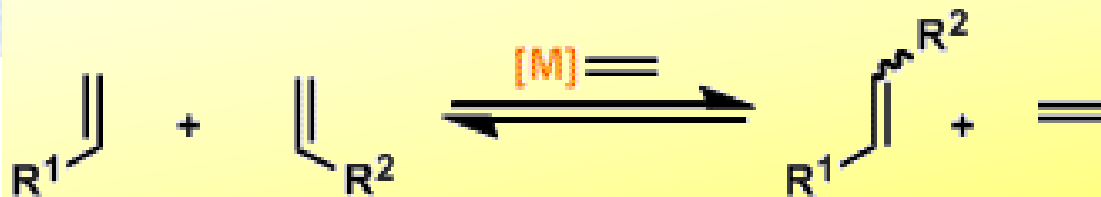


## ΜΕΤΑΘΕΣΗ ΟΛΕΦΙΝΗΣ

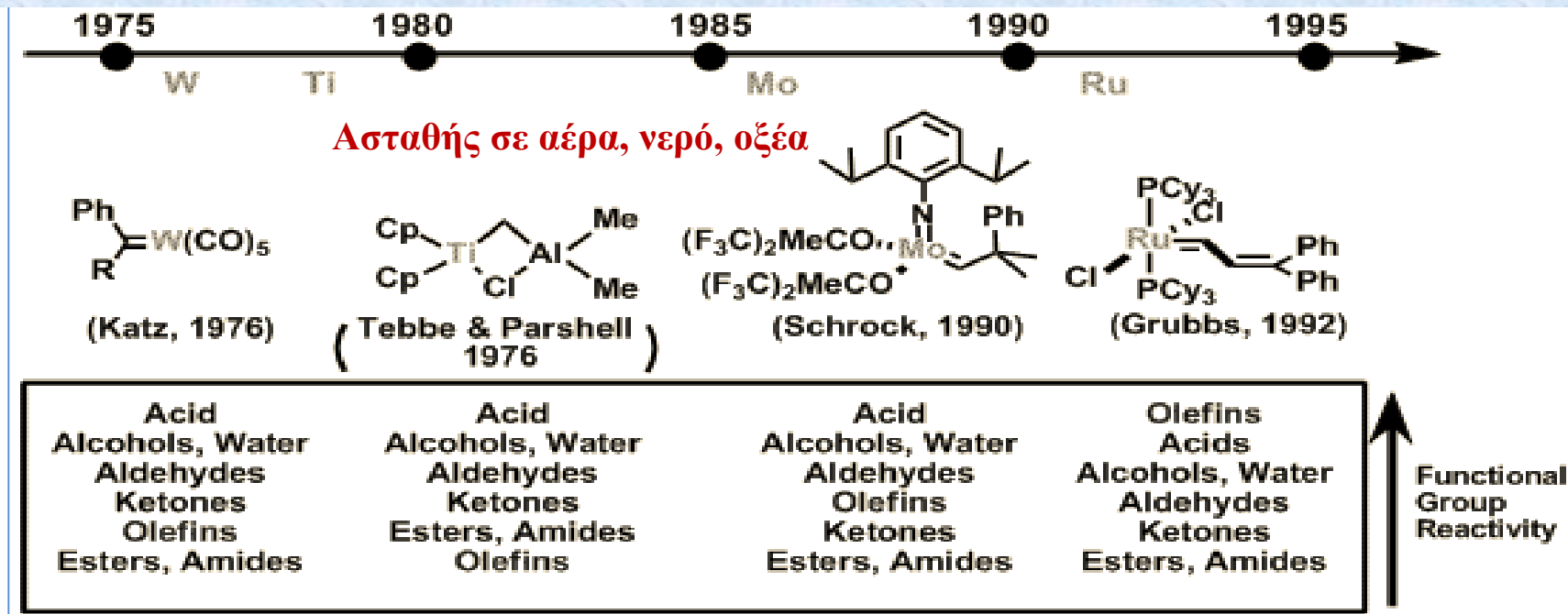
Είναι η αντίδραση εκείνη, όπου παρουσία κάποιου **μεταλλοακυλίδενο καταλύτη** δύο **ολεφίνες ανταλλάσσουν τους υποκαταστάτες τους (transalkylation)** με αποτέλεσμα το σχηματισμό δύο **νέων ολεφινών**.

Chauvin, Y., Schrock, R. R., Grubbs, R. H. Nobel Χημείας 2005 (Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 35, 3740; 3748; 3760; Chem. Rev. 2010, 110, 1746; Tetrahedron 2004, 60, 7117)

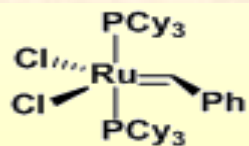
Σύνθεση ολεφινών από το πετρέλαιο (**Shell higher olefin process, SHOP**) αρχικά με καταλύτες του Ni.



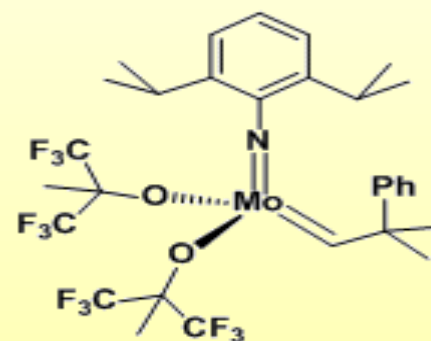
Καταλύτες. Αρχικά καταλύτες με **ασαφή δομή** ( $WCl_6-EtOH-EtAlCl_2$  ή  $WOCl_4-EtAlCl_2$  ή  $Mo(PPh_3)_2Cl_2(NO)_2-Al_2Me_3Cl_3$ -χλωροβενζόλιο ή  $PhWCl_3-AlCl_3$ )



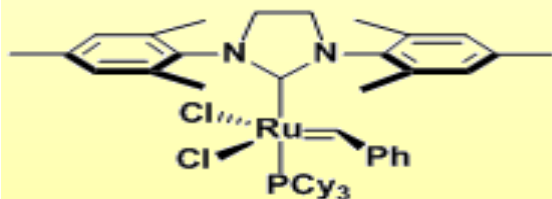
Οι καταλύτες του Grubbs (με Ru) 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> γενιάς είναι πιο εύκολοι στο χειρισμό τους καθώς είναι ανθεκτικοί στην παρουσία πολλών ομάδων. Οι δύο τελευταίοι καταλύτες είναι πιο δραστικοί από τον καταλύτη Grubbs 2<sup>ης</sup> γενιάς και τον καταλύτη Grubbs-Hoveyda 2<sup>ης</sup> γενιάς (Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 114, 4038).



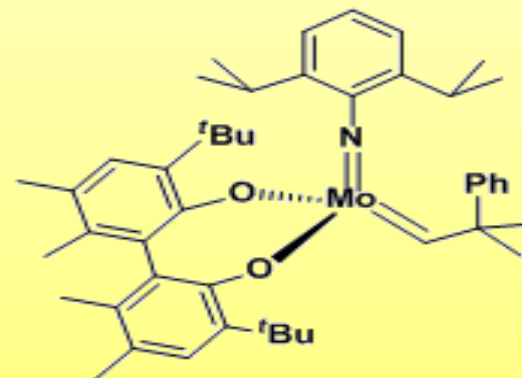
Grubbs 1st-generation catalyst



Schrock Catalyst

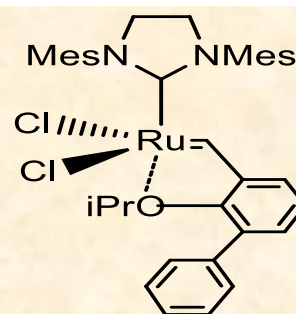
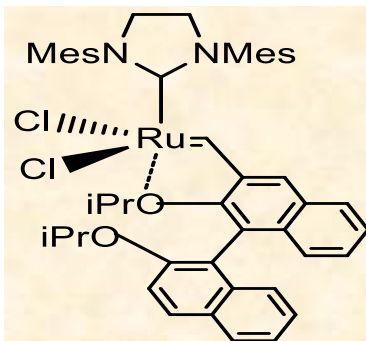


