

Perspectiva de las reacciones de metátesis. El Premio Nobel de Química del año 2005

Recibido el 9 de diciembre de 2005

CARMEN AVENDAÑO *

Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

RESUMEN

A fin de comentar el premio Nobel de Química del año 2005, se hace un breve resumen de lo que significan las reacciones de metátesis en síntesis orgánica y en la obtención de polímeros. En particular, se hace énfasis en el relevante papel que jugaron las propuestas de Yves Chauvin para explicar su mecanismo y en el desarrollo de los carbenos metálicos hasta conseguir catalizadores eficaces en los grupos liderados por R. R. Schrock y R. H. Grubbs.

Palabras clave: Premios Nobel.—Metátesis.—Carbenos metálicos.—Polímeros.—Reacomodo.

ABSTRACT

Perspective of metathesis reactions. The Nobel Prize in Chemistry 2005

To comment the 2005 Nobel Price of Chemistry the significance of metathesis reactions in organic synthesis and polymer science is summarized here. In particular, the leading role played by the mechanistic proposals of Yves Chauvin and the development of metallic carbenes as efficient catalysts by the groups of R. R. Schrock and R. H. Grubbs is emphasized.

Key words: Nobel Price.—Metathesis.—Metalic carbenes.—Polymers.—Rearrangement.

* Dirección de correo electrónico: avendano@farm.ucm.es

INTRODUCCIÓN

El Nobel de Química del año 2005 ha premiado la descripción y el desarrollo de un proceso químico de gran utilidad tanto en la síntesis orgánica a escala de laboratorio como en sus aplicaciones industriales, entre las que se ha encuadrado como «química verde». Los laureados son, a partes iguales, el francés Yves Chauvin, que trabajó en el Instituto Francés del Petróleo, y dos estadounidenses: Robert H. Grubbs, del Instituto de Tecnología de California (*California Institute of Technology* o Caltech) y Richard R. Schrock, del Instituto de Tecnología de Massachusetts (*Massachusetts Institute of Technology* o MIT). Estas reacciones se aplican en las industrias biotecnológica, farmacéutica y alimentaria, pero también el sector de combustibles y la producción de polímeros con propiedades especiales, usan esta metodología muy frecuentemente.

Según la Fundación Nobel: «Gracias a las contribuciones de los galardonados se han desarrollado métodos de síntesis que son más eficaces porque exigen menos pasos en las reacciones y menos recursos, produciendo menos residuos, son más fáciles de usar porque utilizan catalizadores estables en el aire a temperatura y presión normales, y son más cuidadosos con el medio ambiente porque no utilizan disolventes agresivos y generan menos residuos peligrosos». Por todo ello, estas reacciones químicas son «un gran paso adelante en la química verde».

El científico francés **Yves Chauvin**, que en la actualidad tiene setenta y cinco años, logró, a principios de los años setenta, describir en detalle cómo funcionaba una reacción ya conocida y utilizada por la industria pero que nadie antes había descifrado. Era la metátesis mediada por un catalizador metálico, de enorme aplicación en la química orgánica. Unos años más tarde desarrollaron sus contribuciones los estadounidenses **Richard R. Schrock y Robert H. Grubbs**, de sesenta y sesenta y tres años, respectivamente. El primero de ellos logró en 1990 el primer catalizador metálico eficaz para la metátesis, y ha seguido desarrollando esta metodología aportando nuevos catalizadores (especialmente de molibdeno). El segundo, dos años después, comenzó el desarrollo de los catalizadores de rutenio, que están también comercializados y se utilizan frecuentemente.

En contraste con la alegría desbordada con que los premiados con el Nobel suelen recibir cada año la noticia del galardón científico más importante del mundo, los comentarios de Chauvin fueron muy discretos: «Sobre todo estoy azorado... no tengo el auténtico perfil... soy ya mayor. ¡No soy joven! Yo llevaba una vida tranquila y ahora se acabó. Me alegré más cuando hice el descubrimiento que hoy por el anuncio del premio». Grubbs, que se encontraba en Nueva Zelanda dando unas conferencias, se llevó una gran sorpresa, aunque reconoció que había muchos rumores en el mundo de la química acerca de este premio. Finalmente, Schrock, que estaba en su domicilio en Boston cuando recibió la llamada telefónica de Estocolmo, se puso tan nervioso cuando le comunicaron la decisión del comité Nobel que «no podía hablar y le latía el corazón a 200 pulsaciones por minuto».

¿Qué son las reacciones de metátesis?

Según el Diccionario de la Real Academia Española, la palabra metátesis proviene del griego *metaqesiz*; de *meta* (en otro lugar o cambio) y *qesiz* (colocación, posición), podríamos decir que se trata de una transposición. En Gramática se aplica al cambio de lugar de algún o algunos sonidos en un vocablo, como en *perlado* y *prelado*. Análogamente a lo que ocurre en una reacción de intercambio iónico, en la que se forma el par iónico más estable a partir de otros dos iniciales, en química orgánica la metátesis es una reacción reversible y catalizada en la que se produce una reorganización del enlace de una olefina y de la que resulta una redistribución de sus dos mitades de alquilideno.

En general, las olefinas intercambian grupos alrededor de los dobles enlaces en presencia de carbenos metálicos, que son catalizadores que se comercializan, en los que participan ciertos metales de transición. Según sea la naturaleza de este metal (titanio, wolframio, molibdeno o rutenio, fundamentalmente), su reactividad frente a las olefinas es distinta, así como su tolerancia a otros grupos funcionales y a agentes medioambientales.

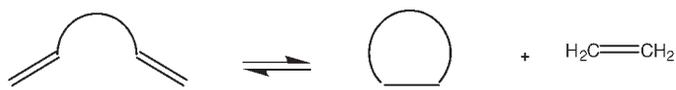
El fenómeno de redistribución de dobles enlaces puede conducir a un intercambio de grupos entre dos olefinas acíclicas o metátesis

cruzada («cross metathesis», *CM*), al cierre («ring-closing metathesis», *RCM*) o apertura («ring-opening metathesis», *ROM*) de anillos, que pueden ser grandes y, por tanto, muy difíciles de sintetizar por otros medios (1), a la polimerización de olefinas cíclicas con apertura de anillo («ring-opening metathesis polymerisation», *ROMP*), o a la polimerización por metátesis acíclica de dienos («acyclic diene metathesis polymerisation», *ADMET*) (2).

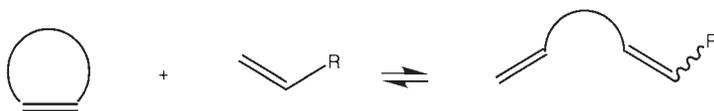
Metátesis cruzada ("cross-metathesis", *CM*)



Metátesis con cierre de anillo ("ring-closing metathesis", *RCM*)



Metátesis con apertura de anillo ("ring-opening metathesis", *ROM*)



Polimerización por metátesis con apertura de anillo
("ring-opening metathesis polymerisation", *ROMP*)



Polimerización por metátesis acíclica de dienos
"acyclic diene methathesis polymerisation", *ADMET*)

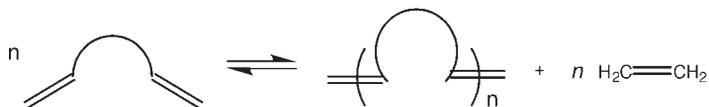
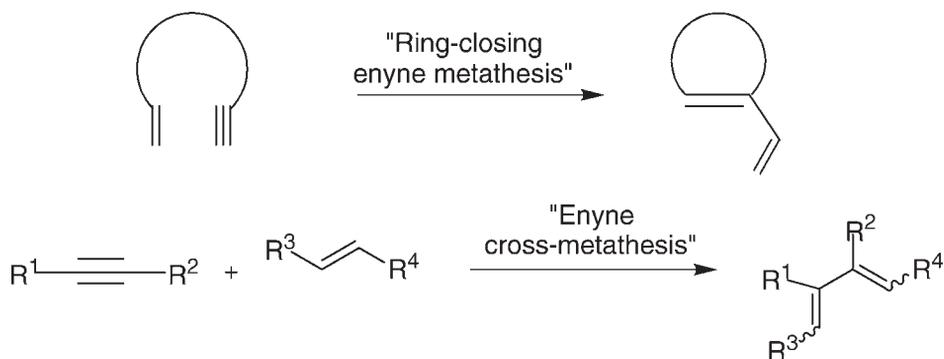


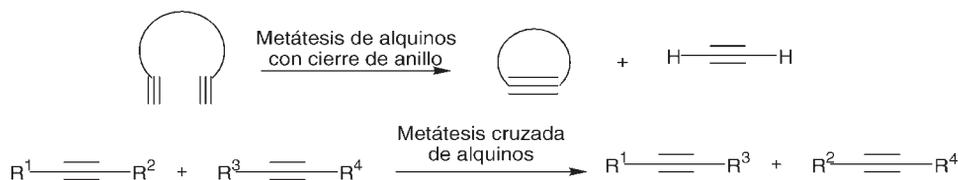
FIGURA 1. Algunos ejemplos de reacciones de metátesis

Dada su reversibilidad, estas reacciones tienen el inconveniente de que originan mezclas controladas termodinámicamente, pero pueden dirigirse para que den fundamentalmente un producto. Generalmente, la situación se resuelve practicándolas sobre un doble (o triple) enlace terminal, por la volatilidad de uno de estos productos (con frecuencia eteno), o en el caso de cicloalquenos con tensión, por la liberación de dicha tensión que origina el proceso. Existen otros medios de dirigir las reacciones y desplazar los equilibrios. Por ejemplo, en la apertura de sistemas bicíclicos (como son los derivados de norborneno) para dar sistemas cíclicos complejos, hay que evitar que se produzcan reacciones de polimerización (*ROMP*). Para ello pueden utilizarse, por ejemplo, condiciones de alta dilución o utilizar alquenos terminales muy reactivos (2). Una enorme ventaja de los procesos de metátesis radica en que los centros estereogénicos presentes en los compuestos de partida se mantienen inalterados.

