

# La reacción de metátesis como herramienta fundamental en la síntesis total de productos naturales complejos

Cristina Nevado Blázquez

**Resumen:** El éxito en el desarrollo de nuevos catalizadores más activos, robustos y compatibles con un amplio espectro de grupos funcionales ha convertido las reacciones de metátesis en uno de los métodos más poderosos de formación y ruptura de enlaces carbono-carbono. En la última década hemos asistido a la incorporación de las reacciones de metátesis como herramientas fundamentales en la síntesis total de productos naturales complejos. Algunas de las aplicaciones más notables en este campo serán objeto de revisión en este artículo.

**Palabras clave:** Reacción de metátesis, metátesis de olefinas, metátesis de eninos, metátesis de alquinos, síntesis total.

**Abstract:** The successful development of new catalysts combining higher catalytic activities, durability and functional group tolerance has contributed to place the metathesis reactions at the top of the methods for C-C bond forming reactions. In the last decade we have witnessed the key role of metathesis reactions in the field of total synthesis of complex natural products. Some of the most recent and noticeable applications in this area have been reviewed in this article.

**Keywords:** Metathesis reaction, olefin metathesis, enyne metathesis, alkyne metathesis, total synthesis.

## Introducción

El arte de la síntesis orgánica ha acompañado al ser humano desde sus orígenes. Su reconocimiento como ciencia es, sin embargo, mucho más reciente y coincide con la primera síntesis racional de la urea llevada a cabo por Wöhler y sus colaboradores en 1828, siguiendo con la síntesis del ácido acético (Kolbe, 1845) o de la glucosa (Fischer, 1890). Desde entonces, los enormes progresos que han tenido lugar en este campo se han basado en la capacidad de los químicos orgánicos para desarrollar nuevos métodos de construcción de enlaces carbono-carbono. Descubrimientos como los reactivos de Grignard en 1900,<sup>[1]</sup> la cicloadición de Diels-Alder en 1928,<sup>[2]</sup> o la reacción de Wittig en los años 50,<sup>[3]</sup> han contribuido a definir la síntesis orgánica tal y como la conocemos hoy. Sólo dos procesos de formación de enlaces carbono-carbono han rivalizado en importancia en el último cuarto de siglo con los tres anteriormente mencionados: las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio,<sup>[4]</sup> y la reacción de metátesis en todas sus variantes.<sup>[5]</sup> Prueba de la relevancia de esta última ha sido la concesión *ex-aequo* del premio Nobel de química en 2005 a tres de sus más devotos investigadores: Yves Chauvin, Robert H. Grubbs y Richard R. Schrock.<sup>[6]</sup> En este artículo se discutirá, a través de ejemplos seleccionados, el papel fundamental de las reacciones de metátesis en la síntesis total de productos naturales complejos.<sup>[7]</sup>

## Orígenes de la reacción de metátesis

La fascinante historia de la reacción de metátesis comenzó hace ahora más de cincuenta años. En 1957, Dupont patentaba la formación de nuevos polímeros insaturados a partir de

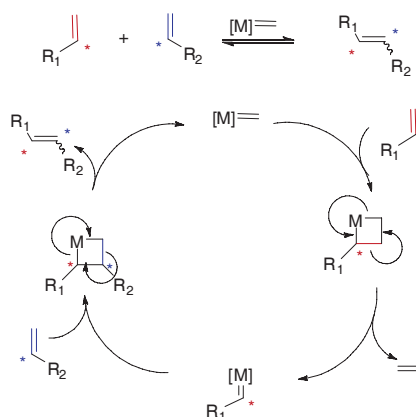


C. N. Blázquez

Organic Chemistry Institute, University of Zürich,  
Winterthurerstrasse 190, CH-8057, Zürich, Switzerland  
C-e: [nevado@oci.uzh.ch](mailto:nevado@oci.uzh.ch)

Recibido: 27/06/2007. Aceptado: 30/08/2007.

norborneno empleando óxido de molibdeno soportado en alumina ( $\text{MoO}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$ ) combinado con hidruro de litio y aluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ).<sup>[8]</sup> Simultáneamente, otra patente en el marco de la industria del caucho, demostraba la formación de buteno y eteno a partir de propeno mediada por un cóctel de metales análogo, en lo que se denominó "reacción de desproporción de olefinas".<sup>[9]</sup> Diez años más tarde, químicos de la compañía *Goodyear Tire and Rubber* supieron descubrir la conexión mecanística entre ambas transformaciones proponiendo por primera vez el uso de la palabra metátesis, del griego *μετα* (*meta*: cambio) y *τησις* (*thesis*: posición) para describir ambos procesos.<sup>[10]</sup> Fueron necesarios veinte años de profundo estudio por parte de algunos de los grupos más destacados de la época para alumbrar las primeras hipótesis mecanísticas. Así, en 1971, Hérison y Chauvin propusieron por primera vez la formación de intermedios de tipo carbénico como especies propagadoras del ciclo catalítico (Esquema 1).<sup>[11]</sup> Distintos grupos como los de Casey,<sup>[12]</sup> Katz<sup>[13]</sup> y Grubbs<sup>[14]</sup> contribuyeron casi simultáneamente a apoyar dicho mecanismo basándose en evidencias experimentales.



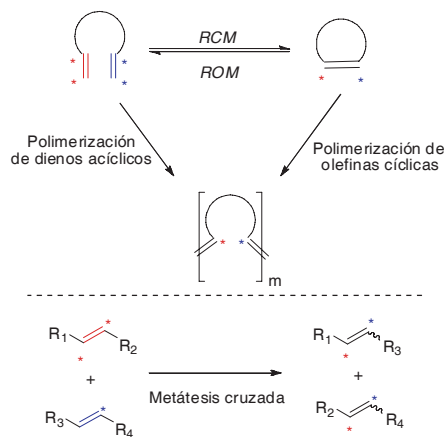
Esquema 1. Mecanismo propuesto para la metátesis de olefinas.