Grubbs 2nd-generation catalyst



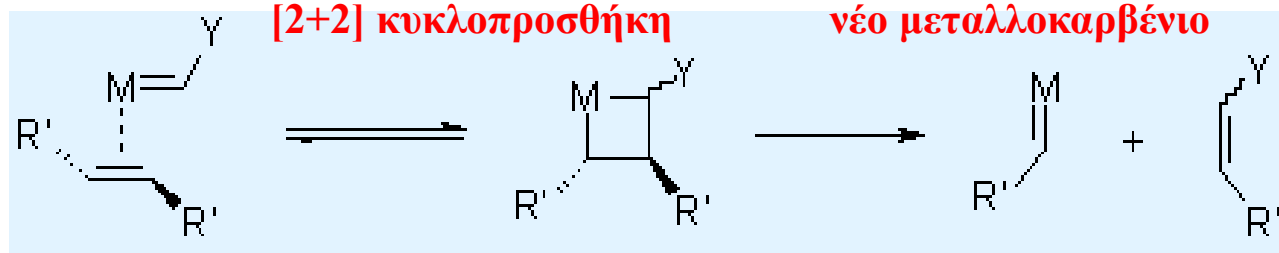
Schrock-Hoveyda Catalyst

Grubbs-Hoveyda  
2nd-generation catalyst

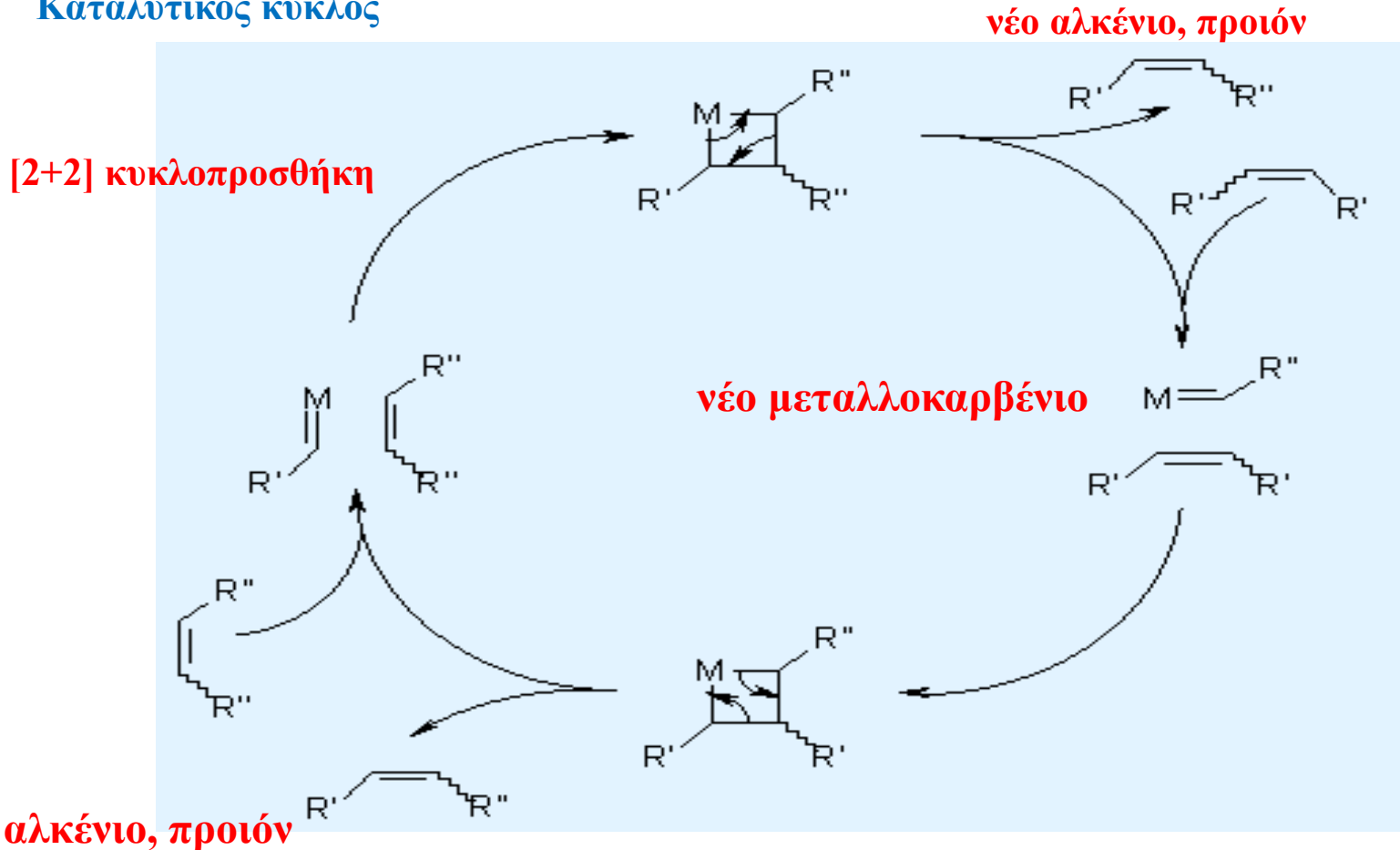


**Μηχανισμός.** Ο μηχανισμός προτάθηκε από τον **Chauvin (Die Makromol. Chem. 1971, 141, 4038)**

### Έναρξη

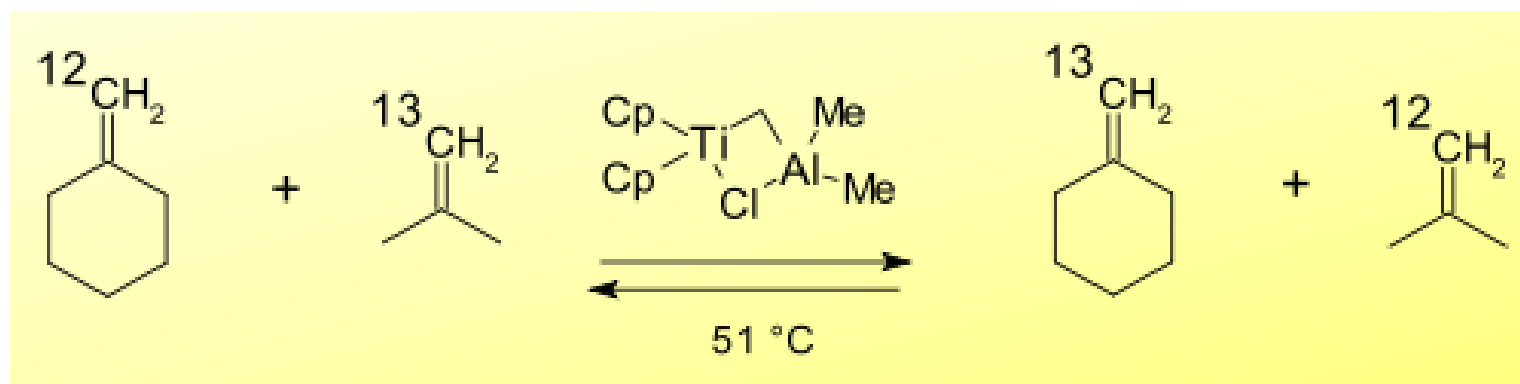


### Καταλυτικός κύκλος

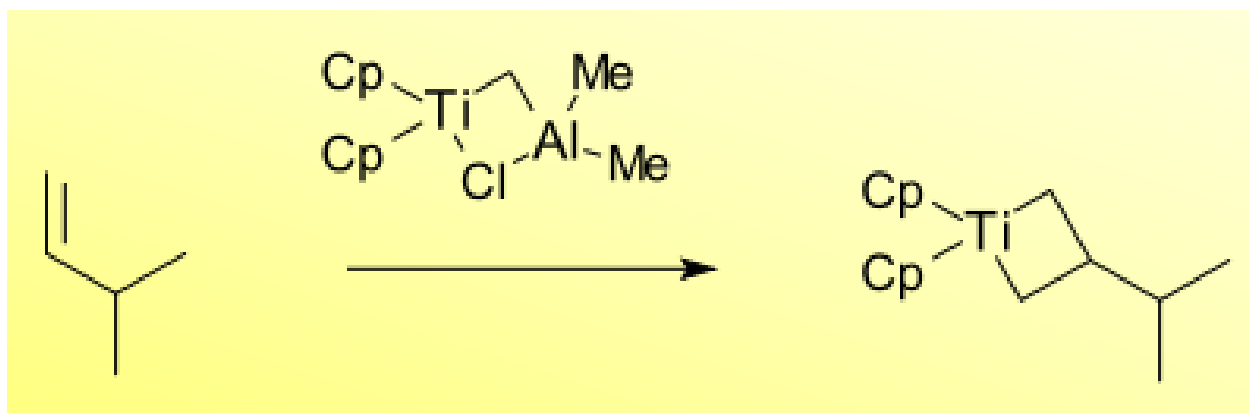


**νέο αλκένιο, προϊόν**

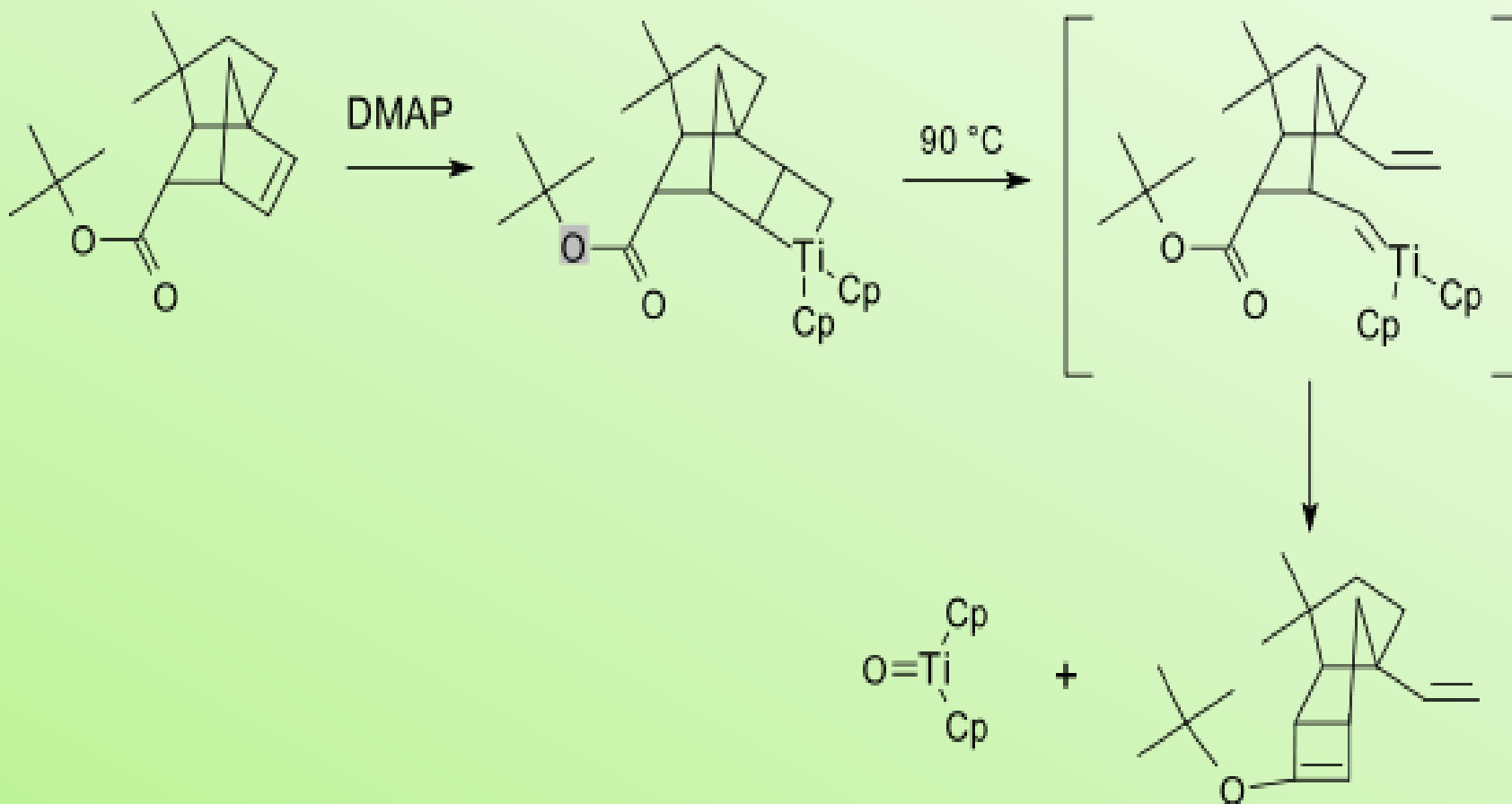
Μετάθεση ολεφίνης με το αντιδραστήριο Tebbe: φαίνεται η ανταλλαγή των αλκυλιδενο-ομάδων  
(J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 3611)



Απομόνωση τιτανοκυκλοβουτανικού ενδιάμεσου από τον Grubbs (J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 6876).



Απομόνωση ανάλογου ενδιάμεσου και στην ολική σύνθεση του **καπνελληνίου** (**J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 855**).



## Είδη μετάθεσης ολεφίνης.

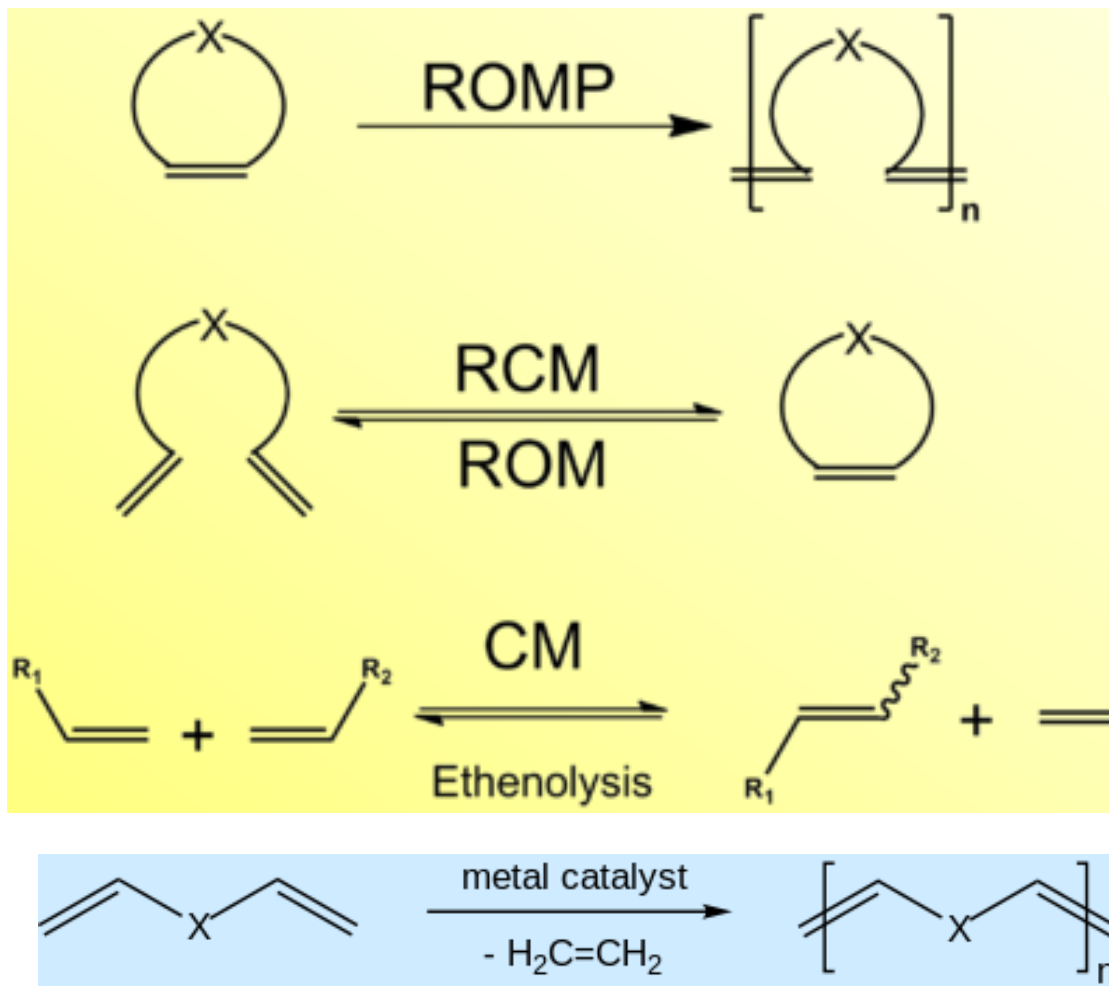
**ROMP, Ring Opening Metathesis Polymerization**

**Μετάθεση με κλείσιμο δακτυλίου (RCM, Ring Closing Metathesis)**

**Διασταυρούμενη μετάθεση (CM, Cross Metathesis)**

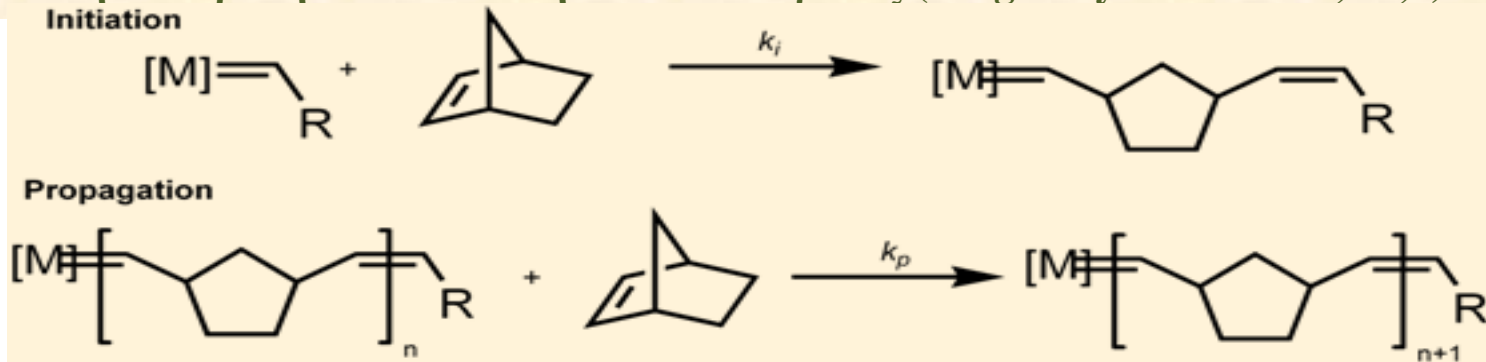
**Μετάθεση με άνοιγμα δακτυλίου (ROM, Ring Opening Metathesis)**

**Μετάθεση άκυκλων διενίων (ADMET, Acyclic Diene Metathesis) (Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 1404).**

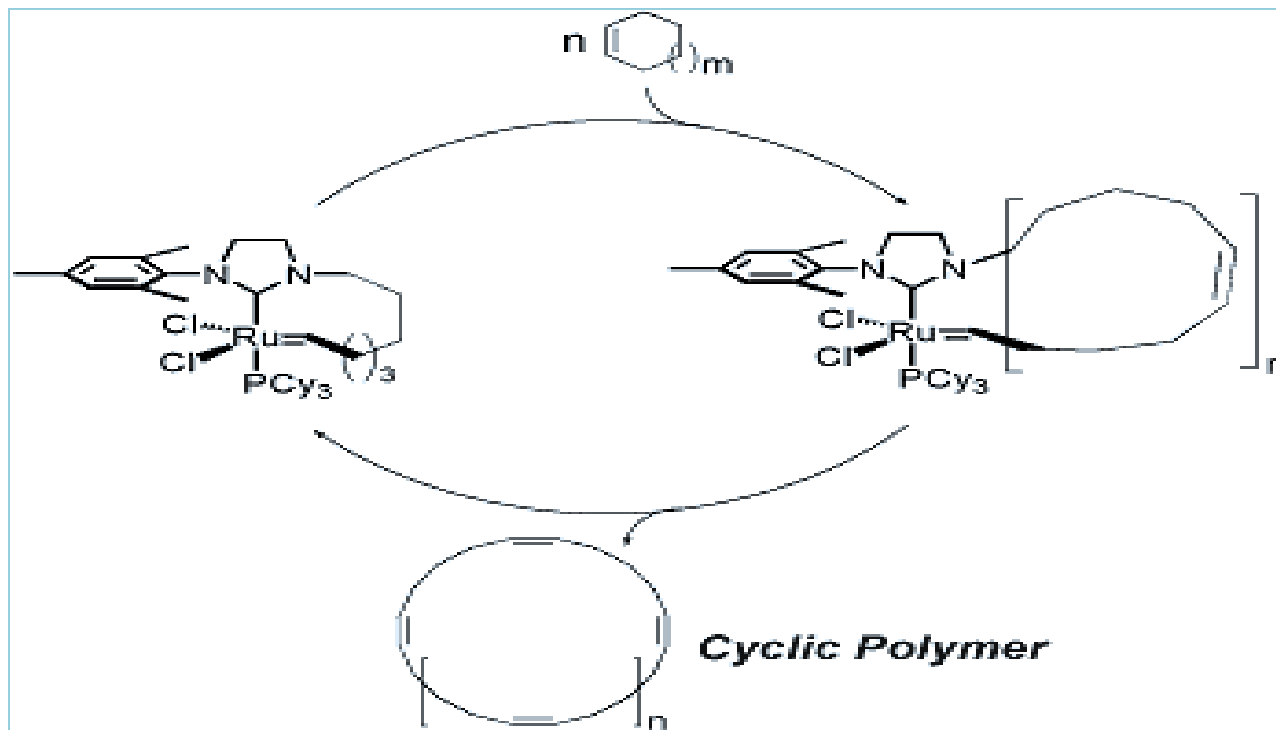


## ROMP

Σχηματισμός πολυμερών πολυνορβορνενίων (με μεγάλη οπτική καθαρότητα) με ROMP κατά την επίδραση του καταλύτη Grubbs 1<sup>ης</sup> γενιάς (Prog. Polym. Sci. 2007, 32,1)



Με τη μέθοδο ROMP σχηματίζονται κυκλικά πολυμερή (Macromol. Rapid Commun. 2004, 25, 1283)

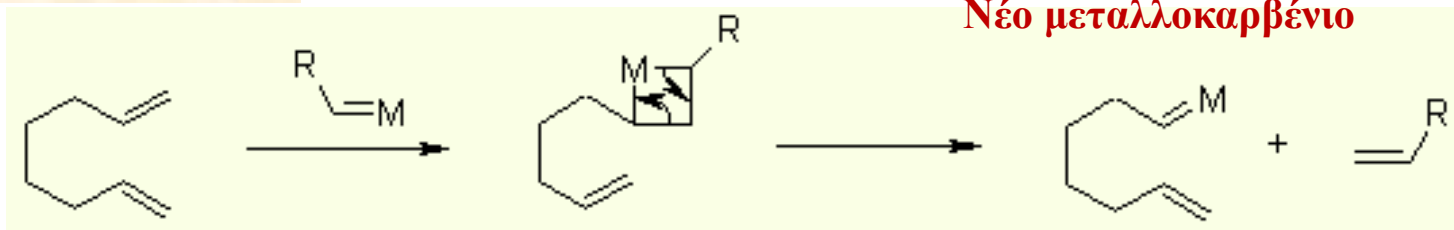


## Μετάθεση με κλείσιμο δακτυλίου (RCM):

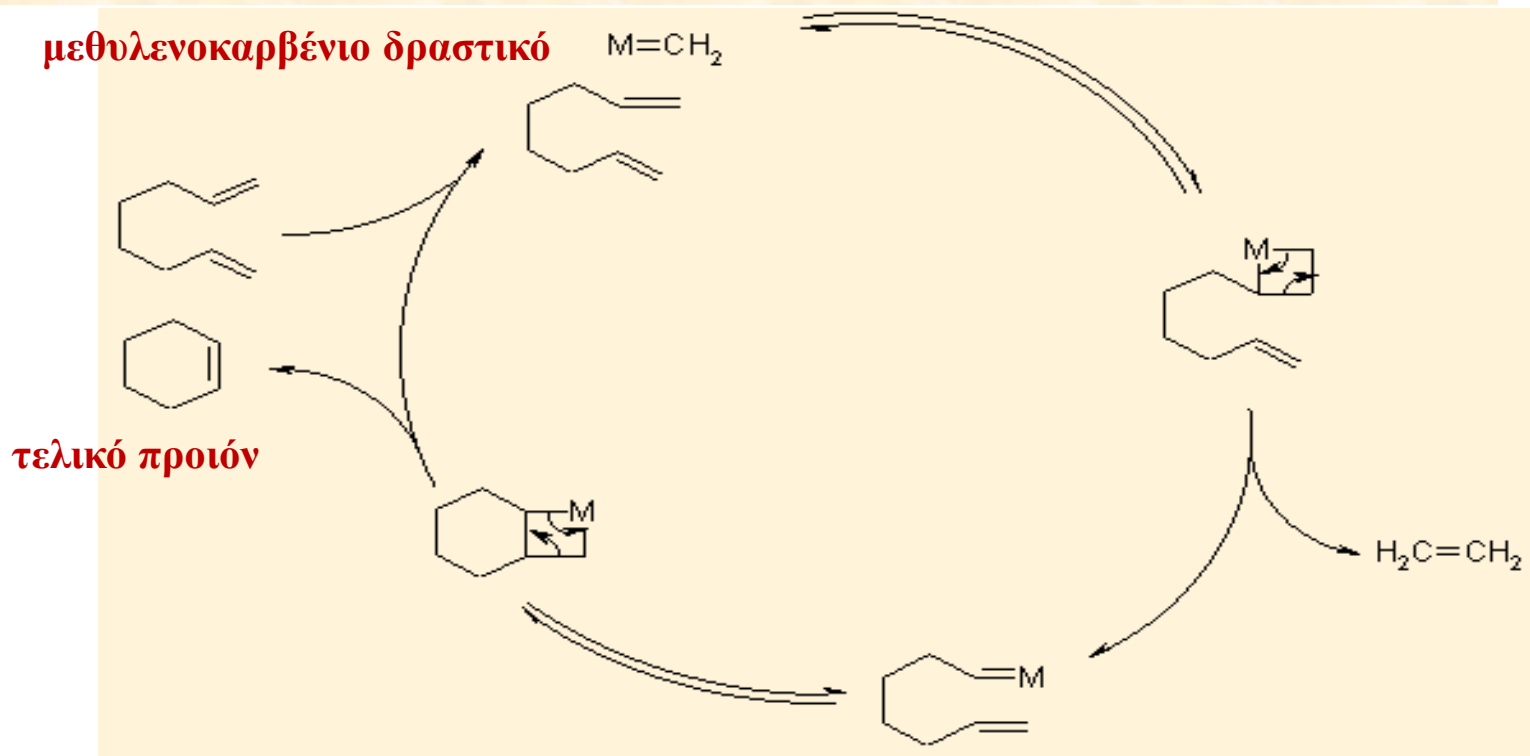
Ενδομοριακή μετάθεση ολεφίνης που οδηγεί σε κυκλοαλκένιο με μέγεθος δακτυλίου από 5 έως 30 μέλη.