Además de la metátesis de olefinas, cada vez se amplía más el tipo de sustratos de estas reacciones, siendo en los últimos años relevante el desarrollo de la reacción de metátesis de eninos, que implica la unión de un alqueno con un alquino para formar un sistema de 1,3-dieno (3). En estas reacciones, descubiertas en el grupo de Katz en 1985 y para las que se han propuestos mecanismos de cicloadición y cicloreversión [2+2] semejantes a los que comentaremos a continuación para los alquenos (4), no se pierde ningún átomo de carbono y están gobernadas por factores entálpicos, siendo el principal la estabilidad del dieno conjugado que se produce (5).



La metátesis de alquinos es análoga a la de alquenos, y en ella se intercambian unidades de alquilidino entre dos mitades de acetileno. Puede aplicarse de forma inter- o intramolecular, pero todavía no está tan desarrollada, aunque los primeros ejemplos de catálisis homogénea con estos sustratos se conocen desde 1974 (6). Estas reacciones de metátesis tienen la ventaja de que no se producen mezclas de diastereoisómeros *E/Z*, como suele ocurrir en la metátesis de alquenos (7).



Breve historia de las reacciones de metátesis

Aunque la primera observación de una metátesis de propeno a alta temperatura se realizó en 1931, el conocimiento de las reacciones de metátesis se inició cuando los investigadores de la industria del petróleo observaron en los años 1950 que las olefinas se transformaban cuando se ponían en contacto con ciertos catalizadores. En 1956, H. S. Eleuterio, del departamento de petroquímica de DuPont, constató que el propeno, en presencia de un catalizador de molibdeno sobre aluminio, originaba un copolímero de propeno-eteno, eliminándose una mezcla de gases formada por propeno, eteno y 1-buteno. En 1960, Truett publicó por primera vez una polimerización ADMET, en la que el biciclo[2.2.1]hept-2-eno producía un polímero de 2-borneno. Muchos otros químicos de otras compañías petrolíferas observaron transformaciones similares en los procesos de refinado de olefinas, que parecían cosa de magia porque no se podían explicar con los conocimientos químicos disponibles. En 1964, R. L. Banks y G. C. Bailey, de la Phillips Petroleum, publicaron la transformación del propeno en eteno y butenos, utilizando un complejo de molibdeno-hexacarbonilo $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ soportado sobre alúmina, y denominaron al proceso «desproporción de olefinas». En 1967, N. Calderón y otros investigadores de la Goodyear Tyre & Rubber, comprobaron que los productos inesperados se debían a que un carbono del doble enlace, junto con todo lo que a él estaba

unido, cambiaba su lugar por otro carbono del doble enlace de otra olefina con todo lo que a éste estaba unido, y denominaron por primera vez a este tipo de reacción metátesis de olefinas. Pronto se vio que la metátesis de olefinas es una transformación sintética extraordinariamente potente (8).

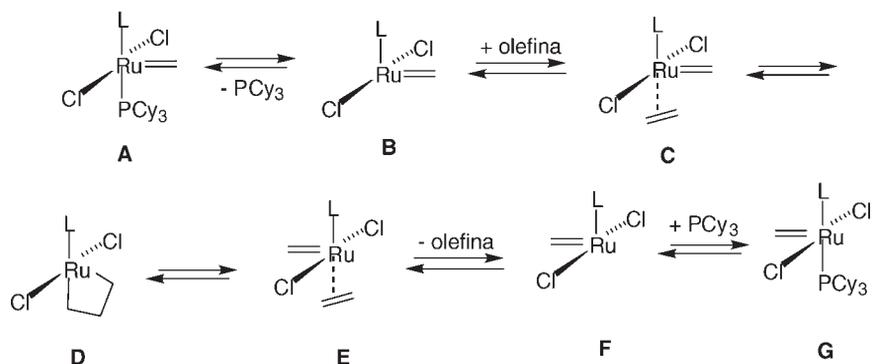
La sugerencia de que en estas reacciones intervienen carbenos metálicos se remonta a los años setenta, y se debe al primero de los laureados citados. La base de este mecanismo descansa en que el sustrato y el catalizador forman de modo reversible un intermedio de tipo metalociclobutánico. Su éxito ha sido posible gracias a la comercialización de los catalizadores que utilizan metales de transición y que se manejan en fase homogénea, en cuyo desarrollo han sido fundamentales los doctores Grubbs y Schrock.

Aportaciones más relevantes de Yves Chauvin

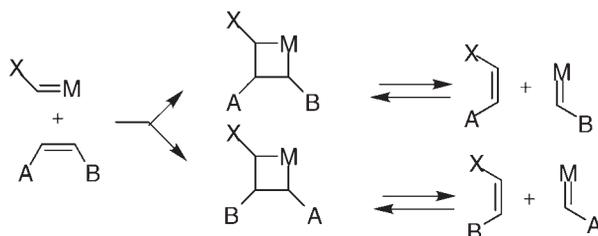
Yves Chauvin, que es Académico Correspondiente de la Sección de Química de la Academia de Ciencias del Instituto de Francia desde el 15 abril de 1996, es actualmente Director de investigación honorífico en el Instituto Francés del Petróleo, donde desarrolló su trabajo, y Director de investigación emérito en la Escuela Superior de Química Física Electrónica de Lyon (laboratorio de química organometálica de superficies, asociado al CNRS). Antes de recibir su tercio del Nobel de Química de este año, había recibido diversos premios y condecoraciones, como el premio Charles Bihoreau, de la Asociación francesa de técnicos del petróleo en 1986, el Clavel-Lespiau de la Academia de Ciencias en 1990, y la medalla Karl Engler de la Sociedad Alemana para la Investigación del Carbón y el Petróleo en 1994. Fue especialista en catálisis homogénea y en procesos de polimerización, en síntesis con organometálicos y reacciones de carbonilación, así como en síntesis asimétrica de α -aminoácidos, siendo autor de numerosos trabajos y publicaciones en estos temas. Fue también el inventor de cuatro grandes procedimientos industriales que funcionan en todo el mundo: la dimerización homogénea de eteno, de propeno o de butenos, y la dimerización selectiva de eteno para dar 1-buteno.

Diez años antes de que se hubiesen aislado los metalocarbenos (que más propiamente deberían denominarse metal-alkilidenos),

propuso el mecanismo de la metátesis de olefinas, conocido como mecanismo de Chauvin (9), que se acepta hoy día con el nombre de mecanismo de disociación *trans*, porque una olefina se coordina en *trans* respecto a un ligando secundario (L) de un metal. Los principales pasos de este mecanismo reversible implican que un ligando de fosfina se disocia del complejo inicial (**A**), en el que el metal tiene valencia + 16, para formar la especie activa (**B**), con valencia + 14. Tras la coordinación con una olefina, se forma por una cicloadición [2+2] un intermedio de metalociclobutano (**D**), que tras una ciclorreversión [2+2] se transforma en un complejo π (**E**), y éste origina otro complejo activo de valencia + 14 (**F**) y libera la nueva olefina que contiene un carbeno del catalizador y un carbeno de la olefina inicial. La especie activa **F** contiene el otro de los dos carbenos de la olefina inicial, y puede reiniciar el ciclo catalítico o ser atrapada por un ligando para dar **G**.



De esta forma, en cada ciclo se pueden formar especies de metalocarbena que resultan de la combinación del metal con cada uno de los dos carbenos de la olefina de partida.



Chauvin y Hérisson realizaron varios experimentos para comprobar este mecanismo, y en 1973 propusieron que en la transformación del 2-buteno en propeno catalizada por una mezcla de WCl_6 y $MeLi$, se producía primero la metilación del wolframio para dar WCH_3 y éste, por una eliminación α , se transformaba en el metalo-carbeno $W=CH_2$, originándose a continuación la metátesis (10).

Aportaciones más relevantes de Richard R. Schrock. Hitos en la catálisis con carbenos metálicos

Los reactivos y complejos que contienen metales de transición son protagonistas en la síntesis orgánica moderna porque permiten reacciones aparentemente imposibles utilizando los procesos basados en la reactividad de grupos funcionales. Se da la paradoja de que estos complejos deben ser suficientemente estables para ser almacenados y, por el contrario, suficientemente reactivos para ser útiles en síntesis. A este propósito, es conveniente recordar el grupo y el número de electrones de valencia de los metales, ya que para que sus complejos sean estables deben completar los electrones de la capa de valencia con ligandos que los aporten. Para que un complejo de un metal de transición sea estable (con estructura de gas noble) debe tener 18 electrones en su capa de valencia ($2s$, $6p$ y $10d$). Por ejemplo, Mo y W, que pertenecen al grupo 6 y tienen 6 electrones de valencia necesitan 12 electrones más para formar complejos completamente estables, mientras que Fe, Ru y Os, del grupo 8, Co y Rh del grupo 9, y Pd o Pt del grupo 10, tienen 8, 9 y 10 electrones de valencia, respectivamente. En general, para que un complejo metálico sea reactivo suele ser necesario que un ligando sea sustituido por el compuesto orgánico que ha de transformarse, como ya propuso Chauvin en su mecanismo de metátesis de olefinas.

La mayoría de los ligandos tienen un par de electrones no compartido que puede solaparse con un orbital dsp vacío del metal, formando un enlace σ . A este enlace se suele llamar «covalente dador». También pueden interactuar un orbital d lleno del metal y uno vacío del ligando que tenga una simetría adecuada, por ejemplo un orbital π^* , como ocurre cuando el ligando es: $C \equiv O$. Este ligando forma un enlace σ por donación del par de electrones no compartido al metal, y uno π por donación del metal al ligando. De forma seme-

jante puede entenderse el enlace metal-alquilideno de los «metalo-carbenos». Cuando un ligando insaturado se aproxima a un metal, el orbital π lleno de la olefina actúa como donador de electrones a los enlaces d vacíos del metal formando un enlace σ , mientras que los orbitales d llenos del metal se ceden a los orbitales π^* del ligando. De estas interacciones resulta un complejo π en el que el enlace metal alqueno es perpendicular al plano del doble enlace.

