

Onomástica organometálica. 4. Robert H. Grubbs: o cientista empreendedor

Carlos C. Romão

Instituto de Tecnologia Química e Biológica, ITQB NOVA, Av. da República, 2780-157, Oeiras, Portugal

Organometallic onomastics. 4. Robert H. Grubbs: scientist and entrepreneur – *For many of the young chemists entering an academic career in science in the late 1960's, Organometallic Chemistry appeared as the most adventurous option. In fact, the number of new molecules, structures and reactions that had no parallel to what they had learned in classical organic and inorganic chemistry, were a promise of great creative, rewarding careers. In the case of Robert Grubbs, the olefin metathesis reaction presented a worthy challenge upon which a solid research career could certainly be built. In fact, the exchange of CR_2 units among olefins (alkenes) was a totally unprecedented kind of reaction which dealt with breaking and forming $C=C$ double bonds. Importantly, it was producing new types of polymers and polymers were a highly rated target for someone like Grubbs who had a soft spot for oriented, if not applied research. Moreover, this process was catalysed by totally obscure species that were formed by reacting high oxidation state early transition metal salts with aluminium alkyls. Making olefin metathesis the leitmotif of his scientific life, Grubbs achieved an extraordinary suite of results worth the Nobel Prize in 2005. First he pinned down the reaction mechanism. Then he used the reaction to revolutionise polymer science and to create protocols for making tailor-made polymers. The last frontier he crossed by discovering well defined catalysts that can metathesise virtually any $C=C$ bond, regardless of its appended functions and under friendly "open beaker" aqueous conditions. He finally reached the point where he could turn his science into one of the first enterprises in industrial sustainable chemistry. It is hard to find a more determined, consistent and impactful career.*

Para muitos dos jovens químicos que encaravam uma carreira académica na ciência no final da década de 1960, a Química Organometálica surgia como a opção mais aventureira. De facto, o número de novas moléculas, estruturas e reações sem paralelo nas clássicas químicas orgânica e inorgânica que tinham aprendido, prometiam carreiras criativas e gratificantes. Para Robert Grubbs, a reação de metátese de olefinas constituiu um desafio suficientemente valioso para sobre ele construir a sua carreira científica. De facto, a permuta de unidades CR_2 entre olefinas (alcenos) era uma reação sem precedentes que lidava com a quebra e formação de ligações duplas $C=C$. Mais ainda, produzia novos tipos de polímeros e os polímeros eram um tema muito valorizado para quem, como Grubbs, tinha um fraquinho para investigação orientada, se não mesmo aplicada. Adicionalmente, este processo era catalisado por espécies totalmente obscuras formadas na reação de sais de metais de transição do lado esquerdo da tabela periódica, em altos estados de oxidação, com alquilos de alumínio. Fazendo da metátese de olefinas o fio condutor da sua vida científica, Grubbs obteve uma extraordinária sequência de resultados que lhe valeram o Prémio Nobel em 2005. Em primeiro lugar estabeleceu o mecanismo da reação. Seguidamente usou a metátese para revolucionar a ciência dos polímeros e para criar protocolos para a síntese de polímeros "por medida". Atravessou a última fronteira quando descobriu catalisadores de estrutura bem definida capazes de metatizar praticamente qualquer ligação $C=C$, independentemente da sua funcionalização, e em condições amigáveis, ao ar e em solução aquosa. Aqui chegou ao ponto em que pôde finalmente transpor a sua ciência para uma das primeiras empresas industriais de química sustentável. É difícil encontrar uma carreira mais determinada, consistente e impactante.



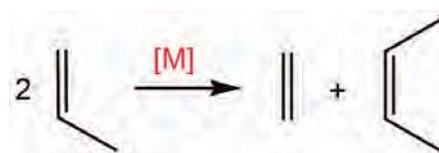
Figura 1 — Robert H. Grubbs.

Ao contrário dos artigos anteriores desta série, este não se debruça sobre a atividade de alguém já desaparecido. Pelo contrário, foca-se em Robert H. Grubbs (Figura 1) que completou 75 anos há meses, continuando a espalhar a sua energia e determinação por uma variedade de atividades académicas e industriais.

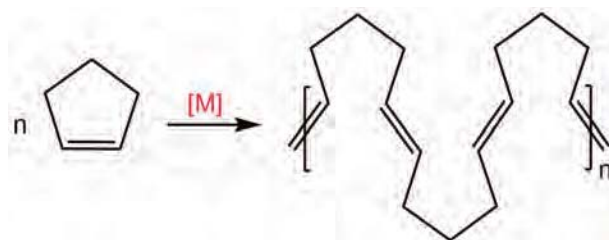
Bob Grubbs, como é conhecido na comunidade organometálica, nasceu em 1942, numa pequena povoação rural do Kentucky. Foi aí que ganhou o gosto pela ciência, não logo pela Química, por influência duma professora que o marcou para sempre. Este tipo de marcas é frequentemente mencionado por grandes figuras da cultura e da ciência. Todavia, em quase todos os casos só aconteceu porque essas figuras chegaram à escola já com uma fortíssima preparação para absorver e valorizar essa influência. É o caso de Grubbs cuja

avó (doméstica altamente educada) e mãe (professora) lhe proporcionaram um permanente ambiente de valorização do saber e da educação raro em comunidades rurais. Já o pai, um mecânico de maquinaria pesada, criou-lhe o interesse pela construção de “coisas” e uma valorização do lado prático do conhecimento. O ambiente rural da sua infância e juventude ajudou-o a forjar uma personalidade de lutador obstinado, ganhando “uns cobres” a empilhar feno e a apanhar tabaco nas plantações locais para financiar os seus estudos universitários. O *background* rural levou-o a licenciar-se em Química Agronómica na Universidade da Flórida, Gainesville (1963) onde fez um mestrado em Química Orgânica (1965). O supervisor do mestrado, reconhecendo as suas capacidades, enviou-o para a Columbia University em Nova Iorque onde foi um dos primeiros estudantes de doutoramento de Ronald Breslow, um dos químicos mais importantes dos três últimos quartéis do século XX, segundo o *Chemistry and Engineering News* (da *American Chemical Society*). Grubbs fez o doutoramento trabalhando já com metais de transição, cuja introdução na química orgânica lhe tinha sido revelada ainda em Gainesville por uma conferência de Roland Pettit, um pioneiro da química organometálica. O gosto por esta nova especialidade levou-o para Stanford para trabalhar com James Collman, o primeiro grande sistematizador desta nova química e do seu potencial em catálise. Foi aqui que se apercebeu da importância da metátese de olefinas e do desafio mecânico que ela representava visto que os seus passos fundamentais não tinham precedentes. Esta reação foi o fulcro do seu início de carreira independente de investigação, na Michigan State University (1969), de onde foi chamado para o Caltech (1978) onde ainda trabalha ativamente com o título de “*Victor and Elizabeth Atkins Professor of Chemistry*”.

Vislumbrou a metátese de olefinas (MO) quando Collman lhe disse que Banks e Bailey, na Phillips Petroleum,



Equação 1 — Dismutação do propeno.



Equação 2 — Polimerização por abertura de anel do ciclopenteno (*ring opening polymerization*).

tinham descoberto que o propeno se podia dismutar em etileno e but-2-eno (equação 1) [1].

Em 1968, Calderon e colaboradores, na Goodyear, obtiveram um sistema que não só catalisava esta dismutação como polimerizava ciclopenteno abrindo o anel [2], fenómeno já antes observado por Natta e por químicos da DuPont e esquematicamente representado na equação 2 (para detalhes históricos ver ref. [8]).