Η E-/Z- εκλεκτικότητα εξαρτάται από την τάση του δακτυλίου

### Έναρξη αντίδρασης:

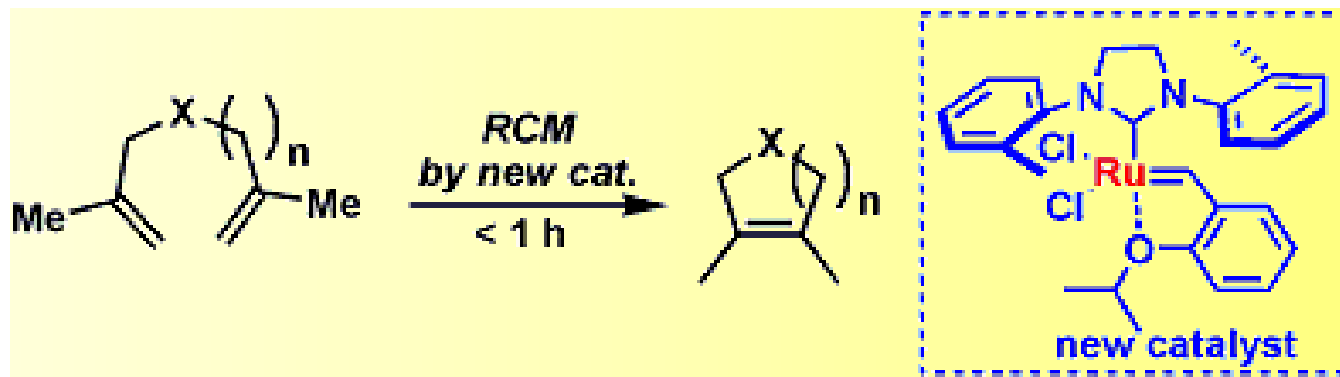


### Καταλυτικός κύκλος:

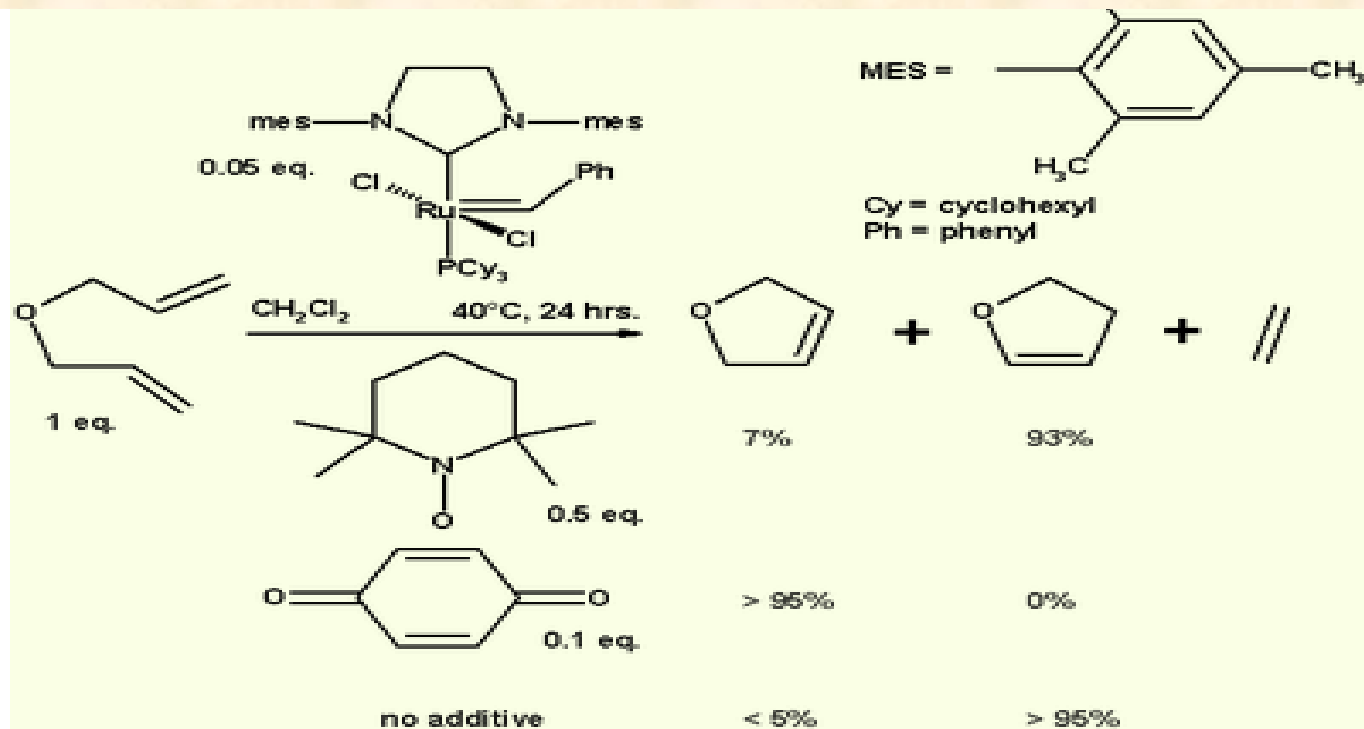




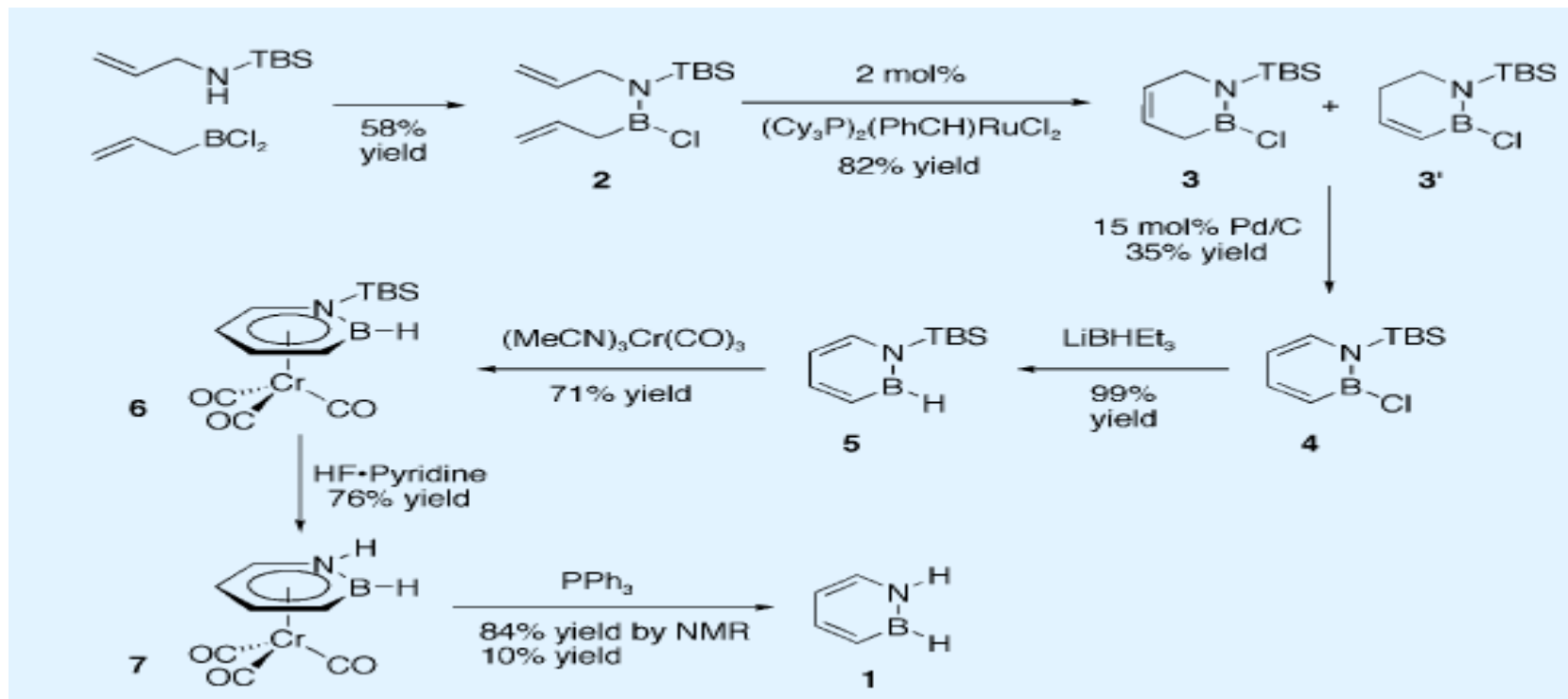
Με τη βοήθεια καταλύτη του τύπου Hoveyda-Grubbs σχηματίζονται **τετραυποκατεστημένα κυκλοαλκένια** (Org. Lett. 2007, 9, 1589)



Επίδραση της ύπαρξης προσθέτων στην λήψη ισομερών κατά την αντίδραση RCM διαλλυλαιθέρων (J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 17160).



# 1,2-Δωδρο-1,2-αζαβορίνη. Σταθερή Αρωματική ένωση. Σχηματίζεται με αντίδραση RCM.



Ηλεκτρονιόφιλη Αρωματική Υποκατάσταση στις θέσεις 3- και 5-.

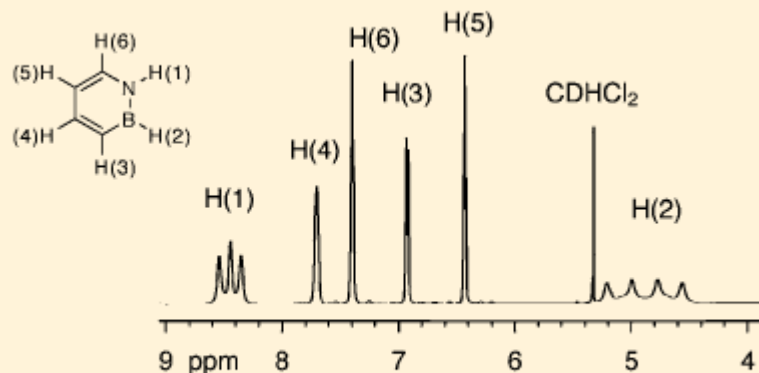


Figure 1.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of **1** in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ .

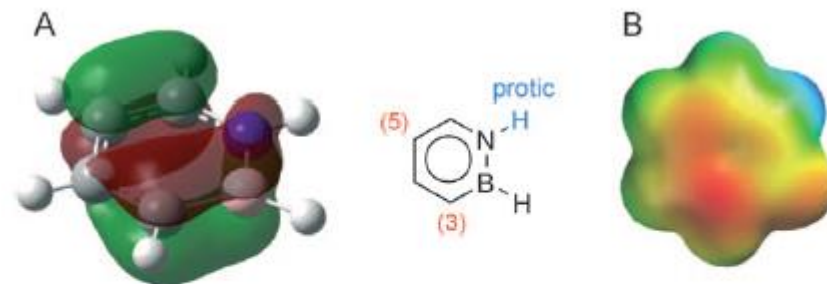
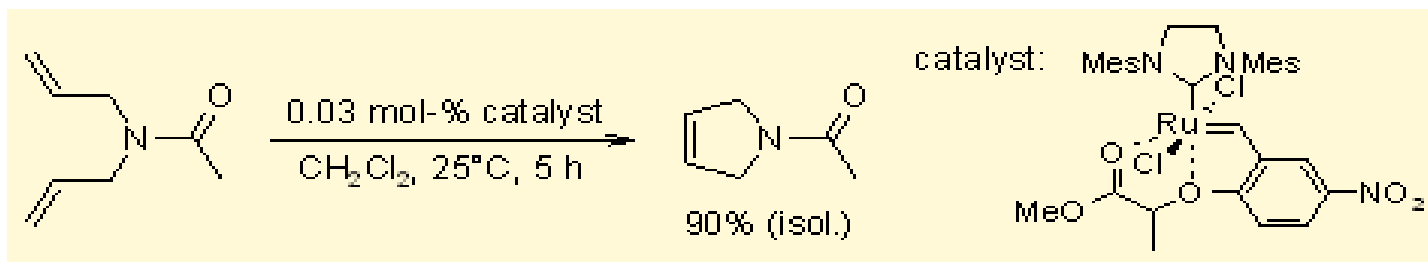
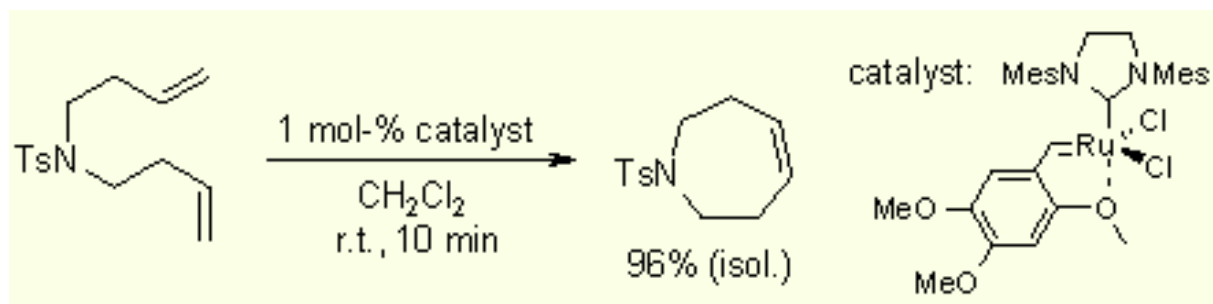
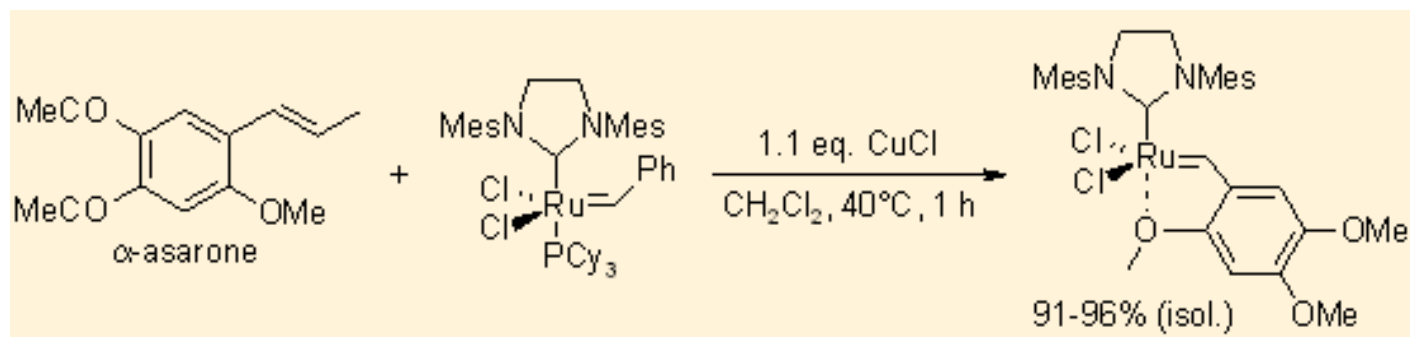


Figure 4. A) HOMO of 1,2-dihydro-1,2-azaborine **1**. B) Electrostatic potential surface of **1** at the 0.002 electron a.u.<sup>-3</sup> density iso-contour level (-13.6 to 39.9 kcal mol<sup>-1</sup>).

