos de Ernst Otto Fischer (Prêmio Nobel de Química de 1973) sobre a síntese de um complexo de tungstênio, de Giulio Natta sobre a polimerização do ciclopenteno por abertura do anel catalisada por uma mistura de  $\text{WCl}_6$  e  $\text{AlEt}_3$  e de R.L. Banks e G.C. Bailey sobre a formação de etileno e 2-butenos a partir do propano catalisada por  $\text{W}(\text{CO})_6$  suportado em alumina. Em 1971, Yves Chauvin e seu aluno Jean-Louis Hérisson publicaram a proposta

A seção “Atualidades em Química” procura apresentar assuntos que mostrem como a Química é uma ciência viva, seja com relação a novas descobertas, seja no que diz respeito à sempre necessária revisão de conceitos.

de mecanismo para a metátese de olefinas mostrada no Esquema 2.

Muitos pesquisadores previram que a reação de metátese seria uma excelente ferramenta para a síntese orgânica. Porém, sua aplicação foi muito prejudicada devido à sensibilidade dos catalisadores ao ar e à umidade. R.R. Schrock e colaboradores intensificaram seus esforços para encontrar complexos moleculares metálicos contendo alquilideno e alquilidinos mais estáveis. Essas pesquisas levaram a uma família de catalisadores de complexos alquilidínicos de molibdênio e tungstênio, conhecidos como catalisadores de Schrock, cuja fórmula geral (I) está descrita no Esquema 3.

R.H. Grubbs e colaboradores relataram em 1992 seu primeiro complexo molecular baseado em rutênio-carbeno-vinilideno (III), ativo na poli-

merização de norbonenos e bem estável na presença de solventes próticos. Essa reatividade aumentou com a troca do grupo fenil pelo grupo ciclo-hexil (IV), que induziu reações também com olefinas acíclicas. Além disso, promoveu as mesmas reações promovidas pelo complexo molibdênio-alquilideno de Schrock (tipo I) com maior tolerância a outros grupos funcionais (Esquema 4).

### Metátese - Revolução na síntese orgânica

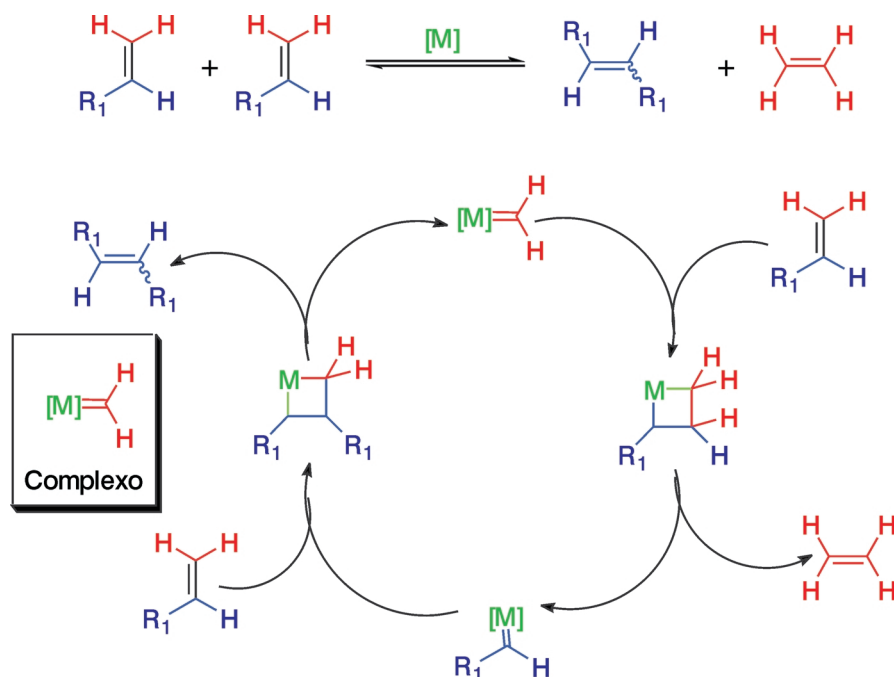
Existem vários tipos de metátese de olefinas (Esquema 5), entre as quais se destacam: 1) metátese por polimerização com abertura de anel (ROMP - *ring-opening metathesis polymerization*); 2) metátese por fechamento de anel (RCM - *ring-closing metathesis*); 3) metátese por polimerização em dienos acíclicos

(ADMET - *acyclic diene metathesis polymerization*); 4) metátese por abertura de anel (ROM - *ring-opening metathesis*); 5) metátese cruzada (CM - *cross-metathesis* ou XMET) e 6) metátese enínica (EYM - *enyne metathesis*).

