

**ELS PREMIS NOBEL**  
**DE L'ANY 2005**  
**SOBRE EL**  
**PREMI NOBEL DE QUÍMICA**  
**CONCEDIT A**  
**YVES CHAUVIN, RICHARD R. SCHROCK**  
**I ROBERT H. GRUBBS,**  
**PER ANTONI RIERA,**  
**CATEDRÀTIC DE QUÍMICA ORGÀNICA**  
**DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA**  
**I INVESTIGADOR DE L'INSTITUT**  
**DE RECERCA BIOMÈDICA (IRB BARCELONA)**

**LA METÀTESI D'OLEFINES, UNA NOVA EINA  
PER A LA SÍNTESI ORGÀNICA**

**RESUM**

El Premi Nobel de Química de l'any 2005 es va atorgar a Yves Chauvin, Robert H. Grubbs i Richard R. Schrock pels seus treballs en el camp de la metàtesi d'olefines (alquens). Aquest tipus de reacció consisteix en el bescanvi de fragments d'alquè i ja s'emprava industrialment per a la fabricació de polímers i en la indústria petroquímica. No obstant això, els treballs dels guardonats n'han permès la utilització en síntesi orgànica mitjançant el desenvolupament de catalitzadors organometàl·lics estables i definits. La comercialització d'aquests catalitzadors n'ha generalitzat l'ús en l'última dècada, cosa que ha suposat una autèntica revolució en el disseny de la síntesi orgànica.

38

**PARAULES CLAU:** metàtesi, olefines, alquens, catalitzadors organometàl·lics.

**ABSTRACT**

The 2005 Nobel Prize in Chemistry was awarded to Yves Chauvin, Robert H. Grubbs and Richard R. Schrock for their works on the field of olefine (alkene) metathesis. This kind of reactions consist of the exchange of alkene fragments and was already used in the industrial preparation of polymers and also in the petrochemical industry. However, the work of the awardees has allowed the application of metathesis in organic synthesis by the development of stable, defined organometallic catalysts. The marketing of such catalysts has generalized their use over the last decade, which has meant a great revolution in organic synthesis design.

KEY WORDS: metathesis, olefines, alkenes, organometallic catalysts.

El Premi Nobel de Química de l'any 2005 ha estat atorgat a Yves Chauvin, Richard R. Schrock i Robert H. Grubbs per la seva contribució als mètodes de metàtesi en síntesi orgànica (figura 1). Per a la gran majoria dels químics orgànics, i molt especialment per a aquells que treballem en el camp de la síntesi orgànica, aquesta designació no ha estat cap sorpresa: l'impacte que han tingut els catalitzadors desenvolupats per Schrock i Grubbs ha estat tan gran que no hi havia dubte que tard o d'hora el Premi Nobel recauria sobre ells. Sí que ha estat una sorpresa, en canvi, el fet que el comparteixin amb Yves Chauvin, ja que la seva contribució va ser molt a l'inici d'aquesta recerca i d'això ja fa trenta-cinc anys. Més endavant comentaré aquest aspecte amb detall. A continuació intentaré explicar què és la metàtesi d'olefines, qui són els investigadors guardonats, quina ha estat la seva contribució i, finalment, comentaré l'impacte que, al meu parer, ha tingut aquesta contribució en el disseny de la síntesi orgànica.

39



FIGURA 1. D'esquerra a dreta, Yves Chauvin, Robert H. Grubbs i Richard R. Schrock. Fotografies: Copyright © The Nobel Foundation.

## QUÈ ÉS LA METÀTESI D'OLEFINES?

Segons el *Diccionari de la llengua catalana* de l'Institut d'Estudis Catalans, una metàtesi és una «reacció entre dos compostos amb bescanvi d'elements i formació de dos nous compostos». En el cas de dues olefines (alquens), una reacció de metàtesi implica l'intercanvi dels fragments per a conduir a noves olefines amb els grups intercanviats. Per exemple, si sotmetem una olefina disubstitüida  $R_1-CH=CH-R_2$  a un catalitzador de metàtesi obtindrem una mescla de les tres olefines possibles (figura 2). Òbviament, si fem la reacció entre dues olefines internes diferents podem arribar a obtenir una mescla de fins a deu olefines sense comptar la isomeria del doble enllaç (figura 2).

40

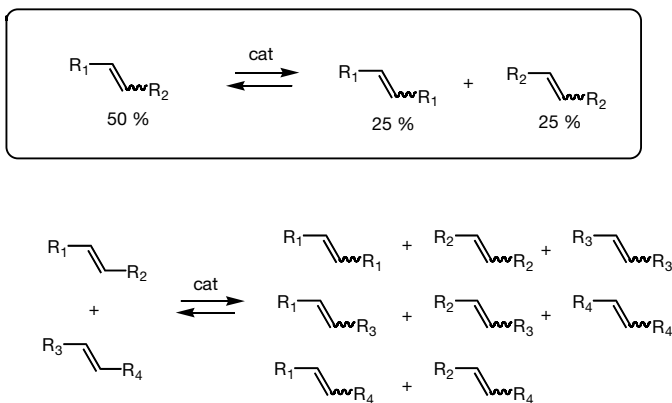


FIGURA 2. Mescles de tots els isòmers olefínics que es poden obtenir per metàtesi.

