

Ολεφινική Μετάθεση

Η ολεφινική μετάθεση είναι σήμερα η αποτελεσματικότερη μέθοδος δημιουργίας διπλών δεσμών C-C. Το σημαντικότερο χαρακτηριστικό της, είναι η μεγάλη ανεκτικότητα και σταθερότητα των χρησιμοποιούμενων καταλυτών (κυρίως ρουθηνίου) ως προς μια πλειάδα λειτουργικών ομάδων. Σχεδόν όλες οι οργανικές ενώσεις που απαντώνται στη φύση και στο εργαστήριο, είτε περιέχουν ένα διπλό δεσμό C-C είτε ένα από τα πρόδρομα μόρια τους περιείχαν έναν τέτοιο δεσμό. Οι διπλοί αυτοί δεσμοί C-C επίσης μπορούν εύκολα να μετασχηματιστούν σε ένα μεγάλο αριθμό λειτουργικών ομάδων μέσω αντιδράσεων υδρογόνωσης, εποξειδωσης, διυδροξυλίωσης, αμινουδροξυλίωσης κλπ.

Ολεφινική Μετάθεση

• **Βασικές έννοιες και αρχές των αντιδράσεων ολεφινικής μετάθεσης: καταλυτικός κύκλος – είδη αντιδράσεων – είδη καταλυτών**

• **Αντιδράσεις μετάθεσης κλεισίματος δακτυλίου: αρχές και εφαρμογές**

• **Αντιδράσεις διασταυρωμένης μετάθεσης: αρχές – μειονεκτήματα – εκλεκτική διασταυρωμένη μετάθεση (στερεοχημικός και ηλεκτρονικός έλεγχος) – κατηγοριοποίηση των αντιδράσεων διασταυρωμένης μετάθεσης και των αντιστοιχών υποστρωμάτων**

Βραβείο Nobel Χημείας 2005

All Nobel Prizes in Chemistry
Facts on the Nobel Prize in Chemistry
Prize Awarder for the Nobel Prize in Chemistry
Nomination and Selection of Chemistry Laureates
Nobel Medal for Chemistry
Nobel Prizes in Organic Chemistry
Video Nobel Lectures
Articles in Chemistry
Nobel Prize in Medicine
Nobel Prize in Literature
Nobel Peace Prize
Nobel Prize in Economic Sciences
Nobel Prize Award Ceremonies

 **The Nobel Prize in Chemistry 2005**
Yves Chauvin, Robert H. Grubbs, Richard R. Schrock

The Nobel Prize in Chemistry 2005

Nobel Prize Award Ceremony

Yves Chauvin

Robert H. Grubbs

Richard R. Schrock

Photo: U. Montan
Yves Chauvin

Photo: R. Paz
Robert H. Grubbs

Photo: L.B. Hetherington
Richard R. Schrock

The Nobel Prize in Chemistry 2005 was awarded jointly to Yves Chauvin, Robert H. Grubbs and Richard R. Schrock "for the development of the metathesis method in organic synthesis".

Photos: Copyright © The Nobel Foundation

Show results
 Yes
 No
Submit

ANNOUNCEMENTS

2010 NOBEL PRIZES
Live Webcast
Watch the Nobel Prize Announcements LIVE!

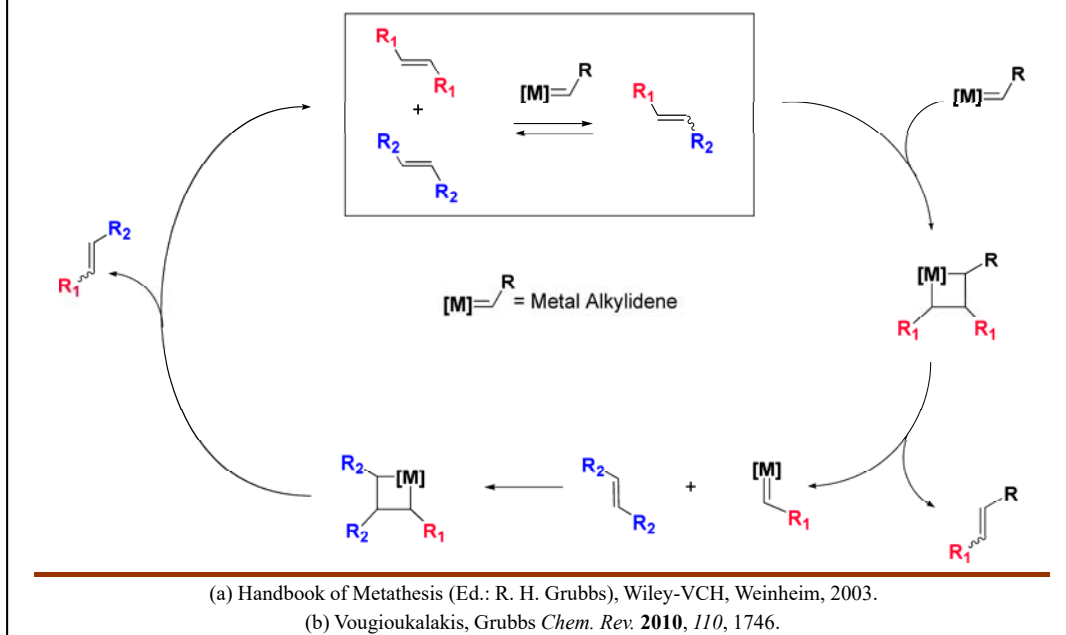
RECOMMENDED:

Congratulations
Greetings to the 2010 Nobel Laureates
THE NOBEL PRIZE IN PHYSICS
"Congratulations!"
Wei Wang

Chauvin: Ήταν ο πρώτος που πρότεινε το μηχανισμό με τα μεταλλακυκλοβουτένια το 1970. Schrock: Ανέπτυξε αποτελεσματικούς καταλύτες βολφραμίου και μολυβδαινίου (χειρισμός υπό αυστηρά αδρανείς συνθήκες καθώς είναι υπερ του δεοντος δραστικοί με αποτέλεσμα να καταστρέφονται από την υγρασία και το οξυγόνο, ενώ δηλητηριάζονται από αρκετές από τις συνήθεις λειτουργικές ομάδες που συνήθως συνυπάρχουν στα μόρια που επιθυμούμε να τροποποιήσουμε). Grubbs: Ανέπτυξε τους καταλύτες ρουθηνίου που λόγω της σταθερότητας τους ως προς οξυγόνο, υγρασία και τις περισσότερες λειτουργικές ομάδες, έδωσαν στη ολεφινική μετάθεση τεράστια δυναμική, με αποτέλεσμα σήμερα οι καταλύτες τύπου Grubbs να χρησιμοποιούνται σε όλα τα εργαστήρια οργανικής χημείας και χημείας πολυμερών καθώς και στη φαρμακευτική βιομηχανία και τη βιομηχανία πολυμερών και νέων υλικών.

Ολεφινική Μετάθεση

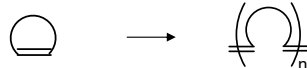
A metal-catalyzed redistribution of carbon-carbon double bonds
(Typically a thermodynamic equilibrium process)



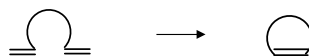
Η ολεφινική μετάθεση είναι μια μεταλλικά καταλυόμενη αντίδραση επαναδιευθέτησης διπλών δεσμών άνθρακα-άνθρακα. Είναι μία θερμοδυναμικά ελεγχόμενη αντίδραση (αντίδραση θερμοδυναμικής ισορροπίας) και πολλά από τα πλεονεκτήματα της οφείλονται στην αντιστρεπτότητα της. Ο καταλυτικός κύκλος ξεκινά όταν ένα μέταλο-αλκυλιδένιο (alkylidene) συμπλέκει (συναρμόζεται με) μία ολεφίνη. Αυτή η συναρμογή οδηγεί στο σχηματισμό μεταλλακυκλοβουτανικών ενδιάμεσων, τα οποία μέσω μιας σειράς εναλλασσόμενων αντιστρεπτών [2+2] κυκλοπροσθηκών οδηγούν στα τελικώς επαναδιεθετημένα προϊόντα.