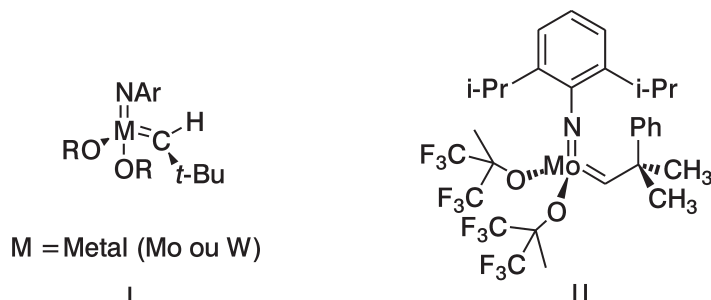
A grande vantagem dessas reações de metátese é o fácil acesso a moléculas e polímeros difíceis (ou até mesmo inviáveis) de serem obtidos por outro modo (Astruc, 2005; Nicolaou *et al.*, 2005).

A reação do tipo ROMP leva à preparação de polímeros funcionalizados e a RCM permite a síntese de anéis carbocíclicos médios ou grandes, bem como compostos heterocíclicos (Esquema 5).

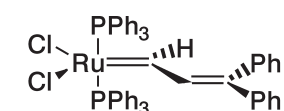
A aplicação da metátese de olefinas à síntese de moléculas orgânicas mais complexas só foi iniciada por volta da década de 90, isto porque os catalisadores até então utilizados



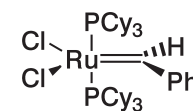
Esquema 2: Mecanismo de metátese de olefinas proposto por Chauvin e Hérisson.



Esquema 3: Fórmula geral (I) para os catalisadores de Schrock e um exemplo de um catalisador de molibdênio disponível comercialmente (II).

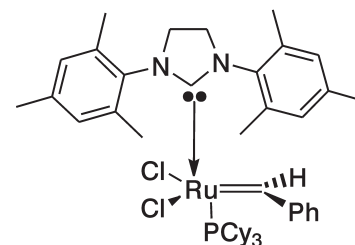


III  
Catalisador de Grubbs  
1992



Cy = ciclo-hexil

IV  
Catalisador de Grubbs  
1ª geração (1995)  
comercial



V  
Catalisador de Grubbs  
2ª geração (1999)  
comercial

Esquema 4: Catalisadores de Grubbs.

eram pouco eficientes e poucos grupos funcionais permitiam esse tipo de reação. Nos últimos dez anos, a metátese de olefinas tornou-se um método sintético poderoso e eficiente. Atualmente, os catalisadores do tipo  $L(L')X_2Ru=CHR$  são bastante reativos e tolerantes a muitos grupos funcionais.

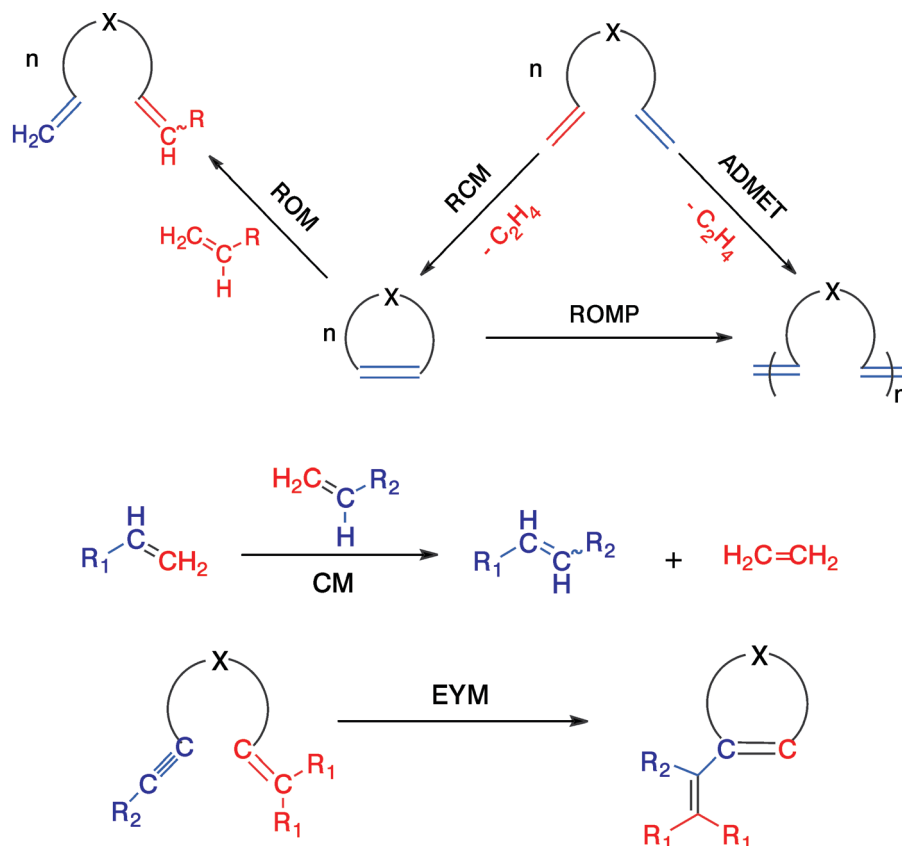
Apesar de todo esse desenvolvimento, novos catalisadores precisam ser criados, pois ainda existem algumas incompatibilidades com grupos funcionais básicos (ex. nitrilas e aminas), baixa eficiência na metátese cruzada com olefinas tetrassubstituídas e formação de macrociclos nas metáteses do tipo RCM.