Aquest tipus de reaccions tenen una gran importància industrial i es van desenvolupar principalment en la indústria petroquímica en la dècada dels seixanta. El procés Shell d'oligomerització d'olefines (*Shell higher olefins process*, SHOP),

per exemple, es va desenvolupar per produir alquens a partir de l'etilè. Aquest procés inclou un pas de metàtesi creuada que permet convertir la fracció d'olefines massa lleugera ( $C_4$ - $C_7$ ) i la massa alta (més  $C_{20}$ ) en una fracció d'olefines intermèdia ( $C_8$ - $C_{20}$ ), que és la que té una demanda més gran.

Uns altres processos de metàtesi d'olefines de gran transcendència industrial són els de polimerització d'olefines cícliques. La polimerització per metàtesi amb obertura d'anell (ROMP) i s'empra en la preparació de polímers elàstics. Així, per exemple, en el procés Norsorex es polimeritza norbornè per obtenir un polímer que es fa servir en la fabricació de pneumàtics (figura 3). No és estrany, doncs, que Yves Chauvin, el guardonat de més edat, treballés a l'Institut Français du Pétrole (IFP) quan va fer la seva contribució al tema.

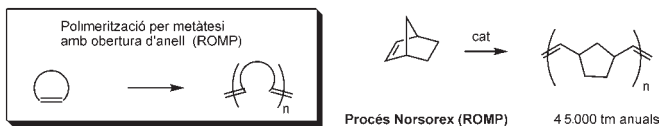


FIGURA 3. Polimerització per metàtesi amb obertura d'anell (ROMP).

## YVES CHAUVIN

Yves Chauvin va néixer el 1930 i va estudiar a l'École Supérieure de Chimie Physique Électronique de Lió. Va ser investigador de l'IFP entre 1960 i 1995, anys en què va desenvolupar diversos processos de polimerització d'olefines. El més conegut és el procés Dimersol, que produeix dímers de propè i butè i del que hi ha més de trenta plantes al món. Ara ja fa deu anys que es va retirar de l'IFP; no obstant això, ha continuat treballant com a director de recerca emèrit de l'École Supérieure de Chimie Physique Électronique de Lió.

## QUIN ÉS EL MECANISME DE LA METÀTESI?

Entre els anys 1965-1975, Chauvin, a conseqüència del seu treball en polimerització d'olefines, es va interessar pel mecanisme de la metàtesi, que, aleshores, no es coneixia en absolut. Els catalitzadors més emprats eren mescles de compostos inorgànics de metalls de transició amb compostos d'alumini o silici. Per exemple:  $WO_3/SiO_2$ ,  $WCl_6/AlEt_2Cl$  o  $MoCl_5/AlX_nR_3$ . No eren, per tant, molecularment definits. En aquells anys, diversos investigadors van proposar mecanismes per a la reacció de metàtesi. Per exemple, N. Calderon, investigador de la companyia The Goodyear Tire and Rubber Co., en va proposar un que implicava un ciclobutadiè coordinat amb el metall. El 1970, moment en què el mecanisme estava molt obert a debat, Chauvin proposa el mecanisme que reproduïm a la figura 4, en uns articles a *Makromolekulare Chemie* i a la revista de l'IFP.

42

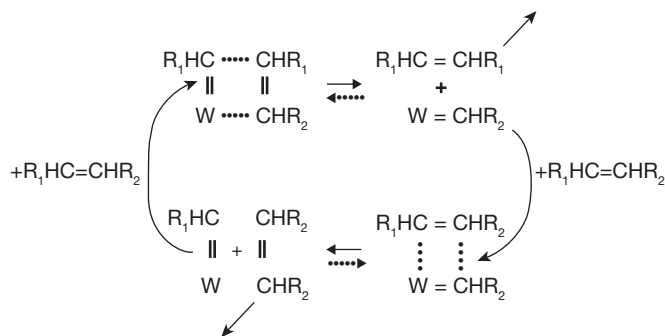


FIGURA 4. Mecanisme de la metàtesi proposat per Chauvin l'any 1970.

Segons aquest mecanisme, el metall (en aquest cas, tungstè) formava un alquilidè metàl·lic que era la veritable espècie catalítica. Aquest alquilidè reaccionava amb una olefina mitjançant una reorganització d'enllaços que implicava

un metal·lacicle de quatre baules. L'alquilidè format continuava reaccionant fins a arribar a la mescla estadística d'olefines.

L'alquilidè metàl·lic proposat per Chauvin ( $W = CH-R$ ) no tenia, en aquell moment, precedents en la literatura, tot i que avui dia no el trobaríem tan estrany i el considerariem un *carbè metàl·lic*. Un carbè és un compost neutre amb carboni divalent i sis electrons a la capa de valència. Els carbens tenen, per tant, dos electrons no enllaçants i poden tenir diverses configuracions electròniques. Molts carbens tenen una vida mitjana molt curta i són, en realitat, espècies reactives intermèdies. Aquest és el cas del carbè pròpiament dit, també anomenat *metilè* ( $CH_2$ ), que es genera per descomposició del diazometà. Actualment es coneixen carbens molt estables. El més conegut és l'anomenat *carbè d'Arduengo*, que està estabilitzat per la presència dels dos nitrògens veïns i per l'impediment estèric dels voluminosos grups adamantil (figura 5). Els carbens estables no eren coneguts en aquell temps, tot i que es coneixien alguns carbens metàl·lics estables. E. O. Fischer havia descobert el 1964 uns compostos organometàl·lics que tenien una estructura de carbè estabilitzat per un metall. Aquests compostos s'anomenen *carbè de Fischer*, són molt estables i es caracteritzen per tenir el metall, generalment Cr, W o Fe, en un estat baix d'oxidació i el fragment carbènic amb grups donadors d'electrons (figura 5). L'alquilidè proposat per Chauvin no tenia, per tant, un precedent clar en la literatura i encara menys en tenia la reacció d'aquest amb olefines.