Οι Συχνότερα Απαντώμενες Αντιδράσεις Ολεφινικής Μετάθεσης

Πολυμερισμός Μετάθεσης με Διάνοιξη
Δακτυλίου - Ring Opening Metathesis
Polymerization (ROMP)



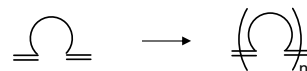
Αντίδραση Μετάθεσης Κλεισίματος
Δακτυλίου - Ring Closing Metathesis (RCM)



Αντίδραση Διασταυρωμένης Μετάθεσης -
Cross Metathesis (CM)



Ακυκλική Διενική Μετάθεση - Acyclic Diene
Metathesis Polymerization (ADMET)

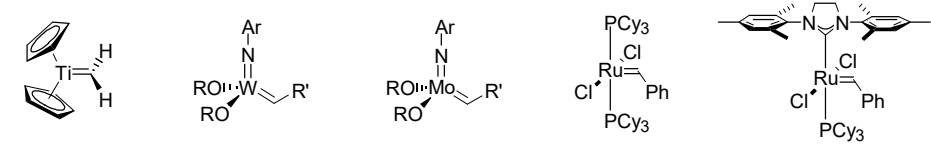


(a) Handbook of Metathesis (Ed.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, 2003.

(b) Vougioukalakis, Grubbs *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746.

Οι πρώτες εμπορικές εφαρμογές της ολεφινικής μετάθεσης είχαν να κάνουν με τον πολυμερισμό μετάθεσης με διάνοιξη δακτυλίου (ROMP) κυκλικών ολεφινών με μεγάλες τάσεις δακτυλίου όπως για παράδειγμα τα νορβορνένια. Οι αντιδράσεις μετάθεσης κλεισίματος δακτυλίου ring-closing metathesis (RCM) και σε μικρότερο βαθμό η διασταυρωμένη μετάθεση cross metathesis (CM) and οι αντιδράσεις ακυκλικής διενικής μετάθεσης acyclic diene metathesis polymerization (ADMET) έχουν γίνει κοινί μετασχηματισμοί στην οργανική σύνθεση. Σε σχέση με τις RCM και ROMP, η CM χρησιμοποιείται σε πολύ μικρότερο βαθμό. Αυτό κυρίως οφείλεται στο γεγονός ότι η CM είναι περσσότερο απαιτητική καθώς δε χαρακτηρίζεται ούτε από την εντροπική κινητήρια δύναμη της RCM (έκλυση μικρών – συχνά αερίων - μορίων) ούτε από την απελευθέρωση της τάσης δακτυλίου της ROMP.

Ανεκτικότητα του Μεταλλικού Κέντρου στις Λειτουργικές Ομάδες vs Δραστικότητα (Αποτελεσματικότητα)



	Titanium	Tungsten	Molybdenum	Ruthenium 1 st	Ruthenium 2 nd
↑ increasing order of reactivity	Acids	Acids	Acids	Olefins	Olefins
	Alcohols, Water	Alcohols, Water	Alcohols, Water	Acids	Acids
	Aldehydes	Aldehydes	Aldehydes	Alcohols, Water	Alcohols, Water
	Ketones	Ketones	Olefins	Aldehydes	Aldehydes
	Esters, Amides	Olefins	Ketones	Ketones	Ketones
	Olefins	Esters, Amides	Esters, Amides	Esters, Amides	Esters, Amides

functional group tolerance

← activity →

→

→

Handbook of Metathesis (Ed.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, 2003.

Οι καταλύτες ρουθηνίου αντιδρούν επιλεκτικά με διπλούς δεσμούς C-C σε σχέση με αλκοόλες, οξέα, υγρασία (ή ακόμη και σε νερό ως διαλύτη) αλδεύδες, κετόνες, εστέρες και αμίδια. 1^η γενιά: όχι εξίσου δραστήκιος αλλά σημαντικά ανεκτικότερος ως προς την υγρασία, το οξυγόνο και τις λειτουργικές ομάδες σε σχέση με του καταλύτες βολφραμίου και μολυβδένιου (οι περισσότεροι των οποίων χρησιμοποιούνται υπό αυστηρά αδρανείς συνθήκες καθώς είναι υπερ του δεοντος δραστήκιος με αποτέλεσμα να καταστρέφονται από την υγρασία και το οξυγόνο, ενώ δηλητηριάζονται από αρκετές από τις συνήθεις λειτουργικές ομάδες που συνήθως συνυπάρχουν στα μόρια που επιθυμούμε να τροποποιήσουμε). 2^η γενιά: εξίσου δραστήκιος αλλά σημαντικά σταθερότερος.

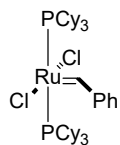
Στα σύμπλοκα του το ρουθίνιο προτιμάει να συναρμολόγεται με «μαλακές» βάσεις Lewis (φωσφίνες) και π-οξέα Lewis (ολεφίνες) σε σχέση με τις σκληρές βάσεις όπως οι υποκαταστάτες με βάση το οξυγόνο. Σε αυτή την τάση του ρουθηνίου οφείλεται η σταθερότητα των καταλυτών του ρουθηνίου σε σχέση με το νερό, το οξυγόνο και τις περισσότερες κοινές λειτουργικές ομάδες. Εξαιτίας της ανεκτικότητας των καταλυτών ρουθηνίου ως προς τις περισσότερες λειτουργικές ομάδες, οι χρονοβόρες, ενεργοβόρες και κατατοβόρες διαδικασίες προστασίας-αποπροστασίας είναι συχνά περιττές.

Καταλύτες ολεφινικής μετάθεσης Ru(II): ΣΤΑΘΕΡΑ ΣΥΜΠΛΟΚΑ 16 ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΩΝ (οι καταλυτικά ενεργές δομές διαθέτουν 14 ηλεκτρόνια).

Το ρουθίνιο βρίσκεται στη μέση περίπου του περιοδικού πίνακα, ανήκει στην πέμπτη περίοδο (δευτέρα σειρά των στοιχείων μετάπτωσης) και στην 8^η ομάδα, ενώ διαθέτει και 8 ηλεκτρόνια σθένους (ηλεκτρονική δομή [Kr] 4d⁷ 5s¹). Το ρουθίνιο μαζί με τα όσμιο (Os), ρόδιο (Rh) ιρίδιο (Ir), παλλάδιο (Pd) και λευκόχρυσο (Pt), τα βαρύτερα δηλαδή μέλη της ομάδας VIII, αποτελούν τα μέταλλα του λευκόχρυσου (*platinum metals*). Είναι σπάνια μέταλλα και συναντώνται συνήθως στην μεταλλική τους μορφή ή σε κράματα. Η χημεία του ρουθηνίου (όπως και του οσμίου) παρουσιάζει μικρή ομοιότητα με αυτή του σιδήρου (που ανήκει στην ίδια ομάδα), εκτός από σύμπλοκα, όπως τα σουλφίδια ή φωσφίδια και σύμπλοκα με υποκαταστάτες, όπως οι CO, PR₃, η-C₃H₅. Βρισκόμενο στην μέση περίπου της δεύτερης σειράς των στοιχείων μετάπτωσης, το ρουθίνιο βρίσκεται στην καρδιά του περιοδικού πίνακα. Αυτή η κεντρική θέση αντανακλάται στις ιδιότητες του, που είναι παρόμοιες ταυτόχρονα με μέταλλα μετάπτωσης στο δεξιό και αριστερό άκρο του περιοδικού πίνακα. Χρησιμοποιώντας τα καλύτερα χαρακτηριστικά από τους δύο αυτούς κόσμους, το ρουθίνιο είναι προικισμένο από μία σύγκλιση επιθυμητών ιδιοτήτων που ισοδυναμεί με έναν επιτυχημένο συνδυασμό για κατάλυση. Δανειζόμενο την υψηλή δραστηκότητα στοιχείων από την αριστερή πλευρά και τη λιγότερη οξοφιλική και Lewis οξυτήτα αυτών από την δεξιά, έχει σαν αποτέλεσμα μια ειδική παράταξη ιδιοτήτων που οδήγησε τον *Geoffrey Wilkinson* να αναφέρει το ρουθίνιο σαν στοιχείο για εμπειρογνωμοσύνη. Σχετικά νωρίς, ο *Henry Taube* ανακάλυψε μια μη αναμενόμενη ικανότητα του Ru(II) για π-οπισθοσύνδεση.