## Tipos de reacciones de metátesis

Bajo el epígrafe "metátesis" se engloba una gran variedad de transformaciones:<sup>[15]</sup>

1. Metátesis de olefinas (Esquema 2), entre las que a su vez podemos encontrar:

- 1.1 la formación de olefinas cíclicas (ring closing metathesis: RCM)
- 1.2 la formación de dienos a partir de olefinas cíclicas (ring opening metathesis: ROM)
- 1.3 la polimerización de olefinas cíclicas y acíclicas (ring-opening metathesis polymerization: ROMP y acyclic diene metathesis polymerization: ADMET)
- 1.4 y por último el intercambio de grupos entre dos olefinas (cross-metathesis).



Esquema 2. Tipos de metátesis de olefinas.

Desde un punto de vista práctico, uno de los momentos determinantes en la historia de la reacción de metátesis de olefinas tuvo lugar en 1976, cuando por primera vez Katz y sus colaboradores fueron capaces de sintetizar un carbeno de wolframio perfectamente definido,  $\text{Ph}_2\text{C}=\text{W}(\text{CO})_5$ , como único promotor de la reacción en ausencia de otros co-activantes.<sup>[16,17]</sup> Otro singular avance se produjo en la década de los noventa con la síntesis de los primeros catalizadores sintéticamente útiles, basados en complejos de molibdeno por parte del grupo de Schrock (Figura 1).<sup>[18]</sup> Sin embargo, los complejos de tipo **1** se caracterizan por su gran sensibilidad hacia el oxígeno, la humedad, e incluso ciertos grupos funcionales debido al elevado carácter electrófilo del centro metálico, al encontrarse éste en un alto estado de oxidación. Uno de los grandes méritos del grupo de Grubbs ha sido la introducción de carbenos de rutenio mucho más estables y por tanto prácticos desde un punto de vista sintético, si bien menos activos (**2**).<sup>[19]</sup> El diseño de nuevos catalizadores con una mayor eficacia en el ciclo catalítico ha constituido una de las mayores áreas de desarrollo en los últimos diez años. Dichos esfuerzos en el diseño de nuevos ligandos han convergido en la sustitución del ligando fosfina por un carbeno *N*-heterocíclico menos donador.<sup>[20]</sup> Así, los llamados catalizadores de Grubbs de segunda generación (**3**) han permitido obtener niveles de actividad parecidos a los carbenos de

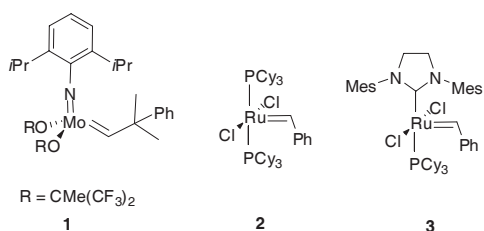
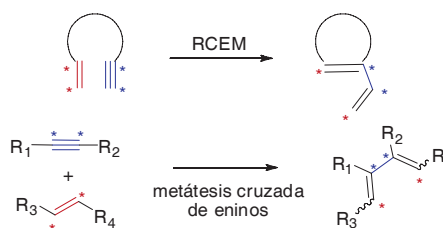


Figura 1. Iniciadores más comunes de la reacción de metátesis.

Schrock (**1**) incorporando una amplia tolerancia de grupos funcionales, lo que ha contribuido a potenciar su utilidad sintética.<sup>[21]</sup>

## 2. Metátesis de eninos<sup>[22]</sup>

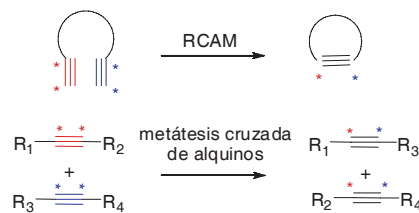
La metátesis de eninos, que implica la reacción de un alqueno con un alquino para dar un 1,3-dieno, fue descubierta por Katz en 1985 empleando carbenos tipo Fischer de Wolframio.<sup>[23]</sup> A diferencia de la metátesis de olefinas, la reacción está gobernada por factores entálpicos ya que durante el proceso no se libera ningún subproducto olefinico, convirtiéndose así en una transformación átomo-económica (Esquema 3).



Esquema 3. Tipos de metátesis de eninos.

## 3. Metátesis de alquinos

Por último, la metátesis de alquinos ha venido a complementar los dos tipos de metátesis anteriormente descritos.<sup>[24]</sup> Mecanicamente se puede considerar un análogo perfecto de la reacción de metátesis de olefinas, donde se produce un intercambio de fragmentos alquilidino entre dos triples enlaces (Esquema 4). Sin embargo, sólo recientemente la metátesis de alquinos se ha convertido también en una herramienta básica en la construcción de moléculas complejas a partir del desarrollo de nuevos catalizadores con una mayor actividad y compatibilidad con distintos grupos funcionales.<sup>[25]</sup>



Esquema 4. Tipos de metátesis de alquinos.

El interés adicional de la metátesis de alquinos estriba en la posibilidad de obtener selectivamente alquenos *Z* ó *E* a partir del triple enlace generado, siendo la estereoselectividad un problema aún por resolver en la metátesis de olefinas.<sup>[26]</sup>

