

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

**Préparation et caractérisation de nouveaux
catalyseurs de métathèse asymétrique**

Par

Pierre-André Fournier

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 2007

© Pierre-André Fournier, 2007



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé
Préparation et caractérisation de nouveaux
catalyseurs de métathèse asymétrique

présenté par
Pierre-André Fournier

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

André B. Charrette

président-rapporteur

Shawn K. Collins

directeur de recherche

Davit Zargarian

membre du jury

Résumé

La préparation de nouveaux catalyseurs chiraux de métathèse d'oléfines est décrite dans ce mémoire. Les catalyseurs portent un ligand carbène *N*-hétérocyclique (NHC) chiral, monodentate et C_1 -symétrique. Ce type de ligand est utilisé pour la première fois en catalyse asymétrique. La préparation des ligands et des catalyseurs de métathèse de ruthénium est décrite. L'efficacité de ces catalyseurs à induire une chiralité dans un processus asymétrique a été évaluée en désymétrisation de triènes *mésos* et comparée à d'autres catalyseurs présents dans la littérature. La réactivité de nos catalyseurs a également été évaluée dans différentes réactions de métathèse de fermeture de cycle et comparée à d'autres catalyseurs de la littérature. Différentes expériences ont par la suite été faites dans le but d'élucider le mécanisme d'énantioinduction de ces catalyseurs.

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

Summary

The preparation of new chiral olefin metathesis catalysts is described in this thesis. The catalysts bear a C_1 -symmetric, monodentate and chiral *N*-heterocyclic carbene (NHC) ligand. This type of ligand is used for the first time in asymmetric catalysis. The preparation of the ligand and the metathesis catalysts is described. The efficacy of these catalysts to induce chirality in asymmetric processes is evaluated in the desymmetrisation of *meso* trienes in various ring closing metathesis and is compared to other catalysts present in the literature. The reactivity of our catalysts has also been evaluated and is compared with catalysts present in the literature. A variety of experiments has been done to investigate the behavior of these catalysts in asymmetric ring closing metathesis reactions.

Key Words: ring closing metathesis (RCM), asymmetric catalysis, *N*-heterocyclic carbene (NHC), reaction mechanisms.

Remerciement

Je voudrais remercier sincèrement le professeur Shawn K. Collins pour m'avoir donné l'opportunité de travailler dans son groupe de recherche. Merci pour tout ce temps passé à m'apprendre la chimie et pour les discussions stimulantes que nous avons eues et que nous aurons encore dans le futur.

Je tiens également à remercier les chaînes du groupe Collins qui ont vécu avec moi les hauts et les bas de la vie d'étudiants gradués; merci à Julie Côté, Yassir El-Azizi, Alain Grandbois, Jolaine Savoie et Joey Z.

Merci à l'équipe de RNM ainsi qu'à l'équipe de MS pour leur aide avec les appareils et pour les analyses qu'ils ont faites pour moi tout au long de mes études. Votre aide était vraiment indispensable!

Merci à mes amis pour le support moral. Votre présence et votre bonne humeur ont fait paraître ces deux années bien courtes!

Merci à ma famille pour le support tout au long de mes études, depuis le premier jour de maternelle à la fin des études de maîtrise. Jamais je n'aurais pu me rendre si loin sans de parents aussi formidables.

Finalement, un gros merci à mon amour Caroline. Merci d'avoir supporté les longues heures de travail sans se plaindre du peu de temps qu'il me restait pour toi (ou presque!). Merci aussi pour tout le temps que la correction de ce mémoire t'a prise. Merci pour tout ton amour qui a rendu les longues nuits solitaires de Montréal plus supportable.

Table des matières

Liste des abréviations.....	VI
Liste des figures.....	VII
Liste des schémas	IX
Liste des tableaux	XI
Chapitre 1 - Activité et sélectivité des catalyseurs de métathèse d'oléfines.....	2
1.1 Introduction	2
1.1.1 Les catalyseurs de métathèse de molybdène	4
1.1.2 Utilisation des catalyseurs de molybdène chiraux en chimie organique... ..	5
1.2 Les catalyseurs de métathèse de ruthénium	9
1.2.1 Les catalyseurs de Grubbs de première génération.....	9
1.2.2 Les carbènes <i>N</i> -hétérocycliques	12
1.2.3 Les catalyseurs de Grubbs de seconde génération	14
1.2.4 Les catalyseurs de Grubbs-Hoveyda.....	15
1.2.5 Utilisation de NHC <i>C</i> ₁ -symétrique bidentate en métathèse asymétrique ..	17
1.2.6 Utilisation de NHC <i>C</i> ₂ -symétriques monodentates en métathèse asymétrique	21
1.3 Objectifs du projet	26
Chapitre 2 - Synthèse de nouveaux catalyseurs de métathèse asymétrique et de triènes <i>mésos</i>	30
2.1 Synthèse de catalyseurs	30
2.1.1 Analyse rétrosynthétique.....	30
2.1.2 Synthèse de la diamine chirale.....	32
2.1.3 Synthèse du sel d'imidazolidinium	34
2.1.4 Synthèse d'un catalyseur de métathèse asymétrique	39
2.1.5 Étude structurale du catalyseur 1.56	42
2.1.6 Synthèse de versions plus réactives du catalyseur 1.56	47
2.2 Préparation de molécules tests pour la métathèse asymétrique	51
2.2.1 Préparation de triènes <i>mésos</i> contenant une fonction éther	51
2.2.2 Préparation de triènes <i>mésos</i> contenant une fonction amine.....	56
Chapitre 3 - Évaluation de la réactivité et de l'énantiosélectivité de catalyseurs chiraux de métathèse.....	59
3.1 Introduction.....	59
3.1.1 Formation d'hétérocycles chiraux	60
3.1.2 Modèle d'énantioinduction de nos catalyseurs de métathèse	64
3.1.3 Effet de la température sur la désymétrisation de triènes <i>mésos</i>	67
3.1.4 Utilisation d'additifs dans la désymétrisation de triènes <i>mésos</i>	69
3.2 Réactivité des catalyseurs de métathèse asymétrique.....	74
3.2.1 Évaluation de la réactivité du catalyseur 1.56 en RCM.....	75
3.2.2 Utilisation de versions plus réactives du catalyseur 1.56 en ARCM	78
3.2.3 Expérience nOe avec les catalyseurs 2.11 et 2.20	80
3.3 Mécanisme général des réactions d'ARCM avec le catalyseur 1.56.....	82

Chapitre 4: Travaux futurs	87
4.1 Travaux futurs	87
4.1.1 Modification du groupement <i>N</i> -aryle du ligand NHC	87
4.1.2 Modification du groupement <i>N</i> -alkyle du ligand NHC.....	90
4.2 Préparation d'hétérocycles chiraux par ARCM	91
Chapitre 5 : Conclusion	94
5.1 Réussites du projet	94
5.1.1 Synthèse de nos catalyseurs	94
5.1.2 Évaluation de l'énantiosélectivité et de la réactivité de nos catalyseurs.	95
Chapitre 6 : Section expérimentale	96
6.1 – Notes générales	96
Annexe I – Procédures expérimentales	100
Annexe II – Spectres	115

Liste des abréviations

°	Degré
Ar	Aryle
9-BBN	9-borabicyclononane
BINOL	1,1'-bi-2-naphtol
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl
C	Celsius
cat.	Catalyseur
conv.	Conversion
CPG	Chromatographie en Phase Gazeuse
dba	dibenzylideneacetone
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
<i>ee</i>	Excès énantiomérique
éq.	Équivalent
g	Gramme
h	Heure
HMDS	Hexamethyldisilazane
HPLC	Chromatographie Liquide à Haute Performance
HRMS	Spectroscopie de Masse de Haute Résolution
Mes	Mésytle
min.	Minutes
nd	non déterminé
Py	pyridine, C ₅ H ₅ N
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilylm -SiMe ₂ (CMe ₃)
TIPS	tri- <i>iso</i> -propylsilyle, -Si(<i>i</i> -Pr) ₃
THF	Tetrahydrofurane
Ts	tosyle, -SO ₂ - <i>p</i> -(CH ₃)C ₆ H ₄

Liste des figures

Chapitre 1

Figure 1.1 – Ligands du catalyseur de Schrock.	4
Figure 1.2 – Catalyseurs chiraux développés par Schrock et Hoveyda.	6
Figure 1.3 – Structure générale des catalyseurs de Grubbs et catalyseur de Grubbs de type I.	10
Figure 1.4 – Mécanisme de la RCM du diéthylallyl malonate avec Grubbs de type I.	11
Figure 1.5 – Structure générale de NHC communs.	12
Figure 1.6 – Réaction de dimérisation entre des NHC au squelette insaturé (gauche) et saturé (droite).	13
Figure 1.7 – Catalyseurs de Grubbs de seconde génération.	14
Figure 1.8 – Catalyseurs de Grubbs-Hoveyda de première et seconde génération.	16
Figure 1.9 – Catalyseurs chiraux de ruthénium portant un NHC C_1 -symétrique et bidentate de Hoveyda.	18
Figure 1.10 – Catalyseurs chiraux de ruthénium portant un NHC C_2 -symétrique et monodentate de Grubbs.	22
Figure 1.11 – Structure cristalline d'un catalyseur chiral de Grubbs.	27
Figure 1.12 – Catalyseurs de métathèse portant un NHC C_1 -symétrique et monodentate.	29

Chapitre 2

Figure 2.1 – Analyse rétrosynthétique du catalyseur 1.56	31
Figure 2.2 – Modèle de l'énantioinduction de la réaction de di-addition.	33
Figure 2.3 – Réaction de Cannizzaro et de Eschweiler-Clarke en cascade expliquant la formation de l'aminol 2.10	37
Figure 2.4 – Mécanisme de formation du carbène libre à partir d'un sel d'imidazolidinium.	40
Figure 2.5 – Expérience nOe démontrant la proximité entre le proton du carbène et ceux du <i>N</i> -méthyle du ligand NHC dans le catalyseur 1.56	43
Figure 2.6 – Conformation dans l'espace des catalyseurs achiral 1.55 et chiral 1.56	44
Figure 2.7 – Représentation ORTEP du catalyseur 1.56 avec étiquetage complet des atomes. Les atomes d'hydrogènes ont été omis pour des raisons de clarté.	45
Figure 2.8 – Représentation ORTEP du catalyseur 1.56 montrant l'orientation du groupement aryle du NHC (gauche) et celle du groupement benzylidène (droite). Plusieurs atomes ont été omis pour des raisons de clarté.	46
Figure 2.9 – Catalyseurs de ruthénium développés par le groupe de Grela.	48
Figure 2.10 – Types de triènes <i>mésos</i> utilisés comme test.	51

Chapitre 3

Figure 3.1 – Différences structurales entre les NHC des catalyseurs 1.36 et 1.56	60
Figure 3.2 – Modes de liaison des oléfines au ruthénium lors d'une réaction de métathèse.	65
Figure 3.3 – Premier modèle d'énantioinduction en ARCM du catalyseur 1.56	66
Figure 3.4 – Préparation générale des catalyseurs de Fogg.	73
Figure 3.5 – Catalyseurs de métathèse portant un NHC monodentate et C_1 -symétrique.	77

Figure 3.6 – Forme active en métathèse des catalyseurs 1.56 (gauche) et 1.36 (droite).	78
Figure 3.7 – Expérience nOe démontrant la rotation à 25 °C autour du lien Ru-NHC dans le catalyseur 2.11 .	81
Figure 3.8 – Explication des résultats obtenus lors de l'expérience nOe avec le catalyseur 2.11 . Les interactions nOe entre les différents protons sont colorées en bleu.	82
Figure 3.9 – Mécanisme réactionnel expliquant le profil de sélectivité du catalyseur 1.56 en ARCM.	83
Chapitre 4	
Figure 4.1 – Catalyseurs de métathèse chiraux ayant des groupements.	88
Figure 4.2 – Formation de centres quaternaires chiraux par ARCM.	92
Figure 4.3 – Formation d'hétérocycles chiraux par métathèse ène-yne asymétrique.	92

Liste des schémas

Chapitre 1

Schéma 1.1 – Désymétrisation d'un triène <i>méso</i> avec le catalyseur 1.3	7
Schéma 1.2 – AROM/CM entre un dérivé norbornyle et le styrène avec le catalyseur 1.2	8
Schéma 1.3 – Stabilisation du carbène par les atomes d'azotes dans un NHC.....	13
Schéma 1.4 – Délocalisation des doublets libres des atomes d'azotes dans une orbitale π^* (gauche) et σ^* (droite) dans un NHC ayant une insaturation ou des substitutions sur le squelette.....	14
Schéma 1.5 – Comparaison de la réactivité des catalyseurs de 1 ^{ère} et 2 ^{ème} génération en RCM.....	15
Schéma 1.6 – AROM/CM avec un catalyseur chiral de Grubbs.....	25
Schéma 1.7 – ACM avec un catalyseur chiral de Grubbs.....	25

Chapitre 2

Schéma 2.1 – Synthèse de la diamine chirale 2.1	32
Schéma 2.2 – Monocouplage de Buchwald-Hartwig pour former la diamine 2.3	35
Schéma 2.3 – Formation de l'imidazoline 2.4 avec le triéthylorthoformate.....	35
Schéma 2.4 – Alkylation de la diamine 2.3 avec l'iodure de méthyle et le 2-iodopropane.....	36
Schéma 2.5 – Formation de l'aminale 2.10	36
Schéma 2.6 – Oxydation de l'aminale 2.10 en imidazolidinium 2.6	38
Schéma 2.7 – Synthèse optimisée de l'imidazolidinium 2.6	39
Schéma 2.8 – Tentative de synthèse du catalyseur 1.56 avec différentes bases.....	41
Schéma 2.9 – Synthèse du catalyseur 1.56	41
Schéma 2.10 – Synthèse du catalyseur 2.11	47
Schéma 2.11 – Synthèse des styrènes 2.18 et 2.19	49
Schéma 2.12 – Synthèse du catalyseur 2.20	50
Schéma 2.13 – Synthèse du triène 1.40 à partir de la méthacroléine.....	52
Schéma 2.14 – Synthèse de l'alcool 2.27 à partir du 2-butyne 2.23 et du réactif de Grignard d' <i>iso</i> -butyl 2.24 et mécanisme réactionnel de la formation du réactif de Grignard 2.25	53
Schéma 2.15 – Alkylation de l'alcool 2.27 pour former le triène 1.42	54
Schéma 2.16 – Tentative d'alkylation de l'alcool 2.27 pour former le triène 1.46	54
Schéma 2.17 – Préparation du triène 1.46 en trois étapes à partir du triène 1.42	55
Schéma 2.18 – Formation de l'éther sililé 1.44	55
Schéma 2.19 – Synthèse de triènes par alkylation.....	56
Schéma 2.20 – Préparation de l'amine 2.32 à partir de l'aniline 2.29	57
Schéma 2.21 – Synthèse du triène 2.33 par alkylation de l'amine 2.32	57
Schéma 2.22 – Synthèse du triène 2.37 en deux étapes à partir de l'amine 2.32	58

Chapitre 3

Schéma 3.1 – Utilisation de pentafluorophénol comme additif en ARCM.....	74
Schéma 3.2 – Conversion en fonction du temps pour la RCM de 1.12 (rouge), de 1.42 (bleu) et de 2.37 (vert) avec les catalyseurs 1.56 (carrés plein) et 1.36 (carrés vide).....	76

Schéma 3.3 – Utilisation des catalyseurs 2.11 et 2.20 en désymétrisation de triènes <i>mésos</i>	79
--	----

Liste des tableaux

Chapitre 1

Tableau 1.1 – Dédoublage cinétique de 1.4 à l'aide de catalyseurs de molybdène chiraux.....	7
Tableau 1.2 – Comparaison de différents catalyseurs pour des réactions de AROM/CM avec le styrène.....	19
Tableau 1.3 Étude de différents partenaires de métathèse croisée en AROM/CM avec le cyclopropène 1.30	20
Tableau 1.4 – Désymétrisation de triènes <i>mésos</i> avec un catalyseur de Hoveyda et un de Grubbs.....	23
Tableau 1.5 – Désymétrisation de triènes <i>mésos</i> avec les catalyseurs chiraux de Grubbs.....	24

Chapitre 3

Tableau 3.1 – Comparaison entre les catalyseurs 1.36 et 1.56 en ARCM sans additif... 62	62
Tableau 3.2 – Désymétrisation de triènes <i>mésos</i> à 0 °C.....	68
Tableau 3.3 – Effet d'additifs sur la désymétrisation de triènes <i>mésos</i>	71

Chapitre 4

Tableau 4.1 – Comparaison entre les catalyseurs 1.36 , 1.56 et 4.1 en ARCM sans additif.....	90
---	----

Chapitre 1 - Activité et sélectivité des catalyseurs de métathèse d'oléfines

1.1 Introduction

La métathèse d'oléfines est une réaction chimique ayant connu une croissance faramineuse au cours des dernières années^{1,2}. Pratiquement inutilisée en synthèse organique il y a 15 ans, la métathèse est maintenant l'une des méthodes les plus employées pour former des polymères, soit par polymérisation par métathèse d'ouverture de cycle (ROMP) ou par métathèse de diènes acycliques (ADMET)³. Cette réaction est également devenue une façon importante de former des cycles de toutes tailles par métathèse de fermeture de cycle (RCM)⁴. Jusque dans les années 80, les catalyseurs de métathèse étaient préparés *in situ* en mélangeant les précurseurs du catalyseur⁵. La découverte de l'espèce catalytique⁶ et la compréhension du mécanisme général de la réaction⁷ ont été des étapes déterminantes pour le progrès de la métathèse. La découverte la plus importante de l'histoire de cette réaction est probablement

-
- (1) GRUBBS, Robert. 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.
 - (3) Pour une revue de la littérature sur l'utilisation de la métathèse en synthèse de polymère, 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) Truett, E. L.; Johnson, D. R.; Robinson, I. M.; Montague, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2337.
 - (6) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 98.
 - (7) Pour la première proposition du mécanisme de la métathèse, voir : (a) Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161. Pour une étude mécanistique récente, voir : (b) Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543. (c) Romero, P. E.; Piers, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5032. (d) Romero, P. E.; Piers, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *129*, 1698.

l'avènement des catalyseurs dit bien définis, c'est-à-dire de composés organométalliques isolés et relativement stables qui sont capables de catalyser la réaction de métathèse^{8,9,10}.

Il y a deux classes importantes de catalyseurs bien définis: les catalyseurs de molybdène et ceux de ruthénium. Ces deux métaux sont souvent complémentaires sur le plan des différentes transformations chimiques qu'ils peuvent effectuer. Les catalyseurs de molybdène ont une réactivité inégalée par aucun catalyseur de ruthénium à ce jour¹¹. Par contre, ils sont très instables à l'oxygène et à l'humidité et leur tolérance vis-à-vis plusieurs groupements fonctionnels est limitée. Leur usage industriel est donc proscrit dû à ces grandes faiblesses.

Les développements récents des catalyseurs de ruthénium ont permis d'obtenir une très grande stabilité et réactivité pour la version achirale de la métathèse d'oléfines^{12,13,14}. Par contre, les versions asymétriques de ces catalyseurs, bien qu'extrêmement efficaces dans certains procédés, sont généralement beaucoup moins réactives que leur équivalent racémique. Ce chapitre sera dédié à l'explication des différentes caractéristiques structurales des catalyseurs de molybdène et de ruthénium en portant une attention particulière sur les effets de ces caractéristiques sur la stabilité et la réactivité des catalyseurs. L'emphase sera mise sur les versions chirales des catalyseurs de molybdène et de ruthénium.

(8) Tebe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611.

(9) Murdzek, J. S.; Schrock, R. R. *Organometallics* **1987**, *6*, 1373.

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

(11) 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.

(12) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.

(13) Bieniek, M.; Bujok, R.; Cajab, M.; Lugan, N.; Lavigne, G.; Arlt, D.; Grela, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13652.

(14) Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2403.

1.1.1 Les catalyseurs de métathèse de molybdène

Des deux types majeurs de catalyseurs bien définis, ceux au molybdène furent les premiers mis au point. Malheureusement, l'activité phénoménale de ces catalyseurs n'a d'égal que leur incomparable instabilité à l'air et à l'eau. Bien que ces catalyseurs possèdent plusieurs qualités désirables, ils demeurent peu utilisés par les organiciens du monde entier. Le fait est que ces catalyseurs sont intolérants face à plusieurs groupements fonctionnels et sont très instables face à certaines conditions réactionnelles. En effet, l'utilisation d'une boîte à gants et de solvants rigoureusement anhydres est essentielle à tout chimiste voulant se servir de ces catalyseurs, rendant leur utilisation industrielle extrêmement difficile.

Dans ces catalyseurs, le molybdène porte trois types de ligands : deux ligands *alkoxy*, un ligand *imido* et un ligand *carbène* qui sert de point de départ à la réaction de métathèse.

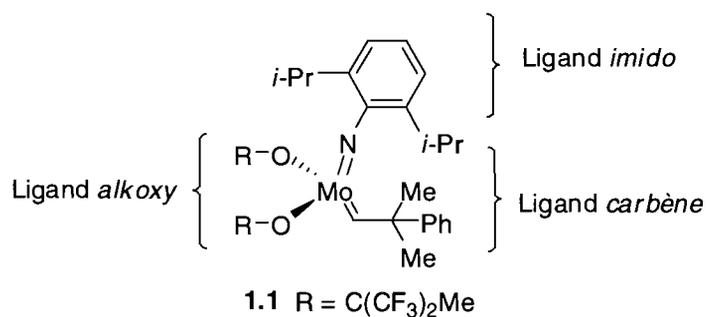


Figure 1.1 – Ligands du catalyseur de Schrock.

Sur les catalyseurs de molybdène (Figure 1.1), le ligand *imido* est généralement un arylnitride disubstitué en position 2 et 6 sur le cycle aromatique^{11,15}. Avoir un ligand *imido* stériquement imposant constitue une protection essentielle pour le métal. En

(15) Oskam, J. H.; Fox, H. H.; Yap, K. B.; McConville, D. H.; O'Dell, R.; Lichtenstein, B. J.; Schrock, R. R. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 459, 185.

effet, sa grande taille bloque efficacement une face du molybdène, empêchant ainsi le catalyseur de dimériser avec lui-même. Le ligand *carbène* est également très important, bien qu'au cours du cycle catalytique sa nature varie. Il est également très encombré dans le but d'assurer une certaine stabilité au précatalyseur. Quant à eux, les ligands *alcoxy*, en plus d'être également très volumineux, possèdent des propriétés électroniques intéressantes. Ces ligands peuvent être facilement modifiés dans le but de moduler la réactivité du catalyseur. Ils représentent également le motif de choix pour former une version chirale de ce catalyseur. En collaboration avec Hoveyda, Schrock a développé toute une gamme de catalyseurs de complexes chiraux de molybdène dans lesquels les ligands *alcoxy* sont changés pour un ligand binaphtolate ou biphénolate. En effet, les ligands binaphtols, comme le BINOL, sont couramment utilisés en catalyse asymétrique et leur synthèse est bien établie¹⁶.

1.1.2 Utilisation des catalyseurs de molybdène chiraux en chimie organique

Les catalyseurs de métathèse asymétrique sont très efficaces dans différentes transformations chimiques. Le premier catalyseur de métathèse asymétrique utilisé en synthèse organique a été rapporté par Grubbs et Fujimura en 1996 et il a été utilisé dans des réactions de dédoublements cinétiques¹⁷. Bien que le système n'était pas très efficace, il a tout de même prouvé qu'il était possible de faire une version chirale des catalyseurs de molybdène. Depuis, Schrock et Hoveyda ont fait plusieurs catalyseurs chiraux de molybdène en modifiant les ligands *alcoxy* (Figure 1.2).

(16) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *103*, 857.

(17) (a) Fujimura, O.; de la Mata, F. J.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1996**, *15*, 1865. (b) Fujimura, O.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2499. (c) Fujimura, O.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 824.

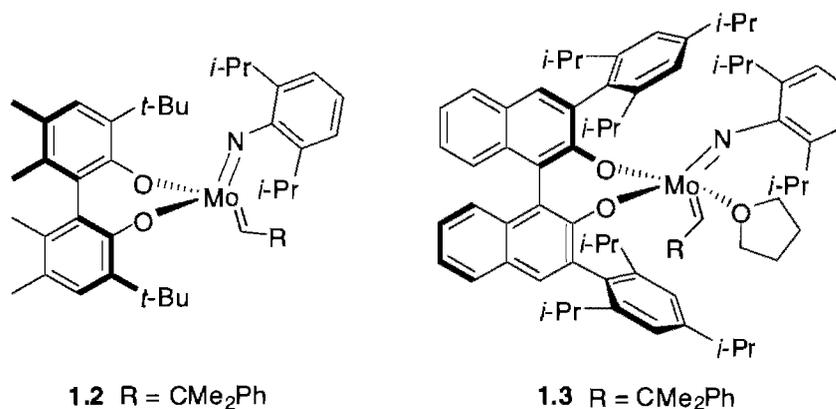
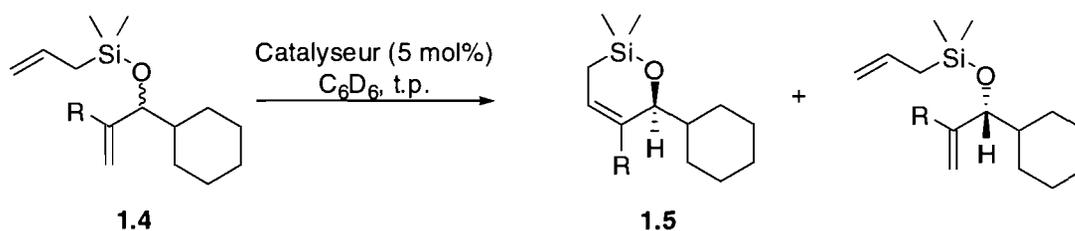


Figure 1.2 – Catalyseurs chiraux développés par Schrock et Hoveyda.

Dans leurs catalyseurs chiraux, Schrock et Hoveyda ont substitué les ligands *alcoxy* dans le catalyseur de Schrock **1.1** par un dérivé biphenolate¹⁸ ou naphtolate¹⁹ chiral (Figure 1.2). La chiralité du ligand vient du fait que la rotation autour du lien aryl-aryl est restreinte due à la présence de fonctionnalités en position 6 et 6' sur les phényles. Ces catalyseurs sont extrêmement sélectifs dans le dédoublement cinétique par métathèse de fermeture de cycle asymétrique (ARCM) de diènes racémiques¹¹ (Tableau 1.1). Ainsi, le catalyseur **1.2** effectue efficacement le dédoublement de **1.4a**, mais est très peu sélectif pour **1.4b** alors que le catalyseur **1.3** est sélectif pour **1.4b** et non pour **1.4a**. Cela permet de mettre en évidence une des grandes faiblesses de ces catalyseurs chiraux, soit le fait que leur efficacité varie grandement d'un substrat à l'autre.

