

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Développement d'une méthode d'alkylation pour la préparation de ligands carbènes *N*-hétérocycliques C₁-symétriques et synthèse de nouveaux catalyseurs pour la métathèse d'oléfines.

Par

Jolaine Savoie

Département de Chimie

Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.) en chimie

Décembre 2008

©Jolaine Savoie, décembre 2008



Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

Développement d'une méthode d'alkylation pour la préparation de ligands carbènes *N*-hétérocycliques C₁-symétriques et synthèse de nouveaux catalyseurs pour la métathèse d'oléfines.

Présenté par

Jolaine Savoie

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Pr. André Charette

Président-rapporteur

Pr. Shawn K. Collins

Directeur de recherche

Pr. Richard Giasson

Membre du jury

Résumé

Les travaux de synthèse de nouveaux catalyseurs chiraux de métathèse d'oléfines sont exposés dans ce mémoire. La nouvelle génération de catalyseurs est constituée de ligands de type carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) chiraux, monodentates et C₁-symétriques. La préparation de ligands NHC substitués par un groupement *N*-alkyle est aussi décrite dans ce mémoire. Afin d'obtenir ces nouveaux ligands *N*-alkyl-NHC, une méthode d'alkylation a été développée et, est entièrement rapportée dans ce mémoire. Ces nouveaux ligands NHC ont été utilisés pour former des catalyseurs chiraux pour permettre la métathèse asymétrique d'oléfines. Différentes propriétés physico-chimiques de ces nouveaux catalyseurs, dont la stabilité thermique en solution et la vitesse de rotation du lien Ru-NHC, ont été mesurées à l'aide d'expériences RMN adéquates. La capacité d'induction de chiralité de ces catalyseurs a été évaluée en employant une réaction de désymétrisation de triènes méso. La réactivité de nos catalyseurs a également été évaluée dans différentes réactions de fermeture de cycle par métathèse. Les résultats d'énantiosélectivités et de réactivité ont été comparés à d'autres catalyseurs rapportés dans la littérature.

Mots clés: carbène *N*-hétérocyclique (NHC), alkylation, catalyse asymétrique, métathèse d'oléfine par fermeture de cycle (RCM).

Summary

The synthesis of new chiral olefin metathesis catalyst is described in this thesis. The new generation of catalysts bear a C_1 -symmetric, monodentate and chiral *N*-heterocyclic carbene (NHC) ligand. The preparation of these *N*-alkyl NHC ligands and the related catalysts is described in this thesis. To access the new *N*-alkyl NHC ligands, a new alkylation procedure was developed and is described herein. Two appropriate NMR experiments were carried out to establish the catalyst's stability in solution. Also, 2D NMR analysis was used to investigate the rate of the rotation of the NHC-Ru bond. The efficiency of these catalysts to induce chirality in asymmetric processes was evaluated in the desymetrisation of meso trienes in various ring-closing metatheses and compared to other catalysts previously reported in the literature. The reactivity of our catalysts was also evaluated and compared with catalysts reported in literature.

Key words: *N*-heterocyclic ligands (NHC), alkylation, cyclic amins, asymmetric catalyst, asymmetric ring-closing metathesis (RCM).

Remerciements

Je tiens à remercier mon directeur de recherche, Shawn K. Collins, pour m'avoir donné l'opportunité de travailler au sein de son groupe de recherche. De plus, il m'a fourni un sujet de recherche rempli de défis, ce qui m'a permis de me surpasser et d'acquérir une multitude de nouvelles connaissances.

Je remercie mes confrères et consœurs de laboratoire qui ont su m'appuyer et me conseiller tout au long de mes deux années de maîtrise: merci à Julie Côté, Yassir El-Azizi, Alain Granbois et Brice Stenne.

Merci à l'équipe de RMN et de spectrométrie de masse pour l'aide qu'ils m'ont apporté avec les appareils et les analyses des spectres. Un merci tout spécial à Sylvie Bilodeau pour la caractérisation des catalyseurs sur le RMN à 700 MHz.

Un gros merci, sans votre aide la tâche aurait été beaucoup plus ardue!

Merci à mes amis pour les soupers du jeudi soir. Votre présence et vos encouragements m'ont souvent aidée à garder espoir en la chimie!

Merci à ma famille qui a toujours été là, tout au long de ces dix-neuf dernières années d'études. C'est maintenant terminé!!!

Finalement, un merci encore plus spécial à Maxime, qui m'a encouragée, aimée, mais surtout supportée pendant deux ans. Il m'a attendu durant les deux dernières années et maintenant il m'accompagne, encore une fois, pour mon prochain défi. Merci de croire en moi!

« C'est une erreur capitale que de bâtir des théories tant qu'on n'a pas de données. Insensiblement, on se met à torturer les faits pour les faire cadrer avec les théories, au lieu d'adapter les théories aux faits. » Sir Arthur Conan Doyle

Table des matières

	page
Liste des abréviations	VIII
Liste des figures	IX
Liste des schémas	XI
Liste des tableaux	XIII
Chapitre I: Introduction	1
1.1 Introduction	1
1.1.1 Introduction sur la métathèse d'oléfines	1
1.1.2 Introduction à la métathèse asymétrique: catalyseurs à base de ruthénium développés par le groupe de Grubbs et le groupe de Hoveyda	4
1.1.3 Première génération de catalyseurs au ruthénium synthétisés par le groupe Collins: analyse de la réactivité et de la sélectivité	10
1.1.4 Deuxième génération de catalyseurs au ruthénium synthétisés par le groupe Collins: analyse de la sélectivité	19
1.1.5 Formation de carbènes via l'utilisation d'un aminaal de pentafluorobenzène	23
1.2 Objectifs du projet	25
Chapitre II: Synthèse de la troisième génération de catalyseurs au ruthénium par le groupe Collins	
2.1 Synthèse de ligands <i>N</i> -alkyl- <i>N</i> -hétérocycliques	28
2.1.1 Analyse rétrosynthétique	28
2.1.2 Synthèse de la diamine chirale	29

2.1.3	Synthèse de différents ligands NHC via une alkylation et une amination réductive d'un aminal de pentafluorophényle	31
2.2	Synthèse de catalyseurs au ruthénium possédant un ligand <i>N</i> -hétérocyclique C ₁ -symétrique	36
2.2.1	Synthèse de ligands NHC via la réaction d'amination réductive d'un aminal	36
2.2.2	Développement d'une réaction d'alkylation d'un aminal stériquement encombré et formation de nouveaux catalyseurs	41
2.2.3	Analyse de la stabilité, de la réactivité et de la sélectivité des nouveaux catalyseurs de métathèse	51
Chapitre III: Travaux futurs		
3.1	Travaux futurs	63
3.1.1	Préparation d'un nouveau catalyseur bidentate à partir d'un ligand <i>N</i> -hétérocyclique C ₁ -symétrique et modification électronique du groupement <i>N</i> -benzyle.	63
3.1.2	Modification de la synthèse de la diamine chirale de départ	65
Chapitre IV: Conclusion générale		67
Chapitre V: Partie expérimentale		69
Annexe—I: Protocoles expérimentaux		72
Annexe—II: Spectres RMN		93

Liste des abréviations

°	Degré
Ar	Aryle
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
C	Celsius
cat.	Catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
conv.	Conversion
CPG	Chromatographie en Phase Gazeuse
DCM	Dichlorométhane
dba	Dibenzylidèneacétone
DMAP	4-(Diméthylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
<i>ee</i>	Excès énantiomérique
éq.	Équivalent
EXSY	EXchange Spectroscopy
FID	Détecteur à ionisation de flamme
g	Gramme
GEA	Groupement électro-attracteur
GED	Groupement électro-donneur
h	Heure
H	Proton
HMDS	Hexaméthylidisilazane
HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution
min.	Minute
nd.	Non déterminé
HMPA	Hexaméthyl-phosphoramine
nOe	Nuclear Overhauser Effect
Prep-CCM	Chromatographie préparative sur couche mince
RMN	Résonance magnétique nucléaire
THF	Tétrahydrofuranne

Liste des figures

Chapitre I

Figure 1:	Structure d'un inhibiteur de la protéase du virus de l'hépatite C, BILN 2061	3
Figure 2:	Catalyseurs de Grubbs commerciaux	4
Figure 3:	Catalyseurs chiraux développés par le groupe de Grubbs	5
Figure 4:	Provenance de la chiralité dans le catalyseur 6 : l'effet de relais du ligand C ₂ -symétrique	6
Figure 5:	Catalyseurs chiraux développés par le groupe de Hoveyda	7
Figure 6:	Chiralité axiale, hélicoïdale et planaire	10
Figure 7:	Modifications du ligand NHC proposées par le groupe Collins	11
Figure 8:	Catalyseur de bisphosphine 21 préparé par Chen et ses collègues	12
Figure 9:	Mécanisme postulé pour une réaction de métathèse d'oléfines par fermeture de cycle en utilisant un triène méso et un catalyseur portant un ligand NHC C ₁ -symétrique	14
Figure 10	Courbe de réactivité comparant le catalyseur 20 et le catalyseur de Grubbs 6 dans une réaction de désymétrisation du triène 9	17
Figure 11:	Rotation possible du lien NHC-Ru	19

Chapitre II

Figure 12:	Analyse rétrosynthétique du catalyseur I	29
Figure 13:	Analyse rétrosynthétique du catalyseur I en employant l'aminal O ou O'	37
Figure 14:	Représentation tridimensionnelle de l'aminal 61 obtenue avec Chem 3D Ultra	42

Figure 15:	Mécanisme proposé pour la formation du produit secondaire <i>N</i> -méthyle 23	44
Figure 16:	Représentation tridimensionnelle de l'aminal 75 , portant un groupement <i>N</i> -alkyle substitué à la position α	46
Figure 17:	Expérience bidimensionnelle EXSY	54
Figure 18:	Courbe de réactivité des différents catalyseurs pour une réaction de désymétrisation du triène méso 9	56
Figure 19:	Mécanisme de la réaction de désymétrisation avec modèle «side-binding»	60
Figure 20:	Comparaison des modèles «side-binding» et «bottom-binding» pour la désymétrisation du triène 9	61
Chapitre III		
Figure 21:	Formation d'un nouveau catalyseur 83 à partir d'un aminal C ₁ -symétrique bidentate 84	64
Figure 22:	Formation des nouveaux catalyseurs CC à partir d'un aminal C ₁ -symétrique monodentate DD	65
Figure 23:	Source d'amine chirale pour la formation de catalyseurs chiraux de métathèse d'oléfines	66

Liste des schémas

Chapitre I

Schéma 1:	Macrocyclisation du composé 1 via une RCM	3
Schéma 2:	Formation du catalyseur préparé par le groupe de Grubbs	5
Schéma 3:	Désymétrisation du triène 9 par métathèse de fermeture de cycle en utilisant le catalyseur 6	7
Schéma 4:	Formation du catalyseur 12 à partir du précurseur de carbène 13	8
Schéma 5:	Réaction de désymétrisation du triène 15	9
Schéma 6:	Réaction en tandem d'ouverture de cycle et de métathèse croisée du dérivé norbornène 17	9
Schéma 7:	Synthèse du sel d'imidazolidium 19	15
Schéma 8:	Formation du catalyseur 20	16
Schéma 9:	Synthèse optimisée des ligands NHC	20
Schéma 10:	Deux nouveaux catalyseurs synthétisés; modification du groupement <i>N</i> -aryle	21
Schéma 11:	Condensation de la diamine 42 sur le pentafluorobenzaldéhyde	23
Schéma 12:	Préparation d'un catalyseur de métathèse portant un ligand NHC C ₁ -symétrique à partir d'un aminal de pentafluorophényle	25
Schéma 13:	Réaction de macrocyclisation avec le catalyseur 20 pour obtenir le squelette carboné de la longithorone C	26

Chapitre II

Schéma 14:	Condensation de la (<i>S</i>)- α -méthylbenzylamine sur le glyoxal pour fournir la diimine 52	29
------------	---	----

Schéma 15: Formation de la diamine 53 à la suite d'une réaction d'attaque du chlorure de <i>tert</i> -butylmagnésium sur la diimine 52	30
Schéma 16: Formation de la diamine chirale 22 par l'hydrogénolyse de la diamine 53	31
Schéma 17: Formation de l'aminol de pentafluorophényle 55 à partir d'une réaction de couplage de Buchwald-Hartwig suivi d'une réaction de condensation	32
Schéma 18: Alkylation de l'aminol de pentafluorophényle en utilisant diverses bases, divers solvants à différentes températures	35
Schéma 19: Amination réductive de l'aminol de pentafluorophényle 55 avec divers cétones et aldéhydes	36
Schéma 20: Formation des aminols 61 et 62 à partir d'un couplage de Buchwald-Hartwig suivi d'une réaction de condensation	38
Schéma 21: Formation de quatre nouveaux ligands NHC à partir d'une réaction d'amination réductive suivie d'une oxydation	40
Schéma 22: Développement d'une réaction d'alkylation: premières conditions utilisées	42
Schéma 23: Réaction d'alkylation de l'aminol 61 dans différents solvants	43
Schéma 24: Alkylation de l'aminol de pentafluorophényle 55 avec les conditions d'alkylation optimisées	47
Schéma 25: Conditions de réaction pour la formation des nouveaux catalyseurs	49

Liste des tableaux

Chapitre I

Tableau 1:	Comparaison des <i>ee</i> pour une réaction de désymétrisation avec le catalyseur 6 et le catalyseur 20	18
Tableau 2:	Résultats d'excès énantiomériques des deux nouveaux catalyseurs 40 et 41 pour la formation des cycles à 5 (10), 6 (24) et 7 (25) chaînons	22
Tableau 3:	Influence de l'encombrement stérique à la position <i>ortho</i> du groupement <i>N</i> -aryle sur la formation des carbènes <i>N</i> -hétérocycliques	24

Chapitre II

Tableau 4:	Alkylation de l'aminal de pentafluorophényle 55 avec des alkylures de lithium comme base	34
Tableau 5:	Temps de chauffage requis et rendement obtenu pour chaque aminal	45
Tableau 6:	Oxydation des <i>N</i> -alkylaminals	47
Tableau 7:	Formation des nouveaux catalyseurs de Ru chiraux	50
Tableau 8:	Stabilité de catalyseurs de ruthénium portant différents ligands NHC <i>N</i> -alkylés	52
Tableau 9:	Désymétrisation par métathèse avec différents catalyseurs pour la formation du cycle à 5 chaînons	57
Tableau 10:	Désymétrisation par métathèse avec différents catalyseurs pour la formation du cycle à 6 chaînons	58
Tableau 11:	Désymétrisation par métathèse avec différents catalyseurs pour la formation du cycle à 7 chaînons	59

Chapitre I – Introduction

1.1. Introduction

1.1.1 Introduction sur la métathèse d'oléfines

Voilà déjà quelques années que la réaction de métathèse d'oléfines a fait une entrée impressionnante dans le monde des nouvelles réactions chimiques.^{1,2} Depuis les vingt dernières années, cette réaction a été couramment utilisée dans le domaine de la chimie des polymères, notamment dans des réactions de polymérisation par métathèse d'ouverture de cycle (ROMP) ou par métathèse de diènes acycliques (ADMET).³ En synthèse de produits naturels, la réaction de métathèse de fermeture de cycle (RCM)⁴ est devenue une technique très utile pour former des cycles de différentes tailles. L'impact de cette transformation est tel que le Prix Nobel de chimie en 2005 a été remis à Chauvin, Grubbs et Schrock pour leur contribution à ce domaine de recherche.⁵

¹ Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*: Wiley-VCH: Weinheim, 2003.

² Pour une revue de la littérature sur la métathèse, voir:
(a) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413;
(b) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 371;
(c) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, 7117;
(d) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc.Chem. Res.* **2001**, *34*, 18;
(e) Ivin, K. J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1998**, *133*, 1;
(f) Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760.

³ Pour une revue de la littérature sur l'utilisation de la métathèse en synthèse de polymères, voir:
Buchmeiser, M. R. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1565.

⁴ Pour une revue de la littérature sur l'utilisation de la métathèse en synthèse organique, voir:
(a) Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012;
(b) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490.

⁵ (a) Chauvin, Y. *Olefin metathesis: The early days*, discours de réception du prix Nobel, décembre **2005**;
(b) Grubbs, R. H. *Olefin metathesis catalysts for the preparation of molecules and materials*, discours de réception du prix Nobel, décembre **2005**;
(c) Schrock R. R. Multiple metal-carbon bonds for catalytic metathesis reaction, discours de réception du prix Nobel, décembre **2005**.

La réaction de fermeture de cycle par métathèse est une réaction importante en synthèse organique parce qu'elle permet de former un lien double carbone-carbone dans des conditions très douces, telles une température peu élevée et un pH neutre. La réaction de métathèse comporte plusieurs autres avantages dont une bonne chimiosélectivité et la tolérance de nombreux groupements fonctionnels sur la molécule. Au cours des dernières années, plusieurs catalyseurs de métathèse ont été conçus afin d'en obtenir un qui serait universel. Il existe deux classes de catalyseurs. La première classe se différencie de l'autre par la stabilité des complexes et par le fait qu'ils peuvent être isolés. Ils sont dits des: «catalyseurs définis».^{6,7,8} Cette classe se divise en deux sous-classes, soit les catalyseurs à base de molybdène et les catalyseurs de ruthénium. Malgré leur grande réactivité, les catalyseurs à base de molybdène sont peu utilisés, car ils ne tolèrent pas l'oxygène ni l'humidité et surtout parce qu'ils ne sont pas compatibles avec plusieurs types de groupements fonctionnels.⁹ C'est pourquoi les catalyseurs à base de ruthénium sont plus populaires. Cette dernière classe de catalyseurs et leur utilisation en métathèse asymétrique seront le sujet des chapitres qui suivent.

Comme décrit ci-haut, la métathèse de fermeture de cycle comporte plusieurs avantages. Cependant, elle a été peu utilisée dans un contexte industriel puisque l'utilisation d'une grande quantité de catalyseur peut entraîner une très forte augmentation des coûts de production. Néanmoins, depuis quelques années, elle a fait son apparition dans les laboratoires d'instituts pharmaceutiques.

⁶ Tebbe, F. N.; Parrshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611.

⁷ Murdzek, J. S.; Schrock, R. R. *Organometallics* **1987**, *6*, 1373.

⁸ Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.

⁹ (a) La, D. S.; Alexander, J. B.; Cafalo, D. R.; Graf, D. D.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9720;

(b) Gillingham, D. G.; Van Veldhuizen, J. J.; Kataoka, O.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Hoveyda, H. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 8.

Par exemple, l'utilisation de la RCM a permis la synthèse du composé BILN 2061 (Figure 1), un agent bloquant la réplication cellulaire du virus de l'hépatite C.¹⁰

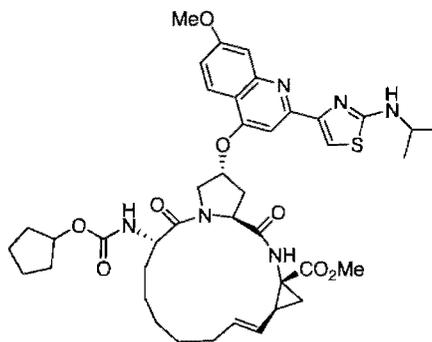


Figure 1. Structure d'un inhibiteur de la protéase du virus de l'hépatite C, BILN 2061

Afin d'effectuer les tests de stabilité et les premiers tests cliniques, la synthèse de cette imposante molécule macrocyclique peptidomimétique a été effectuée sur une échelle de plusieurs kilogrammes. L'étape clé permettant l'obtention du macrocycle à 15 chaînons a été réalisée via une RCM (Schéma 1). La macrocyclisation a été effectuée en plaçant le diène **1** en présence du catalyseur de Grubbs-Hoveyda de première génération **2**. Le macrocycle **3** a été obtenu dans un rendement de 87%.

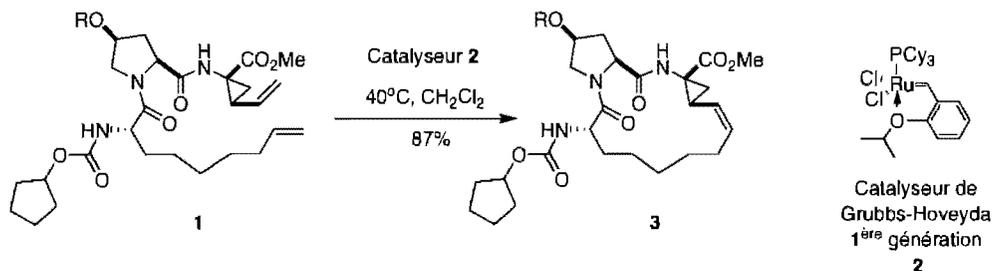


Schéma 1. Macrocyclisation du composé **1** via une RCM

¹⁰ (a) Frutos, R. P. *Synthesis* **2006**, *15*, 2563;
 (b) Yee, N. K.; Farina, V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 713;
 (c) Beaulieu, P. L.; Gillard, J.; Bailey, M. D.; Boucher, C.; Duceppe, J.-S.; Simoneau, B.; Wang, X.-J.; Zhang, L.; Grozinger, K.; Houpis, I.; Farina, V.; Heimroth, H.; Kruger, T.; Schnaubelt, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5869.

1.1.2 Introduction à la métathèse asymétrique: catalyseurs à base de ruthénium développés par le groupe de Grubbs et le groupe de Hoveyda

Plusieurs catalyseurs de métathèse d'oléfines non chiraux sont disponibles commercialement. Le catalyseur le plus couramment utilisé est sans nul doute le catalyseur de Grubbs de première génération **4** (Figure 2). Suite aux recherches effectuées sur le sujet, une large gamme de catalyseurs de métathèse d'oléfines chiraux a vu le jour. Il est maintenant possible d'effectuer des réactions de métathèse de façon asymétrique tout en conservant les avantages que cette transformation possède.^{1,11} Toutefois, peu de catalyseurs chiraux sont disponibles commercialement, mais il est possible de se procurer les ligands NHC précurseurs pour former ceux-ci. Il existe principalement deux grandes catégories de catalyseurs chiraux à base de ruthénium et ce chapitre est en partie consacré à une brève description des catalyseurs chiraux présents dans la littérature.

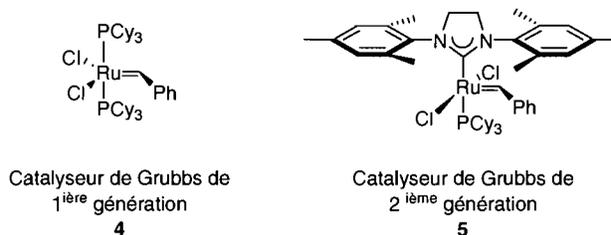


Figure 2. Catalyseurs de Grubbs commerciaux

¹¹ (a) A. H. Hoveyda, dans *Organic Synthesis Highlights V*: Schmalz H.-G. et Wirth T., Eds, VCH-Wiley: Weinheim, 2003, p. 210;
 (b) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592;
 (c) Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 945.

La première catégorie de catalyseurs au ruthénium a été développée par le groupe de Grubbs (Figure 3).^{12,13,14} Cette fois-ci, le ligand lié au ruthénium est un carbène monodentate *N*-hétérocyclique C₂-symétrique. La synthèse de ligands NHC développée par le groupe de Grubbs est efficace. En effet, seules trois étapes ont été nécessaires pour obtenir les différents ligands de type NHC dans des rendements variant entre 24 et 65%.

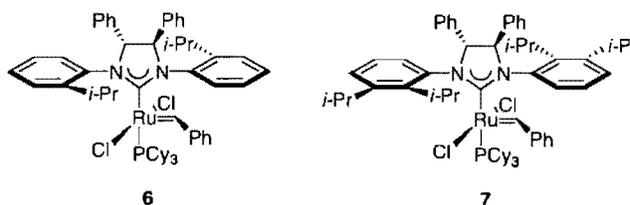


Figure 3. Catalyseurs chiraux développés par le groupe de Grubbs

La synthèse des ligands NHC a permis la création d'un large éventail de catalyseurs dans un court intervalle de temps. La formation du carbène *N*-hétérocyclique et la formation du complexe de ruthénium ont été réalisées au sein du même milieu réactionnel (Schéma 2). Le sel d'imidazolidinium **8** a été placé en présence de l'hexafluoro-*tert*-butoxyde de potassium et du catalyseur de Grubbs de première génération **4** pour fournir le catalyseur **6** avec un rendement variant entre 32 et 75%.

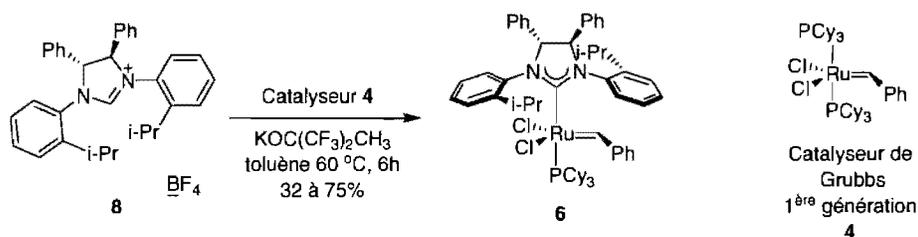


Schéma 2. Formation du catalyseur préparé par le groupe de Grubbs

¹² Seiders, T. J.; Ward, D. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225.

¹³ Funk, T. W.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1840.

¹⁴ Berlin, J. M.; Goldberg, S. D.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7591.

La chiralité du catalyseur **6** provient de la présence des deux groupements phényles sur le squelette du ligand NHC. Ceux-ci transfèrent l'information chirale aux groupements aryles sous-jacents (Figure 4). Normalement, les groupements aryles sont dans le même plan que le motif benzylidène présent sur l'atome de ruthénium. Or, la présence des deux phényles sur le squelette du NHC cause une rotation des groupements aryles d'environ 15° . Cette rotation entraîne une proximité entre le proton H_1 sur le groupement aryle et le motif benzylidène (Figure 4). Ce type de transfert d'information chirale est appelé un relais chirale.

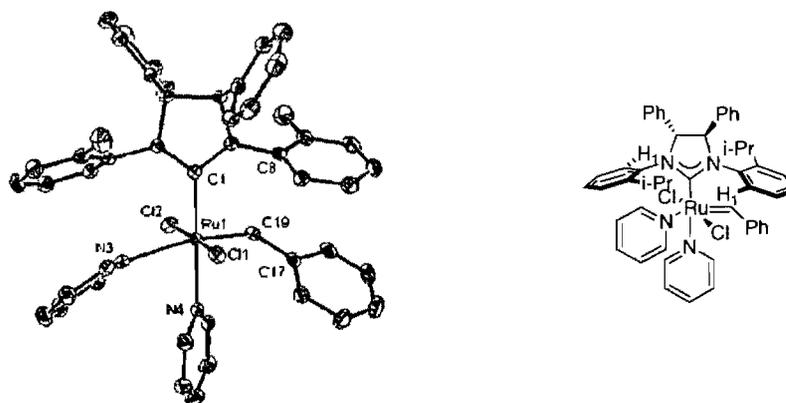


Figure 4. Provenance de la chiralité dans le catalyseur **6**: l'effet de relais du ligand C_2 -symétrique

L'encombrement stérique autour du benzylidène influence grandement la réactivité et surtout la sélectivité du catalyseur.¹² Typiquement, les catalyseurs développés par le groupe de Grubbs sont utilisés dans des réactions de désymétrisation par métathèse de fermeture de cycle (RCM). Par exemple, le triène méso **9** (Schéma 3) est cyclisé en utilisant 2 mol% du catalyseur **6** dans le dichlorométhane à 40°C pendant 2 heures. Ce type de catalyseur offre de bonnes conversions. Toutefois, l'ajout d'iodure de sodium est indispensable afin d'atteindre de bons excès énantiomériques. Grubbs et ses collègues ont démontré un lien direct entre la grosseur de l'halogène de NaX ($X=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) et l'excès énantiomérique. Cependant, le rôle exact de l'halogène n'est pas encore connu.¹³

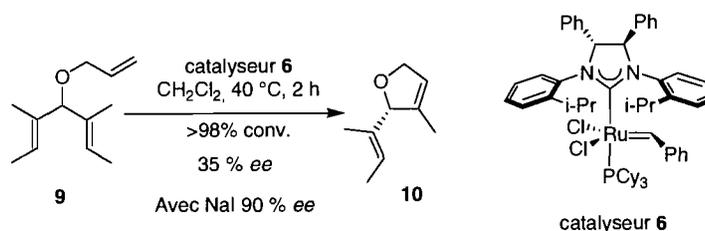


Schéma 3. Désymétrisation du triène 9 par métathèse de fermeture de cycle en utilisant le catalyseur 6

Les catalyseurs développés par le groupe de Hoveyda (Figure 5) constituent la deuxième catégorie de catalyseurs chiraux à base de ruthénium.^{15,16} Le ligand lié au ruthénium est décrit comme un carbène *N*-hétérocyclique (NHC) C_1 -symétrique bidentate. Il est en effet relié au ruthénium via deux liens de coordination C-Ru et O-Ru.

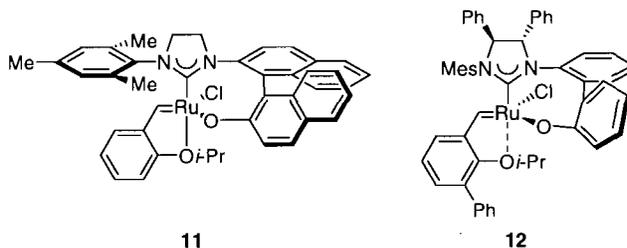


Figure 5. Catalyseurs chiraux développés par le groupe de Hoveyda

La préparation de ces catalyseurs a demandé l'élaboration de synthèses efficaces des ligands employés.^{15,16} Le catalyseur 11 a été généré à partir d'un ligand NHC provenant d'une amine de type NOBIN qui a été inspiré d'un protocole de la littérature.¹⁷ Cette amine a été synthétisée en sept étapes à partir d'un composé disponible commercialement. La synthèse du deuxième ligand, qui est un composant du catalyseur 12 a été plus rapide.

¹⁵ Van Veldhuizen, J. J.; Campbell, J. E.; Giudici, R. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6877.

¹⁶ Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954.

¹⁷ Ito, Y.; Miyake, T.; Hatano, S.; Shima, R.; Ohara, T.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11880.

Elle comprend seulement cinq étapes, mais le rendement global observé est beaucoup plus faible (29%) par rapport à celui observé pour la préparation du catalyseur **11** (81%). Les catalyseurs du groupe de Hoveyda ont été obtenus suite à une réaction de transmétallation (Schéma 4). Dans un premier temps, le complexe d'argent est généré à partir d'oxyde d'argent (Ag_2O), puis il est isolé et caractérisé.¹⁵ Par la suite, il est placé en présence du complexe de ruthénium **4** pour former le catalyseur désiré avec un rendement variant entre 50 et 65%. La chiralité de ces catalyseurs est générée par l'atropisomérisation engendrée par les groupements biphényles ou binaphtyles chiraux.¹⁸

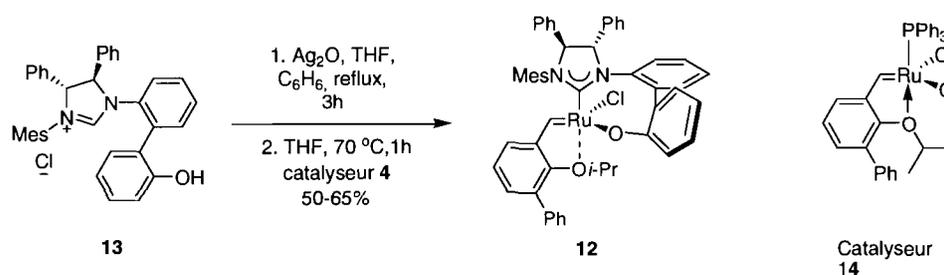


Schéma 4. Formation du catalyseur **12** à partir du précurseur de carbène **13**

Généralement, la réactivité de ces catalyseurs n'est pas très élevée. Par exemple, la cyclisation du triène **15** n'a conduit qu'à moins de 5 % de conversion du produit **16**.¹⁹ Le groupe de Hoveyda a expliqué ces résultats par une contrainte géométrique présente dans la cavité de liaison du complexe ruthénium **11**.

¹⁸ (a) Collet, A.; Crassous, J.; Dutasta, J.-P.; Guy, L. *Molécule chirales stéréochimie et propriétés*; EDP sciences/CNRS éditions: Paris, **2006**;
 (b) Rabiller, C.; Martin, G. *Stéréochimie et chiralité en chimie organique*; De Boeck Université: Paris, **1999**.

¹⁹ Veldhuisen, J. J.; Gillingham, D. G.; Gakber, S. B.; Kataoka, O.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502.

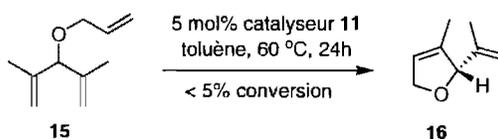


Schéma 5. Réaction de désymétrisation du triène 15

Par contre, ce type de catalyseur est excellent pour effectuer une réaction en tandem d'ouverture de cycle et de métathèse croisée (ROMP/CM). Par exemple, l'ouverture de cycle du dérivé norbornène **17** est obtenue en utilisant 5 mol % de catalyseur **12**, en présence de 5 équivalents de styrène, pour donner le cyclopentane fonctionnalisé **18** avec une conversion plus grande que 98% et un excès énantiomérique de 98% (Schéma 6).¹⁵

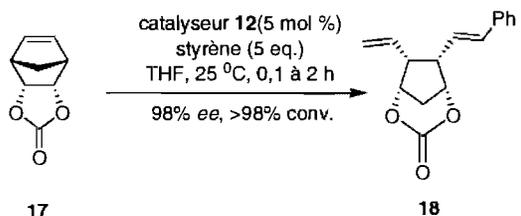


Schéma 6. Réaction en tandem d'ouverture de cycle et de métathèse croisée du dérivé norbornène 17

En résumé, les deux catégories de catalyseurs discutées dans cette section possèdent des limitations. Tout d'abord, les catalyseurs du groupe de Hoveyda sont de façon générale moins réactifs que les catalyseurs du groupe de Grubbs pour les réactions de désymétrisation par métathèse de fermeture de cycle (RCM). Toutefois, l'emploi des catalyseurs du groupe de Grubbs nécessite l'ajout d'un halogénure de sodium afin d'accroître les excès énantiomériques.

1.1.3 Première génération de catalyseurs au ruthénium synthétisés par le groupe Collins: analyse de la réactivité et de la sélectivité

Les intérêts de recherche du laboratoire du Pr. Shawn K. Collins sont concentrés sur la synthèse de molécules comptant un élément de chiralité, soit axiale, hélicoïdale ou planaire (Figure 6). Pour ce faire, la réaction de métathèse asymétrique par fermeture de cycle a été envisagée comme l'étape clé. Cependant, les catalyseurs chiraux employés ont démontré une réactivité médiocre et des énantiosélectivités négligeables. Il était donc nécessaire de développer une nouvelle génération de catalyseurs chiraux plus réactifs et plus sélectifs. Ce chapitre sera divisé en deux parties, soit le design et la synthèse de nouveaux catalyseurs C_1 -symétriques ainsi que l'analyse de la réactivité et de la sélectivité de ceux-ci.

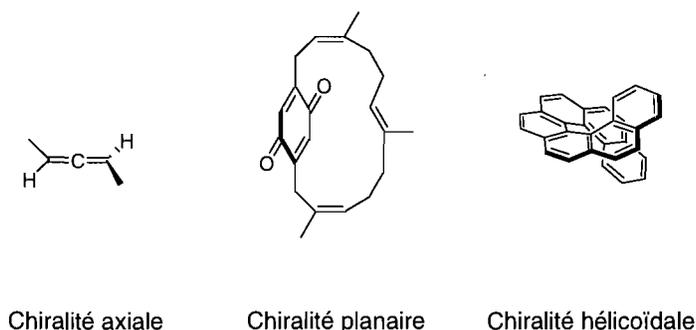


Figure 6. Chiralité axiale, hélicoïdale et planaire

Notre groupe de recherche s'est inspiré des catalyseurs chiraux développés par le groupe de Grubbs pour faire le design de nouveaux catalyseurs chiraux. Ils ont été choisis puisque ceux-ci possèdent une meilleure réactivité vis-à-vis les réactions de désymétrisation par métathèse de fermeture de cycle. Afin d'obtenir un nouveau catalyseur, des propositions de modification du ligand **8** ont été élaborées (Figure 7). Tout d'abord, les groupements phényles à l'arrière du squelette du ligand NHC pourraient être échangés par des groupements *tert*-butyles.

Cette modification entraînerait probablement une augmentation de l'effet du relais de chiralité. Les groupements *tert*-butyles étant beaucoup plus volumineux, ils produiraient une meilleure induction sur le groupement aryle sous-jacent. Une autre modification serait le remplacement d'un des groupements *N*-aryles par un petit groupement *N*-alkyle, comme un groupement méthyle. Des travaux effectués par le groupe de Grubbs ont démontré que la réduction de l'encombrement stérique autour de l'alkylidène augmente la réactivité du catalyseur.²⁰ Par conséquent, le petit groupement alkyle *syn* à l'alkylidène pourrait mener à de meilleures conversions dans la réaction de métathèse (Figure 7).