Alcinos também são passíveis de reação de metátese. O primeiro trabalho nesta direção foi realizado por Mortreux e Blanchard (1974), através do desproporcionamento do *p*-toluifenilacetileno em difenilacetileno usando o catalisador  $[Mo(CO)_6]$ . No entanto, todas as tentativas de converter alcinos terminais com esse catalisador falharam, sendo isolados apenas alguns ciclotrímeros e complexos poliméricos. Uma década depois, Schrock desenvolveu o complexo tungstênio-carbino  $[(t-BuO)_3W \equiv C-t-Bu]$  que se mostrou um excelente catalisador de metátese para alcinos terminais, porém com substancial polimerização do substrato (Esquema 6). Nos anos 90, vários pesquisadores desenvolveram catalisadores apropriados para a metátese cruzada de alcinos e a metátese de alcinos por fechamento de anel (RCAM) (Füstner e Seidel, 1998). Futuramente, a metátese de alcinos provavelmente também tornar-se-á uma poderosa ferramenta para a síntese de moléculas orgânicas complexas, bem como para a síntese de polímeros especiais.

## Mecanismos

### a) Metátese de olefinas

Grubbs e colaboradores estudaram a cinética da metátese de olefinas envolvendo complexos  $L_2X_2Ru=CHR$  e propuseram um mecanismo bem coerente com os experimentos realizados (Dias *et al.*, 1997). Foram pro-



Esquema 5: Tipos de metátese em olefinas.

postos dois caminhos mecanísticos (rotas a e b), como mostrado no Esquema 7.

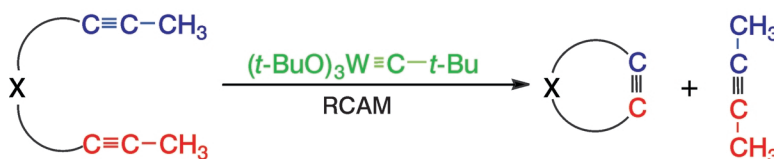
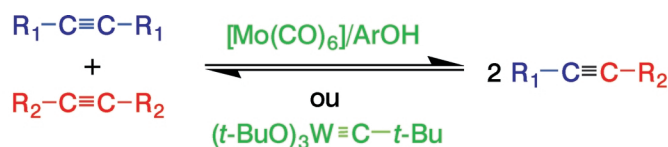
### b) Metátese de alcinos

A metátese cruzada de alcinos e a polimerização por metátese (RCAM, esquema 6) podem ser promovidas em condições térmica ou fotoquímica. A natureza da espécie catalítica ativa ainda é desconhecida. O mecanismo descrito no Esquema 8 mostra a formação dos produtos da metátese cruzada de alcinos (Wright, 1999).