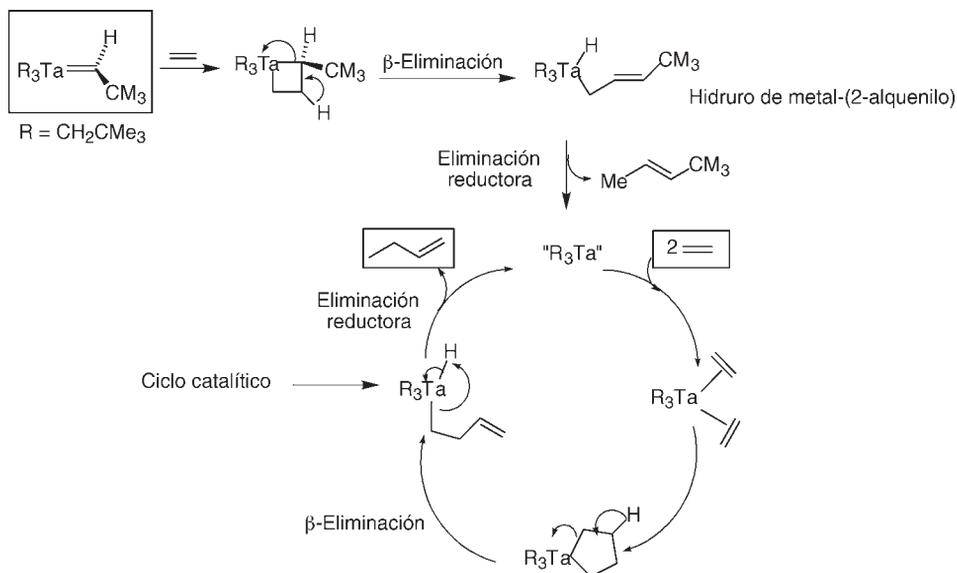
Tras la increíblemente acertada propuesta mecanística de Chauvin para explicar las reacciones de metátesis, su desarrollo fue paralelo a los avances en la catálisis con carbenos metálicos. En la época en que introdujo la implicación de un complejo de metalocarbeno para iniciar la reacción, sólo se conocían los carbenos de Fischer. En estos carbenos el átomo de carbono está estabilizado por un heteroátomo, por ejemplo el oxígeno de un grupo alcoxilo: $[L_n W=C-OR(R')]$, siendo el complejo pentacarbonil[metoxibencilideno]wolframio(0) el primero en ser descubierto en 1964. Hoy se utilizan en innumerables reacciones de acoplamiento carbono-carbono y de ciclación de carbociclos y heterociclos (11), pero en los primeros años setenta se utilizaban para la ciclopropanación de olefinas. En estas reacciones la olefina no se desproporciona, sino que el carbeno se adiciona al doble enlace para dar un ciclopropano mientras que el metal se reduce.

El desconocimiento existente acerca de los organometálicos explica que muy pocos químicos se implicaran en este tema, hasta que en 1976 se demostró que el complejo $Ph_2C=W(CO)_5$, un carbeno bien definido, podía iniciar la metátesis sin añadir ningún activante y transformar el isobuteno en 1,1'-difeniletano. De los diversos grupos que trabajaron en este sentido hay que destacar a Katz, quien realizó diversos experimentos de gran interés para apoyar el mecanismo propuesto por Chauvin (12).

Hasta mediados del siglo xx, los químicos pensaban que los compuestos de metal-alquilo eran inestables debido a la bajísima energía del enlace metal-carbono. Pero Wilkinson, que fue premio Nobel de Química en 1973, descubrió que la inestabilidad era debida a la presencia de un átomo de hidrógeno en la posición β , que se descomponía a través de una reacción de β -eliminación. Este hallazgo permitió sintetizar complejos metálicos estables al calor, siempre que los grupos alquilo careciesen de hidrógenos en β , como es el caso de metilo, neopentilo, bencilo, mesitilo o trimetilsililmetilo.

Schrock preparó entonces otros complejos con alquiledenos incluido el primero con un grupo metileno: $\text{TaCp}_2(\text{CH}_3)(=\text{CH}_2)$. También incorporó diversos metales de alto grado de oxidación, como niobio o tántalo, y los caracterizó en estado cristalino por rayos X y en solución por RMN.

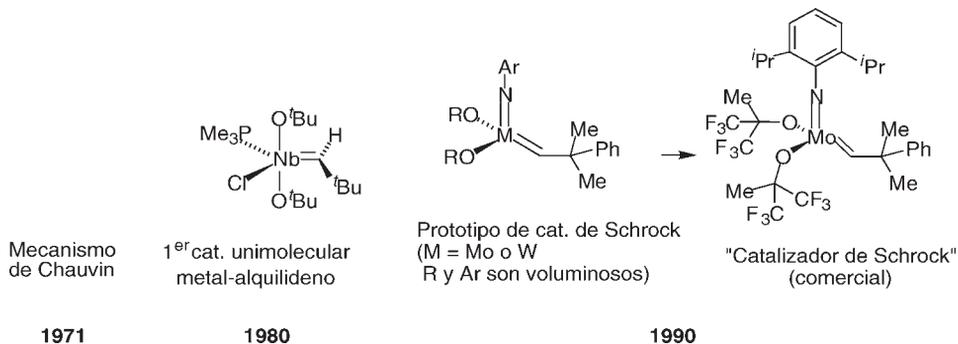
Estos descubrimientos no supusieron todavía un avance en las reacciones de metátesis de olefinas, porque ninguno de los metalocarbonos que se preparaban eran capaces de catalizarlas. Sin embargo, Schrock demostró que sí podían catalizar la dimerización de olefinas. En estas reacciones de dimerización dos moléculas de eteno, por ejemplo, se coordinan para dar un metal-ciclopentano. En este caso, a través de una β -eliminación, se origina un hidruro de metal-(3-butenilo) y éste, por eliminación reductora, se transforma en 1-buteno iniciándose un nuevo ciclo catalítico. También Chauvin había descubierto en los años 80 un catalizador de titanio muy eficaz para la dimerización de olefinas (14).



En 1980, el grupo de Schrock del MIT encontró algunos catalizadores de niobio y tántalo $[\text{M}(=\text{CH}-\text{tBu})\text{Cl}(\text{PMe}_3)(\text{O}-\text{tBu})_2]$ que, debido a la presencia de ligandos de tipo alcóxido, permitían la me-

tátesis del *cis*-2-penteno. Ya se ha comentado que anteriormente esta reacción había sido posible con catalizadores de wolframio de tipo $[W(CO)_5(=CPh_2)]$, pero dado que éstos se descomponen previamente, estos catalizadores de Schrock fueron la primera prueba del mecanismo de Chauvin. Para conseguirla fueron necesarios ¡casi 10 años! (15).

Puesto que molibdeno y wolframio eran los metales más activos para las reacciones de metátesis, el grupo de Schrock se empeñó desde 1980 en la búsqueda de algunos de sus complejos de alquilideno, llegando a los que poseen de fórmula general $[M(=CHCMe_2Ph)(=N-Ar)(OR_2)]$, que ya fueron estables. Cuando se publicó en 1990 el «catalizador de Schrock», se produjo el primer avance real en las reacciones de metátesis desde los catalizadores de wolframio de Katz, ya que era extraordinariamente reactivo frente a un gran número de sustratos de tipo alqueno y muy útil para crear sistemas muy impedidos estéricamente. Además, se comercializó y permitió preparar análogos quirales que se utilizaron en los primeros estudios de metátesis asimétrica (16).



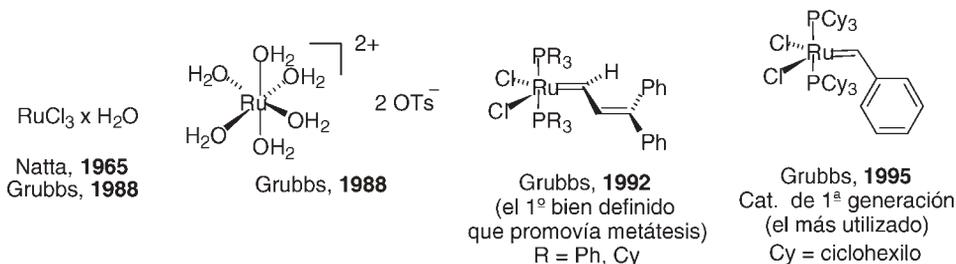
Sin embargo, como veremos más adelante, los complejos de molibdeno tiene el inconveniente de ser muy sensibles al oxígeno, a la humedad y a muchos grupos polares, debido a la deficiencia electrónica que posee el metal.

Aportaciones de Robert H. Grubbs. Catalizadores de rutenio y su historia

Los complejos de metal-alquilideno pueden clasificarse en dos grupos: los que contienen un carbeno nucleófilo, como el «catalizador de Schrock», y los que contienen un carbeno electrófilo debido a que la carga positiva del metal está aumentada por el efecto atractor de electrones de ligandos de tipo carbonilo. Entre estos últimos se encuentran los complejos de hierro, estudiados por Pettit en 1966 $[\text{FeCp}(\text{CO})_2(=\text{CH}_2)]^+$ (Cp = ciclopentadienilo) (17), y $[\text{RuCp}[\text{C}(\text{Me})\text{OMe}](\text{CO})(\text{PCy}_3)][\text{PF}_6]$, preparado en 1971 por un grupo de Oxford. El último fue el primer complejo conocido de tipo rutenio-carbeno, en el que el carbeno está estabilizado por un grupo metoxilo.