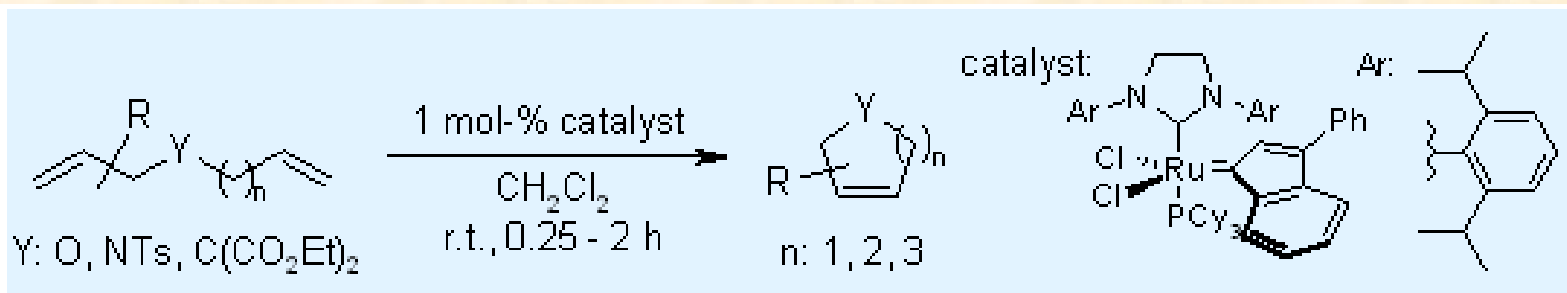
## Σύνθεση πυρρολινών μέσω αντίδρασης RCM



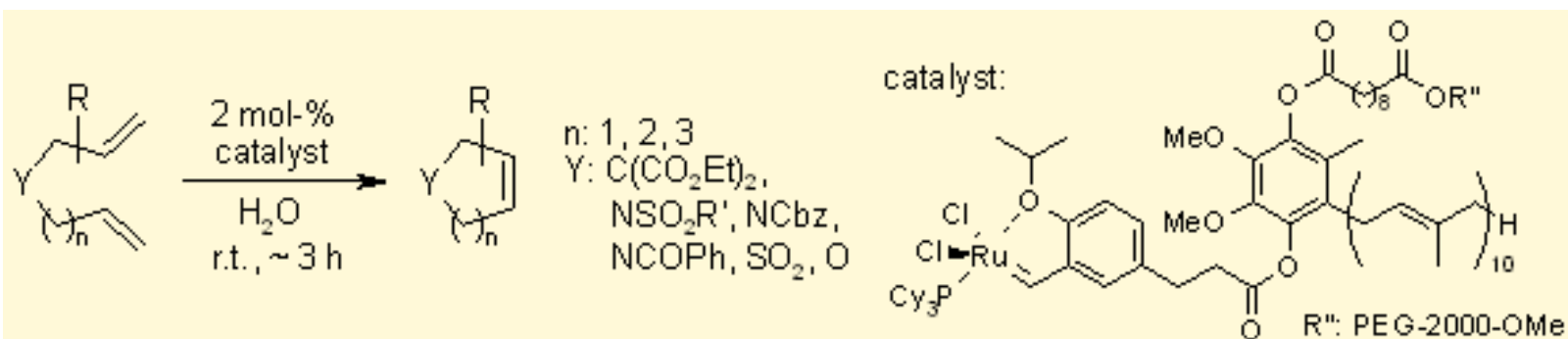
## Σύνθεση του καταλύτη του τύπου Hoveyda-Grubbs από μια φθηνή πρώτη ύλη την α-ασαρόνη. Σχηματισμός 7-μελών δακτυλίων μέσω αντίδρασης RCM



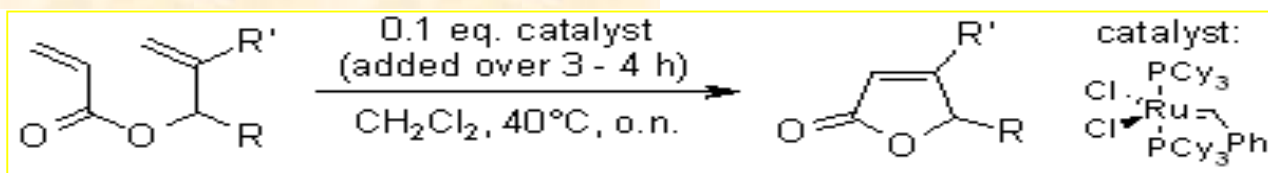
## Αντίδραση RCM στη θερμοκρασία δωματίου μέσω του ινδενυλιδενοκαταλύτη του Ru



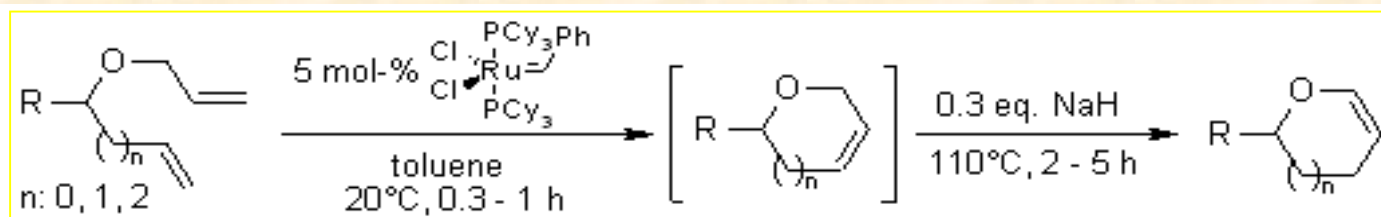
## Αντίδραση RCM σε νερό υπό ανακύκλωση του καταλύτη



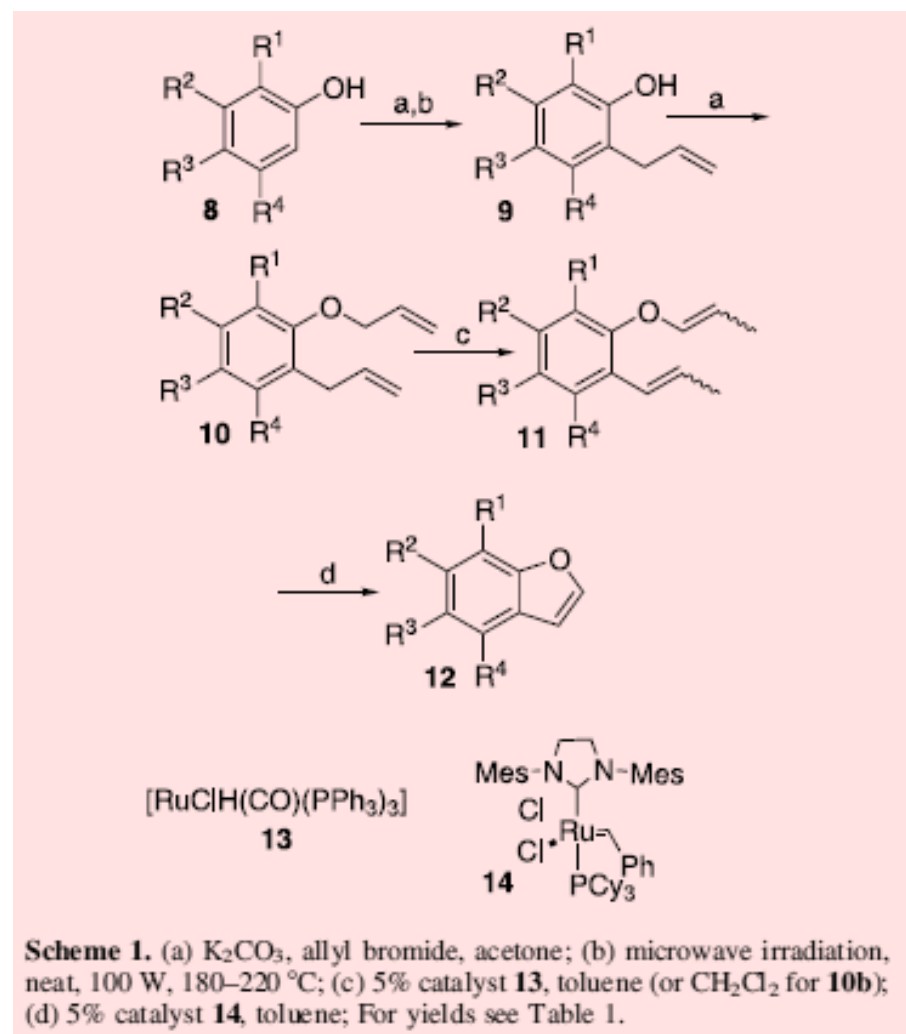
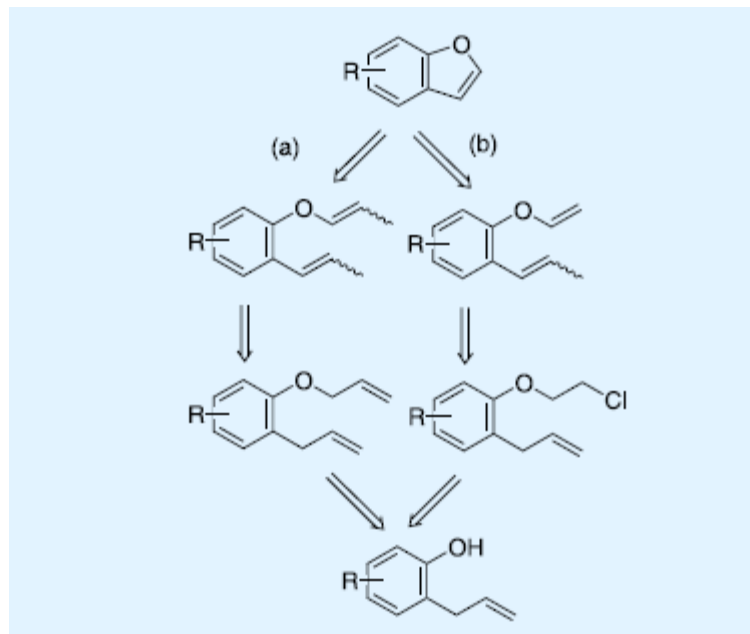
## Σύνθεση α,β-ακορέστων γ-λακτονών



## Μετάθεση ολεφίνης και ισομερείωση του διπλού δεσμού



# Σύνθεση υποκατεστημένων βενζοφουρανίων μέσω αρχικής ισομερείωσης και αντίδρασης RCM στη συνέχεια



**Table 1.** Yields for Scheme 1

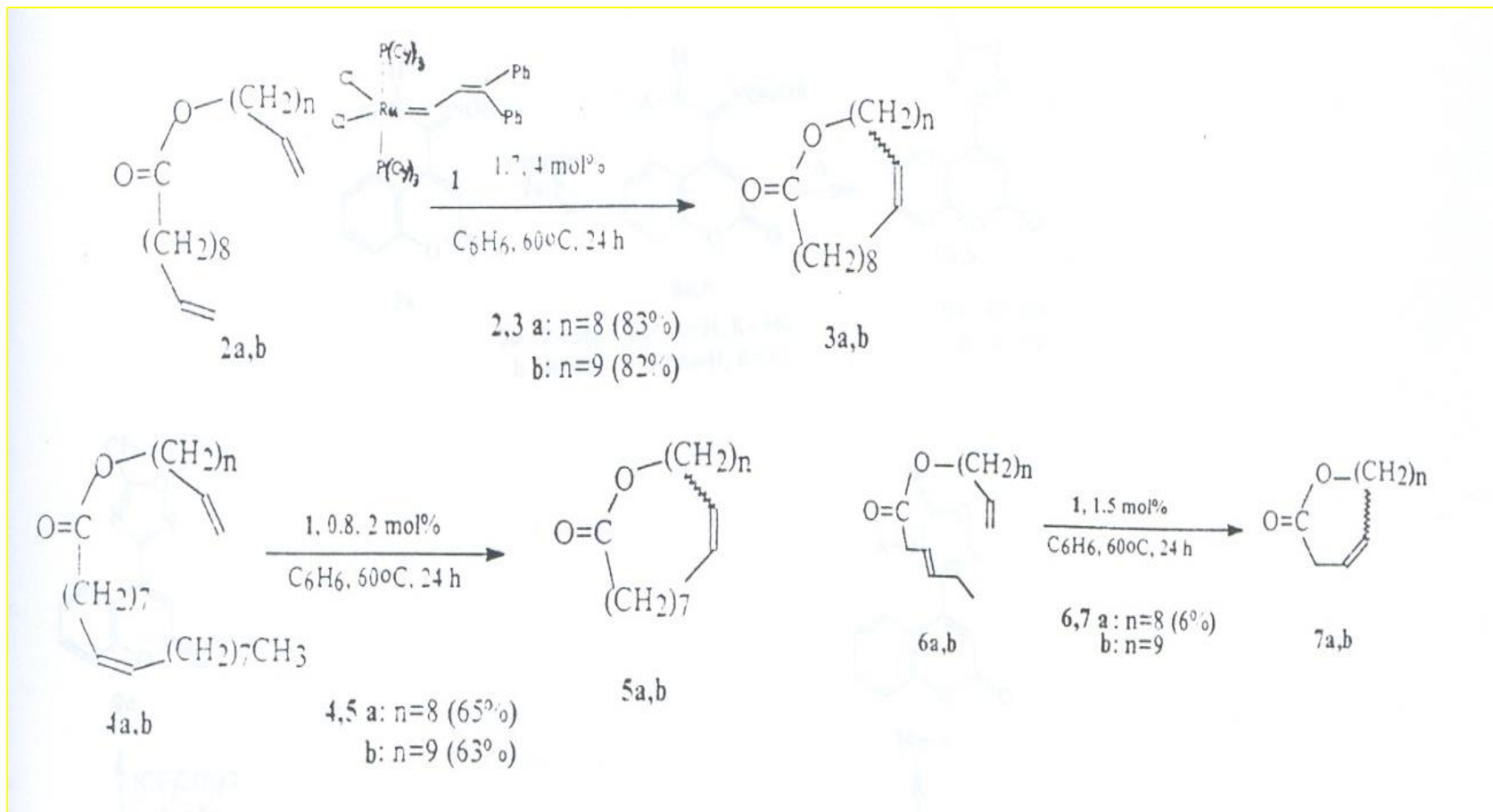
	8 → 10 <sup>a</sup>	10 → 11	11 → 12
a R <sup>1</sup> , R <sup>4</sup> = OMe, R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> = H	31%	99%	100%
b R <sup>1</sup> , R <sup>3</sup> = OMe, R <sup>2</sup> , R <sup>4</sup> = H	61%	100%	96%
c R <sup>1</sup> = Ph, R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> = H	48%	98%	63%
d R <sup>1</sup> = CHO, R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> = H	28%	57%	70%
e R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>4</sup> = H, R <sup>3</sup> = CHO	36%	82%	50%
f R <sup>1</sup> = NO <sub>2</sub> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> = H	62%	94%	82%
g R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>4</sup> = H, R <sup>3</sup> = NO <sub>2</sub>	45%	85%	92%
h R <sup>1</sup> = OMe, R <sup>4</sup> = CHO, R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> = H	36%	54%	50%
i R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>4</sup> = H, R <sup>3</sup> = <i>t</i> -butyl	50%	86%	70%
j R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>4</sup> = H, R <sup>3</sup> = Br	25%	100%	20%
k R <sup>1</sup> -R <sup>2</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> = H	85%	93%	92%
l R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> -R <sup>4</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	37%	<sup>b</sup>	31% <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Yield over three steps.