(18) Alexander, J. B.; La, D. S.; Cefalo, D. R.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4041.

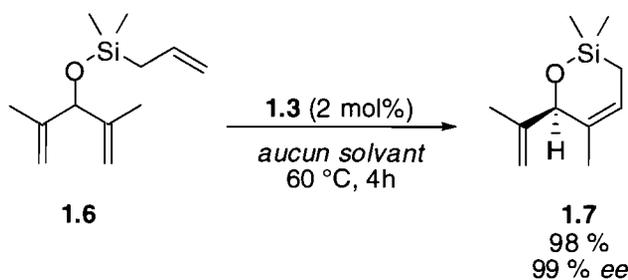
(19) Zhu, S. S.; Cefalo, D. R.; Bonitatebus, P. J.; Houser, J. H.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8251.

Tableau 1.1 – Dédoubléement cinétique de **1.4** à l'aide de catalyseurs de molybdène chiraux.

	Substrat	Catalyseur	Conversion (%)	K_{rel}^*
1.4a	R = H	1.2	52	>25
1.4b	R = Me	1.2	63	3
1.4a	R = H	1.3	54	<2
1.4b	R = Me	1.3	60	>25

* K_{rel} calculé à partir du substrat n'ayant pas réagit.

Les catalyseurs de molybdène sont également utilisés dans le cas de désymétrisation de triènes *mésos*. Comme c'était le cas pour les dédoublements cinétiques, les catalyseurs de molybdène ne sont efficaces que pour certains substrats et les K_{rel} dépendent grandement du type d'oléfines avec lesquelles ils réagissent. Par exemple, le catalyseur **1.2** est incapable de former efficacement le cyclohexène **1.7**¹¹. Par contre, le catalyseur **1.3** est extrêmement sélectif le triène **1.6** et permet d'obtenir **1.7** dans un rendement de 98 % et un *ee*% de 99, et ce, en l'absence de solvant (Schéma 1.1).

**Schéma 1.1** – Désymétrisation d'un triène *méso* avec le catalyseur **1.3**.

La dernière classe de réactions dans laquelle les catalyseurs de métathèse de molybdène excellent est l'exécution d'une métathèse asymétrique d'ouverture de cycle et d'une métathèse croisée en tandem (AROM/CM)²⁰. Ce type de réactions est consisté en l'ouverture énantiosélective d'un cycle tendu comme le dérivé de norbornène **1.8** suivi d'une métathèse croisée (Schéma 1.2). Le métal est réagit d'abord avec l'oléfine tendue du norbornène, puis il y a métathèse croisée avec une autre oléfine présente en solution comme le styrène **1.9** pour former le cyclopentane **1.10**. Ces transformations sont extrêmement puissantes, puisqu'elles permettent de transformer un substrat *méso* relativement simple en une molécule cyclique hautement fonctionnalisée avec d'excellentes énantiosélectivités.

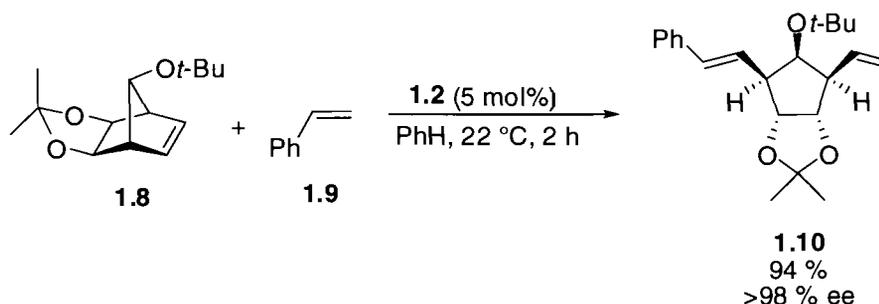


Schéma 1.2 – AROM/CM entre un dérivé norbornyle et le styrène avec le catalyseur **1.2**.

Bien que ces catalyseurs soient très efficaces, ils demeurent peu utilisés à cause de leur instabilité. Leur synthèse est également longue et ardue. C'est pour ces raisons que beaucoup d'efforts ont été et sont toujours mis en place par plusieurs groupes de recherche dans le monde afin de développer des catalyseurs de métathèse de ruthénium, chiraux ou racémiques, dotés d'une réactivité et d'une énantiosélectivité comparable aux catalyseurs de molybdène.

(20) La, D. S.; Sattely, E. S.; Ford, J. G.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7767.

1.2 Les catalyseurs de métathèse de ruthénium

L'arrivée des catalyseurs de métathèse du ruthénium a transformé le monde de la synthèse organique. Bien qu'à leur début ils étaient beaucoup moins performants que les catalyseurs de molybdène, leur stabilité à l'air et à l'eau les rendirent très attrayants. Malgré le fait qu'ils se dégradent lors d'une exposition prolongée à l'humidité et à l'oxygène, il est possible de les manipuler à l'air sans observer de dégradation. Certaines versions de ces catalyseurs sont même suffisamment stables pour être utilisées dans des solvants protiques comme le méthanol et l'eau^{12,21,22}.

1.2.1 Les catalyseurs de Grubbs de première génération

La majorité des catalyseurs de métathèse de ruthénium sont de type Grubbs (Figure 1.3). Ceux-ci diffèrent les uns des autres par la nature des ligands de coordination L, des ligands ioniques X et de la nature du substituant R sur le carbène. De façon générale, X est un chlorure, R est un phényle et L est une phosphine ou un ligand carbène *N*-hétérocyclique (NHC). Si aucun des deux ligands L n'est un NHC, le catalyseur est dit de première génération. Toutefois, si un des ligands L en est un, il est dit de seconde génération. Bien qu'il ne soit pas le premier catalyseur de métathèse bien défini de ruthénium, le catalyseur **1.11**, communément appelé Grubbs de type I, est le plus utilisé des catalyseurs de première génération¹⁰.

(21) Connon, S. J.; Blechert, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1873.

(22) Lynn, D. M.; Mohr, B.; Grubbs, R. H.; Henling, L. M.; Day, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6601.

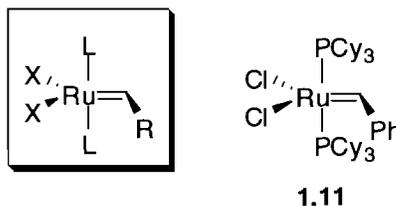


Figure 1.3 – Structure générale des catalyseurs de Grubbs et catalyseur de Grubbs de type I

Même si la mise au point de ce catalyseur constitue un progrès important pour la métathèse d'oléfines, plusieurs points restent encore à améliorer. Par rapport au catalyseur de Schrock, Grubbs de type I est beaucoup plus stable. Par contre, sa durée de vie en solution lors d'une réaction de métathèse est limitée. Ceci s'explique par la nature des ligands utilisés et par la nature du carbène qui varie au cours de la réaction.

Les ligands phosphines ne sont pas optimaux pour les catalyseurs de métathèse, puisqu'ils sont directement impliqués dans certains processus de dégradation des catalyseurs. En effet, il peut y avoir insertion du ruthénium dans un lien C-H du ligand, produisant ainsi une hydruure de ruthénium²³. La phosphine dissociée peut également s'ajouter sur le carbène, amorçant ainsi la décomposition du catalyseur²⁴.

La nature du carbène est également importante. Par exemple, pour la RCM du diéthylallyl malonate **1.12**, l'espèce catalytique **1.11a**, obtenue après un cycle catalytique, possède un méthylidène comme carbène (Figure 1.4). Or, le temps de demi-vie de cette espèce est de 40 minutes dans le benzène à 55 °C alors qu'il en est de 10 jours pour le catalyseur de départ **1.11**²³.

(23) Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7203.

(24) Hong, S. H.; Wenzel, A. G.; Salguero, T. T.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7961.

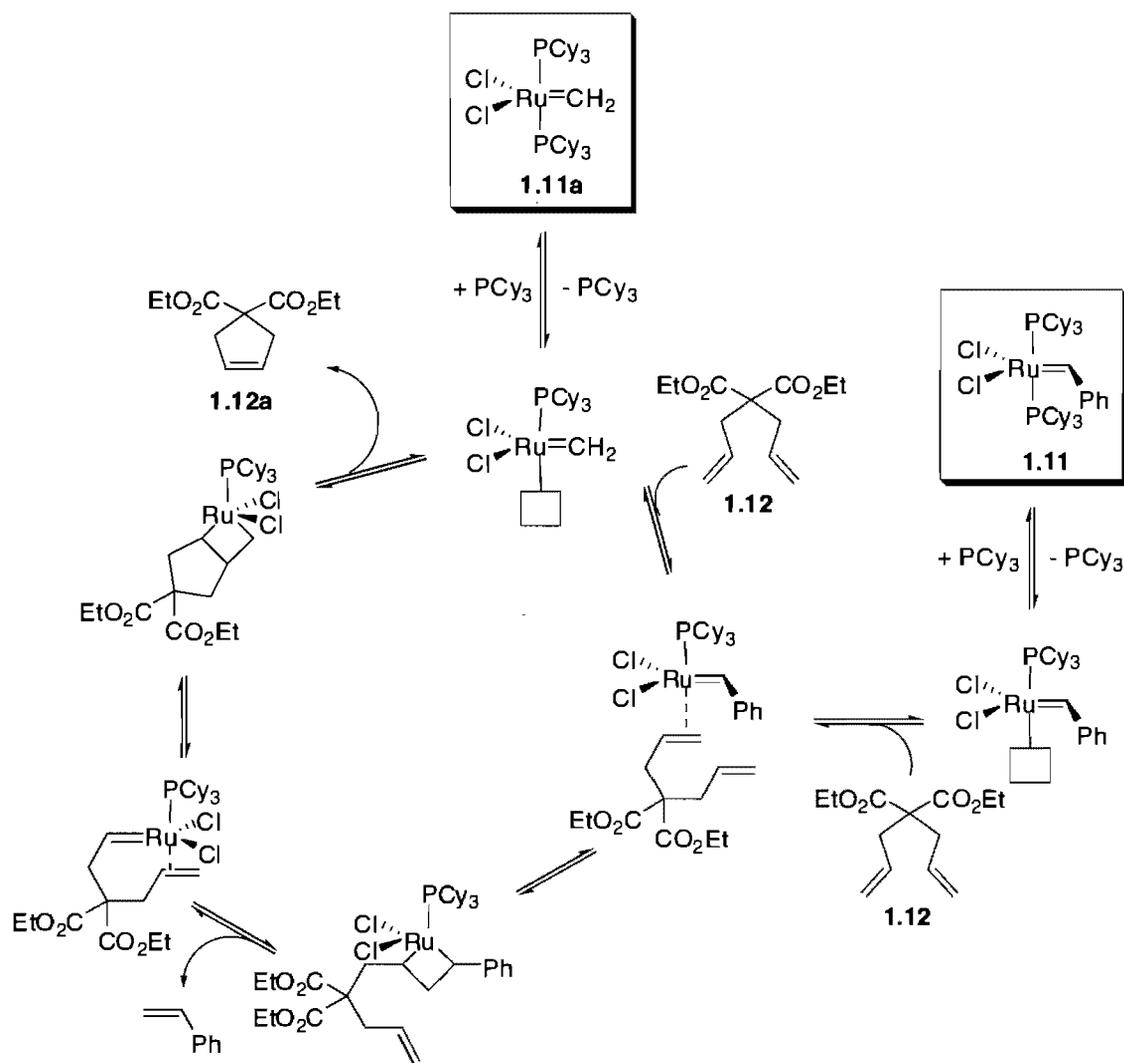


Figure 1.4 – Mécanisme de la RCM du diéthylallyl malonate avec Grubbs de type I.

Logiquement, deux types de modifications peuvent apporter plus de réactivité et de stabilité aux catalyseurs de type Grubbs. La première est l'utilisation d'un ligand autre qu'une phosphine, soit un carbène *N*-hétérocyclique (NHC). La seconde est la modification du benzyldène afin d'obtenir une espèce catalytique plus stable. Avant de débiter avec l'utilisation de NHC dans les catalyseurs de métathèse au ruthénium, il est important de rappeler en détail les caractéristiques électroniques et stériques qui expliquent pourquoi le développement de nouveaux ligands de ce type est actuellement l'un des domaines les plus étudiés dans le monde de la catalyse.

1.2.2 Les carbènes *N*-hétérocycliques

Les NHC sont une classe de ligands grandement utilisée en chimie organique et organométallique^{25,26}. Ils sont généralement des cycles à 5 chaînons 1,3 diazotés (Figure 1.5). Dans le cas des carbènes employés comme ligand, R est généralement un groupement aryle. Les NHC sont reconnus pour être de très bons donateurs σ et de pauvres accepteurs π . Cela a donc pour effet d'augmenter la densité électronique du métal sans qu'il n'y ait, ou très peu, de rétrodonation.

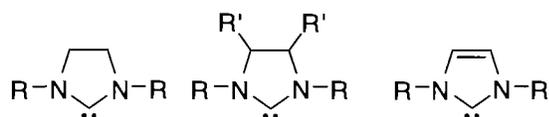


Figure 1.5 – Structure générale de NHC communs.

Un carbène singulet est un atome de carbone ayant un doublet d'électrons libres dans une orbitale sp^2 et une orbitale p vide. Les atomes d'azotes stabilisent le carbène de deux façons. Premièrement, les doublets d'électrons libres des azotes donnent de leur densité électronique dans l'orbitale p vide, la stabilisant ainsi tel qu'illustré à la structure de gauche du Schéma1.3. C'est pour cette raison qu'il y a peu de rétrodonation du métal au ligand. Deuxièmement, le caractère électroattracteur des azotes stabilise le doublet libre du carbène par effet inductif tel que décrit par la structure de droite du Schéma1.3.

-
- (25) Pour une revue de la littérature sur l'utilisation des NHC en chimie organique, voir: (a) Garrison, J. C.; Youngs, W. J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3978. (b) Herrmann, W. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290.
- (26) Pour une revue de la littérature sur les effets stéréoelectroniques des carbènes, voir : Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaï, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.

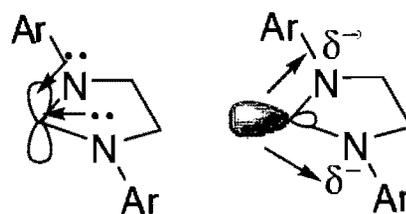


Schéma 1.3 – Stabilisation du carbène par les atomes d'azotes dans un NHC.

Le rôle des groupements *N*-aryles est principalement stérique. Une réaction compétitive à l'addition d'un NHC à un métal est la dimérisation des NHC et augmenter la taille des aryles est une façon efficace de diminuer cette dimérisation. Aussi, dépendamment de la nature des substitutions sur le squelette du NHC, la dimérisation peut être réversible ou non (Figure 1.6). Cette propriété permet l'utilisation de certains NHC comme catalyseurs et non comme ligands^{27,28}.

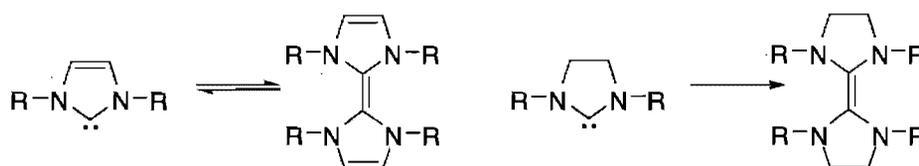


Figure 1.6 – Réaction de dimérisation entre des NHC au squelette insaturé (gauche) et saturé (droite).

Les substituants sur le squelette du NHC sont très importants et peuvent avoir un énorme impact sur la force du caractère donneur σ du ligand²⁹. En effet, si le squelette est insaturé, les doublets libres des azotes seront délocalisés dans les orbitales π^* . Les azotes stabilisent donc de façon moins efficace l'orbitale p vide du carbène, augmentant ainsi la rétrodonation du métal au NHC (Schéma 1.4). Également, s'il y a substitution par un alkyle R, l'orbitale σ^* est bien placée pour être stabilisée par les doublets des

(27) Liu, Q.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2552.

(28) Sohn, S. S.; Rosen, E. L.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370.

(29) Pour une étude détaillée sur les relations structures-activités des catalyseurs de métathèse de ruthénium, voir : Occhipinti, G.; Bjørsvik, H.-R.; Jensen, V. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6952.

azotes, ce qui augmente aussi la rétrodonation du métal. Toutefois, cet effet peut être contrebalancé si le groupement alkyle possède un fort caractère donneur σ , ce qui augmenterait la densité électronique des atomes d'azotes²⁹.

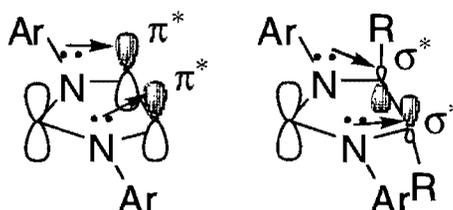


Schéma 1.4 – Délocalisation des doublets libres des atomes d'azotes dans une orbitale π^* (gauche) et σ^* (droite) dans un NHC ayant une insaturation ou des substitutions sur le squelette.

1.2.3 Les catalyseurs de Grubbs de seconde génération

Le premier catalyseur de seconde génération à avoir été synthétisé est le catalyseur **1.13**, appelé catalyseur de Nolan³⁰ (Figure 1.7). Substituer un ligand phosphine par un ligand carbène *N*-hétérocyclique confère au catalyseur une plus grande réactivité en plus de le stabiliser. L'effet est encore plus marqué lorsque le squelette du NHC est saturé, comme pour le catalyseur Grubbs de type II **1.14**³¹.

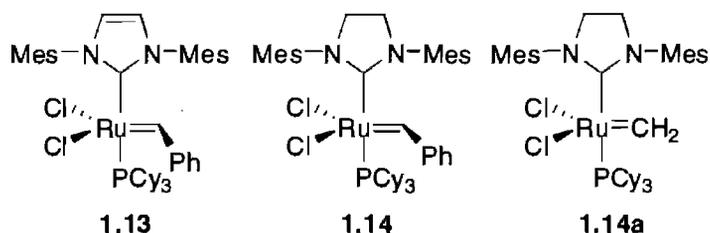


Figure 1.7 – Catalyseurs de Grubbs de seconde génération.

Également, le catalyseur de Grubbs de type II est beaucoup plus stable que celui de première génération, tant thermiquement que chimiquement. Par exemple, le temps de demi-vie du catalyseur **1.11a**, où le carbène est un méthylidène, est de 40 minutes

(30) Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674.

(31) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751.

dans le benzène à 55 °C alors que pour la version Grubbs de type II **1.14a**, elle en est de 340 minutes, soit environ 8,5 fois plus longue³¹.

La raison pour laquelle le catalyseur de Grubbs de type II est plus réactif que Grubbs de type I est encore nébuleuse. Il a été suggéré que plusieurs facteurs électroniques^{32,33} et stériques³⁴ entrent en ligne de compte. Quoi qu'il en soit, les catalyseurs de seconde génération sont indéniablement plus réactifs que ceux de première génération. Par exemple, le catalyseur de Grubbs de type II **1.14** effectue la RCM du diène **1.15** en 10 minutes dans un rendement quantitatif alors que Grubbs de type I donne un rendement de 37 % dans les mêmes conditions³¹ (Schéma 1.5).

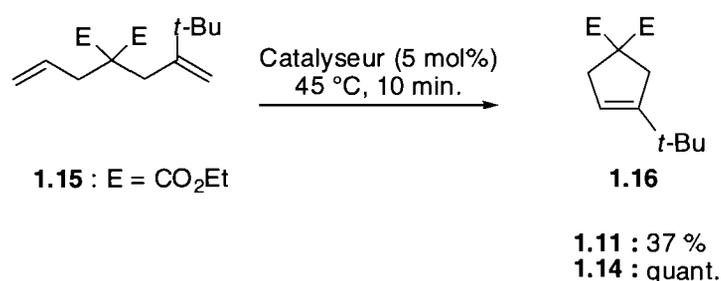


Schéma 1.5 – Comparaison de la réactivité des catalyseurs de 1^{ère} et 2^{ème} génération en RCM.

1.2.4 Les catalyseurs de Grubbs-Hoveyda

À la fin du XX^e siècle, le groupe de Hoveyda a découvert qu'une modification du benzylidène pouvait grandement affecter la stabilité et la vitesse d'initiation des catalyseurs de ruthénium³⁵. Le premier catalyseur efficace de ce type est le catalyseur de Grubbs-Hoveyda I **1.17** (Figure 1.8)³⁶. Ce dernier est plus stable que le catalyseur de

(32) Correa, A.; Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13352.

(33) Straub, B. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5974.

(34) Christian, A.; Chen, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4484.

(35) (a) Harrity, J. P. A.; Visser, M. S.; Gleason, J. D.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1488. (b) Harrity, J. P. A.; La, D. S.; Cefalo, D. R.; Visser, M. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2343.

(36) Kinsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonatitebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791.

Grubbs de type I. En effet, il est possible de récupérer de bons pourcentages, généralement autour de 90 %, du catalyseur de départ à la fin de la réaction. Contrairement aux catalyseurs de type Grubbs, la première étape du mécanisme n'est pas la dissociation du ligand phosphine, mais bien la rotation autour du lien carbène-aryle, ce qui brise la chélation de l'éther et libère un site de coordination sur le ruthénium. Ainsi, l'étape d'initiation, qui est l'étape limitante dans les réactions de RCM avec les catalyseurs de Grubbs, est beaucoup plus rapide avec un catalyseur de Grubbs-Hoveyda, puisque la rotation d'un lien est énergétiquement bien moins demandant que le bris d'un lien P-Ru^{7b}.

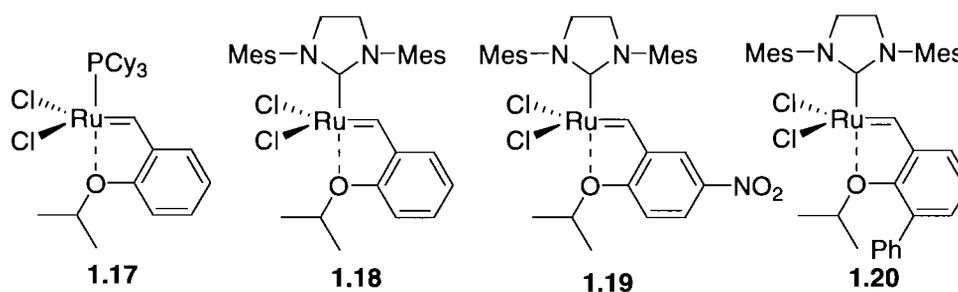


Figure 1.8 – Catalyseurs de Grubbs-Hoveyda de première et seconde génération.

Le groupe de Hoveyda a par la suite fait le catalyseur **1.18**, nommé Grubbs-Hoveyda II, où le ligand phosphine a été remplacé par un NHC¹². Ce catalyseur est beaucoup plus stable que Grubbs de type II, puisqu'il est un catalyseur sans phosphine et que, comme décrit précédemment à la section 1.2.2, les phosphines sont impliquées dans plusieurs mécanismes de décomposition des catalyseurs de Grubbs. Lorsqu'il est chauffé durant 12 h dans le toluène à 80 °C, le catalyseur de Grubbs de type II se décompose complètement alors que, dans les mêmes conditions, moins de 2 % de décomposition est observé avec le catalyseur sans phosphine **1.18**¹².

D'autres versions ont par la suite été mises au point. Les modifications du groupement benzylidène est la façon la plus couramment utilisée afin d'augmenter la réactivité des catalyseurs de Grubbs. Le groupe de Grela a misé sur les effets électroniques du benzylidène pour augmenter la réactivité du catalyseur. Ils ont synthétisé le catalyseur **1.19**, où un groupement nitro a été introduit sur le benzylidène en *para* du groupement éther, réduisant ainsi la densité électronique de l'atome d'oxygène³⁷. Il en résulte une diminution du caractère électrodonneur de l'éther, minimisant ainsi la chélation et augmentant la vitesse d'initiation. Le groupe de Grela a fait d'autres modifications au catalyseur de Grubbs-Hoveyda II qui seront décrites à la section 2.1.6.

Quant à lui, le groupe de Blechert a synthétisé le catalyseur **1.20**, où un groupement phényle a été introduit à la position 3 du benzylidène¹⁴. À cause de l'interaction stérique qui en résulte, le lien aryle-O-*iso*-propyle est plus long, ce qui rend la chélation de l'éther moins efficace. La vitesse d'initiation du catalyseur en est donc augmentée.

1.2.5 Utilisation de NHC C_1 -symétrique bidentate en métathèse asymétrique

Dans le but de faire une version chirale des catalyseurs de ruthénium, Hoveyda a utilisé le même type de motif chiral qu'il avait utilisé avec Schrock pour les catalyseurs chiraux de molybdène, soit des motifs biphényles et binaphtyles. Ces motifs ont été greffés à un NHC de façon à obtenir une version chirale du catalyseur de Grubbs-Hoveyda II. Il a donc utilisé un NHC C_1 -symétrique et bidentate pour induire la

(37) (a) Grela, K.; Harutyunyan, S.; Michrowska, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4038. Pour un protocole de synthèse sur grande échelle, voir: (b) Bieniek, M.; Michrowska, A.; Gulajski, L.; Grela, K. *Organometallics* **2007**, *26*, 1096.

chiralité dans des réactions de métathèse asymétrique^{38,39} (Figure 1.8). Le fait de remplacer un groupement chlorure peu électrodonneur par un alcoxy, qui est un bon électrodonneur, diminue énormément la réactivité du catalyseur. Cet effet est si marqué que Schrock et Hoveyda n'ont fait que les versions de Blechert de leurs catalyseurs, où un phényle est ajouté en position 3 sur le benzylidène pour obtenir une réactivité suffisante.

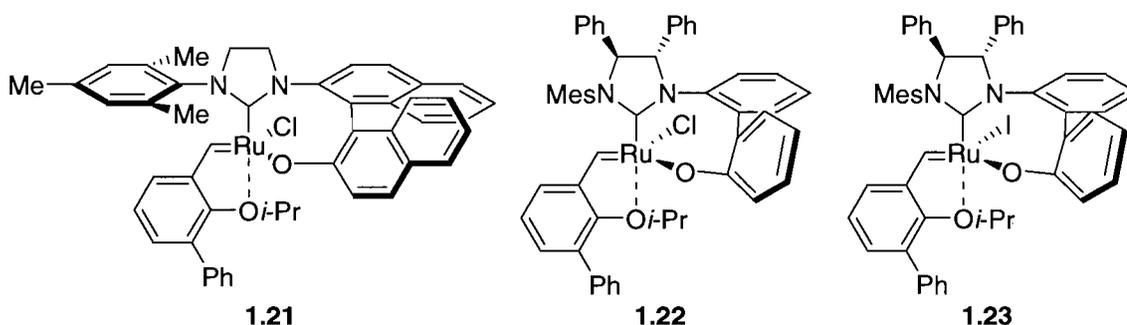


Figure 1.9 – Catalyseurs chiraux de ruthénium portant un NHC C_1 -symétrique et bidentate de Hoveyda.

