

# Математичка гимназија

Матурски рад  
-из предмета Хемија-  
на тему

---

## Реакције метатезе

---

*Ученик:*

Димитрије Глигоровски,  
IVe

*Ментор:*

Ивана Вуковић

Београд, 09.06.2022.



# Садржај

<b>1</b>	<b>Увод</b>	<b>6</b>
1.1	Реакције метатезе . . . . .	6
1.2	Реакције метатезе у неорганској хемији . . . . .	6
1.3	Реакције метатезе у органској хемији . . . . .	7
<b>2</b>	<b>Грабсови катализатори на бази рутенијума</b>	<b>8</b>
2.1	Увод . . . . .	8
2.2	Комплексна једињења . . . . .	9
2.3	Прва генерација катализатора . . . . .	10
2.4	Друга генерација катализатора . . . . .	10
2.5	Новејда-Grubbs (Ховејда-Грабс) катализатори . . . . .	11
2.6	Трећа генерација катализатора . . . . .	11
<b>3</b>	<b>Олефинска метатеза</b>	<b>13</b>
3.1	Историјат развоја реакције и њених катализатора . . . . .	13
3.2	Механизам реакције . . . . .	14
3.3	Класе реакција олефинске метатезе . . . . .	17
3.3.1	Увод . . . . .	17
3.3.2	Реакције спајања и мешања два алкена (Cross metathesis) (CM) . . . . .	17
3.3.3	Реакције у којима долази до отварања прстена (Ring-opening metathesis) (ROM) . . . . .	18
3.3.4	Реакције у којима долази до отварања прстена уз полимеризацију алкена (Ring-opening metathesis polymerization) (ROMP) . . . . .	18
3.3.5	Реакције у којима долази до затварања прстена (Ring-closing metathesis) (RCM) . . . . .	19
3.3.6	Ацикличне диенске реакције (Acyclic diene metathesis) (ADMET) . . . . .	20
3.3.7	Етенолиза . . . . .	21

<b>4</b>	<b>Примена</b>	<b>22</b>
4.1	Синтеза полимера . . . . .	22
4.2	Синтеза лекова . . . . .	23
4.2.1	Лек за Хепатитис Б . . . . .	23
4.2.2	Voxilaprevir (Воксилапревир) . . . . .	24
4.2.3	Инхибитор ХИВ протеазе . . . . .	24
4.3	Патент за свеће . . . . .	25
<b>5</b>	<b>Закључак</b>	<b>26</b>
<b>6</b>	<b>Литература</b>	<b>27</b>



# Глава 1

## Увод

### 1.1 Реакције метатезе

Реакција метатезе су једна од скорашњих побољшања стратегије органске синтезе и полимера. Етимологија речи метатеза вуче корене из грчког *meta* (замена) и *tithemi* (места), тако да се може превести и као реакција двоструке замене. У хемији се односи на измену атома између два молекула, док у олефинској хемији значи замена угљеникових атома између пара двоструких веза. Општа формула ове реакције је једноставна  $AB + CD \rightarrow AD + BC$ , зато је и применљива у синтези због скраћивања схеме синтезе неког коначног производа. Разумевање механизма ове реакције и одабира катализатора за неке од њих је оно што је научницима правило највећи проблем од када је и откривена реакција.

### 1.2 Реакције метатезе у неорганској хемији

Од раније нам је позната примена реакција метатезе у неорганској хемији у виду јонских реакција супституције у воденим срединама које се деле на:

1) Реакције при којима настаје талог:  $AgNO_3 (aq) + NaCl(aq) \rightarrow NaNO_3 (aq) + AgCl (s)\downarrow$

2) Реакције при којима настаје супстанца гасовитог агрегатног стања:  $Na_2CO_3 (aq) + 2HCl (aq) \rightarrow 2NaCl (aq) + H_2O (l) + CO_2 (g)\uparrow$

3) Реакције при којима настаје слабо дисосовано једињење:  $NaOH (aq) + HCl (aq) \rightarrow NaCl (aq) + H_2O (l)$

Као што можемо видети у овим реакцијама долази до дупле замене тј. ово јесте представник реакција метатезе. Оно чиме ће се овај рад бавити, је заправо примена реакција метатезе у органској хемији.

## 1.3 Реакције метатезе у органској хемији

Реакција метатезе је само други назив за реакцију у којој долази до замене атома или функционалних група у супстрату и премештању њихових остатака у циљу настајања нових молекула. Једноставнији су примери реакција у традиционалној неорганској хемији, али њихови аналози у органској хемији су много комплекснији и механизам тих реакција је тежи за разумевања. Поред тога ове органске реакције се не могу одиграти без одговарајућег катализатора. У овом раду ћемо се бавити најбитнијом реакцијом метатезе у органској хемији, реакцијом олефинске метатезе.

## Глава 2

# Грабсови катализатори на бази рутенијума

Ово поглавље ће се бавити развојем Грабсових катализатора који су најчешћи и најбољи катализатори за реакцију олефинске метатезе, која је и главна тема овог рада.

### 2.1 Увод



Слика 2.1: Роберт Грабс

Роберт Грабс (1942-2020) био је успешни амерички хемичар који је радио на универзитету Калтех у Калифорнији, 2005. године је поделио Нобелову награду из хемије са Ричардом Шроком и са Ивесом Шаувином за рад на развоју катализатора за реакцију



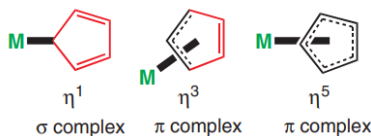
олефинске метатезе. Његово главно интересно подручје били су хемија органометалних једињења и хемија органских синтеза.