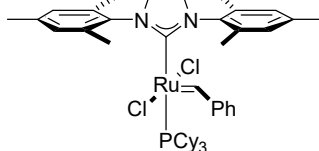
Εμπορικά Διαθέσιμοι Καταλύτες Ολεφινικής Μετάθεσης Ρουθηνίου

Grubbs 1st generation



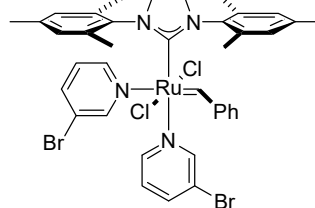
Schwab, Grubbs, Ziller
J. Am. Chem. Soc.
1996, *118*, 100.

Grubbs 2nd generation



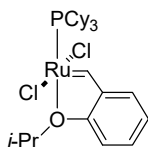
Scholl, Ding, Lee, Grubbs
Org. Lett. **1999**, *1*, 953.

Grubbs 3rd generation

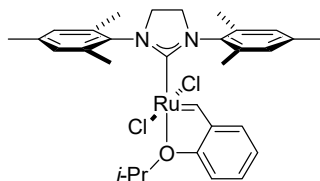


Sanford, Love, Grubbs
Organometallics **2001**, *20*, 5314.

Phosphine-free complexes: Hoveyda-Grubbs catalysts



(a) Kingsbury, Harrity, Bonitatebus, Hoveyda *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791.
(b) Garber, Kingsbury, Gray, Hoveyda *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.



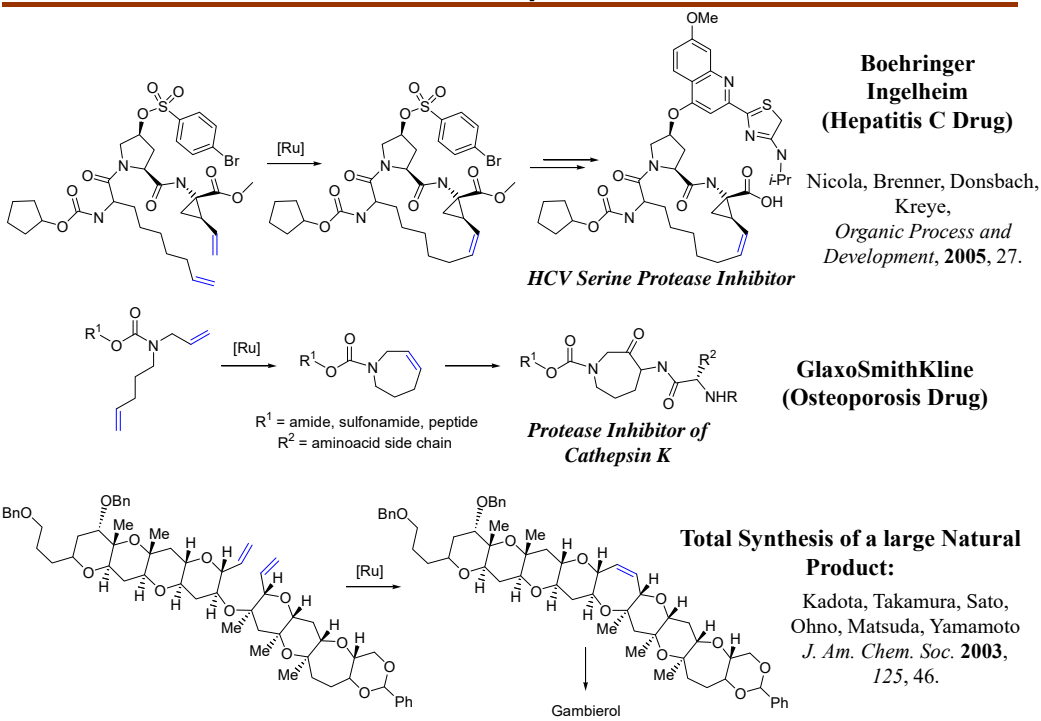
ISOM XVII, Pasadena, August 2007

(a) Handbook of Metathesis (Ed.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, 2003.

(b) Vougioukalakis, Grubbs *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746.

Αντικατάσταση ενός υποκαταστάτη (ligand) τρικυκλοεξυλοφωσφίνης στον καταλύτη πρώτης γενιάς με ένα στερεοχημικά ογκώδες N-ετεροκυκλικό καρβένιο οδήγησε στον καταλύτη δεύτερης γενιάς, ο οποίος επιδεικνύει σημαντική ενίσχυση της καταλυτικής δράσης, διατηρώντας την ανεκτικότητα του πρώτης γενιάς ως προς το οξυγόνο, την υγρασία και τις περισσότερες λειτουργικές ομάδες. Επιπλέον τροποποίηση με αντικατάσταση και της δεύτερης τρικυκλοεξυλοφωσφίνης από έναν περισσότερο ευκίνητο υποκαταστάτη (weaker ligand), όπως η πυριδίνη, οδήγησε σε διπυριδινικά σύμπλοκα του ρουθηνίου με υψηλή ταχύτητα εκκίνησης, τα οποία χρησιμοποιούνται κυρίως σε αντιδράσεις πολυμερισμού (αύξηση της δραστηριότητας της τάξης του 10^4 σ σχέση με τους καταλύτες δεύτερης γενιάς αλλά όχι θερμικά σταθεροί). Η χρήση του χηλικού όρθο-ισοπροπόξυ βενζυλιδενίου οδήγησε στους καταλύτες τύπου Hoveyda-Grubbs 1^{ης} και 2^{ης} γενιάς οι οποίοι αν και θερμικά πιο σταθεροί, χαρακτηρίζονται από αργές ταχύτητες εκκίνησης (μεγάλους χρόνους επώασης).

Καταλύτες Μετάθεσης Ρουθηνίου στη Σύνθεση Βιολογικά Δραστικών Φυσικών Προϊόντων

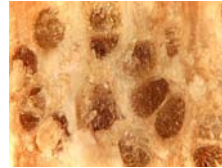


Όπως αποδεικνύεται από το Nobel Χημείας του 2005, η ολεφινική μετάθεση αποτελεί μία πολύ σημαντική εξέλιξη στο χώρο της οργανικής χημείας, που έχει ενισχύσει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της οργανικής σύνθεσης και αναμένεται να συνεχίσει με ακόμα μεγαλύτερους ρυθμούς τα επόμενα χρόνια. Αυτό οφείλεται κυρίως στην ανάπτυξη των καταλυτών μετάθεσης με βάση το ρουθίνιο (σταθερότητα ως προς το οξυγόνο και την υγρασία και ανεκτικότητα ως προς τις περισσότερες λειτουργικές ομάδες). Εδώ παρατίθενται τρία αντιπροσωπευτικά παραδείγματα που καταδεικνύουν την ισχύ της μετάθεσης των ολεφινών στη σύνθεση φυσικών προϊόντων με βιολογική δραστηριότητα.

Καταλύτες Μετάθεσης Ρουθηνίου στην Παρασκευή νέων Υλικών



Cell Structure of Wood
Before Infusion



Cell Structure of Wood
After Infusion



Truck Parts



Bathtubs, Wash-Basins and
other Consumer Products



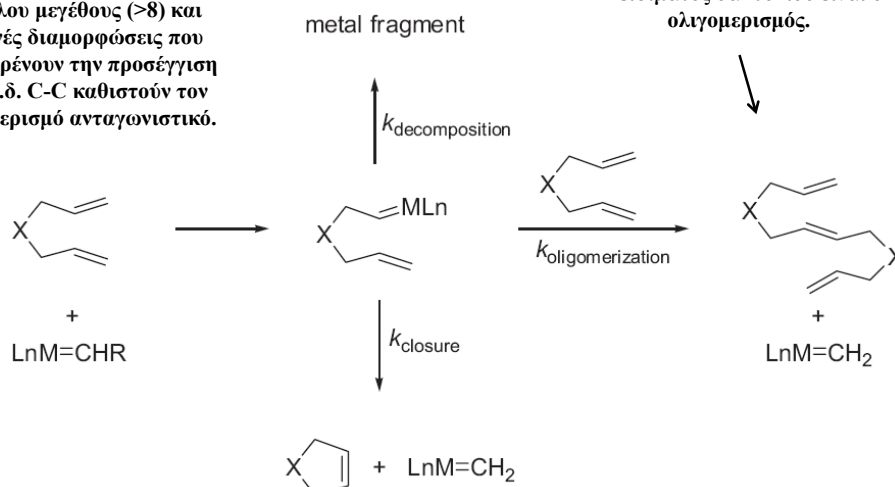
Polydicyclopentadiene-9mm
Ballistic Protection

Εκτός από την οργανική σύνθεση, τη φαρμακοβιομηχανία και τη σύνθεση πολυμερών, η ολεφινική μετάθεση έχει φέρει επανάσταση στην επιστήμη υλικών οδηγώντας σε πλειάδα εφαρμογών όπως για παράδειγμα η αύξηση της μηχανικής αντοχής του ξύλου μέσω του πολυμερισμού δικυκλοπενταδιενίου στην επιφάνεια του (με χρήση ενός καταλύτη που εκκινεί σε υψηλές θερμοκρασίες).