Grubbs había estado interesado durante muchos años en las reacciones de metátesis. De hecho, un año después de la propuesta de mecanismo de Chauvin, publicó un trabajo acerca de los tres modos en que podían evolucionar los complejos de metal-ciclobutano formados en la reacción de especies de metal de transición-alquilideno y una olefina (18). Influido por los trabajos de Natta en 1965 sobre la polimerización de ciclobuteno y 3-metilciclobuteno utilizando RuCl_3 como catalizador, Grubbs publicó en 1988 la polimerización del 7-oxanorborneno utilizando también como catalizador RuCl_3 . Alternativamente, utilizó para esta reacción un complejo de rutenio soluble en agua: $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{OTs})_2$ (Ts = toluenosulfonato), y pudo demostrar que durante la misma se formaba un intermedio de rutenio-alquilideno en el que la fuente de alquilideno era el diazoacetato de etilo, que se adicionaba a la solución acuosa de $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{OTs})_2$ (19).

En 1992 Grubbs publicó el primer complejo de rutenio-carbeno, eficaz como catalizador en varias reacciones de metátesis que poseía una estructura bien definida (20), y tres años más tarde apareció y se comercializó el complejo $(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}^5\text{CHC}_6\text{H}_5$ (Cy = ciclohexilo), llamado «catalizador de Grubbs de primera generación». Todavía hoy es el más utilizado por su estabilidad al aire y su compatibilidad con una gran variedad de grupos funcionales, a excepción de las aminas y los nitrilos en medio básico. Puede usarse sin necesidad de utilizar líneas de vacío o espacios totalmente libres de humedad, mientras que estas condiciones experimentales son necesarias cuando se utiliza el «catalizador de Schrock», más reactivo.

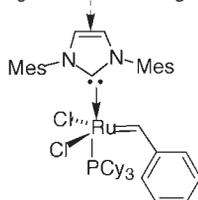


Ya que los estudios mecanísticos indicaban, desde la propuesta de Chauvin, que un ligando de fosfina del catalizador se disociaba para generar el intermedio reactivo, con un átomo de rutenio con 14 electrones, era conveniente acelerar la disociación de este ligando. Para ello se introdujeron ligandos cíclicos de bis-amino carbeno (ligandos de Arduengo) en lugar de un resto de fosfina. Los ligandos de Arduengo son dadores σ excelentes sin propiedades como aceptores π , y se obtienen fácilmente por desprotonación de los correspondientes cationes de imidazolio. Al introducir uno de estos ligandos en el catalizador de Grubbs de primera generación se aumentó la densidad electrónica del rutenio y se labilizó el enlace rutenio-fosfina, favoreciendo su disociación. Así surgió el «catalizador de Grubbs de segunda generación», que también está comercializado. Es el segundo más utilizado en la práctica general de las reacciones de metátesis y el primero en las reacciones de metátesis cruzada (21).

Hoveyda desarrolló en 1992 otro catalizador de rutenio derivado del de Grubbs de primera generación, que lleva un único ligando de fosfina y un grupo quelante en el ligando de carbeno. En 1999 sustituyó en este catalizador el ligando de fosfina por el mismo carbeno de Arduengo que posee el catalizador de Grubbs de segunda generación (22). Estos dos catalizadores de Hoveyda están también comercializados, aunque existen modificaciones que los hacen más reactivos, como ocurre cuando se introducen grupos nitro en el arilo del bencilideno. Los catalizadores de Hoveyda poseen una reactividad muy semejante a los de Grubbs de segunda generación, pero son especialmente útiles en casos difíciles, como son la metátesis de olefinas polisustituidas o las reacciones de metátesis cruzada muy selectivas, en las que hay que evitar las reacciones de homo-aclopiamiento. El catalizador de Hoveyda de segunda generación, además de reciclable por cromatografía tras la reacción, reacciona con sustratos que

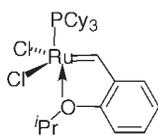
poseen una gran deficiencia electrónica (23). La variación de los catalizadores de rutenio más interesante hasta el momento es la de Blechert, en la que como consecuencia de la utilización de un derivado de naftaleno como ligando de alquilideno, se desestabiliza estéricamente el enlace Ru-O y se hace al complejo más reactivo (24).

Ligando de Arduengo

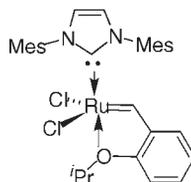


Cat. de Grubbs de 2ª generación, **1999** (el 2º más utilizado)

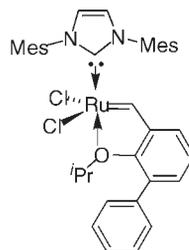
Mes = 2,4,6-trimetilfenilo



Cat. Hoveyda, **1999** de 1ª generación (comercial)



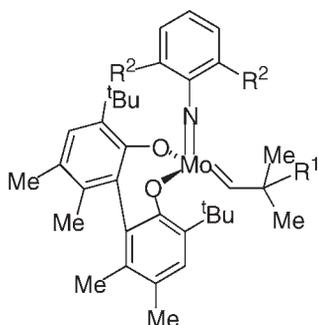
Cat. Hoveyda de 2ª generación, **1999** (comercial)



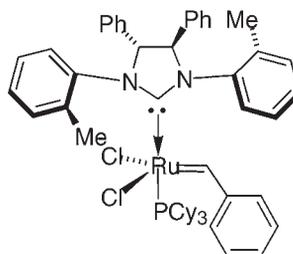
Cat. Blechert, **2002**

Metátesis enantioselectiva. Catalizadores quirales

Esta aplicación continúa siendo un desafío en la actualidad. Tras un primer ejemplo de metátesis enantioselectiva, llevado a cabo por el grupo de Schrock en 1993, éste empezó en 1997 a colaborar con el de Hoveyda. En 1998 ambos publicaron una metátesis ROMP asimétrica eficiente utilizando un catalizador de molibdeno quiral que contiene (*R*)- o (*S*)-binaftol.

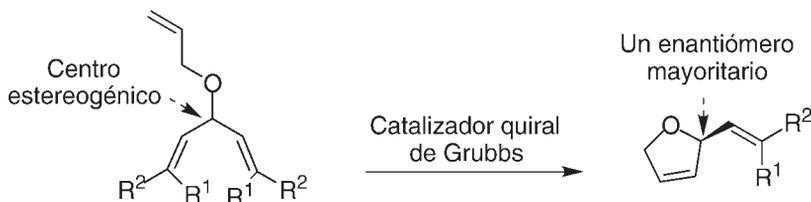


Catalizador quiral de Schrock-Hoveyda, **1998**



Catalizador quiral de Grubbs, **2001**

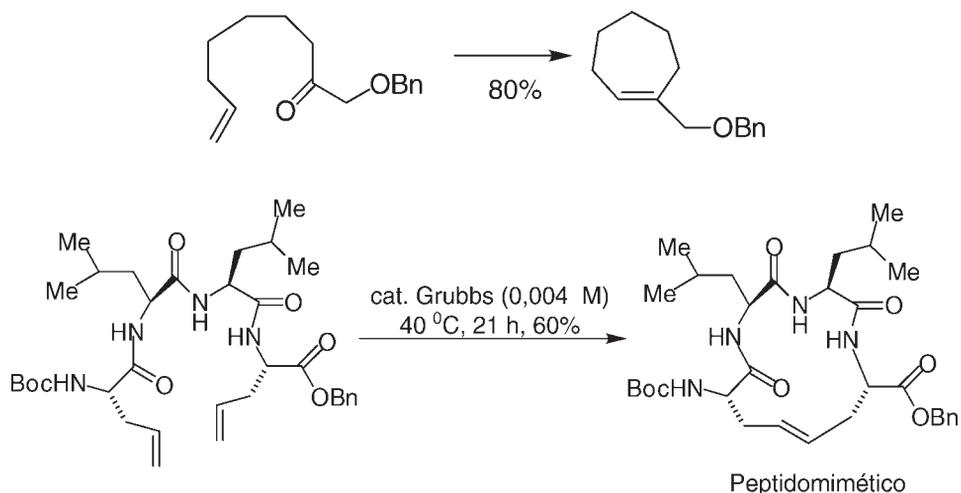
En el año 2001 Grubbs desarrolló el primer catalizador de Ru quiral, con el que pueden practicarse reacciones asimétricas como la indicada.



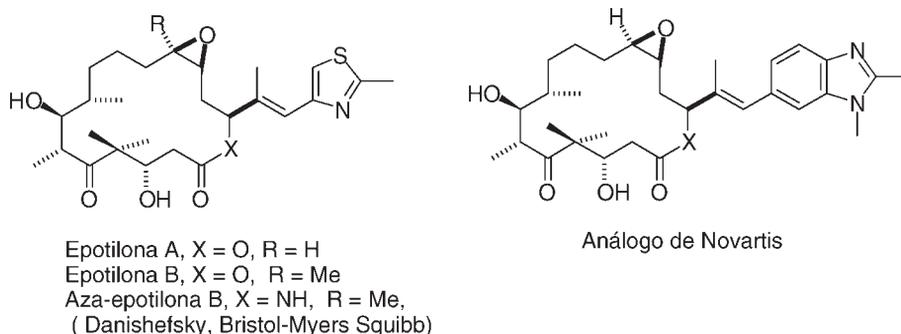
Aplicaciones sintéticas a escala de laboratorio

Junto con las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, las reacciones de metátesis de alquenos, eninos (25) y alquinos han demostrado ser una piedra angular en las construcciones orgánicas de las últimas dos décadas y, desde la comercialización de muchos catalizadores, se han utilizado enormemente en síntesis orgánica. La más popular de todas las reacciones de metátesis entre los químicos orgánicos es la RCM de diolefinas terminales, que puede realizarse al aire usando el catalizador de Grubbs de primera generación. La más fácil de estas reacciones es la obtención de ciclopentenos y de sus análogos heterocíclicos, ya que son compuestos muy estables, pero también es relativamente fácil obtener grandes ciclos con importantes propiedades biológicas si se utilizan como precursores olefinas terminales. Cuando son necesarios otros catalizadores más reactivos, como en las reacciones de metátesis cruzada, se utilizan el de Schrock o el de Grubbs de segunda generación. Estas reacciones se han utilizado en la síntesis de productos naturales de gran interés biológico (26).