Calderón mostrou que tanto esta polimerização como a dismutação do propeno implicavam a cisão de ligações C=C e não a cisão de ligações simples C–C entre os carbonos sp² e os substituintes a eles ligados. A esta reação de redistribuição de ligações duplas C=C deram o nome de metátese de olefinas (MO) para a qual propuseram um mecanismo chamado de “quasi-ciclobutano” pois envolve um ciclobutano incipiente estabilizado pelo metal de transição como se representa na Figura 2.

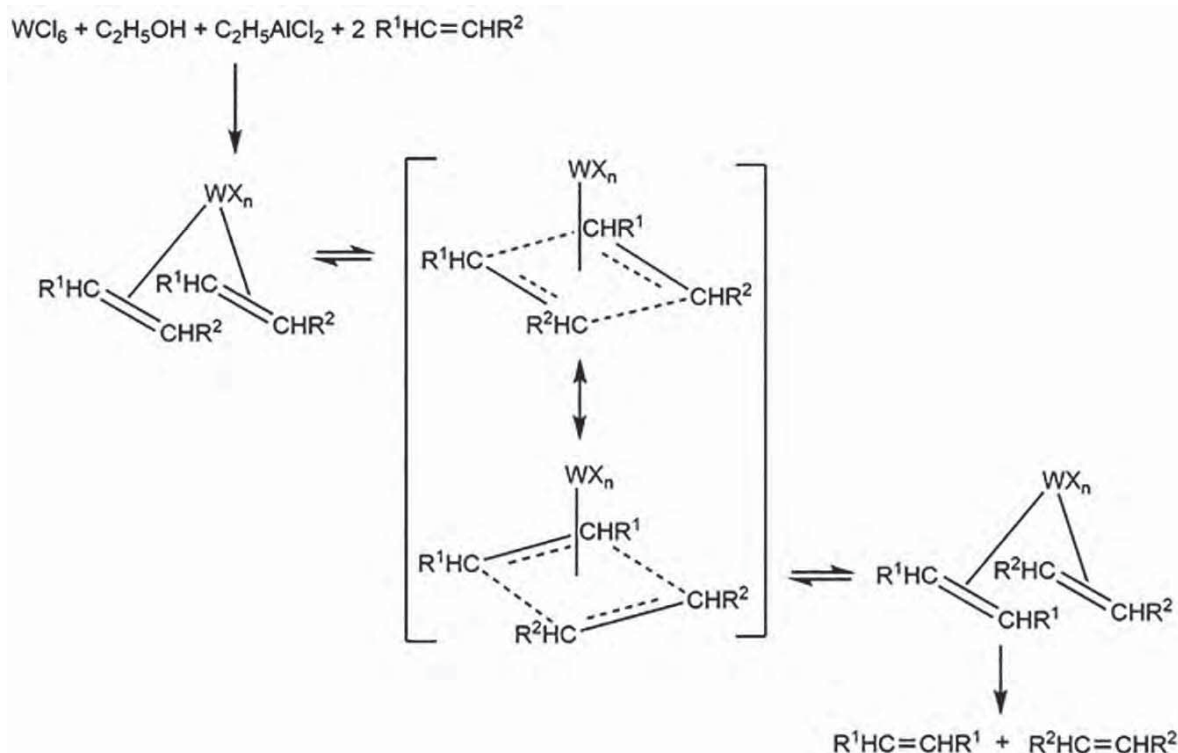


Figura 2 — Mecanismo quasi-ciclobutano da metátese de olefinas.

A natureza da espécie aqui representada por WX_n é desconhecida, pelo que o catalisador não é bem definido. No entanto, as “sopas” formadas a partir de espécies muito reativas e sensíveis ao ar e água, como o $MoCl_5$, WCl_6 ou o $EtAlCl_2$, eram cataliticamente muito ativas e normalmente solúveis.

Em 1972 Grubbs propôs um outro tipo de mecanismo no qual a participação do metal de transição é mais evidente, devido à sequência de formação e quebra de ligações M–C, intermediadas por um metalociclobutano (Figura 3) [3]. Este mecanismo faz intervir um carbeno coordenado que medeia o rearranjo intramolecular do metalociclopentano e baseou-se em grande parte no estudo da reatividade de metalociclopentanos.

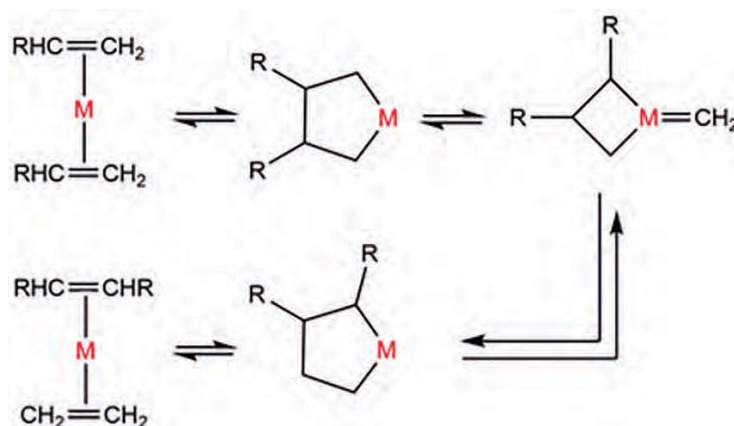


Figura 3 — Mecanismo do metalociclopentano para a metátese de olefinas.

Tal como o anterior, este mecanismo envolve a coordenação simultânea dum par de olefinas e uma troca de pares de grupos CR_2 , CHR ou CH_2 , pelo que ficou conhecido como mecanismo *pairwise*. No entanto, três anos antes desta proposta dois químicos franceses tinham proposto outro mecanismo iniciado por um carbeno metálico $M=CHR$ o qual forma um metalociclo com a olefina coordenada, e depois se quebra gerando uma nova olefina e um novo carbeno $M=CHR^1$ de cada vez, como se mostra na Figura 4 [4].

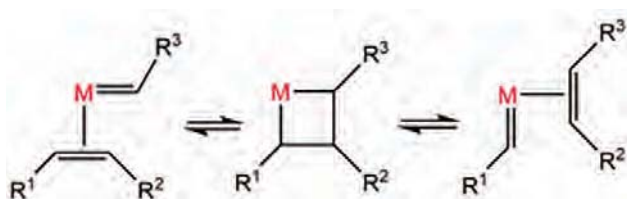


Figura 4 — Mecanismo de Chauvin para a metátese de olefinas.

Esta proposta ficou na sombra, certamente por ser redigida em francês e publicada numa revista alemã, num tempo sem internet, nem motores de busca para além do dedinho a passar páginas e páginas do *Chemical Abstracts* (onde o houvesse!). No entanto, ela acabou por ser reconhecida quando, em 1974, começaram a surgir na literatura organometálica complexos com carbenos bem definidos e isoláveis, derivados de alquilos metálicos como o extraordinário $(tBuCH_2)_3Ta=CH(tBu)$ obtido por Schrock [5].

Na sua fixação com a metátese de olefinas, Grubbs concebeu um esquema experimental capaz de distinguir entre

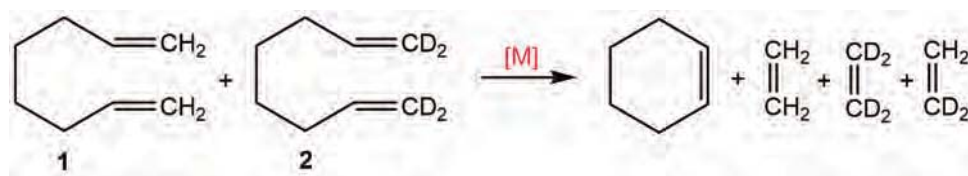
os dois mecanismos “*pairwise*” (Fig. 2 e 3) e o mecanismo iniciado por carbenos (Figura 4). Este estudo monumental foi publicado em 1976 e centra-se na análise da proporção dos “etilenos” formados na reação da equação 3 [6].