Αντιδράσεις Μετάθεσης Κλεισίματος Δακτυλίου

Οι υψηλές συγκεντρώσεις υποστρώματος, οι χαμηλές θερμοκρασίες, οι δακτύλιοι μεγάλου μεγέθους (>8) και πιθανές διαμορφώσεις που δυσχαιρένουν την προσέγγιση των δ.δ. C-C καθιστούν τον ολιγομερισμό ανταγωνιστικό.

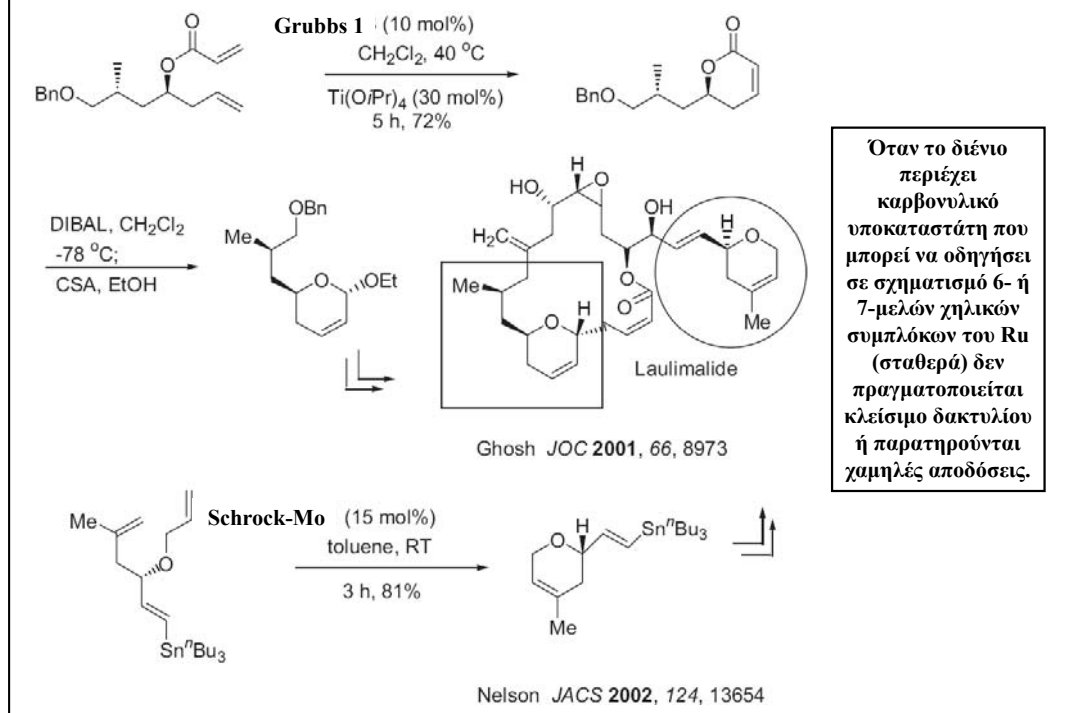
Η σημαντικότερη ανταγωνιστική αντίδραση της μετάθεσης κλεισίματος δακτυλίου είναι ο ολιγομερισμός.



Οι χαμηλές συγκεντρώσεις υποστρώματος και οι υψηλές θερμοκρασίες, που ευνοούν το κλείσιμο δακτυλίου, ευνοούν και την καταστροφή του καταλύτη που ουσιαστικά επίσης συναγωνίζεται το κλείσιμο του δακτυλίου. Συνεπώς, το κλείσιμο μεγαλύτερων δακτυλίων, το οποίο είναι περισσότερο απαιτητικό, απαιτεί υψηλές συγκεντρώσεις καταλύτη. Το πόσο παραγωγική θα είναι μια αντίδραση μετάθεσης κλεισίματος δακτυλίου καθορίζεται από το λόγο της ταχύτητας κλεισίματος προς την ταχύτητα ολιγομερισμού ($k_{\text{closure}}/k_{\text{oligomerization}}$). Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν πολλές αντιδράσεις σχηματισμού δεσμών C-C που να οδηγούν σε μακροκυκλικούς δακτυλίους. Οι αντιδράσεις αυτές είναι τύπου Wittig, σύζευξης Julia και μεταλλικά καταλυόμενες συζεύξεις τύπου Heck, Stille και Suzuki τις οποίες θα εξετάσουμε αργότερα.

RCM vs διμερισμός: $\Delta G_1 = \Delta H_1 - T\Delta S_1$ (RCM: από ένα μόριο αντιδρώντος πάμε σε δυο μόρια προϊόντων), $\Delta G_2 = \Delta H_2 - T\Delta S_2$ (διμερισμός: από δύο μόρια αντιδρώντων πάμε σε δύο μόρια προϊόντων – παράγεται και αιθυλένιο): όσο η θερμοκρασία αυξάνεται, ο παράγοντας $T\Delta S_1$ γίνεται πιο σημαντικός οδηγώντας σε αρνητικότερη ΔG_1 και κατά συνέπεια ευνοείται αυτή η αντίδραση (RCM) εφόσον ο διμερισμός δεν εξαρτάται από το T (θεωρούμε ότι έχουμε φτάσει σε ισορροπία - όχι κινητικοί παράγοντες - και προφανώς τα ΔH_1 και ΔH_2 είναι παραπλήσια). Δηλαδή όσο αυξάνει το T, τόσο το ΔG_1 μικραίνει σε σχέση με το ΔG_2 αφού $\Delta H_1 - T\Delta S_1 < \Delta H_2$.

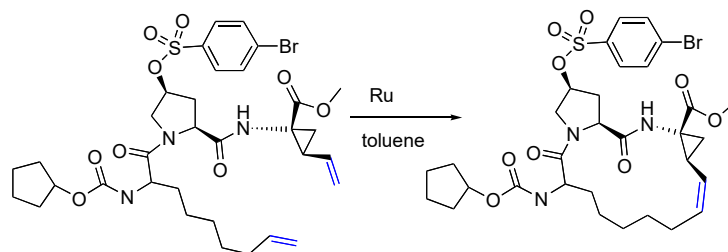
Αντιδράσεις Μετάθεσης Κλεισίματος Δακτυλίου: Επιλεγμένες Εφαρμογές



Το τετραισοπροποξείδιο του τιτανίου (οξύ κατά Lewis) χρησιμοποιείται σε καταλυτική ποσότητα με αποτέλεσμα να συμπλέκεται με την καρβονυλική ομάδα καταστρέφοντας τα χηλικά σύμπλοκα του ρουθηνίου, ξεμπλοκάροντας με αυτόν τον τρόπο τον καταλυτικό κύκλο και δίνοντας υψηλότερες αποδόσεις και σε μικρότερους χρόνους αντίδρασης. Και οι δύο πυρανικοί δακτύλιοι του φυσικού προϊόντος σχηματίστηκαν με ολεφινική μετάθεση. Η αντίδραση RCM στο κάτω τμήμα της διαφάνειας πραγματοποιείται λόγω της κινητικά προτιμητέας συναρμογής του μονο-υποκατεστημένου και του 1,1 διυποκατεστημένου διπλού δεσμού σε σχέση με τη συναρμογή του 1,2 διυποκατεστημένου τριβούτυλο κασσιτερικά υποκατεστημένου διπλού δεσμού.