Loin d'être une faiblesse, la faible réactivité de ces catalyseurs les rend très efficaces pour des réactions en tandem de métathèse asymétrique d'ouverture de cycle et de métathèse croisée (AROM/CM). Cette réaction consiste à utiliser une oléfine tendue qui, après ouverture par métathèse, fait une métathèse croisée avec une autre oléfine en solution, généralement le styrène. On obtient ainsi une molécule chirale hautement fonctionnalisée à partir de précurseurs achiraux.

Avec ses catalyseurs, le groupe de Hoveyda a exploré plusieurs facettes de la réaction de AROM/CM. Ils ont d'abord testé leurs catalyseurs avec différents systèmes

(38) Van Veldhuizen, J. J.; Gillingham, D. G.; Garber, S. B.; Kataoka, O.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502.

(39) Van Veldhuizen, J. J.; Campbell, J. E.; Giudici, R. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6877-6882.

bicycliques ayant une oléfine tendue en utilisant le styrène comme partenaire de CM (Tableau 1.2). Seulement le produit *E* est observé pour toutes ces réactions.

Tableau 1.2 – Comparaison de différents catalyseurs pour des réactions de AROM/CM avec le styrène.

1.24 $\xrightarrow[\text{styrene (5 eq.), THF, t.p.}]{\text{catalyseur (5 mol \%)}}$ 1.25

Substrat	Produit	Catalyseur 1.21 Conv. (%); t (h) Rend. (%); ee (%)	Catalyseur 1.22* Conv. (%); t (h) Rend. (%); ee (%)	Catalyseur 1.23* Conv. (%); t (h) Rend. (%); ee (%)
1.24	1.25	>98; 0.3 60; 70	>98; 0.1 59; 84	>98; 2 62; 89
		>98; 1.5 80; 94	>98; 0.5 82; 74	>98; 0.5 89; >98
1.26	1.27			
		>98; 1 20; 46	>98; 1 57; 84	>98; 1 66; 93
1.28	1.29			

*Généré *in situ*

Ceci leur a permis de démontrer que le catalyseur **1.23** est le plus énantiosélectif dans ce type de réactions. En utilisant ce catalyseur, ils ont tenté d'optimiser la réaction dans le but d'utiliser d'autres partenaires de métathèse croisée que le styrène. Cette étude a été faite en utilisant un tout autre type d'oléfine tendue, un cyclopropène, comme produit de départ⁴⁰ (Tableau 1.3).

(40) Giudici, R. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3824.

Tableau 1.3 Étude de différents partenaires de métathèse croisée en AROM/CM avec le cyclopropène

1.30.

Produit	Rend. (%) ^a	<i>E</i> : <i>Z</i>	<i>ee</i> (%), Conf. ^b
	90	>20 : 1	93, <i>R</i>
	80	7 : 1	98, <i>S</i>
	69	6 : 1	98, <i>S</i>
	77	5 : 1	85, <i>S</i>
	65	4 : 1	86, <i>S</i>

^a Rendement isolé du mélange *E/Z* ^b *ee*% du produit *E*

Cette méthode permet de former un centre quaternaire chiral substitué de 4 atomes de carbone. Ce type de motif est particulièrement difficile à faire en synthèse organique et les nouvelles méthodologies permettant d'accéder ces produits sont toujours souhaitables. Également, les molécules obtenues possèdent plusieurs fonctionnalités intéressantes et représentent des synthons de départ intéressants pour une synthèse totale.

Il est généralement accepté que l'efficacité de ces catalyseurs provient du fait que le NHC est bidentate. En effet, cela rend impossible la rotation du NHC autour du

lien Ru-NHC. Aussi, le motif chiral est très près du centre de la réaction. L'influence chirale du ligand est donc grande, comme peuvent en témoigner les très bonnes énantiosélectivités obtenues.

Comme dit précédemment, le fait de remplacer un atome de chlore par un ligand *alcoxy* diminue la réactivité du catalyseur. Ces catalyseurs n'ont été pratiquement utilisés qu'en AROM/CM; leur basse réactivité ne leur permet de former des oléfines trisubstituées qu'à des températures plus élevées. Ils sont en effet capables de faire des désymétrisations de triènes *mésos*, mais il faut chauffer à 60 °C pour 24 h avec 5 % ou 10 % molaire de catalyseur³⁸. Par contre, le fait que ces catalyseurs soient moins actifs les rend très intéressants pour les AROM/CM. Dans ces réactions, un catalyseur trop actif pourrait réagir avec les oléfines terminales monosubstituées présentes dans la majorité des produits obtenus dans ces séquences réactionnelles (Tableau 1.3).

1.2.6 Utilisation de NHC C_2 -symétriques monodentates en métathèse asymétrique

Le groupe de Grubbs a abordé le problème de la métathèse asymétrique d'une toute autre façon. Ils ont développé une série de catalyseurs portant des NHC qui sont à la fois C_2 -symétriques et monodentates (Figure 1.10)⁴¹. Le fait que le ligand soit monodentate et qu'il n'y ait pas de ligand *alcoxy* lié au métal confère au catalyseur une stabilité comparable à Grubbs de type II^{42,43}. La première génération de ces catalyseurs, dont **1.36** est le plus efficace, a été testée en désymétrisation de triènes *mésos*.

(41) Sneiders, T. J.; Ward, D. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225.

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

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

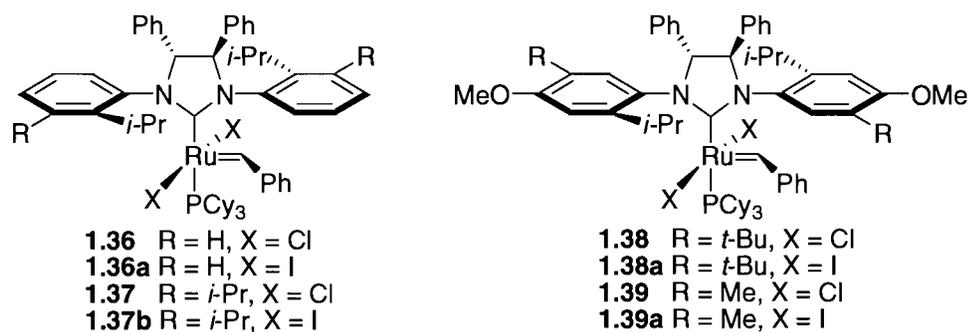
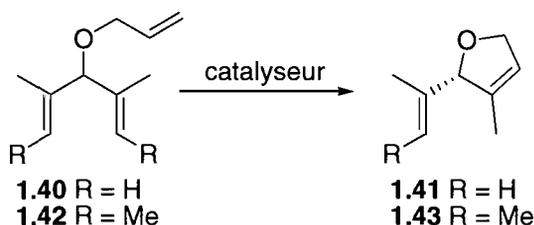


Figure 1.10 – Catalyseurs chiraux de ruthénium portant un NHC C_2 -symétrique et monodentate de Grubbs.

Puisqu'il est beaucoup plus réactif que les catalyseurs chiraux de Hoveyda, le catalyseur **1.36** permet de faire des réactions de désymétrisation de triènes *mésos* plus efficacement à plus basse température, plus rapidement et en utilisant moins de catalyseur (Tableau 1.4)^{38,41}. Même s'il est moins sélectif, le catalyseur **1.36** est tellement plus réactif que le catalyseur **1.20** qu'il permet d'optimiser davantage la structure des substrats. Ainsi, en utilisant des oléfines trisubstituées *E*, les énantiosélectivités sont significativement plus élevées. Il est également possible d'utiliser des additifs comme l'iodure de sodium pour obtenir de meilleures sélectivités. Cet aspect sera examiné en détail dans la section 3.1.4. Ainsi, après optimisation, les catalyseurs **1.36** et **1.36a** permettent l'obtention d'hétérocycles chiraux hautement fonctionnalisés à partir de molécules *mésos* simples.

Tableau 1.4 – Désymétrisation de triènes *mésos* avec un catalyseur de Hoveyda et un de Grubbs.

Substrat	Catalyseur	Conversion (%)	ee (%)
1.40 R = H	1.20^a	58	68
1.40 R = H	1.36a^b	96	23
1.42 R = Me	1.36b^c	82	90

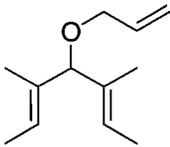
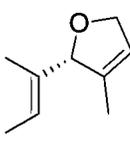
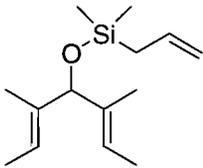
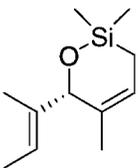
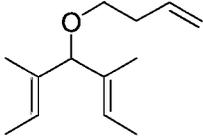
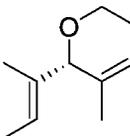
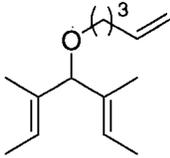
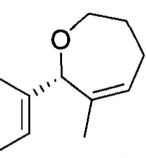
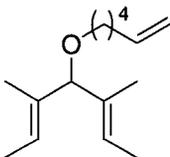
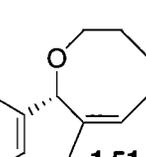
^a 5 mol%, 60 °C, PhMe, 24 h ^b 2.5 mol%, CH₂Cl₂, 38 °C, 2 h ^c 5 mol%, THF, 1 éq. NaI, 38 °C, 2 h.

Après avoir optimisé les types d'oléfines et les conditions réactionnelles, le groupe de Grubbs s'est concentré sur la modification des groupements aryles du NHC, ce qui a mené, entre autres, aux catalyseurs **1.37** et **1.38**. Ces catalyseurs, avec le catalyseur **1.36**, ont été identifiés comme étant les plus efficaces en désymétrisation de triènes *mésos*. Un vaste éventail de substrats a été synthétisé pour tester ces catalyseurs. Ainsi, le système de Grubbs permet la synthèse efficace d'hétérocycles chiraux à 5, 6 ou 7 chaînons (Tableau 1.5).

La faiblesse de ces catalyseurs dans ce type de réactions est que l'iodure de sodium doit souvent être utilisé pour augmenter les énantiométries. L'espèce diiodoruthénium ainsi formée est moins réactive et plus sélective que l'espèce dichlororuthénium. Ceci signifie que, pour certains cycles plus difficiles à former, l'utilisation d'iode ne permet pas d'obtenir une quantité significative de produit. Par exemple, quand le catalyseur **1.36b** est utilisé pour cycliser le triène **1.42**, il donne des conversions très basses après 2 h (5 %) alors que l'utilisation du catalyseur **1.37**, même

si deux fois moins de catalyseurs sont utilisés, permet d'obtenir une conversion presque complète en 2 h (93 %). Ainsi, la préparation d'un catalyseur plus sélectif et plus réactif serait souhaitable, puisqu'il permettrait d'obtenir des cycles plus difficiles à synthétiser avec de bonnes sélectivités et de bons rendements.

Tableau 1.5 – Désymétrisation de triènes *mésos* avec les catalyseurs chiraux de Grubbs.

Substrat	Produit	Catalyseur (mol%)	<i>ee</i> (%)	Conversion (%)
 1.42	 1.43	1.36 (2) ^a	35	>98
		1.36a (4) ^b	90	>98
		1.37 (2) ^a	46	>98
		1.37a (4) ^b	90	>98
 1.44	 1.45	1.36 (2) ^a	83	>98
		1.36a (4) ^b	86	68
		1.37 (0.8) ^a	92	>98
		1.37a (4) ^b	92	58
 1.46	 1.47	1.36 (2.5) ^a	76	>98
		1.36a (4) ^b	90	>98
 1.48	 1.49	1.36a (4) ^b	85	5
		1.37 (2) ^{a,c}	76	93
 1.50	 1.51	1.36a (4) ^b	85	~2

^a CH₂Cl₂ (0.055 M en triène), 40 °C, 2 h ^b THF(0.055 M en triène), 40 °C, 2 h, NaI (96 mol%) Le catalyseur est pré-mélangé avec le NaI dans le THF et agité durant 1 h avant l'ajout du substrat. ^c Catalyseur ajouté en 2 portions : 1 mol% à t = 0 h et 1 mol% à t = 1 h. n.d. = non déterminé.

Grubbs a également tenté d'utiliser ces catalyseurs dans des réactions de AROM/CM⁴³. Les énantiosélectivités et les ratios *E/Z* obtenus avec le catalyseur **1.38**

sont loin d'être aussi bons que ceux obtenus avec les catalyseurs de Hoveyda (Schéma 1.6). Par contre, avec les catalyseurs de Grubbs, la durée des réactions est beaucoup plus courte, et ce, même si les réactions se déroulent à température ambiante. Aussi, avec les catalyseurs de Hoveyda, la quantité de catalyseur utilisée était de 5 à 10 mol% alors qu'avec les catalyseurs de Grubbs, seulement de 1 mol% est requis.

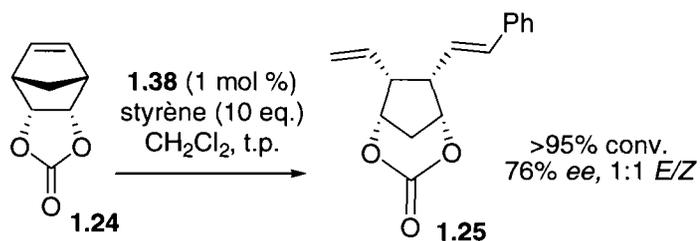


Schéma 1.6 – AROM/CM avec un catalyseur chiral de Grubbs.

Le groupe de Grubbs s'est également attaqué à la réaction de métathèse asymétrique croisée (ACM)⁴³. Cette réaction est particulièrement difficile, puisque trois facteurs différents doivent être contrôlés : la nature du carbène dans le cycle catalytique, son orientation ainsi que la différenciation énantiotopique des oléfines. Bien que les énantiosélectivités obtenues soient très basses, l'application de la métathèse croisée à la désymétrisation de diène était une première (Schéma 1.7).

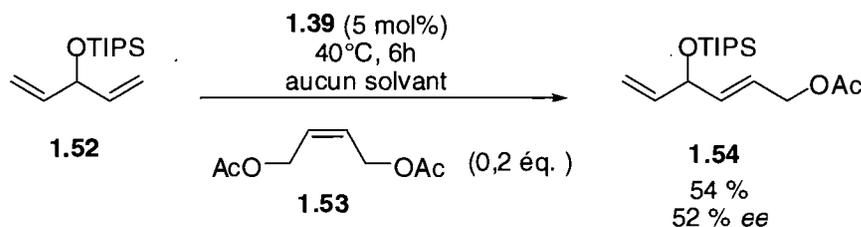


Schéma 1.7 – ACM avec un catalyseur chiral de Grubbs.

1.3 Objectifs du projet

Notre groupe de recherche s'intéresse à la construction de molécules contenant des éléments de chiralité axiale, hélicoïdale⁴⁴ et planaire⁴⁵ en utilisant la métathèse asymétrique comme étape clé. La synthèse d'oléfines tendues et de macrocycles par métathèse requiert généralement des catalyseurs de métathèse très actifs. L'objectif de ce projet est donc de synthétiser des catalyseurs de métathèse asymétrique hautement réactifs et énantiosélectifs. Nous voulons également qu'à l'instar des catalyseurs de Hoveyda, la synthèse des catalyseurs soit simple et efficace.

Le point de départ du projet était le catalyseur **1.36** de Grubbs. En effet, de tous ces catalyseurs efficaces, **1.36** est le seul où les groupements aryles des NHC sont disponibles commercialement. L'idée maîtresse de notre design de catalyseur était de remplacer les groupements phényles sur le squelette du ligand par des groupements *tert*-butyles, qui sont beaucoup plus gros. En effet, les groupements chiraux situés sur le squelette du NHC sont trop loin du centre réactionnel pour avoir une induction asymétrique dans la réaction. Par contre, en utilisant des aryles *o*-monosubstitués, il y a rotation des aryles autour du lien C-N, ce qui place l'arrière des aryles près du carbène, créant ainsi un environnement chiral adéquat autour du métal. Ce principe a été démontré par Grubbs en 2001, tel qu'il est possible de voir sur une structure cristalline d'un de ses catalyseurs à la Figure 1.11⁴¹. Par contre, il y a toujours une grande liberté de rotation autour du lien C-N lorsqu'un groupement phényle est présent sur le squelette. Il est donc anticipé qu'en plaçant des groupements *tert*-butyles sur le squelette, cette rotation autour du lien C-N serait plus restreinte, ajoutant ainsi plus de

(44) Collins, S. K.; Grandbois, A.; Vachon, M. P.; Côté, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2923.

(45) (a) El-Azizi, Y.; Schmitzer, A.; Collins, S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 968. (b) El-Azizi, Y.; Collins, S. K. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 783.

rigidité dans l'état de transition et augmentant par le fait même l'efficacité du catalyseur dans certaines réactions énantiosélectives.

Nous croyons également que l'effet des *tert*-butyles sur le squelette pourrait augmenter de façon significative la réactivité du catalyseur. En effet, selon les calculs de Jensen, la réactivité du catalyseur serait augmentée de beaucoup si un gros groupement alkyle électrodonneur était placé sur le squelette²⁹. Les *tert*-butyles accentueraient ainsi le caractère donneur σ du NHC, ce qui augmenterait par le fait même la réactivité du catalyseur.

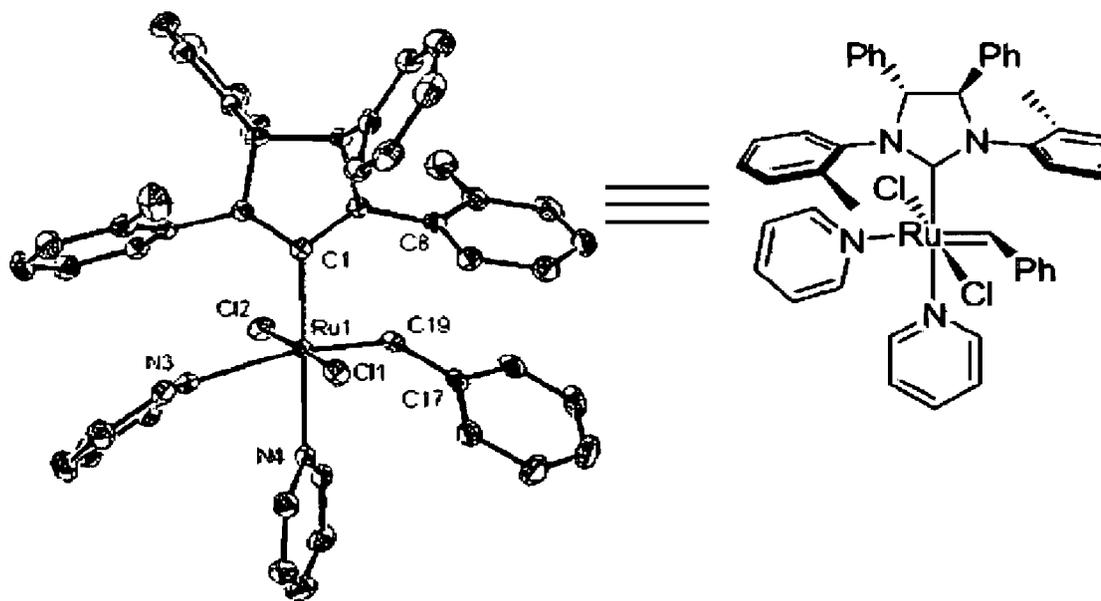


Figure 1.11 – Structure cristalline d'un catalyseur chiral de Grubbs.

Il est également planifié qu'éventuellement, la modification des groupements aryles du NHC serait à explorer. Par contre, l'ajout de substituants sur les groupements *N*-aryles encombre énormément le métal, rendant le catalyseur moins réactif. Cette

tendance est d'ailleurs déjà observée dans les catalyseurs chiraux de Grubbs alors que, pour la synthèse de l'hétérocycle **1.44**, le catalyseur **1.37a** donne 58 % de conversion alors que **1.36a** en donne 68 % (Tableau 1.5). Il était anticipé qu'avec des groupements *tert*-butyles sur le squelette du NHC, l'encombrement du métal serait encore plus important. Nous avons donc envisagé d'utiliser d'un ligand C_1 -symétrique et monodentate où un des aryles serait remplacé par un petit groupement alkyle soit un méthyle. Cela est fait en espérant obtenir un catalyseur plus réactif à cause de la réduction de l'encombrement stérique autour du ruthénium (Figure 1.12).

Un problème potentiel, avec ce type de catalyseurs, serait l'orientation du ligand. Il est effectivement possible d'obtenir deux conformères du NHC, soit celui où l'aryle est *syn* au carbène et celui où l'alkyle est *syn* au carbène. Toutefois, ce problème n'était pas très inquiétant à ce point puisque, dans des systèmes achiraux où des NHC C_1 -symétriques et monodentates étaient employés, seulement le conformère où l'aryle est *syn* au carbène a été observé⁴⁶ (Figure 1.12). Le catalyseur **1.55**, où le groupement alkyle est un méthyle, est légèrement plus réactif que Grubbs de type II pour la RCM du diéthylallyl malonate **1.12** dans le dichlorométhane^{46a}. Il est postulé que le conformère où l'aryle est *syn* au carbène est favorisé à cause de la présence d'interactions π - π entre l'aryle du NHC et le groupement phényle du benzylidène. Toutefois, ce type de catalyseurs possédant un NHC monodentate et C_1 -symétrique est très rare et il est difficile de prévoir à ce moment-ci quelle serait la conformation privilégiée de notre NHC chiral. Malgré tout, puisque ce type de systèmes n'avait jamais été étudié auparavant, nous avons décidé de nous y attaquer en espérant obtenir

(46) (a) Ledoux, N.; Allaert, B.; Pattyn, S.; Meirde, H. V.; Vercaemst, C.; Verpoort, F. *Chem Eur. J.* **2006**, *12*, 4654. (b) Vehlou, K.; Maechling, S.; Blechert, S. *Organometallics* **2006**, *25*, 25.

un catalyseur efficace en synthèse asymétrique. Également, nous espérons que ce type de systèmes pourra nous en apprendre davantage sur le mécanisme de la réaction et sur le mode d'énantioinduction de ces catalyseurs.

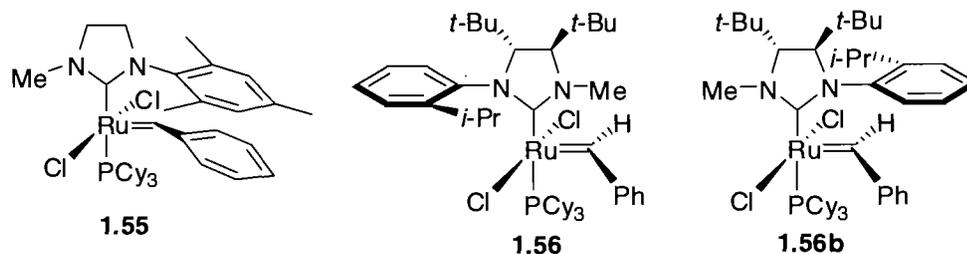


Figure 1.12 – Catalyseurs de métathèse portant un NHC C_1 -symétrique et monodentate.

En résumé, nous croyons que des modifications importantes du NHC du catalyseur **1.36** peuvent nous permettre d'obtenir un catalyseur plus réactif et plus énantiosélectif. Dans le but d'améliorer l'énantiosélectivité du catalyseur, nous voulons restreindre davantage la rotation autour du lien *N*-aryle en remplaçant les phényles sur le squelette par des groupements *tert*-butyles. Nous croyons également que remplacer un des aryles par un petit groupement alkyle, comme un méthyle, nous permettrait d'obtenir un catalyseur plus réactif. Ces modifications nous donneraient le premier catalyseur de métathèse asymétrique portant un NHC qui est à la fois C_1 -symétrique et monodentate, le catalyseur **1.56**.

Chapitre 2 - Synthèse de nouveaux catalyseurs de métathèse asymétrique et de triènes *mésos*

2.1 Synthèse de catalyseurs

2.1.1 Analyse rétrosynthétique

L'étape critique de la synthèse de catalyseurs de métathèse est souvent la formation du lien NHC-Ru. Deux méthodes générales pour former ce lien ont été mises aux points par les groupes de recherches de Hoveyda et de Grubbs. Hoveyda utilise la transmétallation du ligand à partir d'un complexe d'argent formé préalablement⁴⁰, tandis que Grubbs procède par la formation du carbène libre en solution en utilisant une base^{41-43,47}. Étant donné que notre catalyseur a plus de ressemblances structurales avec les catalyseurs chiraux de Grubbs qu'avec ceux de Hoveyda, nous avons opté pour la seconde méthode.

Pour la synthèse du sel d'imidazolidinium **2.6**, deux voies de synthèse ont été explorées (Figure 2.1). La voie A passe par la formation de l'imidazoline **2.4** suivie d'une alkylation avec l'iodure de méthyle. La faiblesse de cette méthode est que nous ignorons s'il sera possible de former l'imidazoline **2.4**, puisque la diamine **2.3** est déjà très encombrée. En effet, nous trouvons dans la littérature certains cas où il est impossible de former directement un sel d'imidazolidinium⁴⁸. Dans ce cas, il faut débiter par la préparation d'une aminale en faisant une condensation avec le formaldéhyde avant d'oxyder ce dernier en imidazolidinium. Dans la voie B, l'alkylation se fait avant la formation du cycle. Le problème de cette voie est que la monoalkylation d'une diamine peut être difficile. Effectivement, il serait facile

(47) Jafarpour, L.; Hillier, A. C.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2002**, *21*, 442.

(48) Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P. J. *Organomet. Chem.* **2001**, *631*, 157.

d'alkyler une deuxième fois le produit **2.5**. Quoiqu'il en soit, les voies A et B passent par le produit **2.3**, qui vient du monocouplage de Buchwald-Hartwig entre la diamine chirale **2.1** et l'*o*-*iso*-propylbromobenzène **2.2**⁴². Bien que cet aryle soit commercialement disponible, ce n'est pas le cas de la diamine **2.1** qui est préparée selon une procédure d'Alexakis⁴⁹.