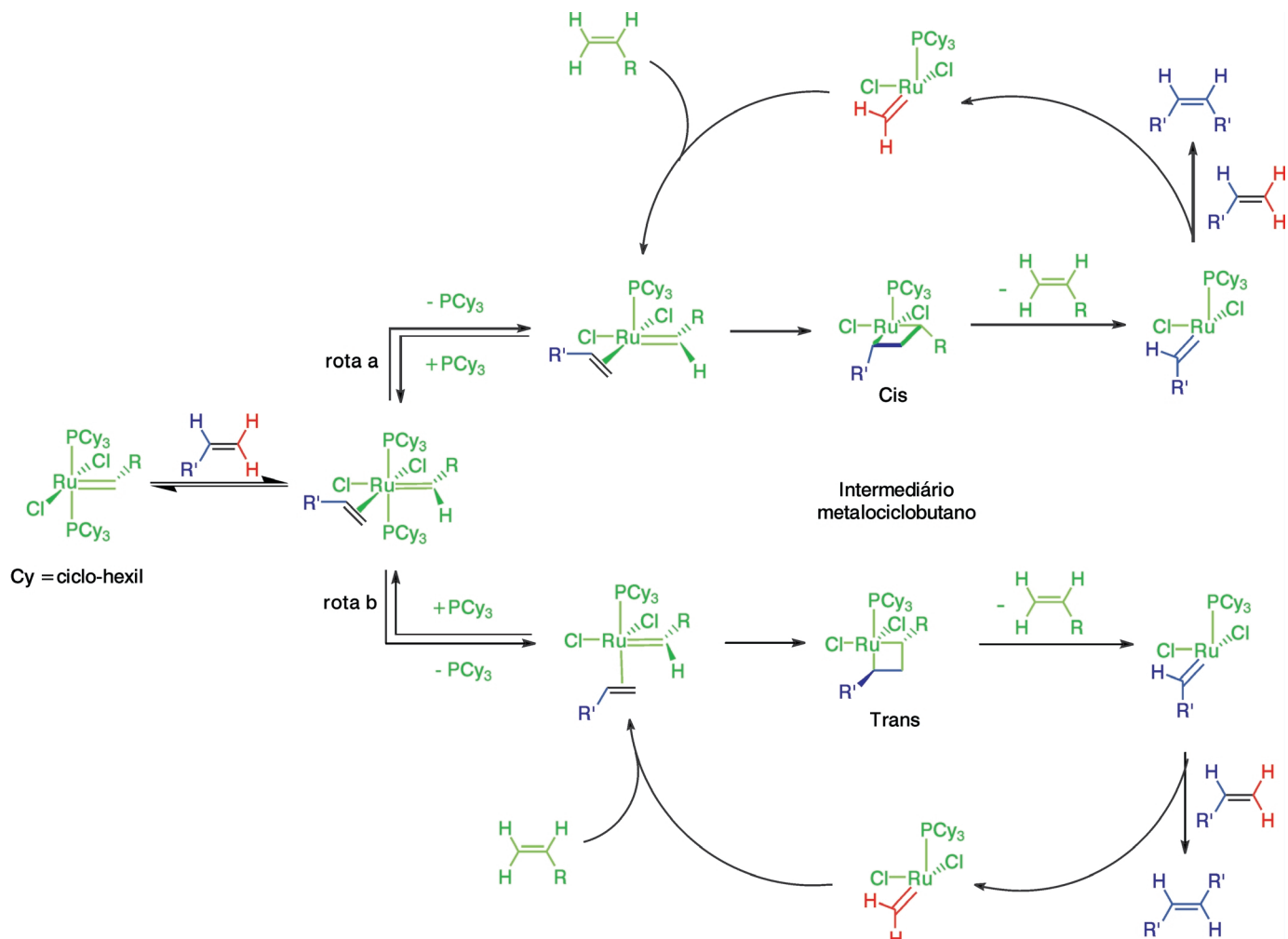
## Aplicações sintéticas

### a) Metátese de olefinas

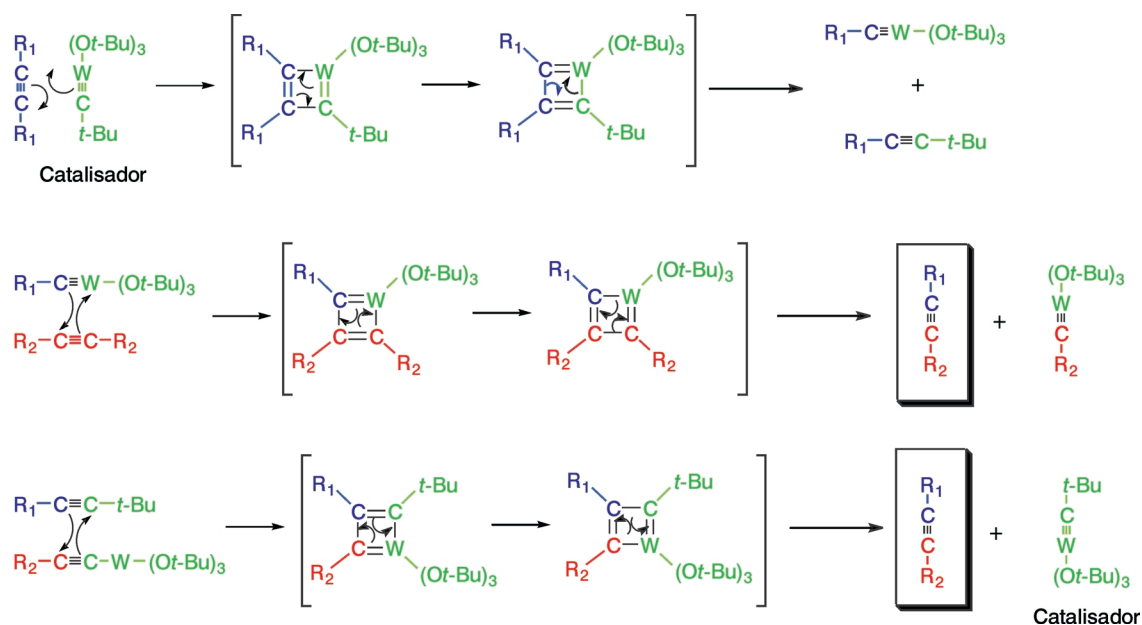
Um exemplo interessante que demonstra a versatilidade dessa reação foi desenvolvido por Smith e colaboradores, que relataram um eficiente método para a síntese de cilindrociclofanos (Esquema 9). A metátese olefínica por fechamento de anel (RCM) foi usada para a construção do esqueleto do [7,7]-paraciclofano. Dos três catalisadores usados (A, B e C), o catalisador de Schrock (A) provou ser o mais eficiente para esta



Esquema 6: Metátese cruzada de alcinos e metátese por fechamento de anel (RCAM).