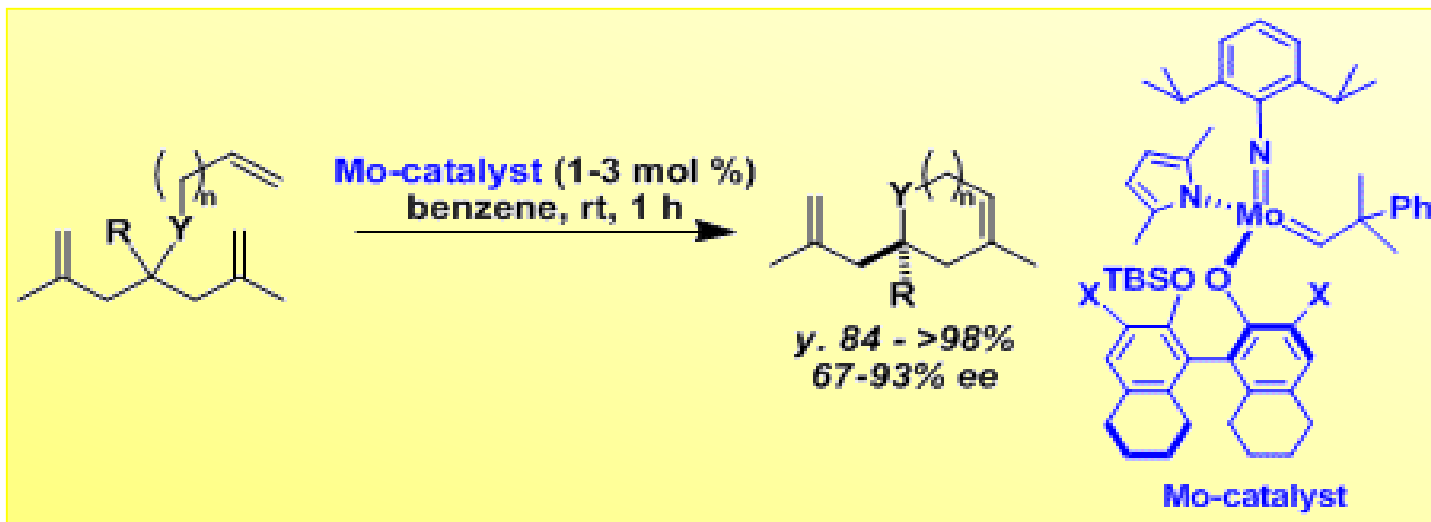
<sup>b</sup> Compound not isolated.

<sup>c</sup> Yield over two steps.

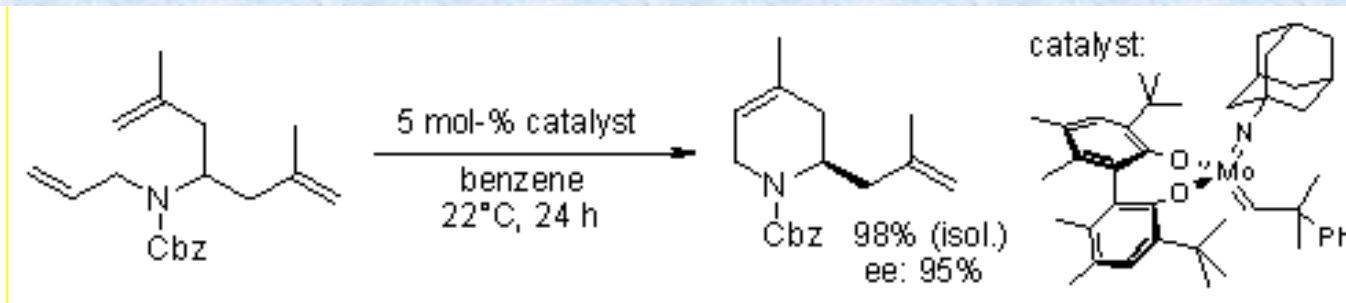
**Σχηματισμός μακρολακτονών (13-21 μέλη) μέσω RCM (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1997, 2869).**



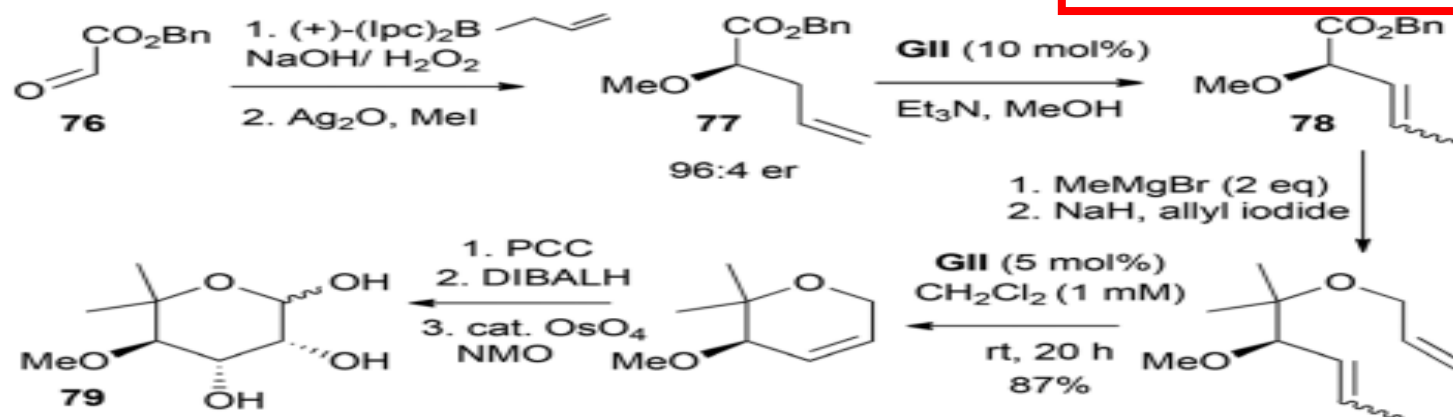
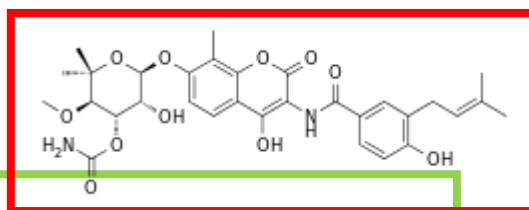
## Ασύμμετρη αντίδραση RCM



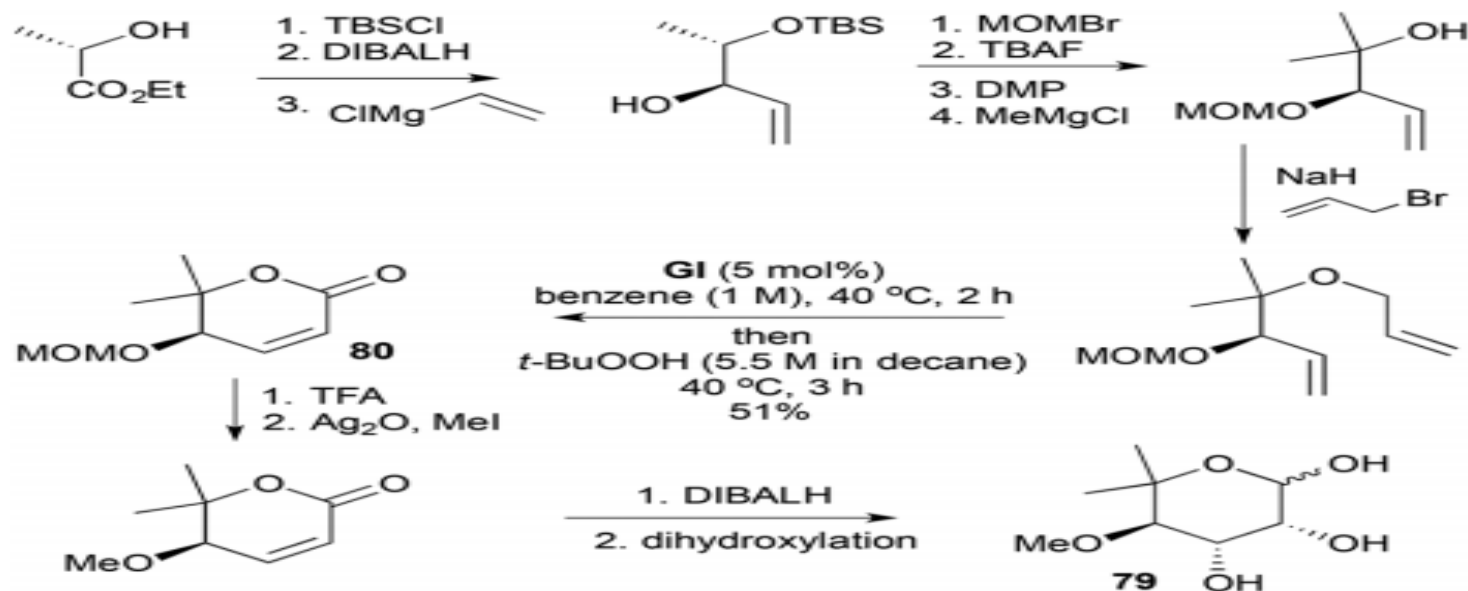
Εναντιοεκλεκτική σύνθεση κυκλικών αμιδίων μέσω ασύμμετρης RCM (J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 8526)



L-(+)-noviose (79), the sugar component of the anticancer agent novobiocin



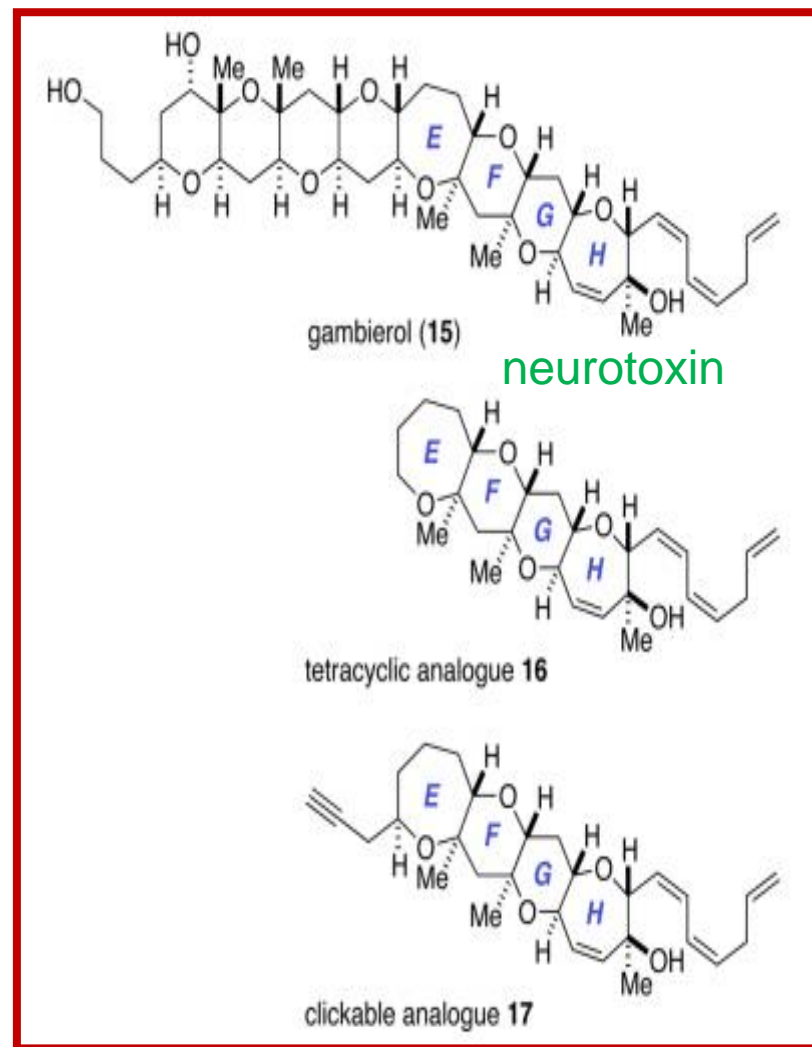
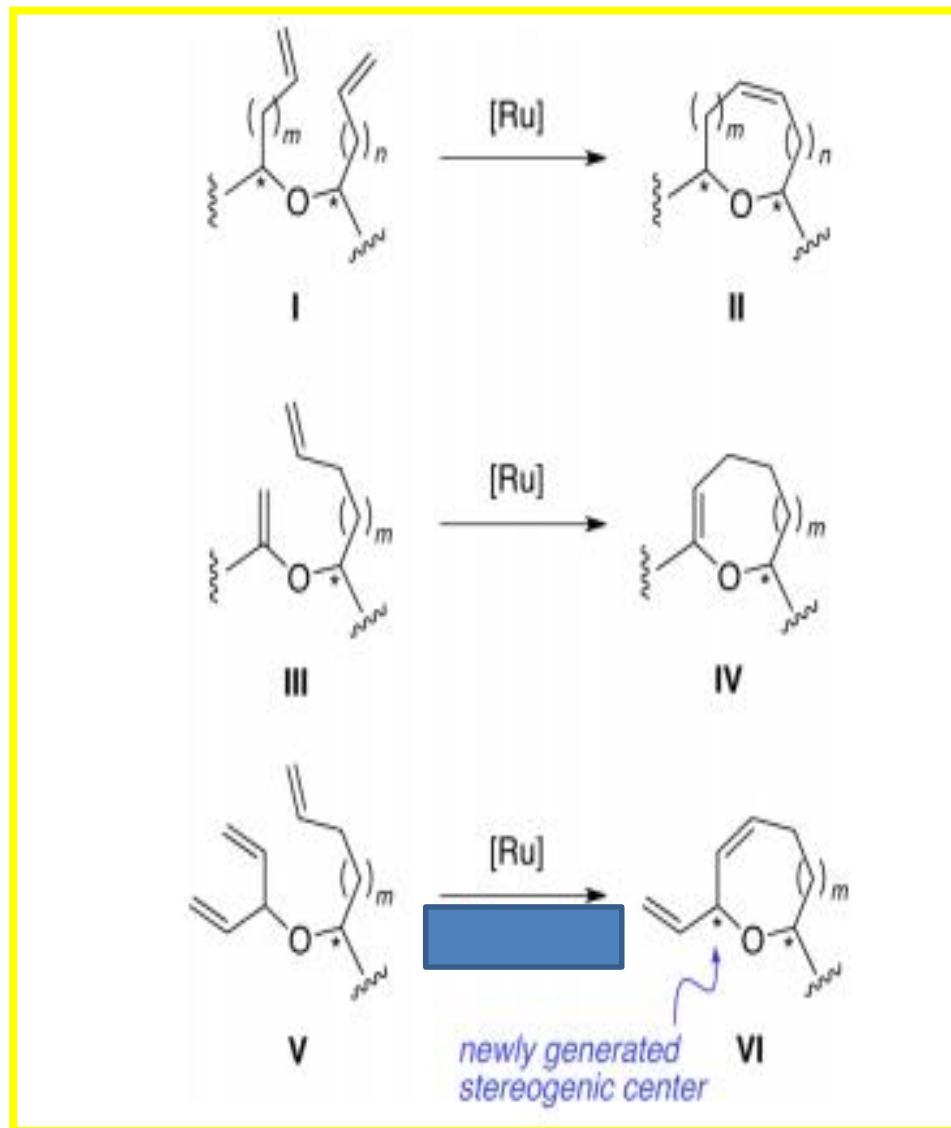
Scheme 21 Synthesis of L-(+)-noviose (79) from benzyl glyoxylate.



Scheme 22 Synthesis of L-(+)-noviose (79) from ethyl S-lactate.