43

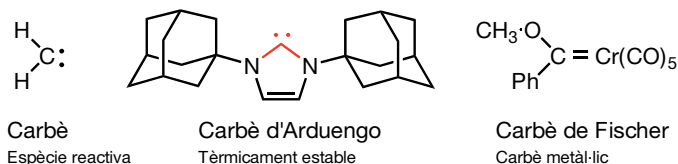


FIGURA 5. Tipus estructurals de carbens.

En aquest punt és quan les contribucions de Richard R. Schrock esdevenen fonamentals.

#### RICHARD R. SCHROCK

Richard R. Schrock va néixer a Indiana el 1945, però es va llicenciar en química a la Universitat de Califòrnia a Riverside (1967). Després dels estudis de doctorat a Harvard sota la direcció de J. A. Osborn i d'una estada postdoctoral a la Universitat de Cambridge amb Lord Jack Lewis, el 1972 entra a treballar als laboratoris de recerca de la companyia Du Pont de Nemours. El 1975 deixa Du Pont per incorporar-se al prestigiós Massachusetts Institute of Technology (MIT), on és *full professor* des de 1980.

44

#### ELS CARBENS DE SCHROCK

Chauvin acabava de publicar el seu mecanisme quan R. R. Schrock va entrar a treballar a Du Pont. En els laboratoris d'aquesta companyia rep l'encàrrec de treballar en la química d'un metall de transició molt poc conegut: el tàntal. Com que el pentaclorur de tàntal era accessible, Schrock va voler preparar diversos derivats organometàl·lics a partir d'aquest. Va preparar el  $\text{Ta}(\text{CH}_3)_5$ , però va resultar volàtil i inestable. Aleshores va preparar el  $\text{Ta}(\text{CH}_2\text{-Ph})_5$  que, amb gran satisfacció per part seva, va resultar estable a temperatura ambient. En aquest punt va voler completar la sèrie (els substituents no podien tenir protons amb beta) amb la preparació del pentaneopentil tàntal:  $\text{Ta}(\text{CH}_2\text{-CMe}_3)_5$ . Afortunadament, no va obtenir el producte volgut sinó que va aïllar un compost inesperat, el compost carbènic:  $(\text{Me}_3\text{CCH}_2)_3\text{Ta} = \text{CHCMe}_3$ . El pentaneopentil tàntal havia eliminat neopentà i



s'havia format un carbè metàl·lic amb un estat alt d'oxidació, molt diferent dels carbens de Fischer ja coneguts. De fet, era el primer exemple de carbè metàl·lic amb un protó en el carboni carbènic. El compost va resultar ser estable tèrmicament, amb un punt de fusió de 70 °C (figura 6).

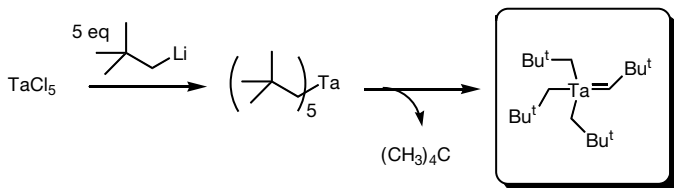


FIGURA 6. Preparació del primer carbè metàl·lic amb un estat alt d'oxidació.

Aquesta troballa, l'any 1974, va marcar l'inici del descobriment de la química dels carbens metàl·lics amb alt estat d'oxidació en el metall. Des d'aleshores, s'han preparat molts complexos d'aquest tipus i se n'ha estudiat la reactivitat i l'activitat catalítica. Avui dia aquests compostos es descriuen a la comunitat científica com a *carbens de Schrock*.

La preparació dels carbens metàl·lics de tàntal va fer pensar a Schrock que en aquest tipus de compostos l'àtom carbènic havia de ser nucleòfil i que podia tenir relació amb les espècies que catalitzaven la reacció de metàtesi d'olefines. Amb les seves pròpies paraules, l'any 1975 es va fer la pregunta següent: «Do the high-oxidation-state species that have been discovered have anything to do with olefin metathesis?». El 1975, va deixar Du Pont per incorporar-se al MIT a Boston per intentar esbrinar-ho.

Va tardar cinc anys a poder-ho demostrar. El 1980 Schrock descriu un complex de tàntal, (PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(*t*-BuO)<sub>2</sub>ClTa=CHPh, capaç de catalitzar la metàtesi del *cis*-2-pentè a 2-butens i 3-hexens en presència de PMe<sub>3</sub> durant 25-30

cicles catalítics (*turnovers*). A més, per primera vegada es podia aïllar un alquilidè anàleg a l'inicial després de la reacció amb olefines. Això demostrava, sens dubte, que aquestes espècies eren els autèntics catalitzadors de la metàtesi. No obstant això, els complexos de tàntal no permetien anar gaire més enllà. Schrock va decidir canviar de metall i explorar altres complexos anàlegs.

Després de deu anys més de recerca, Schrock descriu el 1990 uns carbens metàl·lics de molibdè capaços de catalitzar la polimerització d'olefines cícliques (ROMP): es tractava dels primers catalitzadors de metàtesi estables i definits (figura 7).