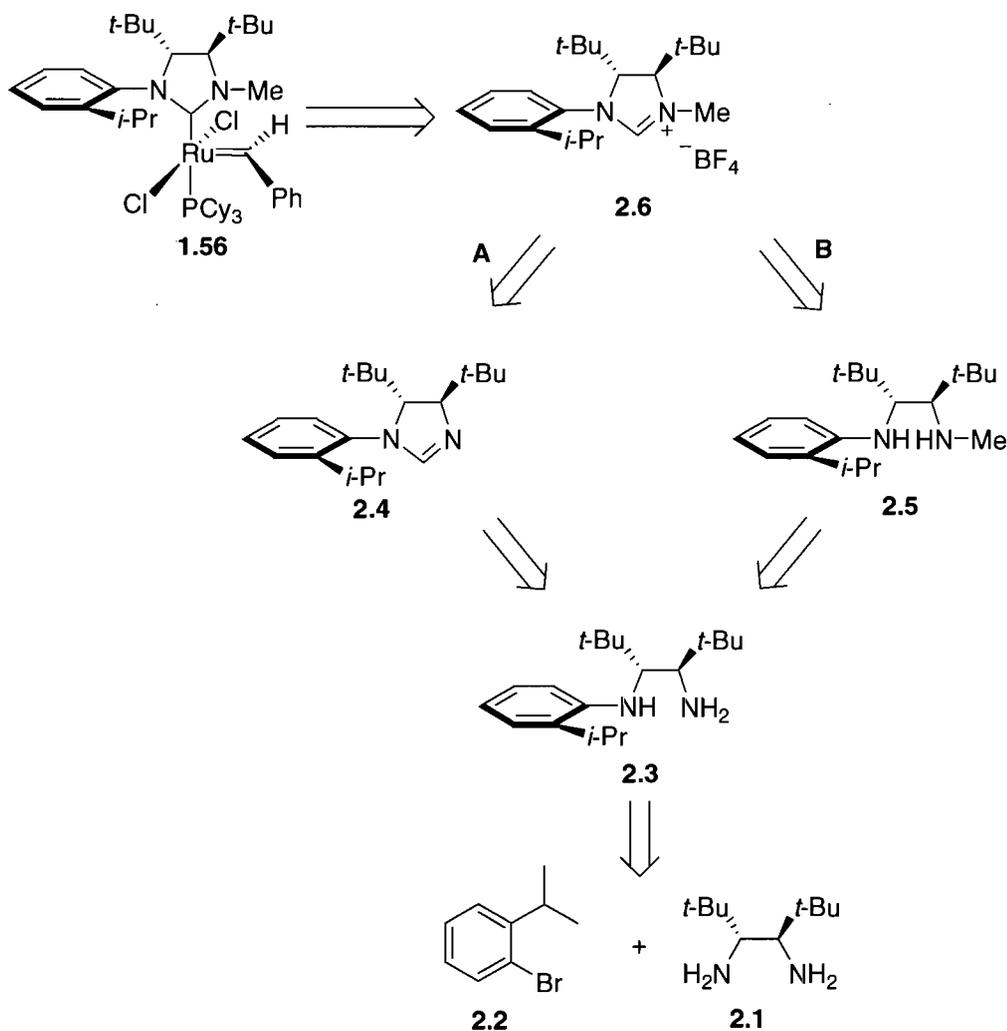


Figure 2.1– Analyse rétrosynthétique du catalyseur **1.56**.

(49) (a) Roland, S.; Mangeney, P.; Alexakis, A. *Synthesis* **1999**, 2, 228. (b) Roland, S.; Mangeney, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 611.

2.1.2 Synthèse de la diamine chirale

Les diamines chirales sont des précurseurs intéressants pour une vaste gamme de ligands bidentates⁵⁰. Leur synthèse a principalement été développée en utilisant un dédoublement d'un mélange racémique⁵¹. Malheureusement, aucun protocole de la sorte n'était disponible dans la littérature pour la préparation de la diamine **2.1**. Au début du projet, la seule synthèse de cette diamine disponible dans la littérature était une synthèse énantiosélective utilisant comme auxiliaire chiral la (*S*)-méthylbenzylamine, une amine chirale disponible commercialement et elle est relativement abordable⁴⁹. Ainsi, en utilisant ce protocole, nous obtenons la diamine **2.1** en trois étapes à partir du glyoxal, un dialdéhyde très peu dispendieux (Schéma 2.1).

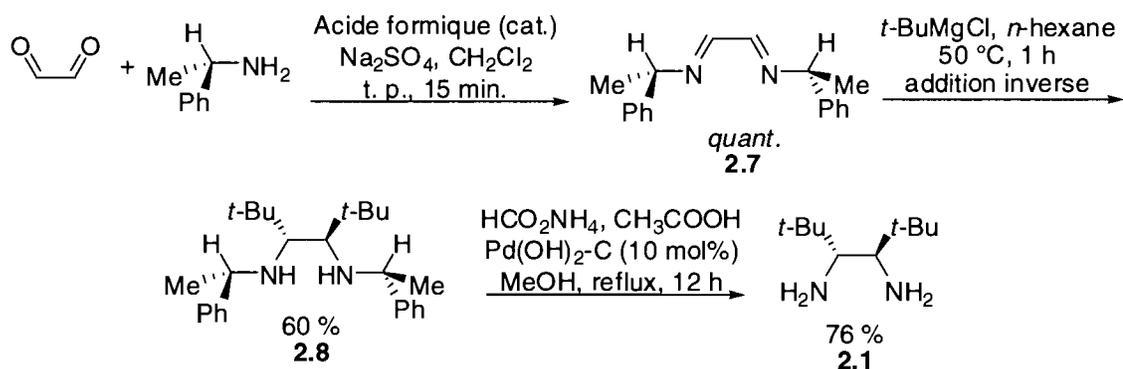


Schéma 2.1 – Synthèse de la diamine chirale **2.1**.

Pour débiter, un équivalent de glyoxal est mélangé avec un léger excès de (*S*)-méthylbenzylamine pour obtenir la diimine chirale **2.7** en grandes quantités. Aucune purification n'est nécessaire compte tenu que le spectre RMN ¹H du produit brut ne démontre pas de quantités importantes de sous-produits. La diimine **2.7** est ensuite dissoute dans le *n*-hexane et elle est ajoutée goutte à goutte à une solution de *t*-BuMgCl

(50) Bennani, Y. L.; Hanessian, S. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3161.

(51) Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S.; Xiang, Y. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4486.

dans le *n*-hexane à 50 °C. Selon Alexakis, l'addition inverse, la température élevée et le *n*-hexane sont nécessaires pour obtenir la diamine **2.8** dans de bons rendements et avec des diastéréosélectivités supérieures à 95 %. Cette réaction fonctionne très bien, mais le problème est la stabilité de la diimine de départ **2.7**. En effet, celle-ci est très sensible à toutes traces d'eau. Son entreposage à long terme est à proscrire et il est préférable de faire ces deux étapes l'une à la suite de l'autre.

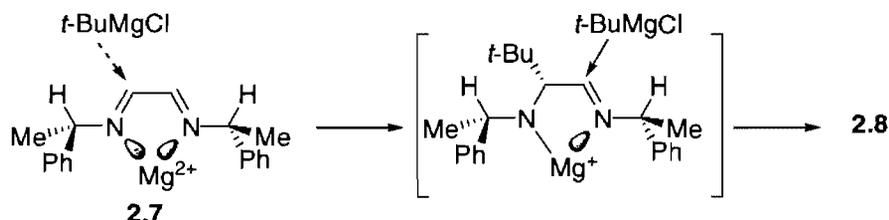


Figure 2.2 – Modèle de l'énantioinduction de la réaction de di-addition.

Dans l'étape d'addition, il est postulé que le métal forme un chélate rigide à 5 chaînons, augmentant ainsi l'énantioinduction de la réaction⁵² (Figure 2.2). La réaction est également accélérée par la présence de ce chélate, puisque le magnésium agit comme acide de Lewis en activant les imines. Le conformère le plus stable du chélate est celui où l'imine et le lien C-H du groupement benzylique sont coplanaires, libérant ainsi la face *Si* de l'imine de gauche ou la face *Ré* de l'imine de droite, pour une attaque de type Felkin (Figure 2.2). Selon Alexakis, les énantiosélectivités sont supérieures à 95 :5 dans ces conditions réactionnelles. Aucun des diastéréoisomères où les deux *tert*-butyles sont *cis* n'a été observé.

L'étape suivante est l'hydrogénolyse des groupements méthylbenzyles, qui se fait dans le méthanol en milieu acide avec le catalyseur de Pearlman et du formate

(52) Sun, X.; Wang, S.; Sun, S.; Zhu, J.; Deng, J. *Synlett* **2005**, 2776.

d'ammonium comme source d'hydrogène (Schéma 2.1). Cette réaction ne fonctionne pas très bien et les réactions ne sont pas reproductibles. D'une fois à l'autre, les rendements varient de 20 % à 75 % sans raison apparente. Dans le but de remédier à ce problème, nous avons remplacé l'acide acétique par l'acide benzoïque à la suggestion du professeur Alexakis. Cela a toutefois été fait en vain, puisque nous n'avons constaté aucune amélioration. Quoi qu'il en soit, nous avons répété la séquence réactionnelle décrite au Schéma 2.1 plusieurs fois, afin d'obtenir une vingtaine de grammes de diamine chirale **2.1**.

2.1.3 Synthèse du sel d'imidazolidinium

À partir de la diamine **2.1**, un monocouplage de Buchwald-Hartwig est effectué en utilisant deux équivalents d'*o*-iso-propylbromobenzène **2.2** comme partenaire de couplage⁵³ (Schéma 2.2). Les conditions originales ayant été développées sont l'utilisation d'acétate de palladium comme source de palladium, de (\pm)-BINAP comme ligand, de *tert*-butoxyde de sodium comme base et de toluène comme solvant. Le mélange est préparé dans la boîte à gants et chauffé à l'extérieure de la boîte à gants, sous une atmosphère d'azote, à 100 °C pendant deux jours. Après purification, le produit de monocouplage **2.3** est obtenu avec des rendements de 62 %. Il est à noter que cette diamine est très difficile à purifier, puisqu'elle interagit avec la silice. Ainsi, pour l'étape de couplage, les produits sont généralement grossièrement purifiés par une filtration sur gel de silice, donnant un produit d'une pureté suffisante pour continuer la synthèse. Aussi, dans ces conditions, une certaine quantité de di-couplage a été observé. Toutefois, ce produit possédant deux groupements aryles est non réactifs dans les étapes de synthèses subséquentes.

(53) Fournier, P.-A.; Collins, S. K. *Organometallics* **2007**, *26*, 2945.

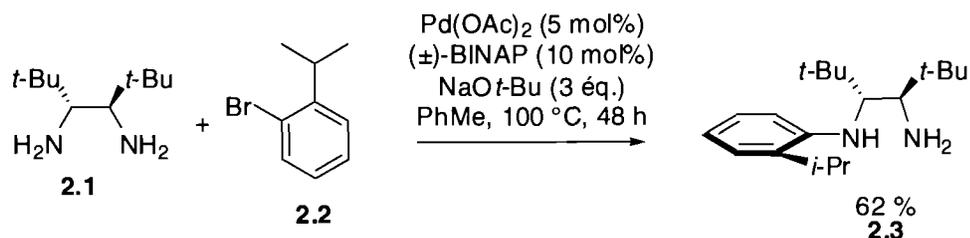


Schéma 2.2 – Monocouplage de Buchwald-Hartwig pour former la diamine 2.3.

À ce stade, la route A de la synthèse du sel d'imidazolidinium 2.6 a été explorée. Mélanger la diamine 2.3 dans le triéthylorthoformate et chauffer le mélange réactionnel pendant 5 h avec une trace d'acide formique comme catalyseur nous a donné un mélange de produits que nous n'avons pu identifier avec certitude (Schéma 2.3). Il est possible que la taille imposante des deux groupements *tert*-butyles sur le squelette de la diamine rende cette condensation impossible avec un réactif aussi volumineux que le triéthylorthoformate.

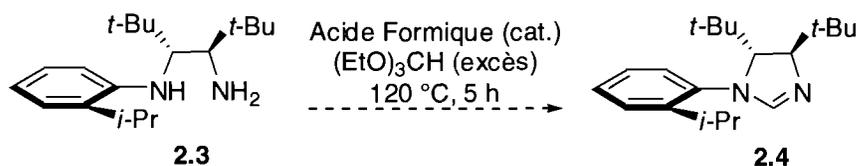


Schéma 2.3 – Formation de l'imidazoline 2.4 avec le triéthylorthoformate.

Au même moment, nous avons entrepris la route B de la synthèse. Nous avons tenté de faire la monoalkylation de la diamine 2.3. Cette alkylation a été faite dans le DMF, à 120 °C, en utilisant le K_2CO_3 comme base (Schéma 2.4). Comme électrophile, le 2-iodopropane et l'iodure de méthyle sont utilisés, mais sans succès. Seul le produit de départ est récupéré après 24 h. Également, nous avons tenté une approche similaire à celle utilisée par Hoveyda, qui consiste à faire deux étapes successives de couplage de Buchwald-Hartwig³⁹. Avant de faire le parachèvement de la réaction de couplage, un

équivalent d'iodure de méthyle est ajouté. Seulement le produit de monocouplage **2.3** est obtenu.

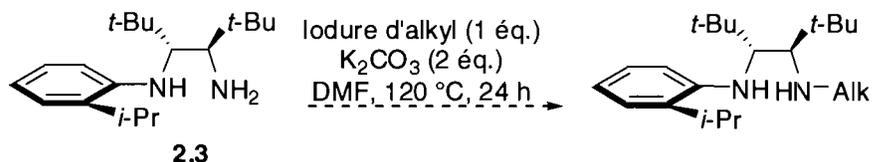


Schéma 2.4 – Alkylation de la diamine **2.3** avec l'iodure de méthyle et le 2-iodopropane.

Par la suite, nous avons tenté de former l'aminale avec le formaldéhyde, croyant que le produit obtenu est plus facile à alkyler (Schéma 2.5). Effectivement, il est plus facile de contrôler l'alkylation de l'aminale **2.9** que de la diamine **2.3**, puisque l'amine secondaire est plus encombrée et que la réaction est plus lente. Également, l'amine secondaire de l'aminale est plus nucléophile que celle de l'imidazoline. Par contre, dans les conditions réactionnelles décrites au Schéma 2.5, seul le produit alkylé **2.10** est obtenu.

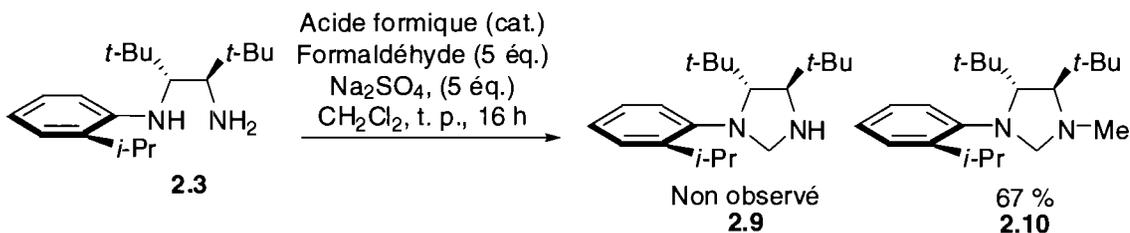


Schéma 2.5 – Formation de l'aminale **2.10**.

Ce résultat est très surprenant, car aucune source d'hydrure n'a été ajoutée en quantité stoechiométrique. Il est possible que des traces de palladium résiduelles, provenant de l'étape précédente, puissent catalyser la formation d'hydrure. Toutefois, l'hypothèse la plus plausible, selon nous, est que l'acide formique agisse comme source

d'hydrure. Néanmoins, la présence d'acide formique est nécessaire puisque sans cet acide, l'aminale **2.9** est formée.

La formation d'amines tertiaires avec le formaldéhyde comme électrophile, en utilisant l'acide formique comme source d'hydrure, est une très vieille réaction appelée Eschweiler-Clark⁵⁴ (Figure 2.3). Par contre, quelques équivalents d'acide formique sont généralement nécessaires pour que cette réaction ait lieu. Puisque plusieurs équivalents de formaldéhyde sont présents, il est possible que, par une réaction de Cannizzaro, il y ait constamment un peu d'acide formique de régénéré au cours de la réaction⁵⁵. Malgré la présence d'acide formique, la réaction se déroule en milieu basique. La diamine **2.3**, qui est une base relativement forte agit ici comme base.

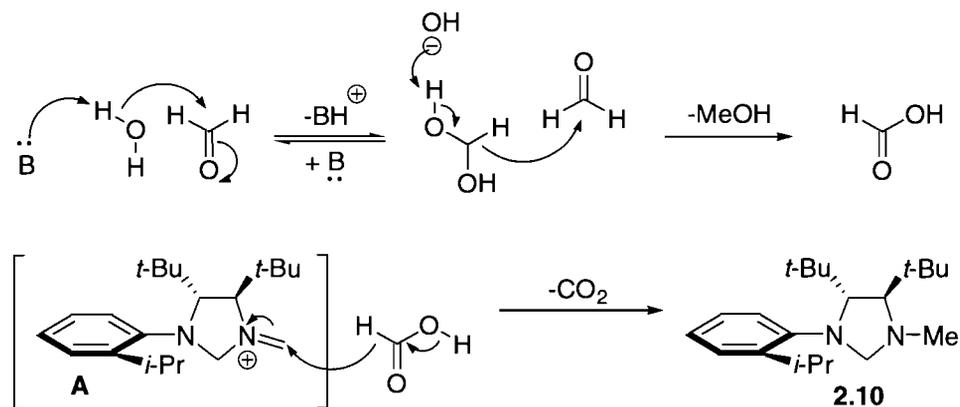


Figure 2.3 – Réaction de Cannizzaro et de Eschweiler-Clarke en cascade expliquant la formation de l'aminale **2.10**.

Il y a donc formation, par réaction de Cannizzaro, d'acide formique. Ce dernier se décompose, par réaction d'Eschweiler-Clarke, en dioxyde de carbone, libérant par le

- (54) (a) Eschweiler, W. *Chem. Ber.* **1905**, 38, 880. (b) Clarke, H. T.; Gillespie, H. B.; Weishaus, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 4571. (c) Icke, R. N.; Moore, M. L. *Org. React.* **1945**, 5, 31. (d) Wisegarver, B. B.; Alles, G. A. *Org. Syn., Coll. Vol. 3*, **1955**, 723. (e) Page, P. C.; Heaney, H.; Rassias, G. A.; Reignier, S.; Sampler, E. P.; Talib, S. *Synlett* **2000**, 104.
- (55) (a) Cannizzaro, S. *Annals*, **1853**, 88, 129. (b) Geissman, T. A. *Org. React.* **1944**, II, 94. (c) Basavaiah, D.; Sharada, D. S.; Veerendhar, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5771.

fait même une hydrure qui réduit immédiatement l'iminium A en aminale **2.10**. Il est à noter que cette explication est tout à fait hypothétique et que des études mécanistiques plus poussées seront nécessaires pour prouver la véracité de ce mécanisme réactionnel. Quoi qu'il en soit, le fait que nous ayons obtenu l'aminale et le produit d'amination réductive dans la même étape semble être une voie synthétique très intéressante pour nous. À ce moment, nous avons préféré poursuivre avec la synthèse de l'imidazolidinium **2.6** plutôt que de prouver le mécanisme réactionnel illustré à la Figure 2.3.

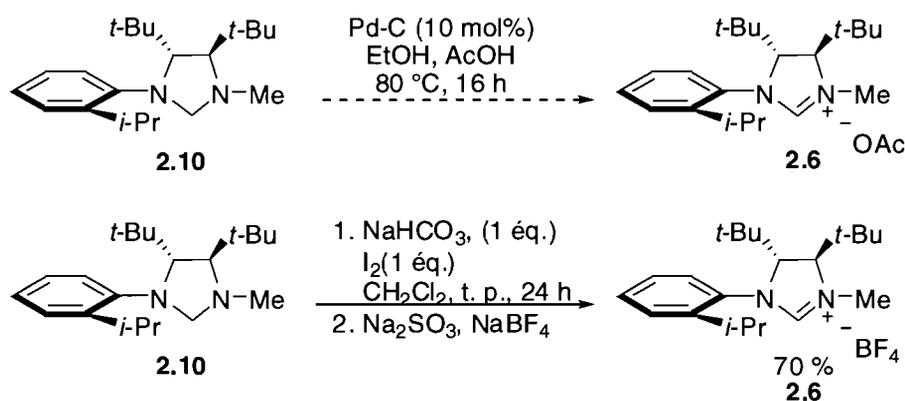


Schéma 2.6 – Oxydation de l'aminale **2.10** en imidazolidinium **2.6**.

Avec l'aminale alkylée en main, nous avons tenté deux protocoles d'oxydation que nous retrouvons dans la littérature : une oxydation catalysée par le palladium sur charbon et une oxydation avec de l'iode (Schéma 2.6)⁴⁸. Pour le substrat **2.10**, il s'avère que le premier protocole avec le palladium n'a pas fonctionné du tout. En effet, seulement la décomposition totale du produit de départ est observée. Par contre, lorsque l'oxydation de l'aminale **2.10** se fait avec de l'iode dans le dichlorométhane en présence de bicarbonate de sodium, le sel d'imidazolidinium **2.6** est récupéré sans produit

secondaire. Ainsi, dans le parachèvement, du sulfite de sodium est ajouté pour consommer l'iode résiduel et le contre-ion est échangé *in situ* pour un tétrafluoroborate.

Une fois cette synthèse établie, les étapes de couplage de Buchwald-Hartwig, d'amination réductive et d'oxydation sont optimisées pour donner la route décrite au Schéma 2.7. Ainsi, après le couplage au palladium et l'amination réductive, l'aminale brut **2.10** est purifiée rapidement par filtration sur gel de silice avec le dichlorométhane comme éluant. Seul le sel d'imidazolidinium **2.6** doit être purifié avec soin en faisant une colonne chromatographique. Cette purification donne le sel pur avec un rendement de 51 % pour les trois étapes, ce qui représente un rendement moyen de 80 % pour chaque étape. Suivant cette procédure, plusieurs grammes du ligand **2.6** sont préparés.

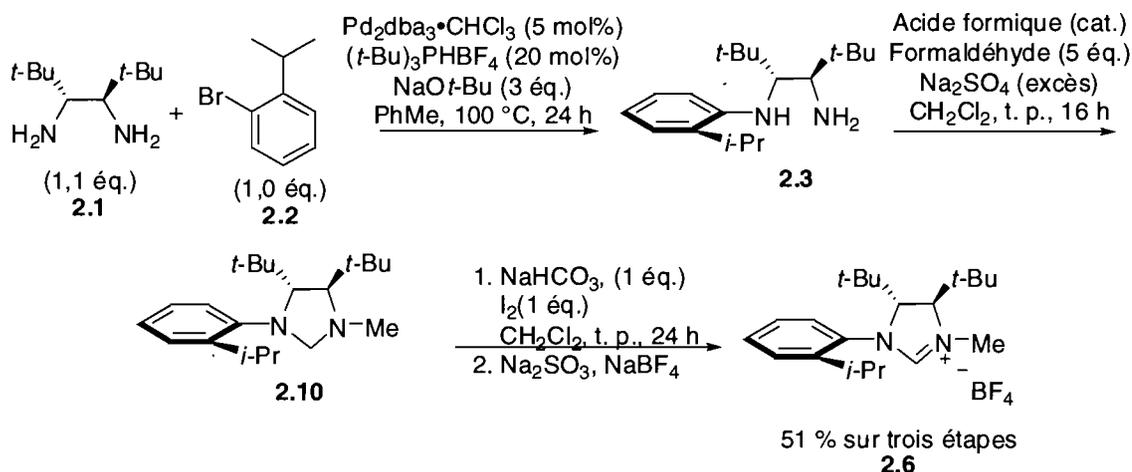


Schéma 2.7 – Synthèse optimisée de l'imidazolidinium **2.6**.

2.1.4 Synthèse d'un catalyseur de métathèse asymétrique

La formation du lien NHC-ruthénium est l'étape clé de la synthèse du catalyseur **1.56**. Plusieurs problèmes sont envisageables, comme la dimérisation irréversible des NHC (voir section 1.2.3). Également, chaque aspect de la réaction est important pour former ce nouveau lien. En effet, le choix de la bonne base, du bon solvant, de la température adéquate et des bonnes quantités de chaque réactif est essentiel au succès de

cette réaction. Il faut utiliser une base qui est, autant que possible, soluble dans le solvant utilisé. Il faut également que la base soit non-nucléophile. Sinon, elle peut remplacer les ligands chlorures sur le ruthénium, formant ainsi un catalyseur beaucoup moins réactif en plus d'être difficilement purifiables. L'utilisation de basses températures peut aider à contrôler cette réaction secondaire. Toutefois, un minimum de chaleur est nécessaire à la formation du carbène. En effet, le carbène ne se forme pas par déprotonation, mais bien par addition/élimination (Figure 2.4)⁵⁶. La température minimale requise pour la décomposition du produit d'addition en carbène libre dépend du solvant, de la base et de la nature du carbène.

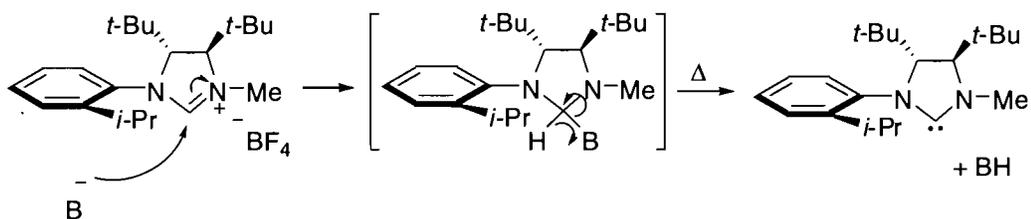


Figure 2.4 – Mécanisme de formation du carbène libre à partir d'un sel d'imidazolidinium.

Pour débiter, nous avons décidé de garder un système similaire à celui que Grubbs a employé pour la préparation de ses catalyseurs chiraux⁴¹⁻⁴³. Nous avons donc commencé avec l'utilisation du hexafluoro-*tert*-butoxyde de potassium comme base. Celle-ci n'étant pas disponible commercialement et n'ayant trouvé aucune procédure dans la littérature pour la préparer, nous avons essayé de la préparer *in situ* à partir de l'alcool correspondant et d'hydrure de potassium ou de KHMDS. Malheureusement, seulement des traces d'un produit impur ont été isolées. La même chose se produit si seulement le KHMDS est utilisé comme base (Schéma 2.8).