## 2.2 Комплексна једињења

Иако постоје и органске реакције које функционишу без катализатора, у већини реакција је он неопходан. Катализатори који су у њима коришћени су углавном комплекси прелазних метала. Основе органометалне хемије су исте, без обзира на коришћени лиганд или метал. Да би неки комплекс био коришћен као катализатор у органским реакцијама, он мора поседовати одређену стабилност, која омогућава његово изучавање, још идеалније, довољну стабилност да би се складиштио. Упркос томе, катализатори морају бити довољно реактивни да ступе у реакције, да се активирају у одређеном раствору. Ако желимо да користимо органометалну хемију како бисмо синтетисали једињења која не садрже метал у себи, мора постојати начин да се лиганди одстрани из координационе сфере метала на самом крају реакције. Неутралне органске врсте као што су алкени, фосфини, угљен-моноксид и други једноставно дисосују у присуству повољнијег лиганда.

Постоји једноставно правило које комплекси морају да задовоље како би били разматрани као катализатори, правило 18 електрона. Ово правило значи да централни атом у комплексу поседује конфигурацију од 18 електрона у валентној љусци. Наравно, постоје и изузеци овог правила, који достижу стабилност са 16 електрона, овакве и све друге комплексе са мање од 18 електрона називамо координативно незасићеним (комплекси титанијума, цинка, никла, паладијума...), док комплексе који садрже 18 електрона називамо координативно засићеним. Најважнији метали који формирају комплексе често коришћене у органским синтезама као катализатори су: гвожђе, кобалт, никл, бакар, рубидијум, рутенијум, паладијум, сребро и злато.

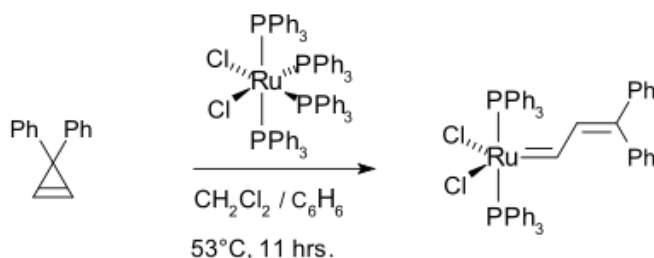
Осим електронске конфигурације у комплексима важан фактор је и начин везивања лиганда и метала, због чега се уводи појам хапто број. Хапто број представља број атома који су укључени у везу метала и лиганда. На пример, ако се метал везује везом за лиганд, има хапто број 1, метал који се везује везом има хапто број 2, онај који је повезан за сва три атома у алил систему има хапто број 3...



Слика 2.2: Хапто бројеви комплекса

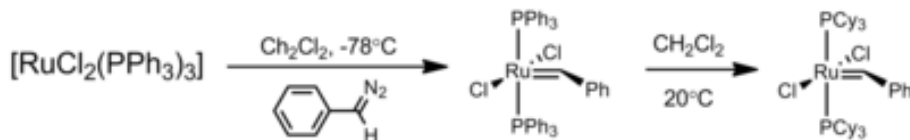
## 2.3 Прва генерација катализатора

Током шездесетих година 20. века утврђено је да  $\text{RuCl}_3$  катализује реакцију олефинске метатезе. С обзиром на важност ове реакције научници су се додатно интересовали за проналазак катализатора који би био најпогоднији у реакцији. Ови хомогени катализатори на бази  $\text{RuCl}_3$  су остали у употреби и у индустрији. Званично први масовно коришћени катализатор на бази рутенијума је синтетисан 1992. године из дифенил циклопропена и  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_4$ .



Слика 2.3: Синтеза првог катализатора

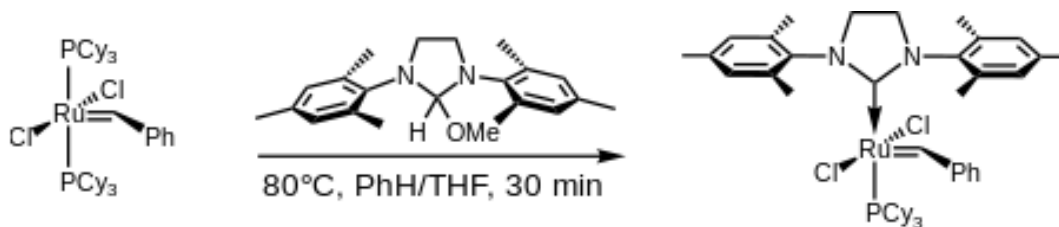
Представник прве генерације Грабсових катализатора синтетисан је 1995. године у реакцији у једном кораку из комплекса дихлортрис(трифенилфосфин)рутенијум (II)  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ , фенилдиазометана и трициклохексилфосфина. Овакав тип катализатора је касније искоришћен као прекурсор за остале унапређене Грабсове катализаторе.



Слика 2.4: Синтеза катализатора прве генерације

## 2.4 Друга генерација катализатора

Друга генерација Грабсових катализатора је уследила одмах након тога, али је за разлику од прве генерације комплекс рутенијума стабилнији на влагу и генерално ваздух, па је олакшано његово коришћење у лабораторији. Поред тога ови катализатори су показали додатну активност у реакцији. Нолан и Грабс су независно један од другог 1999. године синтетисали исто једињење које је представник друге генерације ових катализатора, а базира се на N-хетероцикличном карбену (1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)дихидроимидазолу):

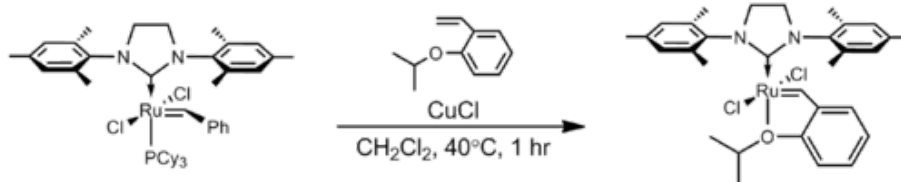


Слика 2.5: Синтеза катализатора друге генерације

Дакле поред стабилности и активности, друга генерација се одликује N- хетероцикличним карбеном, уместо фосфинских лиганда.