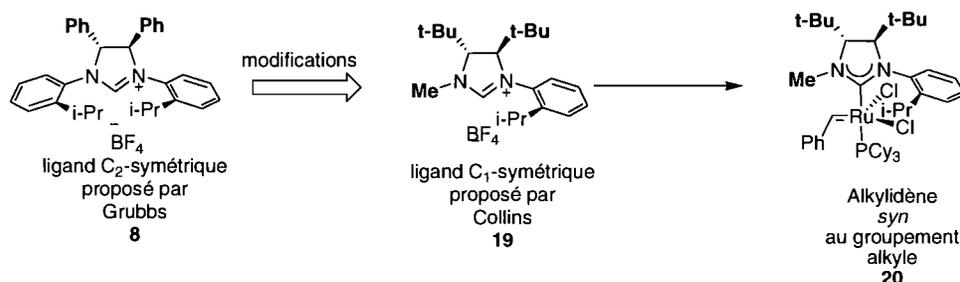


Figure 7. Modifications du ligand NHC proposées par le groupe Collins

Peu d'exemples sont rapportés dans la littérature sur les effets de tels changements sur l'énantiosélectivité. Or, une étude mécanistique faite par Chen et ses collègues²¹ a rapporté un lien étroit entre la réactivité et la sélectivité et l'environnement stérique autour de l'alkylidène. L'étude a été réalisée en utilisant le catalyseur bisphosphine **21** (Figure 8). Celui-ci a été placé en présence de deux oléfines stériquement différentes, soit le norbornène et le cyclooctène. À l'aide de cette expérience, ils ont réussi à démontrer que l'oléfine la plus encombrée, soit le norbornène, réagissait seulement avec le catalyseur lorsque l'alkylidène était dans un environnement moins stériquement encombré (Côté **G**, Figure 8).

²⁰ (a) Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrodi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589.
 (b) Berlin, J. M.; Campbell, K.; Ritter, T.; Funk, T. W.; Chlenov, A.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1339.

²¹ Bornand, M.; Chen, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7909.

En d'autres termes, le norbornène va réagir avec l'alkylidène sur la côté **G** du catalyseur **21** tandis que le cyclooctène réagira tant qu'à lui sur la côté **H** (en fonction de sa concentration). Dans un deuxième temps, ils ont montré l'importance du déplacement de l'alkylidène autour du ruthénium dans l'espèce à 14 électrons du catalyseur pendant la métathèse. Lorsqu'un catalyseur possède un ligand NHC C_1 -symétrique, il est important de prévoir l'effet de balancier qui en résulte. Lors de la formation du métallocyclobutane suivie d'une rétro-[2+2], l'alkylidène effectue une rotation de 180° autour du métal (Figure 8).

Des études théoriques effectuées par Cavallo et ses collègues ont démontré l'origine de la stéréoinduction pour une réaction de métathèse asymétrique avec le catalyseur **6**.²² Un modèle a été suggéré suite à ces études. Le groupement *N*-aryle du ligand NHC exerce une influence sur l'alkylidène propagatrice. Le modèle propose aussi un agencement «bottom-binding» (liaison par le bas) entre l'oléfine et l'atome de ruthénium.

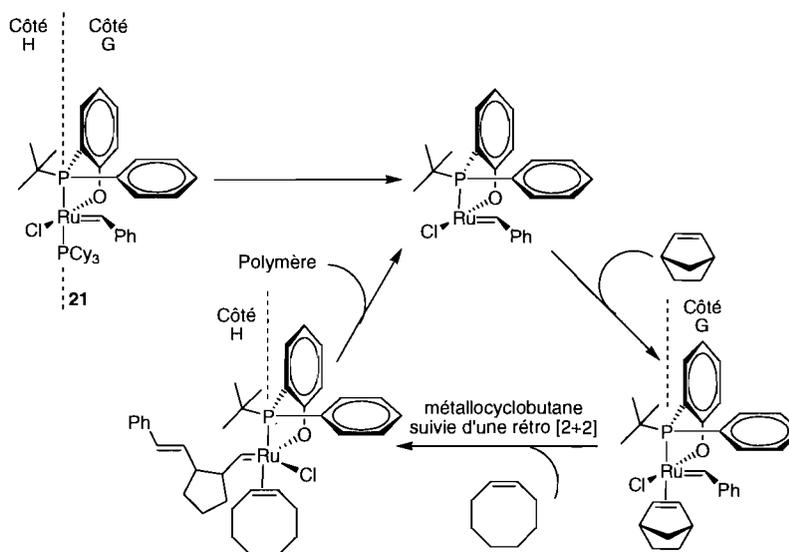


Figure 8. Catalyseur bisphosphine **21** préparé par Chen et ses collègues

²² (a) Costabile, C.; Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9592;
 (b) Correa, A.; Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13352.

À partir des observations effectuées par les groupes de Chen et Cavallo, notre groupe a suggéré un cycle catalytique qui a été construit en utilisant une réaction de métathèse de fermeture de cycle d'un triène méso en présence d'un catalyseur portant un ligand NHC C₁-symétrique (Figure 9).

Seul le modèle «bottom-binding» a été envisagé dans ce cas-ci. Un second modèle de coordination («side-binding» liaison sur le côté) sera discuté dans une section suivante. Tout d'abord, il y a dissociation de la phosphine du pré-catalyseur **20** pour donner le catalyseur actif **B**. Ensuite, il y a association de l'oléfine au ruthénium et formation rapide du premier métallocyclobutane pour fournir le complexe **D**. Ce dernier effectue une réaction rétro-[2+2] pour former le complexe **E**. En regardant attentivement le complexe **E**, l'oléfine est maintenant dans un environnement chiral puisque l'alkylidène est maintenant *syn* au groupement *N*-aryle sur le ligand NHC. Ceci est en accord avec les travaux de Chen et ses collègues. Finalement, il y a une dernière formation de métallocyclobutane suivie d'une rétro-[2+2] pour donner le produit cyclisé désiré et reformer le catalyseur actif. Par conséquent, les propositions de modification du ligand NHC que nous avons avancées devraient conférer une meilleure réactivité et une sélectivité améliorée aux catalyseurs.

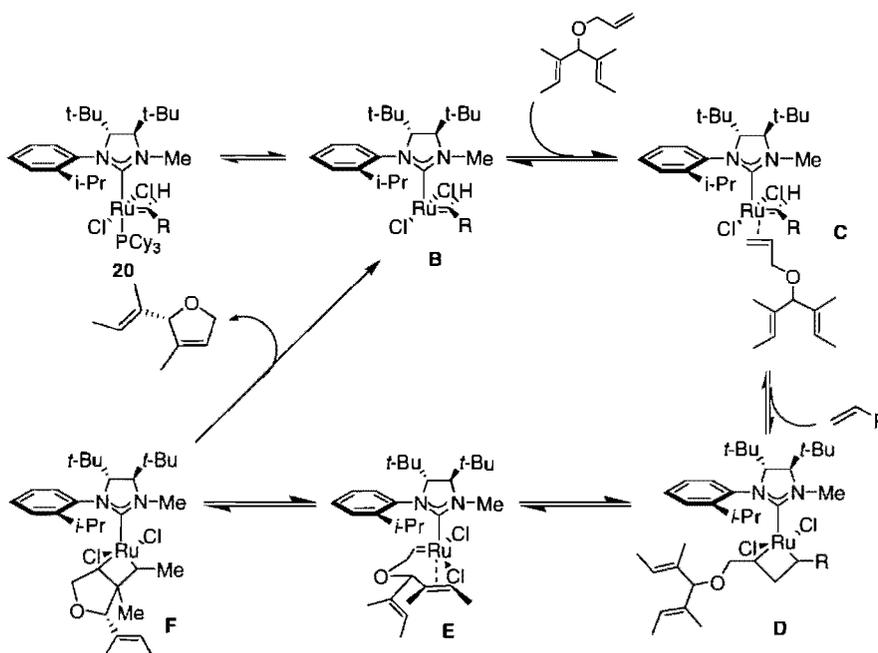


Figure 9. Mécanisme postulé pour une réaction de métathèse d'oléfines par fermeture de cycle en utilisant un triène méso et un catalyseur portant un ligand NHC C₁-symétrique

Un premier exemple de catalyseur chiral, portant un NHC C₁-symétrique, a été préparé par notre groupe (Schéma 7).²³ Le ligand monodentate C₁-symétrique **19** a été obtenu à partir de la diamine chirale **22**. Cette dernière a été synthétisée sur grande échelle en suivant un protocole de la littérature développé par le groupe d'Alexakis.²⁴ Une fois cette diamine chirale **22** en main, une réaction de couplage de Buchwald-Hartwig a été effectuée avec l'*o*-iso-propylbromobenzène (Schéma 7). La réaction a été réalisée en présence d'acétate de palladium, de (±)-BINAP et de *tert*-butanolate de sodium dans le toluène à reflux pour donner une diamine mono-arylée dans un rendement brut de 62%. Cette dernière a ensuite été condensée sur le formaldéhyde en présence d'une quantité catalytique d'acide formique pour former un aminal qui a été immédiatement transformé en produit méthylié **23** dans un rendement de 67%.

²³ Fournier, P.-A.; Collins, S. K. *Organometallics*, **2007**, *26*, 2945.

²⁴ Roland, S.; Mangeney, P.; Alexakis, A. *Synthesis* **1999**, *2*, 228.

La formation de l'amine cyclique tertiaire passe par une réaction de Cannizzaro suivie par une méthylation de type Eschweiler-Clarke en cascade.²⁵ Finalement, l'aminal méthylié **23** a subi une oxydation avec l'iode dans le dichlorométhane en présence de bicarbonate de sodium. Le contre-ion est échangé *in situ* en utilisant le tétrafluoroborate de sodium pour fournir le tétrafluoroborate d'imidazolidinium **19** désiré dans un rendement de 70% pour les deux dernières étapes.

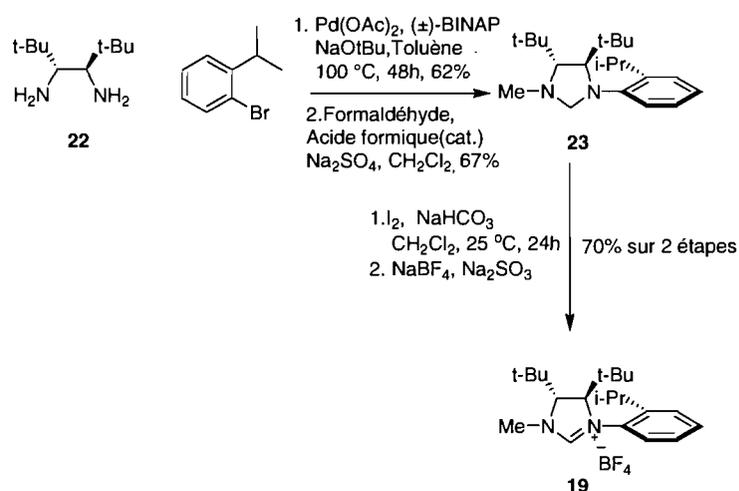


Schéma 7. Synthèse du sel d'imidazolidinium **19**

Le catalyseur **20** a été préparé selon un protocole similaire à celui utilisé par le groupe du professeur Grubbs (Schéma 8).^{12,13,14} Le sel d'imidazolidinium **19** a été placé dans un tube scellé avec une base, l'hexafluoro-*tert*-butanolate de potassium. Le catalyseur de Grubbs de première génération **4** (Grubbs 1) a été ajouté au mélange réactionnel avec du toluène. Le mélange réactionnel a été chauffé à 60 °C pendant 6 heures pour former le catalyseur **20** dans un rendement moyen de 35%. Il est intéressant de noter qu'un seul isomère du catalyseur a été observé suite à des analyses structurales.

²⁵ Fournier P.-A. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, décembre 2007.

La structure du catalyseur a été déterminée par une étude nOe et une analyse cristallographique par diffraction des rayons-X confirmant que le groupement *N*-méthyle du ligand carbène *N*-hétérocyclique est bien *syn* par rapport au motif benzylidène.

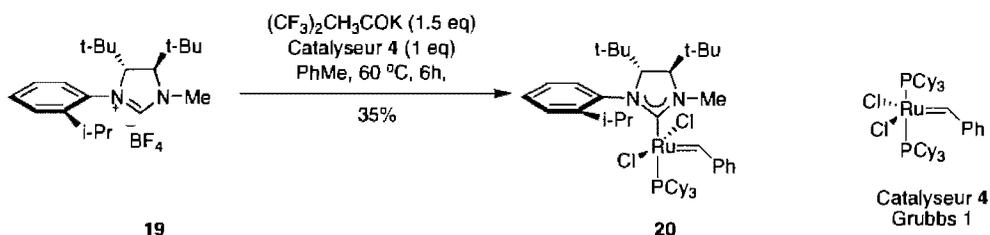


Schéma 8. Formation du catalyseur 20

Suite à la synthèse du premier catalyseur asymétrique du laboratoire Collins, la réactivité de celui-ci a été testée dans une réaction standard de désymétrisation par métathèse de fermeture de cycle comme celle proposée par Grubbs.²⁶ Le catalyseur **20** a été comparé au catalyseur **6** de Grubbs, puisque ceux-ci possèdent le même groupement *N*-aryle. Il est important de noter que le catalyseur **20** possède seulement un petit groupement méthyle. Par conséquent, la comparaison de réactivité entre les deux catalyseurs nous permettra de mesurer l'effet de l'encombrement stérique autour du benzylidène. La désymétrisation du triène **9** par fermeture de cycle a été effectuée avec 2 mol % du catalyseur dans le dichlorométhane deutéré à une température de 30 °C pendant 2 heures. Des résultats surprenants ont été observés lors de cette réaction de désymétrisation (Figure 10). Après 5 minutes de réaction, le catalyseur **20** permet d'atteindre plus de 95% de conversion, comparativement à 5% de conversion avec le catalyseur de Grubbs **6**. Les résultats obtenus suite à l'expérience de réactivité démontrent bel et bien qu'une diminution de l'encombrement stérique autour du benzylidène a pour effet d'accroître largement la réactivité de ce dernier.

²⁶ (a) Ritter, T.; Hejl, A.; Wenzel, A. G.; Funk, T. W.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2006**, *25*, 5740;
 (b) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2007**, *26*, 2469.

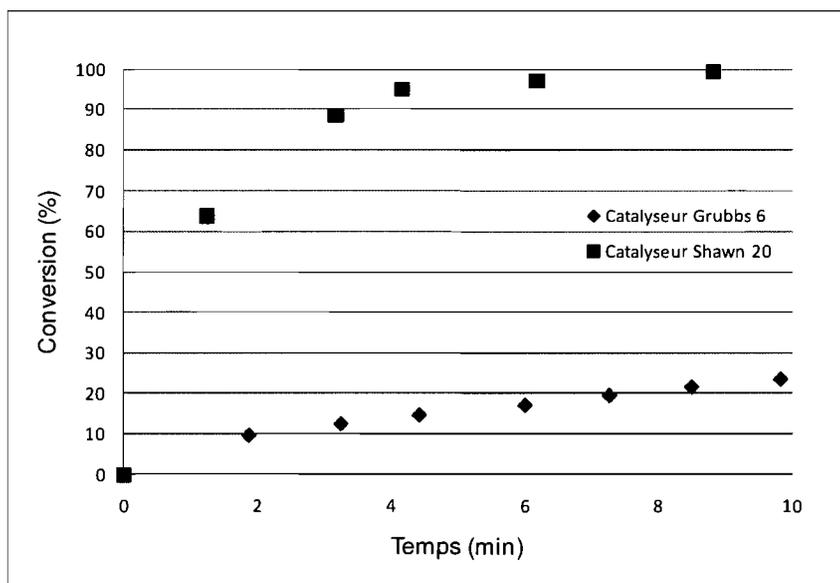
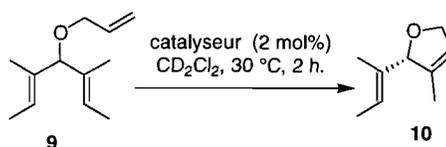
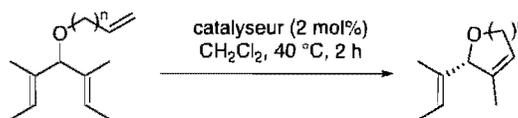


Figure 10. Courbe de réactivité comparant le catalyseur **20** et le catalyseur de Grubbs **6** dans une réaction de désymétrisation du triène **9**

Par la suite, le catalyseur **20** a été testé dans des réactions de désymétrisation afin de mesurer son potentiel de sélectivité.^{13,14,23,25} La réaction a été réalisée dans le dichlorométhane à une température de 40 °C pendant deux heures en présence de 2 mol % de catalyseur et d'un triène méso (Tableau 1). Les résultats d'excès énantiomériques obtenus avec le catalyseur **20** ont été comparés à ceux obtenus avec le catalyseur chiral **6**. Lors de la formation du cycle à 5 chaînons **10**, l'excès énantiomérique a augmenté de 35% à 82%. Or, une diminution importante des ee a été notée lors de la fermeture du cycle à 6 chaînons **24**. Les excès énantiomériques ont chuté de 76% pour le catalyseur **6** à 26% pour le catalyseur **20**. Les résultats d'énantiosélectivité pour la formation du cycle à 7 chaînons **25** ont aussi diminué, soit de 76% pour le catalyseur **6** à 60% pour le catalyseur **20**.

Tableau 1. Comparaison des *ee* pour une réaction de désymétrisation avec le catalyseur 6 et le catalyseur 20



Catalyseur	 10		 24		 25	
	<i>ee</i> (%)	Conversion (%)	<i>ee</i> (%)	Conversion (%)	<i>ee</i> (%)	Conversion (%)
6	35	>98	76	>98	76	>98
20	82	>98	26	>98	60	>98

La diminution de l'encombrement stérique autour du benzylidène n'a pas donné l'effet escompté. Selon le mécanisme postulé (Figure 9), les excès énantiomériques auraient dû augmenter ou être maintenus lors de la formation des cycles à 6 et 7 chaînons. Une hypothèse a été proposée afin d'expliquer ces résultats (Figure 11). Lors de la formation du catalyseur actif **B**, une rotation autour du lien ruthénium-ligand NHC est possible. Ainsi, lors de la formation du cycle à 6 ou 7 chaînons, la constante de vitesse de rotation du lien Ru-NHC (K_2) est probablement plus rapide que la formation du deuxième métallocylobutane suivie d'une rétro-[2+2] (K_1) ($K_2 \gg K_1$). Cependant, lors de la formation du cycle à 5 chaînons, K_2 devrait être plus petit que K_1 ($K_1 \gg K_2$). Par conséquent, l'augmentation de l'encombrement stérique du groupement *N*-aryle devrait ralentir la rotation du lien Ru-NHC.

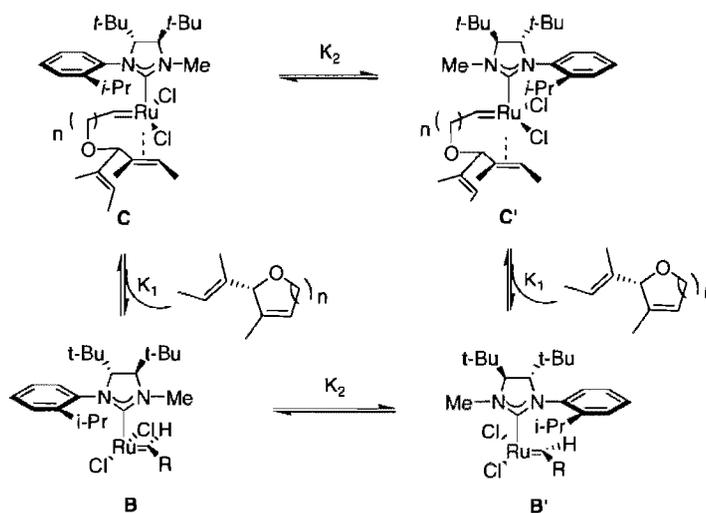


Figure 11. Rotation possible du lien NHC-Ru

1.1.4 Deuxième génération de catalyseurs au ruthénium synthétisés par le groupe Collins: analyse de la sélectivité

Le catalyseur **20** a démontré un bon potentiel de réactivité alors que la sélectivité variait selon la taille des cycles formés. Afin d'améliorer cette situation, des modifications ont été apportées du côté du groupement *N*-aryle pour restreindre la rotation du ligand NHC. Une récente publication relate ces travaux de recherche effectués en collaboration avec Pierre-André Fournier, Brice Stenne, Marion Bédard et Alain Grandbois.²⁷ Cette section sera consacrée à la synthèse des nouveaux ligands NHC C₁-symétriques et des catalyseurs correspondants. De plus, les excès énantiomériques seront évalués pour chaque nouveau catalyseur formé.

²⁷ Fournier, P.-A.; Savoie, J.; Stenne, B.; Bédard, M.; Grandbois, A.; Collins, S. K. *Chem Eur. J.* **2008**, *14*, 8690.

La synthèse des nouveaux ligands a été effectuée en suivant la méthode optimisée par notre groupe de recherche (Schéma 9).²³ L'introduction de différents groupements *N*-aryles a été effectuée à partir d'une réaction de Buchwald-Hartwig entre la diamine **22** et différents bromures d'aryles. Le produit a été utilisé sans aucune purification pour la condensation sur le formaldéhyde pour donner divers aminals (**26** à **32**) Les différents sels d'imidazolidinium ont été obtenus par l'oxydation des aminals avec l'iode en milieu basique dans un rendement variant entre 46 et 86%.

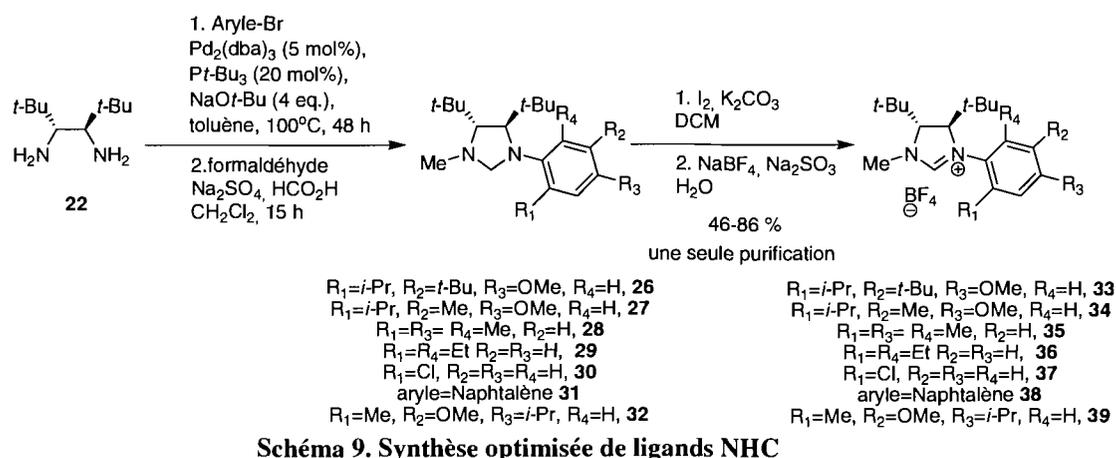


Schéma 9. Synthèse optimisée de ligands NHC

L'utilisation de cette synthèse a mené à sept ligands différents, mais seulement deux d'entre eux ont réagi avec le catalyseur de Grubbs de première génération **4** pour fournir deux nouveaux catalyseurs (Schéma 10). Ils ont été obtenus en plaçant le sel d'imidazolidinium en présence de l'hexafluoro-*tert*-butoxyde de potassium pour former le carbène *N*-hétérocyclique. Par la suite, le catalyseur de Grubbs de première génération a été ajouté au milieu réactionnel. Chacun des deux nouveaux catalyseurs ont été isolés avec un rendement de 44%. Il est important de noter que les deux catalyseurs ont été isolés sous forme d'un mélange de deux rotamères. Le rotamère majoritaire (**40a**, **41a**) correspond à celui où le groupement *N*-méthyle est *syn* à l'alkylidène. Toutefois, il a été impossible de séparer les deux rotamères par chromatographie sur gel de silice.

En consultant le graphique de réactivité du catalyseur **20** (Figure 10), il a été assumé que la présence du rotamère *anti* dans le catalyseur **40** et **41** n'influencerait pas la sélectivité de celui-ci. Cette hypothèse s'explique par le fait que le rotamère *anti* réagit à un rythme similaire que le catalyseur **6**, donc beaucoup plus lentement que l'isomère *syn*.

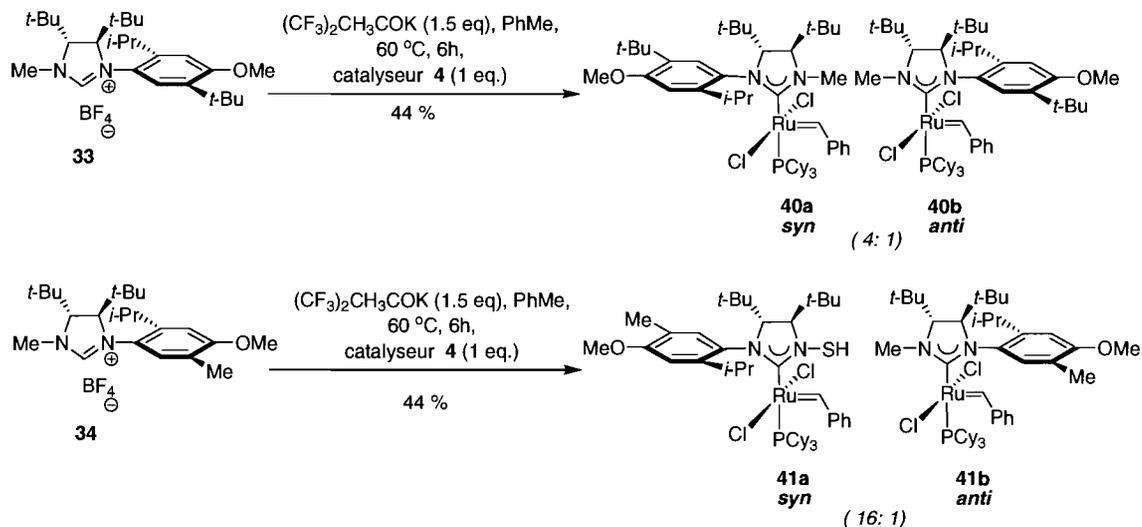
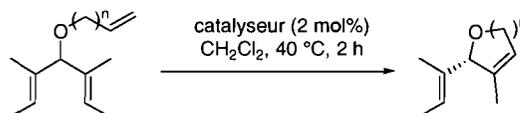


Schéma 10. Deux nouveaux catalyseurs synthétisés: modification du groupement *N*-aryle

Les catalyseurs modifiés ont été testés dans des réactions standards de désymétrisation par métathèse de fermeture cycle pour mesurer l'énantiosélectivité^{12,13} des réactions. Lors de la formation du cycle à 5 chaînons **10** (Tableau 2), l'ajout d'un substituant *tert*-butyle ou du substituant méthyle en position 5 du groupement *N*-aryle (les catalyseurs **40** et **41**, respectivement) n'a eu aucun effet sur les excès énantiomériques. Lors de la formation du cycle à 6 chaînons **24**, les changements observés dans les énantiosélectivités ont été remarquables. Le changement d'un hydrogène, en position 5 du *N*-aryle, pour un substituant méthyle a fait augmenter l'excès énantiomérique de 6% à 76%. Mais le changement du groupement méthyle pour un groupement *tert*-butyle à la position *mé*ta du *N*-aryle a mené à un résultat encore plus surprenant. Les excès énantiomériques sont passés de 76% à 94%. La même tendance a été observée dans la formation du cycle à 7 chaînons **25**.

En utilisant le catalyseur **6**, 60% d'excès énantiomérique a été observé, l'utilisation du catalyseur **41** a mené à 71% *ee* tandis que 86% *ee* a été obtenu avec le catalyseur **40**.

Tableau 2. Résultats d'excès énantiomériques des deux nouveaux catalyseurs 40 et 41 pour la formation des cycles à 5 (10), 6 (24) et 7 (25) chaînons



Catalyseur	10		24		25	
	<i>ee</i> (%)	Conversion (%)	<i>ee</i> (%)	Conversion (%)	<i>ee</i> (%)	Conversion (%)
20	35	>98	76	>98	76	>98
6	82	>98	6	>98	60	>98
41	81	>98	76	>98	71	>98
40	82	>98	94	>98	86	>98

En résumé, l'augmentation de l'encombrement stérique du groupement *N*-aryle a probablement causé un ralentissement de la rotation du lien NHC-Ru, ce qui a entraîné une augmentation des excès énantiomériques. Toutefois, aucune preuve de rotation du lien NHC-Ru n'a été observée. Ainsi, l'augmentation de l'excès énantiomérique est peut-être simplement causée par la structure du groupement *N*-aryle du sel d'imidazolidium. Ces résultats ont démontré qu'il n'est pas nécessaire de faire l'ajout d'additifs pour accroître la réactivité et la sélectivité du catalyseur. Toutefois, les catalyseurs **40** et **41** sont très instables en solution et leur durée de vie en solution est de moins de 10 minutes.

1.1.5 Formation de carbènes via l'utilisation d'un amina de pentafluorobenzène

Tous les catalyseurs synthétisés par le groupe Collins ont été obtenus à la suite d'une déprotonation d'un sel d'imidazolidium. Cependant, une nouvelle méthode pour former des carbènes *N*-hétérocycliques a fait son apparition en 2004.²⁸ Cette méthode propose la formation de carbènes NHC à partir de la décomposition thermique d'un amina de pentafluorophényle. Le seul produit secondaire généré par cette réaction est le pentafluorobenzène, qui possède un point d'ébullition de 85 °C. Le carbène formé en solution lors de la thermolyse est employé efficacement pour former des catalyseurs organiques ou des complexes avec différents métaux de transition.²⁹ L'amina de pentafluorophényle **43** est obtenu avec un rendement de 71% suite à la condensation de la bis(mésityl)diamine **42** sur le pentafluorobenzaldéhyde (Schéma 11).

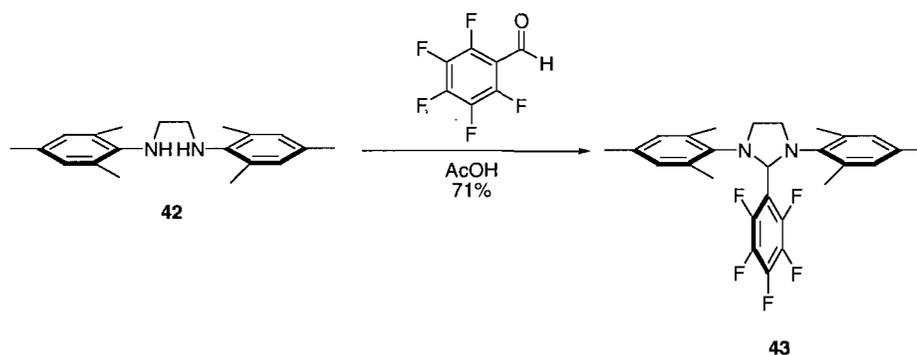


Schéma 11. Condensation de la diamine **42** avec le pentafluorobenzaldéhyde

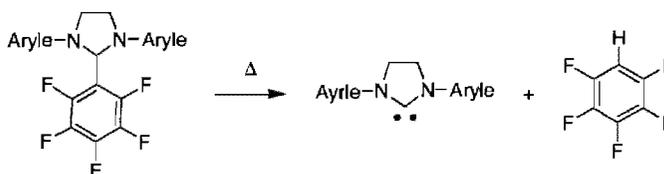
La formation d'un carbène par thermolyse d'un amina de pentafluorophényle ne nécessite aucune base et, surtout, ce précurseur est stable à l'air. Or, cette méthode ne fonctionne qu'avec des dérivés *N*-aryles substitués en position *ortho* (Tableau 3).

²⁸ Nyce, G. W.; Csihony, S.; Waymounth, R. M.; Hedrick, J. L. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4073.

²⁹ (a) Mc-Guinness, D. S.; Cavell, K. J.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Organometallics* **1999**, *18*, 1596;
 (b) Heckenroth, M.; Neels, A.; Stoeckli-Evans, H.; Albrecht, M. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 1929;
 (c) Blum, A. P.; Ritter, T.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2007**, *26*, 2122.

Par exemple, la formation du carbène provenant de l'aminal de pentafluorophényle **47**, avec des groupements *tert*-butyles à la position 5 du *N*-aryle, a nécessité une température et un temps de réaction plus élevés.

Tableau 3. Influence de l'encombrement stérique à la position *ortho* du groupement *N*-aryle sur la formation des carbènes *N*-hétérocycliques



Substrats	Temps (h)	Température (°C)
<p>44</p>	2	60
<p>45</p>	4	60
<p>46</p>	5	60
<p>47</p>	336	107

Il a aussi été possible d'engendrer des carbènes *N*-hétérocycliques à partir d'aminals de pentafluorophényle C_1 -symétriques (Schéma 12). Lorsque l'aminal **48** est chauffé à 60 °C pendant 2 heures en présence du catalyseur **2**, le nouveau catalyseur de ruthénium **49** est obtenu dans un rendement de 65%.^{29c}

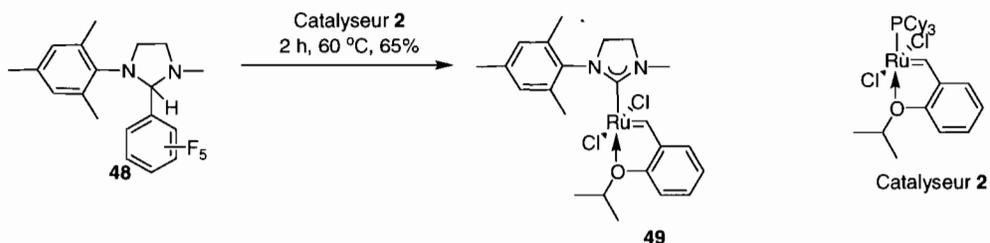


Schéma 12. Préparation d'un catalyseur de métathèse portant un NHC C_1 -symétrique à partir d'un aminal de pentafluorophényle

En résumé, la thermolyse de composés de type aminal de pentafluorophényle semble être une méthode efficace pour former des carbènes *N*-hétérocycliques et produire ainsi de nouveaux catalyseurs de métathèses. La limitation de cette méthode est qu'il est indispensable d'avoir un substituant à la position *ortho* du groupement *N*-aryle. Dans notre cas, les sels d'imidazolidiums utilisés pour la synthèse de catalyseurs de métathèse, décrits dans les sections 1.1.3 et 1.1.4, possèdent cette caractéristique particulière.

1.2 Objectifs du projet

Suite au développement de la première génération de catalyseurs au ruthénium effectué dans les laboratoires du groupe Collins, le catalyseur **20** a été testé dans une expérience de macrocyclisation afin d'obtenir la longithorone C (Schéma 13). La courte durée de vie du catalyseur **20** n'a permis d'obtenir aucun produit de cyclisation **51**. L'hypothèse suggérée pour expliquer l'instabilité du catalyseur **20** est que le groupement *N*-méthyle n'est pas suffisamment imposant pour protéger efficacement le groupement benzylidène. Le catalyseur **20** a donc pu facilement se décomposer dans le milieu réactionnel.

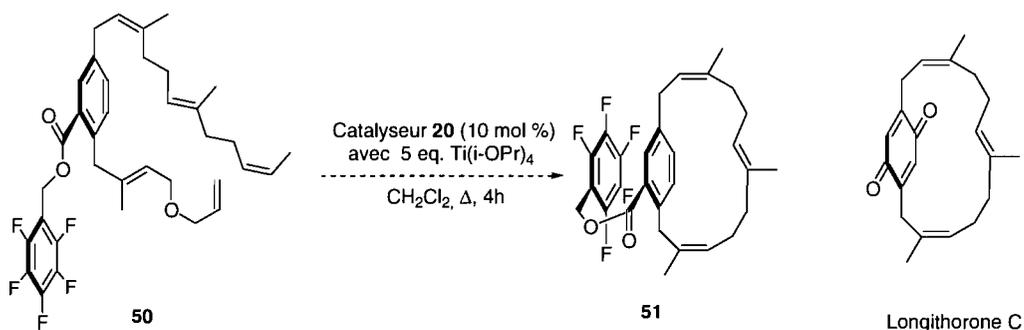


Schéma 13. Réaction de macrocyclisation avec le catalyseur 20 pour obtenir le squelette carboné de la longithorone C

La deuxième génération de catalyseurs au ruthénium possédant un ligand NHC C₁-symétrique résulte de changements sur le groupement *N*-aryle (catalyseur **40** et **41**). Des modifications de la taille des substituants à la position 5 du groupement *N*-aryle ont été apportées. Ces transformations ont conduit à une augmentation de l'excès énantiomérique dans des réactions de désymétrisation, mais elles ont aussi entraîné une diminution de la stabilité des catalyseurs. Dans le but d'accéder à la longithorone C ainsi qu'à d'autres produits naturels ou d'intérêt pharmaceutique par métathèse d'oléfines, il est donc nécessaire de développer de nouveaux catalyseurs chiraux plus efficaces, autant du point de vue de la réactivité et de la sélectivité que de la stabilité en solution.