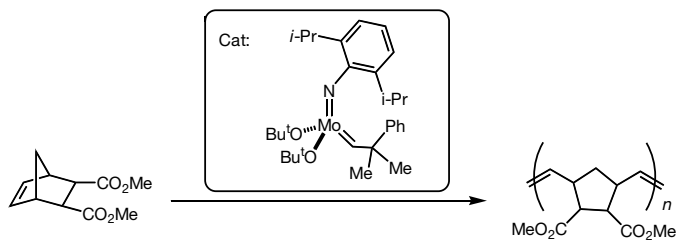


FIGURA 7. Primera polimerització d'olefines amb obertura d'anell (ROMP) mitjançant un catalitzador estable i definit.

### RING-CLOSING METATHESIS

Fins ara hem vist que la reacció de metàtesi podia servir per isomeritzar olefines o per polimeritzar-ne de cícliques. Una possibilitat encara més senzilla és emprar olefines terminals. La combinació dels dos fragments metilènics forma etilè que s'evapora del medi. Això té dos efectes beneficiosos: elimina una de les combinacions del medi simplificant el cru i desplaça l'equilibri cap als productes. D'aquesta manera, s'obtenen uns crus molt més nets, on el producte majoritari és l'olefina que combina els dos fragments «interns» de les olefines de partida.

És el que s'anomena *cross-metathesis* o metàtesi creuada (figura 8). Els subproductes principals són, naturalment, els dímers de les olefines de partida. Una variant d'aquesta reacció encara més eficient i que condueix a millors rendiments i a crurs molt millors consisteix a fer la reacció intramolecularment; és a dir, emprant un diè com a producte de partida. En aquest cas, la metàtesi condueix el producte cíclic amb molta selectivitat: és el que s'anomena *ring-closing metathesis* (RCM) o metàtesi amb tancament d'anell (figura 8).

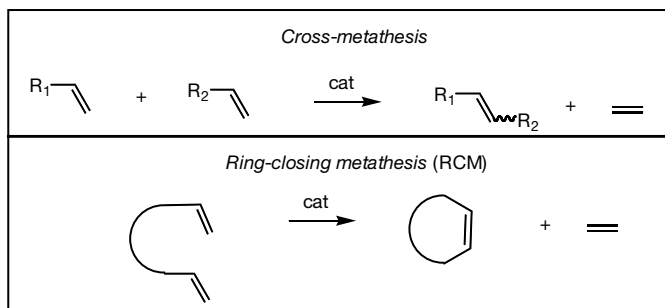


FIGURA 8. Metàtesi creuada (*cross-metathesis*) d'olefines terminals i metàtesi amb tancament d'anell (*ring-closing metathesis*, RCM).

47

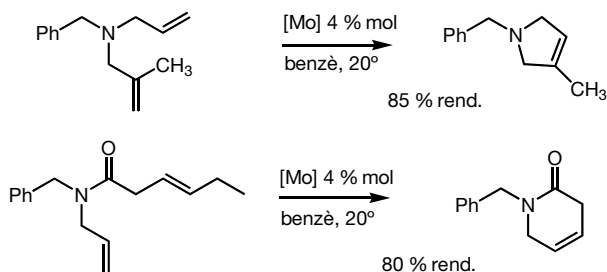


FIGURA 9. Primers exemples de metàtesi amb tancament d'anell (RCM) mitjançant un catalitzador de molibdè desenvolupat per Schrock.

Els catalitzadors de molibdè desenvolupats per Schrock van resultar molt actius en reaccions de metàtesi, fet que va fer la RCM molt útil sintèticament. S'havia descobert una nova manera de preparar compostos cíclics molt eficient i amb bons rendiments (figura 9).

El mecanisme de la reacció va ser objecte de debat durant molts anys. La proposta de Chauvin no va ser plenament acceptada fins a deu anys més tard de la seva publicació. Aquest mecanisme, expressat d'una manera més moderna i aplicat a la RCM, permet formular el cicle catalític que es mostra a la figura 10.

48

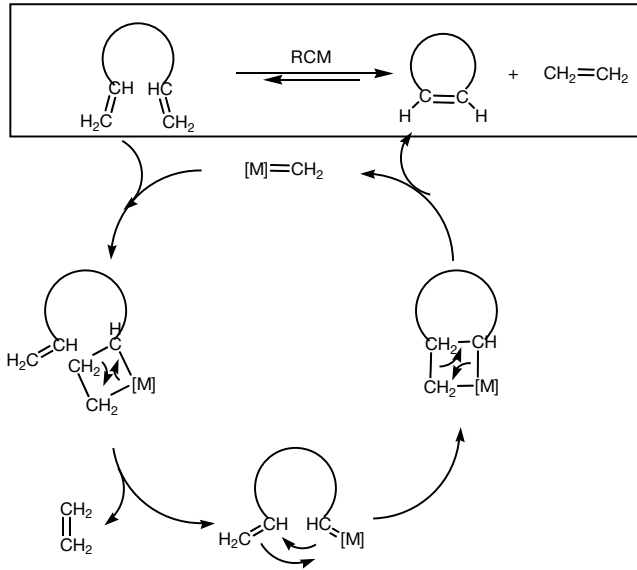


FIGURA 10. Mecanisme Chauvin de la metàtesi amb tancament d'anell (RCM) representat de forma moderna.

Tot i que probablement el seu article no va contribuir decisivament al desenvolupament de la metàtesi, la comuni-

tat científica li va reconèixer que va ser el primer a formular el mecanisme i, per aquest motiu, diversos autors l'anomenaven *mecanisme Chauvin*. Un exemple d'aquesta controvèrsia és l'article de Robert H. Grubbs a l'*Inorganic Chemistry*, l'any 1979, on conclou: «As can be seen, the Chauvin mechanism is not inconsistent with the thermodynamic calculations and remains as the mechanism most compatible with a large body of other experimental investigations». Així doncs, pels anys noranta, quan els catalitzadors de Schrock van mostrar el seu potencial sintètic, Robert H. Grubbs ja feia anys que treballava en la metàtesi d'olefines.