Na ausência de efeitos isotópicos significativos, todos os três tipos de etileno da equação 3 poderão ser produzidos por metátese, mas as suas quantidades relativas dependerão, por exemplo, da razão entre 1 e 2 e, no caso dos mecanismos “*pairwise*”, da razão entre a velocidade de troca dos grupos metileno, velocidade de metátese (κ_m), e a velocidade de dissociação do etileno (κ_{dis}). Por outro lado, a cinética do mecanismo de Chauvin prevê uma razão entre os etilenos da equação 2 diferente da prevista pelos mecanismos das Figuras 2 e 3. A dedução destas previsões

não cabe neste texto, mas está detalhadamente discutida na referência [6]. O teste experimental foi feito quantificando as razões de $CD_2=CD_2/CD_2=CH_2/CH_2=CH_2$ obtidas para diversos valores de 1:2, a conversões de cerca de 15–20% e com três catalisadores, [M], sendo dois homogêneos e um heterogêneo. Apesar de nenhum destes catalisadores ter uma estrutura bem definida ou conhecida, o resultado não deixa dúvidas pois o valor experimental da razão $CD_2=CD_2/CD_2=CH_2/CH_2=CH_2$ foi, em todos os casos, o previsto pelo mecanismo de transferência de carbeno proposto por Chauvin (Figura 4) [6].

Após esta cabal demonstração do mecanismo da reação de metátese de olefinas, ficava ainda por resolver a questão do controlo estrutural do catalisador, i.e. a preparação e caracterização de espécies bem definidas do tipo $L_nM=CR_2$ e da sua reatividade catalítica. Esta tarefa foi progredindo lentamente entre os finais dos anos 1970 e os finais dos anos 1980 e foi claramente dominada pelo trabalho do grupo de Richard Schrock no MIT. Este grupo centrou-se na síntese de complexos alquilideno- e alquilidino com metais dos grupos 5, 6 e 7, na sua caracterização química e estrutural e nas suas atividades catalíticas em reações de metátese de alcenos e alcinos. No entanto, deste trabalho falaremos em futura ocasião.

Por seu lado, Grubbs dedicou-se a explorar o potencial da polimerização por abertura de anel na síntese de polímeros tirando partido dum extraordinário complexo produzido nos laboratórios da Du Pont Central Research, de acordo com as reações e com a estrutura representadas na Figura 5: o reagente de Tebbe 3.



Equação 3 — Reação usada por Grubbs e colaboradores para determinar qual dos mecanismos propostos nas Figuras 2, 3 e 4 prevê a razão $\text{CD}_2=\text{CD}_2/\text{CD}_2=\text{CH}_2/\text{CH}_2=\text{CH}_2$ observada experimentalmente [6].

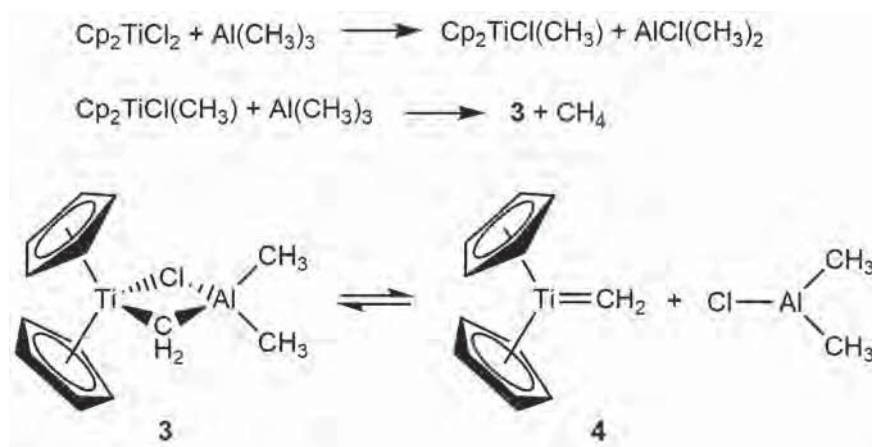
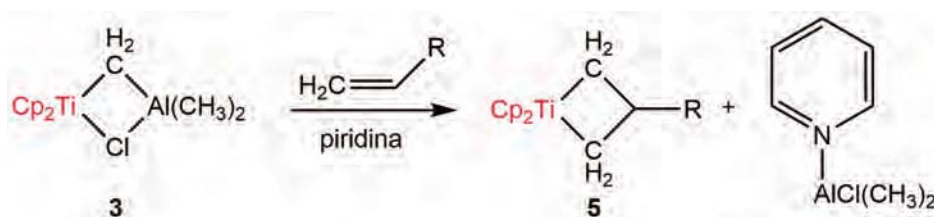


Figura 5 — Síntese e estrutura do reagente de Tebbe (3). Cp = C_5H_5 = ciclopentadienilo.



Equação 4 — Formação de titano-ciclobutanos por reação do carbeno-complexo 3 com olefinas.

O complexo 3 é na realidade o carbeno-complexo $[\text{Cp}_2\text{Ti}=\text{CH}_2]$ (4) protegido por $\text{ClAl}(\text{CH}_3)_2$. Esta proteção é relativamente lábil permitindo que 3 seja reconhecido como o primeiro catalisador de MO com uma estrutura bem definida. De acordo com o mecanismo de Chauvin o carbeno-complexo 3 reage com olefinas, formando um titano-ciclobutano. Exemplos de titano-ciclobutanos do tipo 5, que são cruciais no mecanismo de Chauvin, foram isolados em grande número (equação 4).

Ao conseguir isolar estes intermediários e mesmo caracterizá-los estruturalmente por espectroscopia e por difração de raios-X, Grubbs percebeu que eles eram o estado de repouso dos ciclos catalíticos da MO. Assim, tinha encontrado o modelo ideal para investigar em pormenor o mecanismo íntimo da MO, no que respeita ao controlo da reatividade e seletividade que são essencialmente dependentes da acessibilidade, reatividade e estereoquímica do titano-ciclobutano intermediário 5.

Na Figura 6 apresentam-se algumas das reações do metalo-ciclobutano com agentes capazes de capturar o metalo-carbeno $[\text{Cp}_2\text{Ti}=\text{CH}_2]$, como fosfinas, alcenos, alcinos, cetonas e ésteres. Estas últimas duas reações mostram o caráter oxofílico do Ti e são processos de olefinação de cetonas e ésteres alternativos à clássica reação de Wittig. Em todas as reações de 5, o passo determinante é a retro-clivagem [2+2] do anel para formar uma olefina e o complexo $[\text{Cp}_2\text{Ti}=\text{CH}_2]$

(4) que é então capturado pelos doadores de eletrões mencionados. A velocidade da clivagem de anel depende da sua estereoquímica e da estabilidade da olefina expelida.

De facto, o titano-ciclobutano 6 é menos estável do que o isómero 5 e decompõe-se muito mais favoravelmente pela via **a** do que pela via **b** pois esta origina um carbeno-complexo $[\text{Cp}_2\text{Ti}=\text{CRH}]$ desestabilizado pelas interações repulsivas com os anéis de ciclopentadieno (Figura 7).