## Metátesis de olefinas en síntesis total

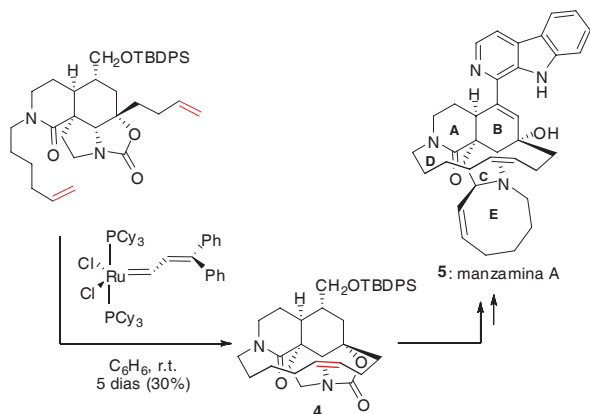
### Macroclaciones

Las estructuras macrocíclicas se encuentran presentes en un gran número de productos naturales que han suscitado el interés de la industria farmacéutica por su actividad biológica. Entre los métodos clásicos para la formación de estos anillos de más de 10 miembros, caben destacar las reacciones de

macrolactonización en sus distintas variantes,<sup>[27]</sup> las reacciones de macrolactamización y macroaldolización, y más recientemente los acoplamientos Csp<sup>2</sup>-Csp<sup>2</sup> catalizados por paladio.<sup>[4]</sup>

La reacción de formación de olefinas cíclicas (RCM) ha venido a ampliar el espectro de métodos al alcance de la comunidad sintética para la formación de ciclos de 5 miembros en adelante. En particular, una de las aplicaciones más relevantes es la formación de macrociclos en el transcurso de las más diversas campañas sintéticas.

Uno de los ejemplos pioneros en este tipo de transformación se encuentra en la primera síntesis de los anillos ABCD de la manzamina A (**5**).<sup>[28]</sup> Con un complejo de rutenio generado a partir de RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y 3,3-difenilciclopropeno se consigue formar el anillo de trece miembros (**4**) con el doble enlace de configuración *Z*. Aunque las condiciones de reacción no fueron optimizadas, este ejemplo destaca por ser una de las primeras aplicaciones de la metátesis de olefinas en la construcción de macrociclos complejos. (Esquema 5).

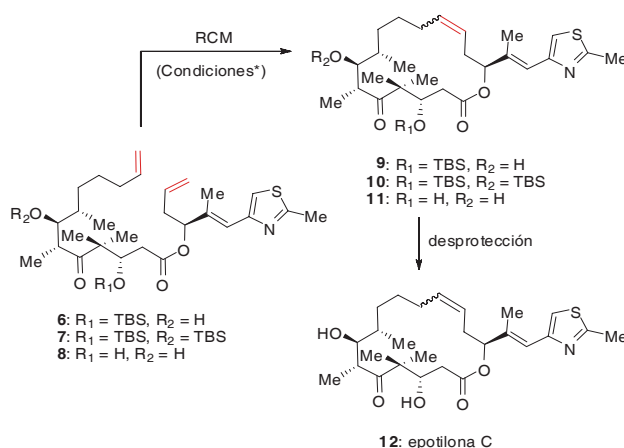


Esquema 5. Síntesis de los anillos ABCD de la manzamina A (**5**) vía RCM.

Como se ha observado en otros muchos casos, la presencia de grupos funcionales coordinantes (ésteres, amidas, cetonas, éteres) en el dieno de partida resulta crucial para la formación de un carbeno estabilizado con la adecuada disposición de los grupos reactivos (que facilita la ciclación sobre potenciales procesos competitivos como oligomerizaciones, etc...).<sup>[29]</sup>

La síntesis de la epotilona C (**12**) emprendida simultáneamente por los grupos de Nicolau,<sup>[30]</sup> Danishefsky,<sup>[31]</sup> y Schnizer<sup>[32]</sup> es uno de los ejemplos más ilustrativos del potencial y también de las limitaciones de esta metodología en la síntesis de macrociclos de tamaño medio (Esquema 6). El grupo de Nicolau, fue el primero en conseguir transformar el precursor **6** en el correspondiente anillo de 16 miembros (**9**) empleando **2** como catalizador. El compuesto **9** se obtuvo como una mezcla 1:1.2 de isómeros *E*:*Z* con un rendimiento global del 85%.

Resulta sorprendente observar como mínimas modificaciones en la estructura del precursor acíclico afectan al resultado de esta notable transformación. Así, el grupo de Danishefsky comprobó cómo la estereoselectividad de la macrociclación para obtener **10** a partir de **7** puede ser revertida desde *Z* selectiva (3:5) hasta moderadamente *E* selectiva (2:1) simplemente desprotegiendo los grupos OH antes de la ciclación (**8** para dar **11**), empleando el complejo de molibdeno **1** como catalizador. El grupo de Schnizer también se cen-



\* Condiciones

Nicolau 6 a 9	Danishefsky 7 a 10	Danishefsky 8 a 11	Schnizer 7 a 10
<b>2</b> (10 mol%) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25°C (85%, <i>E</i> / <i>Z</i> 1:1.2)	<b>1</b> (50 mol%) C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , 55°C (86%, <i>E</i> / <i>Z</i> 3:5)	<b>1</b> (50 mol%) C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , 55°C (65%, <i>E</i> / <i>Z</i> 2:1)	<b>2</b> (6 mol%) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25°C (94%, <i>E</i> / <i>Z</i> 3:5)

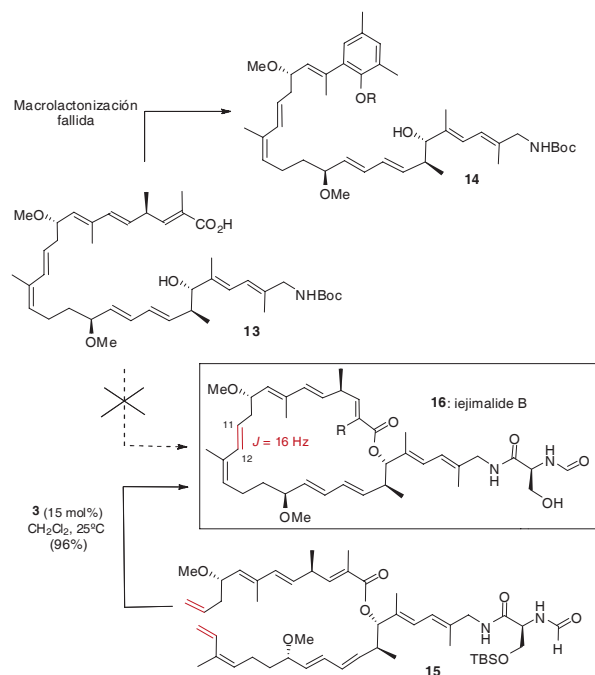
Esquema 6. Comparativa de la síntesis de la epotilona C (**12**) vía RCM por distintos grupos.