#### ROBERT H. GRUBBS

Nascut el 27 de febrer de 1942 a Calvert City (Kentucky), va estudiar química a la Universitat de Florida (Gainesville). Entre 1965 i 1968 va fer el doctorat a la Universitat de Colúmbia (Nova York) sota la direcció de Ronald Breslow. Després d'un any d'estada postdoctoral amb James Collman a la Universitat de Stanford (Califòrnia), es va incorporar com a *associate professor* a la Universitat Estatal de Michigan. Des de 1978 és professor al California Institute of Technology (Caltech).

El professor Grubbs va entrar en el tema de la metàtesi a partir dels seus treballs amb el reactiu de Tebbe. Aquest compost de titani és un conegut reactiu de metilenciació: converteix grups carbonils en olefines terminals intercanviant l'oxigen per un grup metilè. El reactiu de Tebbe es forma en mesclar diclorotitanocè amb dos mols de trimetilalumini. Grubbs va demostrar que per tractament amb una base es forma un carbè de titani. Aquest carbè metàl·lic és capaç de reaccionar amb compostos carbonílics mitjançant un mecanisme que recorda el de Chauvin, però amb un dels

extremes del doble enllaç ocupat per un àtom d'oxigen. Grubbs va estudiar la reactivitat del carbè de titani amb olefines i va demostrar que es formen titanaciclobutans. Ara bé, només en el cas d'olefines molt tensades, com el dimetilciclopropè, va aconseguir preparar un catalitzador actiu per a la polimerització d'alquens cíclics (ROMP) (figura 11).

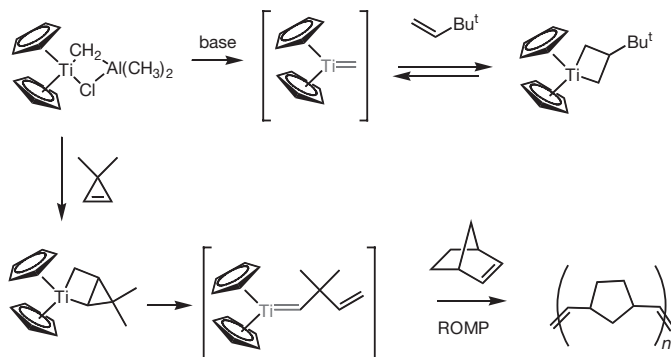


FIGURA 11. Primers intents de reaccions de metàtesi mitjançant complexos de titani.

La gran oxofília dels complexos de titani feia que aquests catalitzadors fossin poc actius i poc compatibles amb altres grups funcionals. Malgrat tot, Grubbs va descriure diverses síntesis emprant reactius de titani fins que va decidir explorar un altre metall de transició: el ruteni.

La capacitat del ruteni per a polimeritzar olefines era coneguda des dels anys seixanta. El 1965, Natta ja havia descrit que el ciclobutè i el metilciclobutè s'obrien i es polimeritzaven mitjançant triclorur de ruteni en medis pròtics. L'ús del  $\text{RuCl}_3$  com a catalitzador de ROMP es va generalitzar els anys setanta. De fet, el procés Norsorex, comentat anteriorment (avui de l'empresa Atofina), es basa en triclorur de

ruteni. Malgrat que tots aquests treballs d'aplicacions industrials tenien poca influència en el món acadèmic, Grubbs s'hi va interessar i va reexaminar aquesta reacció emprant derivats del 7-oxanorbornè com a substrats. Va observar que la reacció tenia lloc després d'un període d'incubació relativament llarg i que les dissolucions continuaven sent actives, ara sense període d'incubació. Era evident que en el si de la reacció es formava un complex organometàl·lic d'estructura desconeguda que era el veritable catalitzador. Grubbs també va observar que aquests complexos de ruteni eren molt més resistents a l'aire i a la humitat que els de molibdè i es va dedicar a la preparació de carbens metàl·lics de ruteni. El primer complex carbènic de ruteni que va aïllar és el de la part superior de la figura 12. Malauradament, no va resultar actiu en reaccions ni de polimerització ni de RCM. Però això no el va desanimar i va continuar preparant nous complexos. Una petita modificació en el complex inicial va resultar decisiva: en intercanviar els lligands trifenilfosfina per triciclohexilfosfina va obtenir el primer catalitzador de ruteni estable i extremament actiu en reaccions de metàtesi (figura 12).

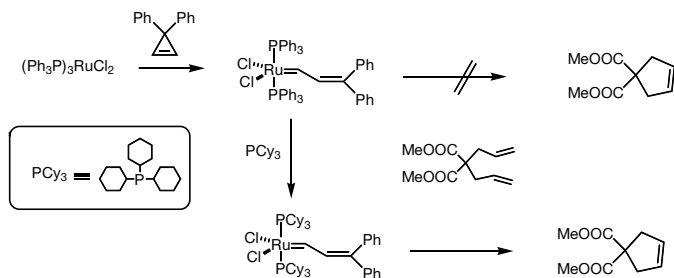


FIGURA 12. Desenvolupament del primer catalitzador de ruteni actiu en reaccions de metàtesi.