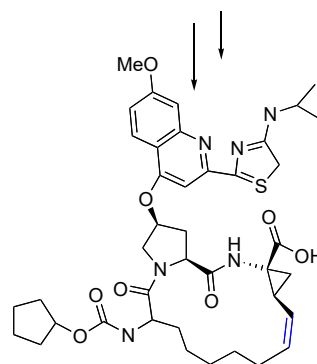
Laulimalide (λολιμαλίδη): απομονώθηκε από ένα είδος θαλάσσιου σφουγγαριού και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων.

Μετάθεση Κλεισίματος Δακτυλίου: Boehringer Ingelheim Hepatitis C Drugs



HCV Serine Protease Inhibitor

Phase II Clinical Trials in US and Europe

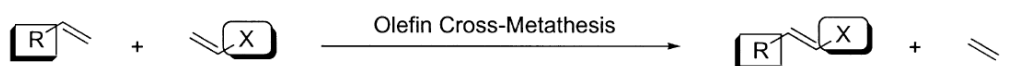


400 kg

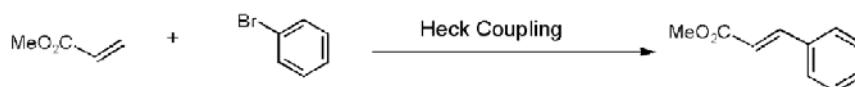
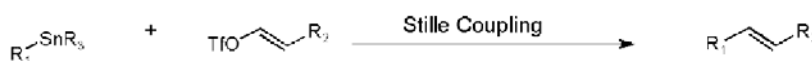
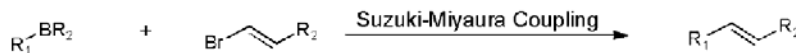
Nicola, Brenner, Donsbach, Kreye, *Organic Process and Development*, 2005, 27.

Εδώ έχουμε ένα παράδειγμα μακροκυκλικής αντίδρασης κλεισίματος δακτυλίου που εκτελείται σε μεγάλη κλίμακα οδηγώντας σε αυτή τη βιολογικά δραστική ένωση που είναι αναστολέας της πρωτεάσης της σερίνης.

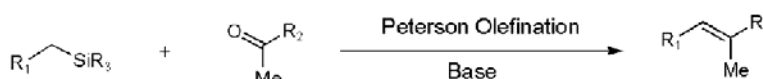
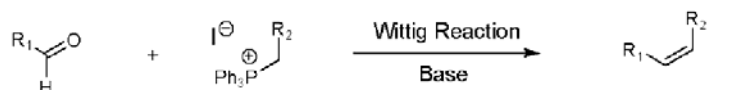
Δημιουργία Διπλών Δεσμών C-C μέσω Αντιδράσεων Διασταυρωμένης Μετάθεσης



Palladium Catalyzed Methods:

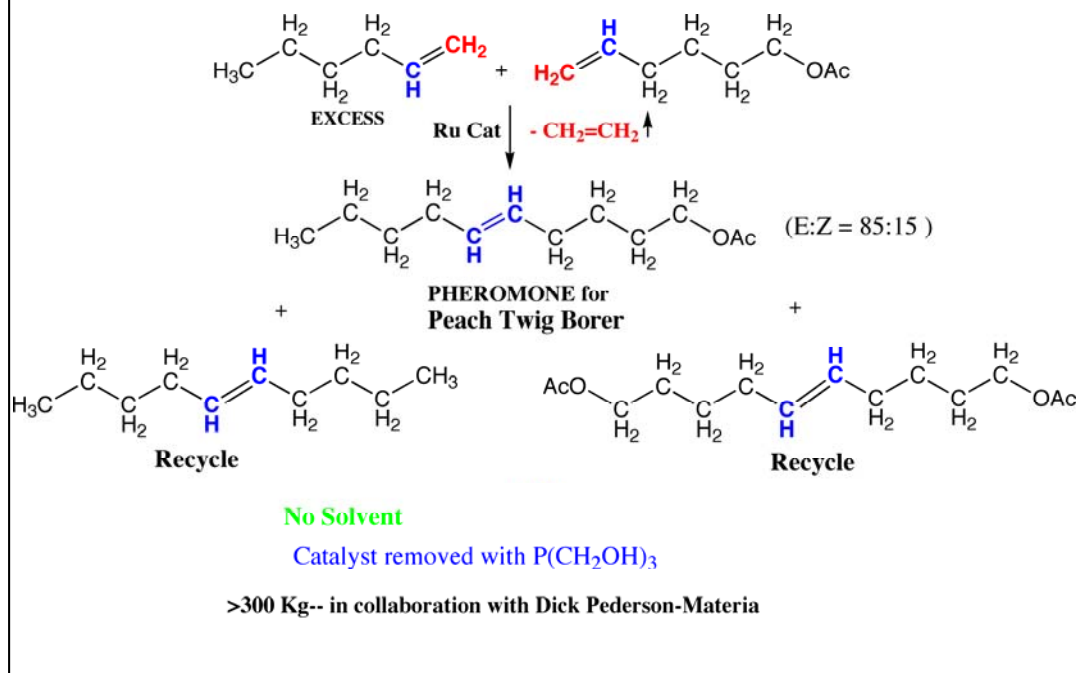


Non-metal based methods:



Για τις αντιδράσεις σύζευξης με καταλύτες παλλαδίου, απαιτείται η ύπαρξη μιας (ή περισσότερων) ομάδας-ενεργοποιητή (αλογονίδια, triflates, οργανοβορονικά παράγωγα, οργανοκασσιτερικά παράγωγα, κλπ), κάτι που συνεπάγεται συνθετική προσπάθεια για τη σύνθεση των προδρόμων. Οι μη στηριζόμενες σε μεταλλικούς καταλύτες μεθοδολογίες, απαιτούν την προστασία (και στη συνέχεια αποπροστασία) καρβονυλικών και άλλων ομάδων που προϋπάρχουν στα πρόδρομα μόρια που επιθυμούμε να παραγοντοποιήσουμε και δε θέλουμε να αντιδράσουν κατά τη δημιουργία του διπλού δεσμού. Η διασταυρωμένη ολεφινική μετάθεση, αντιθέτως, απαιτεί την ύπαρξη απλών ολεφινών, ενώ οι εμπορικά διαθέσιμοι πλέον καταλύτες ρουθηνίου είναι ιδιαίτερα ανεκτικοί στις περισσότερες κοινές λειτουργικές ομάδες, με αποτέλεσμα να μην απαιτούνται επίπονες διαδικασίες προστασίας-αποπροστασίας των αντιδρώντων. Επίσης η διασταυρωμένη ολεφινική μετάθεση οδηγεί σε παραπροϊόντα τα οποία είναι συνήθως πτητικά και απομακρύνονται με ιδιαίτερη ευκολία (η αντίδραση Heck επίσης οδηγεί σε σχετικά λίγα παραπροϊόντα όπως θα δούμε σε επόμενο κεφάλαιο του μαθήματος).

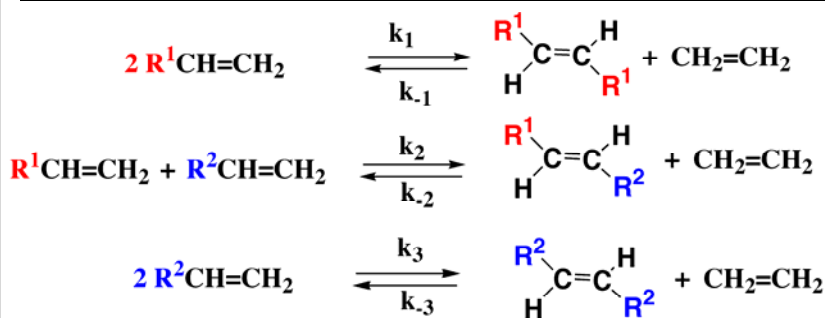
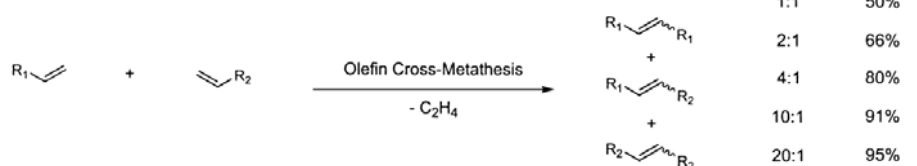
Σύνθεση Φερομονών Μέσω Διασταυρωμένης Μετάθεσης



Εδώ έχουμε ένα παράδειγμα αντίδρασης CM που πραγματοποιείται απουσία διαλύτη (περιβαλλοντικά φιλική αντίδραση – πράσινη χημεία). Η παραγόμενη φερομόνη αποτελεί έναν σαφώς φιλικότερο προς το περιβάλλον τρόπο αντιμετώπισης του εντόμου που καταστρέφει τα ροδάκινα σε σχέση με τη χρήση εντομοκτόνων ευρέως φάσματος.