tró en la transformación de **7** en **10** obteniendo selectivamente el alqueno *Z* con independencia del disolvente y temperatura empleados con **2** como catalizador. Varias lecciones importantes pueden ser extraídas de estas tres estrategias sintéticas. Aunque la experiencia dicta que la macrociclación vía RCM provee predominantemente el doble enlace de configuración *E*, no siempre podemos predecir o incluso conseguir la deseada estereoquímica en los productos obtenidos modificando las condiciones de reacción. Esta incertidumbre en el control estereoquímico de la reacción representa, aún hoy, uno de los pocos "talones de Aquiles" de la reacción de formación de olefinas cíclicas.

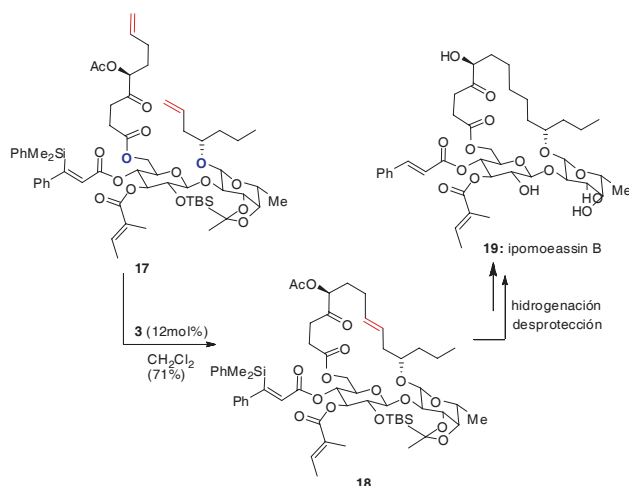
Sin embargo, resulta gratificante comprobar cómo esta metodología puede implementar los más exigentes requerimientos: en cuanto a selectividad en la activación de las olefinas que van a reaccionar en el sustrato acíclico, así como en la estereoquímica del doble enlace obtenido una vez completada la macrociclación.

Un ejemplo significativo ha sido la síntesis del iejimalide B (**16**), agente anti-cancerígeno preparado por primera vez en el grupo de Fürstner en 2006 (Esquema 7).<sup>[33]</sup>

Una primera aproximación abordó la formación del anillo de 24 miembros vía macrolactonización clásica del precursor **13** siguiendo la metodología descrita por Yamaguchi.<sup>[34]</sup> Sin embargo, tras incontables esfuerzos, el seco-ácido demostró ser extremadamente sensible a cualquier tipo de condiciones de reacción necesarias para la formación de la lactona, obteniéndose únicamente el derivado aromático **14** en bajos rendimientos. Ante este resultado, un nuevo diseño retrosintético resultaba imprescindible para abordar con garantías la consecución del producto final. Así, no exentos de temor ante la proliferación de dobles enlaces que decoraban el producto natural, se decidió completar la síntesis del anillo de 24 miembros vía RCM entre los carbonos C11 y C12 de la molécula. El catalizador de Grubbs de segunda generación empleado (**3**), debería activar dos de entre diez dobles enlaces presentes en **15**. Contra todo pronóstico, la transformación del precursor acíclico (**15**) en el macrociclo **16** tuvo lugar de ma-



Esquema 7. Fracaso de la macrolactonización de Yamaguchi en la síntesis del iejimalide B (16) y consecución del macrociclo vía RCM.



Esquema 8. RCM e hidrogenación en la síntesis de la ipomoeassin B (19).

nera cuantitativa obteniéndose única y exclusivamente el isómero *E*, en uno de los ejemplos más notables del potencial de la reacción de metátesis de olefinas en síntesis total descrito hasta la fecha.

En aquellos casos en que la estereoquímica del doble enlace obtenido en el producto final es irrelevante (por ejemplo, cuando éste se hidrogena para dar el correspondiente producto saturado), la ciclación por metátesis de olefinas ofrece tal vez el acceso más práctico y directo para la formación de sistemas macrocíclicos superando con mucho los métodos tradicionales anteriormente mencionados.

Un ejemplo ilustrativo es la reciente síntesis total, también en el grupo de Fürstner, de la ipomoeassin B (19), una molécula con potente actividad citotóxica que ha despertado un gran interés como agente terapéutico contra el cáncer de ovario (Esquema 8).<sup>[35]</sup> Tras la compleja preparación del fragmento glicosídico 17 poseedor de las dos olefinas terminales

por reacción selectiva de los correspondientes grupos OH primario y secundario, la macrociclación vía RCM tuvo lugar en presencia del complejo 3 en diclorometano a reflujo con un 71% de rendimiento. La hidrogenación de la mezcla de olefinas *Z/E* obtenida seguida de la desprotección de los restantes grupos acetilos y sililos presentes en la molécula, condujeron a la primera síntesis total de este prometedor agente anticancerígeno.