Amb el temps s'ha anat comprovant que els diferents complexos carbènics de metalls de transició mostren una

reactivitat diferent enfront dels diversos grups funcionals. En la sèrie titani, tungstè, molibdè i ruteni, el caràcter oxofílic disminueix, mentre que la reactivitat relativa amb olefines augmenta. Aquesta és la causa per la qual els complexos de ruteni són els més reactius enfront d'olefines i els més tolerants amb els altres grups funcionals.

El complex de ruteni desenvolupat per Grubbs no era un compost senzill de preparar. Grubbs va tenir clar des del primer moment que era molt important disposar d'una preparació eficient del catalitzador si es volia que fos un reactiu d'ús general. Els seus esforços es van encaminar a buscar un compost que es pogués preparar industrialment. Finalment, va descriure i patentar un complex sòlid, estable a l'aire, molt actiu com a catalitzador de metàtesi i que es podia preparar a l'escala de 10 kg sense problemes: és el que s'anomena *catalitzador de Grubbs de primera generació* (figura 13).

Les possibilitats d'aquest catalitzador no van passar desapercibudes a Grubbs, que va fundar l'any 1997 l'empresa Materia, per preparar-lo i comercialitzar-lo.

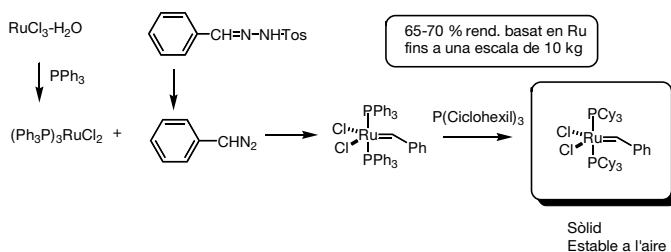
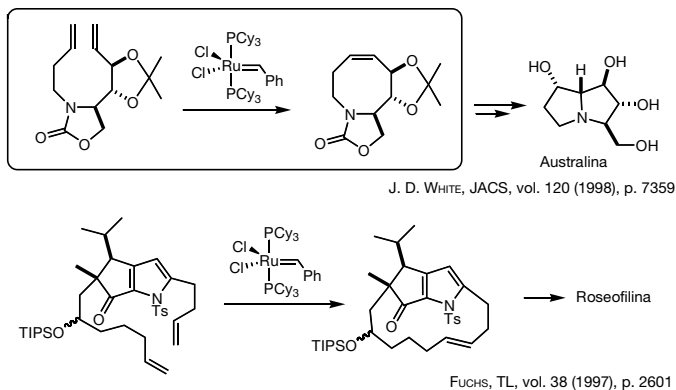


FIGURA 13. Preparació del catalitzador de Grubbs de primera generació.



La comercialització d'aquest catalitzador va representar un autèntic *boom* per a les reaccions de metàtesi, ja que un gran nombre d'investigadors a tot el món van començar a emprar-lo i a buscar-ne noves aplicacions. A la figura 14 hi podem veure dues síntesis aparegudes poc després, on es fa servir la RCM per a la preparació de molècules complexes. Cal notar que no és necessari que l'anell sigui de cinc o sis baules: la reacció permet construir gairebé qualsevol mida d'anell i no només les termodinàmicament més favorables.



53

FIGURA 14. Exemples d'aplicació de la metàtesi amb tancament d'anell (RCM) en síntesis complexes.

En el nostre grup de recerca (Unitat de Recerca en Síntesi Asimètrica — Parc Científic de Barcelona [URSA-PCB]) s'han preparat diversos compostos amb activitat biològica mitjançant la reacció de la RCM. Entre els quals destacarem la dihidroxiprolina, la baikiana i diversos azasucres amb activitat com a inhibidors de glicosidases, com ara la desoximanojirimicina i la swainsonina. A tall d'exemple, la

nostra aproximació a la síntesi d'inhibidors de glicosidases es va dissenyar perquè partís d'un intermedi clau que se sintetitzava mitjançant una reacció de la RCM (figura 15). Mentre treballàvem amb la seva síntesi en van aparèixer tres més en la literatura, totes, però, necessitaven de dotze a quinze passos sintètics per a la seva preparació. La nostra síntesi, en canvi, tenia lloc en només quatre passos i amb rendiments excel·lents. Aquest és un dels molts exemples en què la reacció de metàtesi ha permès fer una síntesi més curta i eficient.

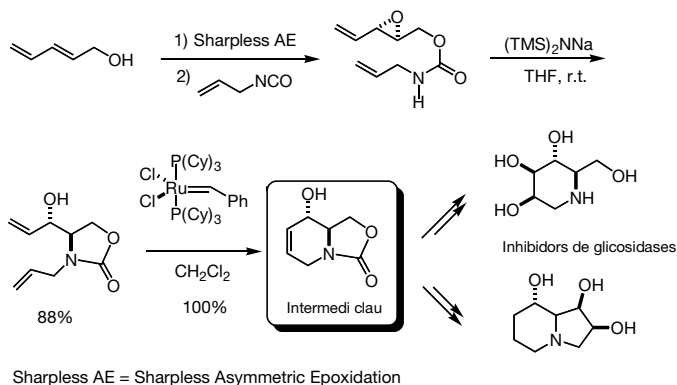


FIGURA 15. Aplicació de la metàtesi amb tancament d'anell (RCM) per a la síntesi d'inhibidors de glicosidases.

Tot i que pel que fa a la síntesi de molècules petites la RCM ha esdevingut una eina molt poderosa, s'han estudiat altres processos de metàtesis que també han trobat aplicacions. A la figura 16 es mostra un resum dels principals processos de metàtesi. Com es pot veure, la metàtesi d'enins (ERCM) o d'alquins (ARCM) també és possible i es pot intuir que presenta importants avantatges sintètics.