É por esta razão que o reagente de Tebbe é um fraco catalisador para a metátese de olefinas acíclicas, pois estas têm substituintes em α (como 6) que favorecem a clivagem não produtiva do anel, i.e., voltam ao estado inicial formando preferencialmente $[\text{Cp}_2\text{Ti}=\text{CH}_2]$ em vez de $[\text{Cp}_2\text{Ti}=\text{CHR}]$. Pelo contrário, o reagente de Tebbe polimeriza olefinas cíclicas, embora de forma relativamente lenta. Como vimos na equação 2, a MO revelou-se através da polimerização do ciclopenteno num processo de abertura do anel por cisão das ligações C=C. Inicialmente este processo ficou conhecido como polimerização por abertura de anel (*ring opening polymerization*), mas quando se descobriu que envolvia o mesmo tipo de processos da metátese de olefinas acíclicas, passou a ser designado por *ring opening metathesis polymerization* (ROMP). Em português esta designação é inesperadamente apropriada pois na realidade, a polimerização dá-se ROMpendo a dupla ligação do anel e refazendo-a entre dois monómeros abertos (Figura 8).

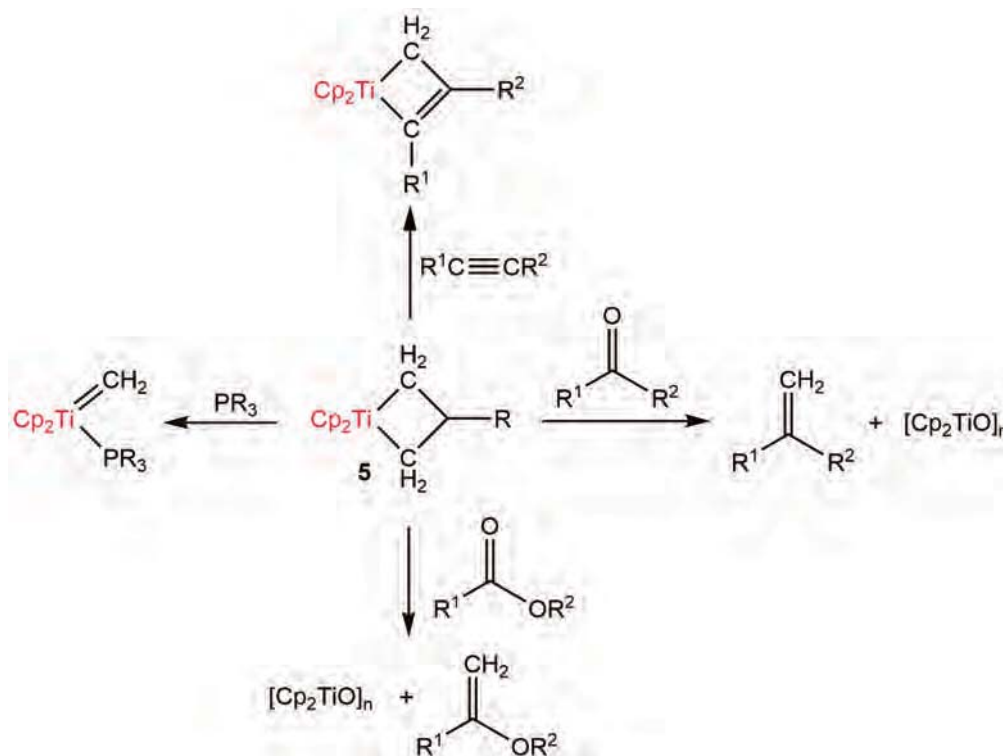


Figura 6 — Reações do titano-ciclobutano derivado do reagente de Tebbe com doadores eletrônicos.

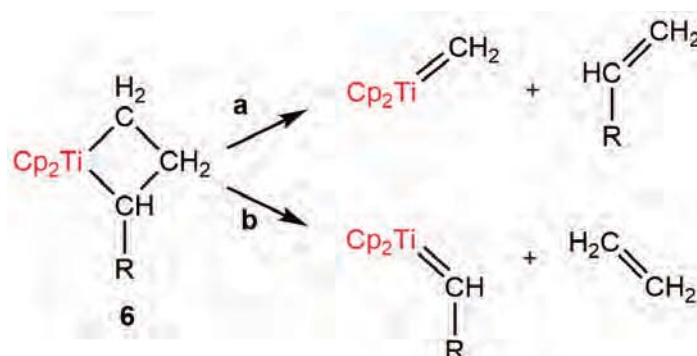


Figura 7 — A via a é a favorecida na decomposição dos titano-ciclobutanos substituídos em α , como 6.

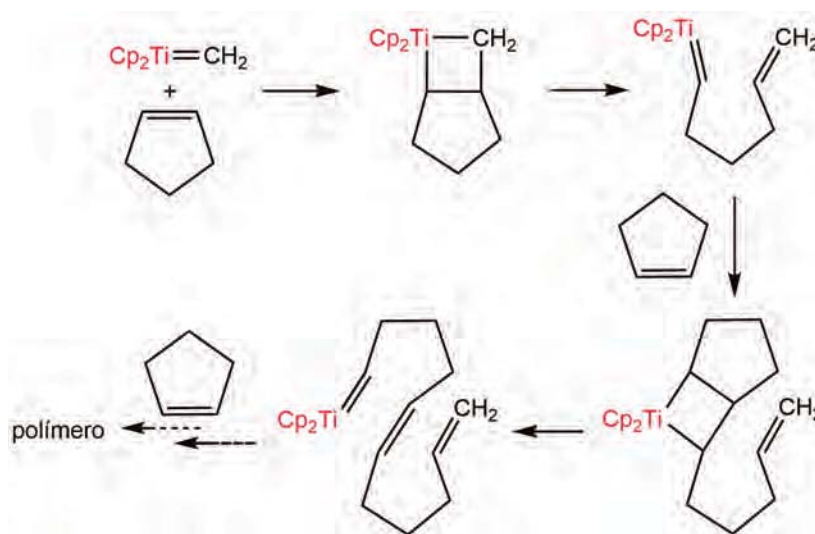


Figura 8 — Polimerização ROMP do ciclopenteno pelo reagente de Tebbe.

A contribuição da ROMP para o desenvolvimento da química dos polímeros foi enorme, por permitir construir cadeias com propriedades muito diferentes das obtidas pelos processos clássicos de polimerização catiónica, aniônica ou radicalar e também pela polimerização coordenativa tipo Ziegler–Natta. Os estudos pioneiros de Ivin e Rooney ainda com catalisadores mal definidos produziram polímeros de ROMP que rapidamente entraram no mercado devido a propriedades invulgares. O polinorborneno é um desses casos de sucesso com múltiplas aplicações em materiais sujeitos a choque (para-choques), amortecedores de vibrações ou antiderrapantes (pneus) [7].

A primeira grande descoberta surgida do estudo de ROMP catalisado por **3** foi a de que este processo é uma polimerização viva. Isto significa que o crescimento duma cadeia polimérica se dá numa situação em que os processos de transferência de cadeia ou de terminação de cadeia são muito mais lentos do que as reações de iniciação e de propagação de cadeia. Assim sendo, todas as cadeias começam a crescer ao mesmo tempo e cada monómero consumido é acrescentado a uma cadeia. Assim, no limite, todas as cadeias são igualmente longas. Por outras palavras, os polímeros assim obtidos apresentam uma polidispersão (M_w/M_n) próxima de 1. O peso molecular M_n aumenta linearmente com o tempo e no final o seu valor é determinado pela razão entre o número de monómeros consumidos e o número de moléculas de catalisador.