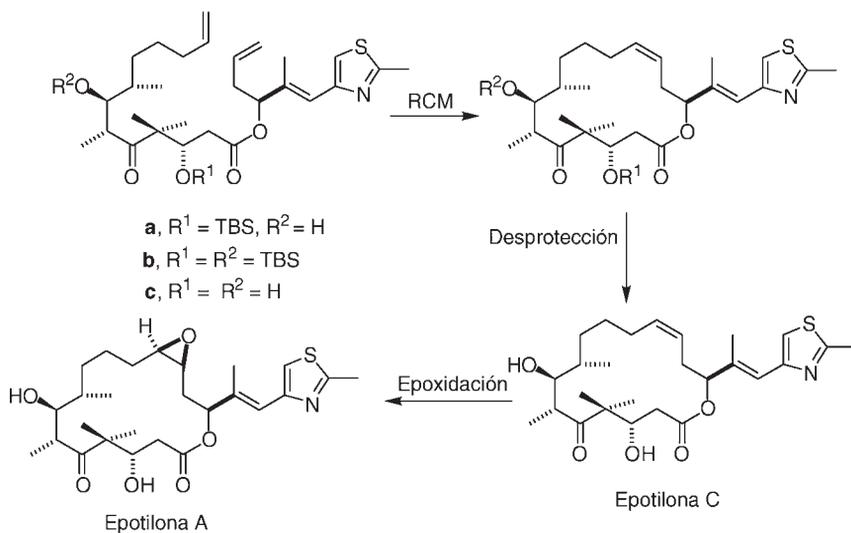
Las reacciones de metátesis puede dar lugar también a la olefinación de un grupo carbonilo, y la metátesis con cierre de anillo puede aplicarse también a la síntesis de péptidomiméticos (27).



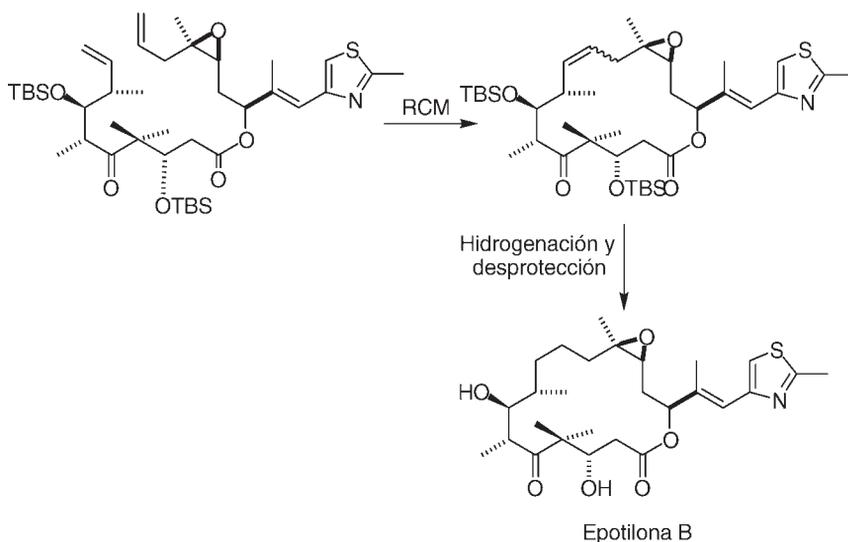
Danishefsky y Nicolaou han utilizado estas reacciones en las ya clásicas síntesis de epotilonas A y B. Estos compuestos naturales, aislados de la mixobacteria *Sorangium cellulosum*, comenzaron a mostrar notable interés cuando se demostró que poseían la misma o mayor eficacia como antitumorales que el taxol, y que actuaban con idéntico mecanismo de acción (28). Aunque se trata de moléculas relativamente pequeñas, tienen muchos grupos funcionales y varios centros estereogénicos. A finales de 1996, Danishefsky publicó la primera síntesis total de la epotilona A e, inmediatamente lo hicieron Nicolaou y otros (29). Desde entonces se han publicado alrededor de 20 nuevas síntesis para obtener ambos compuestos o sus análogos, de forma que las epotilonas han servido para demostrar la eficacia de nuevas metodologías sintéticas.



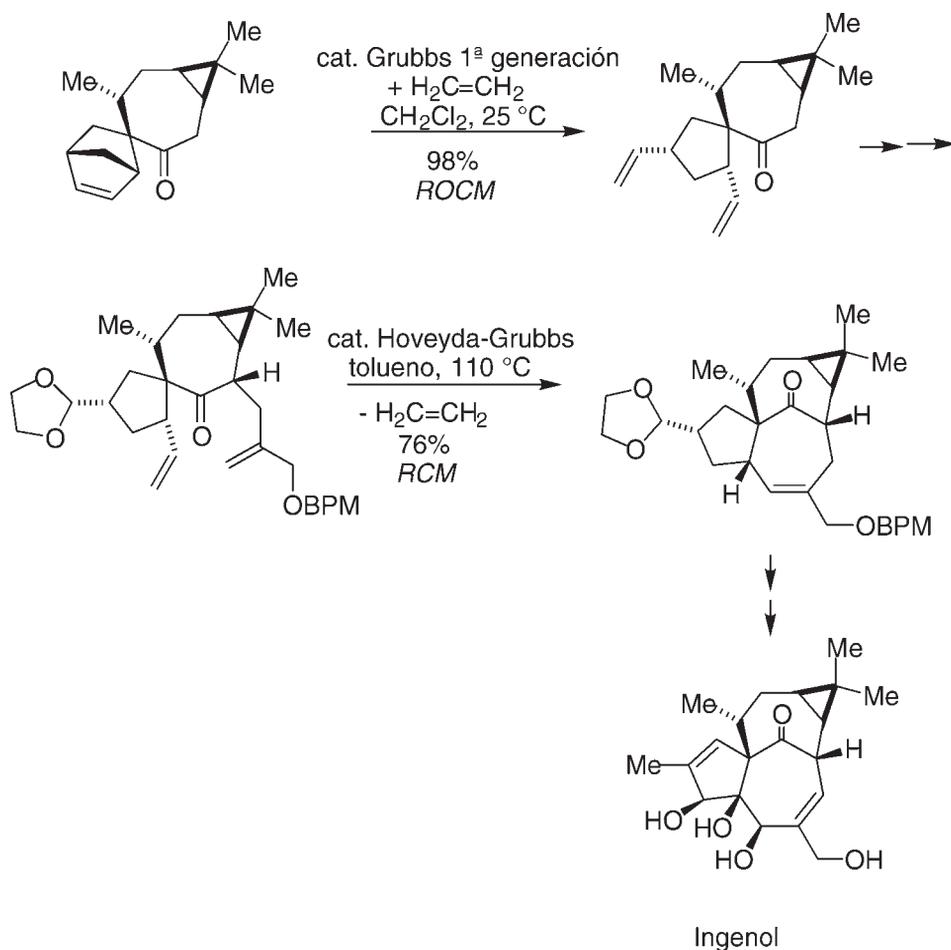
Un grupo de estas estrategias ha aplicado la metátesis de olefinas como reacción clave para la formación de dobles enlaces C-C intracíclicos. Ver, por ejemplo, la síntesis de epotilona C y su transformación en la epotilona A.



O la síntesis de epotilona B utilizando otro dieno como intermediario.

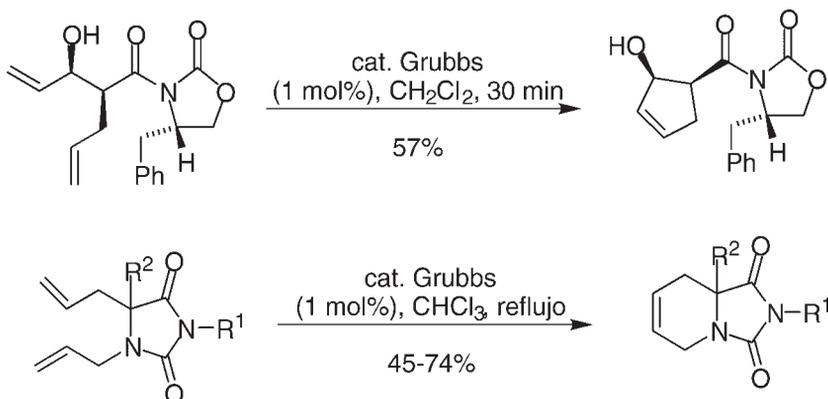


Otro ejemplo de interés es la síntesis de ingenol, un producto natural policíclico que posee muchas funciones oxigenadas y una estereoquímica *trans* en el sistema bicíclico formado por el puente de cetona. En este caso, un dieno producido casi cuantitativamente por una reacción de apertura de anillo por metátesis cruzada fue manipulado para dar otro dieno, y éste originó un precursor de ingenol muy próximo a su estructura y funcionalidad a través de otra segunda reacción de metátesis, esta vez con cierre de anillo (30).