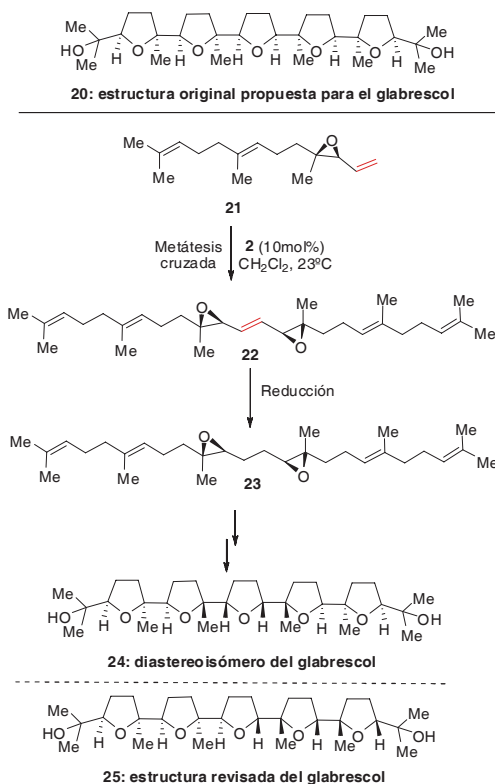
### Metátesis cruzada

La reacción de metátesis cruzada de olefinas ha adquirido una mayor relevancia en el ámbito de la síntesis total<sup>[36]</sup> a partir del diseño de nuevos catalizadores y el desarrollo de nuevos modelos de predicción empíricos que permiten anticipar el resultado de dichas transformaciones.<sup>[37]</sup> A pesar de las correspondientes reacciones laterales de las que puede venir acompañada (dimerización y productos de RCM fundamentalmente), esta metodología presenta un gran potencial como alternativa a los métodos clásicos de formación de dobles enlaces C=C. Frente a los acoplamientos de Stille o Suzuki, que requieren la funcionalización de los correspondientes productos de partida (vinilstannanos o vinilboranos), la metátesis cruzada ofrece una alternativa práctica y funcional al emplear olefinas simples mucho más fáciles de obtener que los anteriores alqueniil derivados. Un valor añadido de esta transformación es la alta tolerancia a distintos grupos funcionales que no siempre presentan otras alternativas clásicas, como por ejemplo las olefinaciones tipo Wittig o Horner-Wadsworth-Emmons.

### Reacciones de dimerización de alquenos

Uno de los primeros ejemplos que ilustra el potencial de las reacciones de metátesis cruzada en la síntesis de productos con estructura dimérica pertenece al grupo de Corey, que se enfrentaba a un doble problema en la síntesis del glabrescol (25) (Esquema 9).<sup>[38]</sup> Tras haber completado con éxito la síntesis de la estructura originalmente propuesta para la molécula (20) basándose en una estrategia biomimética de ciclación de un precursor poli-epoxídico para formar los 5 anillos de tetrahidrofurano selectivamente, los datos espectroscópicos no coincidían con los del producto natural. De los posibles diastereoisómeros que se revelaban entonces como candidatos a ser el compuesto natural, el grupo de Corey preparó, siguiendo la misma estrategia de policiclación, el compuesto 24. La síntesis de 24, se basa en el bis-epóxido 21, obtenido por metátesis cruzada del compuesto 21 en diclorometano a temperatura ambiente empleando el catalizador de Grubbs 2. Cabe destacar en este caso la activación selectiva de las olefinas monosustituidas presentes en 21, siendo los dobles enlaces trisustituidos meros espectadores en la reacción de metátesis. Aunque irrelevante para el resto de la secuencia sintética, se obtuvo únicamente el doble enlace de configuración *E*.

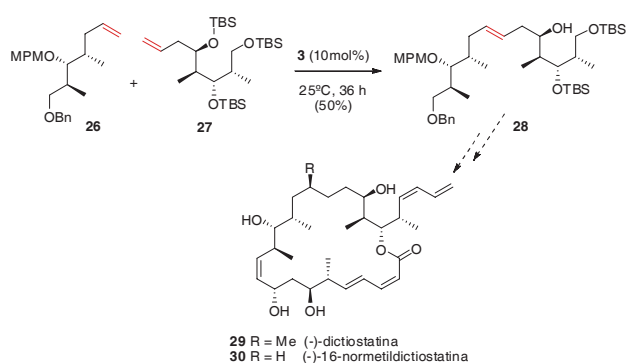
A pesar de esta extraordinaria aplicación de la metátesis cruzada, fueron necesarios aún sucesivos esfuerzos hasta revelar la estructura del glabrescol como el diastereoisómero de estructura 25.



Esquema 9. Dimerización de olefinas para la síntesis de un isómero del glabrescol (24).

#### Reacciones de metátesis cruzada no diméricas

Un ejemplo muy reciente en el que la metátesis cruzada se ha empleado en un contexto alejado de la dimerización anteriormente descrita, ha sido la síntesis del fragmento C11-C23 de la (-)-16-normetildictiostatina (30).<sup>[39]</sup> Se trata de un análogo de la dictiostatina (29) que presenta un nivel de actividad similar contra líneas celulares de cáncer de ovario tipo 1A9 y similares (Esquema 10). El segmento norte de la molécula (28) se preparó por metátesis cruzada entre los fragmentos 26 y 27 empleando 3 como catalizador, seguido de la reducción del doble enlace y la desprotección del grupo bencilo por tratamiento con Ni-Ra.



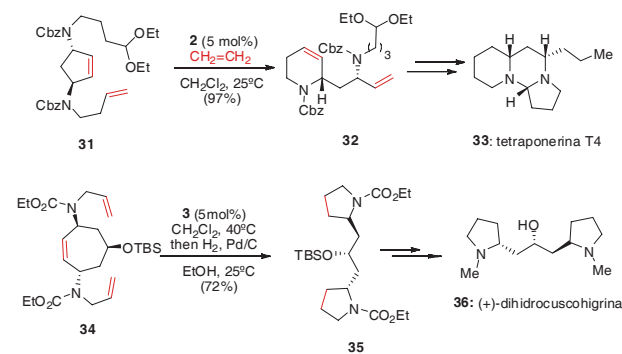
Esquema 10. Metátesis cruzada para la síntesis de un fragmento clave de la (-)-16-normetildictiostatina (30).