De nombreuses références de carbènes *N*-hétérocycliques bis *N*-arylés sont présentes dans la littérature. Toutefois, peu d'exemples de carbènes *N*-hétérocycliques, possédant des chaînes alkyles, ont été rapportés jusqu'à présent.^{30,31,32}

Le principal objectif des travaux de maîtrise qui seront présentés dans les prochains chapitres, est de modifier la taille du groupement *N*-alkyle du ligand NHC pour former une nouvelle génération de catalyseurs de ruthénium et d'étudier l'effet de cette modification sur la stabilité, la réactivité et la sélectivité des catalyseurs. Des changements du côté du *N*-alkyle devraient aussi fournir des informations sur la rotation possible du ligand NHC autour du lien carbone-ruthénium. L'aminal de pentafluorophényle et le sel d'imidazolidium seront étudiés comme stratégie de synthèse de précurseurs de ligands NHC *N*-alkylés.

³⁰ Grisi, F.; Costabile, C.; Gallo, E.; Mariconda, A.; Tedesco, C.; Longo, P. *Organometallics* **2008**, *27*, 4649.

³¹ Pour les ligands NHC contenant des substituants *N*-alkyles chiraux et achiraux:
(a) Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973;
(b) Conrad, J. C.; Yap, G. P. A.; Fogg, D. E. *Organometallics* **2003**, *22*, 1986;
(c) Scholl, M.; Trnka, J. P.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247;
(d) Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Hieringer, W.; Gleich, D.; Herman, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2416;
(e) Jafapour, L.; Hillier, A. C.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2002**, *21*, 442;
(f) Jafapour, L.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 49;
(g) Boydston, A. J.; Xia, Y.; Kornfield, J. A.; Gorodetskaya, I. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *120*, 12775;
(h) Fürstner, A.; Gabor, B.; Goddard, R.; Christian, W. L.; Mynott, R.; Stelzer, F.; Oliver, R. T. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236.

³² (a) Fürstner, A.; Krauser, H.; Ackermann, L.; Lehmann, C. W. *Chem. Comm.* **2001**, 2240;
(b) Purhs, S.; Lehmann, C. W.; Fürstner, A. *Organometallics* **2004**, *23*, 280;
(c) Velhlow, K.; Maechling, S.; Blechert, S. *Organometallics* **2006**, *25*, 25.

Chapitre II – Synthèse de la troisième génération de catalyseurs au ruthénium par le groupe Collins

2.1 Synthèse de ligands *N*-alkyl-*N*-hétérocycliques

2.1.1 Analyse rétrosynthétique

Pour faire suite aux travaux effectués précédemment dans le laboratoire du Pr. Collins, mes travaux de recherche se sont concentrés sur la synthèse de nouveaux catalyseurs chiraux pour la métathèse asymétrique d'oléfines. Tout d'abord, une analyse rétrosynthétique a été effectuée afin de déterminer le plan à suivre pour le projet. Le chapitre suivant sera consacré à l'élaboration et à la mise en œuvre de la synthèse des nouveaux catalyseurs. Les résultats des études de réactivité et de sélectivité pour chaque catalyseur synthétisé y seront aussi rapportés et commentés.

Tel que vu au chapitre précédent, un nouveau protocole pour la formation de carbènes *N*-hétérocycliques a été rapporté.^{29c} Le carbène est généré à la suite d'une réaction de thermolyse d'un amina de pentafluorophényle. Cette nouvelle méthode a été exploitée comme étape clé dans la synthèse de nouveaux complexes métalliques. Le principal avantage est que la formation de catalyseurs de métathèse est effectuée dans un milieu neutre (non basique) (Figure 12). En se basant sur cette réaction, le catalyseur **I** pourrait être obtenu suite à la thermolyse du composé **J** en présence du catalyseur de Grubbs de première génération. Ensuite, une réaction d'alkylation ou d'amination réductive avec l'amina **K** pourrait fournir le composé **J**. Toutefois, l'encombrement stérique élevé de l'amina **K** pourrait empêcher l'introduction d'une chaîne *N*-alkyle additionnelle. Pour ce qui est de l'amina **K**, il serait obtenu via un couplage de Buckwald-Hartwig avec la diamine **22** suivi d'une réaction de condensation.

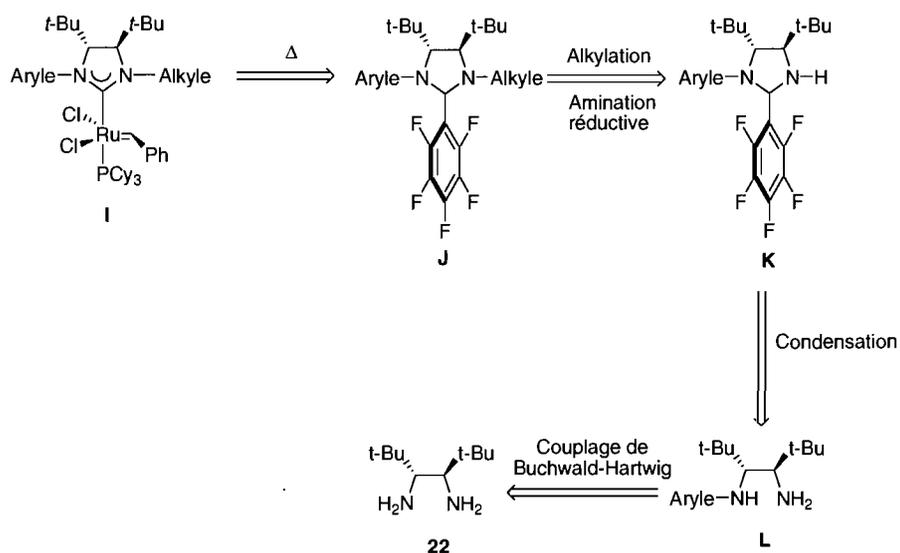


Figure 12. Analyse rétrosynthétique du catalyseur A

2.1.2 Synthèse de la diamine chirale

En se fiant à l'analyse rétrosynthétique faite précédemment, la formation de la diamine chirale **22** a été le point de départ de la synthèse des nouveaux ligands *N*-hétérocycliques. La synthèse de la diamine chirale a été accomplie en suivant une méthode établie par le groupe d'Alexakis.²⁴ Cependant, plusieurs des données rapportées dans la publication n'ont jamais pu être reproduites sur une large échelle. Afin de rendre les rendements plus reproductibles, de légères modifications ont été effectuées sur les deux dernières étapes afin d'améliorer la productivité de la synthèse de la diamine.

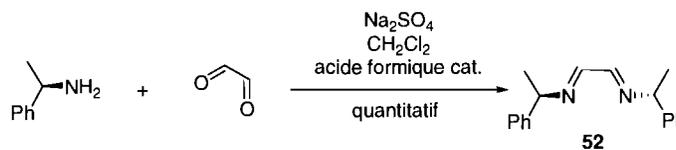


Schéma 14. Condensation de la (*S*)- α -méthylbenzylamine sur le glyoxal pour fournir la diimine **52**

La réaction de condensation de la (*S*)- α -méthylbenzylamine sur le glyoxal (Schéma 14) est très efficace. Elle a été effectuée dans le dichlorométhane en présence d'acide formique à la température ambiante.

La diimine **52** a été obtenue avec un rendement quantitatif conformément à ce qui a été rapporté par le groupe d'Alexakis.

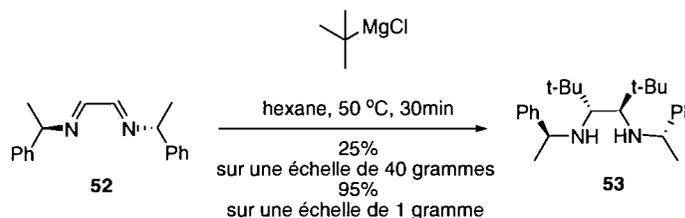


Schéma 15. Formation de la diamine **53 à la suite d'une réaction d'attaque du chlorure de *tert*-butylmagnésium sur la diimine **52****

Pour la deuxième étape, nous avons constaté que les rendements de la réaction d'attaque du réactif de Grignard sur la diimine n'étaient pas reproductible sur grande échelle. Le chlorure de *tert*-butylmagnésium a été mis en suspension dans l'hexane et agité à $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 30 minutes (Schéma 15). Par la suite, la diimine **52** a été ajoutée à la suspension et agitée 30 minutes à $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Une fois la réaction complétée, l'excès du réactif de Grignard utilisé a été neutralisé par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Le groupe d'Alexakis a rapporté un rendement de 95%, sur une échelle de 1 gramme, à ce point-ci. Or, un rendement de 25%, sur une échelle de 40 grammes, a été observé lors de nos essais. Ce faible rendement est expliqué en partie par les nombreuses purifications par chromatographie sur gel de silice nécessaires afin d'obtenir la diamine **53** pure. Le groupe d'Alexakis avait aussi remarqué que l'étape de purification était problématique sur une petite échelle. Lorsque la réaction a été effectuée sur grande échelle, la quantité de solvant employé pour la réaction a posé problème. La réaction n'avait pas été conçue pour la synthèse de très grandes quantités de diamine. Afin de faciliter les manipulations, le volume de solvant a été réduit de moitié. Le rendement observé suite à cette modification a été de 25%. Malgré ces quelques ajustements, la diamine **53** a été synthétisée sur une échelle de 100 grammes.

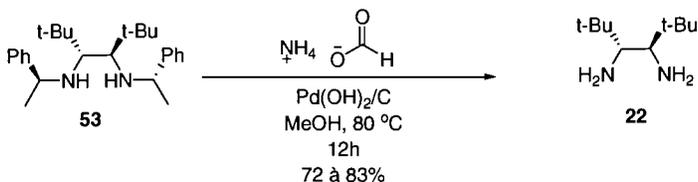


Schéma 16. Formation de la diamine chirale 22 par l'hydrogénolyse de la diamine 53

La dernière étape de la synthèse de la diamine chirale **22** a été réalisée avec la diamine **53** pure (Schéma 16). Cette dernière a été dissoute dans le méthanol avec du formate d'ammonium. Par la suite, l'hydroxyde de palladium sur charbon a été ajouté et le mélange réactionnel a été agité pendant 12 heures à 80 °C. La diamine chirale **22** a été isolée sous la forme d'une huile incolore qui a été purifiée par distillation sous pression réduite avec un rendement de 72%. La reproductibilité de l'étape d'hydrogénolyse des groupements *N*-benzylique a été problématique. Afin de limiter la complexation de la diamine **22** sur le palladium, un large volume de méthanol a été utilisé pour obtenir le produit désiré **22** et il a été nécessaire de faire l'ajout d'acide acétique dans le milieu réactionnel à plusieurs reprises. Les rendements pour cette étape n'ont jamais été reproductibles.³³ En résumé, plusieurs modifications ont été apportées aux protocoles de la littérature afin d'optimiser la synthèse de la diamine chirale **22** sur une grande échelle.

2.1.3 Synthèse de différents ligands NHC via une alkylation et une amination réductive d'un aminaal de pentafluorophényle

Suite à la synthèse de la diamine chirale **22**, la synthèse de l'aminal de pentafluorophényle a été entreprise. Le groupement *N*-aryle a été installé par un couplage de Buchwald-Hartwig entre la diamine **22** et l'*o*-bromo-isopropylbenzène (Schéma 17).

³³ Le groupe d'Alexakis a rencontré de nombreux problèmes similaires lors de la synthèse de la diamine **22** sur large échelle: Alexakis, A. Université de Genève, Genève, Suisse, Communication personnelle, 2006.

Le tris[dibenzylidèneacétone] de dipalladium a été utilisé comme catalyseur et le tétrafluoroborate de tri-*tert*-butylphosphonium a été employé comme ligand. La réaction a été réalisée dans le toluène avec du *tert*-butanolate de sodium comme base et chauffée à reflux pendant 24 heures. Une fois la réaction complétée, une filtration sur gel de silice a été effectuée pour éliminer les résidus de palladium. La diamine **54** a été isolée avec un rendement de 80%. Ensuite, elle a été dissoute dans le dichlorométhane en présence de sulfate de sodium anhydre (Schéma 17).^{29c} Celui-ci sert à capter l'eau générée lors de la réaction. Le pentafluorobenzaldéhyde, préalablement filtré sur un gel d'alumine basique afin d'éliminer toute trace d'acide pentafluorobenzoïque, a été ajouté à ce mélange. Une quantité catalytique d'acide a été additionnée et la réaction a été agitée pendant 12 heures à la température ambiante. Il a été impossible de purifier l'aminal **55** en utilisant la chromatographie sur gel de silice puisque celui-ci co-élue avec les impuretés. Ils se déplacent avec le front de solvant même en utilisant seulement de l'hexane. Par contre, l'aminal de pentafluorophényle **55** a pu être purifié par recristallisation dans l'éthanol et a fourni un solide vert avec un rendement de 37% sur les 2 étapes.

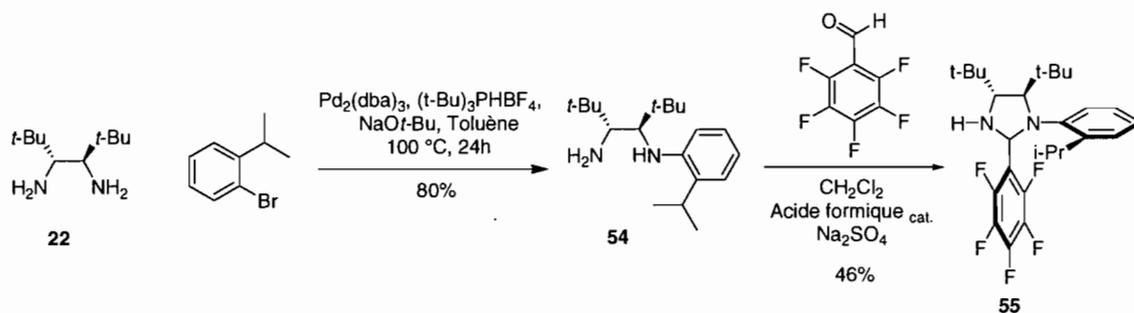


Schéma 17. Formation de l'aminal de pentafluorophényle **55** à partir d'un couplage de Buchwald-Hartwig suivi d'une réaction de condensation

Suite à la synthèse en deux étapes de l'aminal **55**, le développement d'une méthode d'alkylation a été entamé. Plusieurs conditions d'alkylation différentes ont été testées afin d'introduire une chaîne *N*-alkyle sur l'aminal **55** très encombré. Dans un premier temps, l'optimisation du solvant, de la base et de la température

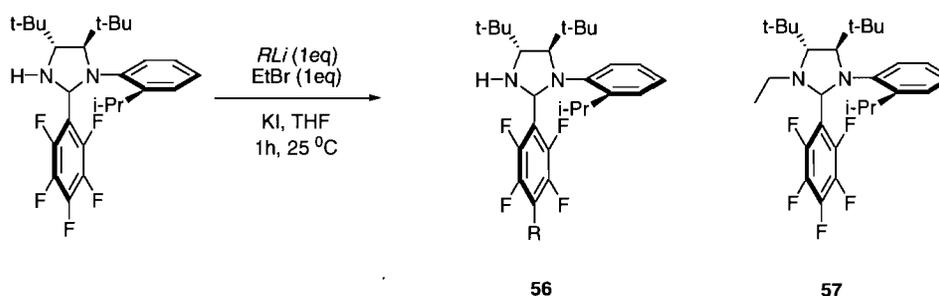
de réaction a été effectuée. Les premiers essais d'alkylation ont été effectués en employant des bases fortes telles les alkylures de lithium. L'amine secondaire **55** a été dissoute dans le THF anhydre et déprotonnée avec du *n*-butyllithium à la température ambiante (Tableau 4). Lors de la déprotonation, la solution est passée d'un vert limpide à un bleu vif opaque. L'anion formé a été neutralisé par l'ajout de bromure d'éthyle. De l'iodure de potassium a été ajouté en quantité catalytique afin de favoriser la substitution nucléophile.

Étant donné que l'amine et le produit désiré ont le même R_f et qu'ils co-éluent avec un éluant 100% hexane, il n'était pas possible de suivre efficacement la réaction par CCM et la réaction a donc été suivie par ^1H RMN. Il a été surprenant d'observer la formation de deux produits, soit **56** (69%) et **57** (31%) pour une conversion de 58% de l'amine de départ. Le produit **56** provient de l'attaque nucléophile du *n*-butyllithium à la position *para* du noyau pentafluorophényle. Il est possible que l'attaque nucléophile soit favorisée à cette position du noyau aromatique polyfluoré, car la position *ortho* est trop encombrée et la position *méta* n'est pas favorisée.^{34,35} Les deux autres produits observés ont été le produit de départ **55** et le produit désiré **57**. Il a été impossible d'isoler le produit **56**, car les produits **56** et **57** sont apolaires et n'ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice.

³⁴ Ishihara, K.; Hasegawa, A.; Yamamoto, H. *Angew. Chemie. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4077.

³⁵ Coe, P. L.; Oldfield, D.; Tatlow, J. C. *Journal of Fluorine Chemistry* **1985**, *29*, 341.

Tableau 4. Alkylation de l'aminal de pentafluorophényle **55** avec des alkylures de lithium



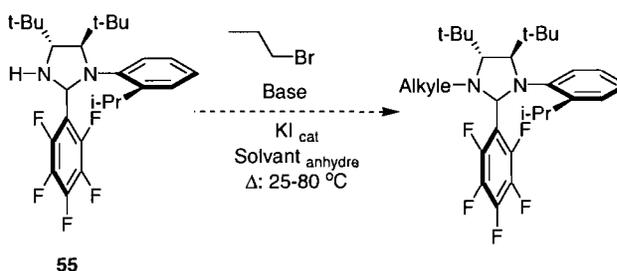
Base	Température (°C)	Conversion (%) ^(a)	Produit 56 (%) ^(b)	Produit 57 (%) ^(b)
<i>n</i> -BuLi	25	58	69	31
<i>n</i> -BuLi	-78	67	61	39
<i>tert</i> -BuLi	25	50	44	56

(a) Les conversions ont été déterminées en utilisant l'analyse RMN ^1H . (b) Les % rapportés sont correspondant au rapport des produits A et B formés. Ceux-ci ont été calculés par analyse RMN ^1H .

Afin de ralentir l'attaque à la position *para* du noyau pentafluorophényle (**56**), la température du milieu réactionnel a été abaissée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Malgré une augmentation de la conversion de 58 à 67%, cette modification n'a pas entraîné une amélioration significative de la proportion de composé **57** (rapport **56:57** 61:39). La dernière option envisagée a été l'utilisation d'une base plus encombrée, comme le *tert*-butyllithium. Il est reconnu pour être une base plus forte que le *n*-butyllithium tout en ayant un caractère nucléophile beaucoup plus bas. La réaction avec le *tert*-butyllithium a donné une conversion de 50%.

L'analyse RMN a démontré la présence du produit **56** dans une proportion moins importante que celle précédemment observée (rapport **56:57** 44:56). La présence du produit **56** est expliquée par une réaction radicalaire entre l'aryle pauvre en électrons et l'alkylure qui est riche en électrons. Néanmoins, l'utilisation d'une base plus encombrée a aidé à accroître la proportion du produit désiré (**57**) à 56%. En bref, l'aminal de pentafluorophényle est une espèce sensible aux attaques nucléophiles et radicalaires sur son noyau aromatique pauvre en électrons, et c'est pourquoi l'utilisation de base forte a été laissée de côté.

L'investigation des conditions d'alkylation s'est poursuivie en utilisant des bases plus douces (Schéma 18). Trois sortes de bases ont été employées: la première catégorie sont des bases fortes non-nucléophiles comme l'hydrure de sodium (NaH), le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDS), le diisopropylamidure de lithium (LDA) et le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS). Le deuxième type consiste en des bases aminées telles la collidine ou la base de Hünig. Finalement des bases insolubles comme le carbonate de potassium (K_2CO_3) et le carbonate de césium (Cs_2CO_3) ont été testées. Les réactions ont été effectuées dans divers solvants dont le THF, le DMF et le HMPA. De plus, les réactions ont été réalisées à deux températures différentes, soit à la température ambiante et 80 °C. Lors de l'étape de la déprotonation, quelques-unes des bases utilisées ont provoqué un changement de la coloration de la solution. Pourtant, dans tous les cas, le produit de départ a été récupéré dans un rendement supérieur à 90%.



Base: NaH, KHMDS, LiHMDS, LDA, Collidine, base de Hunig, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 ,
Solvant: THF, DMF, HMPA

Schéma 18. Alkylation de l'aminol de pentafluorophényle en utilisant diverses bases, divers solvants à différentes températures.

Suite à ces résultats, la réaction d'amination réductive a été employée. L'aminol de pentafluorophényle **55** a été placé en présence de l'acide acétique et d'un aldéhyde, tel que le formaldéhyde ou le benzaldéhyde, ou d'une cétone, telle que la cyclohexanone ou la cycloheptanone (Schéma 19). La solution a été agitée pendant une heure à la température ambiante avant que le triacétoxyborohydrure de sodium soit ajouté au mélange réactionnel. Le mélange réactionnel a été agité à la température ambiante pendant 24 heures. Tout comme lors de l'utilisation de conditions basiques, seul le produit de départ **55** a été récupéré.

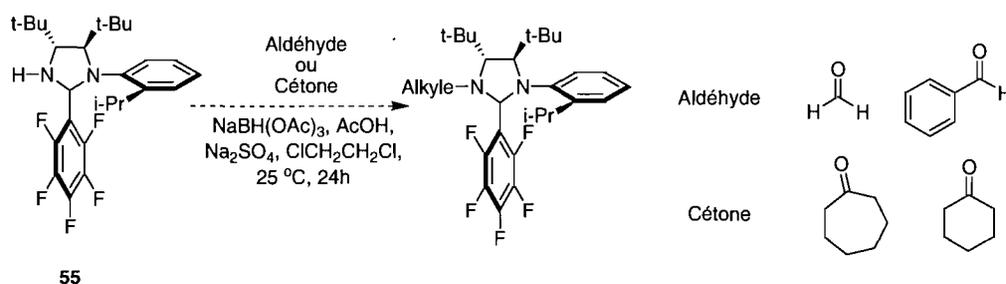


Schéma 19. Amination réductive de l'aminal de pentafluorophényle 55 avec divers cétones et aldéhydes

En résumé, ces résultats démontrent que l'amine secondaire n'est pas accessible ou disponible pour une réaction d'alkylation. Ceci est probablement causé par des interactions stériques nuisibles des groupements *tert*-butyles du squelette arrière du ligand NHC et par des effets électroniques générés par le cycle pentafluorophényle. Bien que l'aminal de pentafluorophényle ait représenté une alternative intéressante pour la formation de carbènes *N*-hétérocycliques, cette voie de synthèse a dû être abandonnée.

2.2 Synthèse de catalyseurs au ruthénium possédant un ligand *N*-hétérocyclique *C*₁-symétrique

2.2.1 Synthèse de ligands NHC via la réaction d'amination réductive d'un aminal

Puisque la réaction d'alkylation et la réaction d'amination réductive de l'aminal de pentafluorophényle **55** n'ont pas mené aux catalyseurs désirés, la synthèse a été redirigée vers la formation de l'aminal **O** (ou la diamine **O'**) (Figure 13). Une seconde analyse rétrosynthétique a été effectuée afin de déterminer le chemin synthétique adéquat pour former de nouveaux catalyseurs de métathèse chiraux (Figure 13). Comme dans la première analyse, la diamine chirale **22** a été choisie comme produit de départ. Le défi synthétique de cette rétrosynthèse est la formation du composé **N**. Celui-ci proviendrait soit d'une réaction d'alkylation d'un aminal cyclique fortement encombré (**O**) ou alors d'une réaction d'alkylation (ou d'amination réductive) d'une amine primaire (**L**) menant à la diamine **O'**.

Il semblait être avantageux d'explorer la réaction d'alkylation avec le composé **O**, puisque la réaction d'alkylation de l'amine primaire (**L**) pourrait conduire à un produit secondaire de suralkylation.

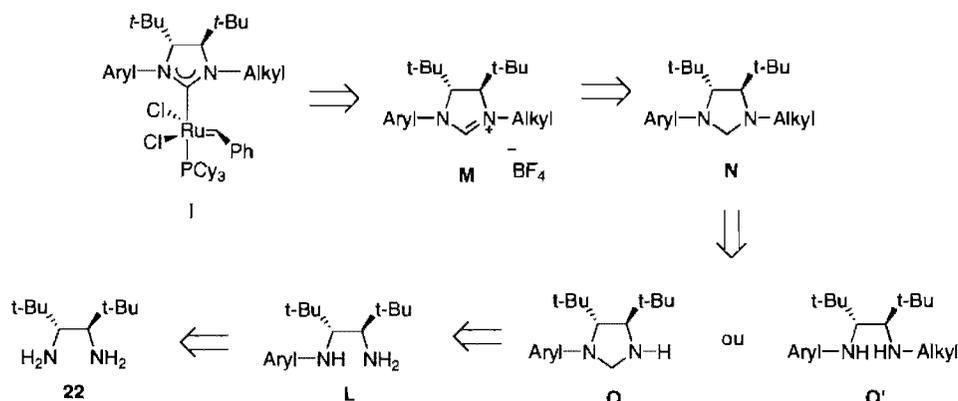


Figure 13. Analyse rétrosynthétique du catalyseur **I** en employant l'aminale **O** ou **O'**

Lors de la synthèse, un couplage de Buchwald-Hartwig a été utilisé pour introduire les différents groupements *N*-aryles (Schéma 20). La diamine **22** et le bromure d'aryle **58** ou **59**, selon le cas, ont été dissouts dans le toluène. Le tris[dibenzylidèneacétone] de di-palladium, le tétrafluoroborate de tri-*tert*-butylphosphonium et le *tert*-butanolate de potassium ont été ajoutés à la solution. La réaction a été chauffée à reflux pendant 12 heures. Les diamines **54** et **60** ont été isolées avec un rendement variant entre 60 et 80%. Les variations des rendements s'expliquent par la réactivité des différents bromures d'aryles employés (**58** ou **59**). Quelques améliorations aux conditions de réaction ont été apportées. Le temps de réaction est passé de 24 à 12 heures, puisque la réaction était déjà complétée après 12 heures de chauffage. Auparavant, aucune purification n'était effectuée à cette étape-ci de la synthèse. Or, suite aux difficultés de purification des aminales **61** et **62**, une purification par chromatographie sur gel de silice a été effectuée afin d'obtenir les diamines **54** et **60** pures.

De cette façon, le problème de purification de l'aminal **61** et **62** a été évité. La diamine **61** sera employée comme référence pour la description des prochaines étapes de la synthèse des catalyseurs afin d'alléger les schémas et de faciliter la lecture des résultats. Tous les ligands *N*-hétérocycliques ont été obtenus en suivant les mêmes séquences synthétiques.

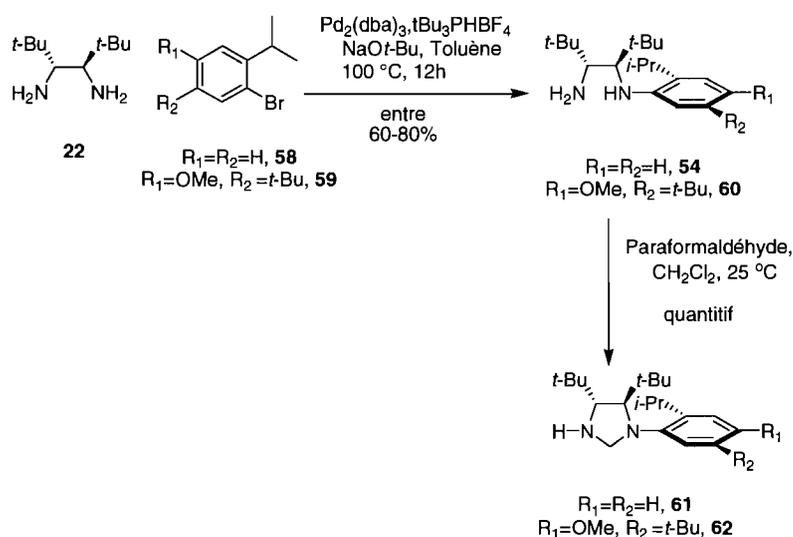


Schéma 20. Formation des aminals **61** et **62** à partir d'un couplage de Buchwald-Hartwig suivi d'une réaction de condensation

Lors de la formation de l'aminal **61**, quelques modifications aux réactifs de départ utilisés ont été apportées. Le protocole initial proposait l'utilisation d'un excès de formaldéhyde en présence de sulfate de sodium et d'une quantité catalytique d'acide formique (Schéma 7, section 1.1.3). Or, ces conditions réactionnelles favorisaient la formation du composé *N*-méthyle (**23**). Afin d'éviter cette réaction secondaire, la diamine **54** a été dissoute dans le dichlorométhane et un équivalent de paraformaldéhyde, préalablement séché par azéotrope dans le toluène, a été ajouté à la solution (Schéma 20). Le mélange réactionnel a été agité entre 12 et 24 heures à la température ambiante. La purification de l'aminal **61** par chromatographie sur gel de silice n'a pas été possible, à cause des propriétés apolaires de cet aminal.

Toutefois, le composé a pu être purifié par trituration dans le méthanol à chaud. Des cristaux blancs de l'aminal purifié ont été obtenus avec un rendement de 22%. Les faibles rendements s'expliquent par les triturations successives. Une analyse RMN du produit brut a été effectuée et a démontré que l'impureté était présente en très faible proportion. Donc suite à ces observations, il a été jugé que l'aminal **61** brut était suffisamment pur pour être employé dans la prochaine réaction.

Une recherche bibliographique a permis de trouver des conditions de réaction pour effectuer l'amination réductive d'une amine secondaire.³⁶ En suivant ce protocole, l'aminal **61** et l'aldéhyde (ou la cétone) ont été dissouts dans le dichloroéthane, puis un équivalent d'acide acétique a été ajouté (Schéma 21). Le mélange réactionnel a été agité une heure à la température ambiante et le triacétoxyborohydrure de sodium a été ajouté au milieu réactionnel. Après 36 heures d'agitation à la température ambiante, le parachèvement de la réaction a été effectué avec une solution saturée de chlorure d'ammonium. La chromatographie sur gel de silice a été inefficace pour purifier ces *N*-alkylaminals et aucune séparation n'a été possible de cette manière. La diminution de la polarité du solvant d'élution et la réduction du volume des fractions récoltées ont été essayées, mais dans les deux cas le produit de départ **61** et le produit désiré co-éluait. Ainsi, l'aminal **63** (**64**, **65** ou **66**) brut a été utilisé dans la prochaine étape d'oxydation. Celui-ci a été placé dans le dichlorométhane avec de l'iode et du bicarbonate de sodium (Schéma 21). La solution a été agitée 12 heures à 25 °C puis le contre-ion a été échangé *in situ* en utilisant le tétrafluoroborate de sodium. Le sel d'imidazolidinium formé a été purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner un solide blanc avec un rendement de 50%.

³⁶ Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *11*, 3849.

Le nouveau protocole d'amination réductive développé a permis d'obtenir quatre nouveaux ligands NHC possédant respectivement un groupement *N*-propyle, *N*-butyle, *N*-benzyle et *N*-cyclohexyle. Cependant, la difficulté à faire le suivi de la réaction d'amination réductive par CCM est la cause de la variabilité dans les rendements observés. L'oxydation de l'aminal **61** restant a conduit à la formation d'un produit secondaire, le dihydroimidazole **71** (Schéma 21). La présence de ce dihydroimidazole a entraîné des problèmes supplémentaires lors de la purification. La chromatographie sur gel de silice s'est avérée inefficace pour purifier les sels d'imidazolidinium. Une interaction entre le dihydroimidazole et le sel d'imidazolidinium a résulté en une mauvaise séparation des produits. Encore une fois, les deux produits co-éluèrent.

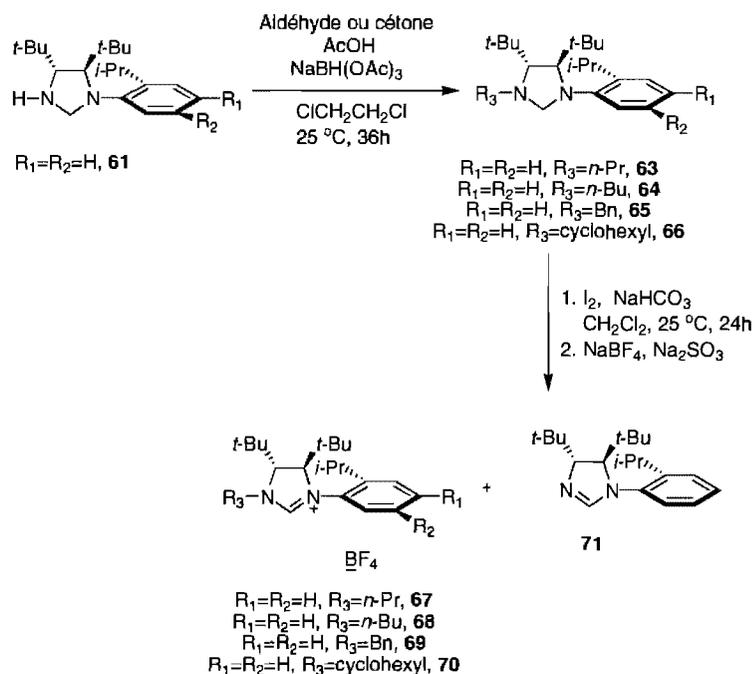


Schéma 21. Formation de quatre nouveaux ligands NHC à partir d'une réaction d'amination réductive suivie d'une oxydation

En résumé, malgré l'obtention d'une première série de ligands *N*-alkyles, l'utilisation de la réaction d'amination réductive n'a pas été poursuivie. Plusieurs problèmes sont survenus tout au long de la synthèse. Dans un premier temps, un obstacle majeur de cette voie de synthèse a été le suivi de la réaction d'amination réductive. La purification des composés *N*-alkylés s'est avérée plus laborieuse qu'anticipé. Ces deux premiers problèmes ont causé l'apparition d'un troisième problème, soit la formation d'un produit secondaire lors de l'étape d'oxydation finale. Ceci a entraîné des difficultés de purification et a mené à l'abandon de la réaction d'amination réductive comme stratégie pour former des ligands *N*-hétérocycliques.

2.2.2 Développement d'une réaction d'alkylation d'un aminal stériquement encombré et formation de nouveaux catalyseurs

Suite aux problèmes encourus lors de la synthèse des quatre nouveaux ligands *N*-hétérocycliques via la réaction d'amination réductive, une réaction d'alkylation a été développée. En effectuant une représentation tridimensionnelle de l'aminal **61** à l'aide de Chem3D Ultra (Figure 14), il a été remarqué que les groupements *tert*-butyles masquent les deux faces d'attaque possibles. Le groupement *tert*-butyle **P** bloque la face du bas de l'aminal. La face du haut est, quant à elle, bloquée par le groupement *tert*-butyle **Q**. Afin de faciliter la présentation des résultats, la synthèse des différents ligands NHC sera expliquée en utilisant la l'aminal **61** comme référence.

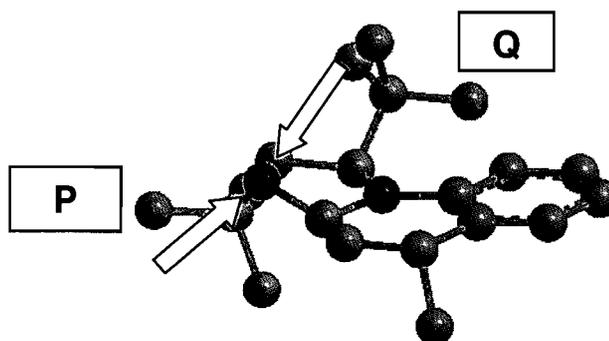


Figure 14. Représentation tridimensionnelle de l'aminal **61** obtenue avec Chem3D Ultra

L'aminal **61** a été employé dans diverses conditions d'alkylation (Schéma 22). Lors du développement de cette réaction, un criblage de différentes bases a été effectué. Les bases telles que le *n*-BuLi, le KOH, le KO^tBu, le NaH, le KHMDS, la collidine, la base de Hünig et le K₂CO₃ ont été employées. Chaque base a été testée dans deux solvants différents (THF, DMF) et à deux températures (25 et 80 °C). Or, le produit de départ **61** a été le seul produit isolé dans tous les cas.