No terminus de cada cadeia em crescimento encontra-se um catalisador ativo que aí se mantém vivo e “à espera” doutro monómero, pois a terminação é pouco favorável. Estes polímeros vivos podem inclusivamente ser guardados em atmosfera inerte durante meses e a polimerização reiniciada com o mesmo monómero ou com outro diferente. Deste modo, a copolimerização em blocos tornou-se extremamente simples, e o número e estrutura desses blocos facilmente manipulável com grande nível de controlo. Adicionalmente, a reatividade das ligações Ti–C do titano-ciclobutano que termina a cadeia do polímero vivo permite introduzir variadas funções no final da cadeia. Estas possibilidades revolucionaram o mundo das aplicações de polímeros por permitirem construir cadeias com monómeros e terminações escolhidas “à la carte”, de acordo com as necessidades do utilizador.

Todo este trilha de sucesso pode ser explicado por três características da ROMP com titano-ciclobutanos. Em primeiro lugar, pela sua baixa atividade catalítica. Catalisadores mais ativos acabariam por degradar os polímeros, quebrando as suas ligações duplas e removendo a organização e polidispersão das cadeias. Em segundo lugar, por a terminação de cadeia ser muito mais lenta do que a propagação de cadeia. Isto deve-se ao facto de a propagação implicar uma cisão do titano-ciclobutano que é uma retro-cicloadição [2+2] com muito baixa energia de ativação. Pelo contrário, a terminação necessita de reações que destruam o carbeno ou as ligações Ti–C do metalociclo sendo regulada pela presença de moléculas estranhas aos monómeros e ao polímero formado (ácidos, halogéneos, outros eletrófilos). Esta situação é muito distinta da que se verifica na polimerização por coordenação, do tipo Ziegler–Natta, onde a terminação se faz por eliminação do hidrogénio do carbono β da cadeia ligada ao catalisador. Este mecanismo é es-

sencialmente o mesmo que é responsável pela inserção de monómero que inicia ou aumenta a cadeia polimérica. Por outras palavras, a terminação e a propagação têm mecanismos essencialmente semelhantes pelo que é muito fácil terminar uma cadeia polimérica em crescimento e iniciar outra, o que resulta numa grande variedade de comprimentos de cadeias poliméricas e, portanto, numa polidispersão $M_w/M_n > 1$.

A terceira propriedade decisiva para o sucesso dos titano-ciclobutanos é a sua resposta a variações de temperatura. Assim, um rápido abaixamento da temperatura suspende imediatamente o crescimento de cadeia, mas não mata o catalisador, que hiberna. Uma subida de temperatura reinicia a polimerização com o mesmo monómero ou com outro que tenha sido adicionado durante o período de hibernação, permitindo a fácil construção de polímeros por blocos. A título de exemplo, podem-se intercalar extensões de poliacetileno condutor, formado por ROMP de ciclooctatetraeno (COT), em cadeias formadas por outros monómeros como o ciclooctadieno (COD) (Figura 9). Este método permitiu preparar copolímeros condutores, maleáveis e com propriedades superiores às do poliacetileno puro que é quebradiço e insolúvel.

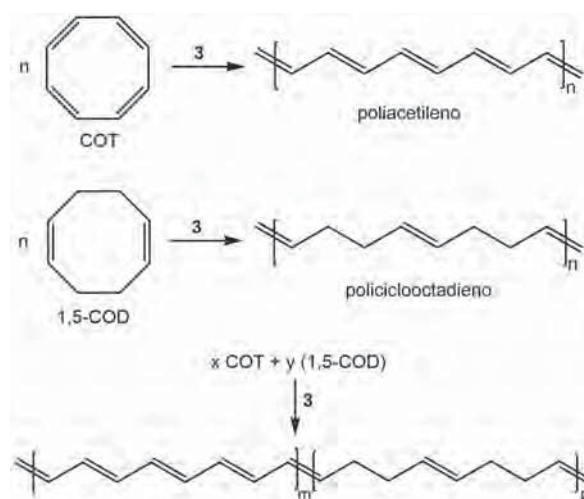


Figura 9 — Copolímero de poliacetileno (COT) com poli-ciclooctadieno (COD). As suas propriedades variam consoante os valores de m e p.

Todo este progresso liderado por Grubbs durou cerca de uma década, sendo acompanhado pelo desenvolvimento de novas metodologias de caracterização da microestrutura dos polímeros que revolucionaram esta área da química, e está descrito num longo artigo de revisão [8]. No entanto, estes avanços foram deixando um vazio cada vez mais evidente: por mais variados e complexos que fossem os polímeros obtidos, estes eram essencialmente hidrocarbonetos isentos de heteroátomos. Como é evidente, muitas das potenciais aplicações de materiais poliméricos requerem a presença de funções com N e/ou O nas suas cadeias de modo a possibilitarem uma interação ou compatibilização com muitos outros materiais, em particular com os de origem biológica, cujas interações intermoleculares são largamente controladas por pontes de hidrogénio. Na origem desta limitação está o facto dos bons catalisadores de MO existentes até ao início da década de 1990 serem baseados em Ti, Mo e W e incompatíveis com grande nú-

mero de funções orgânicas, em particular as oxigenadas. Sendo muito oxofílicos, estes catalisadores reagem com álcoois, cetonas, ácidos carboxílicos e ésteres. Além disso, são muito sensíveis ao ar exigindo atmosfera inerte para as suas reações. O grande passo para ultrapassar as limitações derivadas da oxofilia dos catalisadores e conseguir obter a sua tolerância a grupos funcionais é efetivamente a maior contribuição científica e tecnológica devida a Grubbs.

O ponto de partida foi a procura dum catalisador que reagisse preferencialmente com ligações C=C mesmo na presença de grupos funcionais azotados ou oxigenados. Analisando a reatividade de catalisadores de MO descritos na literatura, Grubbs extraiu a relação qualitativa entre reatividade e funcionalidade representada na Tabela 1.

É patente que a reatividade dos complexos com olefinas aumenta na ordem $Ti < W < Mo < Ru$, enquanto que a reatividade dos mesmos metais face a funções oxigenadas segue a ordem inversa. Assim sendo, é expectável que complexos de Ru, preferindo as olefinas à água e outros solventes oxigenados, possam realizar a MO em presença de grupos funcionais oxigenados e azotados. Partindo daqui, em 1988, Grubbs levou cerca de 4 anos até descobrir o primeiro catalisador bem definido e baseado em ruténio, capaz de catalisar ROMP de norborneno em água: o complexo **7** (Figura 10).

O aperfeiçoamento deste catalisador passou por introduzir um carbeno mais simples e substituir a PPh_3 por PCy_3 dado ter-se verificado que o aumento do volume e da basicidade da fosfina aumentavam a atividade catalítica do complexo. Chegou-se assim ao complexo **8** (Figura 10) que não

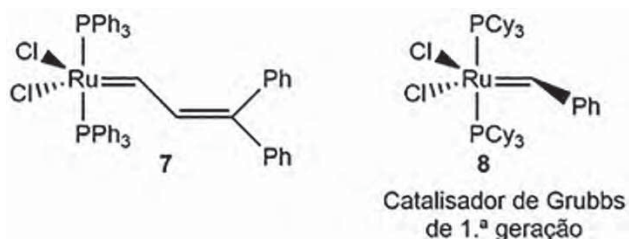


Figura 10 — Primeiros catalisadores de MO e ROMP bem definidos e ativos em meio aquoso.

só catalisa a MO em água e ao ar, como é capaz de metatizar etileno em minutos, coisa que o complexo **7** apenas faz de modo muito lento e parcial. O complexo **8** que revolucionou e potenciou o uso da MO é conhecido e comercializado como catalisador de Grubbs de 1.^a geração [9].