#### Metátesis en cascada

Una de las transformaciones que ilustran el potencial aún por explotar en la reacción de metátesis son los llamados "procesos en cascada", donde se combinan secuencialmente reac-

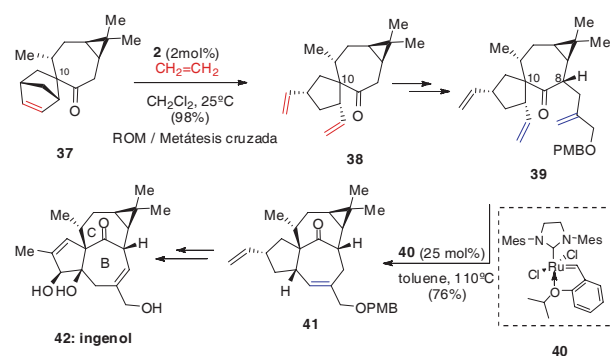
ciones de metátesis de apertura (ROM) y ciclación (RCM) también conocidos como "metátesis de reordenación de anillo" (*ring-rearrangement metathesis*).

Algunos de los ejemplos más destacados de este tipo de reactividad han sido desarrollados en el grupo de Blechert en la síntesis de los alcaloides tetraponerina T4 (33),<sup>[40]</sup> y (+)-dihidroscuhigrina (36) a partir de los correspondientes precursores monocíclicos 31 y 34 respectivamente (Esquema 11).<sup>[41]</sup>



Esquema 11. Síntesis de alcaloides desarrolladas en el grupo de Blechert vía metátesis en cascada.

Otra brillante aplicación de esta metodología se encuentra en la síntesis del ingenol (42) llevada a cabo por el grupo de Wood en 2004 (Esquema 12).<sup>[42]</sup> Esta molécula representa aún hoy todo un reto para los químicos orgánicos, no tanto por su potencial actividad biológica como, por la complejidad estructural que entraña al tratarse de un tetraciclo altamente oxigenado, con los anillos B y C conectados de manera "trans". La síntesis comenzó con una secuencia de metátesis de apertura y reacción cruzada de olefinas sobre el sustrato 37 para dar 38. Tras establecer la estereoquímica relativa sobre el carbono C8, 39 reacciona de nuevo vía RCM para formar el anillo B dando lugar al intermedio 41. En este segundo caso el complejo 40, distinguible de los anteriores por encontrarse libre de ligando fosfina, resulta crucial para el éxito de la transformación mostrándose como una alternativa altamente válida a los catalizadores de Grubbs tipo 3, sobre todo en la formación de olefinas trisustituidas.

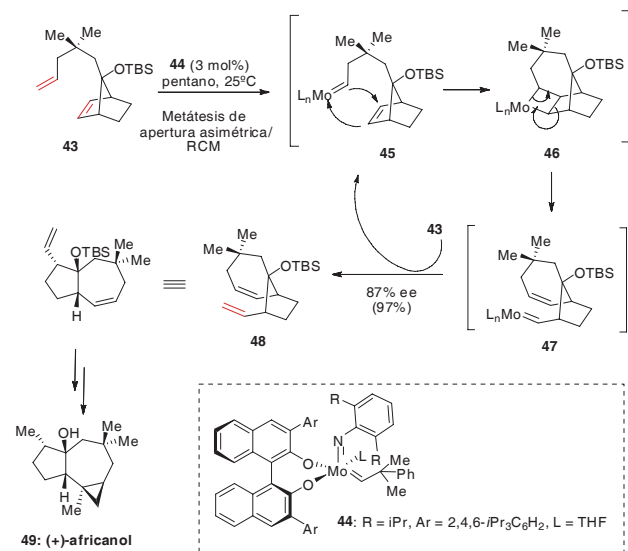


Esquema 12. Metátesis en cascada para la síntesis del ingenol (42)

#### Metátesis diastereo-/enantioselectiva

Un campo más de exploración en la metátesis de olefinas es la generación de centros estereogénicos: mediante ciclación diastereoselectiva de sustratos que ya contienen la información quiral, o bien la metátesis enantioselectiva en la que se emplea un sustrato aquiral en presencia de un catalizador quiral.

Pocos son aún los ejemplos de este segundo tipo de transformaciones,<sup>[43]</sup> si bien al ser un área de intensa investigación en la actualidad es de prever que se produzcan grandes avances en los próximos años. Actualmente, se conocen ya catalizadores quirales de molibdeno desarrollados por los grupos de Schrock y Hoveyda,<sup>[44]</sup> así como de rutenio diseñados en el grupo de Grubbs.<sup>[45]</sup> Un ejemplo de la aplicación de los primeros en la reacciones de metátesis de olefinas enantioselectiva se debe a los ya mencionados grupos de Schrock y Hoveyda en la síntesis del (+)-africanol (**49**) (Esquema 13).<sup>[46]</sup>



Esquema 13. Metátesis enantioselectiva en la síntesis del (+)-africanol (**49**).

El dieno **43** es sometido a una cascada de metátesis asimétrica de apertura-formación de olefinas cíclicas para dar el compuesto **48** cuantitativamente, empleando **44** como catalizador. Esta cascada permite la desimetrización enantioselectiva del compuesto "meso", siendo ésta la estrategia más empleada para este tipo de transformaciones asimétricas.