Esquema 7: Mecanismos propostos por Grubbs e colaboradores para a metátese de olefinas.



Esquema 8: Mecanismo proposto para a metátese cruzada de alcinos.



transformação (Smith *et al.*, 2000).

Outra aplicação relacionada foi a etapa chave para a síntese do antibiótico (-)-griseoviridina. Meyers e colaboradores realizaram a primeira síntese total desse antibiótico e seu epímero C8, realizada por metátese do tipo RCM com alta diastereosseletividade *trans* em 2 e 2', formando

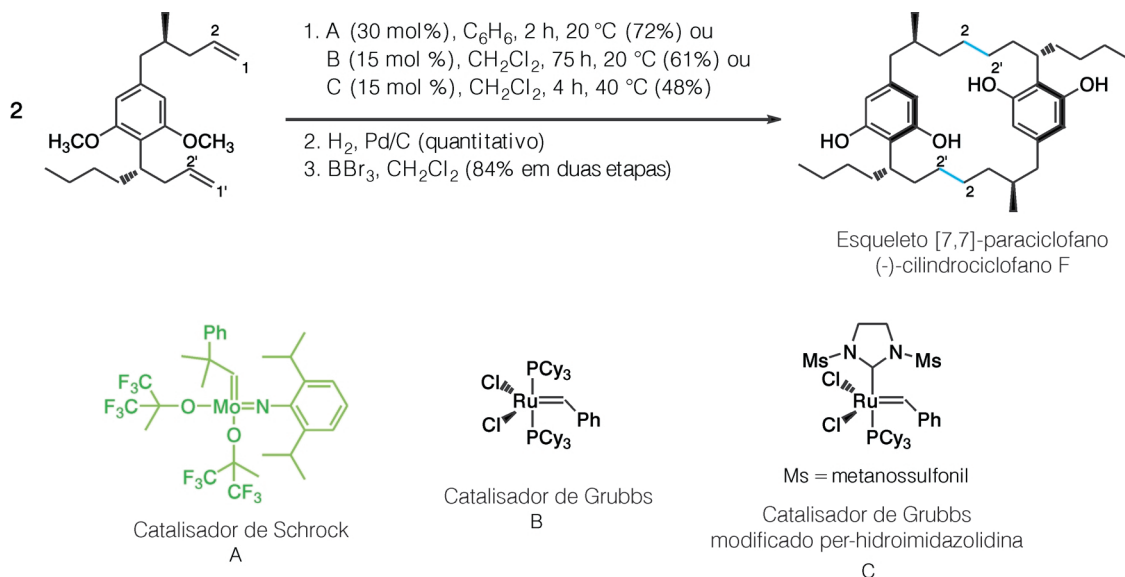
um anel com 23 membros - Esquema 10 (Dvorak *et al.*, 2000).

### b) Metátese de alcinos

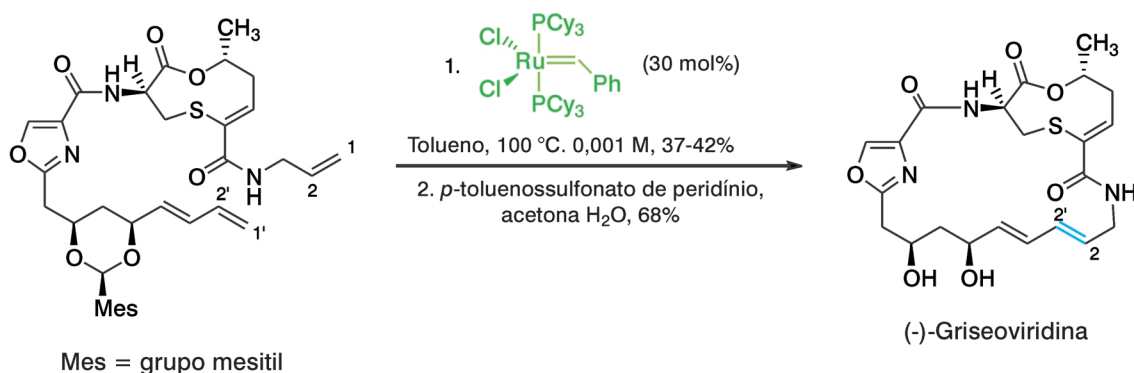
A metátese de alcinos também tem sido utilizada em sínteses totais. A síntese total do azamacrolídeo, realizada por Fürstner e colaboradores, é um bom exemplo dessa meto-

dologia (Esquema 11). Esses compostos estão presentes na secreção da pupa do escaravelho mexicano *Epilachna varivestis*. Após a metátese do tipo RCAM, o alcino macrocíclico foi reduzido com H<sub>2</sub> e catalisador de Lindlar, formando o azamacrolídeo (Fürstner *et al.*, 2000).