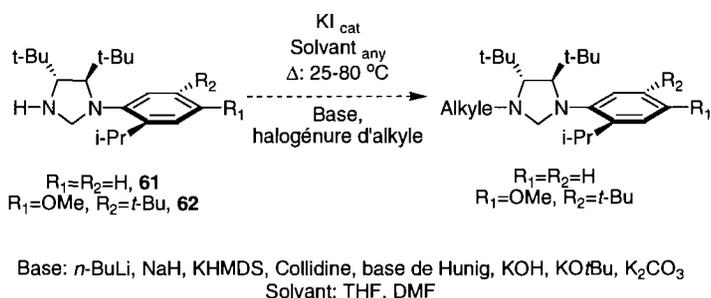
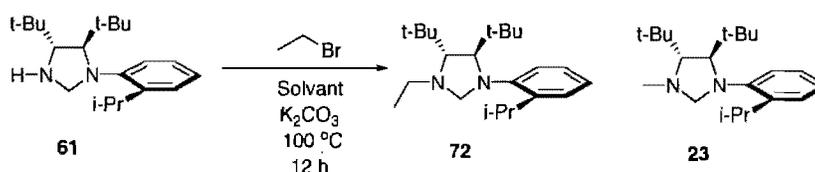


Schéma 22. Développement d'une réaction d'alkylation: premières conditions utilisées

Suite à des recherches approfondies, une autre méthode d'alkylation a été essayée. L'aminal **61** a été chauffé à 100 °C, dans un tube scellé en présence d'une grande quantité de bromure d'éthyle, de K₂CO₃ et de quelques gouttes de solvant (Schéma 23). La réaction a été réalisée dans quatre solvants différents, soit le DMF, l'acétone, l'acétonitrile et le toluène. Chacun des mélanges réactionnels a été chauffé à 100 °C pendant 12 heures.

La disparition de l'aminal **61** et l'apparition de deux nouveaux produits ont été observées par chromatographie sur couche mince dans chacune des réactions. Les deux produits observés ont été le composé *N*-alkylé désiré **72** et un produit secondaire. La chromatographie sur gel de silice a été utilisée afin de purifier les produits de la réaction. Le produit *N*-alkylé **72** et le produit secondaire **23** sont des composés apolaires et ils possèdent un R_f similaire. La chromatographie préparative sur couche mince (prep-CCM) a permis une très bonne purification. Ainsi, le produit *N*-alkyle **72** et le produit secondaire **23** ont été purifiés et isolés. Contre toute attente, le produit *N*-méthyle **23** s'est avéré être le produit secondaire de la réaction d'alkylation. Ce dernier a été observé indépendamment du solvant de réaction. Suite à cette découverte, d'autres expériences ont été effectuées afin de prédire la provenance du groupement méthyle. La première expérience consistait à répéter la réaction d'alkylation en utilisant le bromure de propyle et de l'acétone. Une analyse RMN du bromure de propyle et de l'acétone a été effectuée afin de confirmer la pureté des produits utilisés. La deuxième expérience a été de modifier la base utilisée, soit le carbonate de césium en remplacement du carbonate de potassium. Au cours de ces deux tests, le produit *N*-méthyle **23** a été observé et isolé. La dernière expérience effectuée a été de soumettre l'aminal **61** aux mêmes conditions réactionnelles, mais sans la présence d'un agent alkylant. Cette fois-ci, aucune présence de produit *N*-méthylé **23** n'a été observé et l'aminal **61** a été récupéré en totalité.



Solvant : DMF, Acétone, Acétonitrile, Toluène

Schéma 23. Réaction d'alkylation de l'aminal **61** dans différents solvants

Suite à ces expériences, un mécanisme a été proposé pour expliquer la formation du produit secondaire *N*-méthyle **23** (Figure 15). La base servirait à neutraliser l'acide hydrobromique formé lors de l'alkylation.

Dans un premier temps, une réaction d'alkylation entre l'aminal **61** et le bromure de propyle se produirait. Une seconde alkylation mènerait à l'intermédiaire **S** qui pourrait subir une ouverture de cycle pour former l'iminium **T**. Celui-ci serait en fait la source de méthyle pour la réaction. Une autre molécule d'aminal **61** pourrait ensuite attaquer l'iminium **T** et former l'intermédiaire **U**. Celui-ci pourrait subir à nouveau une alkylation et former l'intermédiaire **V**. Une réaction d'élimination de la diamine **W** mènerait au composé **X** qui subirait une réduction. L'hydrure proviendrait d'une réaction de type Cannizzaro de l'aminal de départ **61**.

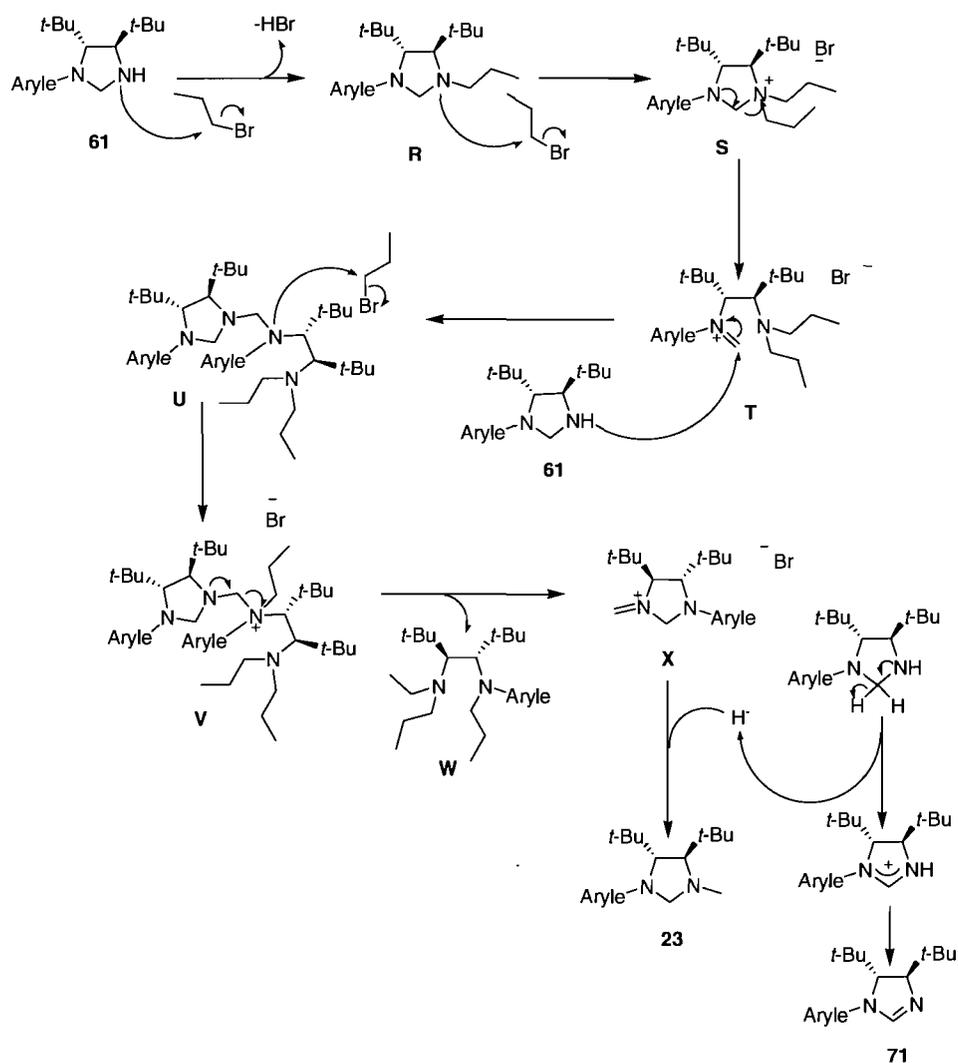


Figure 15. Mécanisme proposé pour la formation du produit secondaire *N*-méthyle **23**

La réaction d'alkylation a été optimisée de façon à maximiser la présence de des produits désirés **63**, **64**, **65**, **73** et **74** (Tableau 5). L'acétone a été utilisé comme solvant puisqu'il est peu dispendieux et qu'il était facile à éliminer lors du parachèvement de la réaction. La réaction a été agitée à 100 °C entre 12 et 36 heures, dépendamment du bromure d'alkyle utilisé. Cette réaction était capricieuse vis-à-vis les bromures d'alkyles employés. Encore une fois, parmi tous les bromures d'alkyles testés, seul les électrophiles primaires, comme le bromure de benzyle, le bromure de propyle et le bromure de butyle, ont fourni les produits désirés **63**, **64**, **65**, **73** et **74**.

Tableau 5. Temps de chauffage requis et rendement obtenu pour chaque aminal

$R_1=R_2=H$, **61**
 $R_1=OMe$, $R_2=t-Bu$, **62**

$R_1=R_2=H$
 $R_1=OMe$, $R_2=t-Bu$,

Composé	R ₁	R ₂	R ₃	Temps (h)	Rendement (%)
63	H	H	Propyle	36	63
64	H	H	Butyle	36	26
65	H	H	Benzyle	12	79
73	OMe	<i>t</i> -Bu	Propyle	36	44
74	OMe	<i>t</i> -Bu	Benzyle	12	47

Lorsqu'un bromure d'alkyle avec un site d'attaque trop encombré a été utilisé, comme dans le cas du bromure d'isopropyle ou le bromure de cyclopropyle, la réaction n'a pas eu lieu et seul le produit de départ a été récupéré. Lorsque le bromure d'alkyle utilisé n'était pas assez réactif, comme dans le cas du bromure de méthylcyclohexane ou le 4-bromobutanoate d'éthyle, le produit d'alkylation n'a pas été observé. Une fois de plus, les résultats ont démontré que l'encombrement stérique de l'aminal **61** limitait le choix des alkyles employés dans la réaction d'alkylation.

À l'aide de Chem3D Ultra, une autre analyse tridimensionnelle a été effectuée avec le composé **75**, où l'aminal **61** aurait été alkylé par le bromure d'isopropyle (Figure 16). Il est facile de voir que l'encombrement stérique entre l'isopropyle **Y** et le *tert*-butyle **Z** est défavorable. Cependant, l'addition d'une chaîne *N*-alkyle substituée à la position β est possible puisque l'aminal **63** a été synthétisé.

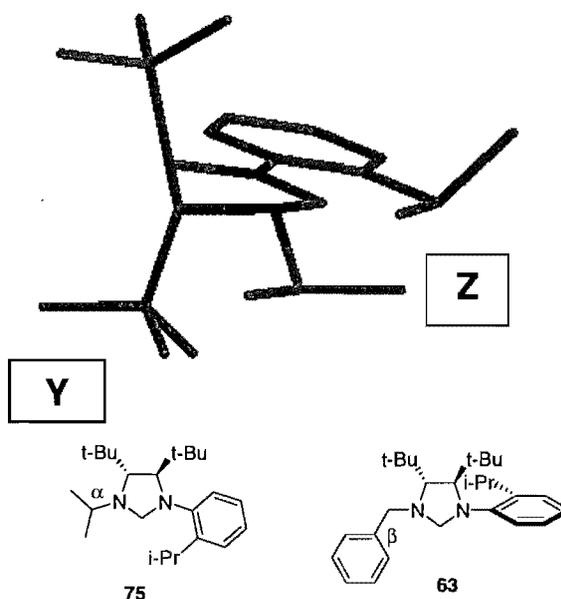


Figure 16. Représentation tridimensionnelle d'aminal **75**, portant un groupement *N*-alkyle substitué à la position α

Suite au développement de la réaction d'alkylation de l'aminal, le même protocole a été employé avec l'aminal de pentafluorophényle **55** (Schéma 24). Or, seul l'aminal de pentafluorophényle de départ **55** a été récupéré. L'influence électronique et stérique du pentafluorophényle est probablement plus importante que prévu. L'effet inducteur des cinq atomes de fluor sur le noyau aromatique fait en sorte que l'amine secondaire est un moins bon nucléophile.

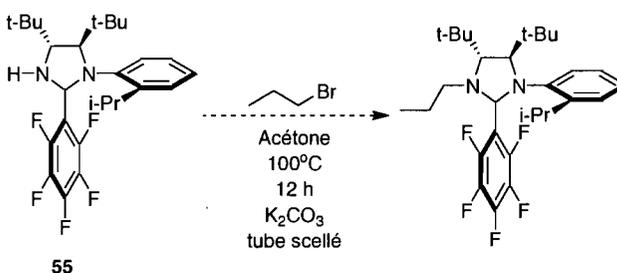
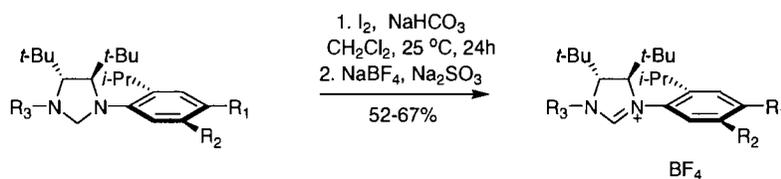


Schéma 24. Alkylation de l'aminale de pentafluorophényle **55** avec les conditions d'alkylation optimisées

Suite à la formation des aminales *N*-alkylés **63**, **64**, **65**, **73** et **74**, l'étape d'oxydation a été effectuée en utilisant les conditions de réaction préétablies (Tableau 6). Le *N*-alkylaminale **63** a été dissout dans le dichlorométhane, puis l'iode et le carbonate de sodium ont été ajoutés à la solution. Le mélange réactionnel a été agité pendant 12 heures à la température ambiante. L'iode résiduel a été neutralisé par une solution aqueuse de bisulfite de sodium. Simultanément, une quantité de tétrafluoroborate de sodium a été ajoutée pour échanger le contre-ion. Les sels d'imidazolidinium **67**, **68**, **69**, **76** et **77** ont été purifiés par chromatographie sur gel de silice pour être isolés sous la forme de solides incolores avec des rendements variant entre 52 et 67%.

Tableau 6. Oxydation des *N*-alkylaminals



Aminale	R ₁	R ₂	R ₃	Sel d'imidazolidinium
61	H	H	Propyle	65
62	H	H	Butyle	66
63	H	H	Benzyle	67
71	OMe	t-Bu	Propyle	74
72	OMe	t-Bu	Benzyle	75

Suite à la création de cinq nouveaux sels d'imidazolidinium, la synthèse et l'évaluation des nouveaux catalyseurs ont débuté. La méthode employée, pour former les catalyseurs est similaire à celle employée précédemment par les membres du groupe Collins (Schéma 8)^{23,25,27}. Plusieurs conditions ont été essayées afin d'optimiser la réaction puisque la formation de carbènes dépend de plusieurs facteurs. Cette optimisation des conditions a été effectuée en employant le ligand NHC **67** (Schéma 25).

Deux bases ont été sélectionnées pour initier la formation du carbène, soit le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDs) et l'hexafluoro-*tert*-butanolate de potassium. Les rendements obtenus ont été semblables dans les deux cas, soit entre 15 et 30%. Cependant, l'hexafluoro-*tert*-butanolate de potassium a fourni des rendements plus reproductibles. Afin de stimuler la formation du carbène, une augmentation de la température a été testée. Deux réactions ont été lancées à 70 °C et 80 °C respectivement, pour une période de 3 heures. À une température de 70 °C, la formation du catalyseur a été observée et celui-ci a été isolé avec un rendement variant entre 15 et 30%. Par contre, lorsque la réaction a été effectuée à 80 °C, une décomposition rapide du catalyseur de Grubbs de première génération a été observée. Il a été noté que certains catalyseurs nécessitent plus de temps de chauffage pour se former. Le suivi des réactions a été effectué par CCM. Il est aussi possible d'observer la disparition du catalyseur de Grubbs de première génération, qui est mauve en solution, et d'observer l'apparition du catalyseur **78** qui donne une coloration rose-orangée au mélange réactionnel. Suite à ces observations et à l'optimisation des conditions réactionnelles, il a été possible de suivre l'avancement de la formation des catalyseurs simplement en suivant le changement de coloration de la solution. Généralement, la réaction est complétée après 3 heures de chauffage. Après plus de 3 heures de réaction, le catalyseur commence à se décomposer et la coloration de la solution tourne au noir.

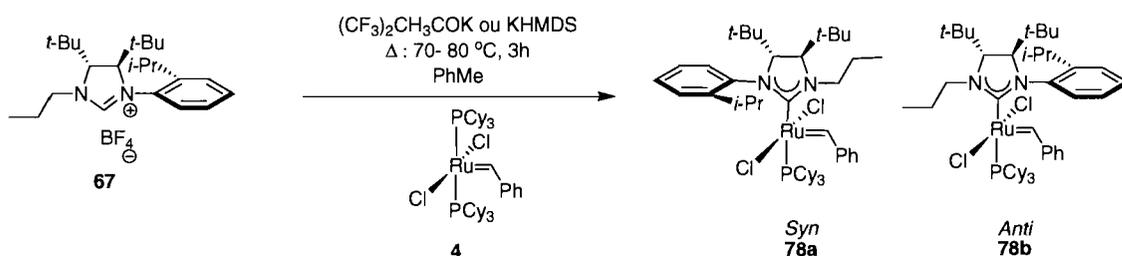
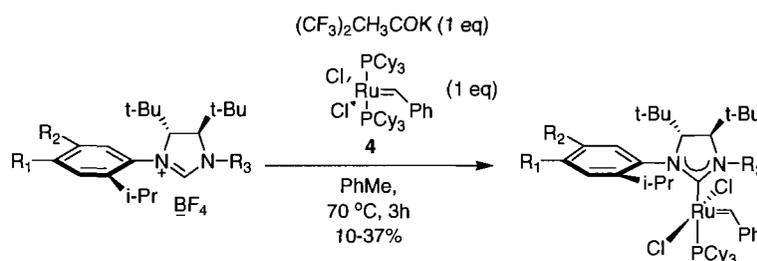


Schéma 25. Conditions de réaction pour la formation des nouveaux catalyseurs

Le mode opératoire optimal est de mettre en présence le sel d'imidazolidinium, l'hexafluoro-*tert*-butanolate de potassium et le catalyseur de Grubbs de première génération (Tableau 7). Par la suite, le solvant est ajouté au mélange et le tout est chauffé à 70°C pendant 3 heures.

Il est important de respecter l'ordre d'addition des réactifs puisqu'une réaction de dimérisation a été observée lorsque le sel d'imidazolidinium et l'hexafluoro-*tert*-butanolate de potassium sont dissouts ensemble dans le toluène. Après 3 heures, une fois le changement de coloration observé, le mélange réactionnel est refroidi à la température ambiante. Une purification par chromatographie a été effectuée en utilisant une silice spéciale (voir partie expérimentale). Un gradient de solvant a été employé afin de permettre une meilleure séparation de nos catalyseurs de celui de Grubbs de première génération (**4**).

Tableau 7. Formation des nouveaux catalyseurs de Ru chiraux



Catalyseur	R ₁	R ₂	R ₃	Rendement (%)	Rapport <i>syn:anti</i>
78	H	H	Propyle	10-30	95:5
79	H	H	Butyle	10-20	91:9
80	H	H	Benzyle	15-37	50:50
81	<i>t</i> -Bu	OMe	Propyle	10-30	44:56
82	<i>t</i> -Bu	OMe	Benzyle	15-37	58:42

Une variation du rapport d'isomères *syn:anti* a été observée suite aux modifications apportées à la chaîne *N*-alkyle présente sur le ligand NHC. Il a été mesuré à l'aide de l'intégrale des pics de carbènes observés par analyse RMN ¹H. Le catalyseur **78** portant une chaîne *n*-propyle a été obtenu presque exclusivement sous la forme de l'isomère *syn*. L'addition d'un groupement méthylène pour donner le catalyseur **79** a résulté en un rapport *syn:anti* de 91:9. L'augmentation de la taille du groupement *N*-alkyle a conduit à un rapport *syn:anti* de 50:50 pour le catalyseur **80**. De plus, l'isomère *anti* a été isolé majoritairement lors de la formation du catalyseur **81**. Ce dernier correspond à un catalyseur avec un groupement *N*-aryle volumineux. Le catalyseur **81**, portant le groupement *N*-propyle, a été obtenu dans un rapport *syn:anti* de 44:56. La formation du catalyseur **82**, portant un groupement *N*-benzyle, a été obtenue dans un rapport *syn:anti* de 58:42. Comme le groupement *N*-aryle a été conservé pour ces deux catalyseurs, il a été présumé que la nature du groupement *N*-aryle a une influence directe sur les rapports *syn:anti* des différents catalyseurs. Cependant, la préférence *anti* du catalyseur **81** n'a pas encore été élucidée. Il a été possible d'observer une faible séparation des isomères *syn* et *anti* des catalyseurs **80** et **82** lors de la purification sur gel de silice.

Cependant, la qualité de séparation des isomères dépend de la quantité de catalyseur de Grubbs non consommé pendant la formation du complexe ainsi que de l'échelle utilisée pour effectuer la réaction. Les rapports *syn:anti* rapportés de tous les catalyseurs ont été reproductibles. Cependant, aucune étude de réactivité, sélectivité et stabilité des isomères *syn* et *anti* n'a pu être effectuée parce que ceux-ci n'ont pu être isolés avec une pureté satisfaisante.

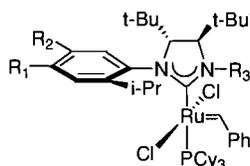
En résumé, un nouveau protocole d'alkylation pour des amines cycliques stériquement encombrés a été développé. Celui-ci s'est avéré efficace et les rendements obtenus sont reproductibles. Il a permis la formation de cinq nouveaux ligands *N*-hétérocycliques *N*-alkylés qui ont été isolés avec un rendement moyen de 12% sur quatre étapes. Plusieurs grammes de sels d'imidazolidinium ont été synthétisés grâce à cette nouvelle méthode. Les cinq nouveaux sels d'imidazolidinium ont tous conduits à la formation de nouveaux catalyseurs de ruthénium chiraux. La suite des travaux vise à déterminer si les modifications apportées à ceux-ci auront les résultats escomptés sur la stabilité thermique et la stabilité en solution. Peu de catalyseurs portant un groupement *N*-alkyle sont connus dans la littérature.^{29,30,31} Ainsi, peu de renseignements sont rapportés sur leur influence sur la réactivité, la sélectivité et la stabilité.

2.2.3 Analyse de la stabilité, de la réactivité et de la sélectivité des nouveaux catalyseurs de métathèse

La littérature fournit peu d'exemples de ligands *N*-hétérocycliques portant une chaîne *N*-alkyle comparativement aux ligands *N*-hétérocycliques portant une chaîne *N*-aryle. Il est difficile de prévoir l'effet de cette modification sur la stabilité d'un catalyseur ainsi que sur sa réactivité et sa sélectivité. Le catalyseur **20**, portant un groupement *N*-méthyle, a montré des signes de décomposition en moins de 30 minutes de réaction à 40 °C. Lorsque le catalyseur **40** a été mis en solution, ce dernier s'est décomposé en seulement 10 minutes à température ambiante.

Les catalyseurs **78** et **81**, portant un groupement *N*-propyle ou les catalyseurs **80** et **82**, portant un groupement *N*-benzyle sur le ligand NHC, ont démontré une augmentation considérable de leur stabilité thermique en solution. Des analyses de stabilité ont été effectuées en collaboration avec Brice Stenne. Les catalyseurs **78**, **81**, **80** et **82**, portant un groupement *n*-propyle ou un groupement benzyle, sont tous stables pendant plusieurs heures lorsqu'ils sont placés dans un solvant comme le THF, le benzène ou le toluène, à la température ambiante (Tableau 8).

Tableau 8. Stabilité de catalyseurs de ruthénium portant différents ligands NHC *N*-alkylés



Nom du catalyseur	R ₁	R ₂	R ₃	Stabilité (temps)	Solvant	Température (°C)
20	H	H	Méthyle	10 min	Benzène, CDCl ₃ , CH ₂ Cl ₂	25
78	H	H	<i>n</i> -Propyle	6 h	Benzène, Toluène, THF	25
81	OMe	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Propyle	6 h	Benzène, Toluène, THF	25
80	H	H	Benzyle	6 h	Benzène, Toluène, THF	25
82	OMe	<i>t</i> -Bu	Benzyle	6 h	Benzène, Toluène, THF	25
80	H	H	Benzyle	4 h	Toluène-d ₈	60
82	OMe	<i>t</i> -Bu	Benzyle	4 h	Toluène-d ₈	60

La stabilité des catalyseurs a été déterminée par le temps nécessaire pour que commence la perte des signaux du RMN ¹H correspondant au benzylidène. Les catalyseurs **80** et **82** ont démontré une plus grande stabilité à haute température. Une seconde expérience RMN a été effectuée afin de prouver la stabilité thermique en solution de ces catalyseurs. Le catalyseur **80** a été dissout dans le toluène-d₈ pour être ensuite placé dans un tube RMN.

Une fois le tube introduit dans l'appareil, la solution a été chauffée à 60 °C pendant 4 heures avant que l'intensité du pic du benzyldène en RMN ^1H ait commencé à diminuer lentement et que la solution soit devenue noire. Une troisième expérience RMN a été effectuée à une température supérieure, soit 80 °C. Cette fois, le pic du benzyldène a complètement disparu après quelques minutes de chauffage. Il est à noter que les catalyseurs **80** et **82** à l'état solide, entreposés sur la paillasse, se sont décomposés lentement à l'intérieur d'une période de 4 à 5 mois. Initialement, il a été envisagé que ces catalyseurs pourraient se décomposer suite à une insertion dans l'unité benzyldène, tel que rapporté par Blechert³⁷ et Grubbs.³⁸ La tendance qu'on peut dégager des résultats de stabilité est que l'augmentation de l'encombrement stérique du substituant *N*-alkyle sur le ligand NHC entraîne une augmentation de la stabilité du catalyseur. Toutefois, la nature exacte des produits de décomposition n'a pas été élucidée. D'autres analyses devront être effectuées afin de connaître la voie de décomposition du catalyseur.

Afin de comprendre davantage la dynamique du ligand *N*-hétérocyclique dans ces catalyseurs, une analyse bidimensionnelle EXSY (EXchange SpectroscopY) a été effectuée avec le catalyseur **80**. Une analyse bidimensionnelle EXSY est toujours effectuée sur un système dynamique. Dans le cas du système étudié ici, le but de l'expérience était de calculer la barrière de rotation des ligands NHC (Figure 17).^{39,40} Une expérience bidimensionnelle EXSY est effectuée lorsqu'un noyau **A** est polarisé. Un transfert d'énergie entre **A** et un deuxième noyau **X**, avec une constante de vitesse **k**, est alors observé.

³⁷ Vehlow K.; Gessler S.; Blechert S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8082.

³⁸ Stewart I. C.; Douglas C. J.; Grubbs R. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 441.

³⁹ Friebolin, H. *Basic One-and Two-dimensional NMR Spectroscopy*, 4^{ième} Édition révisée: Wiley-VCH, Weinhiem, **2005**.

⁴⁰ Günther, H. *La Spectroscopie de RMN, Principe de base, concepts et applications de la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton et carbone 13 en chimie*: Masson, Louvain-Laneuve, **1994**.

Ce transfert d'énergie survient à la suite d'un échange chimique ou d'une modification de la conformation d'une molécule. Pour obtenir un résultat représentatif du système analysé, il faut que le temps de mixage (t_M) soit du même ordre de grandeur que la valeur de k^{-1} .

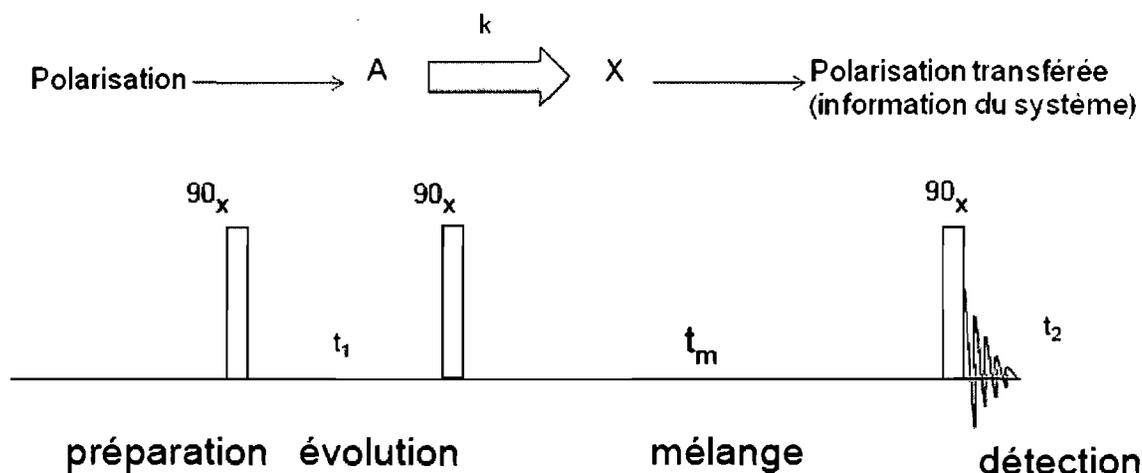


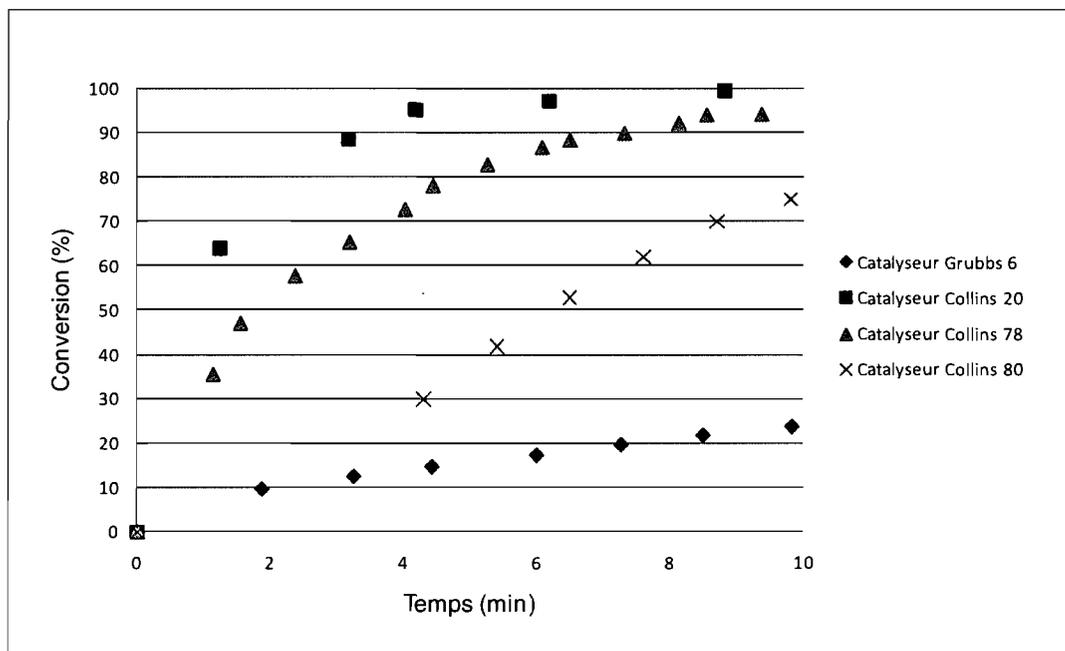
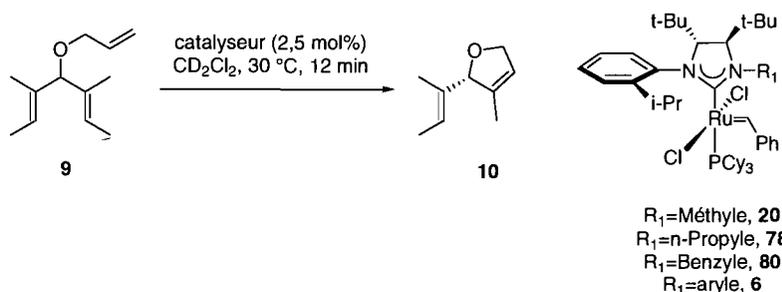
Figure 17. Expérience bidimensionnelle EXSY

Il a été rapporté précédemment (Figure 11, section 1.1.3) que la rotation du ligand NHC du catalyseur **20** pendant le cycle catalytique pouvait entraîner une diminution de l'excès énantiomérique. Afin de vérifier cette hypothèse une analyse 2D EXSY a été effectuée avec le catalyseur **80**. Ce dernier a été dissout dans le toluène- d_8 et a été chauffé à 40 °C ou 60 °C dans un tube RMN. Ces températures représentent les températures habituellement utilisées dans les réactions de désymétrisation par métathèse. L'expérience 2D EXSY n'a détecté aucune rotation du ligand NHC. L'absence de résultat confirme soit qu'il n'y a pas de rotation du lien Ru-NHC dans le pré-catalyseur ou que la vitesse de rotation est trop lente à l'échelle du RMN. S'il n'y a pas de rotation du ligand NHC, alors ce résultat suggère que les rapports *syn:anti* des catalyseurs seraient déterminés lors de leur formation et ne seraient pas causés par un équilibre thermodynamique via une rotation du ligand NHC. Des analyses par modélisation sont actuellement en cours pour déterminer la barrière d'énergie entre les deux rotamères afin d'effectuer une corrélation avec les rapports d'isomères observés.

La réactivité des nouveaux catalyseurs **78** et **80** a été testée en utilisant une réaction de fermeture de cycle par métathèse d'un triène méso (Figure 18). Le triène **9** a été placé dans le dichlorométhane deutéré en présence de 2,5 mol% de catalyseur, soit **78** ou **80**. Le mélange réactionnel a été agité à 30 °C pendant 12 minutes. Leur réactivité a été comparée avec celle du catalyseur **20** possédant seulement un groupement *N*-méthyle sur le ligand NHC et avec le catalyseur **6**, portant deux groupements *N*-aryles, développé par le groupe de Grubbs (Figure 2, section 1.1.2). La courbe de réactivité du complexe **78** (triangle vert, Figure 18) montre une conversion de plus de 95% après seulement 10 minutes. L'activité du catalyseur **20**, représentée par la courbe en rouge, démontre une conversion similaire à celle du catalyseur **78**, mais dans un temps plus rapide, soit moins de quatre minutes. La courbe de réactivité tracée en croix bleu représente l'activité du catalyseur **80**.

Le catalyseur de Grubbs (**6**) a quant à lui mené à une conversion de l'ordre de 75% après 10 minutes de réaction. Suite à ces résultats, il a été établi qu'il y a un lien direct entre la nature du groupement *N*-alkyle et la réactivité du catalyseur. L'augmentation de la taille du groupement *N*-alkyle entraîne une diminution de l'activité du catalyseur. Toutefois, malgré la baisse de réactivité des catalyseurs **78** et **80**, ceux-ci montrent une activité supérieure à celle du catalyseur de Grubbs **6**. La présence d'un groupement *N*-alkyle moins encombré autour de l'alkylidène faciliterait l'étape d'approche du diène, ce qui causerait l'augmentation de la réactivité des catalyseurs développés au cours des présents travaux.⁴¹

⁴¹ À ce point, la contribution des groupements *tert*-butyles reste à être confirmée. Pour une étude détaillée sur la relation structure-activité des catalyseurs de métathèse de ruthénium, voir: Occhipinti, G.; Bjørsvik, H.-R.; Jensen, V, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6952.



Les conversions ont été déterminées en utilisant l'analyse RMN H¹: Voir la partie expérimentale.

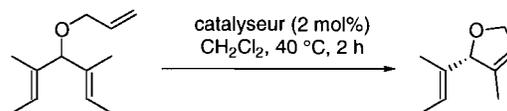
Figure 18. Courbe de réactivité de différents catalyseurs pour une réaction de désymétrisation du triène méso 9

Des réactions de désymétrisation par métathèse de fermeture de cycle ont été effectuées afin d'étudier l'effet du groupement *N*-alkyle sur l'énantiosélectivité induite par les catalyseurs. Ces réactions ont été réalisées en collaboration avec Brice Stenne. Elles ont été effectuées en dissolvant des triènes méso dans le dichlorométhane en présence de 2 mol% de catalyseur. Les réactions ont été agitées à 40 °C pendant 2 heures. Une fois la réaction complétée, les excès énantiomériques ont été mesurés grâce à un appareil de chromatographie en phase gazeuse utilisant un détecteur FID.

Les taux de conversion des réactions ont été déterminés en utilisant l'analyse RMN ^1H du mélange réactionnel brut et le rendement rapporté a été obtenu après une purification sur gel de silice du composé. Les rendements plus bas sont dus à la grande volatilité des composés **10**, **24** et **25** qui comprennent respectivement des cycles à 5, 6 et 7 chaînons.

Le cycle à 5 chaînons a été obtenu avec un *ee* de 82% pour le catalyseur **78** et 77% pour le catalyseur **80** (Tableau 9). Ces résultats sont similaires à ceux observés précédemment pour les catalyseurs **20** et **40** (82 et 81% *ee*). Cependant, une chute des excès énantiomériques a été notée avec l'utilisation des catalyseurs **81** et **82**. Dans ces deux cas, les excès énantiomériques rapportés sont de 60 et 73%, respectivement.