## 2.5 Новејда-Grubbs (Ховејда-Грабс) катализатори

Ховејда-Грабс катализатори се одликују орто-изопропокси групом хелатно повезаном за бензенов прстен. Овај сегмент се може у литератури пронаћи и под именом Ховејда хелат. Хелатни атом кисеоника мења фосфински лиганд, што еволуцијом друге генерације даје катализатор без фосфора. Овакви катализатори су знатни скупљи од претходних и спорије иницирају реакцију, али су такође и значајно стабилнији. Ховејда-Грабс катализатори се лако могу добити из основног Грабсовог катализатора додатком хелатног лиганда и CuCl који служи да изреагује са ослобођеним фосфором.



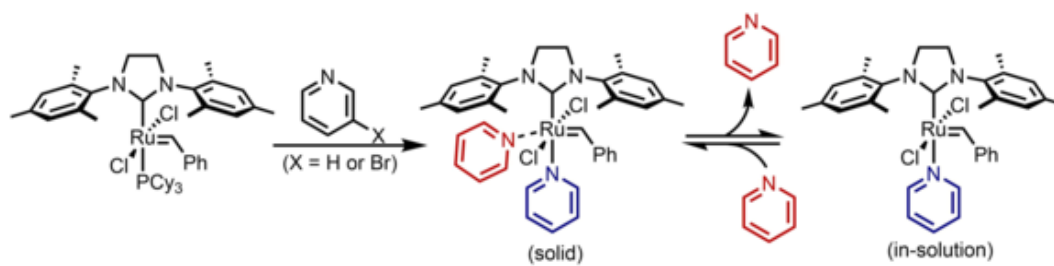
Слика 2.6: Синтеза Ховејда-Грабс катализатора

## 2.6 Трећа генерација катализатора

Брзина деловања Грабсовог катализатора се може додатно повећати ако се фосфински лиганди замене мање стабилним пиридинским лигандима. На овај начин се брзина реакције повећава и до милион пута. Овакав катализатор настаје реакцијом катализатора друге генерације са 3-бромопиридином.

Што се тиче директне примене ових катализатора, органски синтетичари користе комбинације ових катализатора, то јест у зависности од услова реакције и осталих реагенаса они користе некад катализаторе друге генерације, а некад треће генерације. Они су сви

стабилни на ваздуху и на влагу из ваздуха, тако да то не утиче претерано на избор катализатора, већ више медијум у којем се дешава реакција и функционалне групе осталих реактаната.



Слика 2.7: Синтеза катализатора треће генерације



Хетерогени катализатори за реакцију на бази комплекса карбонила  $M(CO)_6$  на алуминијуму или  $SiO_2$ , или  $Re_2O_7$  (150-500°C): Eleuterio (1956) и Bank (1964)

Chauvin механизам: метални-алкилиден + олефин и металациклобутански интермедијер (1971)

Прва стехиометријска реакција метатезе између метал-карбена и олефина: Casey (1974)

Први изоловани метал-алкилиден комплекс  $[Ta=CHBut(CH_2But)_3]$  : Shrock (1974)

Прва реакција метатезе коришћењем једномолекуларног катализатора  $[LnTa=CHBut]$  : Shrock (1980)

Прва реакција метатезе коришћењем једномолекуларног катализатора на бази рутенијум-карбена  $[Ru=C=CHPh(PR_3)_2 Cl_2]$ : Grubbs (1992)

Први рутенијум-бензилиден катализатор  $[Ru=CHPh(PCy_3)_2 Cl_2]$  : Grubbs (1995)

Хирални алкилидениски катализатор на бази молибдена за енантиоселективне олефинске метатезе: Shrock-Hoveyda (1998)

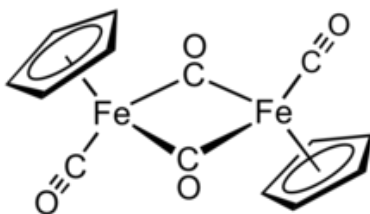
Друга генерација Grubbs-ових катализатора са N-хетероцикличним карбенима као лигандима (L)  $[Ru=CHPh(PCy_3)_2 (L)(Cl)]$  : Grubbs, Nolan, Fürstner-Herrmann (1999) (и хирална верзија-Grubbs, 2001)

Робустни изопропоксиден на бази рутенијума као катализатор: Hoveyda, Blechert (са NHC), Grela (са  $NO_2$ ), 2000-2002