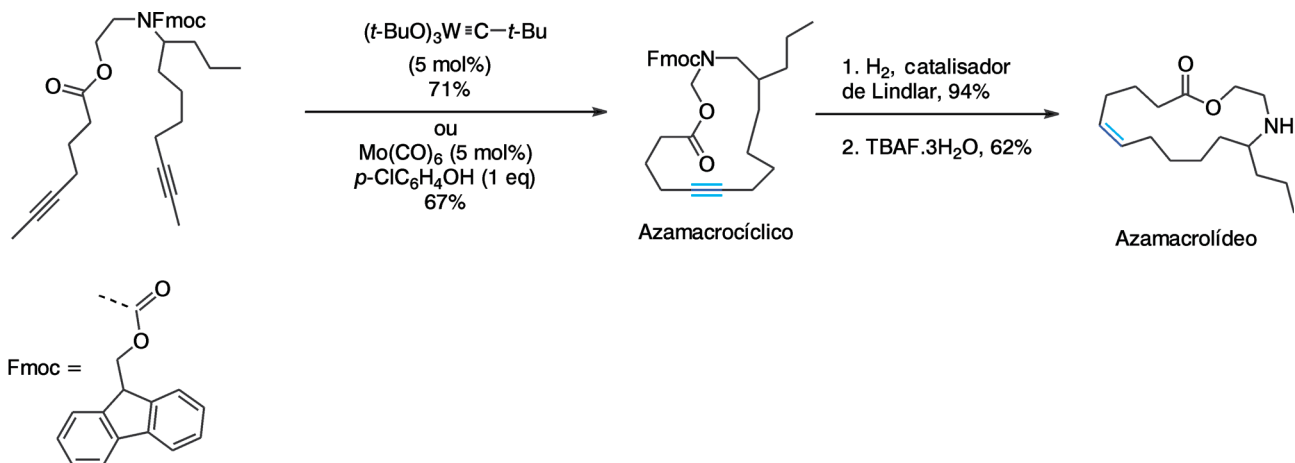
A primeira síntese total de produtos



Esquema 9: Síntese total do (-)-cilindrociclofano por metátese do tipo RCM.



Esquema 10: Síntese total da (-)-griseoviridina



Esquema 11: Síntese do azamacrolídeo por metátese de alcino do tipo RCAM.

naturais derivados dos ciclofanos pertencentes à família dos turrianos também fora descrita por Fürstner e colaboradores. Essas moléculas têm dois fragmentos arilas, com restrição de rotação, e possuem um anel macrocíclico com uma porção saturada e outra insaturada. A síntese estereosseletiva dessa classe de compostos foi possível através da reação de metátese de alcinos por fechamento de anel (RCAM) como mostrado no Esquema 12 (Fürstner *et al.*, 2002).

### Comentários finais

A busca por novos métodos que permitam preparar moléculas orgânicas tem se pautado pelo desejo de alcançar maior eficiência (melhores rendimentos, menor número de transformações, menor volume e menor periculosidade de efluentes) e seletividade (eliminação de produtos indesejados). As reações de metátese (Figura 1) têm se mostrado um excelente método, permitindo o desenvolvimento de novos compostos de for-

ma simples e em menor número de etapas, atendendo aos requisitos da Química ambientalmente amigável devido ao número bem reduzido de resíduos químicos.

**Vitor Francisco Ferreira** (ceguito@vm.uff.br), bacharel e mestre em Química pela Universidade Federal do Rio de Janeiro e doutor em Química Orgânica pela Universidade da Califórnia (S. Diego), é docente do Departamento de Química Orgânica da Universidade Federal Fluminense (UFF). **Fernando de Carvalho da Silva**, químico industrial pela UFF, é doutorando no Programa de Pós-graduação em Química Orgânica da UFF.

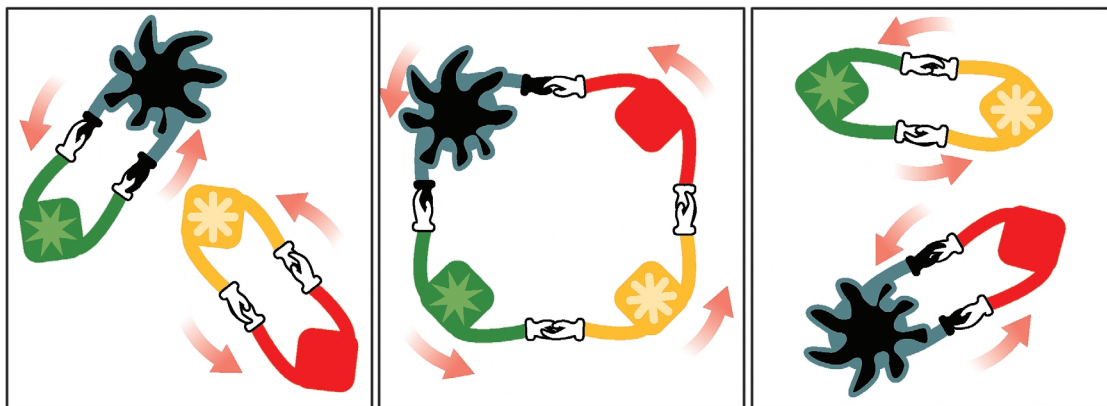


Figura 1: O mecanismo da metátese pode ser visto como uma dança, na qual o par catalisador e o par alceno fazem uma “dança de roda” e trocam de par. O novo par catalisador está pronto para dançar com outro par alceno, agindo como um catalisador na metátese.