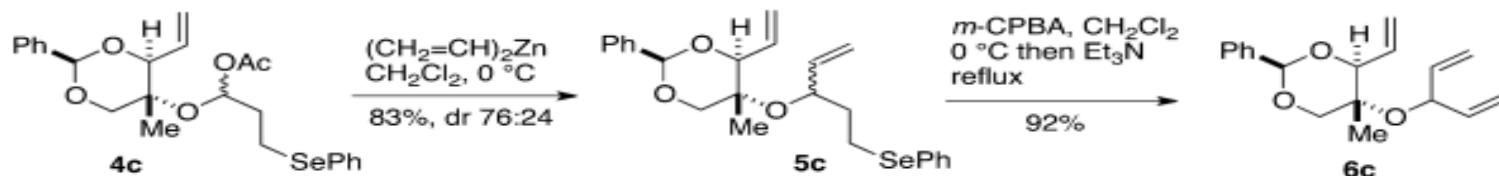
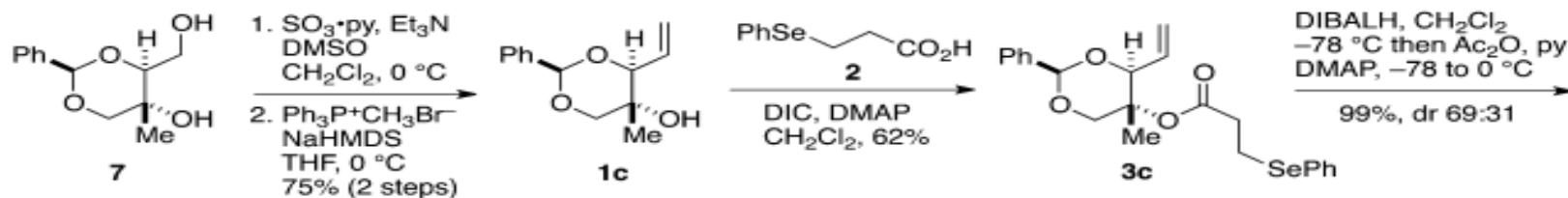
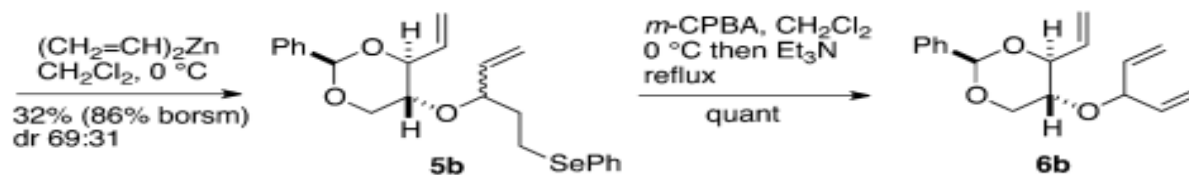
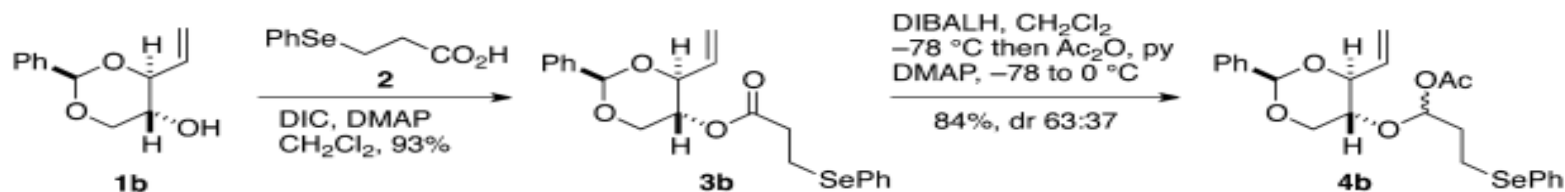
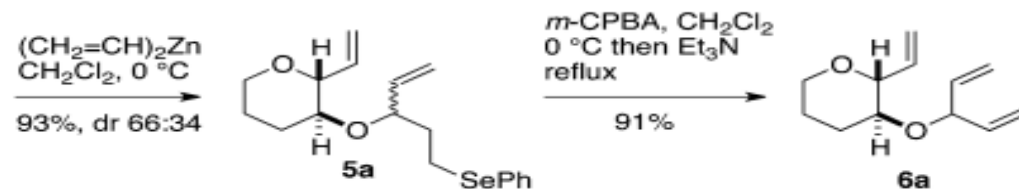
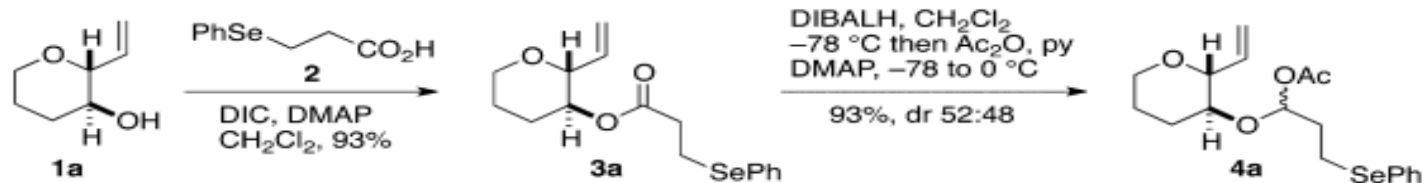


Diastereoselective Ring-Closing Metathesis as a Means to Construct Medium-Sized Cyclic Ethers: Application to the Synthesis of a Photoactivatable Gambierol Derivative (H. Fuwa et al. J. Org. Chem. 2016, 81, 8234–8252)

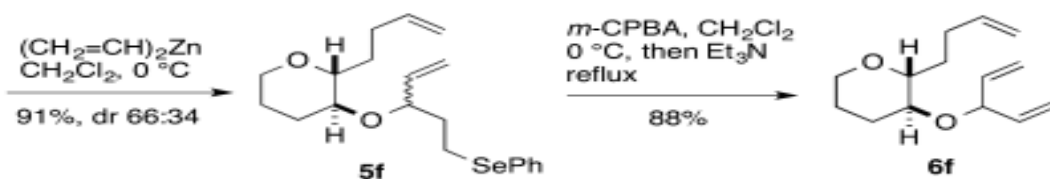
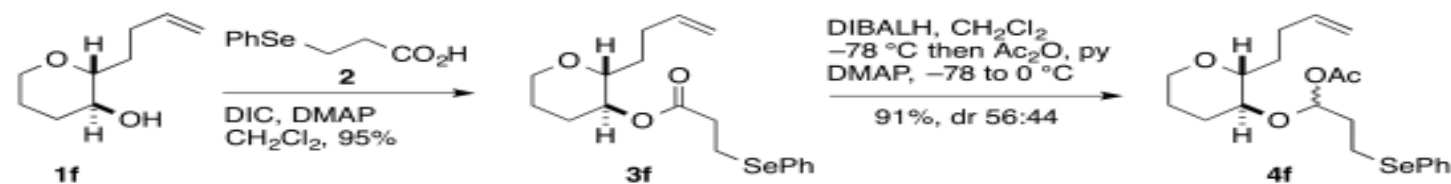
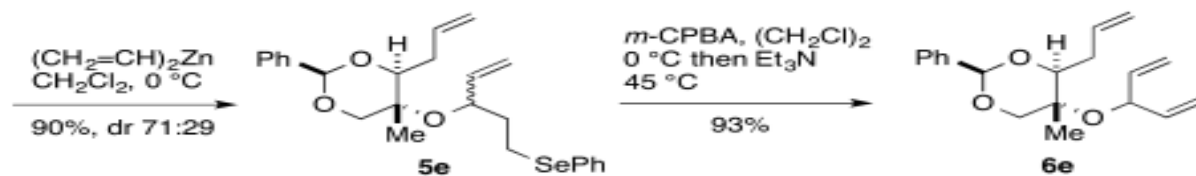
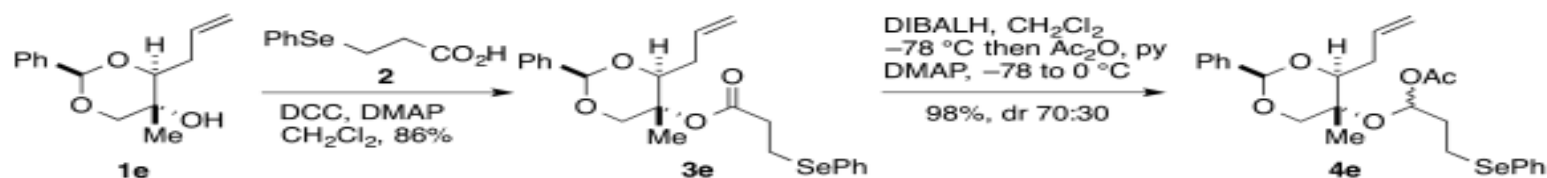
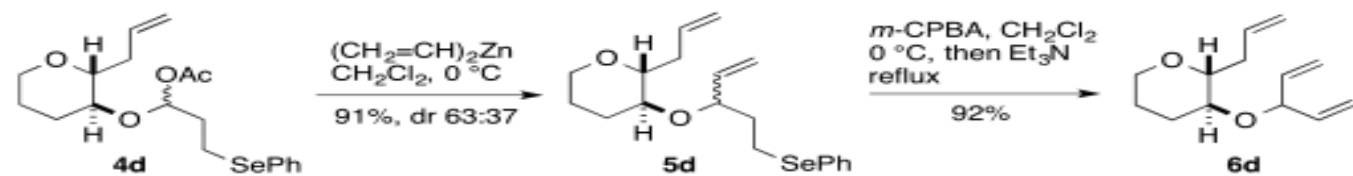
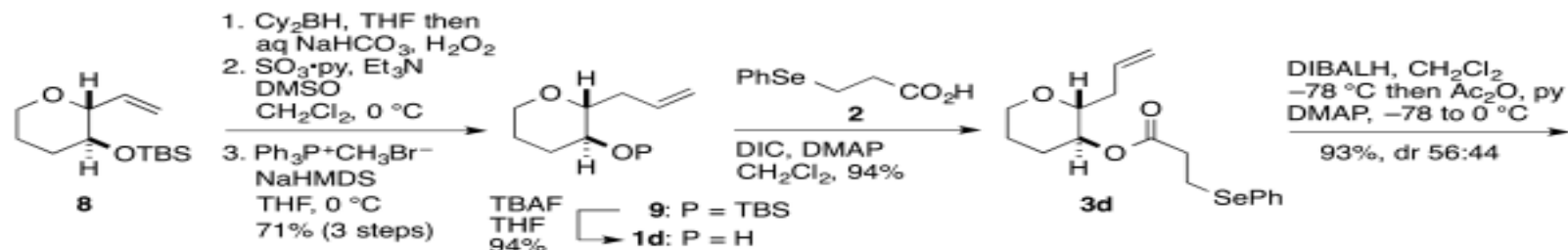