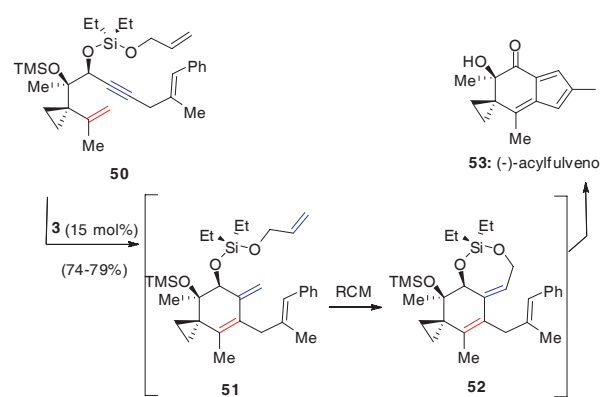
### Metátesis de eninos en síntesis total

La reacción de metátesis de eninos, aunque descubierta por Katz y colaboradores en 1985, ha sido ampliamente desarrollada por el grupo de Mori empleando catalizadores de Rutenio desde mitad de la década de los noventa en la síntesis de anillos de 5, 6 ó 7 miembros.<sup>[47]</sup>

Uno de los ejemplos más recientes del potencial de ésta y otras reacciones de metátesis se ve reflejado en la síntesis del (-)-acylfulveno (**53**) llevada a cabo en el grupo de Movassagi en 2006 (Esquema 14).<sup>[48]</sup> El esqueleto de este sesquiterpeno se construye a través de una reacción en cascada sobre el sustrato **50** en el que tiene lugar una reacción de metátesis de eninos para dar **51** que reacciona *in situ* con la olefina monosustituida presente en la molécula vía RCM para dar el intermedio **52**. En una etapa más avanzada de la secuencia sintética, de nuevo la formación de olefinas cíclicas (RCM) juega un papel fundamental para la formación del anillo fusionado de cinco miembros presente en la molécula (**53**).

### Metátesis de alquinos en síntesis total

Desde el descubrimiento de los primeros iniciadores de la metátesis de alquinos (**54**),<sup>[49]</sup> el desarrollo de nuevos catalizadores (**55** y **56**) más estables y adecuados para su uso en



Esquema 14. Metátesis de eninos para la síntesis del (-)-acylfulveno (**53**).

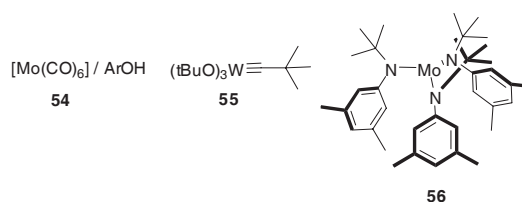


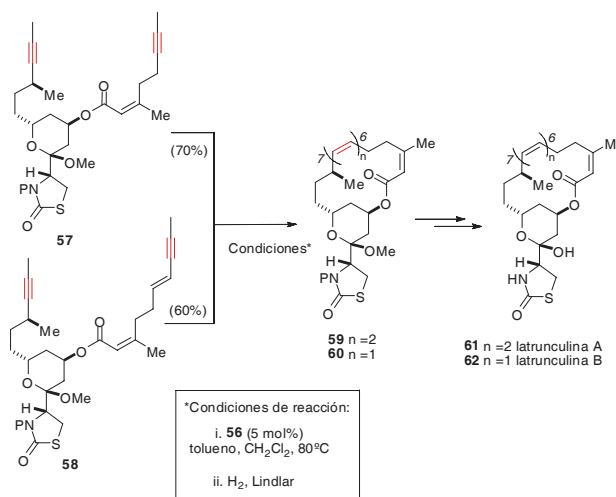
Figura 2. Catalizadores de la metátesis de alquinos.

presencia de una gran variedad de grupos funcionales ha sido fruto del esfuerzo de grupos como el de Bunz<sup>[50]</sup> o Fürstner<sup>[51]</sup> respectivamente (Figura 2).

Sin embargo, ha sido este último el que más se ha centrado en la aplicación de esta reacción en la síntesis de productos naturales complejos.

Aunque no exenta de limitaciones, la metátesis de alquinos ofrece, como se mencionó anteriormente, una alternativa a la metátesis de olefinas puesto que permite obtener selectivamente alquenos *Z* ó *E* a partir del triple enlace obtenido en la reacción, en una sola etapa sintética adicional.

Así, el grupo de Fürstner ha aplicado esta transformación a dos productos de una misma familia: latrunculinas A (**61**) y B (**62**), que presentan importantes propiedades como interruptores de los procesos de poli-despolimerización de la actina, una de las proteínas directamente relacionada con los aspectos morfológicos y los eventos motrices en células eucariotas (Esquema 15).<sup>[52]</sup>



Esquema 15. Síntesis de las latrunculinas A y B (**61** y **62**).

## Conclusiones

Nada hacía presagiar, hace ahora más de cincuenta años, el tremendo impacto que las reacciones de metátesis de olefinas habrían de ejercer en la química orgánica, organometálica y de polímeros tal y como las concebimos hoy. El desarrollo de nuevas metodologías (metátesis de eninos, metátesis de alquinos, etc...) ha discurrido en paralelo al descubrimiento de nuevos y más sofisticados catalizadores, lo que ha contribuido a generalizar su aplicación en el campo de la síntesis total convirtiéndola en una herramienta habitual de los químicos orgánicos especializados en síntesis de productos naturales complejos. Existen aún hoy incógnitas y limitaciones por resolver como la falta de selectividad en la estereoquímica de los dobles enlaces generados vía metátesis de olefinas o la descomposición y pérdida de actividad del catalizador. Sin embargo, dado el enorme interés que despiertan este tipo de transformaciones, es de esperar que en los próximos años presenciemos espectaculares avances en este campo.