### Os laureados

**Yves Chauvin** - Nascido em 1930, na



França, formou-se em Engenharia na CPE Lyon - Escola de Química, Física e Eletrônica de Lyon, em 1954. Em 1960, ingressou no Instituto Francês do Petróleo (IFP)

como engenheiro de pesquisa. Foi chefe de pesquisa e líder da Unidade de Catálise Homogênea, antes de se tornar o diretor de pesquisa do IFP, de 1991 a 1995. Atualmente é o diretor emérito de pesquisa no Laboratório de Química Organometálica de Superfície do CNRS/CPE Lyon. Membro da Academia de Ciências do Instituto da França, recebeu, entre outros, o Prêmio Chavel-Lespiau da Academia de Ciências, em 1990, e a Medalha Karl Engler da DMGK - Sociedade Científica Alemã para Pesquisas sobre Carvão e Petróleo, em 1994.

**Robert H. Grubbs** - Nascido em



1942 no estado de Kentucky, EUA, é bacharel e mestre pela Universidade da Flórida, tendo se doutorado em Química na Universidade Colúmbia, em

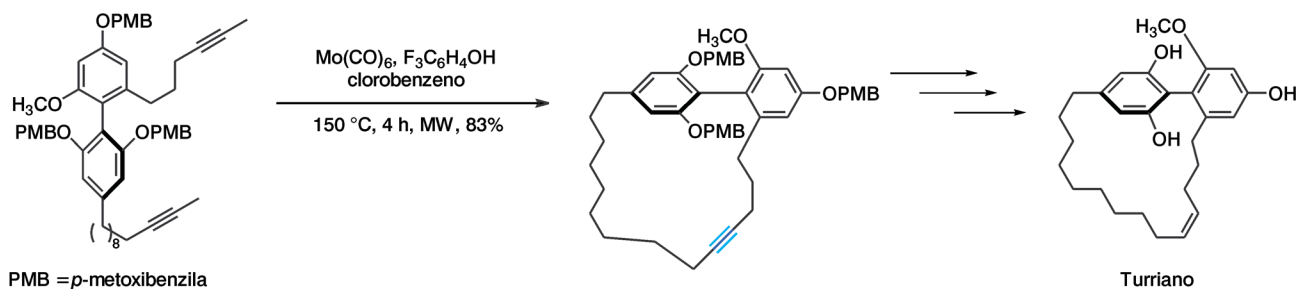
1968. Após um ano como pós-doutorando na Universidade de Stanford, tornou-se docente da Universidade Estadual de Michigan. Em 1978 se transferiu para o Caltech - Instituto de Tecnologia da Califórnia, onde ocupa a cadeira de Professor de Química Victor e Elizabeth Atkins desde 1990. É membro da Academia Nacional de Ciências (ANC) dos EUA desde 1989 e, em 2000, recebeu a Medalha Benjamin Franklin já em reconhecimento por suas contribuições seminais ao campo da metátese de olefinas.

**Richard R. Schrock** - Nascido em



1945 no estado de Indiana, EUA, é bacharel pela Univ. da Califórnia (Riverside) e doutor em Química pela Univ. de Harvard, em 1971. Após um ano de

pós-doutorado na Univ. de Cambridge e três anos no Dep. Central de Pesquisas e Desenvolvimento da empresa E.I. duPont de Nemours, tornou-se docente do MIT, em 1975. Desde 1989 ocupa a cadeira de Professor de Química Frederick G. Keys. Membro da ANC e da Academia Americana de Artes e Ciências, recebeu diversos prêmios da Soc. Americana de Química. Recebeu ainda o Prêmio Alexander von Humboldt (1995) e foi nomeado para a Cátedra Sir Geoffrey Wilkinson (2003/2004) pela Soc. Real de Química (Inglaterra).



Esquema 12: Parte da rota de síntese de turrianos, onde a reação de metátese de alcinos do tipo RCAM está destacada.