Tableau 9. Désymétrisation par métathèse avec différents catalyseurs pour la formation du cycle à 5 chaînons

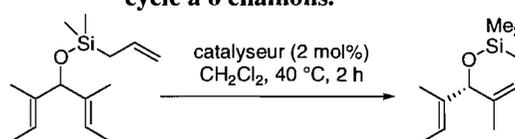


Nom du catalyseur	Rapport <i>syn:anti</i> du catalyseur	<i>ee</i> (%)	Conversion (%)	Rendement (%)
20	>95:5	82	>98	-
78	>95:5	82	>98	-
80	50:50	77	>98	50
40	80:20	81	>98	-
81	44:56	60	>98	40
82	58:42	73	>98	45

Le catalyseur **20** a mené à des excès énantiomériques faibles lors de la formation du cycle à six chaînons **24** (Tableau 10). Une légère augmentation des *ee* a été observée avec l'utilisation des nouveaux catalyseurs **78** et **80**. En effet, seulement 6% *ee* a été observé pour le catalyseur **20** alors que 40% *ee* et 25% *ee* ont respectivement été obtenus pour les catalyseurs **78** et **80**.

Malgré une augmentation des *ee* observés, aucun résultat n'égale le 94% *ee* obtenu avec le catalyseur **40** pour cette même transformation. Une énantiosélectivité similaire a été observée malgré l'ajout d'une unité propyle et un *ee* de 90% a été obtenu avec pour le catalyseur **81**. L'augmentation de la taille du groupement *N*-alkyle du catalyseur **40**, soit du méthyle au benzyle **82**, a entraîné une chute des excès énantiomériques observés, fournissant le cycle à six chaînons **24** avec un *ee* de 33%.

Tableau 10. Désymétrisation par métathèse avec différents catalyseurs pour la formation du cycle à 6 chaînons.



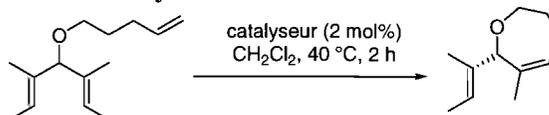
Nom du catalyseur	Rapport <i>syn:anti</i> du catalyseur	<i>ee</i> (%)	Conversion (%)	Rendement (%)
20	>95:5	6	>98	-
78	>95:5	40	>98	-
80	50:50	25	>98	-
40	80:20	94	>98	-
81	44:56	90	>98	77
82	58:42	33	60	-

Finalement, la réaction de cyclisation d'un triène méso pour former le cycle à 7 chaînons a été essayée avec tous les nouveaux catalyseurs (Tableau 11). Cette cyclisation est reconnue pour être plus difficile que les deux autres réactions testées précédemment. Le catalyseur **20** a fourni le produit désiré **25** avec 60% *ee*. En contraste avec ce résultat, seul le produit de dimérisation a été observé en utilisant le catalyseur **78**.

Malgré le fait que la Figure 18 montre clairement une diminution de la réactivité du catalyseur **78** comparativement à son homologue **20**, il a été surprenant d'observer que le catalyseur **78** n'est pas en mesure de former le composé **25**. Le catalyseur **80** a, quant à lui, fourni le produit cyclisé avec 43% ee et une conversion de 55%.

Un excès énantiomérique de 86% a été observé pour la formation du cycle à 7 chaînons avec le catalyseur **40**. L'augmentation de la taille du groupement *N*-alkyle du catalyseur **40** a causé une diminution marquée des énantiosélectivités. La substitution du groupement *N*-méthyle pour un groupement *N*-propyle (catalyseur **81**) a causé une diminution des ee de 86% à 75%. Lorsque le catalyseur **82** (*N*-benzyle) a été employé, un excès énantiomérique de 40% a été obtenu.

Tableau 11: Désymétrisation par métathèse avec différents catalyseurs pour la formation du cycle à 7 chaînons.



Nom du catalyseur	Rapport <i>syn:anti</i> de catalyseur	ee (%)	Conversion (%)	Rendement (%)
20	>95:5	60	>98	-
78	>95:5	nd	0	-
80	50:50	45	55	-
40	80:20	86	>98	-
81	44:56	75	>98	71
82	58:42	40	60	-

Suite à la diminution des énantiosélectivités observée précédemment avec tous les nouveaux catalyseurs, le mécanisme proposé au Figure 9 (Section 1.1.3) n'est plus plausible.

En effet, ce mécanisme ne permet pas d'expliquer pourquoi l'augmentation de la taille du groupement *N*-alkyle entraîne une diminution des excès énantiomériques, indépendamment de la taille du cycle formé lors de la désymétrisation. Des travaux sur l'origine de la stéréoinduction du catalyseur **6** ont été effectués par Grubbs et ses collègues. Ils ont proposé un mécanisme où la liaison oléfine-ruthénium serait faite sur le côté (le modèle dit «side-binding») (Figure 19). Les étapes du mécanisme sont les mêmes que celles vues à la section 1.1.3. Dans un premier temps, il y a dissociation de la phosphine du pré-catalyseur pour donner le catalyseur actif **B**. L'association de l'oléfine au ruthénium engendre la formation rapide du premier métallocyclobutane, suivi par une réaction de type rétro [2+2] pour former le complexe **E'**. Ce mécanisme implique que l'alkylidène du complexe **E'** migre de sous le groupement *N*-alkyle vers le dessous du groupement *N*-aryle. Ceci est en accord avec les travaux de Chen et ses collègues. Finalement, il y a une dernière formation de métallocyclobutane suivie d'une rétro [2+2] pour donner le produit cyclisé désiré et reformer le catalyseur actif.

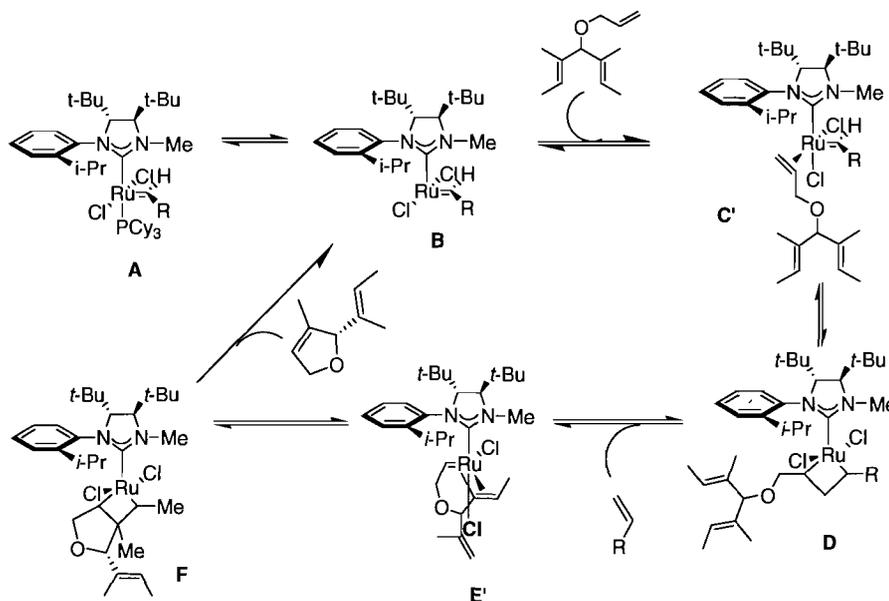


Figure 19. Mécanisme de la réaction de désymétrisation avec modèle «side-binding».

L'alkylidène est toujours sous l'influence du groupement *N*-aryle du ligand NHC. Dans ce modèle, le substrat est lié de façon à ce que l'oléfine servant à la fermeture de cycle se retrouve au site de liaison *cis* par rapport au ligand NHC (Figure 20). Un des ligands chlorures se retrouve à être isomérisé à la position *trans* par rapport au NHC (intermédiaire **E'**, Figure 20). Ainsi, les intermédiaires **E** et **E'** pourraient être formés à la suite de la réaction du triène **9** avec le catalyseur activé **A**. Il est difficile de dire avec certitude lequel des intermédiaires **E** ou **E'** est responsable de la diminution des *ee* observée dans la réaction de désymétrisation. Cependant, il est clair que le groupement *N*-alkyle a un effet direct sur les excès énantiomériques de la réaction de désymétrisation. Cette diminution est toutefois plus facilement explicable avec l'intermédiaire **E'**. Il est plus plausible que l'alcène soit influencé par l'encombrement stérique généré par le groupement *N*-alkyle dans le modèle «side-binding». Dans le second modèle («bottom-binding», Figure 20, intermédiaire **E**), l'alcène est plutôt éloigné du groupement *N*-alkyle pour être influencé par son environnement stérique.

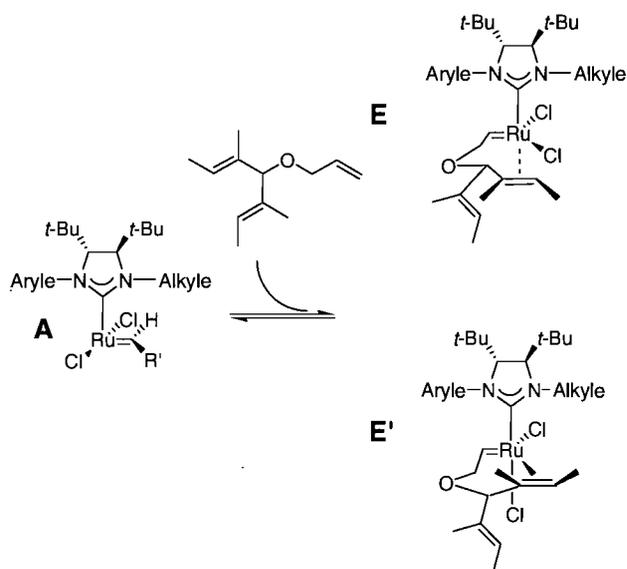


Figure 20. Comparaison des modèles «side-binding» et «bottom-binding» pour la désymétrisation du triène **9**

En résumé, la modification de la chaîne alkyle sur le ligand NHC n'a pas donné les résultats escomptés du point de vue de la sélectivité de la réactivité. Cependant, la stabilité du catalyseur a été accrue considérablement, ce qui est un avantage lors de l'utilisation de ce type de catalyseur. Davantage d'expériences devront être effectuées afin d'en connaître plus sur les produits de décomposition des catalyseurs et trouver la route qui conduit à ces produits. De plus, plusieurs facteurs restent à être explorés pour en apprendre plus sur les aspects mécanistiques de la réaction.

Chapitre III – Travaux futurs

3.1 Travaux futurs

Un nombre important d'obstacles ont été surmontés lors de la synthèse des nouveaux catalyseurs. Tout d'abord, la synthèse de la diamine chirale **22** a été optimisée afin que celle-ci puisse être effectuée sur grande échelle. Ensuite, le développement d'une méthode d'alkylation d'un amina stériquement encombré a été effectué. Des observations intéressantes ont été faites suite à la synthèse des quatre nouveaux catalyseurs de ruthénium. Ceux-ci ont été isolés sous la forme d'un mélange de deux rotamères. Un lien a été effectué entre l'augmentation de la taille du groupement *N*-alkyle et la diminution de la réactivité des catalyseurs. De plus, l'augmentation de l'encombrement stérique du groupement *N*-alkyle a entraîné une diminution de l'énantiosélectivité lors des réactions de désymétrisation de différents triènes. Ces résultats suggèrent que le modèle «side-binding» correspondrait plus à notre système. Suite à l'analyse de ces résultats, deux nouveaux projets de recherche pourraient être planifiés. Le premier projet porterait sur le design d'une nouvelle génération de catalyseurs bidentates. Le second projet de recherche consisterait, quant à lui, à développer une voie alternative à la synthèse de la diamine chirale **22**.

3.1.1 Préparation d'un nouveau catalyseur bidentate à partir d'un ligand *N*-hétérocyclique C₁-symétrique et modification électronique du groupement *N*-benzyle

Le développement d'une réaction d'alkylation d'un amina fortement encombré a conduit au développement d'un nouveau projet de recherche. En effet, les *N*-benzylaminas (**65** et **74**) ont été les *N*-alkylaminas isolés avec les meilleurs rendements. Suite à la découverte de la possibilité de séparation des isomères de rotation *syn* et *anti*, un nouveau projet de recherche consisterait en la synthèse de ligands *N*-hétérocycliques bidentates C₁-symétriques.

De façon similaire aux catalyseurs du groupe de Hoveyda, la chaîne *N*-alkyle du ligand NHC serait liée directement à l'atome de ruthénium (Figure 21). La formation du catalyseur **83** serait effectuée en suivant les protocoles optimisés décrits aux Tableaux 6 et 7. Le catalyseur **83** proviendrait du *N*-benzylaminal **84**. Celui-ci serait synthétisé à partir de l'aminal **62** en suivant la réaction d'alkylation développée précédemment (Section 2.2.2). Le but premier de ce projet de recherche est de développer un catalyseur possédant un seul rotamère. Nous proposons que la formation du catalyseur **83** entraînerait la formation du rotamère *anti* de façon majoritaire. Les problèmes de séparation des rotamères et la formation de différents rapports de rotamères seraient ainsi évités. De plus, avec un seul rotamère du catalyseur, la réactivité, l'énantiosélectivité et la stabilité des catalyseurs formés seraient évaluées sans ambiguïté.

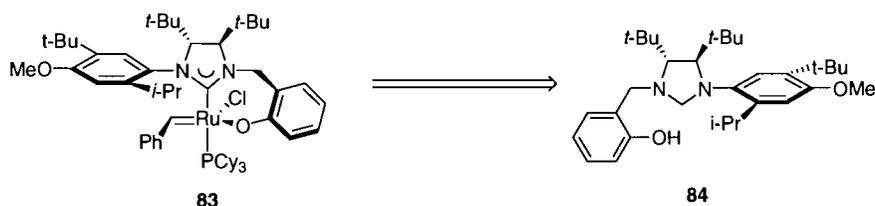


Figure 21. Formation d'un nouveau catalyseur **83** à partir d'un aminal C_1 -symétrique bidentate **84**

Dans le même ordre d'idées, il serait intéressant de modifier la densité électronique du groupement *N*-benzyle afin de vérifier s'il serait possible de favoriser la formation d'un seul rotamère. Des groupements électroattracteurs (GEA) et des groupements électrodonneurs (GED) pourraient être ajoutés au groupement *N*-benzyle (Figure 22). La conformation du catalyseur serait alors dictée par le groupement *N*-benzyle employé. La réaction d'alkylation développée précédemment serait une fois de plus employée en suivant le protocole préétabli. Il serait intéressant de voir quelle influence l'électronique du groupement *N*-benzyle aurait sur les rapports de rotamères formés. Il est possible de penser qu'une interaction π - π entre le groupement *N*-benzyle et l'alkylidène serait dépendante des propriétés électroniques du groupement *N*-benzyle. Ainsi, l'un ou l'autre des rotamères *syn* et *anti* pourrait être favorisé en tout ou en partie.

De plus, avec chacun des rotamères en main, il serait possible de comparer leur réactivité, leur stabilité et leur capacité d'induction de chiralité respective.

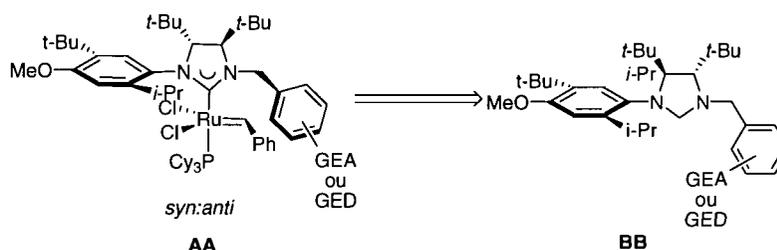


Figure 22. Formation des nouveaux catalyseurs AA à partir d'un aminal C_1 -symétrique monodentate BB

3.1.2 Modification de la synthèse de la diamine chirale de départ

Le second projet de recherche qui pourrait découler des présents travaux serait d'améliorer la synthèse des ligands *N*-hétérocycliques et, par le fait même, améliorer la synthèse des catalyseurs. En effet, les nombreuses étapes à faible rendement de la synthèse des ligands NHC diminuent l'efficacité de la route synthétique utilisée. Le facteur limitant de la synthèse des ligands NHC est la synthèse de la diamine chirale **22**. Trois étapes de synthèse sont nécessaires afin de former cette diamine. De plus, les rendements sont souvent non reproductibles. L'utilisation de la *tert*-leucine ou du 1,2-bis(2-hydroxyphényl)-1,2-diaminoéthane (hpen) comme source de chiralité pourrait être considérée afin de contourner la synthèse de la diamine **22** (Figure 23). De plus, la synthèse du ligand NHC serait grandement facilitée si la source d'amine chirale de départ était disponible commercialement. Une publication récente rapporte la formation d'une diamine chirale C_2 -symétrique obtenue à la suite d'un réarrangement diaza-Cope.⁴² De plus, l'utilisation de la *tert*-leucine pourrait conduire à la formation d'un nouveau type de catalyseur de Ru **DD** (Figure 23).

⁴² Kim, H.; Nguyen, Y.; Yen, C. P.-H.; Chagal, L.; Lought, A. L.; Kim, B. M.; Chin, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 12184.

L'incorporation du groupement *N*-alkyle se ferait probablement plus facilement puisqu'il n'y aurait qu'un *tert*-butyle sur squelette du ligand NHC. Toutefois, étant donné que le rôle du groupement *N*-alkyle sur le ligand NHC n'est pas encore bien défini, il est difficile de prévoir l'effet de l'élimination d'un groupement *tert*-butyle sur la réactivité et la stabilité du catalyseur ainsi que sur le transfert de chiralité dans la métathèse. En résumé, malgré le coût élevé de la *tert*-leucine et du hpen, l'utilisation de ceux-ci dans la synthèse des ligands NHC représente toujours un avantage puisque la synthèse de la diamine chirale **22** est très coûteuse et demande beaucoup de temps.

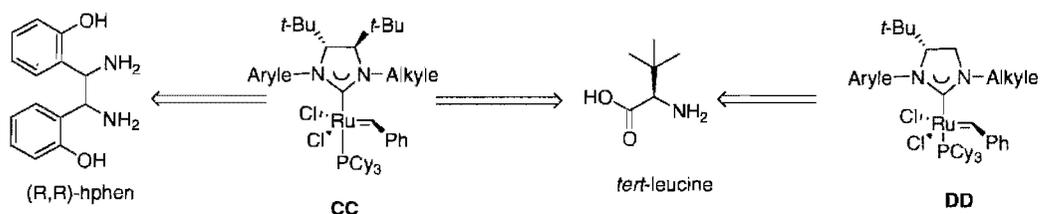


Figure 23. Source d'amine chirale pour la formation de catalyseurs chiraux de métathèse d'oléfines

Chapitre IV – Conclusion générale

Pour conclure, cinq nouveaux catalyseurs chiraux pour la métathèse d'oléfines ont été synthétisés lors des travaux de recherche effectués. La synthèse de l'aminal de pentafluorophényle a été effectuée avec succès. Cependant, la réaction d'alkylation sur ce dernier n'a pas conduit au composé *N*-alkyle désiré et ce, dû à l'encombrement stérique et à l'influence électronique du pentafluorophényle. Toutefois, le développement de nouvelles conditions d'alkylation sur les aminals **61** et **62** stériquement encombrés a été accompli. Suite au développement de cette nouvelle méthode, cinq nouveaux ligands *N*-hétérocycliques C₁-symétriques monodentates possédant divers groupements *N*-alkyles ont été synthétisés (Tableau 7). La synthèse des différents ligands NHC a conduit à la formation de nouveaux catalyseurs de ruthénium dans un rendement moyen de 20%. Ces catalyseurs ont été caractérisés par résonance magnétique nucléaire et par spectrométrie de masse de haute résolution. Il est intéressant de noter que le rapport des rotamères *syn* et *anti* varie selon le catalyseur synthétisé.

Suite à la synthèse des nouveaux catalyseurs, leur stabilité, leur réactivité ainsi que l'énantiosélectivité induite lors d'une désymétrisation ont été évaluées. Il a été observé que l'augmentation de la taille du groupement *N*-alkyle cause une augmentation considérable de la stabilité des catalyseurs. Les résultats obtenus suite à l'analyse de stabilité vont aider au design d'une prochaine génération de catalyseurs chiraux où l'augmentation de la stabilité est nécessaire comme par exemple lors de la formation d'oléfines tétrasubstituées. Les catalyseurs **78** et **80** montrent tous deux une baisse de réactivité dans la réaction de désymétrisation comparativement au catalyseur **20**. Cette observation est en accord avec les résultats observés par Grubbs et ses collègues.

Ces derniers ont noté une grande augmentation de la réactivité lorsque l'encombrement stérique sur le catalyseur est diminué.⁴³

⁴³ Stewart, I. C.; Douglas, C. J.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 441.

Le pouvoir d'induction de chiralité des nouveaux catalyseurs a été évalué dans des réactions de désymétrisation de triènes méso. Ils ont montré des résultats surprenants. La modification du groupement *N*-alkyle du ligand NHC a entraîné une diminution des énantiosélectivités pour presque toutes les réactions de cyclisation. Ces résultats suggèrent que les ligands NHC présents dans les catalyseurs **20** et **40**, précédemment développés par notre groupe, sont optimaux pour les réactions de désymétrisation. Des recherches sont présentement en cours afin de connaître le chemin de décomposition des catalyseurs de métathèse d'oléfines possédant un ligand NHC substitué par un groupement *N*-alkyle. Les résultats obtenus au cours des travaux présentés dans les chapitres précédents devraient aider au développement futur de catalyseurs de métathèse asymétrique plus performants. Ceci permettrait de faciliter la synthèse de nombreux composés cycliques d'intérêt pharmaceutique ou de nouveaux matériaux.

Chapitre V – Section expérimentale

5.1 Notes générales

Réactifs

Tous les produits chimiques ont été achetés de Sigma-Aldrich ou d'Alfa Aesaer et, sauf indication contraire, ont été utilisés sans autre purification.

Conditions de réactions anhydres

Toutes les réactions anhydres ont été effectuées sous atmosphère d'azote sec. La verrerie, les aiguilles et les agitateurs magnétiques ont été séchés à la flamme ou dans une étuve à 110-140 °C, puis refroidis à température ambiante sous un flux d'azote. Les solvants secs tels que le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, l'éther diéthylique, le toluène et l'hexane ont été obtenus à partir d'un système de solvant Seca de GlassContour qui filtre les solvants sur une colonne d'alumine sous atmosphère d'argon.

Chromatographie

Les chromatographies «flash» sur gel de silice ont été effectuées selon le protocole de Still⁴⁴ en utilisant, pour les composés organiques, la silice de Silicycle Chemical Division (40-63 nm; 230-240 de maille) et la silice de TSI America (40-63 nm; 230-240 de maille) pour les complexes organométalliques. Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques commerciales de verre plaquées de gel de silice 60 F254 ayant une épaisseur de 25 µm.

⁴⁴ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

Les chromatographies préparatives sur couche mince ont été effectuées en utilisant les plaques commerciales de verre plaquées de gel de silice UV254 ayant une épaisseur de 2000 μm .

La visualisation des produits actifs à l'UV sur les plaques CCM ou Prep-CCM a été faite à l'aide d'une lampe UV254. Au besoin, les plaques CCM seulement ont été révélées avec les révélateurs suivants :

- Molybdate d'ammonium cérique (CAM)⁴⁵: préparé en dissolvant 12 grammes de molybdate d'ammonium et 0,5 grammes de molybdate d'ammonium cérique dans 235 mL d'eau et 15 mL d'acide sulfurique concentré.
- Permanganate de potassium (KMnO_4): préparé en dissolvant 1,5 grammes de permanganate de potassium, 10 grammes de carbonate de potassium et 1,25 mL d'une solution aqueuse de NaOH 10% dans 200 mL d'eau.

Instrumentation

Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire:

Les spectres de résonance magnétique nucléaire de routine ont été enregistrés sur un appareil Bruker AMX 300 (^1H 300 MHz, ^{13}C 75 MHz), un Bruker AV 300 (^1H 300 MHz, ^{13}C 75 MHz), un Bruker ARX 400 (^1H 400 MHz, ^{13}C 101 MHz) ou un Bruker AV 400 (^1H 400 MHz, ^{13}C 101 MHz). Les spectres de résonance magnétique nucléaire des complexes organométalliques ont été enregistrés sur un appareil Bruker AV 700 (^1H 700 MHz, ^{13}C 176 MHz). Les déplacements chimiques (δ) et les constantes de couplage (J) sont donnés en partie par million (ppm) et en hertz (Hz) respectivement. Les abréviations utilisées pour décrire la multiplicité des signaux dans les spectres RMN sont les suivantes:

⁴⁵ El Khadem, H.; Hanessian, S. *Anal. Chem.* **1958**, *30*, 1965.

s	singulet
d	doublet
t	triplet
q	quadruplet
sept	septuplet
dd	doublet de doublets
m	multiplet

Chromatographie en phase gazeuse

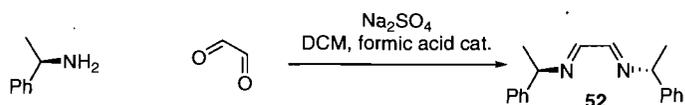
Les excès énantiomériques pour les cycles à 5 et 6 chaînons ont été déterminés par CPG avec une colonne capillaire de la compagnie Astec, numéro de modèle 73033, de type G-TA, 30,0 m de longueur, 0,25 mm de diamètre externe, 0,25 μm de diamètre interne. Les excès énantiomériques pour les cycles à 7 chaînons ont été déterminés par CPG avec une colonne capillaire de la compagnie Astec, numéro de modèle 77023, de type B-DM, 30,0 m de longueur, 0,25 mm de diamètre externe, 0,25 μm de diamètre interne. Sauf lorsque le contraire est spécifié, l'appareil a été utilisé en mode split (25 :1) à une température constante de 60 °C. Le débit d'hélium dans la colonne était de 1,0 mL/min et le détecteur était un FID opéré à 250 °C.

Spectrométrie de masse

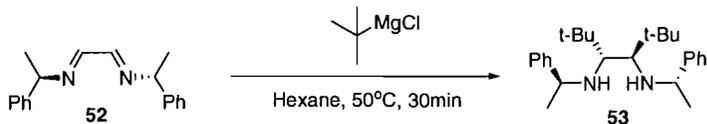
Les spectres de masse haute résolution (HRMS) ont été enregistrés par le Centre régional de spectrométrie de masse au Département de chimie de l'Université de Montréal avec un LC-MSD-TOF d'Agilent Technologies avec un mode d'ionisation «electrospray» (ES) positif. Les formules empiriques des composés ont été calculées selon la masse protonnée $[\text{M}+\text{H}]^+$, la masse de la partie cationique des sels $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$, la masse des catalyseurs plus un atome de sodium et moins un atome de chlore $[\text{M}+\text{Na}-\text{Cl}]^+$, ou leur adduit ayant perdu un atome de chlore $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.

Annexe I – Protocoles expérimentaux

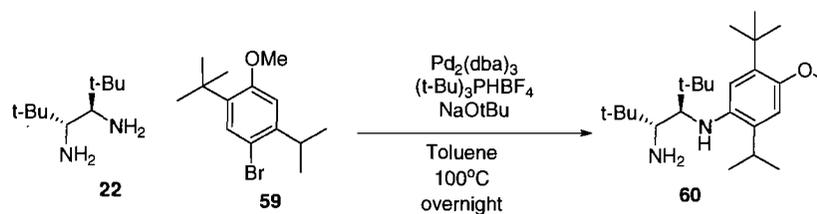
Procedure for the synthesis of the diamine 22. The synthesis of **22** has already been reported.²⁴



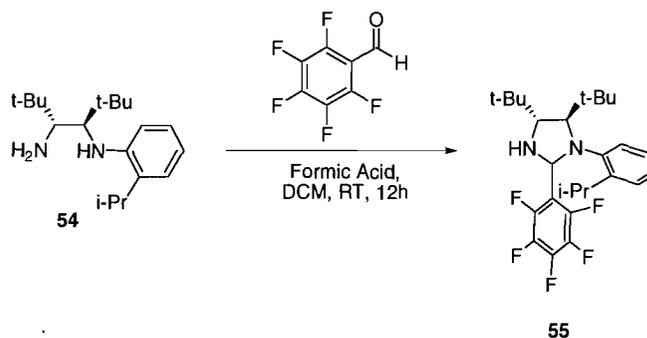
In a 500 mL round bottom flask, glyoxal (21.7 mL, 150 mmol) was dissolved into CH_2Cl_2 (250 mL), MgSO_4 was then added slowly. The solution was stirred at room temperature for 30 min, then (*R*)-phenylmethylamine (38.4 mL, 303 mmol) was added with a catalytic amount of formic acid. The reaction was stirred about 5 minutes, until the solution started to turn slightly yellow, and then the MgSO_4 was filtered off. The filtrate was concentrated under reduced pressure and afforded **52** as a yellow oil (39.6 g, 100 %) which was used without any further purification.



In a dry 3 L three-neck flask, *tert*-butylmagnesium chloride 2.0M (225 mL, 450 mmol) was suspended in hexanes (1.0 L) and the mixture was stirred at 50 C. The crude diimine **52** was dissolved in hexanes (50 mL) and added dropwise to the stirred suspension via an addition funnel. The reaction was stirred at 50 C for 30 min, then the reaction was allowed to cool down to 0 C. The excess of Grignard reagent was slowly quenched at 0 C with NH_4Cl (200 mL). The solution was transferred into an extraction funnel. The organic layer was washed with water (500 mL) and dried over Na_2SO_4 . The organic layer was filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting orange oil was purified via flash chromatography on silica gel (from 100% to 25:1 hexane: ethyl acetate) to furnish **53** as a faintly yellow oil (13.7 g, 24 %).

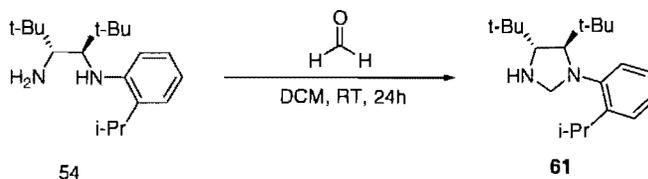


(1*R*,2*R*)-1-amino-2-isopropyl-4-methoxy-5-*tert*-butylbenzenamine-1,2-di-*tert*-butylethane (60): In a glovebox, an oven-dried 250 mL round bottom flask was charged with Pd₂(dba)₃ (329 mg, 0.36 mmol, 5 mol%), BF₄P(*t*-Bu)₃ (381 mg, 1.45 mmol, 20 mol%), NaO*t*-Bu (2.8 g, 29.0 mmol) and toluene (125 mL). (*R,R*)-1,2-diamino-1,2-di-*tert*-butylethane (1.5 g, 8.71 mmol) and bromide **59** (2.1 g, 7.26 mmol) were added. The flask was then equipped with a condenser and taken out of the glovebox. The reaction mixture was stirred at 100°C for 12 hours under a nitrogen atmosphere. The solution was cooled to room temperature, silica gel was added to the mixture and then concentrated under reduced pressure. The resulting yellow solid was purified by silica gel chromatography (30:1 hexanes: ethyl acetate) to afford **60** as a yellow oil (1.86 g, 68 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.72 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.97 (sept., *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.78 (s, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 2.9 Hz, 6H), 0.97 (s, 9H), 0.86 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 150.4, 141.1, 137.3, 130.8, 112.6, 111.6, 60.8, 59.8, 58.8, 41.0, 38.2, 37.9, 33.4, 30.8, 30.1, 25.9, 25.8; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₄H₄₅N₂O [M+H]⁺. 377.3526, found: 377.3538.



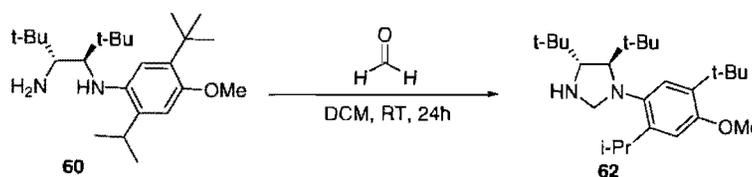
(4*R*,5*R*)-4,5-Di-*tert*-butyl-1-(2-isopropylphenyl)-2-(perfluorophenyl)

imidazolidine (55): In a round bottom flask (*R,R*)-1-amino-2-isopropylbenzenamine-1,2-di-*tert*-butylethane (841.6 mg, 2.9 mmol) was dissolved into CH₂Cl₂ (50 mL). Perfluorobenzaldehyde (627.4 mg, 3.20 mmol) was added to the solution and the mixture was stirred for 12 hour at room temperature. When the reaction was completed by TLC (25:1, hexane: ethyl acetate) the solution was concentrated under reduced pressure and the crude solid was purified via flash chromatography on silica gel to afford **55** as a green solid (0.63 g, 46%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.36 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.66 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 7.8, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.03 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.86 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 151.8 (2 C), 147.4, 133.7, 128.1, 126.9, 117.2, 112.1, 82.6, 60.1, 41.9, 38.6, 31.0, 30.8, 30.5, 25.7, The carbons bearing fluor atom were not observed by ¹³C NMR, HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₂₆H₃₄F₅N₂ [M+H]⁺. 469.2637, found: 469.2644.



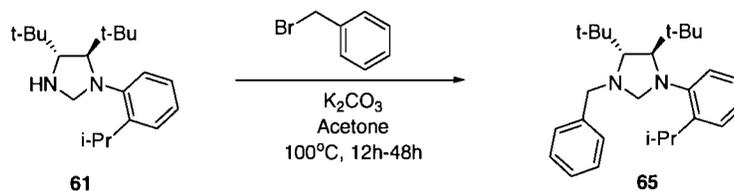
(4*R*,5*R*)-4,5-Di-*tert*-butyl-1-(2-isopropylphenyl)imidazolidine (61): In a round bottom flask (*R,R*)-1-amino-2-isopropylbenzenamine-1,2-di-*tert*-butylethane **54** (1.73 g, 5.98 mmol) was dissolved into CH₂Cl₂ (50 mL). Paraformaldehyde (179 mg, 5.98 mmol) was added to the solution and the mixture was stirred for 24 hours at room temperature. When the reaction was complete by TLC (25:1, hexane: ethyl acetate) the solution is concentrated under reduced pressure and the crude yellow oil was normally used in the next step without any further purification (1.81 g, 99 %). A sample was purified by recrystallization in MeOH to yield an analytically pure sample.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.83 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.70 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.84 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.4, 145.3, 129.1, 127.8, 124.6, 122.6, 82.2, 74.3, 71.4, 53.7, 40.3, 31.7, 31.6; 30.5, 28.0, HRMS (ESI $^+$) m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. 303.2795, found: 303.2801.



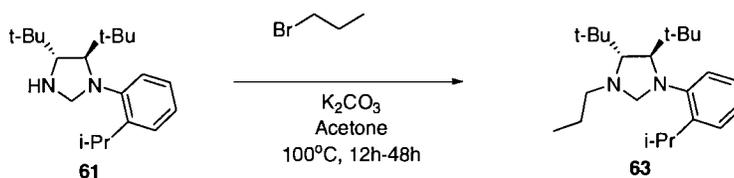
(4*R*,5*R*)-4,5-Di-*tert*-butyl-1-(2-isopropyl-4-methoxy-5-*tert*-butylphenyl)

imidazolidine (62): In a round bottom flask (1*R*,2*R*)-1-amino-2-isopropylbenzenamine-1,2-di-*tert*-butylethane **60** (1.86 g, 4.95 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (50 mL). Paraformaldehyde (149 mg, 4.95 mmol) was added to the solution and the mixture was stirred for 24 hours at room temperature. When the reaction was complete by TLC (25:1, hexane: ethyl acetate), the solution was then concentrated and the crude yellow oil was normally used in the next step without any further purification (1.92 g, 99 %). A sample was purified by recrystallization in MeOH to yield an analytically pure sample. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.58 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.81-3.76 (m, 4H), 3.70-3.66 (m, 3H), 2.72 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.21 (t, $J = 5.9$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.82 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 144.8, 141.9, 137.6, 122.7, 111.7, 83.5, 75.0, 72.7, 58.0, 40.4, 40.0, 38.2, 33.3, 31.9, 30.0, 28.4, 27.7; HRMS (ESI $^+$) m/z calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. 389.3526, found: 389.3529.