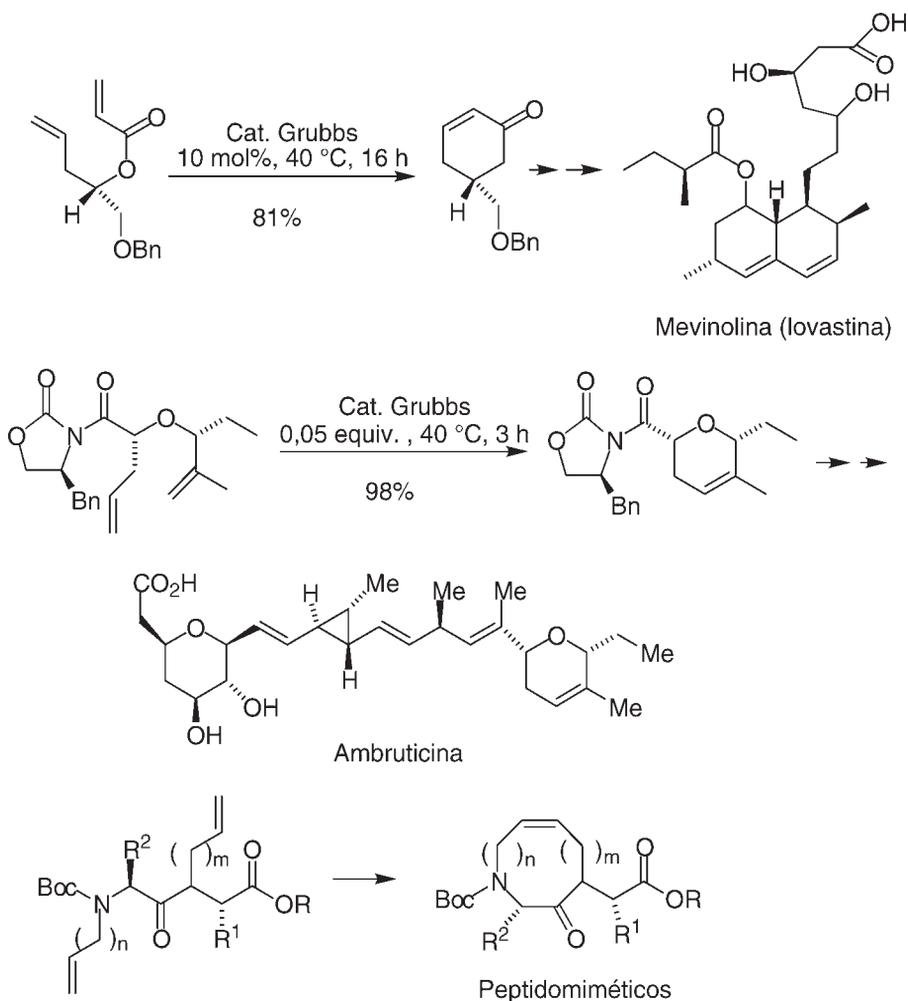


Una reacción de metátesis aplicada a la síntesis de productos muy complejos queda a veces «enterrada» en la complejidad de la estructura que acaba siendo sintetizada, aunque resulta imprescindible o muy conveniente para su acceso. Un ejemplo de este tipo lo encontramos en la síntesis de las coleofomonas B y C realizada por el grupo de Nicolaou (31).

En 1992, Grubbs comenzó a utilizar esta metodología para sintetizar heterociclos con oxígeno o nitrógeno, y posteriores trabajos de Hoveyda abrieron las puertas al uso de estas reacciones en síntesis heterocíclica y en el cierre de anillos que poseen muchas funcionalidades. Éteres lactonas, o azaciclos, dan por RCM muchos heterociclos o alcaloides de difícil acceso (32).



Dentro de sus aplicaciones farmacéuticas podemos destacar la utilización de esta reacción para la preparación de un intermedio en la síntesis total de mevinolina (un agente que rebaja los niveles de colesterol) (33) y la síntesis de ambruticina, que es un antifúngico (34). Otros varios ejemplos se relacionan con la síntesis de peptidomiméticos en los que un enlace disulfuro se ha reemplazado por una olefina obtenida por RCM (35).



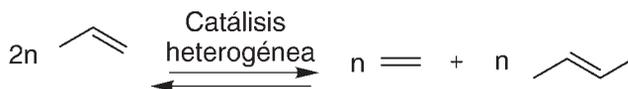
Actualmente, se abre paso su uso en síntesis asimétrica, siendo de interés las reacciones dominó o en cascada. También se aplica a la síntesis de polisacáridos por RCM y a la química combinatoria (36).

Usos industriales

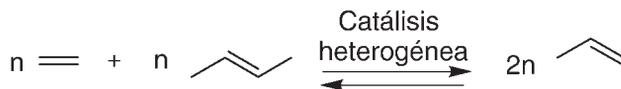
La producción industrial de olefinas se basa en reacciones de metátesis cruzada utilizando catálisis heterogénea. Desde 1966 a 1972,

Phillips Petroleum fabricó eteno y 2-buteno a partir de propeno, en un proceso denominado «Phillips triolefin process». Pero como se trata de una reacción reversible, se puede producir propeno, del que hoy existe una gran demanda, a partir de eteno y 2-buteno. Este proceso se conoce como «olefins conversion technology» (OCT) y se utiliza por varias industrias petroquímicas. 1-Hexeno y 3,3-dimetil-1-buteno se fabrican también por metátesis cruzada, y Shell Chemicals produce más de 1,2 millones de toneladas/año de olefinas lineales de alto peso molecular según el proceso «Shell Higher Olefins Process», que tiene como paso clave la metátesis cruzada.

“Phillips triolefin process”



“Olefins conversion technology”

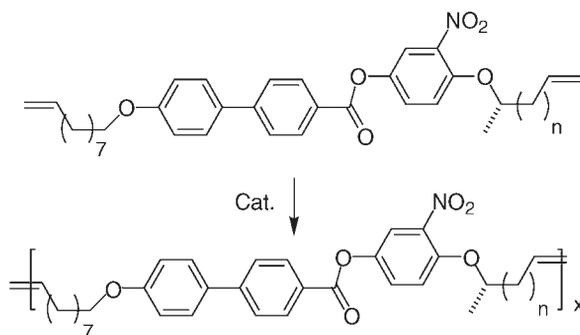
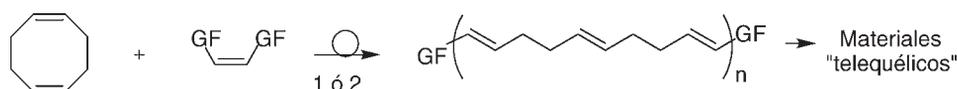


“Shell Higher Olefins Process”



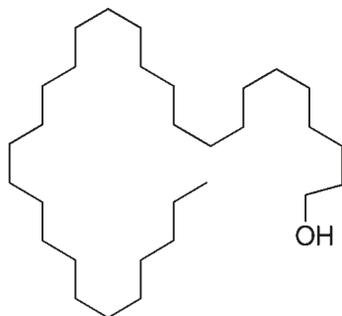
Los catalizadores de Ru de Grubbs permiten la polimerización en presencia de aditivos, estabilizantes y otros componentes. Las reacciones RCM y CM se utilizan en la industria para la fabricación de diversos productos, mientras que las ROMP y ADMET se utilizan mucho en la fabricación de polímeros con propiedades muy especiales. Por ejemplo, Hitachi Chemicals fabrica utilizando catalizadores de rutenio el polímero «Metathene», cuyo nombre da idea de la tecnología de metátesis aplicada. Una combinación de las dos primeras reacciones puede originar una enorme variedad de oligómeros o polímeros funcionalizados que van teniendo muchas aplicaciones,

como los polímeros «telequélidos», que suelen poseer grupos funcionales terminales (generalmente hidroxilo o ácido carboxílico) capaces de formar enlaces con otras moléculas y producir por copolimerización materiales termoplásticos (37). Otro ejemplo es la ROMP de dicitopentadieno (CCPD), que origina resinas con una gran resistencia a la corrosión y al impacto. Éstas se aplican en la industria aeroespacial, en la fabricación de materiales para el deporte y la marina, en balística, y en aparatos microelectrónicos. Algunos cristales líquidos ferroelectrónicos (FLC) se pueden preparar por polimerización ADMET.



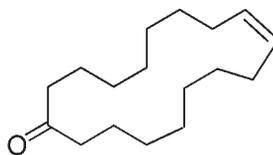
Cristales líquidos ferroelectrónicos

Además de varios polímeros hay muchos compuestos de interés industrial que podrían obtenerse más eficazmente utilizando procesos de metátesis. Citaremos a los diácidos y diésteres insaturados, que son intermedios en varios procesos, al 1-triacontanol, que es un estimulante del crecimiento de las plantas a través de la activación de genes que expresan enzimas que controlan la fotosíntesis, o a ciertos macrociclos, como la civetona, un ingrediente muy común de los perfumes almizclados.



Triacontanol

Estimulante del crecimiento de plantas



Civetona

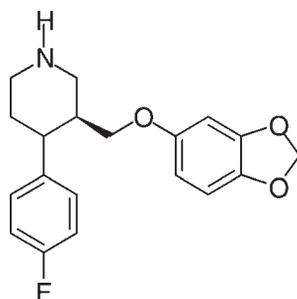
Componente de perfumes almizclados

En un futuro parece que se aplicará también, dentro de la denominada «química verde», para obtener productos de interés a partir de productos biodegradables como son los aceites y grasas (38). Cuando se aplica esta metodología en la industria, suele usarse la catálisis heterogénea por su más fácil implantación, pero la mucha mayor eficacia de la catálisis homogénea (39), hace que ésta también se utilice y que se prevea una mayor extensión en el futuro.

Un buen ejemplo de mejora de la producción industrial de compuestos utilizando reacciones de metátesis es la síntesis de feromonas de insectos, que pueden controlar las plagas de los cultivos sin dañar al ecosistema debido a que actúan saturando los órganos sensoriales de los insectos machos, atrapándolos o evitando su apareamiento. Entre ellas se encuentran el acetato de (*E*)-5-decenilo y diferentes mezclas de acetato de (*E*)- y (*Z*)-11-tetradecenilo, que son las feromonas de *Anarsia lineatella* y *Platynota stultana* y de la polilla *Sparganothis*, respectivamente. La producción industrial de algunas de estas feromonas es de 2.000 kg/año.

Por otra parte, la asociación de los procesos de metátesis con otros también catalizados está dando lugar a la síntesis de productos que serían de muy difícil acceso. Por ejemplo, cuando una olefina reacciona con aldehído crotónico en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación se obtienen aldehídos α , β -insaturados, que son los sustratos del catalizador de MacMillan. Éste posee una estructura asimétrica y actúa sobre dichos compuestos originando grandes excesos enantioméricos en una gran variedad de

reacciones y productos. Así ocurre en la síntesis de (S)-ketorolaco, un antiinflamatorio que se producía en forma racémica antes de aplicar este procedimiento. También se han aplicado las reacciones de metátesis a la producción industrial del antidepresivo Paxil, de GlaxoSmithKline, utilizando como intermedio el *p*-fluorocinamaldehído, que se sintetiza de forma muy eficiente por metátesis cruzada entre *p*-fluoroestireno y el crotonaldehído (40).