Αντιδράσεις Διασταυρωμένης Μετάθεσης (Cross Metathesis)

Στατιστική κατανομή των προϊόντων διασταυρωμένης μετάθεσης (θερμοδυναμικός έλεγχος)



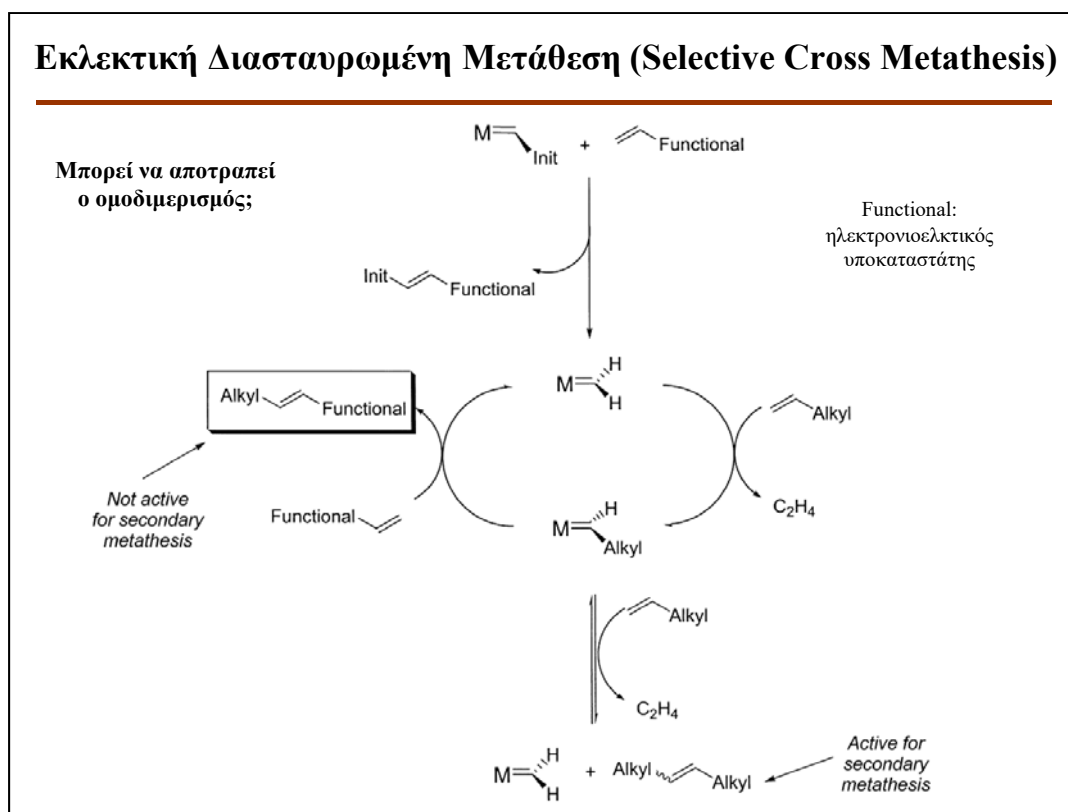
Στόχος η αύξηση της εκλεκτικότητας, δηλαδή η απόκλιση από τη στατιστική κατανομή (περισσότερο διασταυρωμένο προϊόν, λιγότερα ομοδιμερή).

At Complete Conversion

All rates similar \Rightarrow Thermodynamic Control \Rightarrow 1:2:1

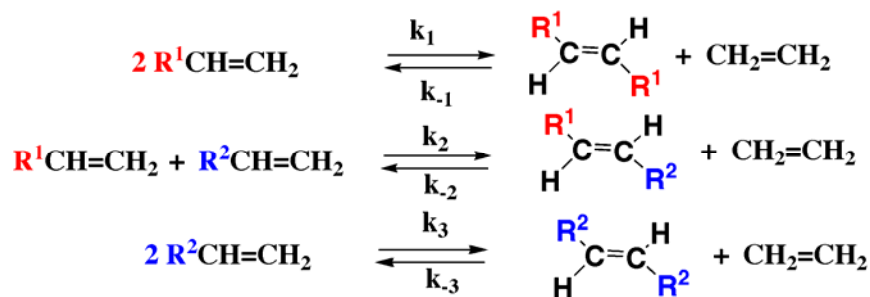
Επειδή η διασταυρωμένη μετάθεση είναι μια θερμοδυναμικά ελεγχόμενη αντίδραση (όχι μόνο η διασταυρωμένη ολεφινική μετάθεση, αλλά όλες οι μεταθετικές αντιδράσεις είναι θερμοδυναμικά ελεγχόμενες), συχνά οδηγεί σε πολύπλοκα μίγματα προϊόντων που περιέχουν όχι μόνο το επιθυμητό διασταυρωμένο προϊόν, αλλά και τα προϊόντα του ομοδιμερισμού (δύσκολος διαχωρισμός και καθαρισμός – πολύ σημαντικό για βιομηχανικές διεργασίες). Σε αυτήν την περίπτωση, προκειμένου να έχουμε μια συνθετικά χρήσιμη αντίδραση (πχ 90% διασταυρωμένο προϊόν) πρέπει να χρησιμοποιήσουμε 10 ισοδύναμα από το ένα αντιδρών. Στην περίπτωση μάλιστα που δεν καταναλωθούν τα δυο αντιδρώντα (πχ λόγω χαμηλής δραστηριότητας του καταλύτη) στο τέλος της αντίδρασης έχουμε ένα μίγμα με πέντε ενώσεις.

Εκλεκτική Διασταυρωμένη Μετάθεση (Selective Cross Metathesis)



Για να έχουμε εκλεκτική διασταυρωμένη ολεφινική μετάθεση: Έστω ότι functional είναι μία ομάδα που έλκει ηλεκτρονική πυκνότητα, δίνοντας μια ηλεκτρονικά φτωχή ολεφίνη η οποία δεν ομοδιμερίζεται καθόλου ή ομοδιμερίζεται πάρα πολύ αργά σε σχέση με τις υπόλοιπες αντιδράσεις μετάθεσης. (Ο ΛΟΓΟΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΟΜΟΔΙΜΕΡΙΖΟΝΤΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΑΚΑ ΦΤΩΧΕΣ ΚΑΙ ΙΣΧΥΡΑ ΠΑΡΕΜΠΟΔΙΣΜΕΝΕΣ ΟΛΕΦΙΝΕΣ ΕΙΝΑΙ ΟΤΙ ΔΕΝ ΜΠΟΥΝ ΝΑ ΠΡΟΣΔΕΘΟΥΝ ΣΤΟ ΗΔΗ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΑΚΑ ΦΤΩΧΟ ΜΕΤΑΛΛΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ – λόγω της ύπαρξης του πρώτου ηλεκτρονιοελεκτικού υποκαταστάτη στο ενδιάμεσο αλκυλιδένιο - Ή ΛΟΓΩ ΣΤΕΡΕΟΧΗΜΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΠΟΔΙΣΗΣ ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ). Το ίδιο θα μπορούσε όπως θα δούμε παρακάτω να συμβαίνει και για στερεοχημικούς λόγους με ογκώδεις υποκαταστάτες σε αλλυλική ή ομοαλλυλική (δίπλα στην αλλυλική) θέση. Η ολεφίνη που φέρει τη άλκυλο ομάδα είναι μια τελική ολεφίνη η οποία ομοδιμερίζεται ταχύτατα αποκαθιστώντας αυτή την ισορροπία. Το ομοδιμερές, υφιστάμενο δευτερογενή μετάθεση, μπορεί να ξαναμπεί στον καταλυτικό κύκλο. Κάθε φορά που ένα ενδιάμεσο αλκυλιδένιο που φέρει μία άλκυλο υποκαταστημένη ολεφίνη διασταυρωθεί με ένα μόριο από την ηλεκτρονικά φτωχή ολεφίνη, παίρνουμε το διασταυρωμένο προϊόν το οποίο δεν υφίσταται δευτερογενή μετάθεση, δηλαδή βγαίνει από τον καταλυτικό κύκλο. Δεν ξεχνάμε ότι η ολεφινική μετάθεση είναι μια αντίδραση ισορροπίας οπότε κάθε στιγμή (ειδικά στην αρχή της αντίδρασης), για τη συγκεκριμένη αντίδραση, μπορούμε να έχουμε έως και τέσσερα αλκυλιδένια. Ωστόσο, ακριβώς λόγω της ισορροπίας, το αιθυλένιο αποβάλλεται συνεχώς από την αντίδραση και για το λόγο αυτό στο τέλος της αντίδρασης, εάν αφήσουμε αρκετό χρόνο να αποκατασταθεί η ισορροπία (κάτι που γίνεται πολύ γρήγορα – συνήθως σε μερικές ώρες), στο μίγμα των προϊόντων δεν υπάρχουν καθόλου τελικές ολεφίνες (τελικοί διπλοί δεσμοί).