## 3.2 Механизам реакције

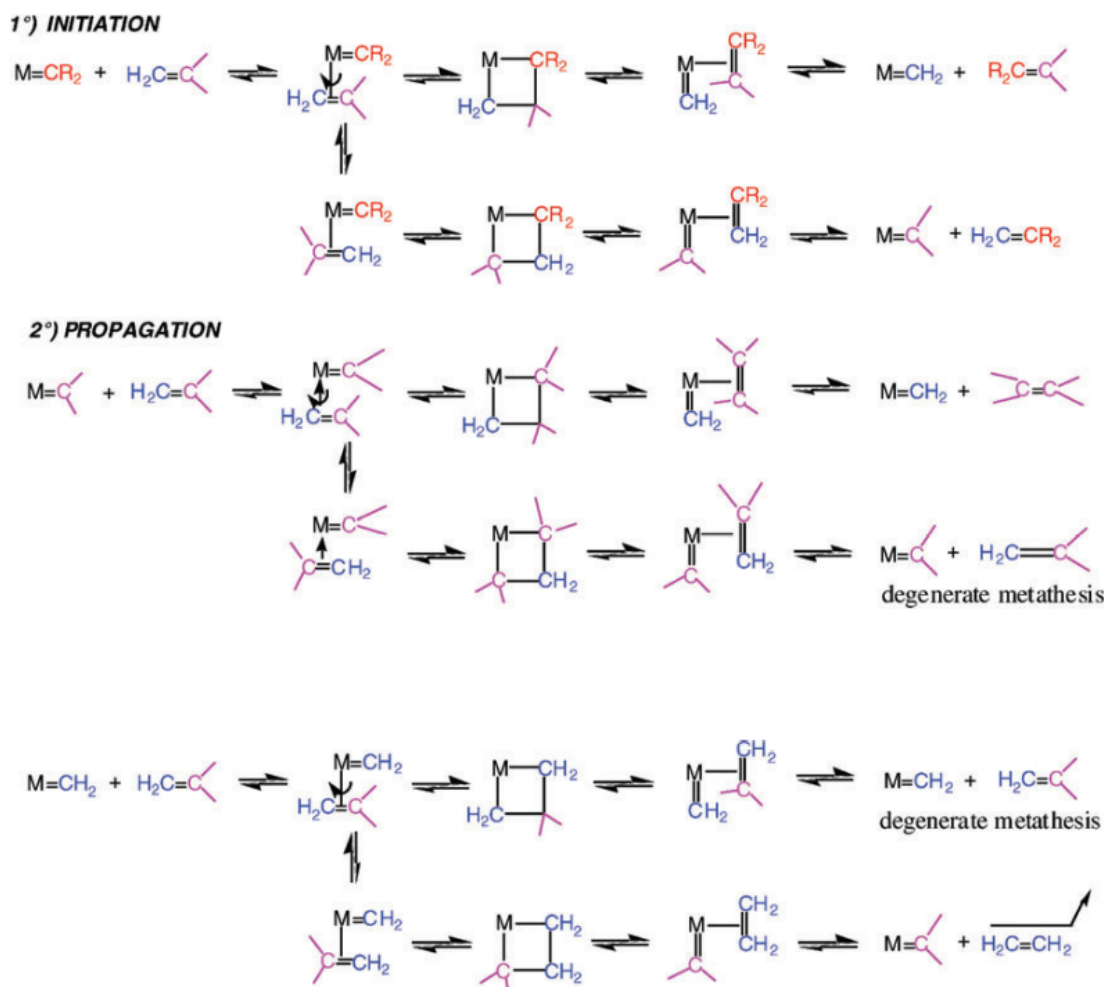
Први предлог механизма је дошао од Bradshaw-а 1967. који је предложио квадратни циклобутан-метал интермедијер. Овај предлог је подржао и Calderon наредне године. Овај механизам је у наредним годинама додатно подржан и није био мењан. Овај механизам се испоставио погрешан, када је 1971. познати органометални хемичар Pettit синтетисао прво једињење са металом из d-блок везаним за метиленску групу  $[Fe(-C_5H_5)(CO)_2(=CH_2)][BF_4]$  (слика 2). Ово је постао темељ идеје да је интермедијер у механизму заправо тетра(метилен)метални интермедијер у којем су четири метиленске групе повезане за метал из d-блока. Овај метал сада не може никако да изврши две оксидативне адиције, па је Grubbs-ова модификација било премештање металциклопентанског интермедијера и циклобутана комплексираног на карбен (слика 3). Прави механизам не одговара ни једном од ових досад, па је у Америци до краја 1970-их остало питање механизма олефинске метатезе.

Следећи корак у развоју механизма је дошао радом Yves Chauvin (Ивес Шаувин) са



Слика 3.2: Pettit-ов комплекс коришћен као један од првих катализатора

Француског института за нафту, који је у раду са својим студентима покушао да да механизам за реакцију метатезе 1971. године.

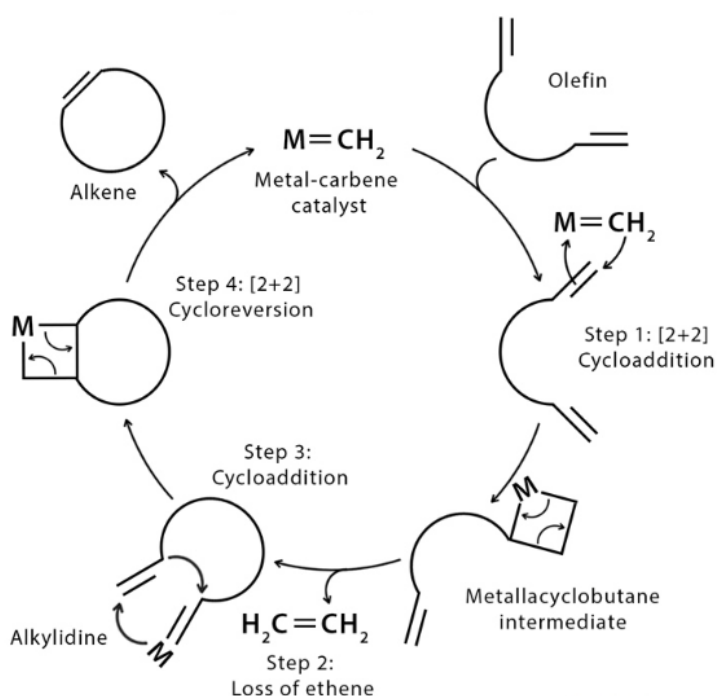


Слика 3.3: Chauvin-ов предлог механизма

Он је искористио катализаторе из Ziegler-Natta полимеризације и искористио их за ову реакцију како би боље објаснио њен механизам. Овај корак је пресудан за развој механизма, зато што је овакав механизам могао да се искористи после и код Грабса, због

појављивања метал-карбен једињења. Механизам се заснива на координацији олефина са металом из карбена, формирању метал-циклобутанског интермедијера и на крају долази до замене односно настаје други координовани олефин са истим металом из катализатора. За овај метал је закачен нови олефин са почетним, после тога се ослобађа метал који може да иде у нови каталитички циклус односно да ослободи коначни олефински производ.