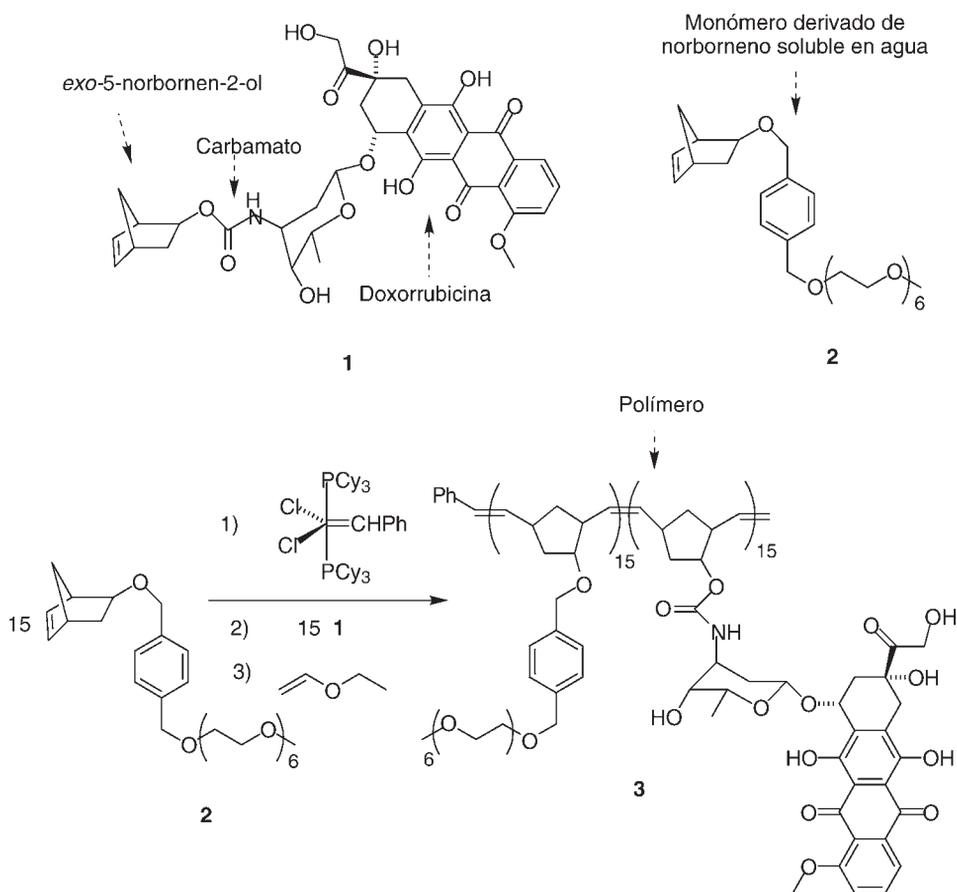


Paxil

La historia continúa con un largo etcétera, en donde adquiere relevancia su aplicación en materiales para la nanotecnología, como son los biosensores o los materiales para la liberación controlada de fármacos. Un ejemplo reciente de esta última aplicación lo encontramos en los trabajos de Nguyen, dirigidos a la síntesis de nanopartículas formadas por conjugados del antitumoral doxorubicina.

Es sabido que los tumores sólidos poseen una permeabilidad aumentada, permitiendo que nanopartículas de determinado tamaño se acumulen en ellos de forma selectiva. En este sentido, son particularmente útiles las macromoléculas anfifílicas, que contienen un fármaco en su interior. Debido a que en los tumores sólidos el pH intersticial es bajo, y que en el compartimento intracelular de los fagosomas de las células de cáncer de mama metastásico el pH es menor o igual a 4,0, un enlace de tipo carbamato entre los grupos amino de doxorubicina e hidroxilo del *exo*-5-norbornen-2-ol (**1**) se puede hidrolizar *in vivo* en estos medios y, de esta forma, liberar el fármaco. En el ejemplo que aquí hemos seleccionado se ha utilizado para obtener un material con propiedades anfifílicas la co-

polimerización ROMP del conjugado **1** con el monómero de norborneno soluble en agua (**2**). Una vez obtenido **3**, que posee 15 unidades de cada uno de los dos componentes, utilizando una disolución de CH_2Cl_2 -MeOH y el catalizador de Grubbs de primera generación como iniciador, las nanopartículas, de unos 230 nm de diámetro, se forman cuando a una solución en DMSO de dicho copolímero se adiciona agua y se realiza posteriormente una diálisis.



REFERENCIAS Y NOTAS

- (1) TSUJI, J. y HASHIGUCHI, S. (1980): «Application of olefin metathesis to organic synthesis. Syntheses of civetone and macrolides». *Tetrahedron Lett.* 21: 2955.
- (2) Para una revisión de estas diferentes reacciones de metátesis, ver: «Alkene Metathesis in Organic Synthesis», *Top. Organomet. Chem.* 1998, 1. a) SCHROCK, R. R.: «Olefin Metathesis by Well-Defined Complexes of Molybdenum and Tungsten», pág. 1. b) FÜRSTNER, A.: «Ruthenium-Catalyzed Metathesis Reactions in Organic Synthesis», pág. 37. c) NICOLAOU, K. C.; KING, N. P.; HE, Y.: «Ring-Closing Metathesis in the Synthesis of Epothilones and Polyether Natural Products», pág. 73. d) HOVEYDA, A. H.: «Catalytic Ring-Closing Metathesis and the Development of Enantioselective Processes», pág. 105. e) MORI, M.: «Enyne Metathesis», pág. 133. f) GIBSON, S. E.; KEEN, S. P.: «Cross-Metathesis», pág. 155. g) TINDALL, D.; PAWLOW, J. H.; WAGENER, K. B.: «Recent Advances in ADMET Chemistry», pág. 183. h) KIESSLING, L. L.; STRONG, L. E.: «Bioactive Polymers», pág. 199.
- (3) SCHNEIDER, M. F.; LUCAS, N.; VELDER, J. y BLECHERT, S. (1997): «Selective Ring-Opening Olefin Metathesis of Functionalized Monosubstituted Olefins». *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 36: 257.
- (4) KATZ, T. J.; SIVAVEC, T. M. (1985): «Metal-catalyzed rearrangement of alkene-alkynes and the stereochemistry of metallacyclobutene ring opening», *J. Am. Chem. Soc.* 107: 737.
- (5) Para revisiones específicas sobre metátesis de eninos ver, entre otras: a) DIVER, S. T.; GIESSERT, A. J. (2004): «Enyne Metathesis (Enyne Bond Reorganization)», *Chem. Rev.* 104: 1317. b) POULSEN, C. S.; MADSEN, R. (2003): «Enyne Metathesis Catalyzed by Ruthenium Carbene Complexes». *Synthesis.* 1.
- (6) MORTREUX, A. y BLANCHARD, M. (1974): «Ring closing alkyne metathesis (RCAM)», *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 786.
- (7) Para una revisión de la metátesis de alquinos ver: FÜRSTNER, A., en *Handbook of metathesis*, Grubbs, R. H.; Wiley, 2003, vol. 2, Ch. 2.12.
- (8) Para una revisión reciente que comprende aspectos históricos, ver: ASTRUC, D. (2005): «The metathesis reactions: from a historical perspective to recent developments». *New J. Chem.*, 29: 42.
- (9) a) HÉRISSON, J. L.; CHAUVIN, Y. (1971): «Catalysis of olefin transformations by tungsten complexes. II. Telomerization of cyclic olefins in the presence of acyclic olefins». *Makromol. Chem.* 141: 161. b) Para una discusión general, ver: GRUBBS, R. H. (1992), en *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel E. W. (Eds.), Vol. 8, cap. 54, Pergamon. c) ADLHART, C.; HINDERLING, C.; BAUMANN, H.; CHEN, P. (2000): «Mechanistic Studies of Olefin Metathesis by Ruthenium Carbene Complexes Using Electropray Ionization Tandem Mass Spectrometry», *J. Am. Chem. Soc.* 122: 8204. d) VYBOISHCHIKOV, S. F.; BÜHL, M.; THIEL, W. (2002): «Mechanism of olefin metathesis catalyzed by ruthenium carbene complexes: density functional studies on model systems», *Chem. Eur. J.* 8: 3962.