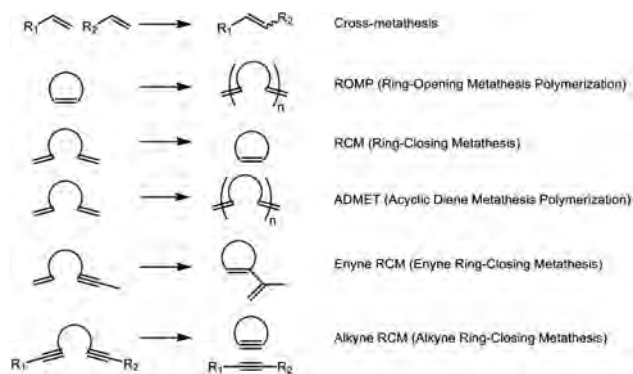


FIGURA 16. Tipus de reaccions de metàtesi.

En els últims anys, la metàtesi ha estat una de les reaccions més estudiades i emprades. Els treballs bàsics d'estudis mecanístics i de desenvolupament de nous lligands s'han superposat a una intensa utilització de la reacció per grups de recerca dedicats a la síntesi. És impossible ni tan sols comentar una petita part de la recerca que s'ha descrit. Els estudis mecanístics han confirmat la validesa del mecanisme proposat per Chauvin i han aprofundit en la seva comprensió. Avui dia se sap que un dels dos lligands fosfina s'intercanvia per l'alquè en els estadis inicials de la reacció, mentre que l'altre queda sempre ancorat al ruteni. Això ha permès el desenvolupament de nous complexos amb lligands més resistents, com ara carbens estables. Aquests nous complexos són doblement carbènics, amb un lligand carbènic estable i un d'instable. Entre els diversos lligands desenvolupats, el de Grubbs és, un cop més, el més actiu i resistent. S'anomena en l'àmbit de la química orgànica *catalitzador de Grubbs de segona generació* (figura 17).

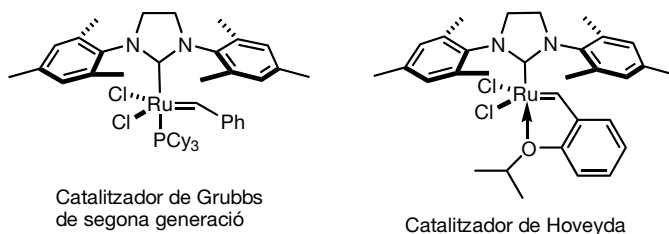


FIGURA 17. Catalitzadors de ruteni amb dos tipus de lligands carbènics.

D'altra banda, Schrock ha continuat treballant amb els seus catalitzadors de molibdè. Aquests catalitzadors tenen el desavantatge que són molt més sensibles a l'aire i a la humitat que els de ruteni. No obstant això, en tenir lligands alcòxids, la incorporació de la quiralitat és molt més fàcil. Així, en col·laboració amb Amir Hoveyda, ha desenvolupat compostos capaços de promoure la RCM enantioselectivament (figura 18).

56

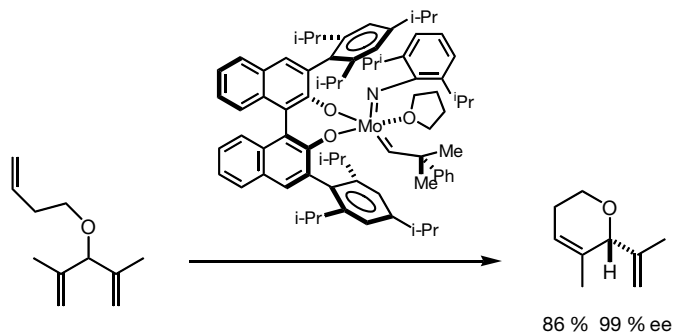


FIGURA 18. Exemple de metàtesi d'olefines enantioselectiva.

Els avenços recents han estat espectaculars. S'han preparat i descrit molts altres complexos actius. N'hi ha fins i tot de solubles en aigua. Altres investigadors com Hoveyda o Fürstner han preparat catalitzadors anàlegs amb reactivitat

similar. Però el que és més espectacular és la gran quantitat de síntesis de molècules complexes, moltes amb important activitat biològica, que s'han preparat incloent a la síntesi un o més passos de metàtesi d'olefines. La fiabilitat i facilitat experimental han fet d'aquesta reacció una de les més emprades en la construcció d'enllaços carboni-carboni, la qual cosa ha conduït al fet que molts principis del disseny de síntesi hagin quedat obsolets. Així, una de les regles bàsiques de l'anàlisi retrosintètica diu que, en compostos cíclics, els enllaços carboni-heteroàtom són estratègics. Per tant, en lactones i lactames, la primera desconnexió seria la formació de l'enllaç èster o amida. Per exemple, si considerem una macrolactona com la lasiodiplodina, la desconnexió *a* seria la lògica (figura 19). Doncs bé, el desenvolupament de la RCM ha fet possible que es desconnectés en primer lloc l'enllaç *b*. Fixem-nos que, segons les normes heurístiques «clàssiques», aquest enllaç no seria mai estratègic, ja que no té cap heteroàtom ni tan sols a prop.