(56) Trnka, T.; Morgan, J. P.; Sanford, M. S.; Wilhelm, T. E.; Scholl, M.; Choi, T.-L.; Ding, S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546.

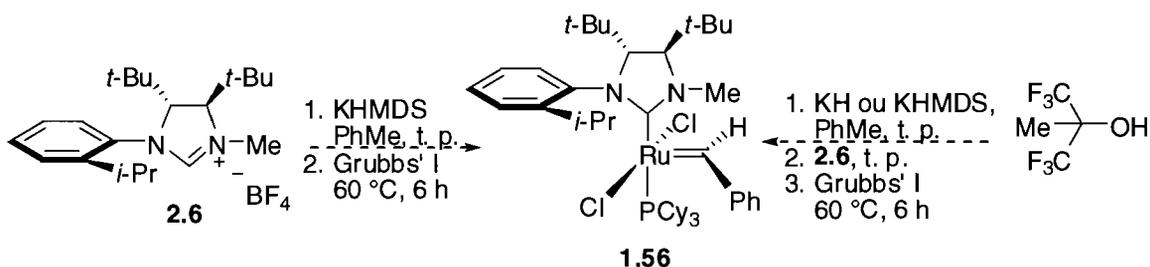


Schéma 2.8 – Tentative de synthèse du catalyseur **1.56** avec différentes bases.

Par la suite, nous avons décidé de former le hexafluoro-*tert*-butoxyde de potassium et de l'isoler. Ainsi, dans la boîte à gants, un équivalent de hexafluoro-*tert*-butanol est dissous dans un minimum d'éther diéthylique. À cette solution, 0,95 équivalent d'hydruide de potassium, exempt d'huile, est ajouté lentement. Le mélange est agité jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement d'hydrogène. Après évaporation, nous obtenons une poudre blanche, le hexafluoro-*tert*-butoxyde de potassium, qui est utilisé tel quel. Cette base est mélangée dans le toluène, dans la boîte à gants, avec le ligand **2.6**. Par la suite, 0,67 équivalent de Grubbs de type I est ajouté et le mélange est chauffé à l'extérieur de la boîte à gants pendant 6 h à 60 °C (Schéma 2.9). Le mélange est purifié par colonne chromatographique en utilisant une silice spéciale (voir partie expérimentale) pour donner le catalyseur **1.56** dans un rendement de 35 %. Des études conformationnelles (section 2.1.5) ont permis de déterminer que seulement le conformère où le groupement méthyle est *syn* au carbène est présent en solution.

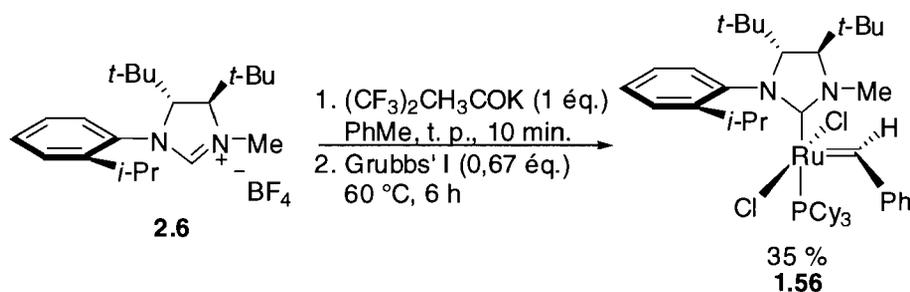


Schéma 2.9 – Synthèse du catalyseur **1.56**.

2.1.5 Étude structurale du catalyseur 1.56

Dans le but d'élucider la conformation du NHC autour du ruthénium, certaines expériences de RMN ^1H ont été entreprises. Sur le spectre de RMN ^1H , seulement un signal de benzyldène est présent à 20,82 ppm. Ce signal de carbène est très loin pour un catalyseur de seconde génération. En effet, le signal de carbène de Grubbs de type II est autour de 18 ppm, dépendamment du solvant, alors qu'il est autour de 20 ppm dans le cas du catalyseur de première génération. Cela s'explique par le fait que le proton du carbène est, pour le catalyseur de seconde génération, dans le cône d'anisotropie de l'aryle du NHC. Ceci a pour effet de blinder le proton et de le déplacer vers la région de haut champ. Donc, le déplacement chimique du proton du carbène dans le spectre du catalyseur **1.56** nous porte à croire que le carbène est *syn* au groupement méthyle du NHC et non pas à l'aryle.

Pour s'assurer de la conformation du NHC, nous avons fait une expérience de nOe où le signal de carbène a été irradié (Figure 2.5). Seul le signal correspondant au méthyle du NHC répond, confirmant que nous avons bel et bien le conformère où le carbène est *syn* au groupement alkyle du ligand.

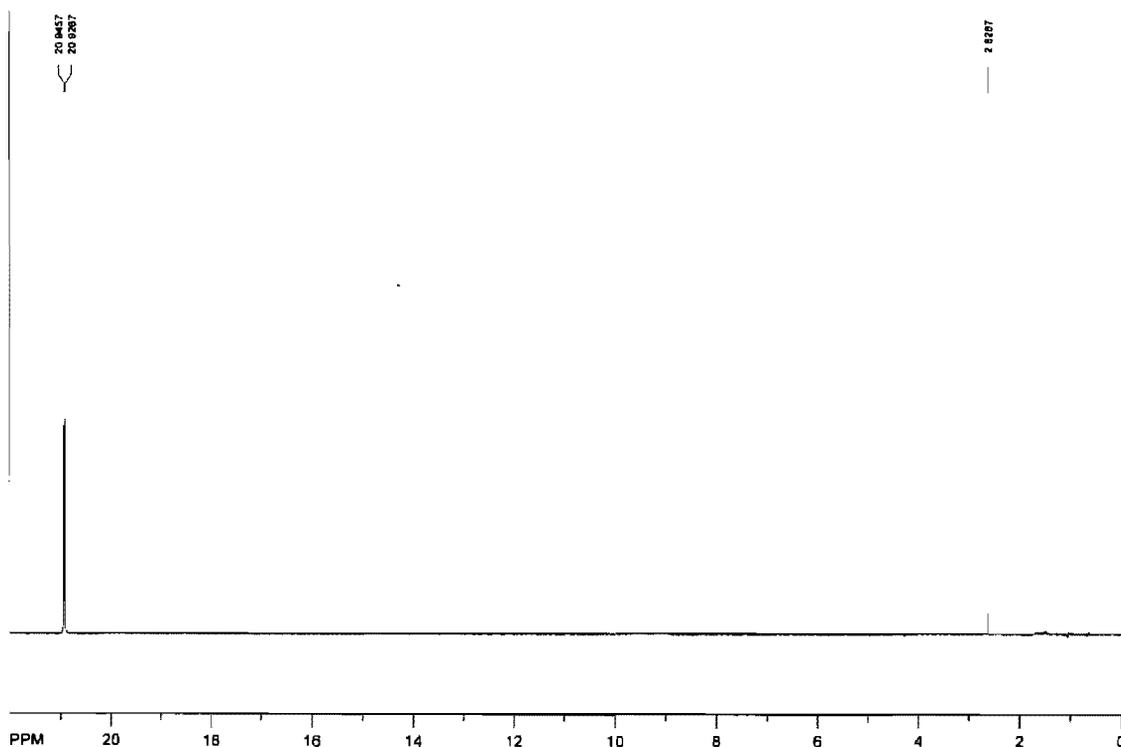


Figure 2.5 – Expérience nOe démontrant la proximité entre le proton du carbène et ceux du *N*-méthyle du ligand NHC dans le catalyseur **1.56**.

Ce résultat est en contraste avec les résultats récemment obtenus pour les systèmes ayant des NHC C_1 -symétriques et monodentates achiraux (Figure 2.6), où le groupement *N*-alkyle est toujours *anti* au carbène⁴⁶. Cela peut toutefois être expliqué simplement et semble supporter l'hypothèse selon laquelle, dans les systèmes achiraux, l'aryle du NHC est *syn* au carbène à cause d'interactions π - π entre l'aryle du NHC et le phényle du carbène. Dans notre cas, contrairement à ce qui est observé dans les systèmes achiraux, l'aryle du ligand NHC n'est pas orienté à 90 ° du plan défini par le squelette du NHC à cause des interactions stériques entre le *tert*-butyle sur le squelette du ligand et l'*iso*-propyle en *ortho* sur l'aryle. Ainsi, nous pouvons supposer que la disposition des deux cycles aromatiques n'est plus adéquate pour qu'il y ait recouvrement. Donc, pour notre catalyseur, l'orientation des groupements alkyle et

aryle du NHC n'est dictée que par les facteurs stériques. Il est donc logique que nous retrouvions le petit groupement méthyle *syn* au carbène.

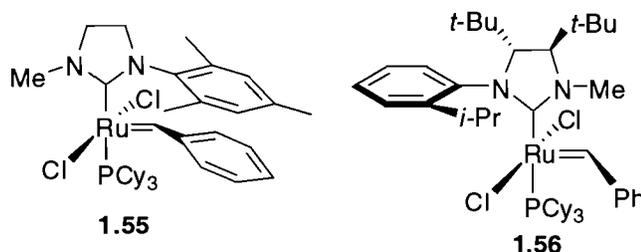


Figure 2.6 – Conformation dans l'espace des catalyseurs achiral **1.55** et chiral **1.56**.

Un autre aspect spectroscopique particulier a capté notre attention sur le spectre RMN ^1H . En effet, le signal du carbène apparaît comme un doublet alors que, pour la quasi-totalité des catalyseurs de seconde génération, ce signal est un singulet. Le seul atome qui est susceptible de coupler avec le proton du carbène est le phosphore du ligand PCy_3 . Seulement, dans les catalyseurs de seconde génération, le carbène est normalement orienté à 90° du plan défini par les atomes de phosphore et de ruthénium et par l'atome de carbone du carbène. Il n'y a donc pas de couplage puisque, selon l'équation de Karplus, la constante de couplage lorsque l'angle est de 90° est nulle⁵⁷. Nous avons pu prouver, par une expérience RMN de découplage de phosphore, que le proton du carbène dans le catalyseur **1.56** couple effectivement avec le phosphore. Cela indique que le carbène n'est pas orienté à 90° du plan comme dans la grande majorité des autres catalyseurs de seconde génération, où les signaux des groupements benzyldènes apparaissent comme des singulets.

Bien que ces expériences RMN soient simples et rapides, elles ne nous donnent que la structure tridimensionnelle relative des atomes. En effet, elles nous indiquent

(57) Silverstein, R. M., Bassler, G. C., Morrill, T. C., *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 5^e Éd., Wiley, 1991.

quels groupements fonctionnels sont voisins, mais elles ne nous permettent pas d'avoir une idée précise de la conformation du catalyseur. C'est donc pour cette raison que nous avons élucidé la structure cristalline du catalyseur par diffraction des rayons X (Figure 2.7). Le cristal est obtenu par évaporation lente d'une solution du catalyseur dans un mélange de dichlorométhane et de *n*-hexane, à -40 °C dans la boîte à gants.

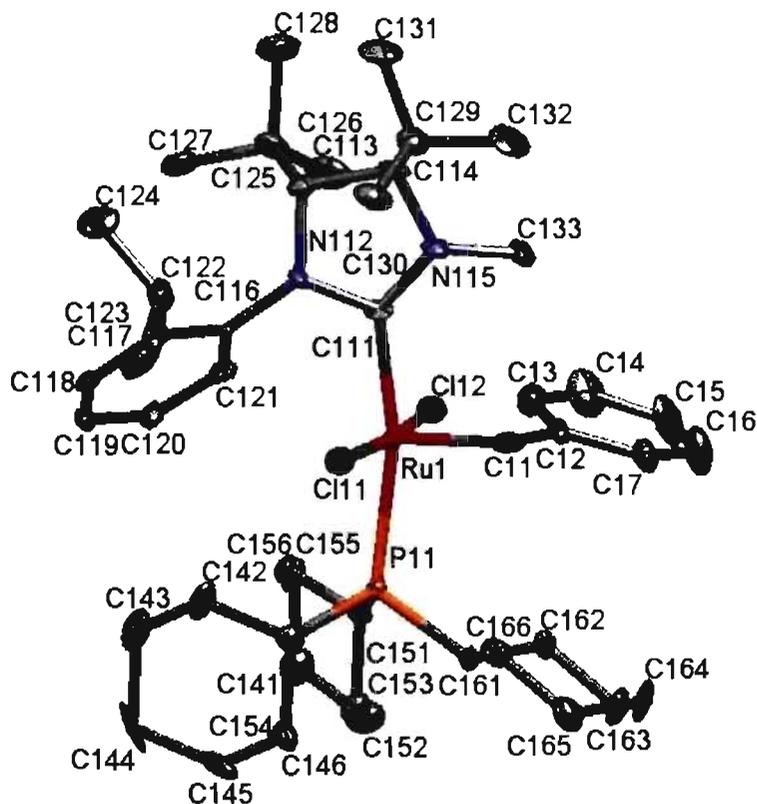


Figure 2.7 – Représentation ORTEP du catalyseur **1.56** avec étiquetage complet des atomes. Les atomes d'hydrogènes ont été omis pour des raisons de clarté.

Cela nous a permis de mesurer l'angle de rotation de l'aryle, causé par les interactions entre le *tert*-butyle du squelette et l'*iso*-propyle en *ortho* sur l'aryle. L'angle mesuré entre le plan défini par les atomes C111-N112-C116 et le plan passant par les atomes N-112-C116-C117 est de 50 ° (Figure 2.8, gauche). Cet angle est beaucoup plus petit que l'angle de rotation normal des aryles dans un système achiral,

qui est de 90° dans le catalyseur de Grubbs de type II. Le fait d'avoir des groupements volumineux sur le squelette augmente l'angle de rotation, en plus de réduire le degré de liberté de la rotation autour du lien C116-N112.

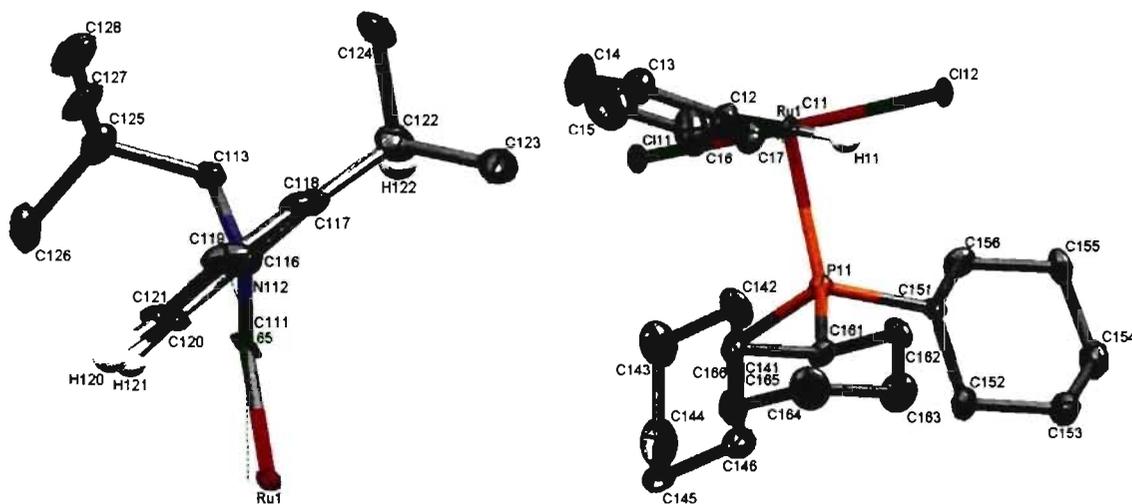


Figure 2.8 – Représentation ORTEP du catalyseur **1.56** montrant l'orientation du groupement aryle du NHC (gauche) et celle du groupement benzylidène (droite). Plusieurs atomes ont été omis pour des raisons de clarté.

Également, comme nous observons un couplage entre le proton du carbène et le phosphore du groupement PCy_3 en RMN, nous savons que le benzylidène n'est pas orienté à 90° du plan. Par contre, par cette méthode, il nous est impossible de dire de quelle façon l'orientation de ce groupement est modifiée. Par analyse de la structure cristalline, nous voyons que le phényle est poussé vers le NHC, possiblement afin de minimiser des interactions stériques défavorables avec le ligand PCy_3 . Ainsi, l'angle entre le phosphore et le proton du benzylidène est de 68° , ce qui concorde avec notre observation sur le spectre RMN ^1H (Figure 2.8, droite).

2.1.6 Synthèse de versions plus réactives du catalyseur 1.56

Dans le but d'obtenir un catalyseur plus stable et plus réactif que le catalyseur 1.56, différentes modifications du groupement benzylidène ont été envisagées. La modification la plus évidente est de faire la version « Grubbs-Hoveyda II » du catalyseur. Ceci a été fait en attachant le ligand 2.6 au catalyseur de Grubbs-Hoveyda I 1.18 en utilisant les mêmes conditions vues précédemment (Schéma 2.10). Le catalyseur 1.18 est disponible commercialement et sa structure est illustrée à la Figure 1.8.

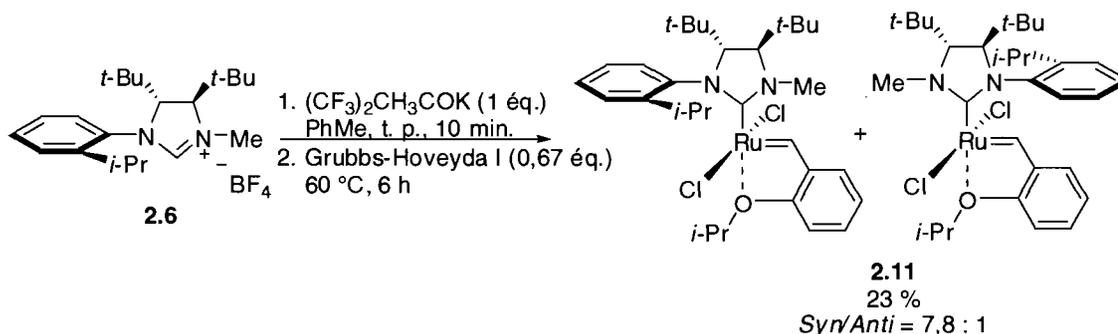


Schéma 2.10 – Synthèse du catalyseur 2.11.

L'analyse du spectre RMN ^1H du catalyseur 2.11 révèle la présence de deux conformères du ligand NHC en solution. En effet, le signal de carbone à 18,49 est attribuable au rotamère de gauche où le carbone est *syn* au méthyle du NHC. L'autre signal de carbone à 16,30 ppm, qui se trouve à être déplacé dans la direction de haut champ, est attribuable au rotamère où le carbone est *anti* au groupement alkyle du NHC. Dans ce conformère, le signal est moins déblindé, car le proton du carbone est dans le cône d'anisotropie du groupement *N*-aryle du NHC. Nous avons par conséquent un mélange en solution des deux rotamères du carbone dans un rapport de 7,8 pour 1, favorisant ainsi le conformère où le carbone est *syn* au groupement méthyle du NHC.

Malheureusement, nous n'avons pas réussi à obtenir la structure cristalline du catalyseur **2.11**. Par conséquent, d'autres expériences RMN ont été effectuées. Les résultats de ces expériences sont pour le moins surprenants et nous permettent d'expliquer plusieurs résultats obtenus avec nos catalyseurs lorsqu'ils sont employés en ARCM. C'est pour cette raison que ces expériences RMN ne seront décrites qu'après la section portant sur les résultats de métathèse asymétrique (Section 3.2.3).

Aussi, récemment, le groupe de Grela a rapporté la synthèse de catalyseurs dans lesquels le ruthénium est coordonné en trois points par un groupement benzylidène portant une fonction éther et un ester méthylique (Figure 2.9). Bien que les auteurs ne fournissent aucune explication, la présence de l'ester augmente la réactivité et la durée de vie de ces catalyseurs.

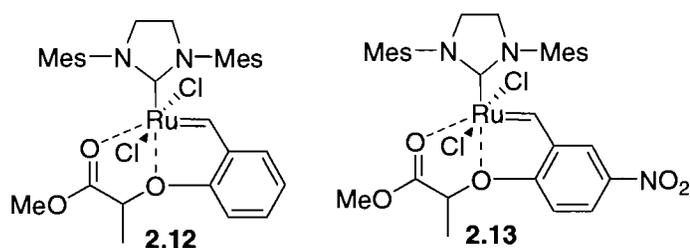


Figure 2.9 – Catalyseurs de ruthénium développés par le groupe de Grela.

Nous avons ainsi entrepris la modification du catalyseur **1.56** dans le but de changer le motif benzylidène par celui de Grela. Nous étions davantage intéressés à la préparation du benzylidène du catalyseur **2.13**, puisqu'il est plus réactif que le catalyseur **2.12**. Grela synthétise ses catalyseurs en faisant la métathèse croisée avec leur nouveau groupement benzylidène en utilisant le chlorure de cuivre (I) comme abstracteur de phosphine. Étant donné que la synthèse du phénol **2.17** proposée par Grela est trop

longue et inefficace (3 étapes, 53 % de rendement global, rapport *E/Z* = 12 :1), nous avons préféré prendre une autre approche (Schéma 2.11)⁵⁸.

Le phénol **2.17** a été obtenu en une étape à partir du 5-nitrosalicylaldéhyde **2.14**. Une réaction de Wittig est faite avec le bromure d'éthyltriphenylphosphonium en utilisant le *n*-BuLi comme base. Le phénol **2.17** est ainsi obtenu avec un rendement de 94 % et un rapport *E/Z* de 3 :2. Les données spectrales du produit obtenu avec notre voie synthétique sont identiques à celles rapportées dans la littérature. Le rendement est donc, et de loin, supérieur à celui de Grela. Il est certain que le rapport *E/Z* est moins bon avec notre méthode, mais ce rapport a peu d'importance dans la réaction de métathèse croisée qui suivra. La même synthèse a été effectuée en utilisant le salicylaldéhyde **2.14** comme produit de départ, donnant le phénol **2.16** dans un rendement de 92 % et un rapport *E/Z* de 3 :2. Par la suite, le protocole d'alkylation établi par Grela est appliqué pour donner le styrène **2.18** dans un rendement de 86 % et le styrène **2.19** dans un rendement de 61 %.

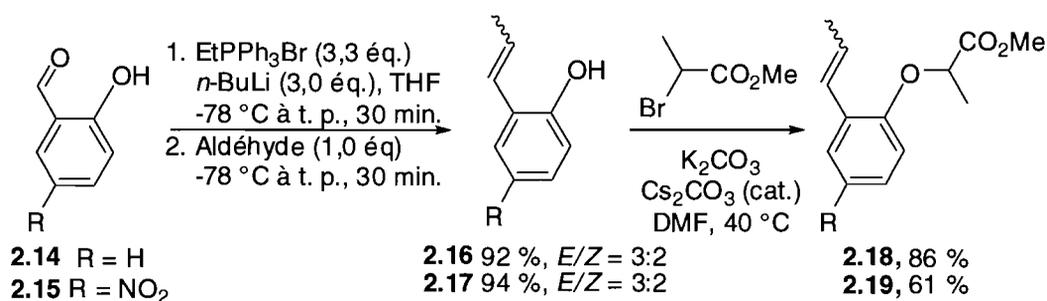


Schéma 2.11 – Synthèse des styrènes **2.18** et **2.19**.

Avant d'utiliser les styrènes **2.18** et **2.19** avec notre catalyseur chiral **1.56**, nous avons tenté de reproduire l'expérience de Grela avec le catalyseur de Grubbs de type II.

(58) Pour la synthèse du groupement benzylidène de Grela, voir : Bujok, R.; Bieniek, M.; Masnyk, M.; Michrowska, A.; Sarosiek, A.; Stepowska, H.; Arlt, D.; Grela, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6894.

Il s'est avéré que le catalyseur **2.13**, qui porte un groupement nitro en *para* de l'éther, n'est pas très stable à l'air. En effet, il est possible de voir la décomposition à l'œil nu alors que le catalyseur pur, un solide cristallin de couleur verte, devient brun en quelques secondes à l'air. Nous n'avons donc pas tenté d'attacher le styrène **2.19** au catalyseur **1.56**, puisque le catalyseur ainsi obtenu serait vraisemblablement instable. Par contre, le catalyseur **2.12** préparé dans notre laboratoire est stable à l'air. Ainsi, nous avons attaché le styrène **2.18** au catalyseur **1.56**

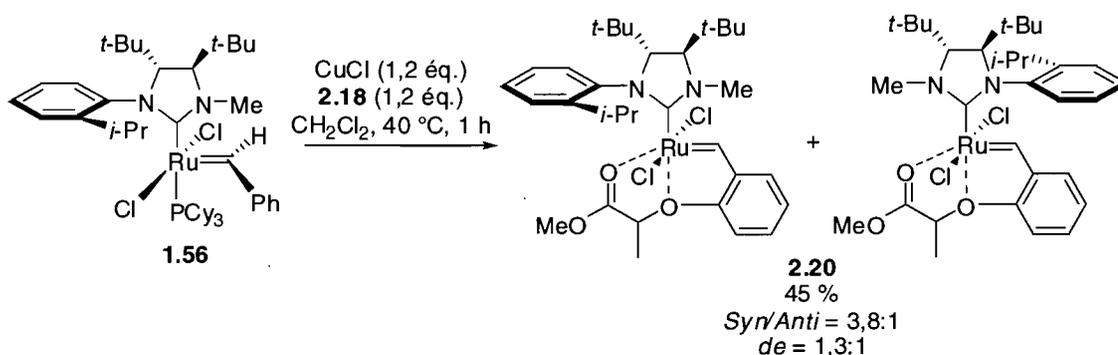


Schéma 2.12 – Synthèse du catalyseur **2.20**.

Le catalyseur **2.20** a été préparé en faisant réagir le catalyseur **1.56** avec le styrène **2.18** en présence de chlorure de cuivre (I) (Schéma 2.12). Le mélange est agité à 40 °C pour une durée d'une heure, donnant le catalyseur **2.20** dans un rendement de 45 %. Par RMN ^1H , nous pouvons voir la présence des deux rotamères du carbène dans un rapport de 3,8 pour 1 en faveur du conformère où le carbène est *syn* au groupement *N*-méthyle du NHC. Aussi, la présence du méthyle chiral sur le groupement benzyldène complique davantage les spectres RMN ^1H et ^{13}C . Les deux diastéréoisomères sont visibles sur le spectre RMN ^1H dans un ratio de 1,3 pour 1. Cela donne un spectre RMN ^1H très chargé. Tout comme pour le catalyseur **2.11**, le spectre nOe du catalyseur **2.20** révèle certains aspects structuraux particuliers qui seront décrits à la section 3.2.3.