Након овог механизма дошло је до малих промена који су обележили коначни механизам олефинске метатезе, која се и данас користи за објашњавање ове реакције. Овај механизам се разликује у односу на претходни, зато што се не претпоставља да долази до комплексирања олефина са металним катализатором.



Слика 3.4: Коначни механизам реакције

Катализатор на бази металног карбена се везује за олефин уз [2+2] циклоадицију, уз грађење металног циклобутанског интермедијера. Након тога долази до реверзне [2+2] циклоадиције уз ослобађање етена. Метални алкилиден сада улази у још једну [2+2] циклоадицију са поновним грађењем металног циклобутанског интермедијера, али је сада на осталим угљениковим атомима везан остатак крајњег олефинског ланца. Уз још једну реверзну [2+2] циклоадицију ослобађа се тражени реакциони производ и затвара се каталитички круг, то јест метални карбен се ослобађа и улази у нову реакцију.



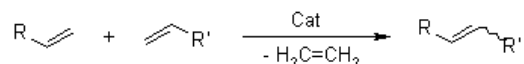
## 3.3 Класе реакција олефинске метатезе

### 3.3.1 Увод

Реакције олефинске метатезе се у општем случају могу поделити на 6 класа хемијских реакција:

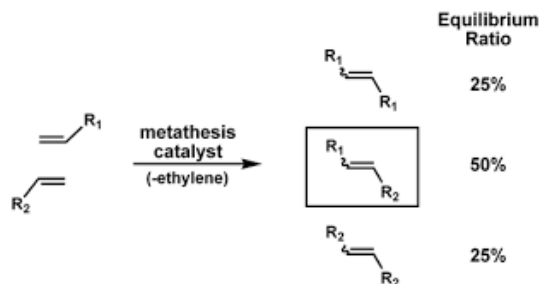
1. Реакције спајања и мешања два алкена (Cross metathesis) (CM)
2. Реакције у којима долази до отварања прстена (Ring-opening metathesis) (ROM)
3. Реакције у којима долази до отварања прстена уз полимеризацију алкена (Ring-opening metathesis polymerization) (ROMP)
4. Реакције у којима долази до затварања прстена (Ring-closing metathesis) (RCM)
5. Ацикличне диенске реакције (Acyclic diene metathesis) (ADMET)
6. Етенолиза

### 3.3.2 Реакције спајања и мешања два алкена (Cross metathesis) (CM)



Слика 3.5: Општи приказ реакције (CM)

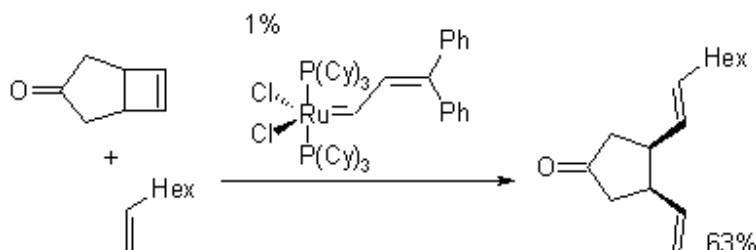
Ова реакција се заснива на трансалкилиденацији два терминална алкена уз ослобађање етена. Статистички у реакцији настаје 3 могућа пара геометријских изомера због хомокупловања и крос-купловања ( $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}$ ,  $\text{R}'-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'$  и  $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'$ ) што уз Е/З изомере даје укупно 6 једињења у реакционој смеси. Селективност ове реакције представља проблем за хемичаре сем у случајевима реакције два једињења са очигледним разликама у реактивности, у таквим случају долази до високе селективности ове реакције чак и уз висок принос.



Слика 3.6: Могући производи реакције (CM)

### 3.3.3 Реакције у којима долази до отварања прстена (Ring-opening metathesis) (ROM)

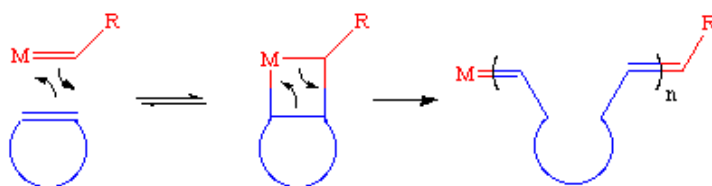
Овај засебан тип реакција није толико чест, већ се углавном своди на следећи тип реакција у којима долази до полимеризације тог алкена који настаје отварањем прстена.



Слика 3.7: Пример за тип реакције (ROM)

### 3.3.4 Реакције у којима долази до отварања прстена уз полимеризацију алкена (Ring-opening metathesis polymerization) (ROMP)

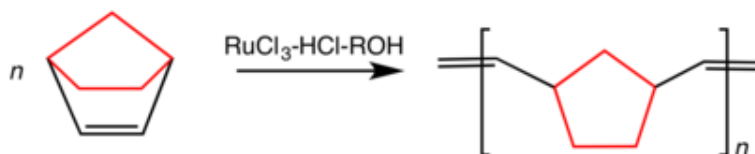
Као што је наведено у претходном типу реакција, у овом се додатно дешава полимеризација добијеног алкена. Механизам је сличан општем механизму реакције олефинске метатезе. Вучна сила за ову реакцију је управо ослобађање напона прстена из почетног једињења, због тога је други корак малтене иреверзибилан.



Слика 3.8: Општи механизам реакције (ROMP)

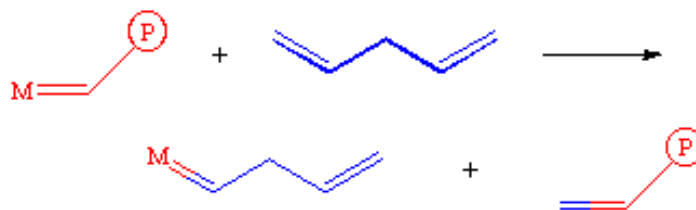
Олефини као што је циклохексен или бензен који имају мали или никакав напон прстен не могу бити синтетисани на овај начин зато што не постоји термодинамичка предност полимера наспрам мономера у реакцији. Са друге стране мономери као деривати норборнена изузетно су популарни и могу се синтетисати Diels-Alder-овом реакцијом и након тога искористити за синтезу полинорборнена.