EFGH-ring domain, is responsible for potent Kv channel inhibitory activity

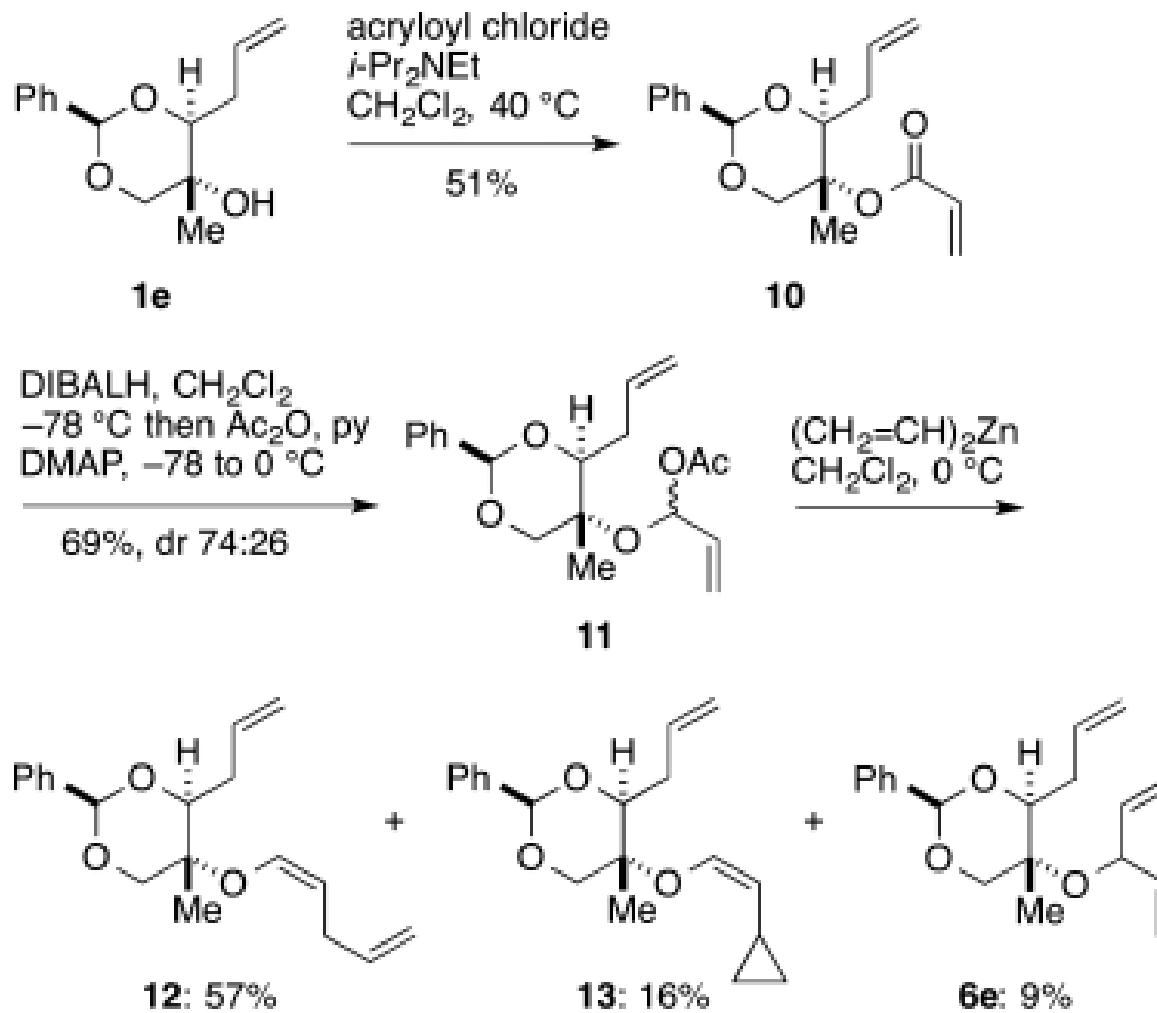
## Synthesis of RCM Precursors 6a–c



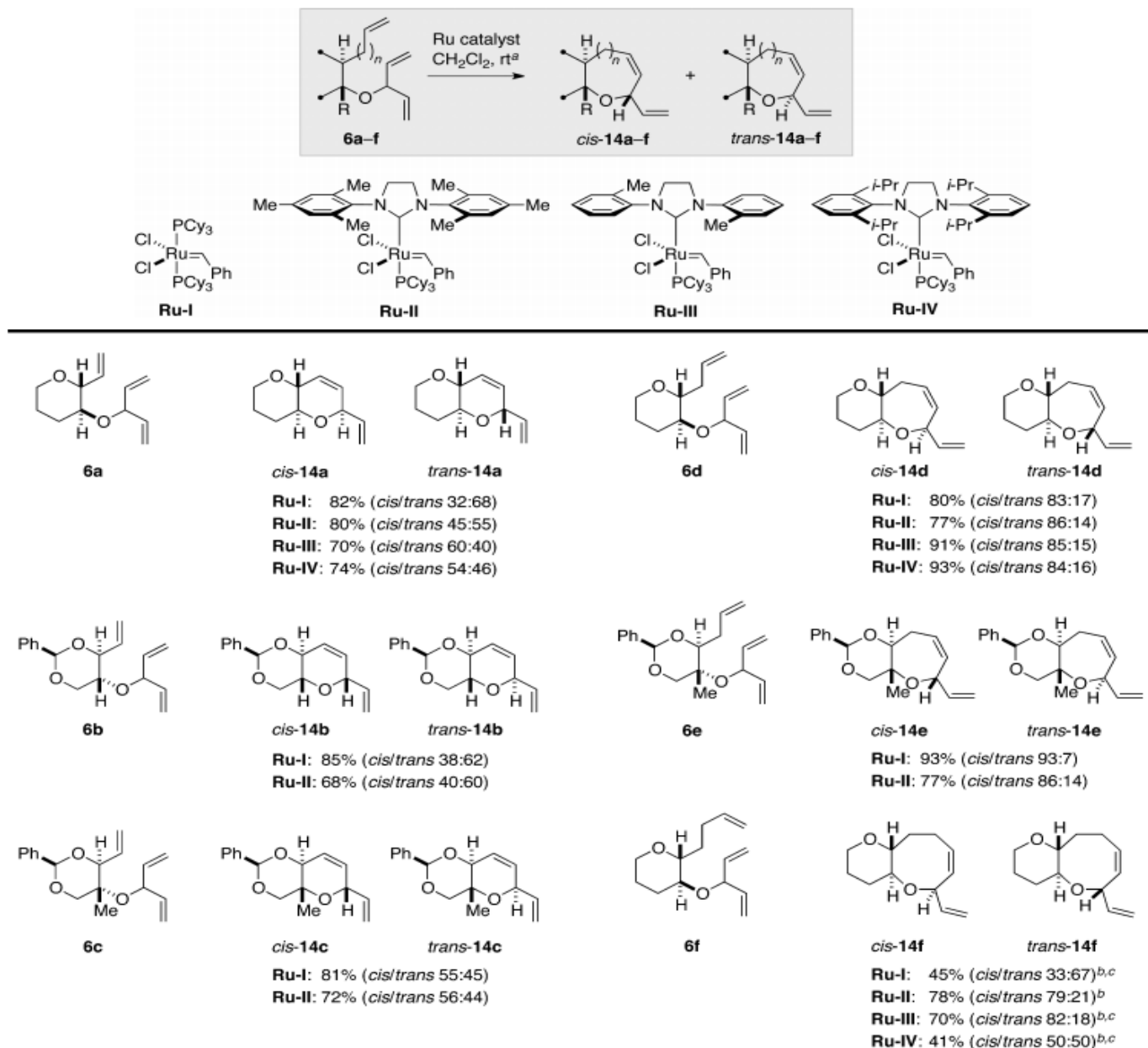
# Synthesis of RCM Precursors 6d–f



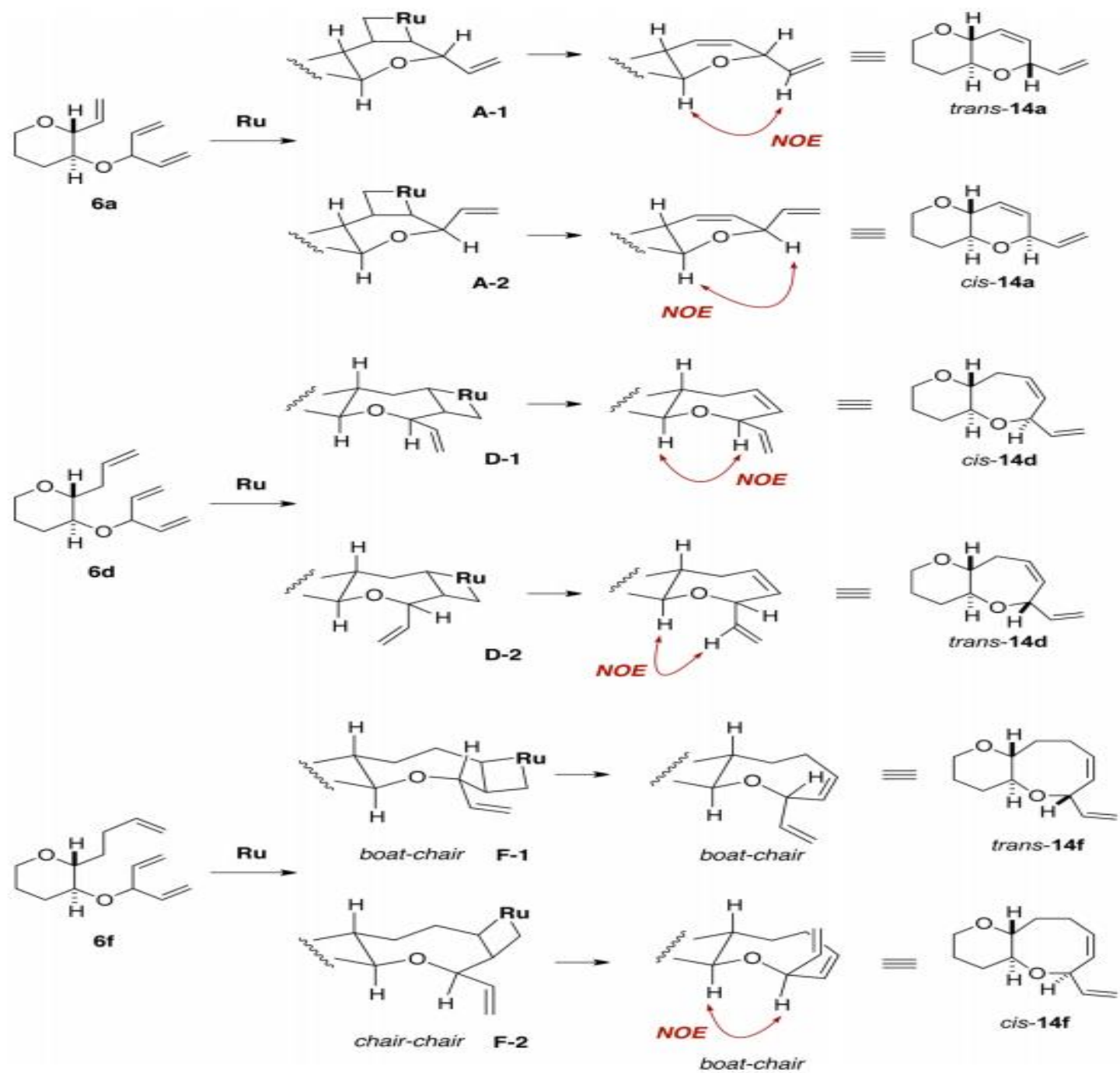
### Scheme 4. Vinylation of $\alpha$ -Acetoxy Ether 11



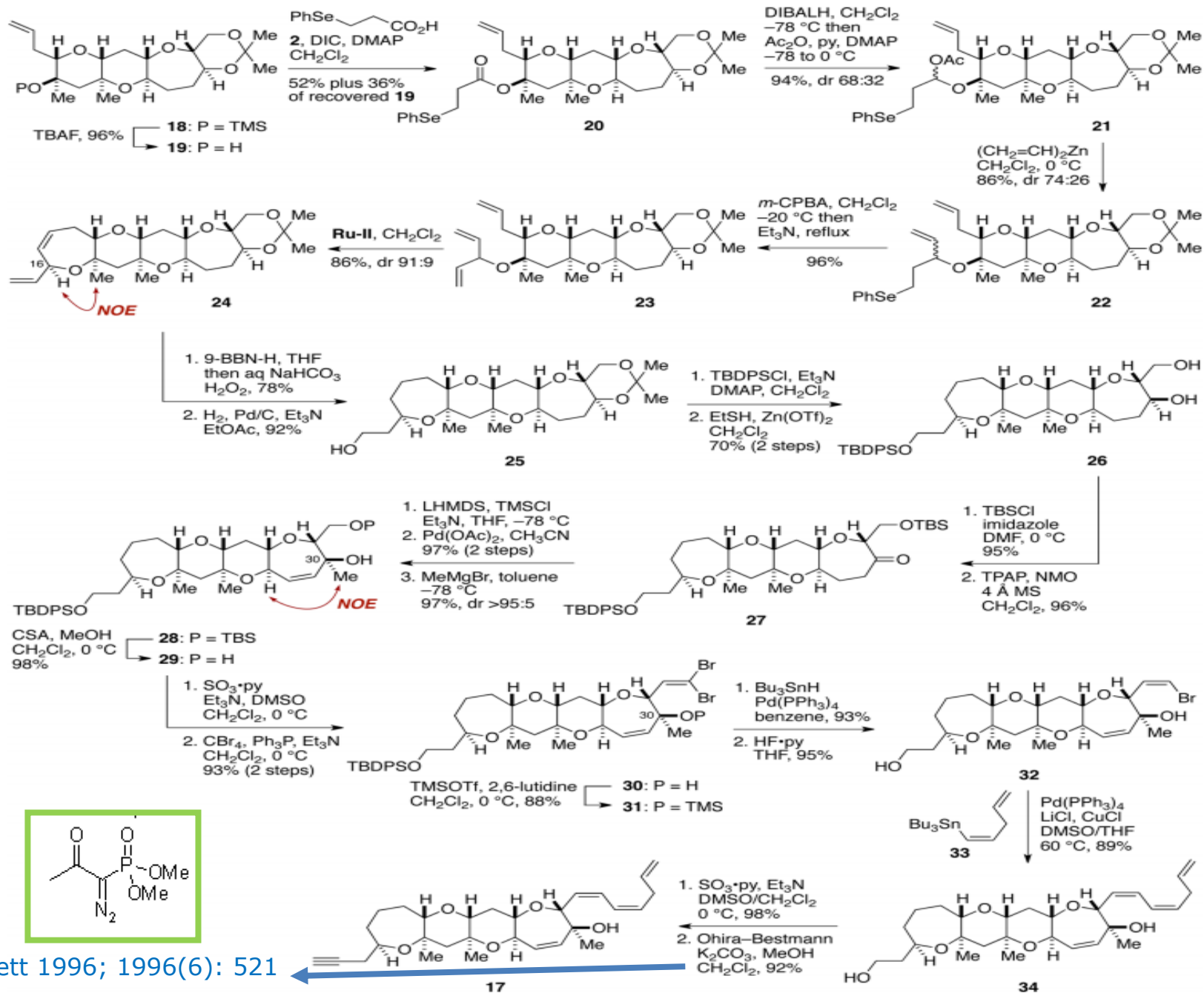
**Table 1. Diastereoselective RCM of 6a–f<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>All reactions were performed using 10 mol % of ruthenium catalyst in degassed CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mM) at room temperature for 1–2 h, unless otherwise noted. The diastereoselectivity was estimated on the basis of <sup>1</sup>H NMR analysis (600 MHz). The configuration of 14a–f was assigned on the basis of NOE experiments. <sup>b</sup>The reactions were performed at a concentration of 3 mM for 22 h. <sup>c</sup>The reactions were performed using 30 mol % of catalyst.

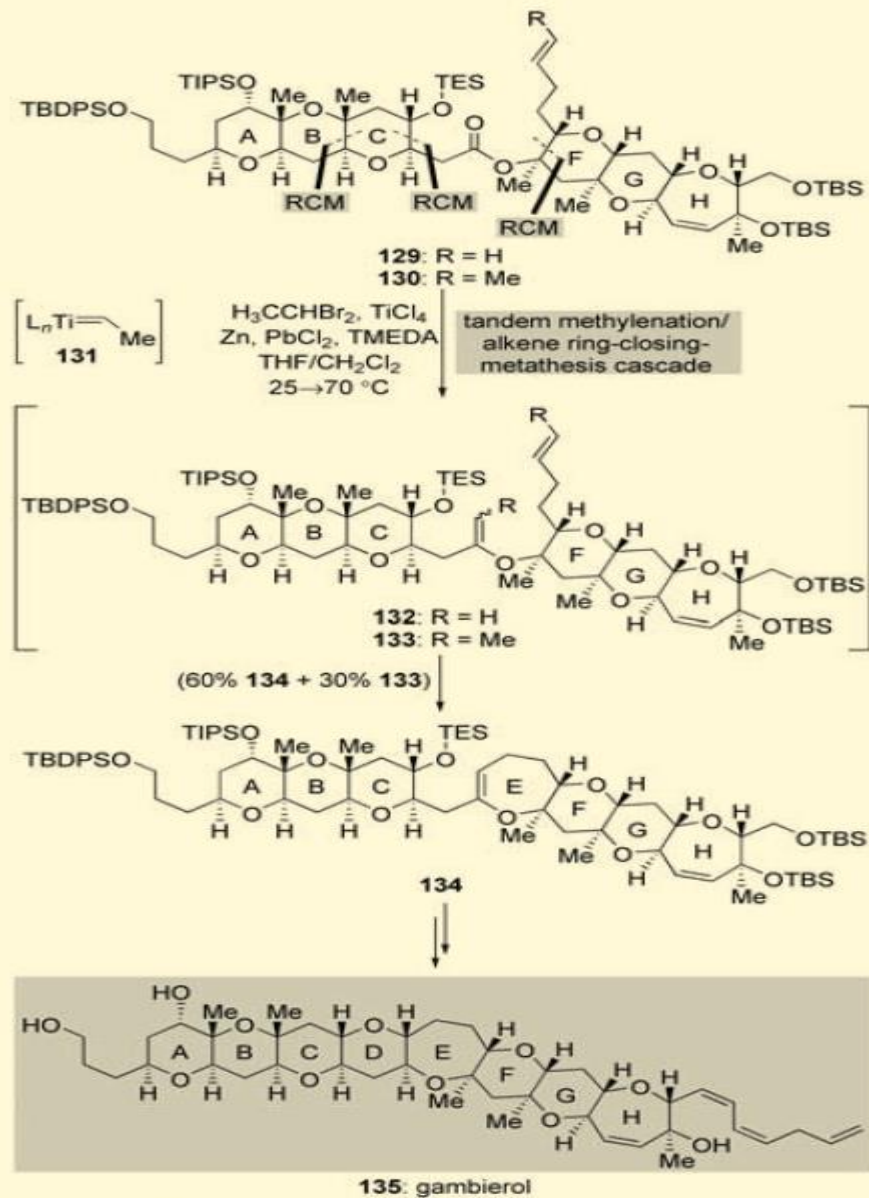
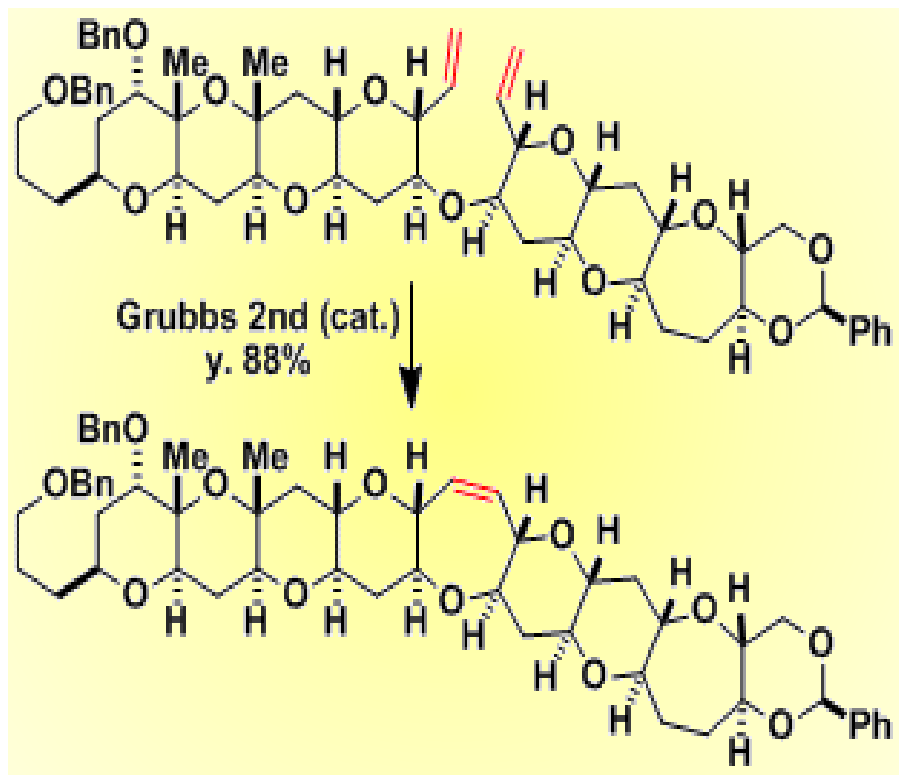


**Scheme 5. Synthesis of Clickable Gambierol Analogue 17**





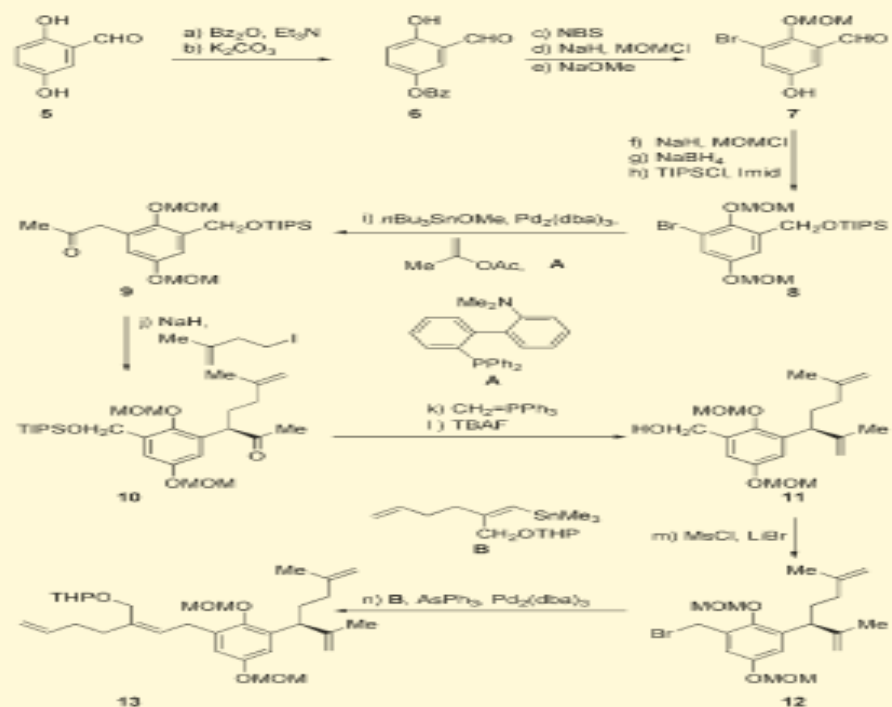
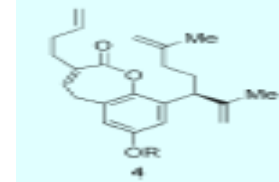
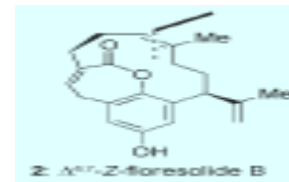
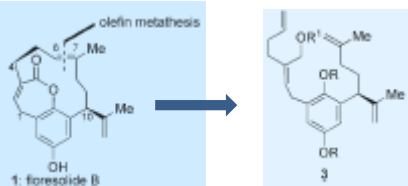
Εφαρμογή της αντίδρασης RCM στην ολική σύνθεση της γκαμπιερόλης, τοξίνης από τον θαλάσσιο οργανισμό dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus* (Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 4490).