(4*R*,5*R*)-4,5-Di-*tert*-butyl-1-benzyl-3-(2-isopropylphenyl)imidazolidine

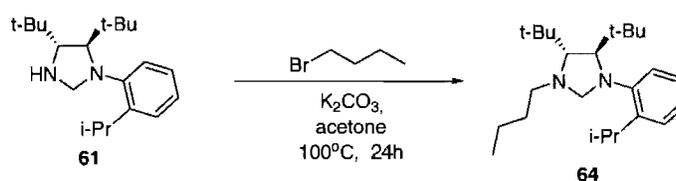
(65): The crude (4*R*,5*R*)-4,5-di-*tert*-butyl-1-(2-isopropylphenyl)imidazolidine **61** (1.73 g, 5.98 mmol) was dissolved in acetone (5 mL) and placed in a sealed tube. Benzyl bromide (1.5 mL, 12.6 mmol) and K₂CO₃ (2.5 g, 18.1 mmol) were added and the mixture was stirred for 24 hours at 100 C. The solution was allowed to cool to room temperature and then the mixture was filtered to remove K₂CO₃. The yellow solution was concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil which was purified by preparative thin layer chromatography (15:1, hexane: ethyl acetate) to afford **65** as a colorless oil (548 mg, 45 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.09 (dt, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (dt, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 6.1 Hz 1H), 3.99 (d, *J* = 14.4 Hz 1H), 3.90 (d, *J* = 6.1 Hz 1H), 3.87 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.54 (sept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.91 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 149.1, 145.0, 143.2, 130.1, 129.6, 129.0, 128.5, 127.7, 124.5, 122.4, 82.1, 77.9, 71.5, 65.0, 40.5, 31.7, 31.3, 30.5, 28.0, 27.4; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₂₇H₄₁N₂ [M+H]⁺. 393.3264, found: 393.3281.



(4*R*,5*R*)-4,5-Di-*tert*-butyl-1-propyl-3-(2-isopropylphenyl)imidazolidine

(67): The crude (4*R*,5*R*)-4,5-di-*tert*-butyl-1-(2-isopropylphenyl)imidazolidine **61** (725 mg, 2.40 mmol) was dissolved in acetone (5 mL) and placed in a sealed tube. 1-Bromopropane (1.0 mL, 11 mmol) and K₂CO₃ (2.5 g, 18.1 mmol) were added and the mixture was stirred for 48 hours at 100 C.

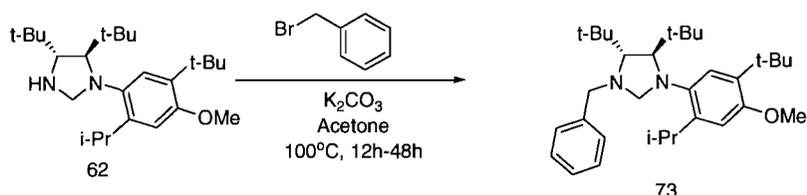
The solution was allowed to cool to room temperature and was filtered to remove the K_2CO_3 and the resulting yellow solution was concentrated under reduced pressure. The resulting yellow oil was purified by preparative thin layer chromatography (15:1, hexane: ethyl acetate) to afford **63** as a colorless oil (368 mg, 45 %). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 7.7$, 1.6 Hz 1H), 7.09 (td, $J = 7.2$, 1.7 Hz 1H), 6.98 (td, $J = 7.4$, 0.9 Hz 1H), 4.21 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 2.6$ Hz 1H), 3.58 (sept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.68 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 1.52-1.41(m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 149.3, 144.5, 129.0, 127.6, 124.1, 122.2, 82.5, 78.2, 70.1, 63.6, 40.5, 40.2, 31.5, 31.1, 30.8, 28.1, 27.5, 15.3; HRMS (ESI⁺) m/z calculated for $C_{23}H_{41}N_2$ $[M+H]^+$. 345.3264, found: 345.3265.



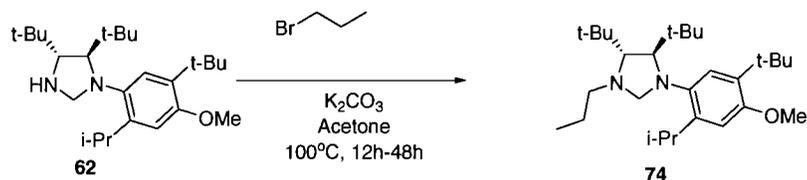
(4*R*,5*R*)-4,5-Di-*tert*-butyl-1-butyl-3-(2-isopropylphenyl)imidazolidine (64):

The crude (4*R*,5*R*)-4,5-di-*tert*-butyl-1-(2-isopropylphenyl)imidazolidine (725 mg, 2.40 mmol) was dissolved in acetone (5 mL) and placed in a sealed tube. 1-Bromobutane (1.0 mL, 11 mmol) and K_2CO_3 (2.5 g, 18.1 mmol) were added and the mixture was stirred for 48 hours at 100 C. The solution was allowed to cool to room temperature and filtered to remove the K_2CO_3 and the resulting yellow solution was concentrated under reduced pressure. The resulting yellow oil was purified by preparative thin layer chromatography (15:1, hexane: ethyl acetate) to afford **64** as a colorless oil (294 mg, 26 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 6.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.11 (td, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.00 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.61 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.00- 2.94(m, 1H), 2.69 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.68-2.62(m, 1H), 1.49-1.39(m, 4H), 1.33 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.3, 144.6, 129.1, 127.7, 124.2, 122.2, 82.5, 78.3, 71.0, 61.6, 40.5, 40.2, 37.2, 31.6, 31.2, 30.8, 28.1, 27.5, 23.8, 17.7; HRMS (ESI $^+$) m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. 357.3264, found: 357.3267.

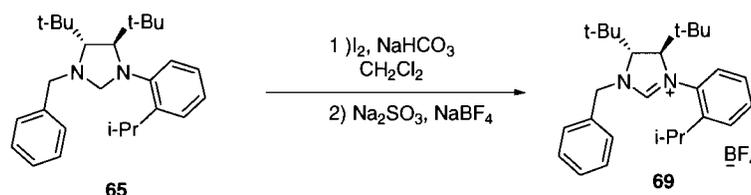


(4*R*,5*R*)-4,5-Di-*tert*-butyl-1-benzyl-3-(2-isopropyl-4-methoxy-5-*tert*-(butylphenyl) imidazolidine (74): The crude (4*R*,5*R*)-4,5-di-*tert*-butyl-1-(2-isopropyl-4-methoxy-5-*tert*-butylphenyl)imidazolidine **62** (1.0 g, 2.57 mmol) was dissolved in acetone (5 mL) and placed in a sealed tube. Benzyl bromide (0.45 mL, 3.86 mmol) and K_2CO_3 (2.0 g, 14.5 mmol) was added and the mixture were stirred for 24 hours at 100 C. The solution was allowed to cool to room temperature and was filtered to remove K_2CO_3 . The yellow filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting yellow oil was purified by preparative thin layer chromatography (15:1, hexane: ethyl acetate) to afford **73** as a colorless oil (1.21 g, 47 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.24 (m, 6H), 6.63 (s, 1H), 4.21 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 3.91-3.69 (m, 7H), 3.63 (sept, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.18 (d, $J = 9.1$ Hz, 3H), 1.08 (m, 12H), 0.87 (s, 9H), ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 144.4, 143.5, 141.5, 137.6, 130.1, 129.8, 128.5, 122.2, 111.7, 82.3, 78.5, 72.8, 65.4, 58.1, 40.6, 40.2, 38.2, 33.3, 32.0, 31.7, 30.2, 28.0, 27.6; HRMS (ESI $^+$) m/z calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. 479.3996, found: 479.4004.



(4*R*,5*R*)-4,5-Di-*tert*-butyl-1-benzyl-3-(2-isopropylphenyl)imidazolidine

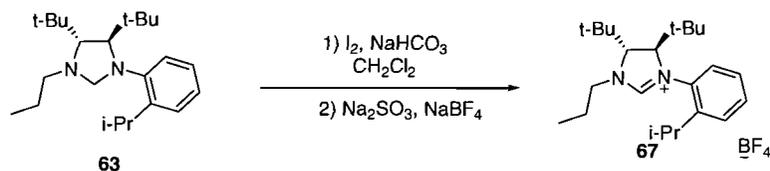
(73): The crude (4*R*,5*R*)-4,5-di-*tert*-butyl-1-(2-isopropyl-4-methoxy-5-*tert*-butylphenyl)imidazolidine **62** (1.62 g, 4.17 mmol) was dissolved in acetone (5 mL) in a sealed tube. 1-Bromopropane (1.5 mL, 16.5 mmol) and K₂CO₃ (2.5 g, 18.1 mmol) was added and the mixture was stirred for 24 hours at 100 C. The solution was allowed to cool to room temperature and was filtered to remove the K₂CO₃. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting yellow oil was purified by preparative thin layer chromatography (15:1, hexane: ethyl acetate) to afford **74** as a colorless oil (785 mg, 44 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.03 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 1.33 (s, 1H), 1.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.80 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 155.9, 144.0, 141.7, 137.4, 122.1, 111.7, 82.7, 78.7, 72.1, 64.0, 58.0, 40.2, 38.1, 33.2, 31.7, 31.4, 30.3, 28.2, 27.9, 27.5, 15.3; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₂₈H₅₁N₂O [M+H]⁺. 431.3996, found: 431.4003.



(4*R*,5*R*)-1-(2-isopropylphenyl)-3-benzyl-4,5-di-*tert*-butyl-4,5-dihydro-3*H*-imidazol-1-ium tetrafluoroborate (69):

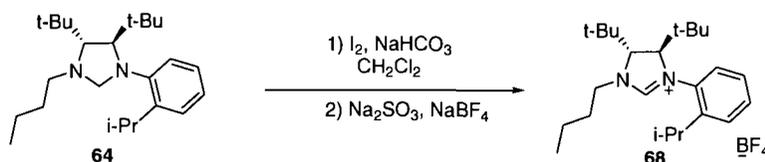
To a solution of (4*R*,5*R*)-4,5-di-*tert*-butyl-1-benzyl-3-(2-isopropylphenyl)imidazolidine **65** (490 mg, 1.25mmol) in dichloromethane (50 mL) in a 100 mL round bottom flask were added NaHCO₃ (166 mg, 1.25 mmol), and iodine (317 mg, 1.25 mmol) in one portion.

The dark brown solution was stirred at room temperature for 24 hours after which a large excess of NaBF₄ and a saturated solution of Na₂SO₃ (25 mL) were added. The mixture was stirred until complete decoloration of the organic phase. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 X 50 mL), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure to give a white solid. The compound was purified by silica gel chromatography (MeOH: CH₂Cl₂ 1: 20) to give the desired salt **69** as a white solid (368 mg, 62 %). [α]₂₀^D = 79.2° (*c* 0.0098, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 7.50-7.12 (m, 9H), 5.42 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.82 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.61 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂) δ 161.3, 145.5, 138.2, 137.6, 133.6 (2 C), 133.4 (2 C), 133.39, 133.2, 132.3, 131.3, 79.0, 76.5, 59.2, 41.4, 41.3, 33.1, 31.4, 30.9, 29.1, 28.7; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₇H₃₉N₂ [M-BF₄]⁺. 391.3108, found: 391.3123.



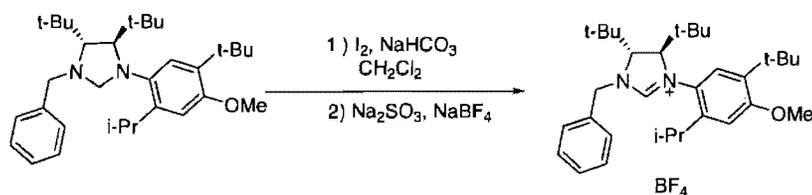
(4*R*,5*R*)-1-(2-isopropylphenyl)-3-propyl-4,5-di-*tert*-butyl-4,5-dihydro-3H-imidazol-1-ium tetrafluoroborate (67**):** To a solution of (4*R*,5*R*)-4,5-di-*tert*-butyl-1-propyl-3-(2-isopropylphenyl)imidazolidine **63** (310 mg, 0.90 mmol) in dichloromethane (50 mL) in a 100 mL round bottom flask were added NaHCO₃ (119 mg, 0.90 mmol), and iodine (228.5 mg, 0.90 mmol) in one portion. The dark brown solution was stirred at room temperature for 24 hours after which a large excess of NaBF₄ and a saturated solution of Na₂SO₃ (25 mL) were added. The mixture was stirred until complete decoloration of the organic phase. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 X 50 mL), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure to give a white solid.

The compound was purified by silica gel chromatography (MeOH: CH₂Cl₂ 1: 20) to give the desired salt **67** as a white solid (257 mg, 66 %). $[\alpha]_D^{20} = 70.3^\circ$ (c 0.01, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 7.42-7.26 (m, 4H), 4.27 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.11-4.10 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.10 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.2, 143.9, 136.5, 131.2, 130.2, 129.4, 76.8, 74.4, 54.8, 39.6, 39.1, 31.2, 29.5, 29.2, 27.4, 26.7, 14.3; HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₃H₃₉N₂ [M-BF₄]⁺. 343.3108, found: 343.3101.



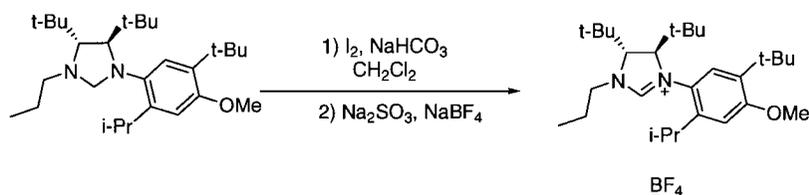
(4*R*,5*R*)-1-(2-isopropylphenyl)-3-butyl-4,5-di-*tert*-butyl-4,5-dihydro-3H-imidazol-1-ium tetrafluoroborate (68): To a solution of (4*R*,5*R*)-4,5-di-*tert*-butyl-1-butyl-3-(2-isopropylphenyl)imidazolidine **64** (226 mg, 0.63 mmol) in dichloromethane (25 mL) in a 50 mL round bottom flask were added NaHCO₃ (84 mg, 0.63 mmol), and iodine (160 mg, 0.63 mmol) in one portion. The dark brown solution was stirred at room temperature for 24 hours after which a large excess of NaBF₄ and a saturated solution of Na₂SO₃ (25 mL) were added. The mixture was stirred until complete decoloration of the organic phase. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 X 50 mL), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure to give a white solid. The compound was purified by silica gel chromatography (MeOH: CH₂Cl₂ 1: 20) to give the desired salt **68** as a white solid (117 mg, 42 %).

$[\alpha]_{20}^D = 84.9^\circ$ (c 0.0098, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 1H), 7.42-7.26 (m, 4H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.91 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.09 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 5H), 1.26 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.15 (s, 9H); 0.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 144.0, 136.5, 131.2, 130.3, 129.5, 76.8, 74.2, 53.2, 39.7, 39.1, 34.6, 31.3, 29.6, 29.3, 27.4, 23.0, 17.0; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{N}_2$ $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$. 357.3264, found: 357.3264.



(4*R*,5*R*)-1-(2-isopropyl-4-methoxy-5-*tert*-butylphenyl)-3-benzyl-4,5-di-*tert*-butyl-4,5-dihydro-3H-imidazol-1-ium tetrafluoroborate (77): To a solution of (4*R*,5*R*)-4,5-di-*tert*-butyl-1-benzyl-3-(2-isopropyl-4-methoxy-5-*tert*-butylphenyl)imidazolidine **74** (789 mg, 1.65 mmol) in dichloromethane (50 mL) in a 100 mL round bottom flask were added NaHCO_3 (218 mg, 1.65 mmol), and iodine (419 mg, 1.65 mmol) in one portion. The dark brown solution was stirred at room temperature for 24 hours after which a large excess of NaBF_4 and a saturated solution of Na_2SO_3 (25 mL) were added. The mixture was stirred until complete decoloration of the organic phase. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 X 50 mL), the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure to give a white solid. The crude solid was purified by silica gel chromatography (MeOH: CH_2Cl_2 1: 20) to give the desired salt **77** as a white solid (754 mg, 79 %).

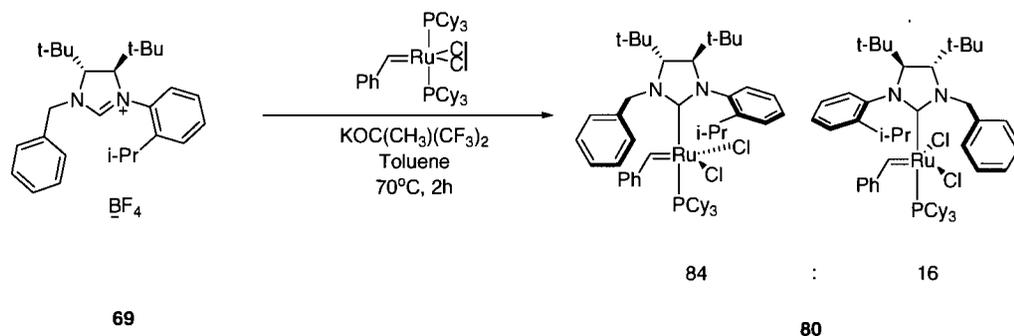
$[\alpha]_{20}^D = 84.3^\circ$ (c 0.01, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.0$, $J = 2.8$, 2H), 7.43-7.35 (m, 3H), 6.95(s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.36 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.71 (sept, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.21-1.20 (m, 12H), 1.15 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.60 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.3 (2 C), 159.5 (2 C), 139.8, 135.9, 131.7, 131.4, 128.5, 112.1, 77.5, 73.8, 58.1, 57.2, 39.5, 39.2, 37.9, 32.6, 31.2, 29.8, 29.3, 27.5, 26.9, HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$. 477.3840, found: 477.3842.



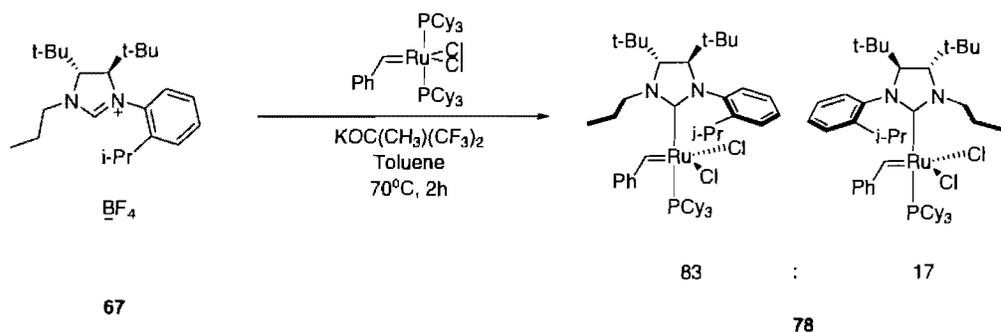
(4*R*,5*R*)-1-(2-isopropyl-4-methoxy-5-*tert*-butylphenyl)-3-propyl-4,5-di-*tert*-butyl-4,5-dihydro-3H-imidazol-1-ium tetrafluoroborate (76): To a solution of (4*R*,5*R*)-4,5-di-*tert*-butyl-1-propyl-3-(2-isopropyl-4-methoxy-5-*tert*-butylphenyl)imidazolidine **73** (379.9 mg, 0.88 mmol) in dichloromethane (50 mL) in a 100 mL round bottom flask were added NaHCO_3 (116.7 mg, 0.88 mmol), and iodine (224.0 mg, 0.88 mmol) in one portion. The dark brown solution was stirred at room temperature for 24 hours after which a large excess of NaBF_4 and a saturated solution of Na_2SO_3 (25 mL) were added. The mixture was stirred until complete decoloration of the organic phase. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 X 50 mL), the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure to give a white solid. The crude solid was purified by flash column silica gel chromatography (MeOH: CH_2Cl_2 1: 20) to give the desired salt **76** as a white solid (287.4 mg, 63 %).

$[\alpha]_{20}^D = 74.9^\circ$ (*c* 0.01, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.14 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.08 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.93-1.73 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.04 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 0.85 (s, 9H), ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 160.2, 159.2, 142.8, 139.6, 128.7, 112.1, 77.2, 73.9, 58.1, 54.7, 39.5, 39.1, 37.9, 32.6, 31.3, 29.6, 29.3, 27.5, 27.1, 26.9, 14.2; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₈H₄₉N₂O [M-BF₄]⁺. 429.3840, found: 429.3850.

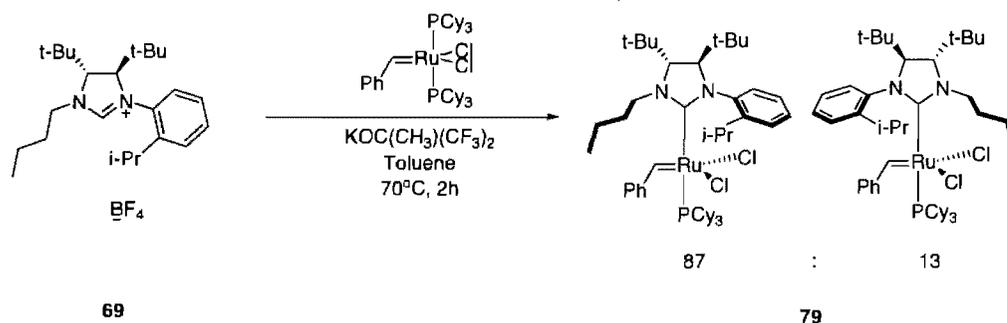
General comments on catalyst preparation: All catalysts were isolated as a mixture of *syn:anti* isomers (*syn* referring the isomer in which the *N*-alkyl group of the *N*-heterocyclic carbene ligand is on the same side as the benzylidene unit). The isomers were somewhat separable via column chromatography, but we have never successfully been able to purify and completely separate the individual isomers. Similar chiral ruthenium catalysts reported by Grubbs and co-workers have also revealed that small amounts of atropisomers can also be present.^[2] Consequently, the ¹H and ¹³C NMR spectra can be complicated to interpret. Copies of all ¹H and ¹³C NMR spectra have been included in the Annexe II for reference. In reporting the ¹H NMR data, we have included all the relevant carbene peaks that denote the *syn:anti* isomers and their relative integrations. All other peaks are indicated and the integrations reported. The *syn:anti* isomers are characterised by nOe experiments. All peaks observed in the ¹³C NMR spectra are reported. All NMR data was acquired using d₆-benzene or d₈-toluene as solvent since all catalysts tend to decompose in CDCl₃. Catalysts can be isolated containing small amounts of residual Grubbs 1st generation catalyst (~5%) which does not affect the reactivity or enantioselectivity in the desymmetrization reactions. Repeated purifications to remove the residual Grubbs 1st generation catalyst result in very low yields of isolated catalyst (normally <10%).



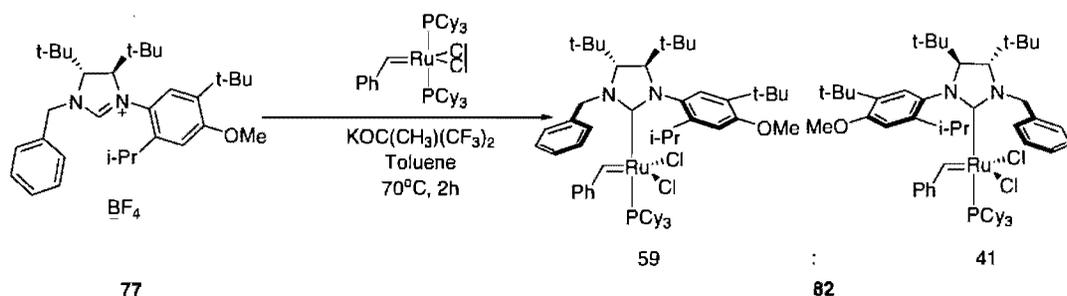
Catalyst 80: In a glovebox, a sealed tube was charged with dihydroimidazolium salt **69** (100 mg, 0.209 mmol), potassium hexafluoro-*tert*-butoxide (46 mg, 0.209 mmol), catalyst $(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}(\text{=CHPh})\text{Cl}_2$ (**4**) (172 mg, 0.209 mmol) and toluene (2 mL). The resulting purple mixture was taken out of the glovebox and heated at 60 C for 3 hours. After cooling, the mixture was purified by silica gel chromatography (0% to 5% Et₂O in hexanes) and the pink-orange band was collected to afford the catalyst **80** as a dark pink-orange solid (60 mg, ~30 %). (*Note: 80 was observed to decompose in CDCl₃ solution*) ¹H NMR (700 MHz, C₆D₆) δ 21.0 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 19.8 (s, 0.2H), 9.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.41-7.10 (m, 8H), 7.03-7.02 (m, 1H), 4.96 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.10 (sept, *J* = 7 Hz, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.00 (d, *J* = 12.6 Hz, 3H), 1.85-1.80 (m, 9H), 1.76-1.72 (m, 3H), 1.65-1.62 (m, 10H), 1.58-0.95 (m, 17H), 0.40 (s, 9H); ¹³C NMR (176 MHz, C₆D₆) δ 167.4, 152.3, 146.3, 141.4, 134.6, 133.1, 132.4, 131.5, 130.6, 129.6, 129.1, 128.9 (3 C), 128.1 (2 C), 74.6, 68.3, 67.7, 55.1, 38.9, 36.5, 35.4, 35.3, 35.1, 33.0, 32.9, 31.5, 31.4, 30.6, 29.9, 29.0-26.2 (complex multiple signals), 28.6, 28.4, 28.0, 27.9, 27.8, 27.0, 26.9, 26.7, 26.4, 26.2, 24.8, 23.9, 23.8, 23.2, 14.1, 11.0; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₅₂H₇₇N₂PClRu [M]⁺. 897.4551 found: 897.4561.



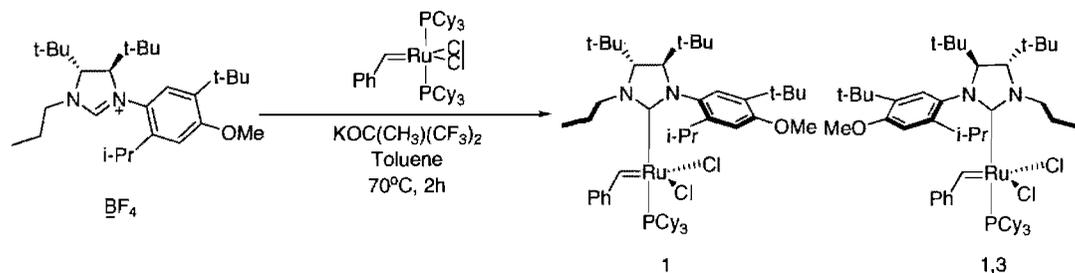
Catalyst 78: In a glovebox, a sealed tube was charged with dihydroimidazolium salt **67** (100 mg, 0.232 mmol), potassium hexafluoro-*tert*-butoxide (52 mg, 0.232 mmol), catalyst $(\text{PCy}_3)_2\text{Ru(=CHPh)Cl}_2$ (**4**) (192 mg, 0.232 mmol) and toluene (2 mL). The resulting purple mixture was taken out of the glovebox and heated at 60 C for 3 hours. After cooling, the mixture was purified by silica gel chromatography (0% to 5% Et_2O in hexanes) and the pink-orange band was collected to afford the catalyst **78** as a dark pink-orange solid (75 mg, ~30 %). (*Note: 78 was observed to decompose in CDCl_3 solution*) $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, C_6D_6) δ 21.0 (s, 1H), 19.9 (s, 0.2H), 9.14 (d, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.39-7.10 (m, 2H), 7.03-7.02 (m, 3H), 4.44-4.40 (m, 4H), 4.12 (s, 1H), 4.1-3.9 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.01-1.66 (m, 9H), 1.55-1.26 (m, 33H), 1.17-0.95 (m, 9H), 0.71 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (176 MHz, C_6D_6) δ 167.4, 133.2, 130.6, 129.5, 129.3, 129.0, 128.9, 128.6, 128.1, 67.8, 55.1, 38.9, 35.9, 35.5, 35.1, 33.1, 33.0, 32.2, 32.0, 31.9, 31.5, 31.4, 30.6, 30.0, 29.95, 29.9, 29.7, 29.1, 28.0, 28.4, 27.9, 27.8, 27.0, 26.9, 26.8, 26.5, 26.4, 26.3, 26.2, 25.5, 25.4, 24.7, 24.0, 23.9, 23.2, 23.0, 22.9, 14.2, 14.1, 11.0; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{48}\text{H}_{77}\text{N}_2\text{PClRu}$ $[\text{M}]^+$. 849.4551 found: 849.4536.



Catalys 79: In a glovebox, a sealed tube was charged with dihydroimidazolium salt **69** (100 mg, 0.225 mmol), potassium hexafluoro-*tert*-butoxide (50 mg, 0.225 mmol), catalyst (PCy₃)₂Ru(=CHPh)Cl₂ (**4**) (186 mg, 0.225 mmol) and toluene (2 mL). The resulting purple mixture was taken out of the glovebox and heated at 60 C for 3 hours. After cooling, the mixture was purified by silica gel chromatography (0% to 5% Et₂O in hexanes) and the pink-orange band was collected to afford the catalyst **79** as a dark pink-orange solid (11 mg, ~6 %). (*Note: 79 was observed to decompose in CDCl₃ solution*) ¹H NMR (700 MHz, C₆D₆) δ 21.0 (s, 1H), 19.9 (s, 0.15H), 9.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.76-7.75 (m, 3H), 7.49-7.12 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 4H), 4.46-4.39 (m, 4H), 4.14 (s, 1H), 4.04-3.80 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 2.11-1.62 (m, 11H), 1.51-1.29 (m, 33H), 1.18-0.94 (m, 10H), 0.78 (s, 9H); ¹³C NMR (176 MHz, C₆D₆) δ 167.4, 146.2, 133.2, 130.6, 129.5, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 128.1, 126.7, 69.1, 67.8, 38.9, 35.9, 35.6, 35.2, 33.1, 33.0, 32.2, 31.8, 30.6, 30.2, 30.0, 29.9, 29.7, 29.0, 28.5, 27.9, 27.8, 27.6, 27.0, 26.9, 26.7, 26.6, 26.5, 26.3, 24.7, 24.0, 23.9, 23.2, 22.9, 22.8, 20.3, 14.2, 14.1, 13.6, 11.0; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₄₉H₇₉N₂PClRu [M]⁺. 863.4703 found: 863.4743.



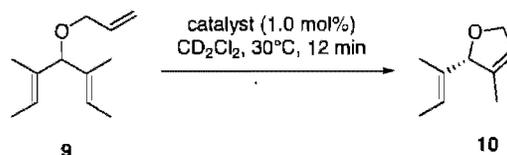
Catalyst 82: In a glovebox, a sealed tube was charged with dihydroimidazolium salt **77** (100 mg, 0.177 mmol), potassium hexafluoro-*tert*-butoxide (19.5 mg, 0.177 mmol), catalyst $(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}(\text{=CHPh})\text{Cl}_2$ (**4**) (78 mg, 0.177 mmol) and toluene (2 mL). The resulting purple mixture was taken out of the glovebox and heated at 60 C for 3 hours. After cooling, the mixture was purified by silica gel chromatography (0% to 5% Et_2O in hexanes) and the pink-orange band is collected to afford the catalyst **82** as a dark pink-orange solid (52 mg, ~30 %). (*Note: 82 was observed to decompose in CDCl_3 solution*) ^1H NMR (700 MHz, C_6D_6) δ 21.0 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 19.8 (s, 0.7H), 9.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.33 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 2H), 7.03-7.02 (m, 1H), 6.77-6.76 (m, 1H), 6.40 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.06 (sept., $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.62 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J = 11.9$ Hz, 3H), 1.91-1.52 (m, 11H), 1.51-0.95 (m, 33H), 0.69 (s, 6H), 0.40 (s, 9H); ^{13}C NMR (176 MHz, C_6D_6) δ 167.4, 152.4, 151.0, 146.3, 144.5, 141.4, 140.4, 134.6, 134.5, 133.7, 133.2, 132.4, 131.5, 130.6, 129.6, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 125.8, 75.6, 74.7, 69.4, 68.3, 67.8, 57.6, 55.1, 38.9, 36.5, 36.2, 35.9, 35.6, 35.5, 35.3, 35.1, 34.7, 33.0, 32.9, 32.0, 31.9, 31.8, 31.76, 31.73, 31.5, 31.4, 30.6, 30.3, 30.0, 29.9, 29.7, 29.3, 29.2, 29.1, 29.03, 29.00, 28.9, 28.6, 28.4, 28.0, 27.96, 27.92, 27.89, 27.85, 27.8, 27.7, 27.6, 27.03, 26.97, 26.9, 26.75, 26.7, 26.66, 26.44, 26.43, 26.26, 26.25, 25.4, 24.8, 24.3, 23.92, 23.88, 23.4, 23.2, 22.94, 22.86, 20.7, 18.7, 14.2, 14.1, 11.5, 11.0; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{57}\text{H}_{88}\text{N}_2\text{PONaClRu}$ $[\text{M}]^+$. 1007.5259 found: 1007.5237.



Catalyst 81: In a glovebox, a sealed tube was charged with dihydroimidazolium salt **76** (100 mg, 0.194 mmol), potassium hexafluoro-*t*-butoxide (21 mg, 0.194 mmol), catalyst $(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}(\text{=CHPh})\text{Cl}_2$ (**4**) (80 mg, 0.194 mmol) and toluene (2 mL). The resulting purple mixture was taken out of the glovebox and heated at 60 C for 3 hours. After cooling, the mixture was purified by silica gel chromatography (0% to 5% Et_2O in hexanes) and the pink-orange band was collected to afford the catalyst **81** as a dark pink-orange solid (24 mg, 14 %). (*Note: 81 was observed to decompose in CDCl_3 solution*) ^1H NMR (700 MHz, C_6D_6) δ 21.1 (s, 1H), 19.9 (s, 1.3H), 8.67 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76-7.75 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.03-7.02 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.20-5.5.05 (m, 1H), 4.45-4.38 (m, 2H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.27 (sept., $J = \text{Hz}$, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.97 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.86 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 6H), 2.00, (d, $J = \text{Hz}$, 3H), 1.90-1.62 (m, 9H), 1.51-1.17 (m, 30H), 1.00-0.94 (m, 6H), 0.88 (s, 6H), 0.75(s, 9H); ^{13}C NMR (176 MHz, C_6D_6) δ 218.0, 217.6, 167.4, 158.8, 158.3, 151.5, 146.1, 143.4, 136.3, 134.7, 133.6, 133.2, 132.9, 131.9, 130.6, 129.4, 129.3, 129.2, 128.9, 127.4, 110.1, 107.7, 75.0, 74.8, 68.9, 68.2, 67.8, 66.3, 54.9, 54.1, 53.6, 38.9, 35.95, 35.89, 35.5, 35.46, 35.2, 35.1, 32.4, 32.35, 32.0, 31.9, 31.5, 31.4, 30.6, 30.6, 30.0, 29.6, 29.4, 29.0, 28.2, 27.9, 27.8, 27.8, 27.5, 27.0, 26.9, 26.7, 26.67, 26.6, 26.44, 26.43, 26.26, 26.25, 24.7, 24.2, 23.8, 23.4, 23.2, 20.7, 14.22, 14.18, 14.10, 11.6, 11.2, 11.0, 1.2; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{53}\text{H}_{87}\text{N}_2\text{OPClRu}$ $[\text{M}]^+$. 935.5283 found: 935.5313.

General procedure for kinetic studies of RCM reaction:

Ring closing metathesis of **9**:



In a glovebox, an NMR tube was charged with a catalyst stock solution (0.0016M, 50 μL , 0.80 μmol , 1.0 mol%) and CD_2Cl_2 (0.75mL). The tube was then equilibrated in the NMR at 30 $^\circ\text{C}$ for 5 minutes. The tube was quickly opened and a solution of **9** (50 μL of a 1.6 M solution, 14.4 mg, 0.080 nmol, 0.1 M) was added. NMR spectra were then recorded over time and conversion to **10** was determined by comparing the ratio of the integrals of the prochiral proton in the starting material, δ 3.94 (br s), with the one in the product, δ 4.88 (br s).