De 35 publicações em 1990, a MO passou a 250 em 1999, 173 das quais usando o complexo **8**. As aplicações tornaram-se transversais em síntese orgânica, clássica ou emergente. Para além da polimerização ROMP muitos outros tipos de MO puderam ser usados com grande sucesso para efetuar reações antes praticamente impensáveis. Na Figura 11 mostram-se os diversos tipos de reações de MO atualmente usadas de forma rotineira.

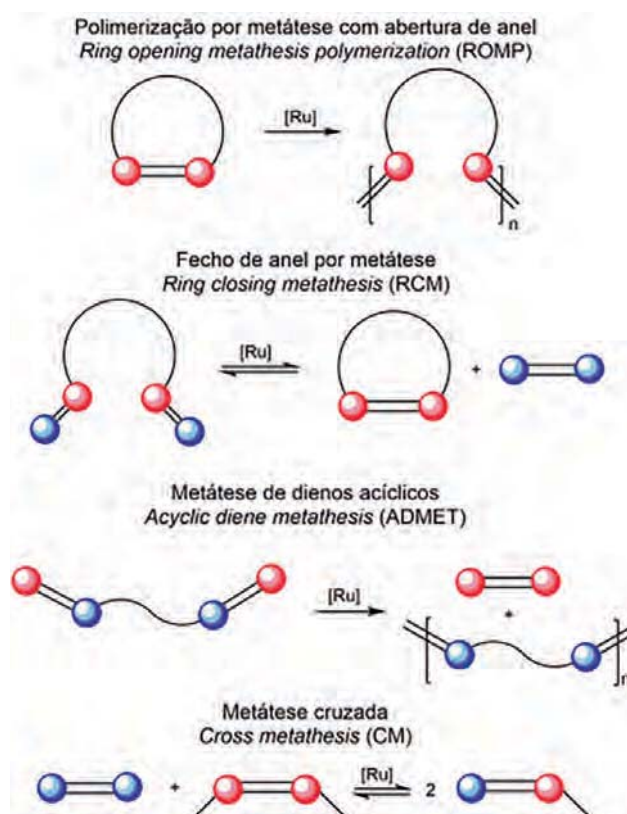


Figura 11 — Principais reações de metátese de olefinas.

Tabela 1 — Reatividade relativa de complexos com funções orgânicas

Titânio	Tungsténio	Molibdénio	Ruténio
Ácidos	Ácidos	Ácidos	Olefinas
Álcoois, água	Álcoois, água	Álcoois, água	Ácidos
Aldeídos	Aldeídos	Aldeídos	Álcoois, água
Cetonas	Cetonas	Olefinas	Aldeídos
Ésteres, Amidas	Olefinas	Cetonas	Cetonas
Olefinas	Ésteres, Amidas	Ésteres, Amidas	Ésteres, Amidas

Reatividade ↑

Na Figura 12 apresentam-se dois dos exemplos selecionados por Grubbs numa revisão personalizada desta investigação feita em 2001 [10].

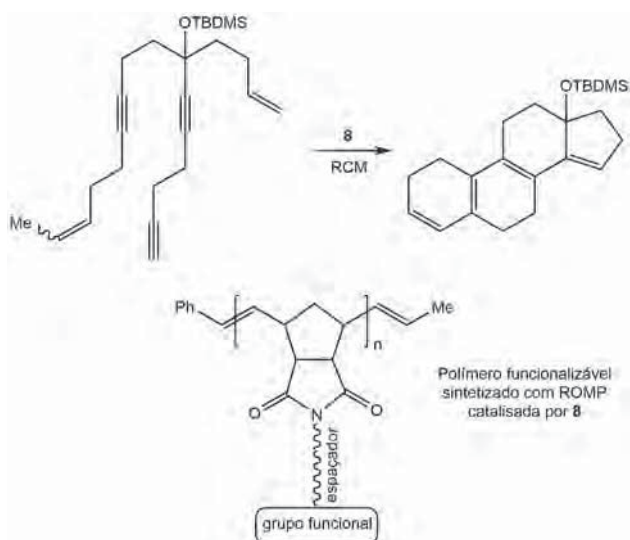


Figura 12 — Dois exemplos da utilidade da metátese na síntese de moléculas complexas e de polímeros funcionalizados.

Pela sua versatilidade, a reação de fecho de anel por metátese (RCM) tem sido das mais importantes, nomeadamente na síntese de grandes anéis e em particular na síntese de catenanos. Após muitos anos de árduo trabalho, a síntese de catenanos foi sempre muito limitada. O primeiro salto deu-se em 1983, quando Jean-Pierre Sauvage descobriu a síntese de catenanos (ligandos com ciclos entrelaçados) baseada no efeito “*template*” (molde ou escantilhão) do Cu^{2+} . O primeiro a ser caracterizado estruturalmente foi **9** (Figura 13), obtido com 19% de rendimento [11]. Em 1997, a colaboração Grubbs–Sauvage permitiu sintetizar catenanos semelhantes com rendimentos de 92%, aplicando Cu^{2+} e o catalisador **8** ao ligando **10** para entrelaçar os anéis de **11** (Figura 13) [12].

Sauvage, que por acaso foi meu colega de laboratório em Oxford, onde celebrámos o 25 de Abril, foi Prémio Nobel em 2016 pela sua contribuição para o desenvolvimento da química supramolecular e das máquinas moleculares. Exatamente 11 anos antes, Grubbs, juntamente com Schrock e Chauvin, recebeu esse mesmo Prémio pela sua contribuição no desenvolvimento dessa poderosíssima ferramenta de síntese que é a metátese de olefinas. Dado o impacto do seu trabalho, não é de estranhar que o Prémio Nobel não tenha sido o único, nem o último, com que Grubbs foi agraciado ao longo da sua carreira científica.

Apesar do extraordinário sucesso do catalisador de 1.^a geração, **8**, Grubbs continuou ativamente a inovar na síntese, estrutura e atividade/seletividade dos catalisadores de ruténio. O primeiro passo importante foi a descoberta de que a atividade catalítica de **8** se inicia pela dissociação duma fosfina PCy_3 . O segundo passo, este decisivo, aconteceu quando Herrmann substituiu a PCy_3 por um carbeno N-heterocíclico (NHC), produzindo o complexo **12** com uma atividade semelhante à de **8** [13]. Esta descoberta era quase inevitável à época, pois os ligandos NHC estavam na ribalta visto serem excelentes doadores eletrónicos que substituem fosfinas em muitos processos