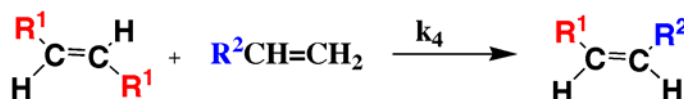
Εκλεκτική Διασταυρωμένη Μετάθεση (Selective Cross Metathesis)



At Complete Conversion

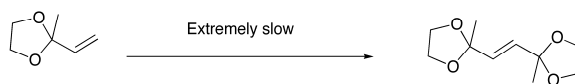
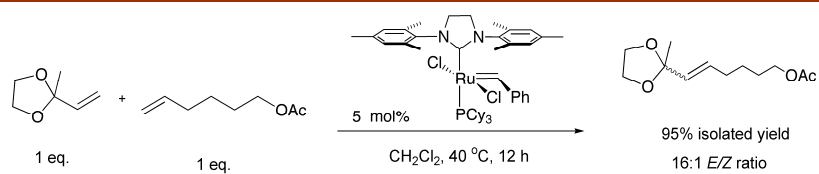
All rates similar \implies Thermodynamic Control \implies 1:2:1

k_1, k_2, k_{-1} and k_{-2} much greater than k_3 \implies Kinetic Control \implies All Cross Product

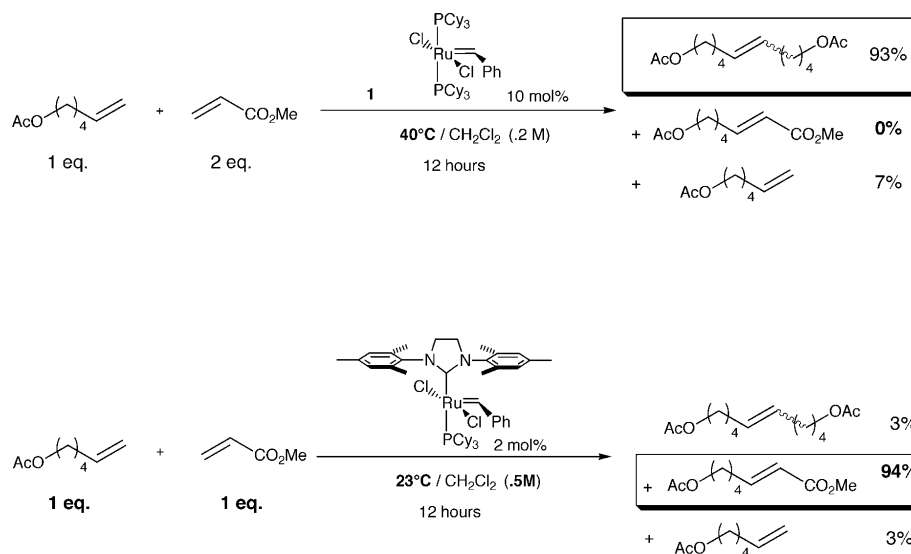


Με άλλα λόγια, και εξετάζοντας το πρόβλημα από άποψη σταθερών ταχύτητας των αντιδράσεων, εάν η σταθερά ταχύτητας k_3 είναι πολύ μικρότερη από τις άλλες σταθερές ταχύτητας (για στεροχημικούς ή ηλεκτρονικούς λόγους) και όλο το αιθυλένιο αφαιρείται από το σύστημα, ούτως ώστε στο τέλος να έχουν καταναλωθεί οι τελικές ολεφίνες, η αντίδραση μπορεί να είναι εκλεκτική. Δηλαδή λαμβάνουμε διασταυρωμένο προϊόν με απόδοση πολύ υψηλότερη του στατιστικού 50%, καθώς ο μόνος τρόπος απομάκρυνσης του αιθυλενίου (ή κάποιας άλλης ολεφίνης με πολύ χαμηλό σημείο ζέσεως – αύξηση της εντροπίας) είναι ο σχηματισμός του διασταυρωμένου προϊόντος (μέσω του ομοδιμερούς που τελικά καταναλώνεται). Σε αυτή την αντίδραση έχουμε έξι διαφορετικές ταχύτητες αντίδρασης και τρεις σταθερές ισορροπίας. ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ Η ΑΠΟΛΥΤΗ ΑΛΛΑ ΟΙ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΤΑΧΥΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΔΙΑΣΤΑΥΡΩΜΕΝΗΣ ΜΕΤΑΘΕΣΗΣ.

**Στεροχημικός Έλεγχος των Αντιδράσεων Διασταυρωμένης Μετάθεσης
(Στεροχημικά Παρεμποδισμένοι Υποκαταστάτες)**



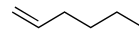
Ηλεκτρονικός Έλεγχος των Αντιδράσεων Διασταυρωμένης Μετάθεσης vs Δραστικότητα του Καταλύτη



Εκλεκτικές αντιδράσεις μπορούν να επιτευχθούν όχι μόνο τροποποιώντας το αλκένιο (ηλεκτρονικά ή/και στεreoχημικά – ώστε να καταστεί αδύνατος ο ομοδιμερισμός) αλλά χρησιμοποιώντας και καταλύτη με μικρότερη ή μεγαλύτερη δραστικότητα. Εδώ, ενώ ο καταλύτης πρώτης γενιάς δεν είναι αρκετά δραστικός ώστε να αντιδράσει με ακρυλικούς εστέρες (δίνοντας μόνο ομοδιμερισμό του πιο δραστικού τελικού αλκενίου), ο δεύτερης γενιάς αντιδρά και με αυτά (τα σχετικά ηλεκτρονικά φτωχά υποστρώματα: α,β-ακόρεστοι εστέρες) οδηγώντας σε εκλεκτική διασταυρωμένη μετάθεση. Σημειώνεται ότι δεν απαιτείται περίσσεια του ενός υποστρώματος. Σε υψηλότερη θερμοκρασία (40°C, 12h) παρατηρείται σχηματισμός περίπου 10% ομοδιμερούς (στην ισορροπία). Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι ο καταλύτης μολυβδαινίου του Schrock δηλητηριάζεται αυτομάτως υπό την παρουσία ακρυλικών εστέρων.

Κατηγοριοποίηση Ολεφινών σε Αντιδράσεις Διασταυρωμένης Μετάθεσης

Type I - Rapid homodimerization, homodimers consumable



Type II - Slow homodimerization, homodimers only partially consumable

Type III - No homodimerization, homodimers not consumable

Type IV - Olefins not active for CM \rightleftharpoons Future goals

Reaction between two olefins of the same type = *Thermodynamic CM*

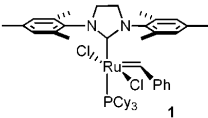
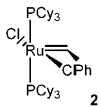
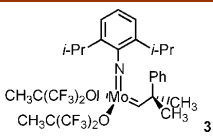
Reaction between Type II or Type III olefin and Type I olefin = *Kinetic CM*

Different catalysts have different olefins in each type

Chatterjee, Choi, Sanders, Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360.