Table S1: Conversion to **10** using catalyst **78**

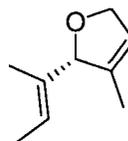
time (min)	conversion (%)
0,00	0,0
1,14	35,5
1,56	47,2
2,38	57,8
3,20	65,4
4,02	72,7
4,44	78,2
5,26	82,9
6,08	86,7
6,50	88,4
7,32	89,9
8,14	92,2
8,56	94,0
9,38	94,2
10,20	94,3
11,02	95,0
11,44	95,8

Table S2: Conversion to **10** using catalyst **80** (ratio *syn: anti* 83:17)

t (min)	conversion (%)
4,3	30
5,4	42
6,5	53
7,6	62
8,7	70
9,8	75
10,9	79
12	83
13,1	84
14,2	85
15,3	87

Annexe II – Spectres

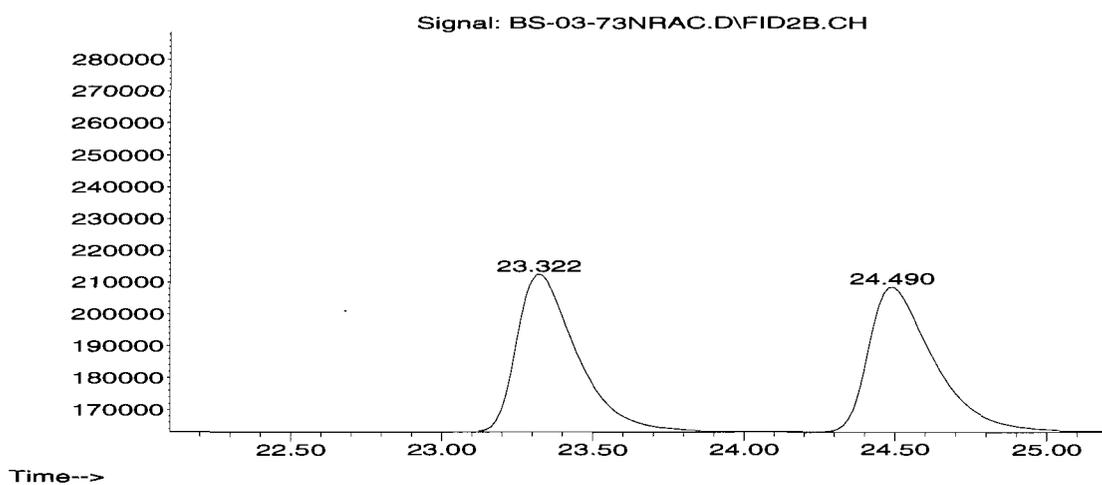
Analyse des excès énantiomériques



Chiraldex G-TA, 1mL/min, 60 °C for 60min

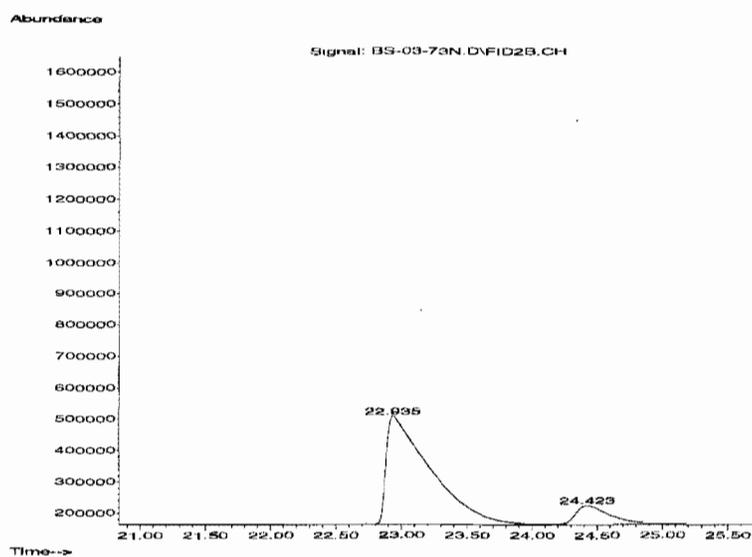
Racemic

Abundance

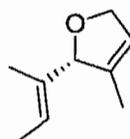


Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	23.322	23.105	23.969	49463	6778458	99.86	49.966
2	24.490	24.196	25.215	45469	6787687	100	50.034

Chiral: catalyst **80**, 77% ee

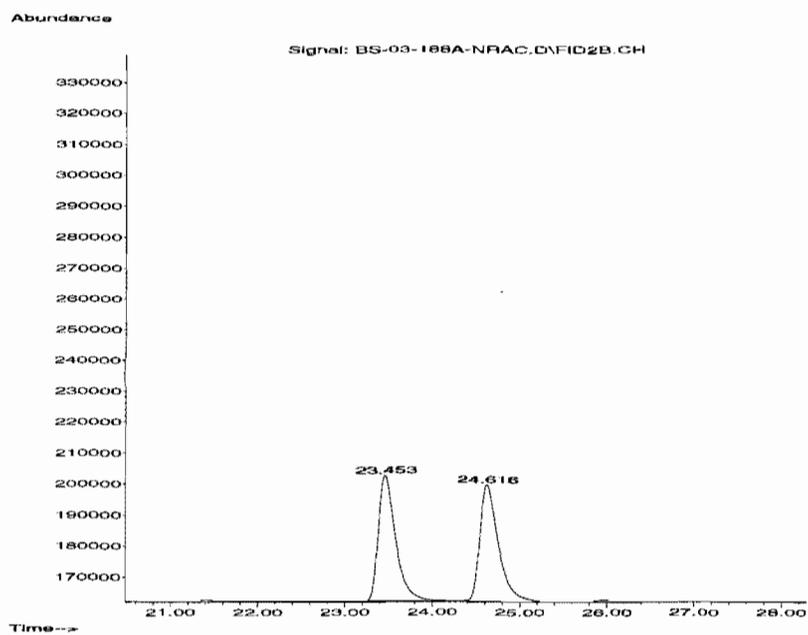


Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	22.935	22.771	24.159	346971	80245161	100	88.211
2	24.423	24.179	25.303	60072	10724059	13.36	11.789



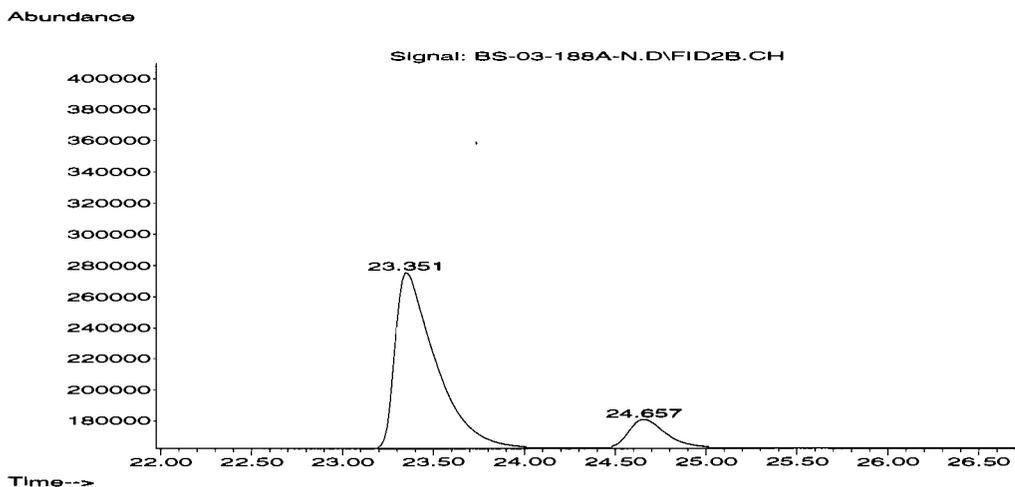
Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 60 °C for 60min

Racemic

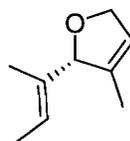


Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	23.453	23.240	23.988	40528	5505728	99.42	49.885
2	24.616	24.354	25.326	37553	5537664	100	50.145

Chiral: catalyst 82, 73%*ee*

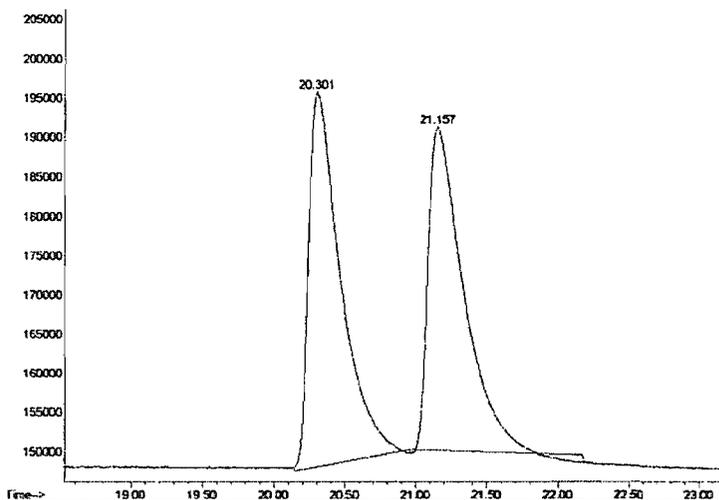


Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	23.351	23.163	24.252	113809	17657018	100	86.648
2	24.657	24.406	25.245	18762	2720832	15.41	13.352



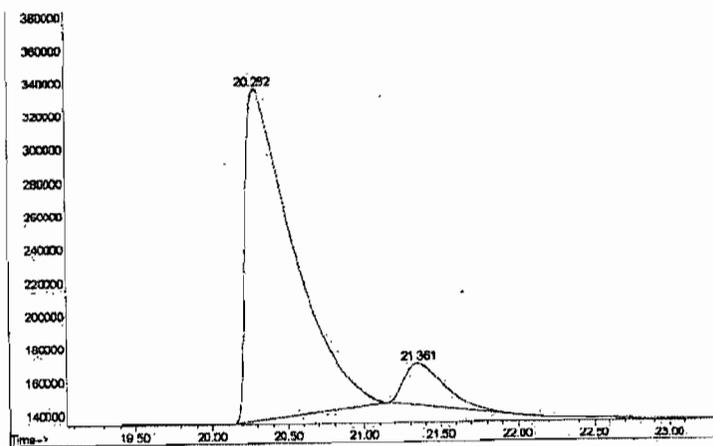
Chiraldex G-TA, 1mL/min, 60 °C for 60min

Racemic,

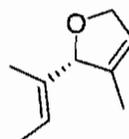


Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	20.301	20.144	20.958	47739	7464307	100	51.206
2	21.157	20.977	22.170	41179	7112737	95.29	48.794

Chiral: catalyst 78, 82%ee

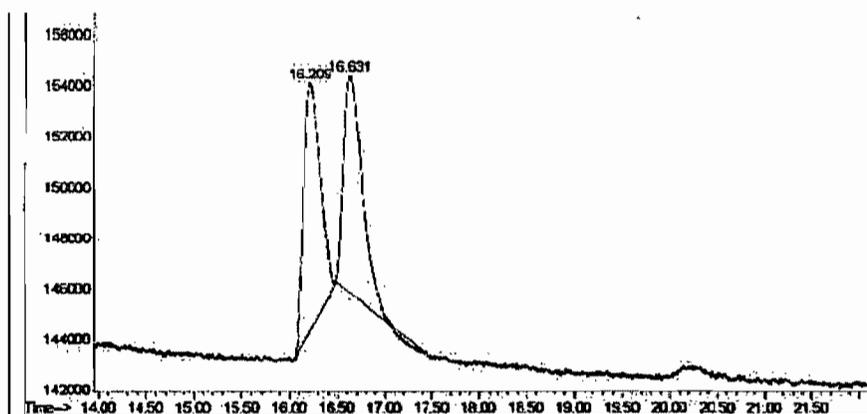


Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	20.282	20.113	21.149	200095	43520067	100	90.227
2	21.361	20.149	22.104	25562	4713950	10.83	9.773



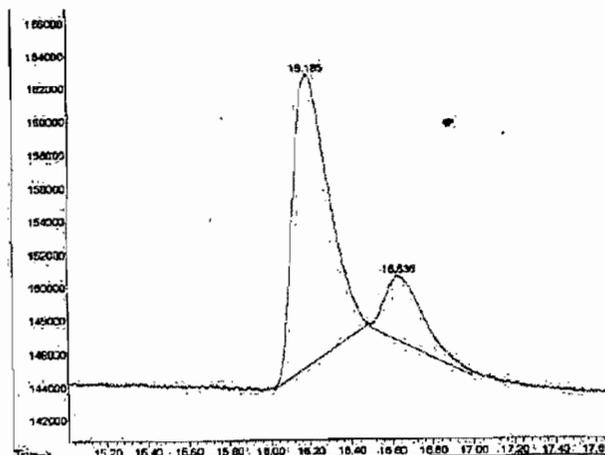
Chiraldex G-TA, 1mL/min, 80-90 °C for 60min

Racemic

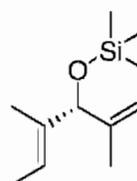


Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	16.209	16.042	16.476	9824	1156932	97.53	49.374
2	16.631	16.482	17.504	8607	1186272	100	50.626

Chiral: catalyst 81, 60% ee

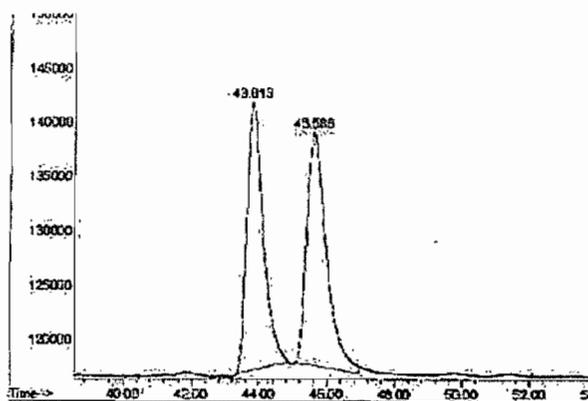


Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	16.185	16.016	16.480	17642	2181287	100	80.650
2	16.636	16.493	16.992	3924	523347	23.99	19.350



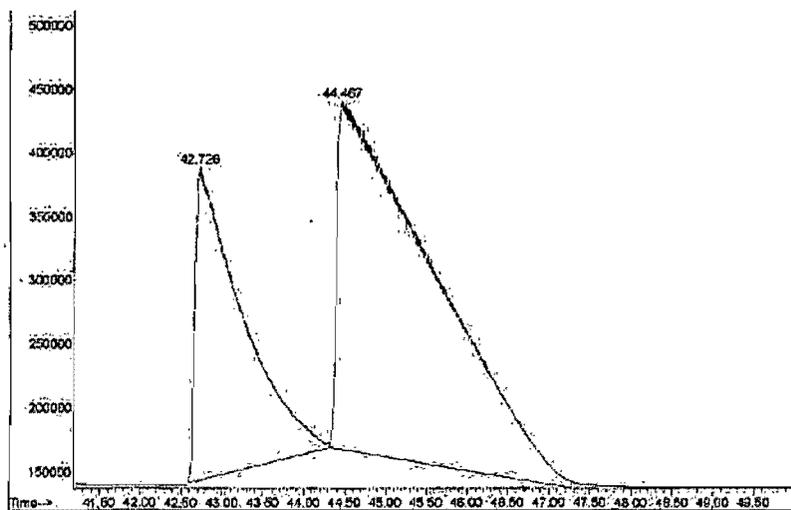
Chiraldex G-TA, 1mL/min, 60 °C for 60min

Racemic

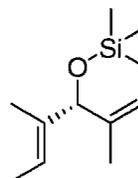


Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	43.813	43.320	44.894	24768	8241171	95.78	48.923
2	45.588	44.981	46.932	21548	8603923	100	51.077

Chiral: catalyst 78, 40% ee



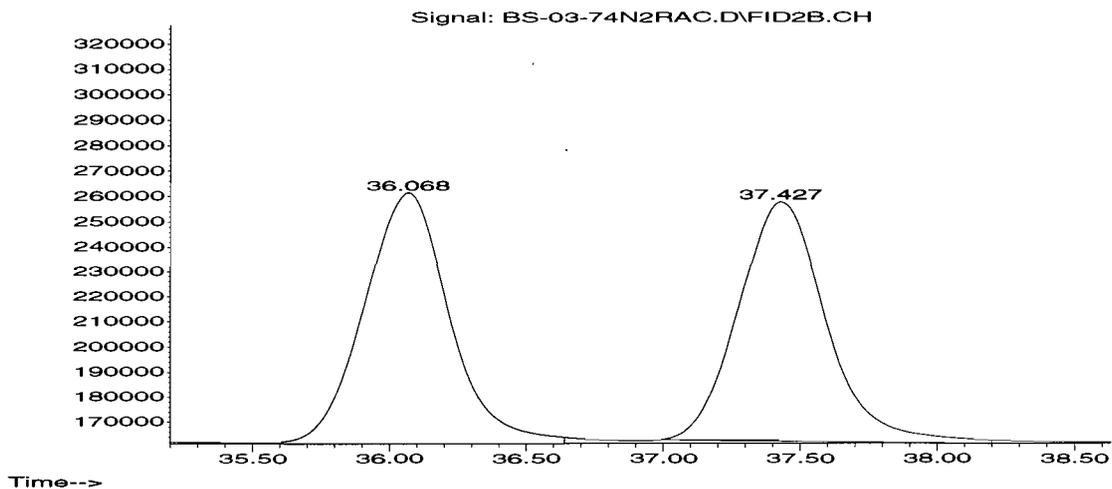
Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	42.726	42.594	44.312	245441	96062218	42.98	30.063
2	44.467	44.312	47.281	273456	223478811	100	69.937



Chiraldex G-TA, 1mL/min, 60 °C for 60min

Racemic

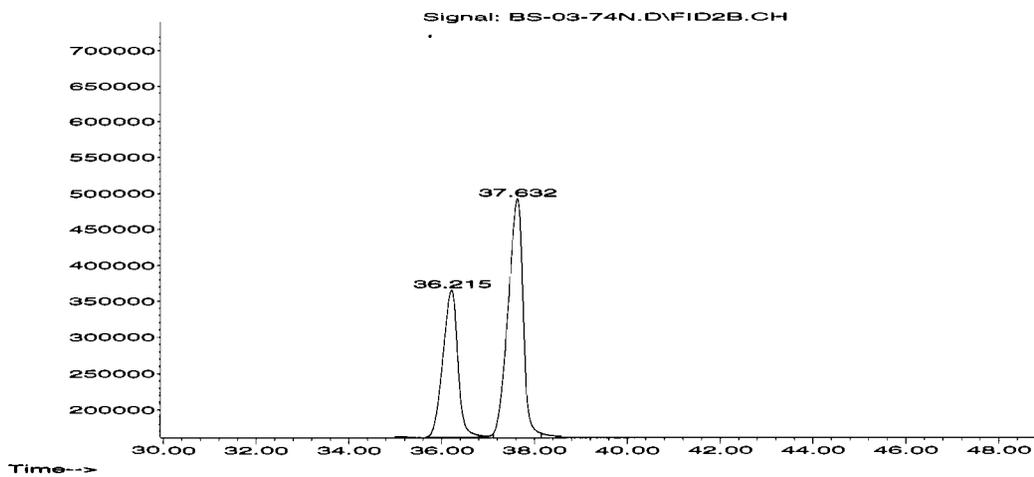
Abundance



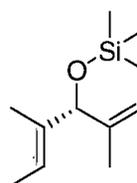
Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	36.068	35.556	36.791	99519	21217021	100	50.026
2	37.427	36.977	38.385	95765	21194957	99.90	49.974

Chiral: catalyst **80**, 25% ee

Abundance

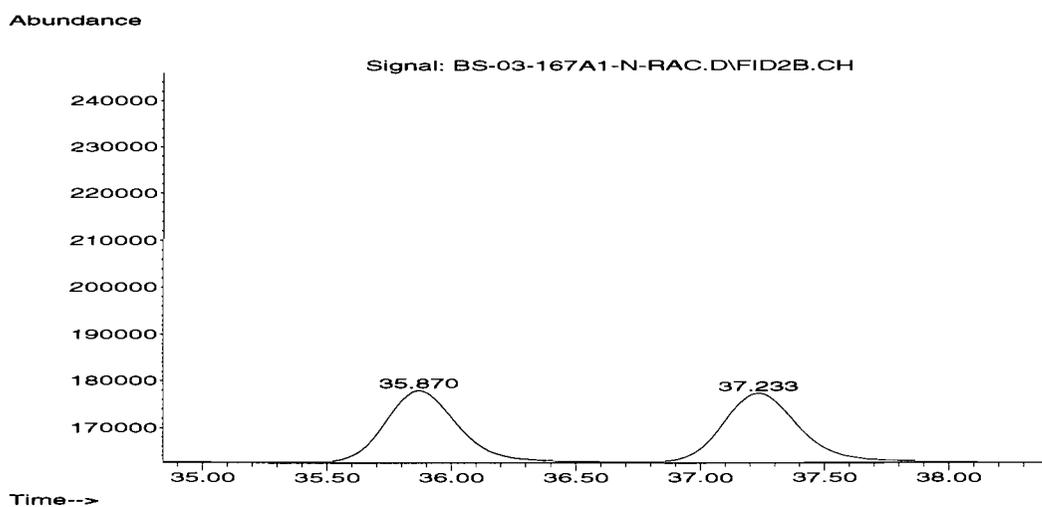


Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	36.215	35.624	36.995	204190	45111935	60.41	37.661
2	37.632	37.100	38.131	332686	74670705	100	62.339

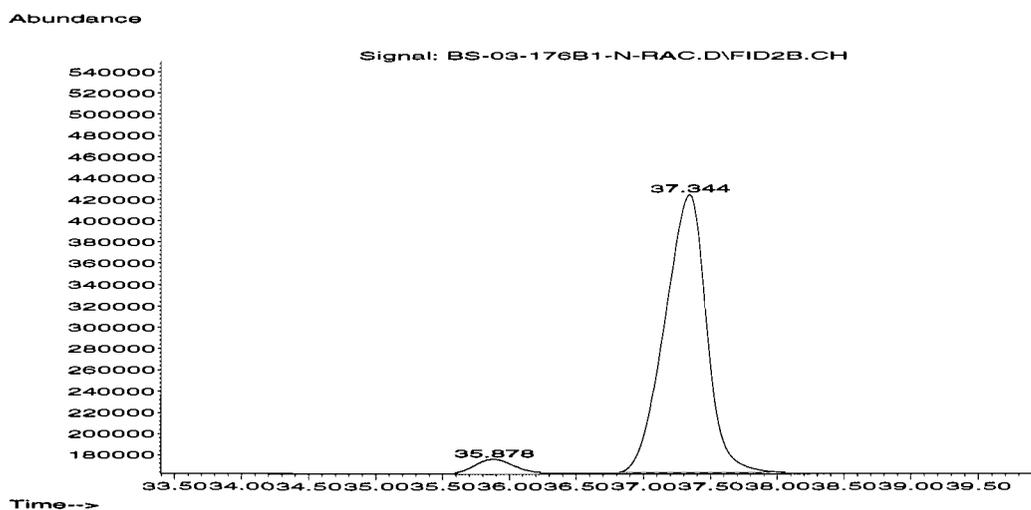


Chiraldex G-TA, 1mL/min, 60 °C for 60min

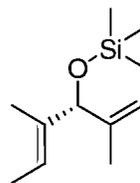
Racemic



Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	35.870	35.408	36.755	15.394	3169837	100	50.469
2	37.233	36.876	37.713	147030	3110895	98.14	49.531

Chiral: catalyst **81**, 90 % ee

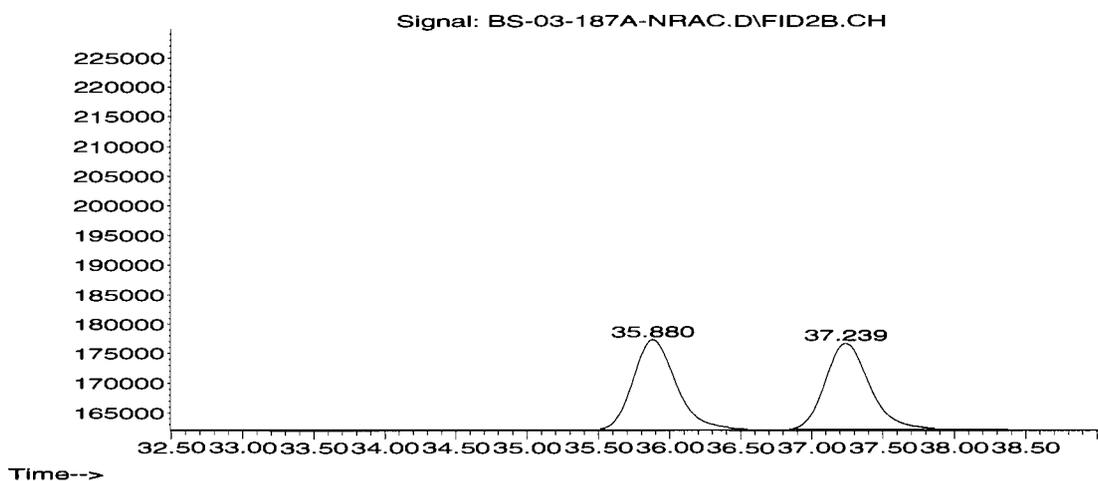
Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	35.878	35.528	36.462	13750	2956060	5.25	4.987
2	37.344	36.835	37.941	266796	56324369	100	95.013



Chiraldex G-TA, 1mL/min, 60 °C for 60min

Racemic

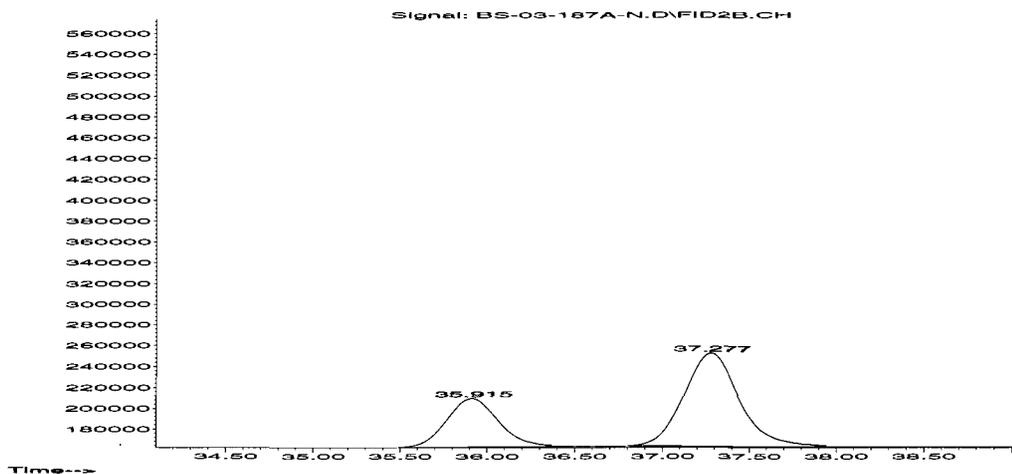
Abundance



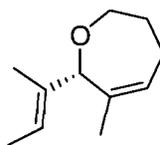
Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	35.880	35.522	36.549	15077	3123727	100	50.488
2	37.239	36.805	38.008	14376	3063355	98.07	49.512

Chiral: catalyst **82**, 33 % ee

Abundance



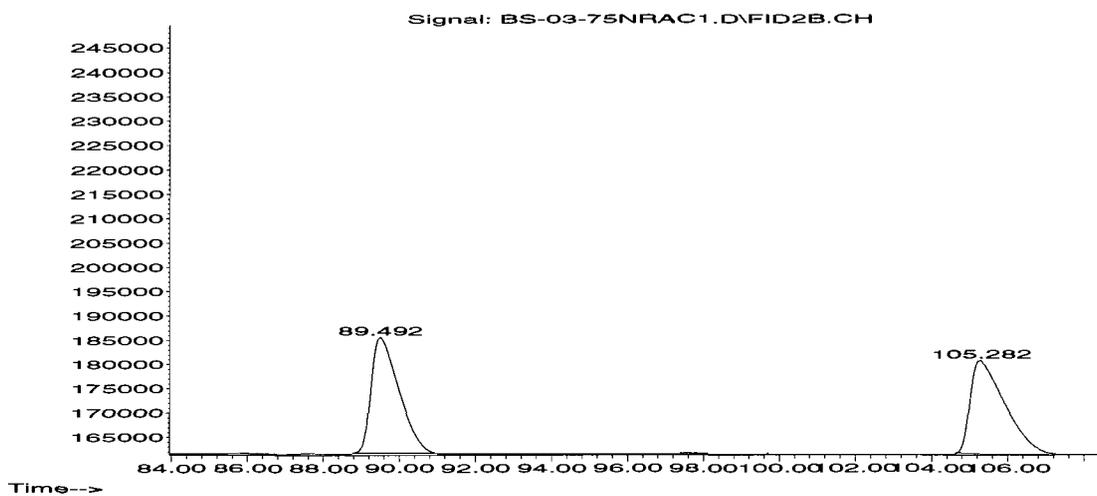
Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	35.915	35.485	36.480	47194	9749632	48.95	32.865
2	37.277	36.797	38.006	89290	19916461	100	67.135



ChiralDex BD-M, 1mL/min, 60 °C for 120min

Racemic

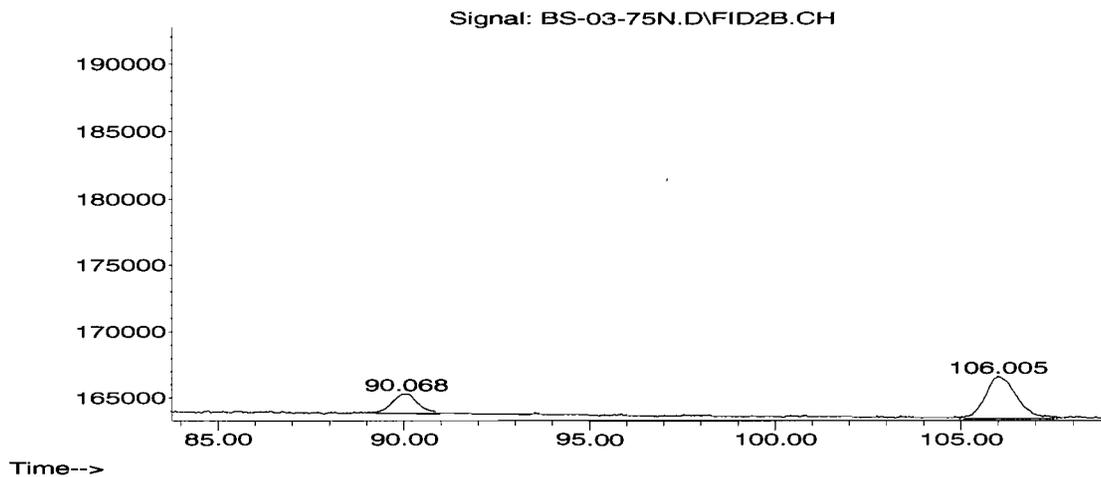
Abundance



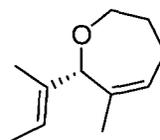
Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	89.492	88.867	90.931	23903	12036970	100	50.025
2	105.282	104.613	107.213	19129	12024898	99.9	49.975

Chiral: catalyst 80, 45% ee

Abundance

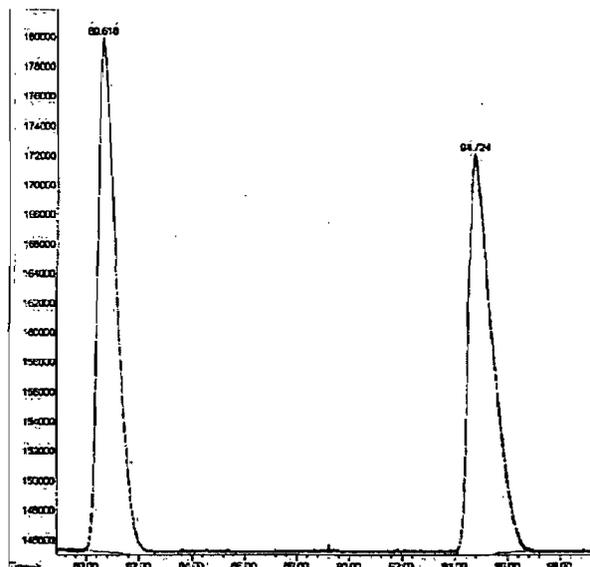


Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	90.068	89.070	90.979	1438	680566	37.52	27.283
2	106.005	104.966	107.596	3149	1813915	100	72.717



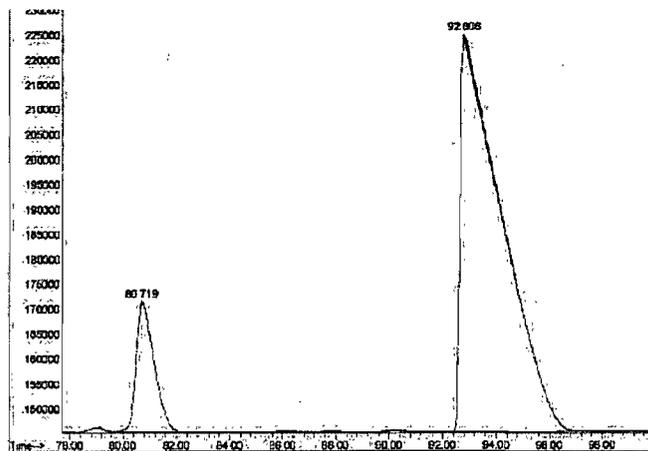
Chiraldex BD-M, 1mL/min, 60 °C for 120min

Racemic

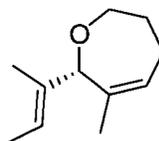


Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	80.618	79.848	82.581	34775	17015574	100	50.096
2	94.724	94.095	97.189	27134	16950639	99.62	49.904

Chiral: catalyst 81, 75% ee

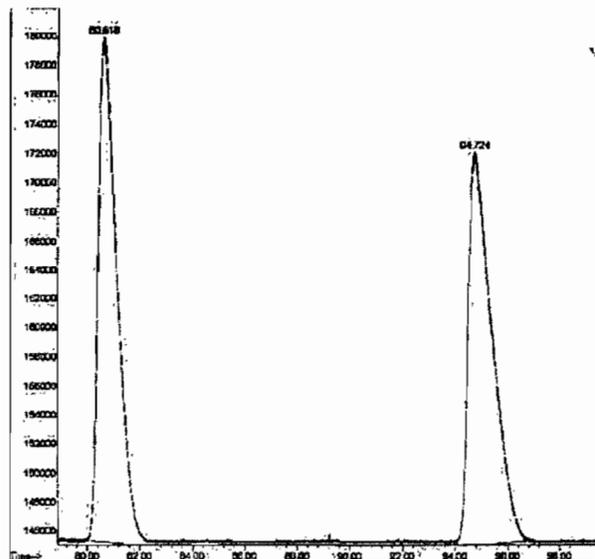


Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	80.719	79.795	82.291	26427	12123254	14.20	12.436
2	92.806	92.282	97.999	80008	85363900	100	87.564



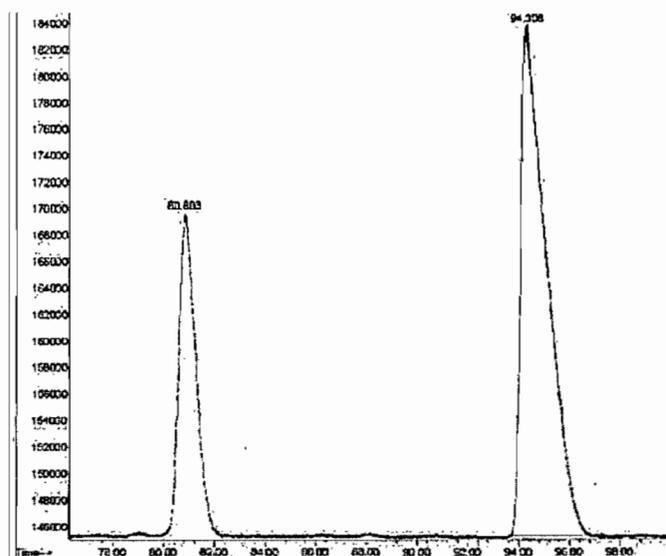
Chiraldex BD-M, 1mL/min, 60 °C for 120min