## Referências

- ANDERSON, A.W. e MERCKLING, N.G. *Polymeric bicycle[2.1.1]hept-2-ene*. Patente US2721189, 1955 (E.I. du Pont de Nemours).
- ASTRUC, D. The metathesis reactions: From a historical perspective to recent developments. *New Journal of Chemistry*, v. 29, p. 42-56, 2005.
- CALDERON, N.; CHEN, H.Y. e SCOTT, K.W. Olefin metathesis, a novel reaction for skeletal transformations of unsaturated hydrocarbons. *Tetrahedron Letters*, v. 8, p. 3327-3329, 1967.
- DIAS, E.L.; NGUYEN, S.T. e GRUBBS, R.H. Well-defined ruthenium olefin metathesis catalysts: Mechanism and activity. *Journal of the American Chemical Society*, v. 119, p. 3887-3897, 1997.
- DVORAK, C.A.; SCHMITZ, W.D.; POON, D.J.; PRYDE, D.C.; LAWSON, J.P.; AMOS, R.A. e MEYERS, A.I. The synthesis of streptogramin antibiotics: (-)-griseoviridin and its C-8 epimer. *Angewandte Chemie, International Edition*, v. 39, p. 1664-1666, 2000.
- FÜSTNER, A.; GUTH, O.; RUMBO, A. e SEIDEL, G. Ring closing alkyne metathesis. Comparative investigation of two different catalyst systems and application to the stereoselective synthesis of olfactory lactones, azamacrolides and the macrocyclic perimeter of the marine alkaloid nakadomarin a. *Journal of the American Chemical Society*, v. 121, p. 11108-11113, 1999.
- FÜSTNER, A. e SEIDEL, G. Ring closing metathesis of functionalized acetylene derivatives: A new entry into cycloalkynes. *Angewandte Chemie, International Edition*, v. 37, p. 1734-1736, 1998.
- FÜSTNER, A.; STELZER, F.; RUMBO, A. e KRAUSE, H. Total synthesis of the turrianes and evaluation of their DNA-cleaving properties. *Chemistry - A European Journal*, v. 8, p. 1856-1871, 2002.
- IVIN, K.J. e MOL, J.C. *Olefin metathesis and methatesis polymerization*. Amsterdã: Academic Press, 1997.
- MORTREAUX, A. e BLANCHAR, M. Metathesis of alkynes by a molybdenum hexacarbonyl-resorcinol catalyst. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, p. 786-787, 1974.
- NICOLAOU, K.C.; BULGER, P.G. e SARLAH, D. Metathesis reactions in total synthesis. *Angewandte Chemie, International Edition*, v. 44, p. 4490-4527, 2005.
- WRIGHT, D.L. Application of olefin metathesis to organic synthesis. *Current Organic Chemistry*, v. 3, p. 211-240, 1999.
- SMITH III, A.B.; KOZMIN, S.A.; ADAMS, C.M. e PAONE, D.V. Assembly of (-)-cylindrocyclophanes A and F via remarkable olefin metathesis dimerizations. *Journal of the American Chemical Society*, v. 122, p. 4984-4985, 2000.
- HALL, N. *The age of the molecule*. Londres: Royal Society of Chemistry, 1999.
- Olefin metathesis: Big-deal reaction. *Chemical & Engineering News*, 23 de dezembro, p. 29-38, 2002.
- MOL, J.C. e BUFFON, R. Metathesis in oleochemistry. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 19, p. 1-11, 1998.
- NICOLAOU, K.C. e SNYDER, S.A. *Classics in total synthesis II*. Weinheim: Wiley-VCH, 2003.

## Na Internet (acessos em 7/10/05)

Sobre a metátese de olefinas

<http://pubs.acs.org/cen/coverstory/8051/8051olefin.html> e <http://pubs.acs.org/cen/coverstory/8051/print/8051olefin2.html>

Sobre o Prêmio Nobel de Química de 2005 e sobre os laureados

[www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org) e <http://nobelprize.org/chemistry/laureates/2005/index.html> Sobre o prêmio químico francês Yves Chauvin:

[http://www.academie-sciences.fr/membres/C/Chauvin\\_Yves.htm](http://www.academie-sciences.fr/membres/C/Chauvin_Yves.htm)

Sobre Richard R. Schrock

<http://web.mit.edu/chemistry/www/faculty/schrock.html>

Sobre Robert H. Grubbs

<http://www.umsi.edu/chemistry/seminar/robertwmurraylecture/grubbs.html>

Informações avançadas sobre o Prêmio Nobel de Química de 2005

<http://nobelprize.org/chemistry/laureates/2005/chemadv05.pdf> <http://pubs.acs.org/cen/coverstory/8051/print/8051olefin2.html>

<http://pubs.acs.org/cen/coverstory/8051/8051olefin.html> [www.rsc.org/delivery/\\_ArticleLinking/DisplayArticleForFree.cfm?doi=b412198h](http://www.rsc.org/delivery/_ArticleLinking/DisplayArticleForFree.cfm?doi=b412198h)

**Abstract:** *Metathesis in Organic Synthesis and the 2005 Nobel Prize in Chemistry - From Plastics to the Pharmaceutical Industry* - The 2005 Nobel Prize in Chemistry was awarded to the developers of the metathesis method in organic chemistry. This paper briefly reports on the discovery of the metathesis method and some of its applications, which allowed the development of new medicines, biologically active substances and polymers, and the preparation of new materials in industrial scale, in an environmentally friendly way.

**Keywords:** methatesis, Nobel Prize, catalysis, organic synthesis