- (10) CHAUVIN, Y., HÉRISSON, J. L. (1973): «An Investigation of Model Catalyzed Hydrocarbon Formation Reactions». *Seances Acad. Sci., Ser. C.* 276: 169.
- (11) BARLUENGA, J.; SANTAMARÍA, J., TOMÁS, M. (2004): «Synthesis of Heterocycles via Group VI Fischer Carbene Complexes», *Chem. Rev.* 104: 2259.
- (12) a) MCGINNIS, J.; KATZ, T. J., HURWITZ, S.: «Selectivity in the olefin metathesis of unsymmetrically substituted ethylenes», *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 605. b) Katz, T. J.; McGinnis, J.; Altus, C.: «Metathesis of a cyclic trisubstituted alkene. Preparation of polyisoprene from 1-methylcyclobutene», *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 606. c) Lee, S. J.; McGinnis, J., Katz, T. J.: «Directional specificity and stereoselectivity in the metathesis of a trisubstituted olefin», *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 7818.
- (13) SCHROCK, R. R. (1974): «Alkylcarbene complex of tantalum by intramolecular α -hydrogen abstraction». *J. Am. Chem. Soc.* 96: 6796.
- (14) a) SCHROCK, R. R.; McLAIN, S., SANCHO, J. (1979): «Preparation and characterization of tantalum(III) olefin complexes and tantalum(V) metallacyclopentane complexes made from acyclic α -olefins». *J. Am. Chem. Soc.* 101: 4558. b) BRE, A.; CHAUVIN, Y., COMMEREUC, D. (1986): «Mode of decomposition of titanacyclopentanes, model of the intermediate species in the dimerization of olefins catalyzed by titanium complexes». *Nouv. J. Chim.* 10: 535. c) CHAUVIN, Y., OLIVIER, H. (1996), en *Applied Homogeneous Catalysis*, eds. B. Cornils y W. A. Herrmann, VCH, vol. 1, cap. 2.3.1 y 2.3.6.
- (15) SCHROCK, R. R.; ROCKLAGE, S. M.; WENGROVIUS, J. H.; RUPPRECHT, G., FELDMANN, J. (1980): «Preparation and Characterization of Active Niobium, Tantalum, and Tungsten Metathesis Catalysts». *J. Mol. Catal.* 8: 73.
- (16) a) WENGROVIUS, J. H.; SCHROCK, R. R.; CHURCHILL, M. R.; MISSERT, J. R., YOUNGS, W. J. (1980): «Multiple metal-carbon bonds. 16. Tungsten-oxo alkylidene complexes as olefins metathesis catalysts and the crystal structure of W(O)(CHCMe₃(PEt₃)Cl₂)». *J. Am. Chem. Soc.* 102: 4515. b) SCHROCK, R. R.; MURDZEK, J. S.; BAZAN, G. S.; ROBBINS, J.; DIMARE, M., O'REGAN, M. (1990): «Synthesis of molybdenum imido alkylidene complexes and some reactions involving acyclic olefins», *J. Am. Chem. Soc.* 112: 3875. c) BAZAN, G. C.; KHOSRAVI, E.; SCHROCK, R. R.; FEAST, W. J.; GIBSON, V. C.; O'REGAN, M. B.; THOMAS, J. K.; DAVIS, W. M. (1990): «Living ring-opening metathesis polymerization of 2,3-difunctionalized norbornadienes by Mo(:CHBu-tert)(:NC₆H₃Pr-iso₂-2,6)(OBu-tert)₂». *J. Am. Chem. Soc.* 112: 8378. d) BAZAN, G. C.; OSKAM, J. H.; CHO, H. N.; PARK, L. Y., SCHROCK, R. R. (1991): «Living ring-opening metathesis polymerization of 2,3-difunctionalized 7-oxanorbornenes and 7-oxanorbornadienes by Mo(CHCMe₂R)(NC₆H₃-iso-Pr₂-2,6)(O-tert-Bu)₂ and Mo(CHCMe₂R)(NC₆H₃-iso-Pr₂-2,6)(OCMe₂CF₃)₂», *J. Am. Chem. Soc.* 113: 6899.
- (17) a) ASTRUC, D. (2004): «Química Organometálica», Ed. Reverté, Barcelona. b) JOLLY, P. W., PETTIT, R. (1966): «Evidence for a Novel Metal-Carbene System», *J. Am. Chem. Soc.* 88: 5044.
- (18) GRUBBS, R. H. (1972): «Possible intermediate in the tungsten-catalyzed olefin metathesis reaction». *J. Am. Chem. Soc.* 94: 2538.

- (19) NOVAK B. M., GRUBBS, R. H. (1988): «Catalytic organometallic chemistry in water: the aqueous ring-opening metathesis polymerization of 7-oxanorbornene derivatives». *J. Am. Chem. Soc.* 110: 7542.
- (20) NGUYEN, S. T.; JOHNSON, L. K.; GRUBBS, R. H., ZILLER, J. W. (1992): «Ring-opening metathesis polymerization (ROMP) of norbornene by a Group VIII carbene complex in protic media». *J. Am. Chem. Soc.* 114: 3974.
- (21) ARDUENGO, A. J., BANNENBERG, T. (2002): «Nucleophilic carbene complexes and their applications in modern Complex catalysis», *The Strem Chemiker*, Vol. XXIV, pág. 4.
- (22) KINSBURY, J. S.; HARRITY, J. P. A.; BONITATEBUS, P. J., HOVEYDA, A. H. (1999): «A Recyclable Ru-Based Metathesis Catalyst». *J. Am. Chem. Soc.* 121: 791.
- (23) a) Aunque se ha impuesto la denominación de «catalizadores» para los complejos que se utilizan en las reacciones de metátesis practicadas en medios homogéneos, deberían ser denominados «iniciadores», ya que, salvo con algunas excepciones, se destruyen en el proceso de metátesis. b) GARBER, S. B.; KINGSBURY, J. S.; GRAY, B. L., HOVEYDA, A. H. (2000): «Efficient and Recyclable Monomeric and Dendritic Ru-Based Metathesis Catalysts». *J. Am. Chem. Soc.* 122: 8168.
- (24) CONNON, S. J., BLECHERT, S. (2002): «Recent Developments in Olefin Cross-Metathesis». *Angew. Chem. Int. Ed.* 42: 1900.
- (25) Para revisiones de metátesis entre olefinas y eninos, ver: PRUNET, J., GRIMAUD, L. (2005): *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, Vol. 1 (Eds.: Katritzky, A. R.; Taylor, R. J. K), Elsevier, Oxford, pp. 669-722.
- (26) Ver: NICOLAOU, K. C. (2003), en *Classics in Total Synthesis II*, Wiley, cap. 7.
- (27) CLARK, T. D., GHADIRI, M. R. (1995): «Supramolecular Design by Covalent Capture. Design of a Peptide Cylinder via Hydrogen-Bond-Promoted Inter-molecular Olefin Metathesis». *J. Am. Chem. Soc.* 117: 12364.
- (28) a) NICOLAOU, K. C.; GUY, R. K.; POTIER, P. (1996): «Taxoids: New Weapons Against Cancer». *Sci. Am.* 274: 94. b) MUHLRADT, P. F., SASSE, S. (1997): «Epothilone B stabilizes microtubuli of macrophages like taxol without showing taxol-like endotoxin activity». *Cancer Research.* 57: 3344.
- (29) BALOG, A.; MENG, D.; KAMENECKA, T.; BERTINATO, P.; SU, D.-S.; SORENSEN, E. J., DANISHEFSKY, S. J. (1996): «Total Synthesis of (-)-Epothilone A». *Angew. Chem. Int. Ed.* 108: 2976. b) YANG, Z.; HE, Y.; VOURLOUMIS, D.; VALLBERG, H., NICOLAOU, K. C. (1997): «Total Synthesis of Epothilone A», *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 36: 166.
- (30) NICKEL, A.; MARUYAMA, T.; TANG, H.; MURPHY, P. D.; GREENE, V.; YUSUFF, N., WOOD, J. L. (2004): «Total Synthesis of Ingenol». *J. Am. Chem. Soc.*, 126: 16300.
- (31) NICOLAOU, K. C.; VASSILIKOGIANNAKIS, G., MONTAGNON, T. (2002): «The Total Synthesis of Coleophomones B and C». *Angew. Chem. Int. Ed.* 41: 3276.
- (32) a) DEITHERS, A.; MARTIN, S. F. (2004): «Synthesis of Oxygen- and Nitrogen-Containing Heterocycles by Ring-Closing Metathesis». *Chem. Rev.* 104: 2199. b) MARTIN, S. F. (2003), en *Handbook of Metathesis*, ed. R. H. Grubbs, Wiley, vol. 2, cap. 2-9.

- (33) GHOSH, A. K., LEI, H. (2000): «Enzymatic Acylation and Ring-Closing Olefin Metathesis: A Convenient Strategy for the Lactone Moiety of Compactin and Mevinolin». *J. Org. Chem.* 65: 4779.
- (34) LEE, E.; CHOI, S. J.; KIM, H.; HAN, H. O.; KIM, Y. K.; MIN, S. J.; SON, S. K.; LIM, S. M., JANG, W. S. (2002): «Total Synthesis of Ambruticin». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41: 176.
- (35) a) MILLER, S. J.; BLACKWELL, H. E., GRUBBS, R. H. (1996): «Application of Ring-Closing Metathesis to the Synthesis of Rigidified Amino Acids and Peptides». *J. Am. Chem. Soc.*, 118: 9606. b) MILLER, S. J., GRUBBS, R. H. (1995): «Synthesis of Conformationally Restricted Amino Acids and Peptides Employing Olefin Metathesis». *J. Am. Chem. Soc.* 117: 5855.
- (36) a) POSTEMA, M. H. D.; PIPER, J. L.; KOMANDURI, V., LIU, L. (2004): «A Double Ring-Closing Metathesis Approach for the Synthesis of β -C-Trisaccharides». *Angew. Chem., Int. Ed.* 43: 2915. b) PISCOPIO, A. D., ROBINSON, J. E. (2004): «Recent applications of olefin metathesis to combinatorial chemistry», *Curr. Opin. Chem. Biol.* 8: 245.
- (37) HILLMEYER, M. A., BATES, F. S. (1995): «Metathesis Polymerization of Cyclooctadiene Using Discrete Metal Alkylidenes». *Macromolecules*, 28: 8662.
- (38) MOL, J. C. (2002): «Application of olefin metathesis in oleochemistry: an example of green chemistry». *Green Chem.* 4: 5.
- (39) DINGER, M. B., MOL, J. C. (2002): «High turnover numbers with ruthenium-based metathesis catalysts». *Adv. Synth. Catal.* 671.
- (40) a) PEDERSON, R. L.; FELLOWS, I.; UNG, T. A.; ISHIHARA, H., HAJELA, S. P. (2002): «Applications of olefin cross metathesis to commercial products». *Adv. Synth. Catal.* 344: 728. b) ROUHI, A. M. (2002): «Olefin Metathesis: Big-Deal Reaction». *Chem. & Eng. News.* 80: 29. c) BERTIN, P. A.; SMITH, D. D., NGUYEN, S-B. T. (2005): «High-density doxorubicin-conjugated polymeric nanoparticles via ring-opening metathesis polymerization». *Chem. Commun.* 3793.