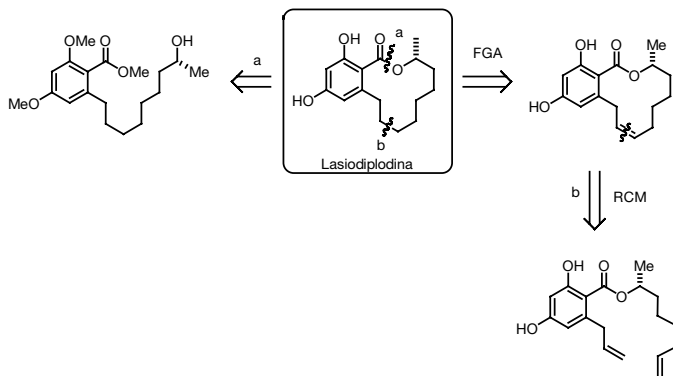


FIGURA 19. Anàlisi retrosintètica basada en una reacció de metàtesi.

Finalment, cal remarcar que, malgrat que la contribució dels tres guardonats ha estat molt significativa, la consecució d'aquests avenços extraordinaris ha estat fruit del tre-

ball de centenars d'investigadors. Si donem una ullada a les publicacions científiques sobre metàtesi d'olefines trobarem 5.100 referències signades per 7.983 coautors! Si les ordenem per anys, veurem que el creixement exponencial s'inicia el 1997, quan Grubbs funda l'empresa Materia i es comença a comercialitzar el catalitzador de Grubbs de primera generació. Si analitzem les referències per autors, veurem que el més prolífic és Grubbs amb 222. Schrock en té al voltant de setanta, però hi ha diversos grups de recerca (Hoveyda, Fürstner, Blechert...) que en tenen un nombre semblant. No hi ha dubte, doncs, que la clau per a entendre l'enorme impacte de la metàtesi d'olefines en la síntesi orgànica ha estat el desenvolupament de catalitzadors estables i la seva comercialització, fet que ha facilitat que centenars de grups de recerca hi hagin pogut treballar.

## BIBLIOGRAFIA

- CHAUVIN, Yves; GAILLARD, Jean; VAN-LANDEGHEM, Hugo; WAUQUIER, Jean-Pierre (1972). «Dimérisation en phase homogène». *Revue de l'Institut Français du Pétrole*, vol. 27 (4), p. 597-618.
- GRUBBS, R. H. (1979). «Mechanism of olefin metathesis and cyclopropanation». *Inorganic Chemistry*, vol. 18 (9), p. 2623.
- HÉRISSON, J.-L.; CHAUVIN, Y.; LEFEBVRE, G.; NHU-HUNG Phung (1969). «Transformation des oléfines acycliques par les catalyseurs homogènes à base de tungstène». *C. R. Acad. Sc. Paris, Série Chimie*, t. 269, p. 661-664.
- HÉRISSON, J.-L.; CHAUVIN, Y. (1971). «Catalysis of olefin transformations by tungsten complexes. II. Telomerization of cyclic olefins in the presence of acyclic olefins». *Die Makromolekulare Chemie*, vol. 141, p. 161-176.

- KIM, S. H.; FIGUEROA, I.; FUCHS, P. L. (1997). «Application of the Grubbs ring-closing metathesis for the construction of a macrocyclic ansa-bridge. Synthesis of the tricyclic core of roseophilin». *Tetrahedron Letters*, vol. 38, p. 2601-2604.
- SCHOLL, M.; DING, S.; LEE, C. W.; GRUBBS, R. H. (1999). «Synthesis and activity of a new generation of ruthenium-based olefin metathesis catalysts coordinated with 1,3-dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene ligands». *Organic Letters*, vol. 1 (6), p. 953-956.
- SCHROCK, R. R. (1975). «The first isolable transition metal methylene complex and analogs. Characterization, mode of decomposition, and some simple reactions». *Journal of the American Chemical Society*, vol. 97, p. 6577-6578.
- SCHROCK, R. R.; MCLAIN, S. J.; SANCHO, J. (1980). «Tantalacyclopentane complexes and their role in the catalytic dimerization of olefins». *Pure and Applied Chemistry*, vol. 52, p. 729-732.
- SCHROCK, R. R.; MURDZEK, J. S.; BAZAN, G. C.; ROBBINS, J.; DIMARE, M.; O'REGAN, M. (1990). «Synthesis of molybdenum imido alkylidene complexes and some reactions involving acyclic olefins». *Journal of the American Chemical Society*, vol. 112, p. 3875-3886.
- SCHWAB, P.; GRUBBS, R. H.; ZILLER, J. W. (1996). «Synthesis and applications of  $\text{RuCl}_2(=\text{CHR}')(\text{PR}_3)_2$ : the influence of the alkylidene moiety on metathesis activity». *Journal of the American Chemical Society*, vol. 118, p. 100-110.
- WHITE, J. D.; HRNCLAR, P.; YOKOCHI, A. F. T. (1998). «Tandem ring-closing metathesis transannular cyclization as a route to hydroxylated pyrrolizidines. Asymmetric synthesis of (+)-australine». *Journal of the American Chemical Society*, vol. 120, p. 7359-7360.

WEBS

*[http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2005/chauvin-autobio.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/chauvin-autobio.html)*

*[http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2005/schrock-autobio.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/schrock-autobio.html)*

*<http://www.anciens-amis-cnrs.com/tribune/editorial39.htm>*

*<http://www.ifp.com/actualites/dossiers/yves-chauvin-ingenieur-et-directeur-de-recherche-a-l-ifp-de-1960-a-1995-laureat-du-prix-nobel-de-chimie-2005>*

*<http://web.mit.edu/rrs/www/people.html>*

*<http://www.cce.caltech.edu/faculty/grubbs>*

*<http://www.materia-inc.com/index.html>*