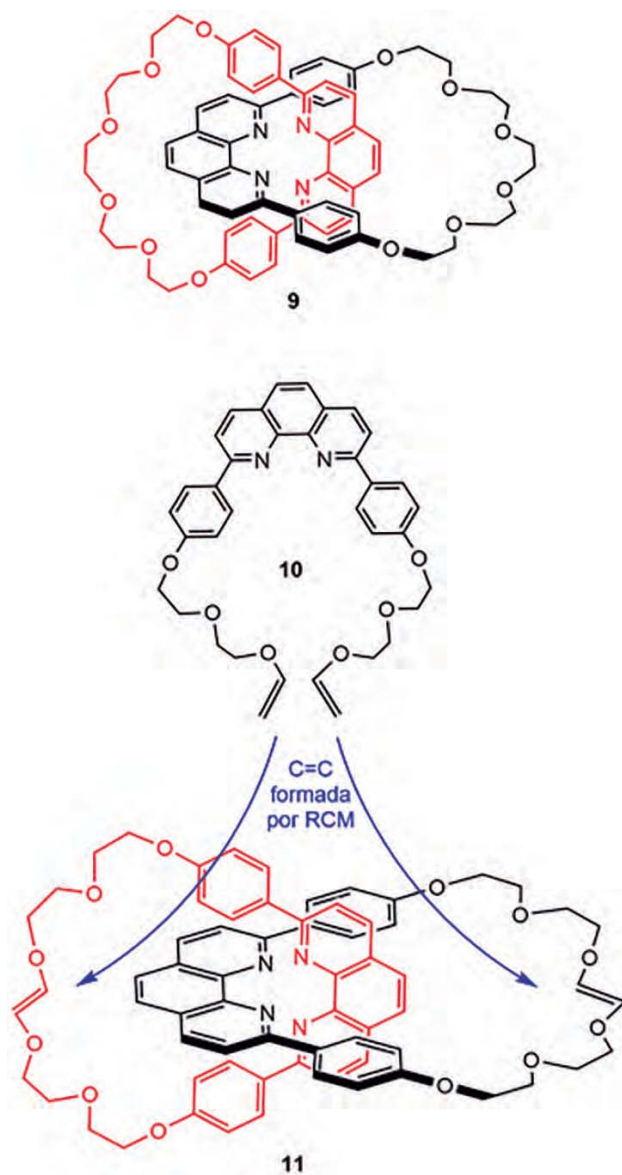


Figura 13 — **9** - primeiro catenano caracterizado estruturalmente [11]; **10** - ligando com olefinas terminais; **11** - catenano derivado de **10** por quelação com Cu^{2+} seguida de RCM [12].

com grandes vantagens em termos de controlo eletrónico e esterequímico [14].

Para Grubbs esta descoberta foi importantíssima, pois percebeu que a combinação dum NHC volumoso com uma PCy_3 também volumosa, favoreceria a dissociação desta facilitando a formação da espécie insaturada cataliticamente ativa. Pouco tardou para que os complexos **13** e particularmente **14** se revelassem como os mais ativos catalisadores de Ru, ombreando com alguns dos catalisadores mais poderosos produzidos por Schrock, mas tendo sobre eles a vantagem de serem compatíveis com ar e água. O catalisador de Grubbs de 2.^a geração, **14**, catalisa a polimerização ROMP de substratos com pouca tensão esterequímica, reações de RCM que produzem alcenos tri- e tetrassubstituídos bem como várias reações envolvendo alcenos e alcinos com substituintes desativantes e potencialmente capazes de bloquear o processo catalítico por reação com o fragmento $\text{Ru}=\text{CHR}$. Por outras palavras, este catalisador de 2.^a geração combina alta atividade com alta tolerância funcional, ao contrário dos

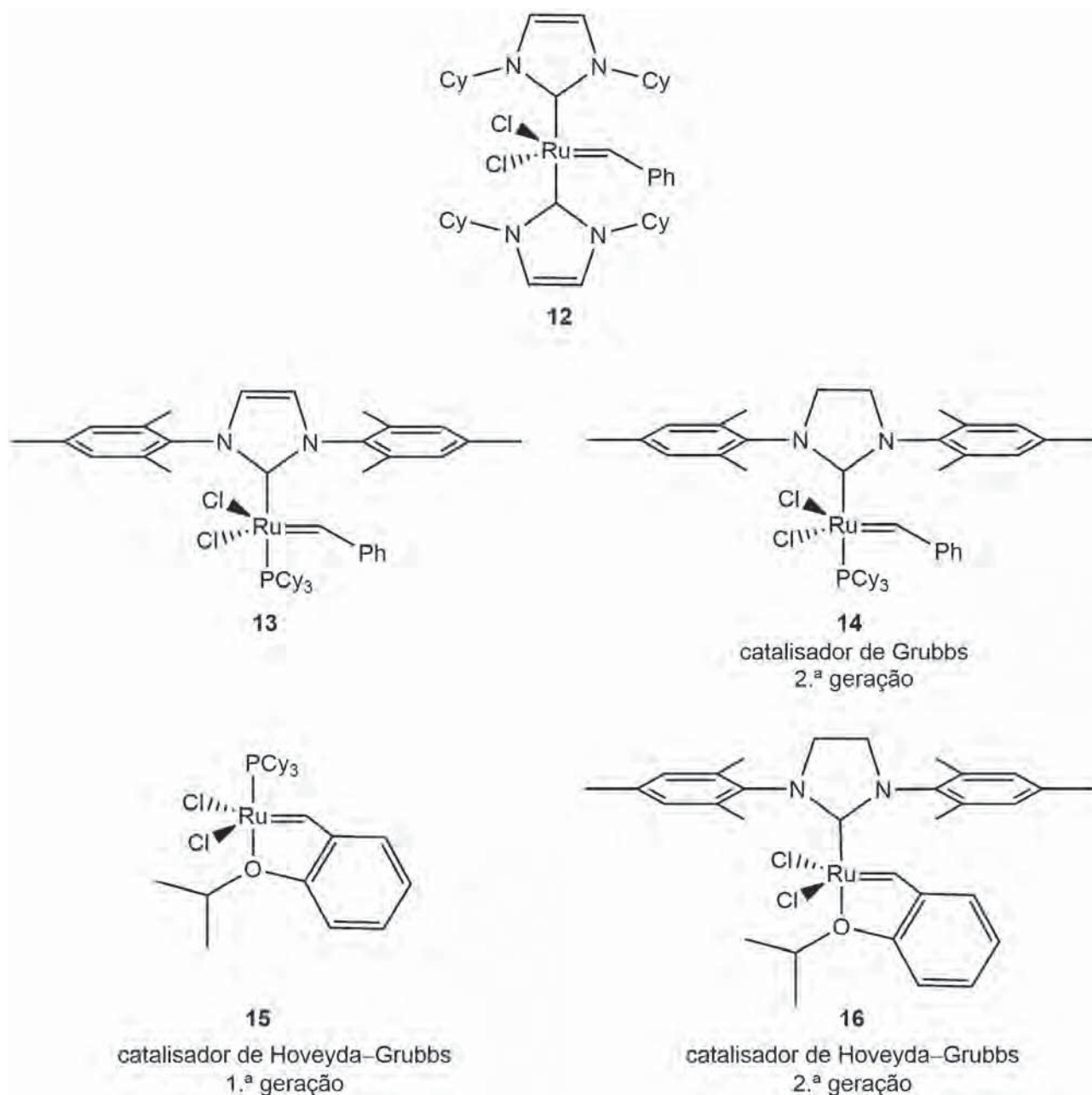


Figura 14 — Catalisadores de MO posteriores ao catalisador de Grubbs de 1.^a geração.

catalisadores de 1.^a geração, cuja tolerância funcional era conseguida à custa de menor atividade catalítica.

Completando o quadro de catalisadores de MO baseados em rutênio, a Figura 14 apresenta também os catalisadores de Hoveyda-Grubbs nos quais o aumento da atividade catalítica é conseguido pela introdução dum éter intramolecular como ligando lábil. Estes catalisadores têm tido grande aplicação na metátese de olefinas fortemente funcionalizadas e oxigenadas, como se pode ver nos dois exemplos da Figura 15.

Na prática, os catalisadores de 2.^a geração tornaram-se ferramentas habituais na Química Orgânica e têm permitido avanços espetaculares na síntese de moléculas complexas, tanto na escala laboratorial como na escala industrial cuja descrição não cabe neste artigo. Em vez disso, e fazendo jus à atitude empreendedora de Grubbs, cabe mencionar algumas aplicações industriais das quais ele tem sido o maior impulsionador.