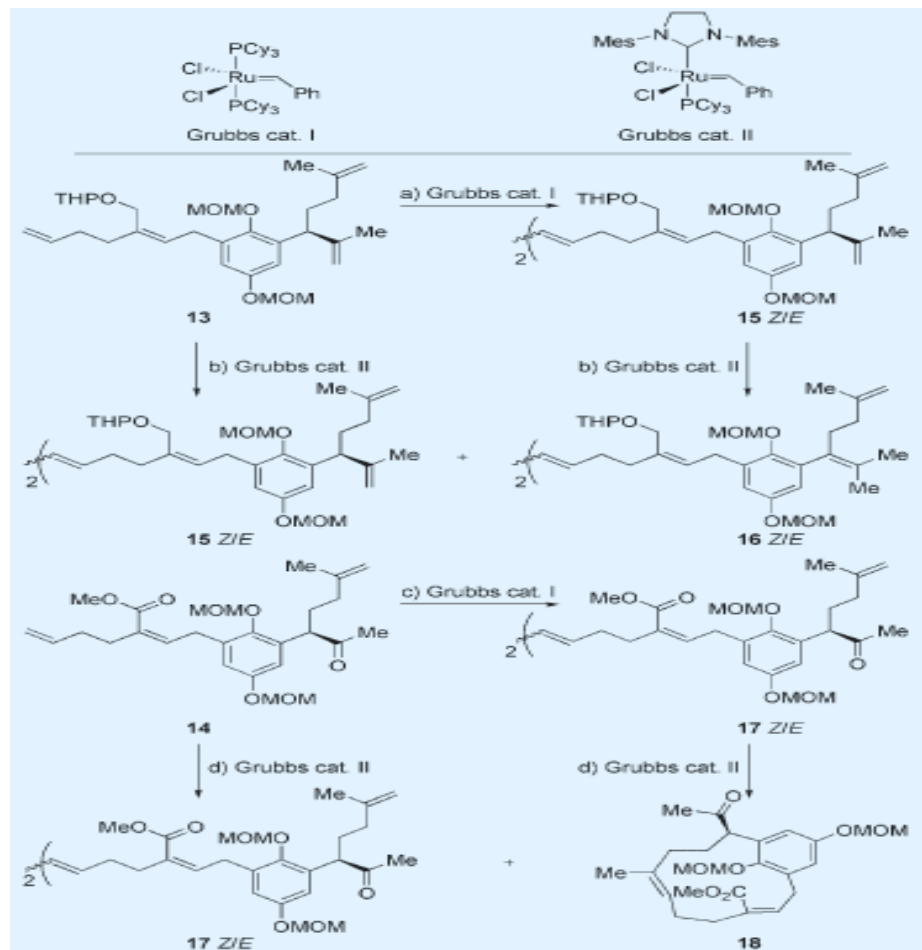
**Scheme 25.** The synthesis of complex polyether frameworks through tandem methylenation/ring-closing metathesis: application to the total synthesis of gambierol (135) (Rainier and co-workers, 2005).<sup>[136]</sup>



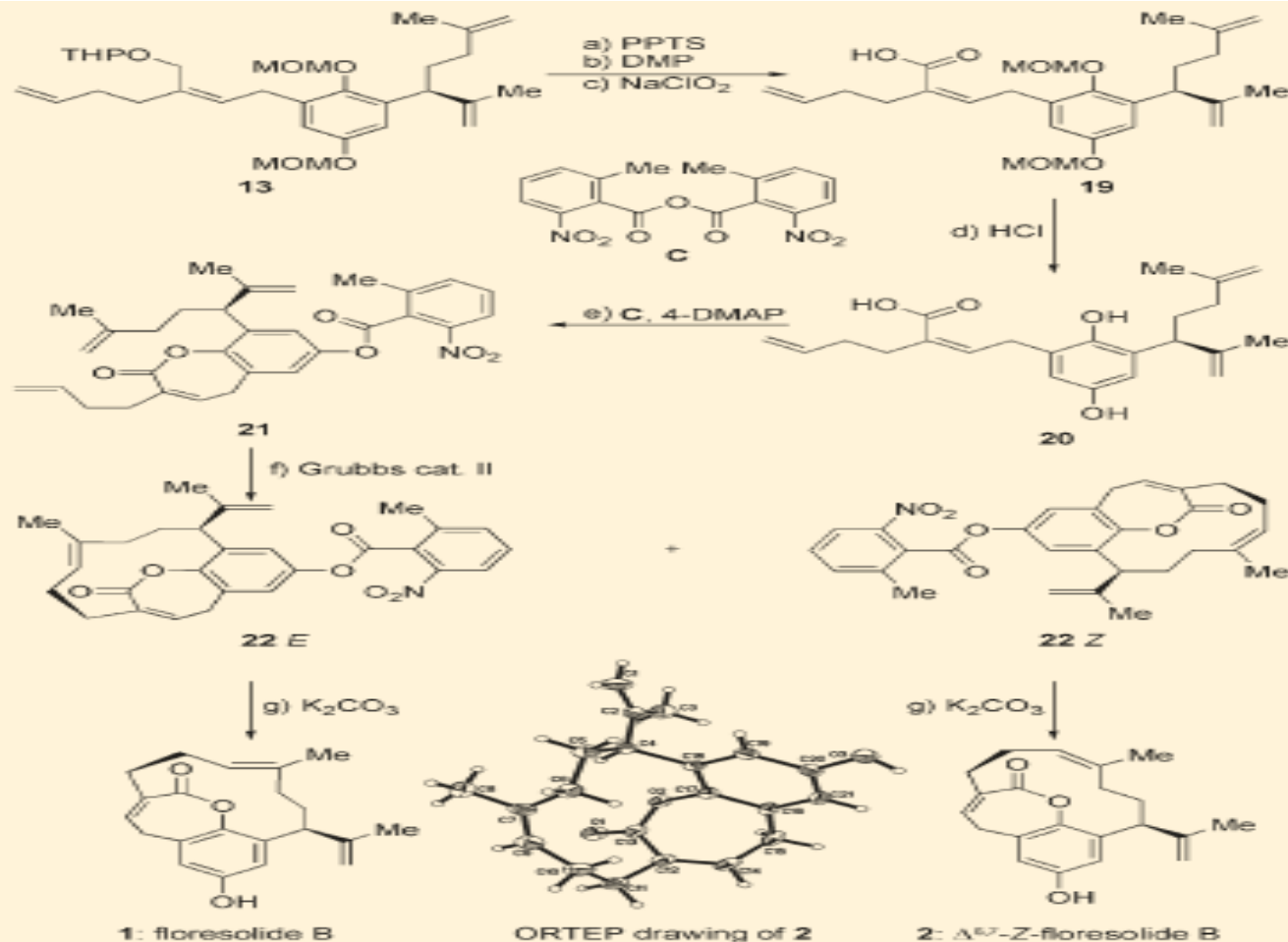
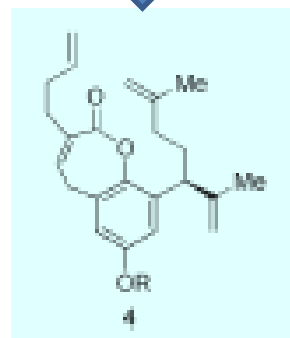
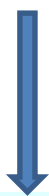
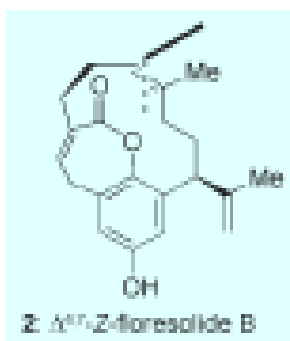
Σύνθεση Φλωρεσολιδίου B (Chem. Commun. 2006, 600).



**Scheme 1** Synthesis of advanced intermediate 13. *Reagents and conditions:* (a) Bz<sub>2</sub>O (2.1 equiv), Et<sub>3</sub>N (2.3 equiv), 4-DMAP (0.1 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 12 h, 85%; (b) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 equiv), THF : MeOH (1 : 1), 0 °C, 2 h, 83%; (c) NBS (1.05 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 1 h, 95%; (d) NaH (2.0 equiv), MOMCl (1.0 equiv), DMF, 25 °C, 2 h, 90%; (e) NaOMe (1.1 equiv), THF : MeOH (1 : 1), -40 °C, 2 h, 80%; (f) NaH (2.0 equiv), MOMCl (1.0 equiv), DMF, 25 °C, 2 h, 85%; (g) NaBH<sub>4</sub> (2.5 equiv), MeOH, 0 °C, 30 min, 90%; (h) TIPSCl (1.5 equiv), imidazole (2.0 equiv), 4-DMAP (0.1 equiv), DMF, 25 °C, 12 h, 85%; (i) isopropenyl acetate (1.4 equiv), *n*Bu<sub>3</sub>SnOMe (1.4 equiv), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.1 equiv), Buchwald ligand A (0.4 equiv), toluene, 90 °C, 2 h, 85%; (j) NaH (1.2 equiv), THF, 0 °C, 0.5 h; then 4-iodo-2-methylbut-1-ene (1.6 equiv), 0 °C, 4 h, 73%; (k) CH<sub>3</sub>PPh<sub>3</sub> Br<sup>-</sup> (1.5 equiv), NaHMDS (1.5 equiv), THF, 0 °C, 1 h; then 10 added to the generated ylide, 0 °C, 0.5 h, 75%; (l) TBAF (1.1 equiv), THF, 0 °C, 15 min, 80%; (m) LiBr (2.0 equiv), Et<sub>3</sub>N (2.5 equiv), MsCl (1.5 equiv), THF, -10 °C, 30 min, 82%; (n) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.1 equiv), AsPh<sub>3</sub> (0.8 equiv), THF, 25 °C, 20 min; then vinyl tin compound B (1.2 equiv), 12 (1.0 equiv), 70 °C, 1 h, 85%. Bz = benzoyl, 4-DMAP = 4-dimethylaminopyridine, NBS = *N*-bromosuccinimide, MOM = methoxymethyl, DMF = *N,N*-dimethylformamide, TIPS = tris(isopropyl)silyl, dba = dibenzylideneacetone, HMDS = hexamethyldisilazane, TBAF = tetra-*n*-butylammonium fluoride, Ms = methanesulfonyl, THP = tetrahydropyranyl.

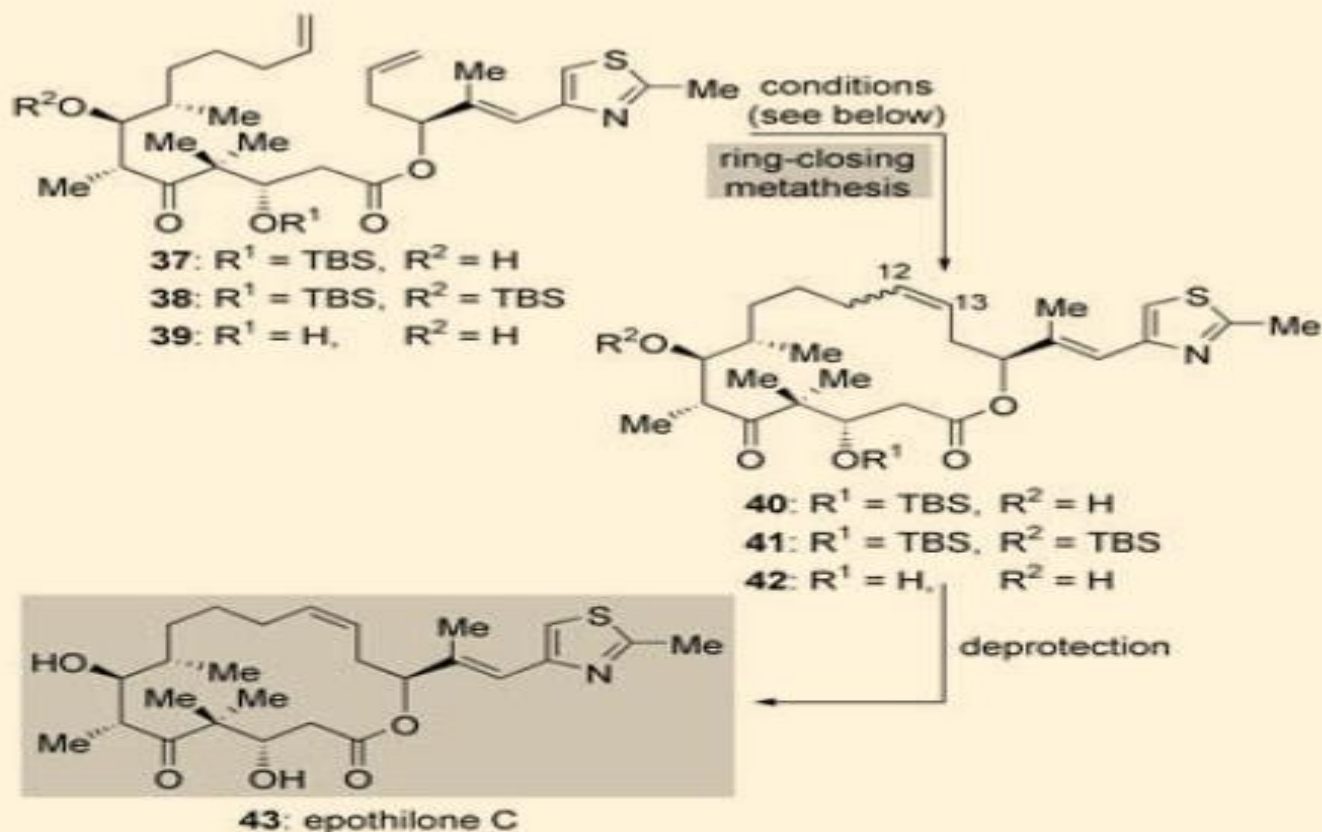


**Scheme 2** Attempted ring closing metathesis of open chain substrates 13 and 14. *Reagents and conditions:* (a) Grubbs cat. I (0.2 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.5 mM, 40 °C, 48 h, 15Z : 15E = 1 : 1, 75% combined yield; (b) Grubbs cat. II (0.2 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.5 mM, 40 °C, 48 h, 15Z : 15E = 1 : 1, 35% combined yield; (c) Grubbs cat. I (0.2 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.5 mM, 40 °C, 8 h, 17Z : 17E = 1 : 1, 90% combined yield; (d) Grubbs cat. II (0.2 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.5 mM, 40 °C, 8 h, 17Z : 17E = 1 : 1, 70% combined yield, 18, 9%.



**Scheme 3** Total synthesis of floresolide B (**1**) and  $\Delta^{6,7}$ -Z-floresolide B (**2**) and ORTEP drawing of  $\Delta^{6,7}$ -Z-floresolide B (**2**). (Only the (*S*)-enantiomer is shown from the two enantiomers present in the crystal.) *Reagents and conditions*: (a) PPTS (5.0 equiv), 0.2 M in MeOH, 25 °C, 6 h, 75%; (b) DMP (1.2 equiv), NaHCO<sub>3</sub> (20 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 92%; (c) NaClO<sub>2</sub> (4.0 equiv), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (2.0 equiv), 2-methyl-2-butene (5.0 equiv), *t*BuOH/H<sub>2</sub>O (4 : 1), 25 °C, 4 h, 95%; (d) HCl in MeOH (0.1 M), 25 °C, 4 h, 75%; (e) 2-nitro-6-methyl-benzoic anhydride (2.0 equiv), 4-DMAP (4.0 equiv), 0.5 mM in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, then **20** was added *via* syringe pump over 12 h, 25 °C, 66%; (f) Grubbs cat. II (0.1 equiv), 0.5 mM in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 °C, 15 min, 22*E* (23%), 22*Z* (66%); (g) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.0 equiv), MeOH/H<sub>2</sub>O (1 : 1), 25 °C, 2 h, 90%. PPTS = pyridinium *p*-toluenesulfonate, DMP = Dess–Martin periodinane.

Εφαρμογή της αντίδρασης RCM στην ολική σύνθεση της εποθιλόνης C  
(*Angew. Chem. Int. Ed.* 1997, 36, 166).



Nicolaou et al. (37→40)	Danishefsky et al. (38→41)	Schinzer et al. (38→41)	Danishefsky et al. (39→42)
2 (10 mol%)	1 (50 mol%)	2 (6 mol%)	1 (50 mol%)
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25 °C	benzene, 55 °C	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25 °C	benzene, 55 °C
(85%, <i>E/Z</i> 1:1.2)	(86%, <i>E/Z</i> 3:5)	(94%, <i>E/Z</i> 3:5)	(65%, <i>E/Z</i> 2:1)

**Scheme 10.** Ring-closing-metathesis reactions in the total synthesis of epothilone C (43) (Nicolaou and co-workers, 1997; Danishefsky and co-workers; 1997, Schinzer and co-workers, 1999).<sup>[68, 69, 71]</sup>

Σύνθεση 13-μελούς δακτυλίου μέσω αντίδρασης RCM σ'ένα από τα στάδια κλειδιά των 51 σταδίων στην ολική σύνθεση της (-)-σαραΐνης A (J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 11987).