Racemic

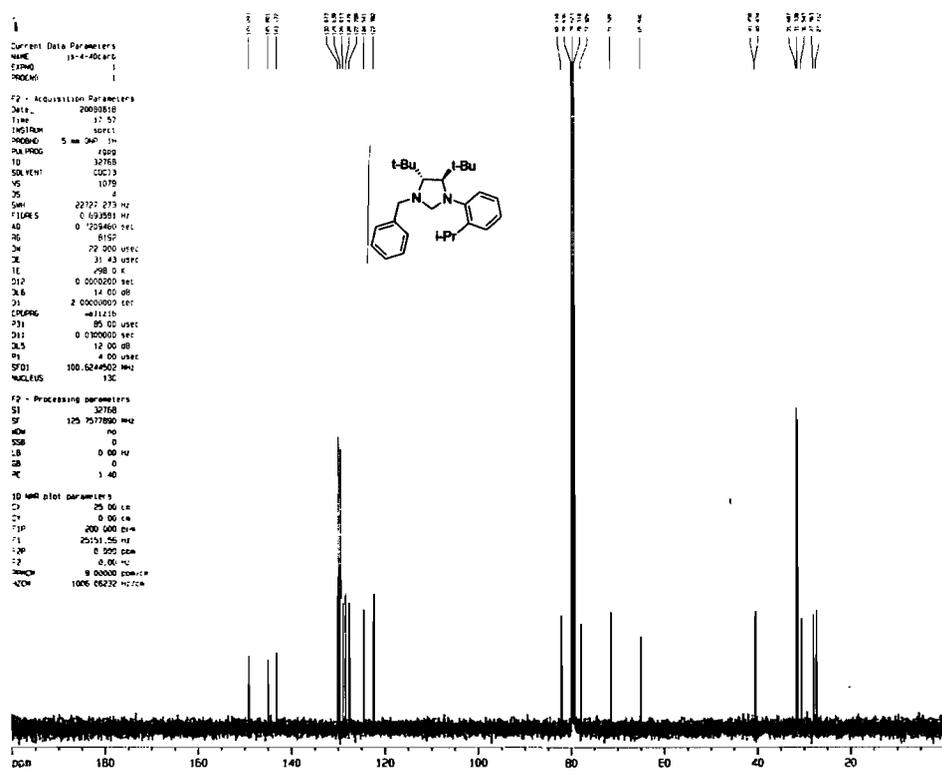
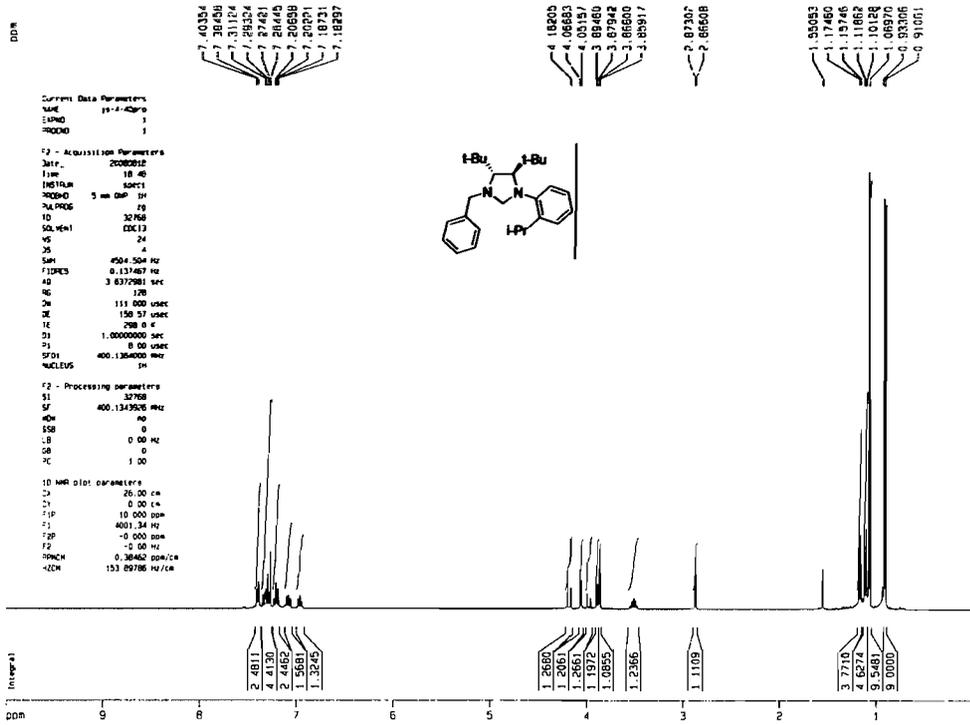


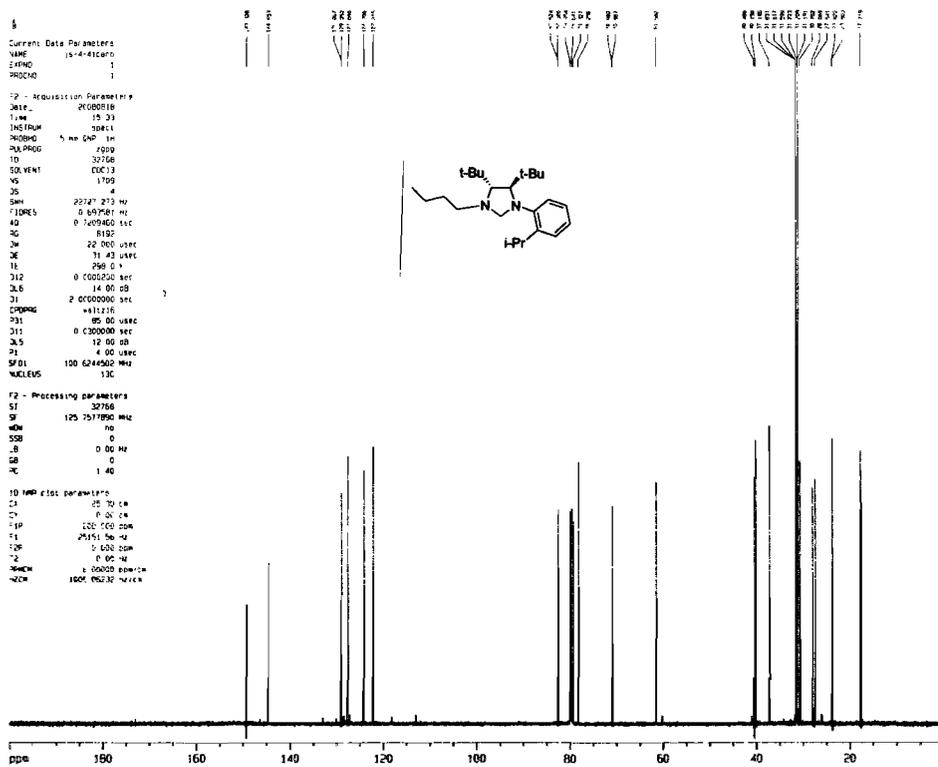
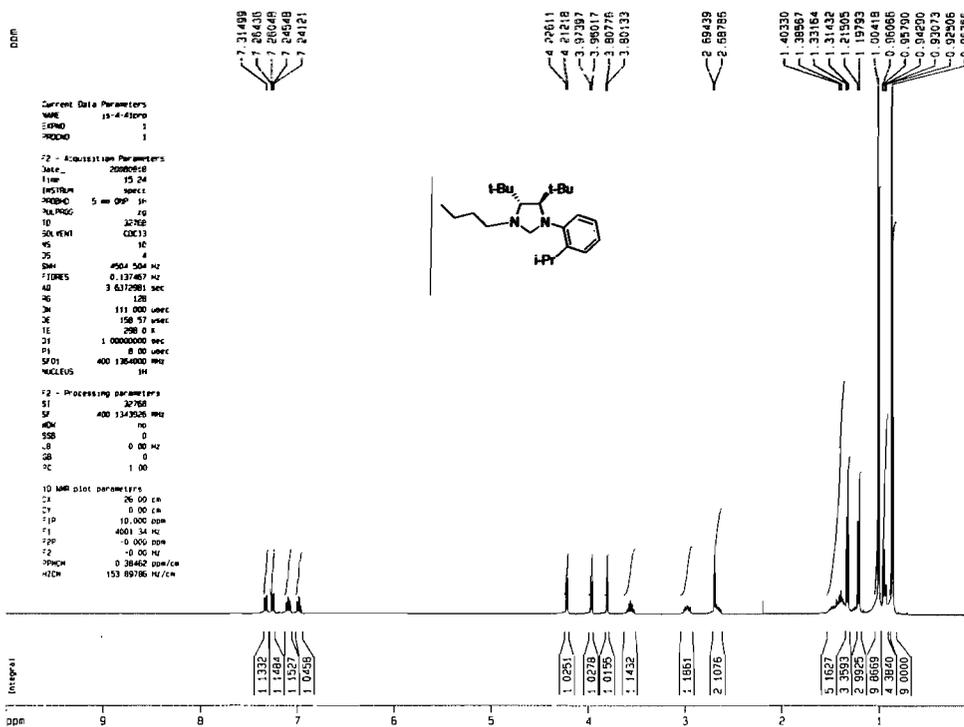
Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	80.618	79.848	82.581	34775	17015574	100	50.096
2	94.724	94.095	97.189	27134	16950639	99.62	49.904

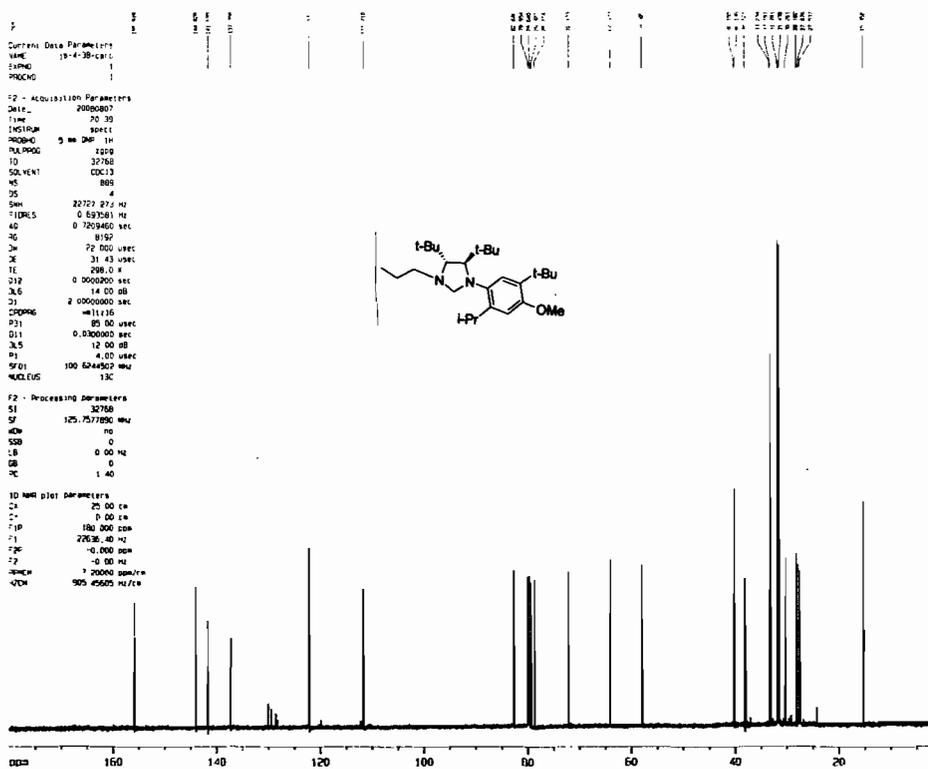
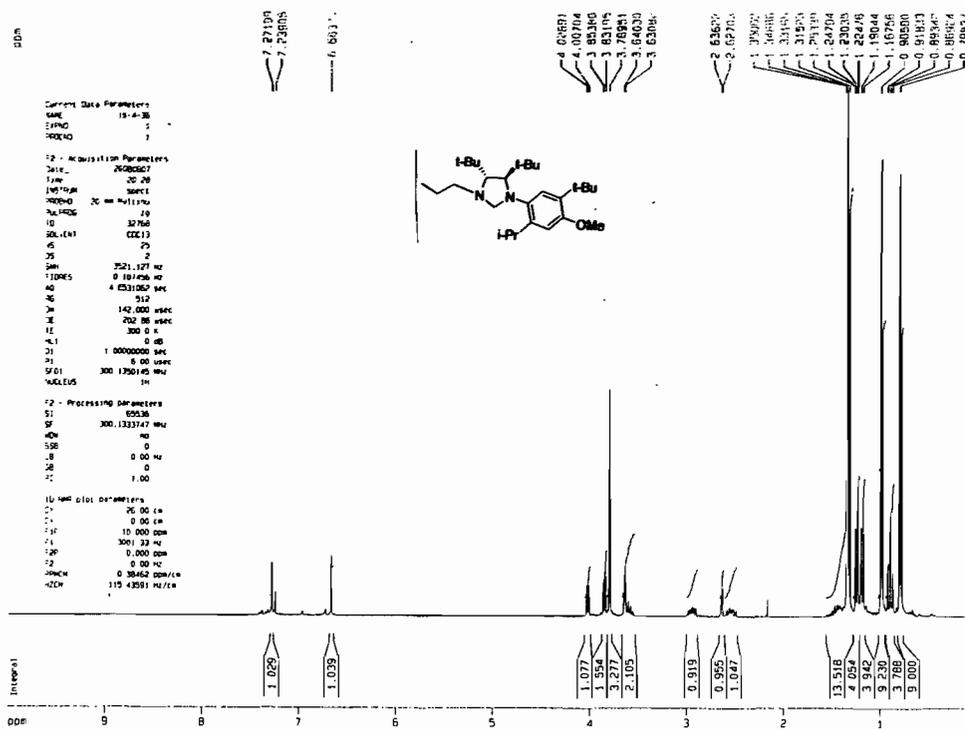
Chiral: catalyst 82, 40% ee

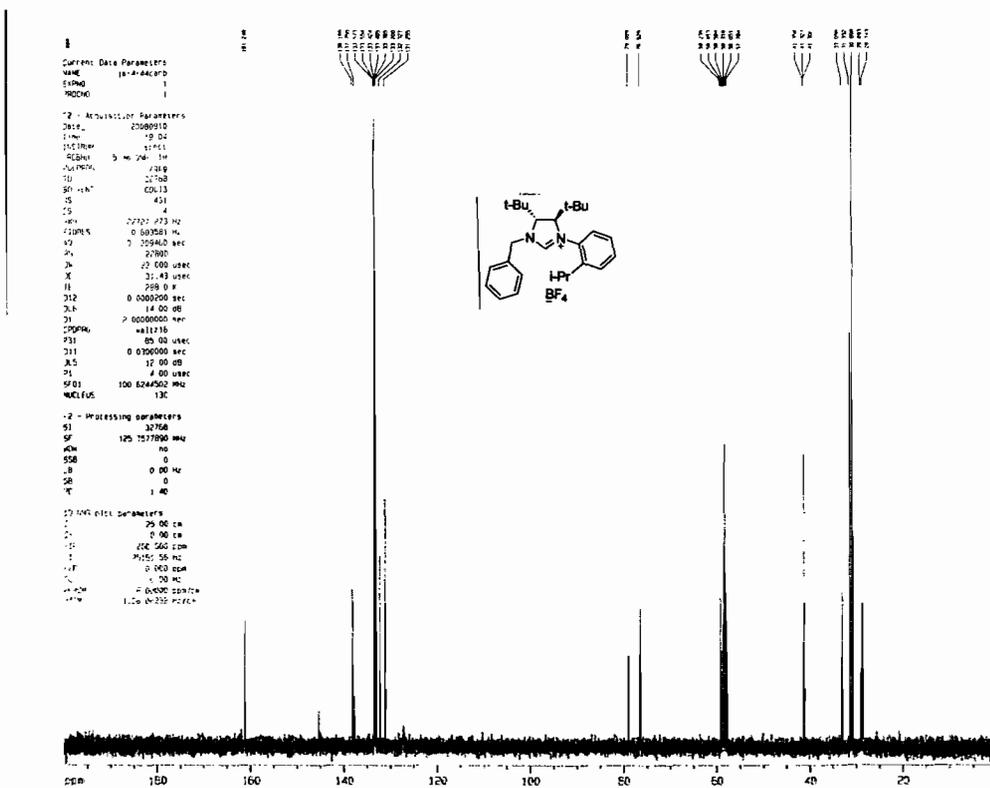
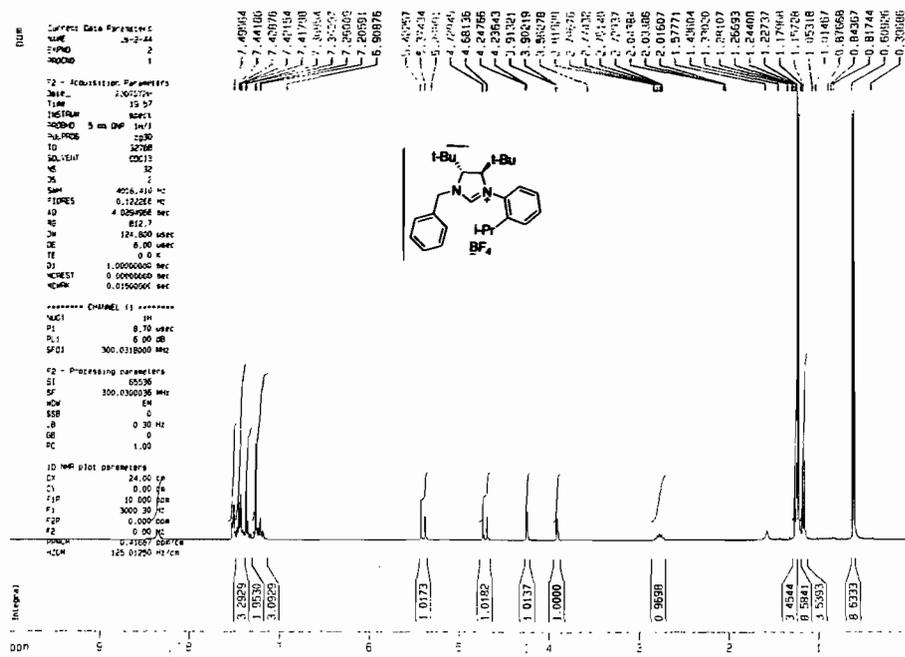


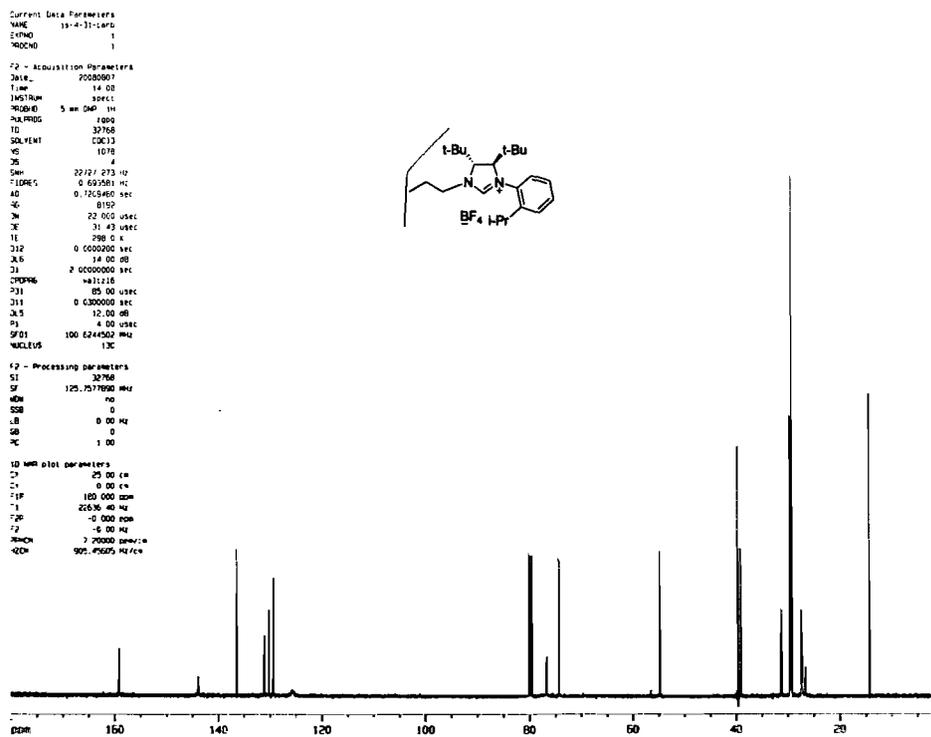
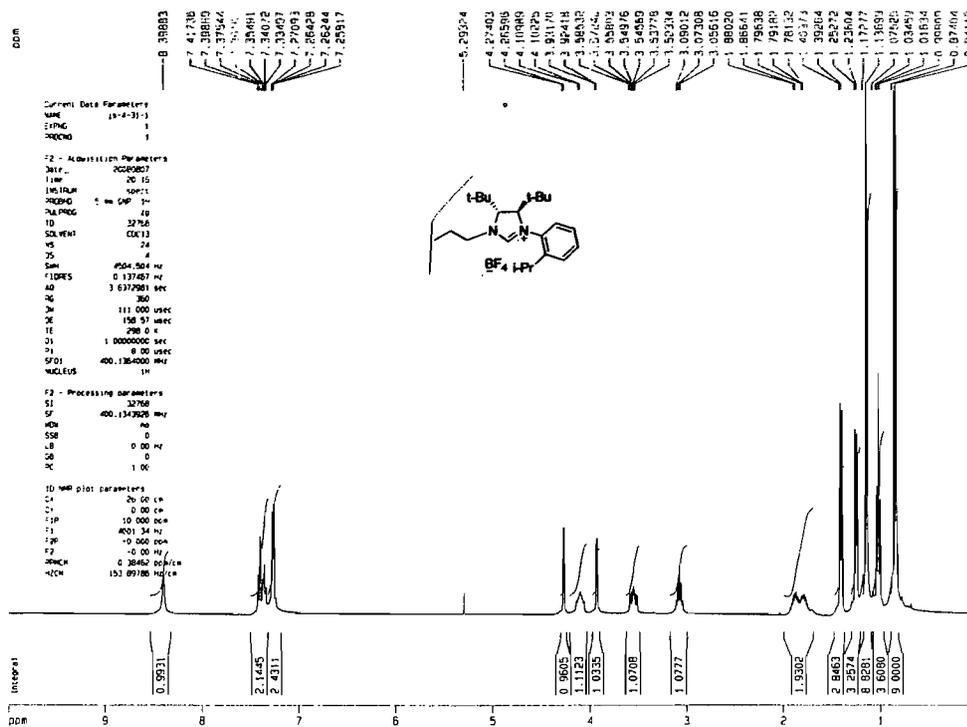
Peak	RT (min.)	Start (min.)	End (min.)	Peak Height	Corr. Area	Corr Max (%)	% Total
1	80.803	79.994	82.287	24719	11602799	42.65	29.897
2	94.308	93.654	96.916	38520	27206745	100	70.103

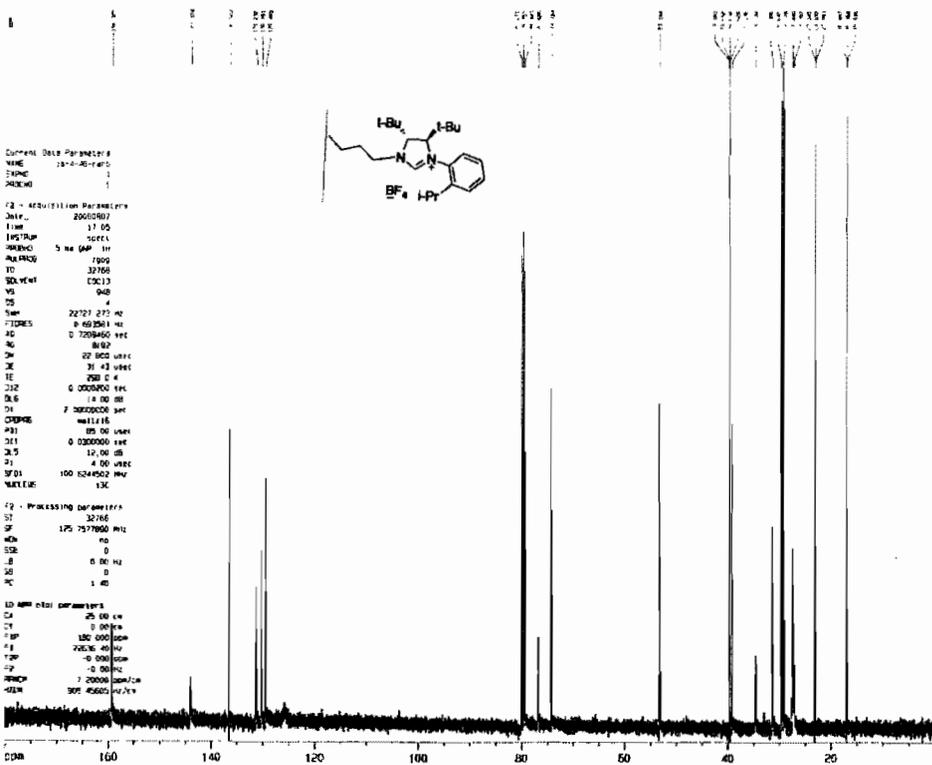
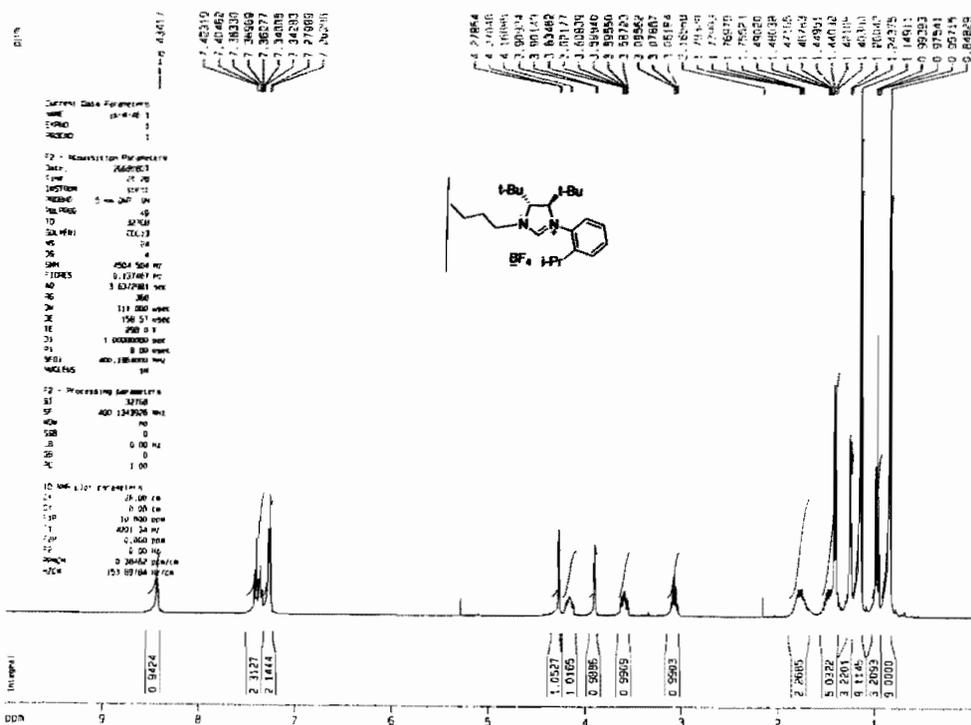


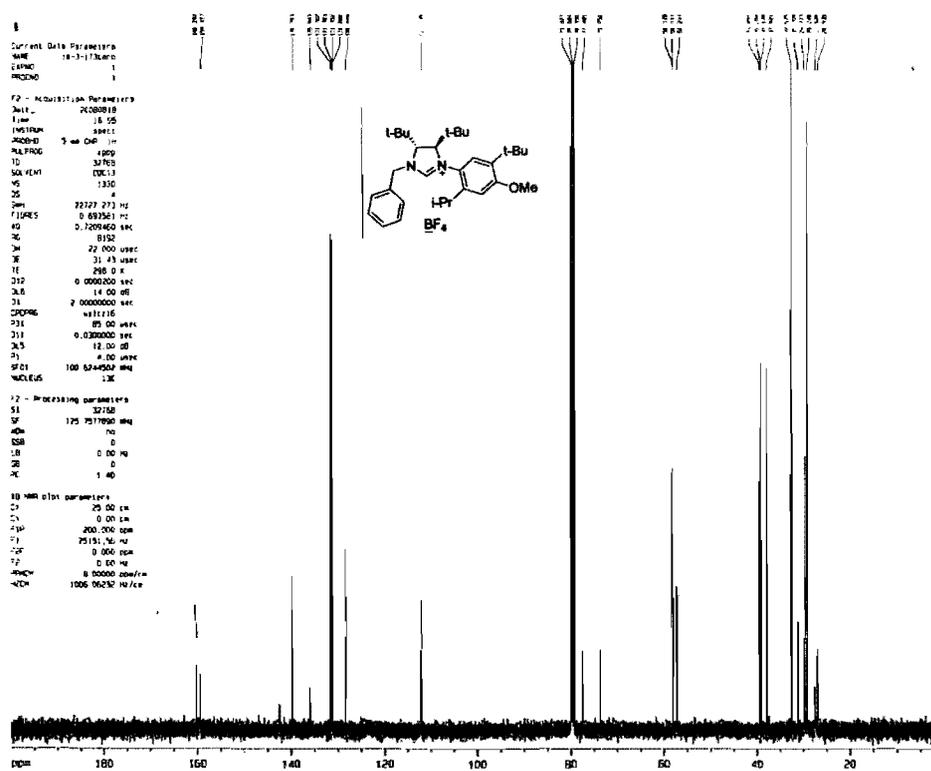
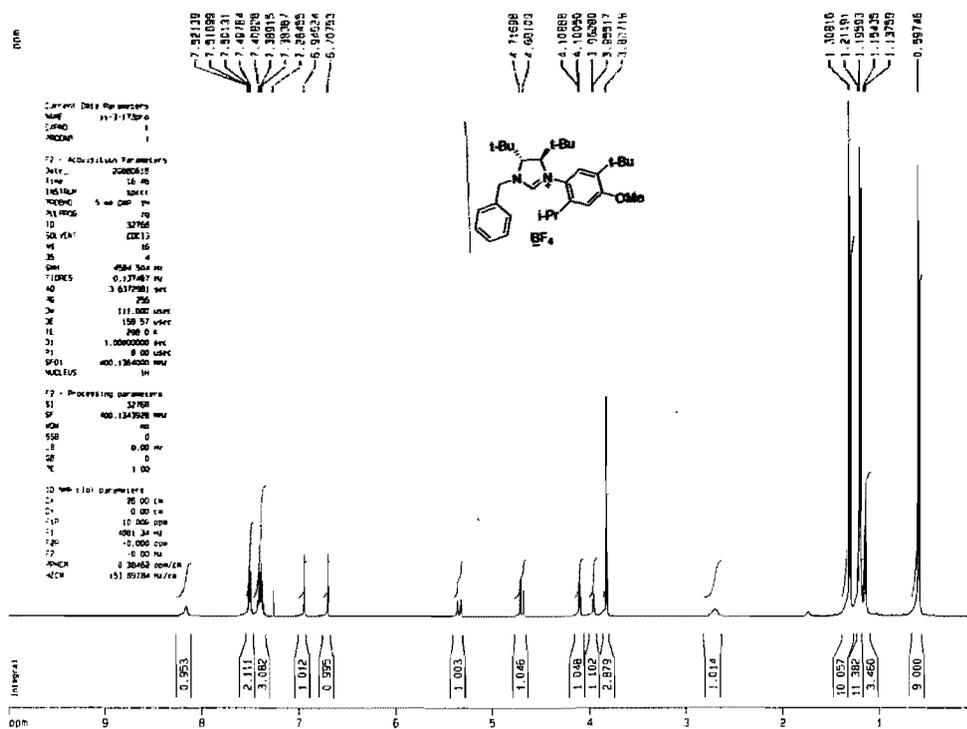


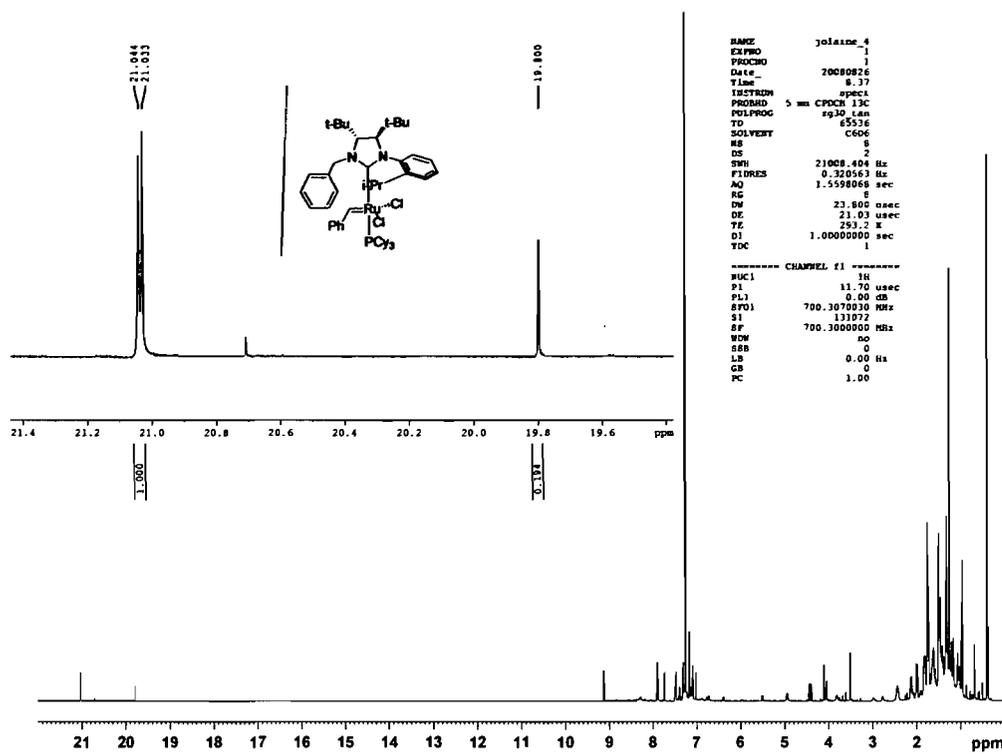












```

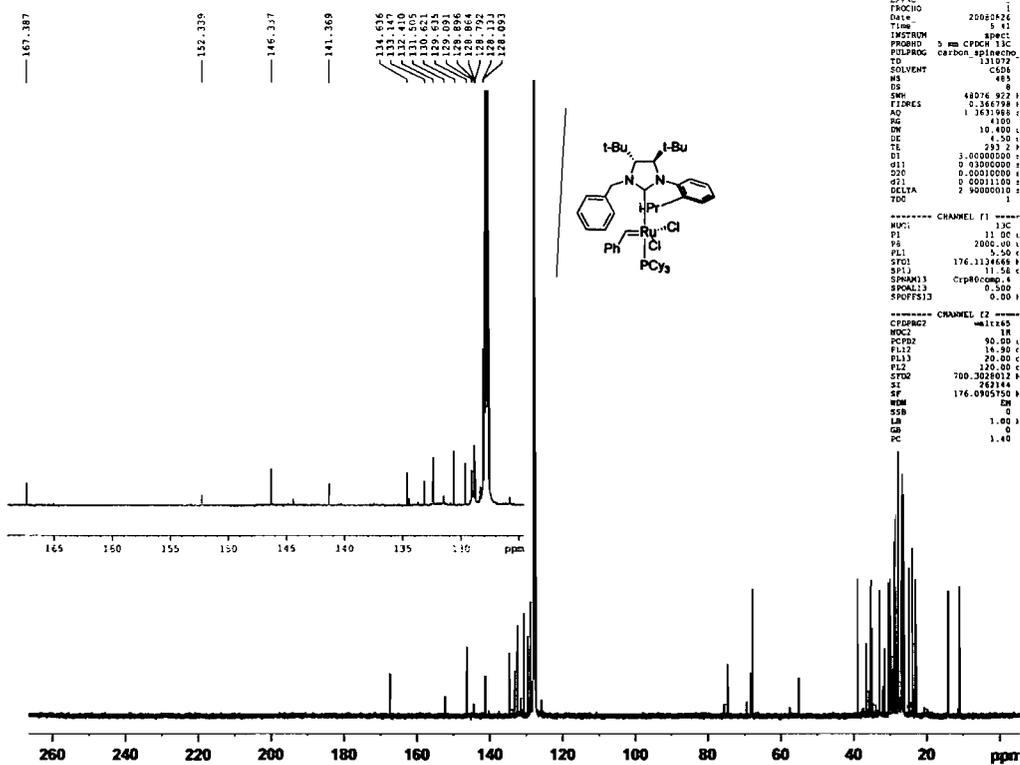
NAME          jolane_4
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20080826
Time          8.37
INSTRUM       spect
PROCNO        5 mm CPOCN 13C
PULPROG       zg30.14n
TD            65536
SOLVENT       C606
NS            8
DS            2
SWH           21008.404 Hz
FIDRES        0.320563 Hz
AQ            1.5598068 sec
RG            8
DM            23.800 usec
DE            21.03 usec
TE            293.2 K
D1            1.0000000 sec
TOC           1

```

```

----- CHANNEL f1 -----
NUC1          1H
P1            11.70 usec
PL1           0.00 dB
SFO1          700.3070030 MHz
SI            131072
SF            700.3000000 MHz
WDW           no
SSB           0
LB            0.00 Hz
GB            0
PC            1.00

```



```

----- CHANNEL f1 -----
NAME          jolane_4
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20080826
Time          9.41
INSTRUM       spect
PROCNO        5 mm CPOCN 13C
PULPROG       carbon.13c
TD            131072
SOLVENT       C606
NS            8
DS            8
SWH           48016.922 Hz
FIDRES        0.346798 Hz
AQ            1.363088 sec
RG            1000
DM            10.400 usec
DE            1.00 usec
TE            293.2 K
D1            3.0000000 sec
D11           0.0300000 sec
D2            0.0001000 sec
D21           0.0001100 sec
DELTA         2.0000010 sec
TDC           1

```

```

----- CHANNEL f1 -----
NUC1          13C
P1            13.00 usec
PL1           0.00 dB
SFO1          176.1134668 MHz
SI            131072
SF            176.1134668 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40

```

```

----- CHANNEL f2 -----
NAME          jolane_4
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20080826
Time          9.41
INSTRUM       spect
PROCNO        5 mm CPOCN 13C
PULPROG       carbon.13c
TD            131072
SOLVENT       C606
NS            8
DS            8
SWH           48016.922 Hz
FIDRES        0.346798 Hz
AQ            1.363088 sec
RG            1000
DM            10.400 usec
DE            1.00 usec
TE            293.2 K
D1            3.0000000 sec
D11           0.0300000 sec
D2            0.0001000 sec
D21           0.0001100 sec
DELTA         2.0000010 sec
TDC           1

```