Механизам ове полимеризације се заснива на ланчаном трансферу, који за предности



Слика 3.9: Полимеризација норборнена

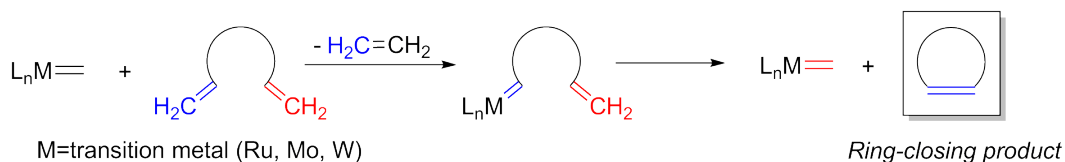
има то што не деактивира катализатор него он неометано изнова узима еквивалент мономера и пребацује га на коначни полимер, док са друге стране мана овог механизма може бити то што некада може доћи до реакције са више еквивалената диена и на тај начин долази до прекида у коначном полимеру тј. настаје смеша траженог и осталих споредних производа који су настали услед реакције са више еквивалената диена.



Слика 3.10: Полимеризациони део механизма реакције (ROMP)

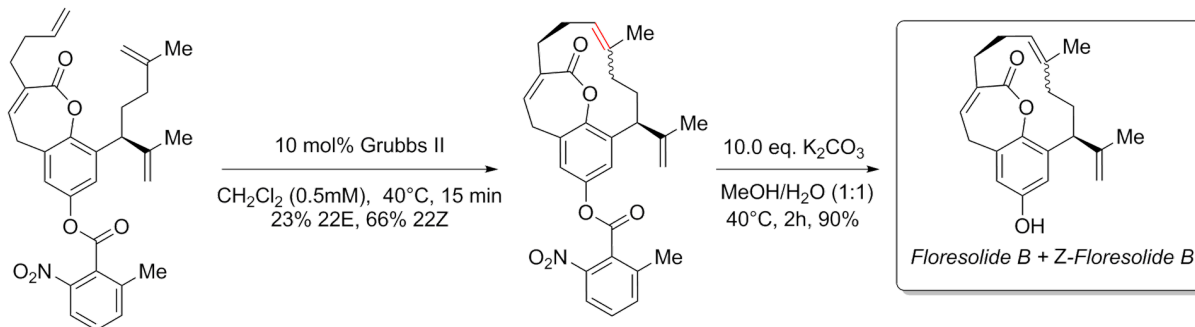
### 3.3.5 Реакције у којима долази до затварања прстена (Ring-closing metathesis) (RCM)

Ово је једна од најкориснијих реакција метатезе зато што се користи за синтезу многих незасићених прстена током интрамолекуларске реакције два терминална алкена, у којој настаје смеша изомера циклоалкена и гаса етилена. Вучне силе за ову реакцију су управо тај етилен и само затварање прстена које је фаворизовано. Примена ове реакције у синтези се може искористити на синтезу малих прстена од 5 до 7 угљеникових атома, али и при синтези макрохетероцикличних једињења са 45 до 90 угљеникових атома. Наравно предност имају прстени са 5, 6 и 12 угљеникових атома, зато што је у њима најмањи напон прстена односно најповољнији су за настанак.



Слика 3.11: Општи приказ реакције (RCM)

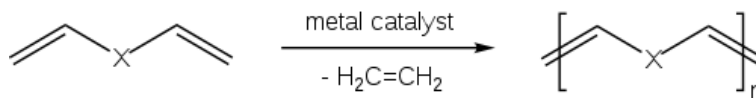
Један од примера примене ове реакције је у синтези молекула Флоресолид Б који показује цитотоксична својства, па је самим тим и потенцијални лек за рак. Овај молекул је први пут екстрахован из морске биљке Ascidiacea, али је наравно исплативија његова синтеза.



Слика 3.12: Синтеза молекула Флоресолид Б

### 3.3.6 Ацикличне диенске реакције (Acyclic diene metathesis) (ADMET)

Као што сам назив ове реакције каже, ово је специјални случај реакције олефинске метатезе у којој се терминални диени полимеризују до полиена.



Слика 3.13: Општи приказ реакције (ADMET)

Нова двострука веза може бити формирана у *cis*- или *trans*- конфигурацији, што зависи од односа и особина мономера и Грабсовог катализатора.

ADMET је тип степенастог раста конданзационе полимеризације што се разликује од ROMP, која је ланчана адициона реакција. Такође се разликују вучне силе ових реакција. Код прве реакције вучна сила је ослобађање гаса етилена, док је док друге отварање прстена, самим тим се губи напон прстена.

ADMET има велику примену на синтезу различитих полимера. Због много веће контроле реакције у односу на традиционалну радикалску полимеризацију, овај тип реакција има примену у синтези линеарних полиетилена, блокова кополимера на бази винилних мономера, као и хиралних полимера и полимера на бази аминокиселина. На овај начин се и због контроле услова реакција, а и стабилности Грабсовог катализатора синтетишу и нови супрамолекули.

### 3.3.7 Етенолиза

Етенолиза је реакција општег облика  $A=B + CH_2=CH_2 \rightarrow A=CH_2 + B=CH_2$  где је циљ увођење метиленске групе на крај неког алкена који желимо да искористимо у даљој синтези. Углавном се користи код синтезе симетричних ланаца алкена у индустрији горива (Shell) како би се обезбедио висок принос реакције, тј. добијање само једног коначног производа.