De facto, perante uma tecnologia tão fiável e capaz de operar em condições desprovidas de requisitos tecnológicos especiais, como atmosfera inerte, ausência de humidade, altas pressões e altas temperaturas, Grubbs entreviu imediatamente a possibilidade da sua exploração comercial numa grande variedade de setores. Assim, em 1998, fundou uma companhia chamada Materia Inc. para comercializar produtos obtidos através de MO. Em 2003 essa companhia entrou numa *joint venture* para a transformação industrial de óleos naturais insaturados em produtos de valor acrescentado. Em 2008 essa *joint venture* transformou-se na companhia Elevance Renewable Sciences. Em 2013, a Elevance tornou-se a primeira companhia do mundo a comercializar produtos derivados da metátese de óleos vegetais, a partir da sua biorrefinaria na Indonésia. Foi também nesse mesmo ano que se iniciou a comercialização do primeiro medicamento fabricado com tecnologia de catalisadores de Hoveyda-Grubbs: o Vani-

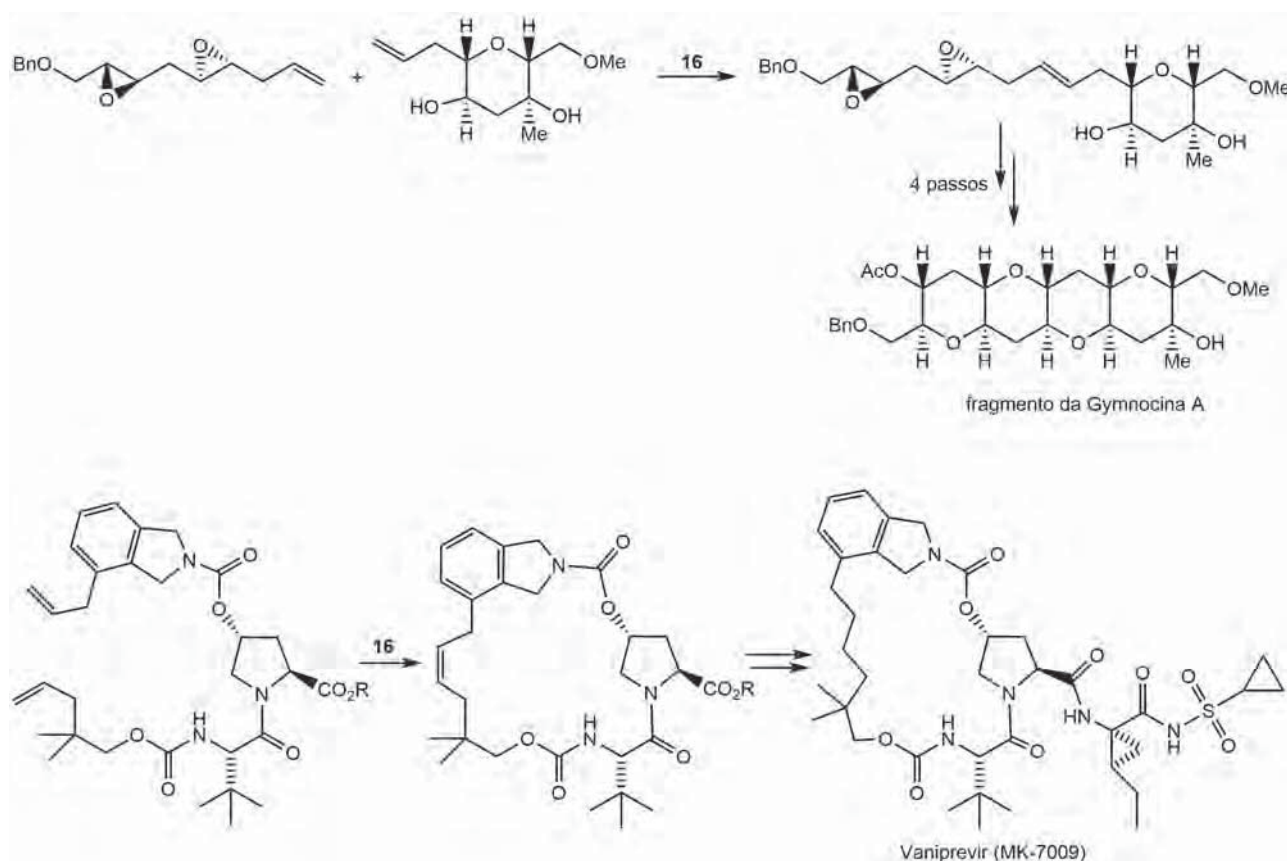


Figura 15 — Exemplos de uso de MO em sistemas altamente funcionalizados. Síntese de um fragmento da gymnocina A [15] e do Vaniprevir, um antiviral que cura a hepatite C [16] [17].

previr é usado no Japão no tratamento de doentes com hepatite C.

Grubbs é um homem determinado e que se manteve firme na rota dum tema que o fascinou. Abriu caminhos que transformaram a síntese orgânica e empresas que aproveitam as suas descobertas em prol dum desenvolvimento mais sustentado. Como se pode constatar na referência [18] Grubbs é um amante da natureza e do *trekking*. É capaz de subir a alturas invulgares, onde certamente se recompõe da carga que lhe trazem os lugares de administrador de 11 empresas, em nove indústrias diferentes, listadas no seu perfil executivo na Bloomberg em novembro de 2017. Sem dúvida, uma força da natureza.

Referências

- [1] R.L. Banks, G.C. Bailey, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **3** (1964) 170–173.
- [2] N. Calderon, E.A. Ofstead, J.P. Ward, W.A. Judy, K.W. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 4133–4140.
- [3] R.H. Grubbs, T.K. Brunck, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 2538–2540.
- [4] J.L. Herisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chemie* **141** (1971) 161–176.
- [5] R.R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 6796–6797.
- [6] R.H. Grubbs, D.D. Carr, C. Hoppin, P.L. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 3478–3483.
- [7] <https://en.wikipedia.org/wiki/Norbornene>.
- [8] R.H. Grubbs, W. Tumas, *Science* **243** (1989) 907–915.
- [9] P. Schwab, M.B. France, J.W. Ziller, R.H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **34** (1995) 2039–2041.
- [10] T.M. Trnka, R.H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **34** (2001) 18–29.
- [11] M. Cesario, C.O. Dietrich-Buchecker, J. Guilhem, C. Pascard, J.P. Sauvage, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1985) 244–247.
- [12] B. Mohr, M. Weck, J.P. Sauvage, R.H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **36** (1997) 1308–1310.
- [13] T. Weskamp, W.C. Schattenmann, M. Spiegler, W.A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **37** (1998) 2490–2493.
- [14] H.D. Velazquez, F. Verpoort, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 7032–7060.
- [15] A.R. Van Dyke, T.F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48** (2009) 4430–4432.
- [16] J.A. McCauley, C.J. McIntyre, M.T. Rudd, K.T. Nguyen, J.J. Romano, J.W. Butcher, K.F. Gilbert, K.J. Bush, M.K. Holloway, J. Swestock, B.-L. Wan, S.S. Carroll, J.M. DiMuzio, D.J. Graham, S.W. Ludmerer, S.-S. Mao, M.W. Stahlhut, C.M. Fandozzi, N. Trainor, D.B. Olsen, J.P. Vacca, N.J. Liverton, *J. Med. Chem.* **53** (2010) 2443–2463.
- [17] J. Kong, C.-Y. Chen, J. Balsells-Padros, Y. Cao, R.F. Dunn, S.J. Dolman, J. Janey, H. Li, M. J. Zacuto, *J. Org. Chem.* **77** (2012) 3820–3828.
- [18] <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pola.28734/full>