Οι ολεφίνες μπορούν να χωριστούν σε τέσσερις κατηγορίες. Η κατηγοριοποίηση είναι διαφορετική για κάθε καταλύτη καθώς εξαρτάται από τη δραστικότητα του και την ανεκτικότητα του ως προς τις διάφορες λειτουργικές ομάδες.

Κατηγοριοποίηση Ολεφινών σε Αντιδράσεις Διασταυρωμένης Μετάθεσης

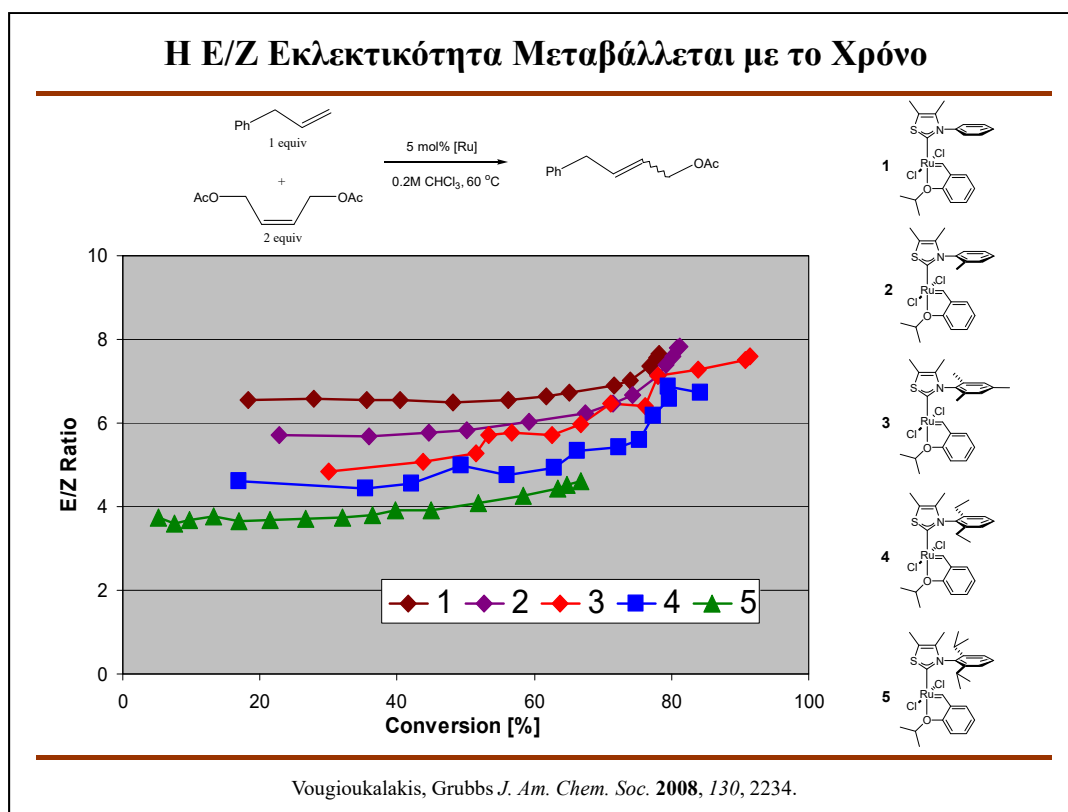
Olefin type			
Type 1 (fast homodimerization)	Terminal olefins 1° allylic alcohols Allylboronate esters Styrenes (no large ortho substit.) Allylic phosphonates, phosphine oxides, sulfides, protected amines	Terminal olefin Allylsilanes 1° allylic alcohols and esters Allylboronate esters	Terminal olefins Allylsilanes
Type 2 (slow homodimerization)	Styrenes (large ortho substit.) 2° allylic alcohols Acrylate esters, amides, acids, aldehydes, ketones, 3° allylic alcohols, vinyl epoxides Perfluorinated alkane olefins	Styrene 2° allylic alcohols, vinyl dioxolanes Vinyl boronates	Styrene Allylstannanes Tertiary allylamines
Type 3 (no homodimerization)	1,1-Disubstituted olefins Vinylphosphonates, Vinylsiloxanes Phenyl Vinyl Sulfone 3° allylic carbons (all alkyl substituents) 3° allylic alcohols (protected) Acrylonitrile	Vinylsiloxanes	Acrylonitrile 3° allylic carbon olefins
Type 4 (spectator olefins)	Vinyl nitro olefins Trisubstituted allylic alcohols (protected) Methacrylonitrile derivatives	1,1-disubstituted olefins α,β -unsaturated carbonyls 3° allylic carbon containing olefins Perfluorinated alkane olefins 3° allylamines	1,1-disubstituted olefins

Chatterjee, Choi, Sanders, Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360.

Ο απλούστερος τρόπος να κατηγοριοποιηθούν οι διάφορες ολεφίνες είναι με βάση τη ΣΧΕΤΙΚΗ ικανότητα τους να υφίστανται ομοδιμερισμό. Οι ολεφίνες χωρίζονται σε τέσσερις ομάδες, με βάση τις οποίες μπορεί να προβλεφθεί εάν μια αντίδραση διασταυρωμένης μετάθεσης θα είναι εκλεκτική (ως προς το διασταυρωμένο προϊόν – όχι στατιστικό μίγμα) ή όχι. Εδώ είναι ξεκάθαρη η υπεροχή των καταλυτών ρουθηνίου καθώς μπορούν να αντιδρούν αποτελεσματικά με πολλές περισσότερες λειτουργικές ομάδες.

Όσο αυξάνεται η στερεοχημική παρεμπόδιση ή/και οι ηλεκτρονιοελκτικοί υποκαταστάτες μιας ολεφίνης, τόσο αυτή μεταβαίνει χαμηλότερα στον πίνακα.

Η E/Z Εκλεκτικότητα Μεταβάλλεται με το Χρόνο



Καταλύτες με διαφορετική κινητικά ελεγχόμενη E/Z εκλεκτικότητα, τελικά οδηγούν στον ίδιο E/Z λόγο, ο οποίος είναι θερμοδυναμικά ελεγχόμενος από τη διαφορά σταθερότητας των δύο ισομερών προϊόντων. Δευτερογενής μετάθεση (σε υψηλά ποσοστά μετατροπής) προάγει τον ισομερισμό του αρχικού προϊόντος στο θερμοδυναμικά σταθερότερο E ισομερές. Γενικά η E/Z εκλεκτικότητα σε αντιδράσεις διασταυρωμένης μετάθεσης εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από τη δομή των αντιδρώντων (substrate-dependent).

Συχνά είναι προτιμότερη η χρήση εσωτερικών ολεφινών (όπως εδώ η χρήση του 1,4-διακετόξυβουτενίου αντί του οξικού αλλυλεστέρα) καθώς συχνά παρατηρούνται μεγαλύτερες αποδόσεις λόγω της χαμηλότερης σταθερότητας του μεθυλιδενίου σε σχέση με τα αλκυλιδένια. Αυτό, δηλαδή η χρήση εσωτερικών αντί για τελικά αλκένια, οδηγεί σε υψηλότερη σταθερότητα των ενδιάμεσων καταλυτικών ειδών και κατα συνέπεια σε αυξημένη αποτελεσματικότητα του καταλύτη (απόδοση, E/Z εκλεκτικότητα).

Ολεφινική Μετάθεση

• **Βασικές έννοιες και αρχές των αντιδράσεων ολεφινικής μετάθεσης: καταλυτικός κύκλος – είδη αντιδράσεων – είδη καταλυτών**

• **Αντιδράσεις μετάθεσης κλεισίματος δακτυλίου: αρχές και εφαρμογές**

• **Αντιδράσεις διασταυρωμένης μετάθεσης: αρχές – μειονεκτήματα – εκλεκτική διασταυρωμένη μετάθεση (στερεοχημικός και ηλεκτρονικός έλεγχος) – κατηγοριοποίηση των αντιδράσεων διασταυρωμένης μετάθεσης και των αντιστοιχών υποστρωμάτων**