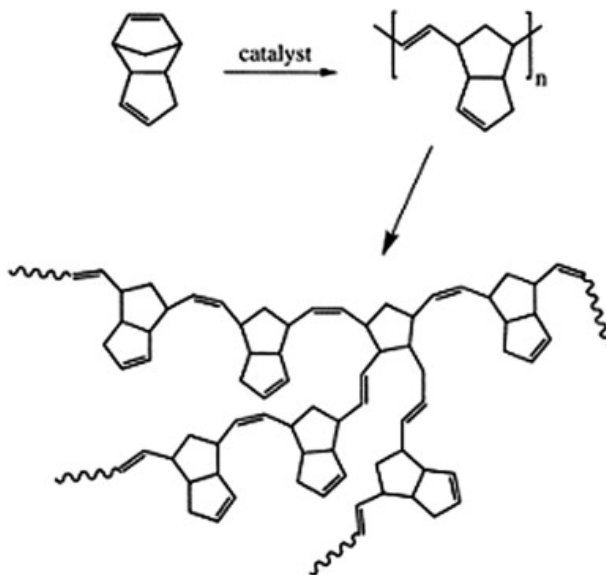
# Глава 4

## Примена

Као што је и досад било споменуто, реакција олефинске метатезе има различите примене од индустрије горива, лекова, миришљавих смола, па наравно и као битна реакција из арсенала органског синтетичара.

### 4.1 Синтеза полимера

Смоле на бази олефинских полимера се у последње време користе због своје велике чврстине, али и мале масе, што је додатни разлог за што једноставнију њихову синтезу.



Слика 4.1: Синтеза полидициклопентадиенска смола

Ова иста смола се због своје чврстине користи за попуњавање микрорууптура у свемирској индустрији. Материјали који граде трупове свемирских бродова садрже Грабсов



Слика 4.2: Полидидиклопентадиенска смола која зауставља метке од 9 мм

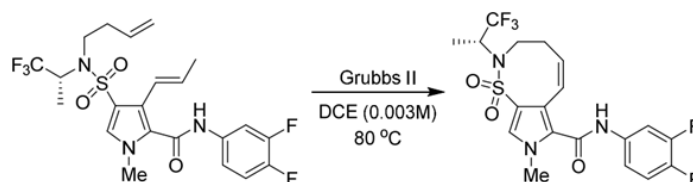
катализатор и капсуле са дидиклопентадиеном са којим може да дође до (ROMP) реакције. У случају руптуре отворе се капсуле које долазе у контакт са катализатором (што додатно говори о стабилности овог катализатора) и на тај начин долази до полимеризације и реакције која затвара рупу.

## 4.2 Синтеза лекова

### 4.2.1 Лек за Хепатитис Б

Хепатитис Б је заразна болест изазвана вирусом Хепатитиса Б. Према проценама СЗО трећина светске популације је инфицирана вирусом. Хепатитис Б се преноси када се заражена крв или телесна течност унесе у организам неимуне, тј. осетљиве особе, кроз оштећену кожу и слузокожу.

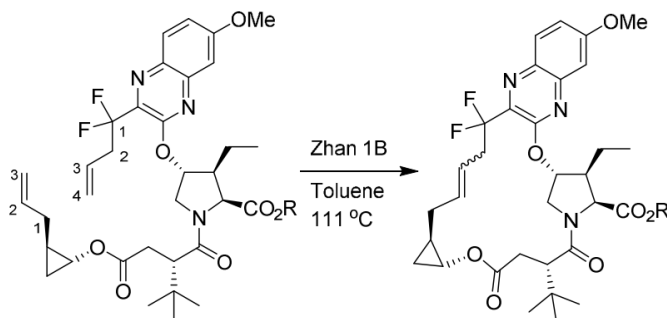
Лек за Хепатитис Б се базира на инхибицији ензима за репликацију. Синтеза једног од тих лекова (постоје лекови који нису вакцина), користи Грабсов катализатор у последњем кораку за затварање хетероцикличног осмочланог прстена.



Слика 4.3: Последњи корак синтезе инхибитора

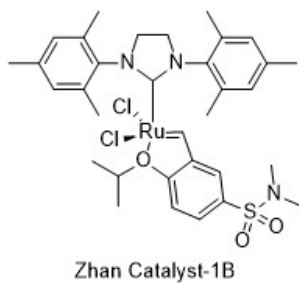
## 4.2.2 Voxilaprevir (Воксилапревир)

Voxilaprevir је један од делова лека Vosevi који је Америчка управа за храну и лекове (FDA) одобрила 2017. године као лек за Хепатитис Ц на бази NS3/4А протеазе која има кључну улогу у репликативном циклусу вируса. Он сецка полипротеин на 4 мања дела, која се на тај начин деактивирају и нема додатног дељења вируса, што спречава даље ширење вируса у телу домаћина. Овај ензим припада групи серинских протеаза, тј. то су ензими који пресецају пептидне везе протеина и у којима серин служи као нуклеофилна аминокиселина на активном месту ензима.



Слика 4.4: Синтеза Воксилапревира

Коришћени катализатор:

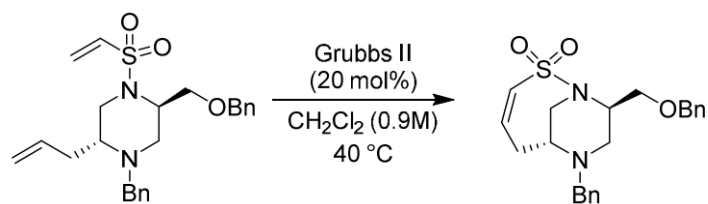


Слика 4.5: Катализатор

## 4.2.3 Инхибитор ХИВ протеазе

Као и претходни лек и овај се базира на инхибитору протеазе вируса. Овај лек је развио Мерк и базиран је на zasiћеном N-хетероцикличном фрагменту који је повезан са арилимидазолом помоћу амидне везе.