Avec ces trois catalyseurs en main, l'étape suivante est de les tester dans des réactions de métathèses asymétriques. Nous avons choisi de commencer par des désymétrisations de triènes *mésos*, car ces réactions sont simples et rapides à faire et que la synthèse des plusieurs molécules tests était déjà établie.

2.2 Préparation de molécules tests pour la métathèse asymétrique

Les triènes *mésos* sont des substrats intéressants pour la métathèse asymétrique. Dans le but de pouvoir comparer notre catalyseur à ceux de Grubbs, la majorité des triènes que nous avons choisis a été utilisée dans son groupe de recherche tester leurs catalyseurs portant des NHC C_2 -symétriques et monodentates. Toutefois, certaines synthèses ont été modifiées pour améliorer les rendements. Nos catalyseurs ont été testés avec deux types de substrats différents (Figure 2.10).

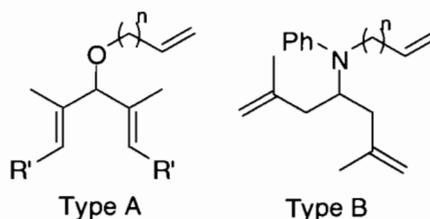


Figure 2.10 – Types de triènes *mésos* utilisés comme test.

2.2.1 Préparation de triènes *mésos* contenant une fonction éther

Le type de substrat test A, que nous avons employé, est un éther disubstitué en α par des groupements *iso*-propènes ou par un groupement (*E*)-1-méthyl-propène (Figure 2.10). La longueur de la chaîne alkyle varie pour former des hétérocycles de différentes tailles. Dans le type B, la fonction éther est remplacée par une fonction amine. Une métathèse avec ce type de substrat est beaucoup plus difficile pour un catalyseur de

ruthénium à cause de cette fonction amine. Également, un atome de carbone est ajouté entre le centre prochiral et les oléfines, ce qui rend plus difficile l'énantioinduction. Nous avons donc un groupement amine substitué par une chaîne 2,6-diméthylhepta-1,6-diène-4-yl. Une chaîne de 3 et de 4 atomes de carbones est ajoutée pour former le substrat test désiré.

Le substrat de type A ayant des groupements *iso*-propènyles est obtenu en deux étapes à partir de la méthacroléine **2.21** (Schéma 2.13). Le bromure de magnésium d'*iso*-propènyle a été préparé, puis ajouté à la méthacroléine **2.21**, formant l'alcool **2.22** dans un rendement de 99 %. Ce dernier est alkylé avec le bromure d'allyle en présence d'hydruire de sodium, donnant le triène **1.40** dans un rendement oscillant entre 35 et 74 %.

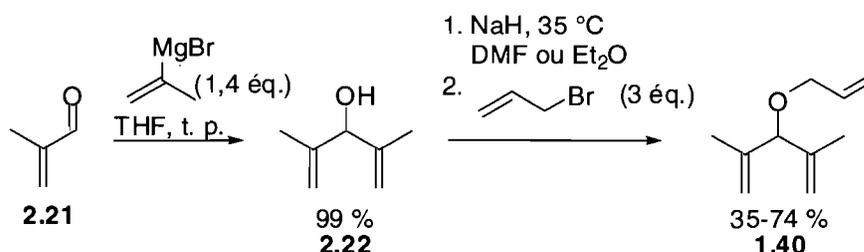


Schéma 2.13 – Synthèse du triène **1.40** à partir de la méthacroléine.

La synthèse de l'alcool **2.27** est plus complexe puisque ni le réactif de Grignard, ni le bromure utilisé pour le préparer ne sont disponibles commercialement. Le réactif de Grignard est donc formé à partir de l'alcyne correspondant en utilisant un catalyseur de titane⁵⁹. La procédure de Grubbs pour la formation de cet alcool est utilisée pour obtenir plusieurs grammes de l'alcool **2.27**⁴². Nous faisons d'abord l'hydromagnésiation de l'alcyne **2.23** avec le bromure d'*iso*-butylmagnésium **2.24**

(59) (a) Garner, C. M.; Prince, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2463. (b) Sato, F.; Ishikawa, H.; Sato, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 85.

catalysée par le chlorure de cyclopentadiényltitane. Nous formons ainsi le réactif de Grignard **2.25**, à qui est lentement ajouté l'aldéhyde **2.26** à 0 °C (Schéma 2.14). Le mélange est réchauffé lentement à température ambiante et agité pendant trois heures, donnant l'alcool **2.27** dans un rendement de 91 % après purification. Le mécanisme de l'hydromagnésiation tel que présenté dans la littérature est illustré au Schéma 2.14, puisque cette réaction est relativement peu connue⁶⁰.

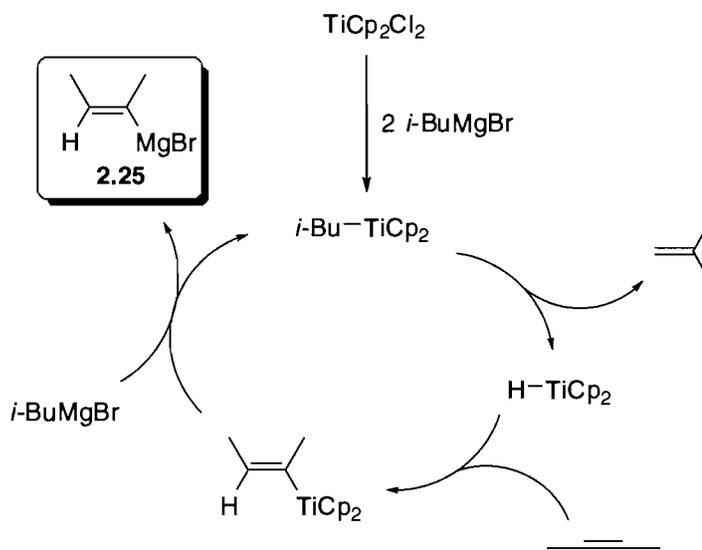
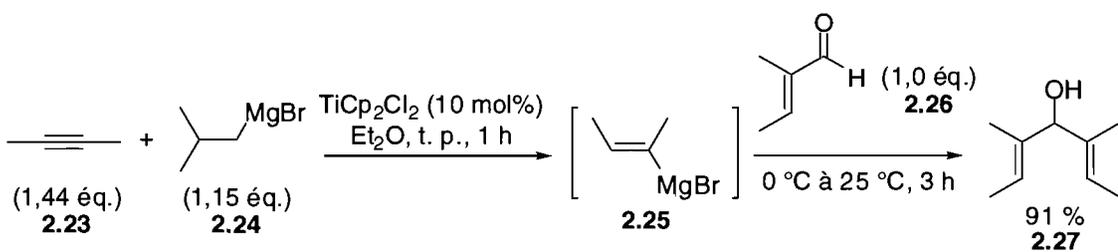


Schéma 2.14 – Synthèse de l'alcool **2.27** à partir du 2-butyne **2.23** et du réactif de Grignard d'*iso*-butyl **2.24** et mécanisme réactionnel de la formation du réactif de Grignard **2.25**.

Cet alcool est utilisé comme produit de départ pour la préparation de plusieurs triènes *mésos*. En suivant la procédure décrite par Grubbs, l'alcool **2.27** a été alkylé en utilisant le bromure d'allyle comme électrophile, dans le THF, donnant le triène **1.42**

(60) Gao, Y.; Sato, F. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1995**, 659.

dans un rendement quantitatif (Schéma 2.15). Les données spectrales obtenues pour ce substrat sont identiques à celles rapportées dans la littérature, tout comme le reste des triènes dont il sera fait mention dans cette section. Plusieurs grammes de ce substrat ont été préparés, puisque le triène **1.42** simple à préparer et que les réactifs utilisés pour sa synthèse sont peu dispendieux.

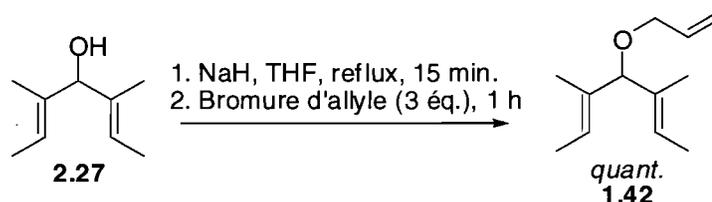


Schéma 2.15 – Alkylation de l'alcool **2.27** pour former le triène **1.42**.

Nous avons par la suite tenté d'obtenir le triène **1.46** par alkylation, mais il nous a été impossible d'y parvenir (Schéma 2.16). Nous croyons que, avec le 4-bromo-1-butène comme électrophile, l'anion formé après déprotonation de l'alcool **2.27** agit plutôt comme base que comme nucléophile. Ainsi, nous supposons qu'il y ait élimination du bromure pour former le butadiène, un système conjugué, au lieu de la substitution nucléophile désirée.

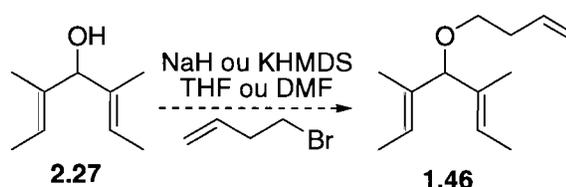


Schéma 2.16 – Tentative d'alkylation de l'alcool **2.27** pour former le triène **1.46**.

Afin d'obtenir le triène **1.46**, nous avons utilisé la synthèse de Grubbs. Nous avons donc fait une hydroboration avec le 9-BBB-H pour placer un groupement alcool en position terminale sur l'oléfine la moins substituée (Schéma 2.17). Nous avons par la suite fait une oxydation de Swern, puis une réaction de Wittig avec le bromure de

méthyltriphénylphosphonium sur l'aldéhyde non purifié pour obtenir le triène **1.46** dans un rendement de 42 % sur 4 étapes à partir de l'alcool **2.27**.

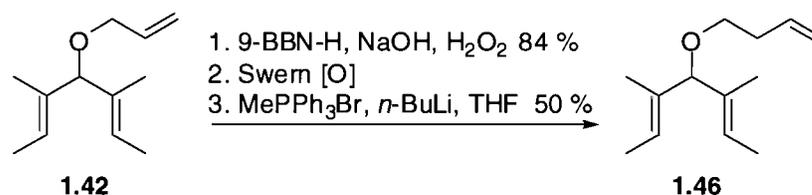


Schéma 2.17 – Préparation du triène **1.46** en trois étapes à partir du triène **1.42**.

Comme la synthèse du triène **1.46** est très fastidieuse, un autre précurseur de cycle à 6 chaînons est préparé. Le triène **1.44** est synthétisé selon le protocole décrit par Grubbs. L'alcool **2.27** est dissous dans le dichlorométhane, puis de la triéthylamine, du DMAP et du chloro(diméthyl)allylsilane **2.28** sont ajoutés. La solution est agitée pendant la nuit à température ambiante, donnant le triène **1.44** dans un rendement de 93 % après purification (Schéma 2.18). Plusieurs grammes de ce triène sont synthétisés, puisqu'il est un substrat idéal pour voir la capacité de nos catalyseurs à former des cycles à 6 chaînons chiraux.

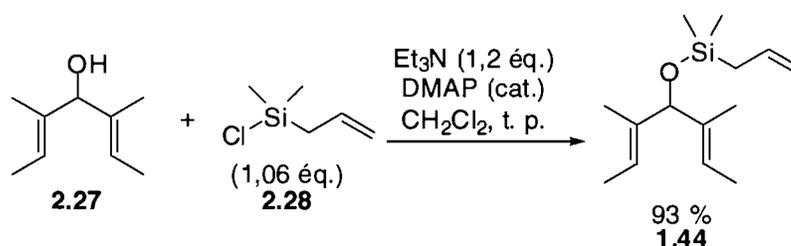


Schéma 2.18 – Formation de l'éther sililé **1.44**.

Nous avons établi notre propre protocole d'alkylation pour préparer les triènes **1.48** et **1.50**, puisque la méthode décrite par Grubbs est plus ou moins efficace pour ces deux substrats (22 % et 44 % respectivement). Nous avons préféré utiliser le DMF comme solvant et 3 équivalents d'électrophiles. Ainsi, la préparation du triène **1.48** est

réalisée avec un rendement quantitatif. Dans les mêmes conditions, le triène **1.50** est obtenu dans un rendement de 51 % (Schéma 2.19).

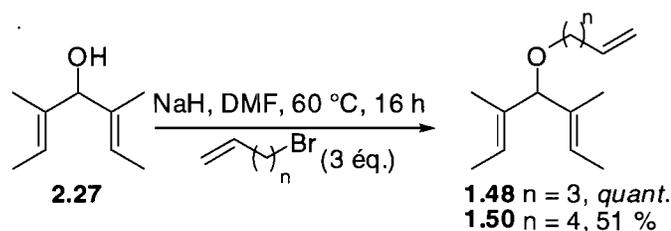


Schéma 2.19 – Synthèse de triènes par alkylation.

2.2.2 Préparation de triènes *mésos* contenant une fonction amine

La formation de molécules contenant une fonction amine représente généralement un défi de taille pour les catalyseurs de métathèse de ruthénium. En fait, nous sommes les premiers à utiliser des substrats aminés en métathèse asymétrique avec des catalyseurs de ruthénium. Deux substrats ont été synthétisés en suivant la synthèse établie par le groupe de Schrock⁶¹.

La préparation de ces substrats débute par l'addition du réactif de Grignard **2.31** sur l'imidate **2.30** qui est obtenu par la condensation de l'aniline **2.29** avec l'orthoformate de triéthyl (Schéma 2.20). L'amine **2.32** est ainsi obtenue dans un rendement modeste de 25 % sur deux étapes alors que Schrock rapportait un rendement de 54 %. Il est à noter que le réactif de Grignard a également été préparé en suivant une procédure de la littérature^{61b}.

(61) (a) Dolman, S. J.; Sattely, E. S.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6991. (b) Dolman, S. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4899.

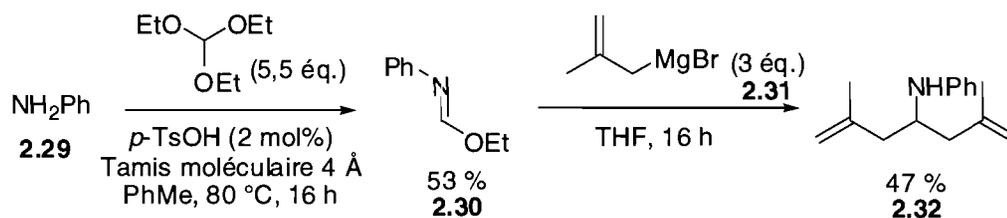


Schéma 2.20 – Préparation de l'amine **2.32** à partir de l'aniline **2.29**.

Par la suite, l'amine **2.32** a été alkylée en utilisant le bromure d'allyle (Schéma 2.21). Par rapport à la procédure de la littérature, seul la base a été changée. En effet, les auteurs utilisaient le potassium de benzyle comme base. Nous avons préféré utiliser le *n*-BuLi, une base plus commune. Ainsi, nous avons obtenu le triène **2.33** dans un rendement de 76 %, un rendement atteignant les 90 % si nous tenons compte de la quantité d'amine **2.32** qui a été récupérée. Il s'est donc avéré que le *n*-BuLi est une meilleure base que le potassium de benzyle, puisque Schrock rapportait 42 % pour cette réaction.

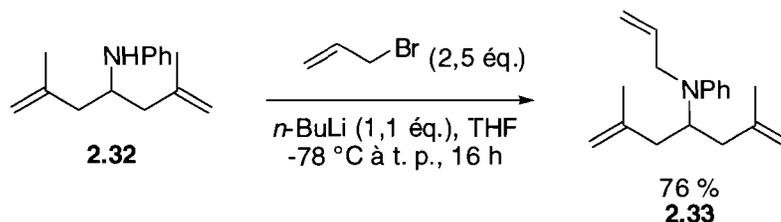


Schéma 2.21 – Synthèse du triène **2.33** par alkylation de l'amine **2.32**.

Pour former un précurseur de cycle à 7 chaînons, la synthèse de Schrock a été suivie. L'amine **2.32** a donc été mélangée avec le chlorure d'acyle **2.35** obtenu à partir de l'acide correspondant⁶² en présence de pyridine et d'une quantité catalytique de DMAP pour donner 33 % de l'amide **2.36** (Schéma 2.22). Cet amide est par la suite réduit à l'amine avec le LiAlH₄ pour donner le triène **2.37** dans un rendement de 98 %.

(62) Sattely, E. S.; Cortez, G. A.; Moebius, D. C.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8526.

Nous avons donc obtenu le triène **2.37** dans un rendement de 32 % sur 2 étapes à partir de l'amine **2.32** alors que Schrock a obtenu 35 % pour ces deux étapes.

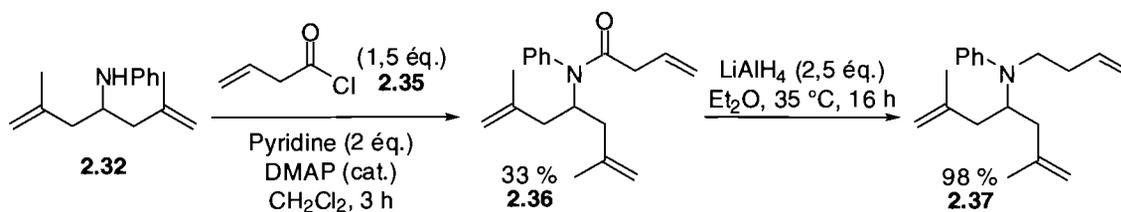


Schéma 2.22 – Synthèse du triène **2.37** en deux étapes à partir de l'amine **2.32**.

Pour conclure, nous avons préparé plusieurs substrats pour la désymétrisation de triènes *mésos* par ARCM. La capacité à former des hétérocycles chiraux des catalyseurs **1.56**, **2.11** et **2.20**, dont les synthèses sont décrites à la section 2.1, sera testée à l'aide de ces triènes.

Chapitre 3 - Évaluation de la réactivité et de l'énantiosélectivité de catalyseurs chiraux de métathèse

3.1 Introduction

Les nouveaux catalyseurs de métathèse asymétrique décrits au second chapitre possèdent des caractéristiques structurales uniques telles que mentionné à la section 2.1.5. Ces catalyseurs ont été conçus pour être plus réactifs et plus énantiosélectifs que les catalyseurs chiraux de Grubbs. En effet, deux modifications structurales du ligand NHC ont été apportées au catalyseur **1.36** de Grubbs dans le but d'obtenir un catalyseur plus performant en catalyse asymétrique. À la Figure 3.1, les changements apportés au catalyseur **1.36** ayant trait à la réactivité du catalyseur sont indiqués en rouge et ceux liés à l'énantiosélectivité du catalyseur, en bleu.

Premièrement, pour augmenter la réactivité du catalyseur **1.36**, nous avons utilisé un NHC C_7 -symétrique dans lequel un groupement aryle a été substitué par un groupement méthyle (Figure 3.1). Cela a été fait en croyant que réduire l'encombrement stérique près du site actif du catalyseur augmenterait sa réactivité. Deuxièmement, afin d'augmenter l'efficacité du relais chiral entre les groupements chiraux sur le squelette du ligand et le site réactionnel du catalyseur, des groupements plus volumineux ont été placés sur le squelette du NHC. Nous avons remplacé les groupements phényles, dans le catalyseur **1.36**, par des groupements *tert*-butyles. Cela a été fait dans l'optique d'induire un plus grand degré de rotation entre le lien *N*-aryle du NHC et d'augmenter la rigidité du système (Figure 3.1).

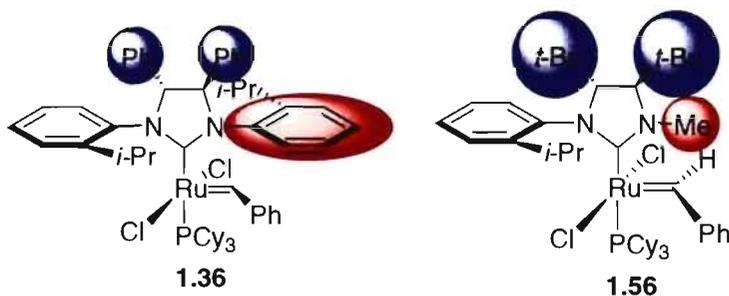


Figure 3.1 – Différences structurales entre les NHC des catalyseurs **1.36** et **1.56**.

Dans le but d'évaluer l'impact de ces modifications structurales, nos catalyseurs ont donc été testés dans différentes désymétrisations de triènes *mésos* par ARCM où nous formons des hétérocycles de différentes tailles dans le but de comparer notre système avec celui de Grubbs. Également, leur réactivité en métathèse de fermeture de cycle a été évaluée en le comparant au catalyseur chiral **1.36** de Grubbs.

3.1.1 Formation d'hétérocycles chiraux

Les études préliminaires ont été réalisées avec le catalyseur **1.56** dans le dichlorométhane. Différents triènes *mésos* ont été ajoutés à une solution du catalyseur et chauffés à 40 °C. Dans le but de comparer les résultats obtenus avec les catalyseurs **1.56** et **1.36** de Grubbs, toutes les réactions ont été arrêtées après 2 h, et ce, que les réactions soient complètes ou non. Les excès énantiomériques des hétérocycles chiraux obtenus ont été déterminés par GC. Les résultats obtenus sont comptabilisés au Tableau 3.1⁵³. Les données rapportées par Grubbs y sont incluses à des fins comparatives^{41,42}.

Ainsi, avec le catalyseur **1.56**, l'éther cyclique **1.41** est obtenu dans un bon rendement de 81 % et avec un excès énantiomérique de 33 % à partir du triène **1.40**. La pureté optique du produit est de 9 % plus élevée que celle obtenue avec le catalyseur **1.36**

de Grubbs. Si notre système se comporte comme celui de Grubbs, les énantiosélectivités devraient être plus élevées lorsque les oléfines sont trisubstituées et *trans*⁴¹. Ainsi, lorsque nous soumettons le triène **1.42** aux mêmes conditions réactionnelles, l'éther **1.43** est obtenu dans un rendement de 81 % et avec un excès énantiomérique de 82 %. Cela est bien plus élevé que ce qui est obtenu avec n'importe quel autre catalyseur de métathèse asymétrique de ruthénium dans les mêmes conditions. Le catalyseur de Grubbs **1.36**, portant un NHC C₂-symétrique et monodentate, donne l'éther **1.43** avec une conversion complète et un excès énantiomérique de 36 % dans les mêmes conditions. Ce résultat est particulièrement encourageant et semble démontrer que la présence des *tert*-butyles sur le squelette de notre ligand NHC permet d'obtenir des énantiosélectivités supérieures en ARCM.

Par contre, la formation de cycle à 6 chaînons semble être problématique avec notre catalyseur. Pour la synthèse de l'hétérocycle **1.47**, bien que nous obtenions un rendement satisfaisant de 81 % avec le catalyseur **1.56**, la pureté optique du produit n'est que de 26 % *ee*. Dans les mêmes conditions, le catalyseur **1.36** permet d'obtenir le produit **1.47** dans un rendement de 51 % et avec un *ee* de 76 %. La différence est encore plus importante pour l'éther silylé **1.44**. Lorsqu'il est cyclisé avec le catalyseur **1.36**, il y a conversion complète en l'hétérocycle **1.45**, qui est isolé avec un *ee* de 83 %, ce qui est plus élevé que ce qui est obtenu avec l'autre cycle à 6 chaînons. Par contre, avec le catalyseur **1.56**, bien que la conversion soit également complète, le cycle **1.45** est obtenu dans un rendement de 82 %, mais l'excès énantiomérique n'est que d'un maigre 5 %.

Tableau 3.1 – Comparaison entre les catalyseurs **1.36** et **1.56** en ARCM sans additif.

Substrats	Produits	Catalyseur 1.56 ^a (Rend./conv./ee) (%)	Catalyseur 1.36 ^b (Rend./conv./ee) (%)
		80 / >98 / 33	n. d. / 96 / 23
		81 / >98 / 82	n. d. / >98 / 36
		81 / >98 / 28	51 / >98 / 76
		82 / >98 / 5	n. d. / >98 / 83
		95 ^c / >98 / 60	92 ^{c,d} / 93 / 76
		- / <5 / >95	- / <5 / 85 ^c
		39 / n. d. / 9	23 / n. d. / 3
		54 / n. d. / 7	27 / n. d. / 1

CH₂Cl₂ (0.055 M en triène), 40 °C, 2 h ^a 2 mol% de catalyseur. ^b 2,5 mol% de catalyseur. ^c Catalyseur ajouté en 2 portions : 1/2 à t = 0 h et 1/2 à t = 1 h. ^d Catalyseur **1.37** ^c 4 mol% de catalyseur, 1 éq. de NaI dans THF à 40 °C. n. d. = non déterminé. Conversions déterminé par RMN ¹H, ee% déterminé par CPG chiral.

Ce qui est intrigant, c'est qu'il semble que ce ne soit que les cycles à 6 chaînons qui soient problématiques. En effet, lorsque le triène **1.48** est employé comme substrat avec le catalyseur **1.56**, le cycle à 7 chaînons **1.49** est obtenu avec consommation complète du produit de départ. Il est isolé dans un rendement de 95 % et il possède un *ee* de 60 %. Malheureusement, Grubbs n'a pas rapporté la préparation de cet hétérocycle avec le catalyseur **1.36** sans additif. Toutefois, avec le catalyseur **1.37**, l'hétérocycle **1.49** est obtenu avec une conversion de 93 %, un rendement de 92 % et un *ee* de 76 %. Ainsi, nous ne pouvons comparer le catalyseur **1.56** avec le catalyseur **1.36** pour cet exemple. Toutefois, le catalyseur **1.56** permet tout de même d'obtenir une énantiosélectivité raisonnable.

Dans le but d'obtenir plus d'informations sur notre catalyseur, nous avons tenté de former le cycle à 8 chaînons **1.51**. Bien que la conversion soit très faible, il est clair que le catalyseur **1.56** est très sélectif pour ce substrat, puisque l'excès énantiomérique mesuré est supérieur à 95 %. Grubbs a également eu de la difficulté à former ce cycle avec le catalyseur **1.36**, mais il a dû utiliser l'iodure de sodium comme additif pour obtenir un *ee* de 85 %.

Nous avons également tenté de former les deux aminocycles **2.34** et **2.38**. Ces substrats représentent un grand défi pour notre catalyseur, et ce, pour trois raisons. Premièrement, ce type de triène n'a jusqu'ici été formé seulement avec des catalyseurs de molybdène, qui semblent moins sensibles à la fonction amine que les catalyseurs de ruthénium⁶¹. Deuxièmement, les oléfines sont disubstituées et non pas trisubstituées et les catalyseurs sont généralement moins énantiosélectifs pour ce genre de substrat⁴¹.