## Bibliografía

- [1] *Grignard Reagents: New Developments* (Ed.: H. G. Richey), Wiley, Chichester, **2000**, p. 418.
- [2] (a) O. Diels, K. Alder, *Ann.* **1928**, *460*, 98–122; (b) O. Diels, K. Alder, *Ann.* **1929**, *470*, 62–103; (c) O. Diels, K. Alder, *Ber.* **1929**, *62*, 2081–2087 y 2087–2090.
- [3] (a) G. Wittig, U. Schöllkopf, *Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330. (b) G. Wittig, W. Haag, *Ber.* **1955**, *88*, 1654–1666.
- [4] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489.
- [5] A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *112*, 3012–3043.
- [6] E. Carmona, J. de la Mata, T. R. Belderrain, *An. Quím.* **2005**, *104* (4), 70–77.
- [7] (a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527; (b) K. J. Ivin, *J. Mol. Cat. A: Chemical* **1998**, *133*, 1–16.
- [8] H. S. Eleuterio, *U.S. Patent* 3,074,918, **1963** (*Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 84720).
- [9] E. F. Peters, B. L. Evering, *U.S. Patent* 2,963,447, **1960** (*Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 29435).
- [10] (a) N. Calderon, H. Y. Chen, K. W. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3327–3329; (b) N. Calderon, E. A. Ofstead, J. P. Ward, W. A. Judy, K. W. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4133–4140.
- [11] J. -L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161–176.
- [12] C. P. Casey, T. J. Burkhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7808–7809.
- [13] T. J. Katz, J. McGinnis, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592–1594.
- [14] (a) R. H. Grubbs, P. L. Burk, D. D. Carr, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3265–3267; (b) R. H. Grubbs, D. D. Carr, C. Hoppin, P. L. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3478–3483.
- [15] Para una mayor claridad en la exposición, en este artículo se utilizarán indistintamente los términos ingleses abreviados (RCM, ROM, etc...) o su correspondiente traducción al castellano para designar cada uno de los procesos de metátesis a los que se esté aludiendo en cada momento.
- [16] (a) J. McGinnis, T. J. Katz, S. Hurwitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 605–606; (b) T. J. Katz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3010–3019.
- [17] Los complejos metálicos que intervienen en las reacciones de metátesis se suelen denominar catalizadores, si bien de manera más precisa, cabría definirlos como "iniciadores" ya que no suelen recuperarse intactos al término del ciclo catalítico. En este artículo, ambos términos se han utilizado indistintamente.
- [18] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Reagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875–3886.
- [19] (a) S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974–3975; (b) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039–2041; (c) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100–110.
- [20] T. Weskamp, W. C. Schattenman, M. Spiegler, W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490–2493.
- [21] (a) T. Weskamp, F. J. Kohl, W. Hieringer, D. Gleich, W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2416–2419; (b) M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247–2250; (c) J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674–2678; (d) L. Ackermann, A. Fürstner, T. Weskamp, F. J. Kohl, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787–4790.
- [22] S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317–1382.
- [23] T. J. Katz, T. M. Sivavec, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 737–738.
- [24] A. Fürstner, P. W. Davies, *Chem. Commun.* **2005**, 2307–2320.
- [25] T. Lindel en *Organic Synthesis Highlights V* (Eds.: H.-G. Schmalz, T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, pp. 27.
- [26] R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450.
- [27] Como artículo de revisión, ver: A. Parenty, X. Moreau, J. -M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911–939.
- [28] B. C. Borer, S. Deerenberg, H. Bieräugel, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3191–3194.
- [29] A. Fürstner, G. Seidel, N. Kindler, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8215–8230.
- [30] (a) Z. Yang, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 166–168; (b) K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, F. Roschangar, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, J. I. Trujillo, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7960–7973.
- [31] D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D.-S. Su, T. Kamenecka, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073–10092.
- [32] (a) D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Böhm, M. Cordes, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *109*, 523–524; (b) D. Schinzer, A. Bauer, O. M. Böhm, A. Limberg, M. Cordes, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2483–2491.
- [33] (a) A. Fürstner, C. Nevado, M. Tremblay, C. Chevrier, F. Teply, C. Aïssa, M. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5837–5842; (b) A. Fürstner, C. Aïssa, C. Chevrier, F. Teply, C. Nevado, M. Tremblay, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5832–5837.
- [34] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [35] A. Fürstner, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1906–1907.
- [36] Revisión: S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900–1923.
- [37] (a) A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370; (b) H. E. Blackwell,

- D. J. O'Leary, A. K. Chatterjee, R. A. Washenfelder, D. A. Bussmann, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 58–71.
- [38] (a) Z. Xiong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4831–4832; (b) Z. Xiong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9328–9329.
- [39] V. S. Baba, P. Das, K. Mukkanti, J. Iqbal, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7927–7930.
- [40] R. Stragies, S. Blechert, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9584–9591.
- [41] A. V. Statsuk, D. Liu, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9546–9547.
- [42] A. Nickel, T. Maruyama, H. Tang, P. D. Murphy, B. Greene, N. Yusuff, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16300–16301.
- [43] S. D. Burke, N. Müller, C. M. Beaudry, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1827–1829.
- [44] (a) A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, en *Organic Synthesis Highlights V* (Eds.: H.-G. Schmalz, T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, pp.210–229; (b) A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 945–950; (c) A. H. Hoveyda, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 105–132.
- [45] (a) O. Fujimura, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2499–2500; (b) T. J. Seiders, D. W. Ward, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225–3228.
- [46] G. S. Weatherhead, G. A. Cortez, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5805–5809.
- [47] A. Kinoshita, M. Mori, *Synlett* **1994**, 1020–1022.
- [48] M. Movassaghi, G. Püzzì, D. S. Siegel, G. Piersanti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5859–5863.
- [49] A. Mortreux, M. Blanchard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 786–787.
- [50] (a) L. Kloppenburg, D. Song, U. H. F. Bunz, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7973–7974; (b) K. Grela, I. Ignatowska, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3747–3749.
- [51] A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehman, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5299–5317.
- [52] (a) A. Fürstner, D. De Souza, L. Parra-Rapado, J. T. Jensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5358–5360; (b) A. Fürstner, L. Turet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3462–3466; (c) A. Fürstner, D. Kirk, M. D. B. Fenster, C. Aissa, D. De Souza, C. Nevado, T. Tuttle, W. Thiel, O. Müller, *Chem. Eur. J.* **2006**, *13*, 135–149.

# INDOQUIM



Lugar de Celebración:  
Facultad de Filosofía y Letras  
Universidad de Cádiz

**III Reunión - INDOQUIM**  
**23, 24 y 25 de JUNIO de 2008**  
<http://www.indoquim.org>



Organiza:  
Facultad de Ciencias  
Universidad de Cádiz