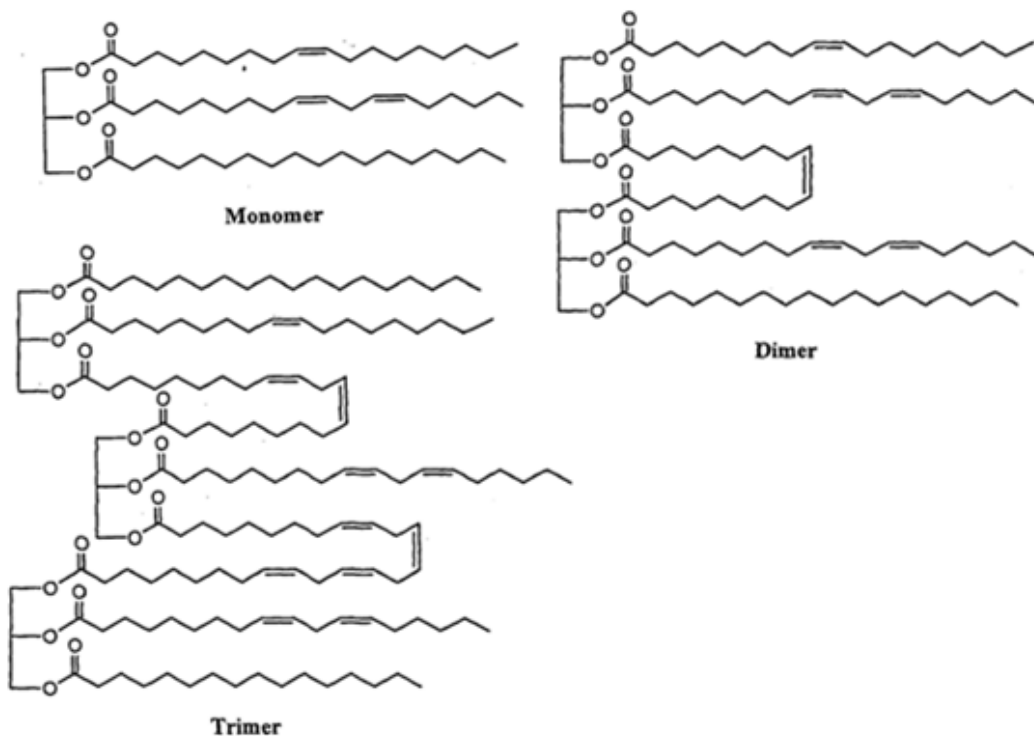




Слика 4.6: Синтеза инхибитора ХИВ протеазе

### 4.3 Патент за свеће

Грабс је успео да монетизује своје проналаске и поред тога што је освојио Нобелову награду из хемије. Он је искористио то што Американци воле миришљаве свеће и након тога покушао да патентира процедуру за синтезу нових "миришљавијих" свећа. Пошто се свеће праве од неполарног воска то јест полимера алкена са дугачким ланцима и поларних естара који су већима ароматичних мириса у природи, он је смислио као да направи поларније алкене како би се више ароме растворило у њему, па би самим тим та свећа била "миришљивија". На следећим сликама се тачно види како се полимеризује тај алкен уз помоћ Грабсових катализатора.



Слика 4.7: Мономер, димер и тример

## Глава 5

### Закључак

Битно је додатно нагласити значај ове реакције и Грабсових иновација, за развој академских и индустријских истраживања, ради додатних комерцијалних примена. Знајући да је Грабс пре само 20 година добио Нобелову награду за ово, развој овог поља хемије је фасцинантан од синтезе полимера, адитива за горива, феромона инсеката, хербицида, лекова, до развоја органометалних једињења коришћених за катализаторе у органским реакцијама и додатног напретка гране зелене хемије.

# Глава 6

## Литература

1. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Organic chemistry; Oxford University Press: Oxford, 2001.
2. Hughes, D., Wheeler, P., Ene, D. (2017). Olefin Metathesis in Drug Discovery and Development—Examples from Recent Patent Literature. *Organic Process Research Development*, 21(12), 1938–1962.
3. Astruc, D. (2005). The metathesis reactions: from a historical perspective to recent developments. *New Journal of Chemistry*, 29(1), 42.
4. Grubbs, Robert H. (2003). *Handbook of Metathesis* (1st ed.). Weinheim: Wiley-VCH.
5. Nguyen, S. T., Johnson, L. K., Grubbs, R. H., Ziller, J. W. (1992). Ring-opening metathesis polymerization (ROMP) of norbornene by a Group VIII carbene complex in protic media. *Journal of the American Chemical Society*, 114(10), 3974–3975.
6. R.R. Schrock (1986). "High-oxidation-state molybdenum and tungsten alkylidene complexes". *Accounts of Chemical Research*. 19 (11): 342–348
7. Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* 1998, 54, 4413.
8. Schuster, M., Blechert, S. (1997). Olefin Metathesis in Organic Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 36(19), 2036–2056.
9. N. Calderon, H.Y. Chen, and K.W. Scott, *Tetrahedron Lett.*, 3327 (1967). (b) N. Calderon, E.A. Ofstead, J.P. Ward, W.A. Judy, and K.W. Scott, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 4133 (1968). (c) J.C. Mol, J.A. Moulijn, and C. Boelhouwer, *Chem. Commun.*, 633 (1968). (d) N. Calderon, *Acc. Chem. Res.* 5, 127 (1972).
10. Ger. Pat. 1 072 811 (1960) to H.S. Eleuterio, *Chem. Abstr.*, 55 (1961) 16005; U.S. Pat. 3 074 918 (1963) to H.S. Eleuterio. (b) H.S. Eleuterio, *J. Mol. Catal.*, 65, 55 (1991) and references therein. (c) R.L. Banks and G.C. Bailey, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, 3, 170 (1964).
11. Candle and candle wax containing metathesis and metathesis-like products- US60/642,600, filed January 10, 2005; and to US60/690,122, filed June 13, 2005.