Troisièmement, les oléfines sont plus distancées du centre prochiral, ce qui rend probablement plus difficile l'induction de chiralité par le catalyseur.

Quoiqu'il en soit, nous avons tenté le coup, puisqu'il n'y avait aucun précédent avec un catalyseur chiral de ruthénium pour ce type de substrat. Malheureusement, le cycle à 6 chaînons **2.34** a été obtenu avec un rendement de 39 % et un faible excès énantiomérique de 9 %, tandis que le cycle à 7 chaînons **2.38** a été isolé dans un rendement de 54 % et avec un excès énantiomérique de 7 %. Compte tenu des faibles énantiosélectivités pour ces deux substrats, nous avons décidé de ne plus poursuivre nos recherches avec ces deux substrats concernant l'énantiosélectivité de la réaction d'ARCM.

Suite à cette première série d'expériences, il semble évident que le cycle à 6 chaînons soit problématique pour notre système, bien qu'à ce point nous ne pouvons expliquer cette observation. Toutefois, certains résultats sont particulièrement encourageants et démontrent l'impact important des modifications que nous avons apportées au ligand NHC.

3.1.2 Modèle d'énantioinduction de nos catalyseurs de métathèse

Le modèle d'énantiosélectivité des catalyseurs de métathèse est un sujet qui a déjà été étudié, tant expérimentalement⁴² que par une approche computationnelle⁶³. Le problème est de déterminer si l'oléfine se lie sur un côté (A) ou sur le dessous (B) du ruthénium (Figure 3.2). Bien que des calculs suggèrent que l'oléfine se lie sous le ruthénium, les résultats expérimentaux en métathèse asymétrique supportent plutôt l'autre mode de liaison, selon lequel l'oléfine est liée à une face du ruthénium.

(63) Costabile, C.; Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9592.

Présentement, il n'y a pas consensus dans la communauté scientifique sur la question. Ainsi, tout au long de ce document, le mécanisme où l'oléfine se lie sous le ruthénium sera arbitrairement utilisé, bien que l'autre mode de liaison des oléfines soit également possible. Même si la question est intéressante, nous n'avons pas travaillé à déterminer le lieu de liaison des oléfines sur le ruthénium. Nous avons plutôt tenté d'expliquer le profil d'énantiosélectivité particulier du catalyseur **1.56** en fonction des différentes tailles de cycles formés.

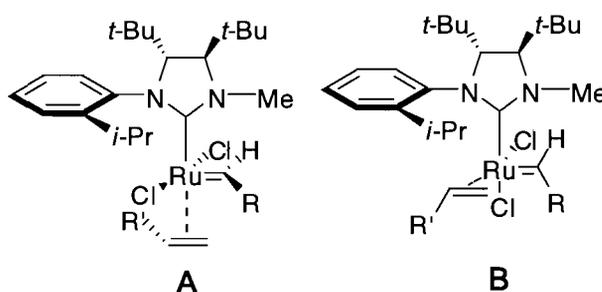


Figure 3.2 – Modes de liaison des oléfines au ruthénium lors d'une réaction de métathèse.

Il est certain qu'à première vue, la partie chirale du ligand dans le catalyseur **1.56** se retrouve éloignée du centre de la réaction : le carbène. Le fait que des énantiosélectivités très élevées soient observées dans certains cas s'explique par l'effet « moulin à vent » décrit par Chen⁶⁴. Cet effet consiste au déplacement, autour du ruthénium, du ligand carbène au cours d'une séquence de [2+2] et de rétro [2+2] (Figure 3.3). Prenons par exemple la ARCM du triène **1.42**. Évidemment, il y a au début dissociation du ligand phosphine et liaison d'une oléfine en solution donnant l'intermédiaire B. Il y a par la suite une première série de [2+2] et de rétro [2+2], donnant l'intermédiaire D. Nous remarquons que, au cours de ces [2+2] et rétro [2+2], il y a inversion du côté du carbène. En effet, il était en premier lieu *syn* au groupement

(64) Bornand, M.; Chen, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7909.

méthyle du NHC et il est maintenant, à l'intermédiaire D, *syn* au groupement aryle. Le substrat se retrouve alors sous l'influence de la chiralité du NHC. Il y a alors une seconde série de [2+2] et de rétro [2+2], formant ainsi l'hétérocycle **1.43** et redonnant l'intermédiaire A. Encore une fois, le carbène change de côté durant ces deux étapes et se retrouve à nouveau *syn* au groupement méthyle du NHC. Bien que cet effet se produise dans toutes les réactions de métathèse catalysée par le ruthénium, il demeure peu connu, puisqu'il n'a généralement aucune influence sur le déroulement de la réaction. Seulement, dans notre cas, les deux côtés du ligand NHC sont différents, d'où l'importance primordiale de l'effet « moulin à vent » dans notre système catalytique.

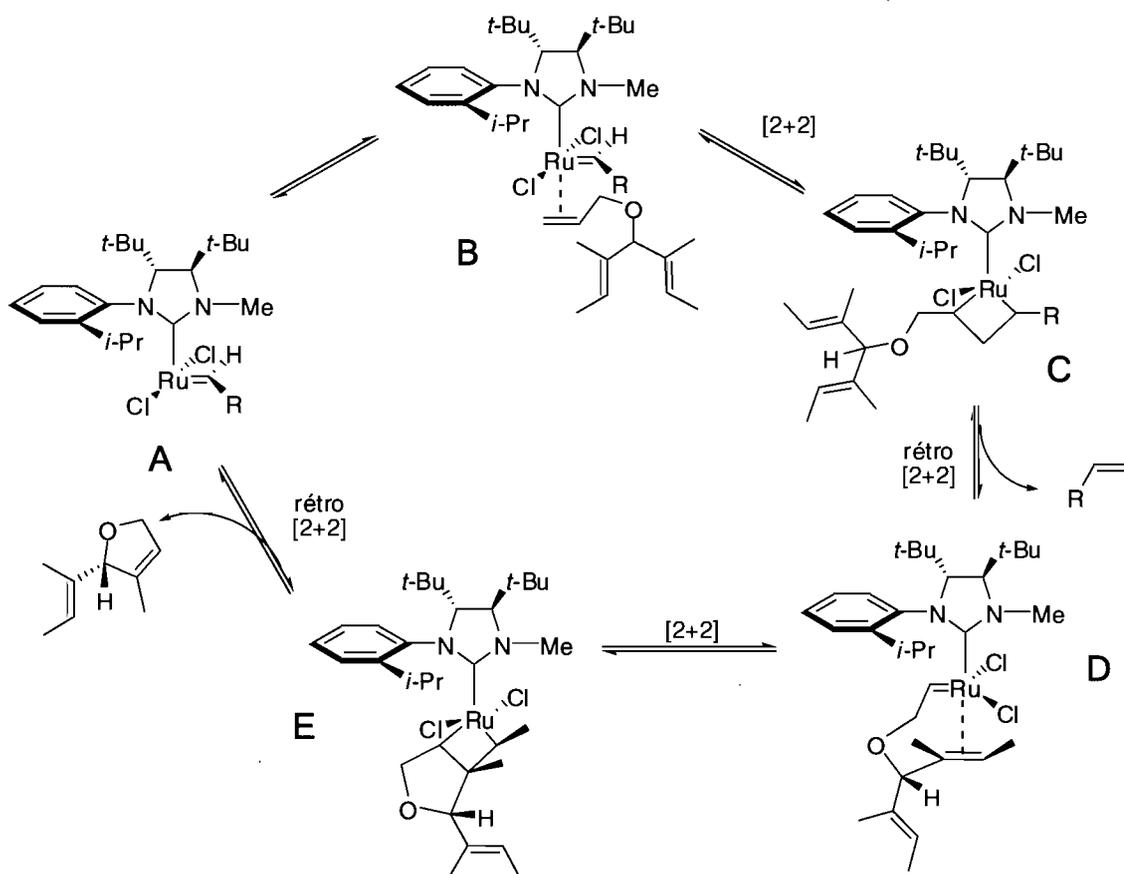


Figure 3.3 – Premier modèle d'énantioinduction en ARCM du catalyseur **1.56**.

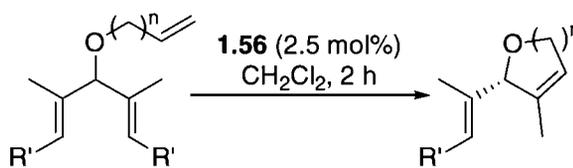
Ainsi, l'effet « moulin à vent » permet d'expliquer pourquoi, malgré le fait que la chiralité du ligand se retrouve éloignée du carbone dans le pré-catalyseur, des énantiosélectivités élevées sont obtenues lors de la désymétrisation de certains triènes *mésos*. Toutefois, rien ne nous permet d'expliquer le fait que le catalyseur **1.56** ne soit pas très sélectif pour la préparation de cycle à 6 chaînons.

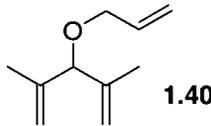
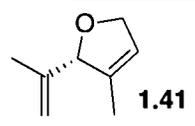
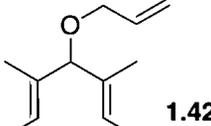
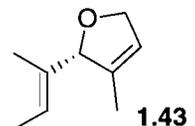
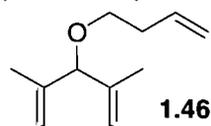
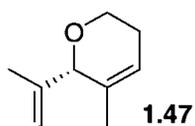
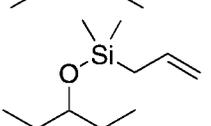
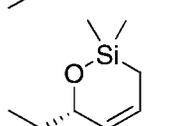
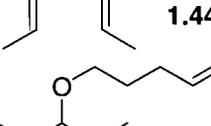
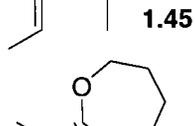
À ce point, au lieu d'optimiser au hasard la structure du ligand NHC pour obtenir de meilleurs énantiosélectivités, nous avons préféré tenter d'obtenir plus d'informations sur le système, de sorte à pouvoir designer de façon rationnelle un nouveau catalyseur qui serait optimal pour la réaction de désymétrisation de triènes *mésos*.

3.1.3 Effet de la température sur la désymétrisation de triènes *mésos*

Puisque la majorité des conversions, pour les cycles à 5, 6 et 7 chaînons, étaient complètes après 2 h à 40 °C, nous pensions pouvoir diminuer la température afin d'augmenter les énantiosélectivités, et ce, sans diminuer la conversion. Nous avons donc soumis les triènes **1.40**, **1.42**, **1.44**, **1.46** et **1.48** aux mêmes conditions réactionnelles que celles décrites au Tableau 3.1, mais en diminuant la température à 0 °C (Tableau 3.2).

Tableau 3.2 – Désymétrisation de triènes *mésos* à 0 °C.



Substrats	Produits	T = 40 °C (conv./ ee) (%)	T = 0 °C (conv./ ee) (%)
 1.40	 1.41	>98 / 33	45 / 30
 1.42	 1.43	>98 / 82	>98 / 87
 1.46	 1.47	>98 / 28	36 / 21
 1.44	 1.45	>98 / 5	43 / 3
 1.48	 1.49	>98 ^a / 60	3 ^a / n. d.

CH₂Cl₂ (0.055 M en triène), 40 °C, 2 h ^a 2,5 mol% de catalyseur. ^b Catalyseur ajouté en 2 portions : 1/2 à t = 0 h et 1/2 à t = 1 h. Conversions déterminé par RMN ¹H, ee% déterminé par CPG chiral. n. d. = non déterminé.

De façon générale, nous pouvons conclure que la température n'a pas d'impact important sur l'énantiosélectivité de la réaction. En effet, les excès énantiomériques ne varient que très peu entre 0 °C et 40 °C. Par contre, sur le plan de la réactivité, l'effet est assez important. À l'exception du triène **1.42**, avec lequel il y a conversion complète en deux heures, les conversions sont beaucoup plus basses à 0 °C qu'elles ne l'étaient à 40 °C. Pour le triène **1.48**, la conversion est tellement basse qu'il n'a pas été possible de déterminer l'excès énantiomérique du cycle **1.49**. Aucune expérience n'a été faite pour

voir l'effet de température élevés sur la réaction puisqu'il serait improbable que l'énantiosélectivité de la réaction s'en trouve améliorée.

Malheureusement, modifier la température ne nous donne aucun indice supplémentaire quant au mécanisme d'énantioinduction. Cela ne nous permet également pas d'expliquer les énantiosélectivités variables selon les tailles des cycles formés. Nous avons donc poursuivi nos études en utilisant différents additifs dans le but d'augmenter les énantiosélectivités de la réaction et d'approfondir nos connaissances sur ce type de système, de sorte à pouvoir modifier la structure du NHC de façon rationnelle.

3.1.4 Utilisation d'additifs dans la désymétrisation de triènes *mésos*

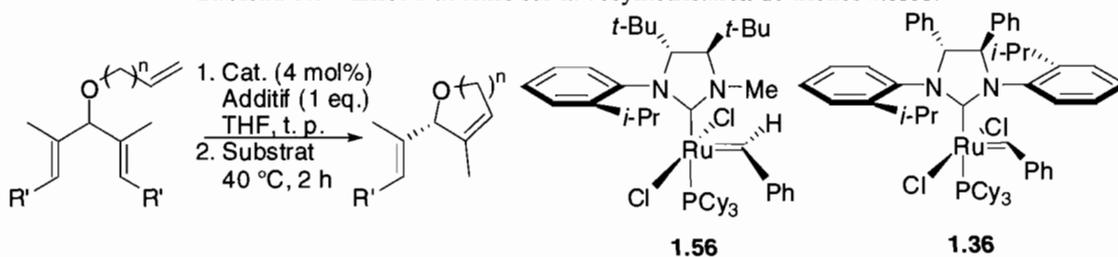
Le système catalytique développé dans le groupe de Grubbs n'est pas particulièrement efficace en terme d'énantiosélectivité dans tous les cas. Par contre, ils ont développé un protocole pour échanger *in situ* les ligands chlorures sur le ruthénium par des ligands bromures et iodures⁴¹. Ce changement a pour effet de rendre le catalyseur plus sélectif puisque, avec des ligands halogènes plus volumineux, la réaction est plus lente et la taille du site de coordination sur le ruthénium est plus petite. Nous avons donc appliqué le protocole de Grubbs dans les désymétrisations de triènes *mésos* avec le catalyseur **1.56**, en espérant augmenter les énantiosélectivités obtenues précédemment.

La façon d'obtenir les versions dibromées et diiodées des catalyseurs de métathèse est expérimentalement très simple. Il suffit de mélanger le catalyseur, dans le THF, avec un large excès (25 équivalents) d'halogénure de sodium et d'agiter le

mélange pendant une heure. Par la suite, le substrat est ajouté et la solution est chauffée à 40 °C pour une durée de deux heures. Puisque les catalyseurs ainsi obtenus sont moins réactifs, la quantité de catalyseur est augmentée à 4 mol% pour compenser. Les résultats obtenus pour différents substrats avec notre catalyseur et celui de Grubbs sont résumés au Tableau 3.3.

Pour le triène **1.40**, il est possible de voir qu'avec le catalyseur **1.56**, les énantiosélectivités passent de 33 % sans additif à 35 % avec NaBr et à 42 % avec NaI. Il y a donc une légère amélioration des énantiosélectivités lorsque la taille des ligands halogènes est augmentée. La même tendance est observée avec le catalyseur **1.36**. Nous voyons également la diminution en réactivité des espèces diiodés par rapport aux espèces dichlorés. En effet, avec le catalyseur **1.36**, la conversion n'est que de 20 % lorsque l'iodure de sodium est employé comme additif alors qu'elle est complète sans additif.

Pour le cycle à 6 chaînons **1.47**, nous observons la même tendance que précédemment sur le plan de l'énantiosélectivité de la réaction avec le catalyseur **1.56**. Les excès énantiomériques passent en effet de 26 % sans additif à 34 % avec NaBr et à 42 % avec NaI. Toutefois, cette augmentation n'est pas suffisamment importante pour rendre le catalyseur **1.56** synthétiquement intéressant pour la formation de cycle à 6 chaînons. Nous constatons également une diminution de la réactivité, puisqu'avec l'iodure de sodium, la conversion n'est que de 41 % après 2 h. Avec le catalyseur **1.36**, les conversions sont complètes et les énantiosélectivités sont de 76 % sans additif et de 90 % lorsque de l'iodure de sodium est ajouté.

Tableau 3.3 – Effet d'additifs sur la désymétrisation de triènes *mésos*.

entrée	Produits	Catalyseur ^a	Conversion (%)	ee (%)
1		1.56	>98	33
2		1.56 + NaBr	41	35
3		1.56 + NaI	>98	42
4		1.36	>98	23
5		1.36 + NaI	20	39
6		1.56	>98	82
7		1.56 + NaBr	>98	68
8		1.56 + NaI	>98	48
9		1.36	>98	35
10		1.36 + LiBr	90	69
11		1.36 + NaI	>98	90
12		1.56	>98	26
13		1.56 + NaBr	>98	34
14		1.56 + NaI	41	42
15		1.36	>98	76
16		1.36 + NaI	>98	90
17		1.56	>98 ^b	60
18		1.56 + NaBr	93	64
19		1.56 + NaI	a. r.	a. r.
20		1.36	n. d.	n. d.
21		1.36 + NaI	5	85

CH₂Cl₂ (0.055 M en triène), 40 °C, 2 h ^a sans additifs : 2,5 mol% du catalyseur **1.56**, 2 mol% du catalyseur **1.36** dans le CH₂Cl₂ à 40 °C pour 2 h. Avec additifs : 4 mol% de catalyseur, 1 éq. de NaI, THF, 40 °C. ^b Catalyseur ajouté en 2 portions : 1/2 à t = 0 h et 1/2 à t = 1 h. Conversions déterminé par RMN ¹H, ee% déterminé par CPG chiral. n. d. = non déterminé, a.r. = aucune réaction

Encore une fois, la même tendance est observée lorsque des additifs sont utilisés pour la formation du cycle à 7 chaînons **1.49**. Avec le catalyseur **1.56**, sans additif, une conversion complète et un excès énantiomérique de 60 % sont obtenus en 2 h. En ajoutant du bromure de sodium, l'excès énantiomérique monte à 64 % tandis que la conversion est réduite à 93 %. En utilisant l'iodure de sodium comme additif, aucune

conversion n'est observée en 2 h. Lorsque le catalyseur **1.36** est utilisé avec de l'iodure de sodium, l'hétérocycle **1.49** est obtenu avec une conversion de 5 % et un excès énantiomérique de 85 %.

Par contre, lorsque nous utilisons des additifs avec le catalyseur **1.56** pour former l'hétérocycle **1.43**, les énantiosélectivités ne sont pas augmentées. Bien que les conversions demeurent complètes, les excès énantiomériques passent de 82 % sans additif à 68 % avec NaBr et à 48 % avec NaI. Avec le catalyseur **1.36**, la tendance habituelle est toujours observée, c'est-à-dire que sans additif, un *ee* de 36 % est obtenu alors qu'avec du bromure de lithium, le *ee* est de 69 % et qu'avec de l'iodure de sodium, l'énantiosélectivité augmente à 90 %.

L'inversion de la tendance habituelle lorsque le catalyseur **1.56** est utilisé avec des additifs est très intrigante. En fait, c'est à ce jour le seul cas où l'énantiosélectivité d'une métathèse asymétrique est réduite par l'utilisation d'halogénure de sodium. À ce moment, il nous était impossible d'expliquer ce résultat surprenant. Toutefois, cette information pourra éventuellement nous aider à trouver un mécanisme expliquant le profil de sélectivité du catalyseur **1.56**.

Quoi qu'il en soit, l'utilisation d'additifs ne semble pas être idéale avec notre catalyseur **1.56**, et ce, pour deux raisons. Premièrement, la réactivité du catalyseur est réduite, ce qui signifie que pour certaines réactions plus ardues, comme la formation du cycle à 7 chaînons **1.49**, les conversions ne sont plus complètes. Deuxièmement, il semble que les règles établies avec les catalyseurs portant des NHC C_2 -symétriques et monodentates ne s'appliquent pas intégralement aux catalyseurs portants des NHC C_1 -

symétriques et monodentates. En effet, pour le substrat **1.42**, une diminution des énantiosélectivités est observée lors de l'utilisation d'additifs.

Nous avons aussi tenté de faire des désymétrisations de triènes *mésos* en employant d'autres additifs que des sels d'halogénures. Le but premier de ces additifs n'est pas d'augmenter la sélectivité de la réaction de métathèse asymétrique, mais bien d'augmenter la réactivité des catalyseurs. En effet, le groupe de Fogg a démontré que l'utilisation du catalyseur **3.2**, où les ligands chlorures ont été substitués par des groupements pentafluorophénols, possédait une réactivité augmentée (Figure 3.4)⁶⁵. Toutefois, la synthèse développée par le groupe de Fogg est peu intéressante, puisqu'elle demande la synthèse et la purification des catalyseurs **3.1** et **3.2**, deux espèces organométalliques instables à l'air. De plus, la synthèse du catalyseur **3.2** nécessite l'utilisation d'un sel de thallium, un métal excessivement toxique. Nous étions donc intéressés à savoir si nous pouvions aisément former une version chirale du catalyseur de Fogg *in situ* à partir du catalyseur **1.56**.

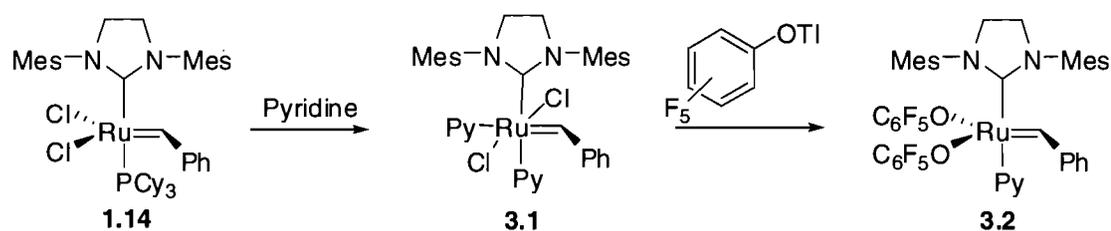


Figure 3.4 – Préparation générale des catalyseurs de Fogg.

Ainsi, nous avons utilisé deux conditions réactionnelles distinctes où des additifs différents étaient employés (Schéma 3.1). L'un des additifs employés se rapprochait grandement des conditions standards utilisées précédemment, puisque le sel de

(65) (a) Conrad, J. C.; Amoroso, D.; Czechura, P.; Yap, G. P. A.; Fogg, D. E. *Organometallics* **2003**, *22*, 3634. (b) Conrad, J. C.; Parnas, H. H.; Snelgrove, J. L.; Fogg, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11883. (c) Monfette, S.; Fogg, D. E. *Organometallics* **2006**, *25*, 1940.

potassium du pentafluorophénol était utilisé. L'autre système utilisait le pentafluorophénol et une base, le carbonate d'argent. L'argent a alors été choisi comme contre-ion en croyant qu'il pourrait agir comme abstracteur d'ion chlorure et ainsi faciliter la formation du catalyseur de Fogg. Comme pour toutes les autres réactions où des additifs étaient employés, les additifs et le catalyseur **1.56** ont été agités dans le THF pendant une heure, après quoi le triène, dans ce cas **1.42**, était ajouté. Malheureusement, aucune réaction n'a été observée dans les deux cas. Bien qu'il soit possible que le catalyseur formé soit très peu actif en métathèse, il est plus probable qu'il se décompose rapidement en solution. Cette seconde hypothèse est plus plausible, d'autant plus que, après avoir mélangé les additifs et le catalyseur dans le THF, la solution passe graduellement du brun pâle au noir foncé. Le noir est une couleur qui caractérise plusieurs produits de décomposition de complexes organiques de ruthénium.

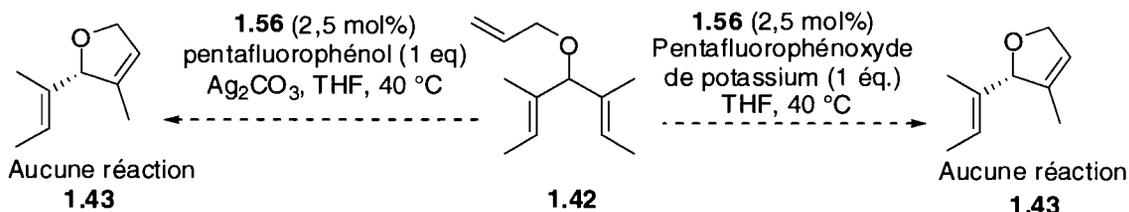


Schéma 3.1 – Utilisation de pentafluorophénol comme additif en ARCM.

3.2 Réactivité des catalyseurs de métathèse asymétrique

La réactivité est sans contredit l'aspect le plus fondamental de la catalyse. Beaucoup de travail a été fait dans le but de préparer des catalyseurs hautement réactifs au cours des 40 dernières années. Depuis l'avènement des NHC en catalyse, beaucoup d'efforts ont été mis pour modifier ce type de ligand dans le but d'obtenir des catalyseurs encore plus actifs^{25,26}. Nous croyons que réduire l'encombrement stérique autour du ruthénium permettrait d'obtenir un catalyseur de métathèse asymétrique plus

réactif que ceux de Grubbs. Ainsi, la réactivité du catalyseur **1.56** en RCM a été évaluée. Bien que la réactivité du catalyseur soit intéressante en soi, nous gardons espoir que ces expériences pourraient nous donner plus d'indices sur le mécanisme d'énantioinduction de ces catalyseurs, qui n'est toujours pas bien compris à ce moment.

3.2.1 Évaluation de la réactivité du catalyseur 1.56 en RCM

Bien que la réactivité des catalyseurs de métathèse puisse être évaluée de plusieurs façons, nous avons décidé d'utiliser une procédure de Grubbs décrite dans un article ayant justement pour objectif de standardiser la façon dont la réactivité des catalyseurs de métathèse devrait être évaluée⁶⁶. Ainsi, différentes désymétrisations de triènes *mésos* ont été effectuées dans un tube RMN avec le catalyseur **1.56** et, à des fins comparatives, avec le catalyseur **1.36**. Des spectres ont continuellement été enregistrés à des intervalles de temps connus, permettant ainsi de faire un graphique de la conversion du triène de départ en hétérocycle en fonction du temps. Trois substrats ont été utilisés dans ces réactions, soit les triènes **1.42**, les triènes **1.48** et le diéthylallyl malonate **1.12**. Ce dernier est un substrat classique très utilisé dans l'évaluation de la réactivité de catalyseur en RCM⁴. Les 6 réactions ont été faites à 30 °C en utilisant 1 mol% de catalyseur avec une concentration de 0.1 M dans le dichlorométhane deutéré. Les résultats obtenus sont comptabilisés au Schéma3.2

(66) Ritter, T.; Hejl, A.; Wenzel, A. G.; Funk, T. W.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2006**, *25*, 5740.

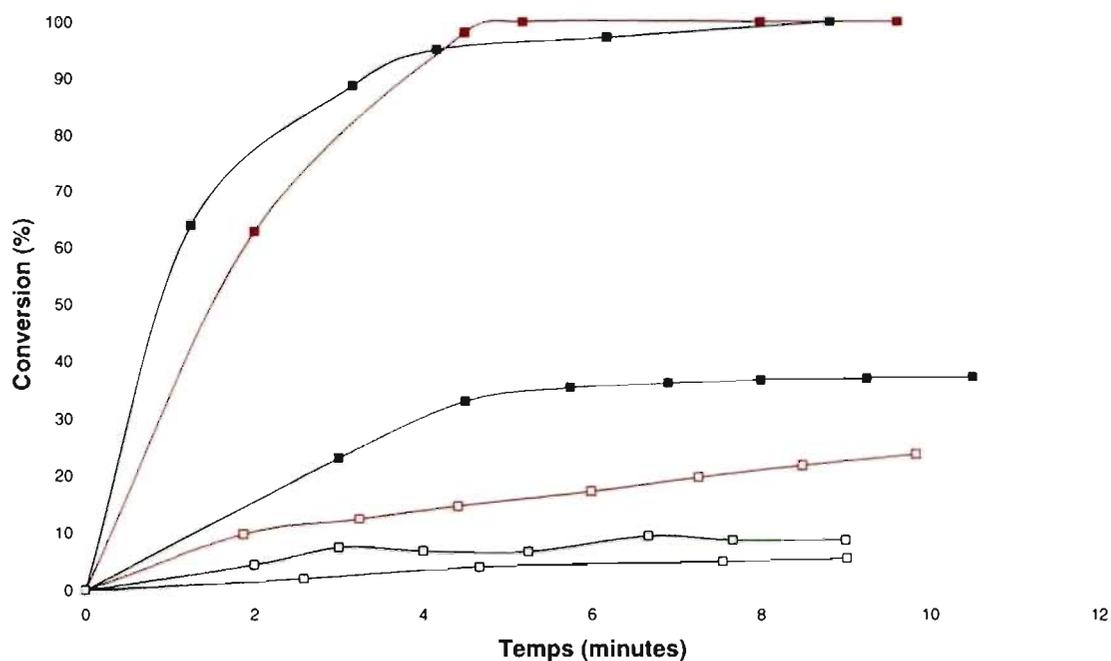
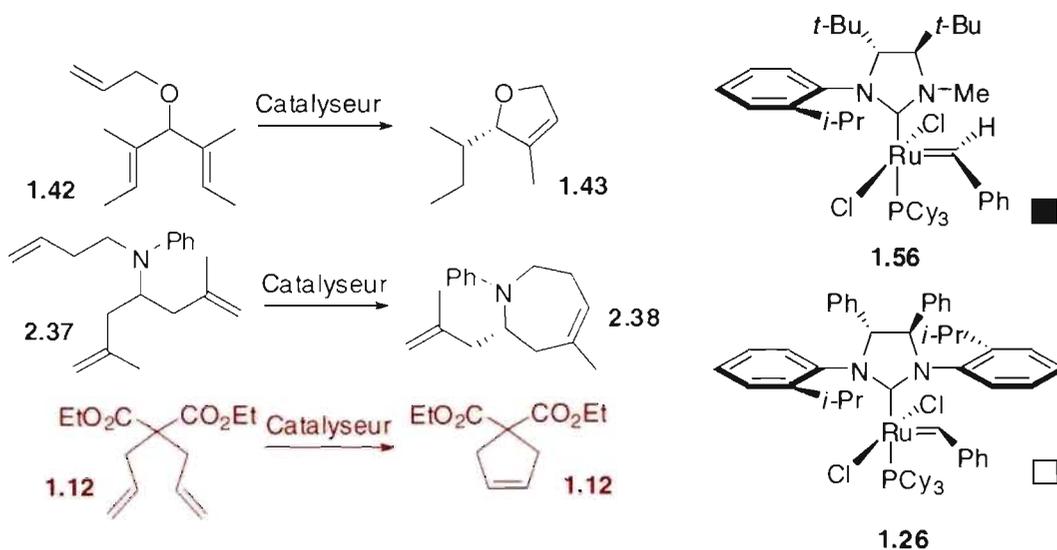


Schéma 3.2 – Conversion en fonction du temps pour la RCM de **1.12** (rouge), de **1.42** (bleu) et de **2.37** (vert) avec les catalyseurs **1.56** (carrés pleins) et **1.36** (carrés vides).

La différence de réactivité entre le catalyseur **1.36**, qui porte un NHC C_2 -symétrique, et le catalyseur **1.56**, qui porte un NHC C_1 -symétrique, est importante. Que ce soit pour la RCM de **1.42** (bleu), de **1.12** (rouge), ou encore de **2.37** (vert), le

catalyseur **1.56** effectue la réaction à un rythme beaucoup plus élevé que **1.36**. En fait, dans ces conditions, **1.56** est environ 18 fois plus réactif que **1.36**. Cela est surprenant puisque, dans les systèmes achiraux mentionnés à la section 1.3.1, le catalyseur **1.55**, où le mésityle du NHC *anti* au carbène sur le catalyseur de Grubbs de type II a été remplacé par un groupement méthyle, possède une réactivité très similaire au catalyseur de Grubbs de type II (Figure 3.5) ⁴⁶.

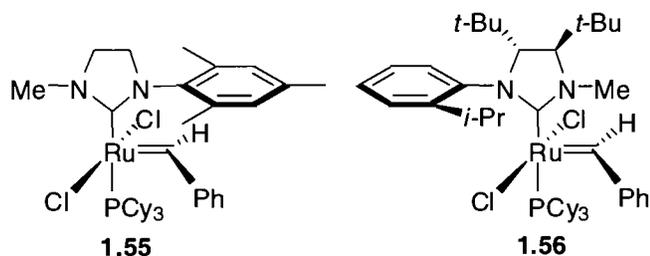


Figure 3.5 – Catalyseurs de métathèse portant un NHC monodentate et C_1 -symétrique.

Cela s'explique, selon nous, par le fait que la première réaction de métathèse au cours de laquelle le catalyseur se lie à la molécule s'effectue beaucoup plus rapidement avec le catalyseur **1.56** qu'avec le catalyseur **1.36** (Figure 3.6). Il faut se rappeler que la conformation du NHC du catalyseur **1.56** est particulière, puisque le petit groupement méthyle du ligand se retrouve *syn* au carbène. Ainsi, à la Figure 3.6, nous pouvons voir que pour le catalyseur **1.56** (gauche), le carbène est beaucoup plus accessible et qu'il est facile de faire une métathèse croisée avec une oléfine en solution. À l'opposé, pour le catalyseur **1.56** (droite), le carbène est bloqué par le groupement aryle et il est beaucoup moins accessible pour faire une métathèse croisée. Cette hypothèse sera vérifiée lorsque les catalyseurs **2.11** et **2.20** seront employés en ARCM.

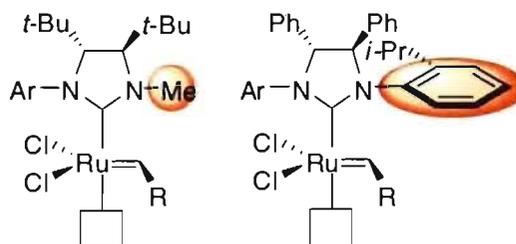


Figure 3.6 – Forme active en métathèse des catalyseurs **1.56** (gauche) et **1.36** (droite).

3.2.2 Utilisation de versions plus réactives du catalyseur **1.56** en ARCM

Les catalyseurs **2.11** et **2.20** ont été préparés avec le but premier de permettre la préparation de l'hétérocycle à 8 chaînons **1.51**. Toutefois, il semblait y avoir un problème avec leur utilisation en ARCM. Tel que décrit à la section 2.1.6, les deux conformations du NHC autour du métal sont observées pour ces catalyseurs. En effet, pour le catalyseur **2.11**, nous voyons que le conformère où le carbène est *syn* au groupement méthyle du NHC et celui où il est *anti* à ce méthyle sont tous deux présents dans un ratio de 7,8 : 1 en faveur du conformère désiré où le méthyle est *syn* au carbène. Pour le catalyseur **2.20**, le ratio *syn* : *anti* est 3,8 : 1 favorise également le conformère où le méthyle est *syn* au carbène. Cela signifie donc que, lors de désymétrisation de triènes *mésos*, une quantité importante du catalyseur de départ formerait un produit racémique. Cela peut être prédit par le mécanisme expliqué à la section 3.1.2. Malgré tout, avec les catalyseurs **2.11** et **2.20**, deux réactions ont été effectuées (Schéma 3.3). Afin de voir l'impacte de la présence de deux conformères du NHC sur l'énantioinduction, la désymétrisation du triène **1.42** a été effectuée. Également, la formation de l'hétérocycle à 8 chaînons **1.51** a été tentée. Il est en effet possible que, avec des versions vraisemblablement plus réactives du catalyseur **1.56**, le produit **1.51** serait obtenu avec de bons rendements.

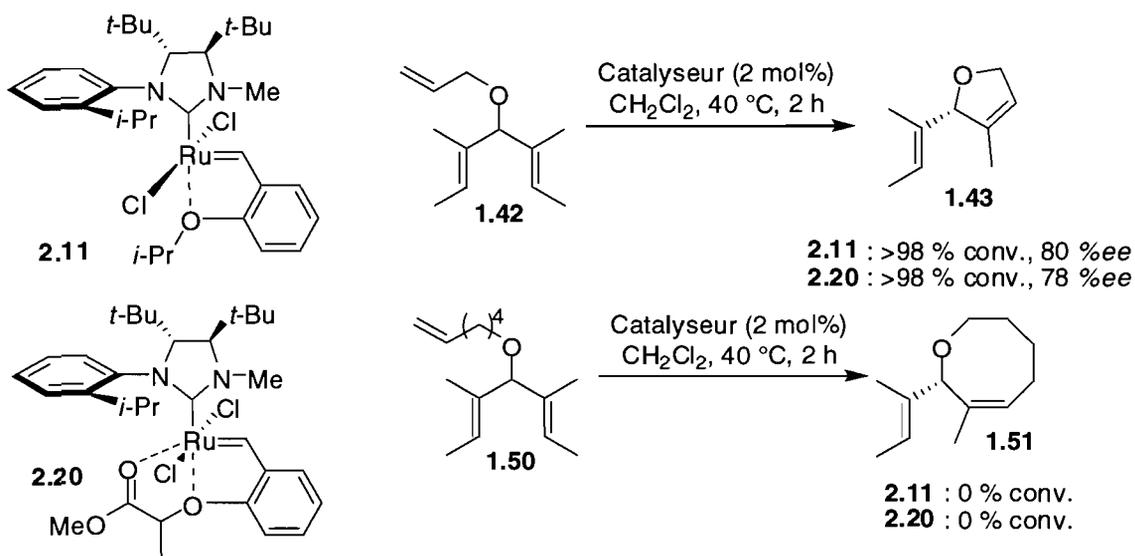


Schéma 3.3 – Utilisation des catalyseurs **2.11** et **2.20** en désymétrisation de triènes *mésos*.

Malheureusement, aucun de ces deux catalyseurs n'a permis d'obtenir l'hétérocycle à 8 chaînons **1.51**. Toutefois, ces deux systèmes nous permettront tout de même d'apprendre beaucoup de choses sur le mécanisme de la réaction. En effet, ce qui est remarquable est que, malgré le fait que deux conformères du NHC soient présents en solution pour les catalyseurs **2.11** et **2.20**, la pureté optique du produit **1.43** est sensiblement la même, qu'elle soit obtenue avec le catalyseur **1.56**, **2.11** ou **2.20**.

Cela semble corroborer l'hypothèse émise à la section 3.2.1 selon laquelle l'encombrement stérique à proximité du carbène causé par un ligand carbène *N*-hétérocyclique ait une grande influence sur la réactivité du catalyseur. En effet, nous pouvons supposer que le conformère où le *N*-méthyle du NHC est *syn* au carbène est beaucoup plus réactif que l'autre conformère, où le *N*-méthyle est *anti* au carbène. Cela se traduit par une très faible perte d'énantiosélectivité pour la formation du cycle **1.43** avec les catalyseurs **2.11** et **2.20**.

Ainsi, bien que les catalyseurs **2.11** et **2.20** n'aient pu former l'hétérocycle **1.51** dans de bons rendements, ils nous ont tout de même permis d'apprendre des choses intéressantes sur notre système catalytique. Effectivement, les ARCM faites avec ces deux catalyseurs prouvent qu'un catalyseur ayant un petit groupement sur l'azote du NHC *syn* au carbène est plus réactif qu'un catalyseur possédant un plus gros groupement en RCM. Également, l'expérience nOe du catalyseur **2.11**, lorsque mis en lien avec tous les résultats expérimentaux obtenus avec le catalyseur **1.56**, nous permet d'émettre une hypothèse plausible expliquant le profil d'énantiosélectivité de ce catalyseur.

3.2.3 Expérience nOe avec les catalyseurs **2.11** et **2.20**

Tel que décrit à la section précédente, les catalyseurs **2.11** et **2.20** nous ont permis de prouver l'hypothèse émise à la section 3.2.1 expliquant la différence de réactivité entre les catalyseurs **1.36** et **1.56** en RCM. Également, l'expérience nOe de ces catalyseurs nous a permis de voir un facteur important qui pourrait bien expliquer les faibles énantiosélectivités obtenues lors de la ARCM de certains triènes *mésos*.

Comme dit précédemment à la section 2.1.6, l'expérience nOe faite avec le catalyseur **2.11** donne des résultats imprévus. En suivant la procédure utilisée pour déterminer la structure en solution du catalyseur **2.11**, nous avons mené une expérience nOe avec ce catalyseur dans laquelle le signal majeur de carbène, attribué au conformère où le *N*-méthyle du NHC est *syn* au carbène en vertu de son déplacement chimique, est irradié. En temps normal, nous aurions dû avoir vu seulement la réponse du signal correspondant au *N*-méthyle du NHC dans le spectre nOe. Par contre, nous avons

également pu voir l'autre signal de carbone ainsi que le proton en *ortho* de l'azote sur le groupement *N*-aryle du NHC (Figure 3.7).

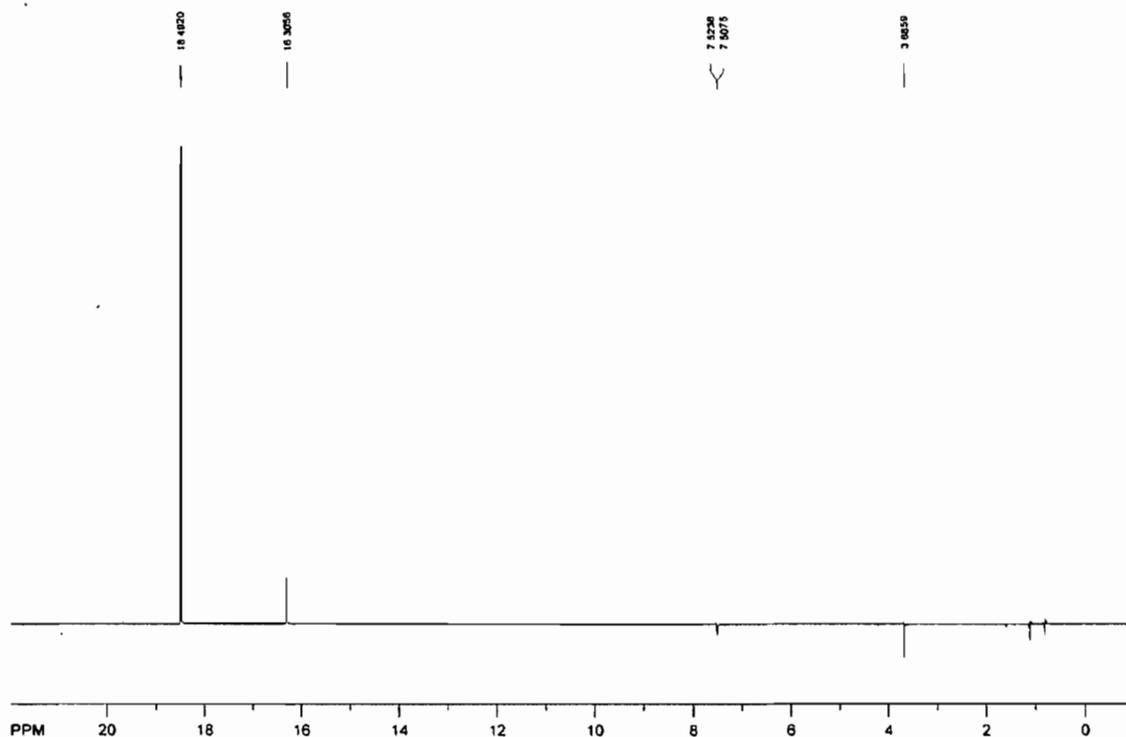


Figure 3.7 – Expérience nOe démontrant la rotation à 25 °C autour du lien Ru-NHC dans le catalyseur **2.11**.

Tel que nous pouvons le voir à la Figure 3.7, en irradiant le signal de carbone à 18,49 ppm, une réponse dans le spectre nOe est observée pour le signal à 3,69 ppm, correspondant un *N*-méthyle du NHC. Aussi, une réponse est observée pour des signaux correspondants à l'autre conformère du NHC, puisque les signaux de carbone à 16,30 ppm et un signal du *N*-aryle à 7,51 ppm sont observés. Cela s'explique par le fait que, à l'échelle du temps des RMN, le ligand NHC tourne autour du lien NHC-ruthénium, menant à un équilibre entre les deux conformations les plus stables du ligand NHC.

En effet, le signal à 18,49 ppm est irradié et transfère de son énergie, par proximité, au groupement méthyle du NHC. Par la suite, alors que le proton du carbone

est encore chargé d'énergie, il y a rotation du ligand NHC, faisant apparaître le signal de l'autre conformère à 16,30 ppm. Le proton du carbène est alors *syn* au groupement *N*-aryle du NHC et est toujours chargé d'énergie. Il y a donc interaction avec un proton du groupement *N*-aryle du NHC se trouvant à proximité, d'où le doublet à 7,51 ppm sur le spectre nOe. Ce raisonnement est illustré à la Figure 3.8. Il est à noter que le même effet est observé lorsque l'expérience nOe est menée avec le catalyseur **2.20**.

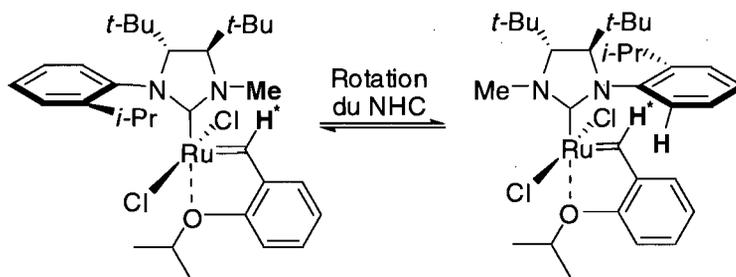


Figure 3.8 – Explication des résultats obtenus lors de l'expérience nOe avec le catalyseur **2.11**. Les interactions nOe entre les différents protons sont colorées en bleu.

3.3 Mécanisme général des réactions d'ARCM avec le catalyseur **1.56**

C'est en utilisant toutes les informations acquises jusqu'à présent que nous pouvons à présent émettre une hypothèse plausible permettant d'expliquer tous les résultats obtenus avec le catalyseur **1.56**. Ainsi, le fait que nous obtenions de bonnes énantiosélectivités dans la désymétrisation du triène *méso* **1.42** s'explique par l'effet « moulin à vent » décrit à la section 3.1.2. Toutefois, cela ne permettait pas d'expliquer la raison pour laquelle le catalyseur **1.56** était si peu sélectif pour la formation de cycle à 6 chaînons.

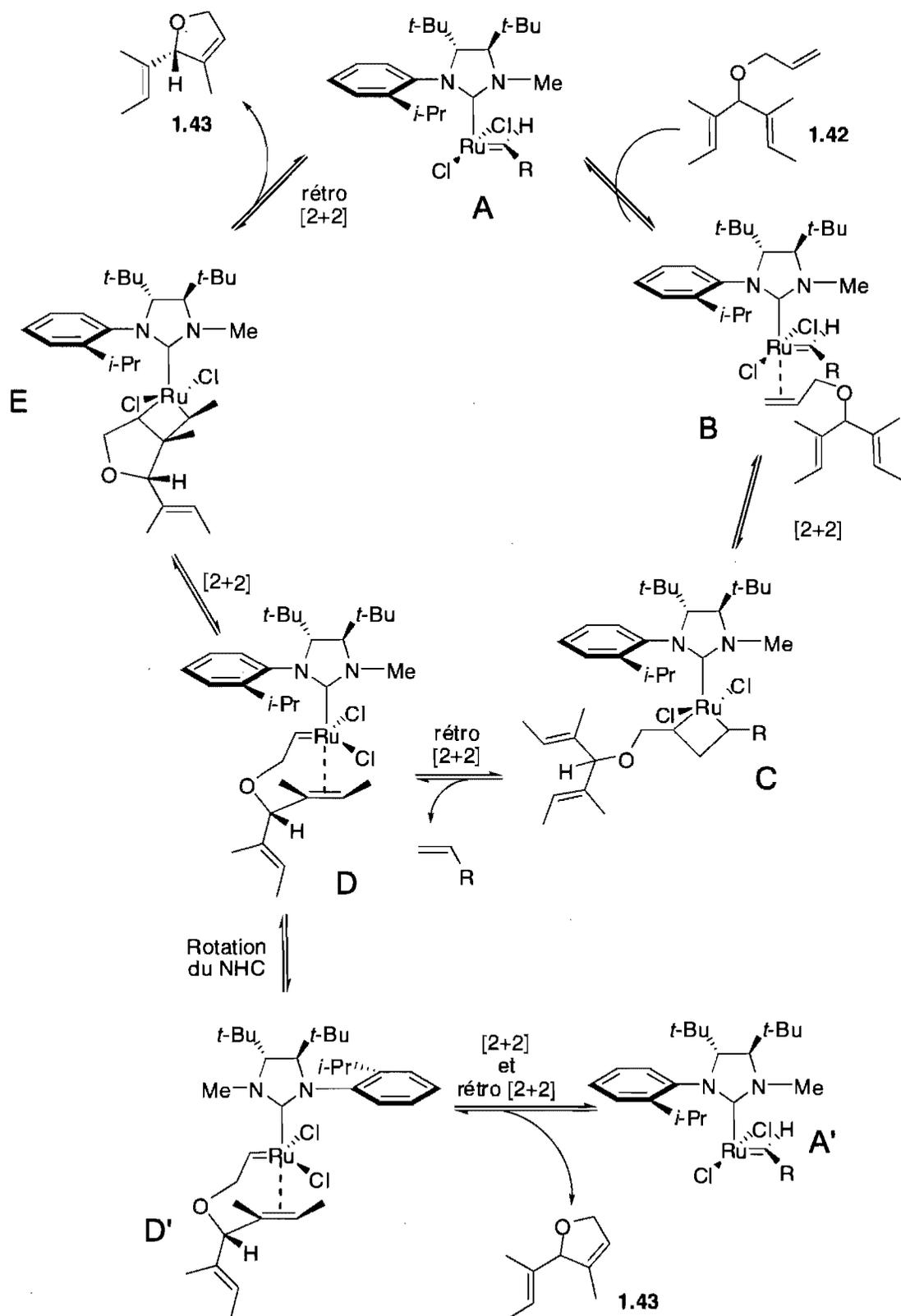


Figure 3.9 – Mécanisme réactionnel expliquant le profil de sélectivité du catalyseur **1.56** en ARCM.

Grâce aux expériences nOe menées avec les catalyseurs **2.11** et **2.20**, nous avons pu observer que la rotation du ligand NHC est relativement rapide. La rotation du ligand peut avoir un effet désastreux sur l'énantiosélectivité de la réaction, sauf si la réaction de fermeture de cycle se déroule plus rapidement que cette rotation. Cela est le cas pour la formation de cycle à 5 chaînons, qui est très rapide telle qu'illustrée au Schéma3.2. Ainsi, l'énantiosélectivité obtenue pour la formation de l'hétérocycle **1.42** n'est pas affectée par la rotation du NHC, d'où l'énantiosélectivité élevée. Cette augmentation d'énantiosélectivité, par rapport à celle obtenue avec le catalyseur **1.36**, reflète l'effet bénéfique des groupements *tert*-butyles sur le squelette du NHC sur l'énantiosélectivité du catalyseur.

La rotation du ligand NHC permet également d'expliquer la baisse d'énantiosélectivité lors de la formation de cycle à 6 chaînons. Généralement, la formation de cycle à 6 chaînons est plus lente que la formation de cycle à 5 chaînons. Ainsi, il est possible que, à l'intermédiaire D, il y ait rotation du NHC avant fermeture du cycle (Figure 3.9). Cela mène à l'intermédiaire D', qui est thermodynamiquement favorisé par rapport à D, puisqu'il permet de minimiser les interactions stériques entre le carbène et le *N*-aryle du ligand. À partir de D', il y a [2+2] et rétro[2+2], donnant l'intermédiaire A' et produisant l'hétérocycle **1.43** avec une sélectivité très faible.

Pour ce qui est du cycle à 7 chaînons, nous ne disposons malheureusement pas des données nécessaires pour comparer les catalyseurs **1.56** et **1.36**. Toutefois, le résultat obtenu lors de la formation du cycle à 7 chaînons **1.49** avec le catalyseur **1.56** n'est pas clairement expliqué par ce mécanisme. Généralement, la formation de cycles à 7 chaînons est plus lente que la formation de cycles à 6 chaînons. Ainsi, nous nous

attendons à ce que pour la formation du cycle **1.49**, l'étape de fermeture de cycle soit plus lente que la rotation du ligand NHC. Quoiqu'il en soit, il nous est impossible d'expliquer ce résultat avec certitude pour l'instant.

Les résultats obtenus lors de l'utilisation d'additifs dans les réactions de ARCM avec le catalyseur **1.56** sont également expliqués par notre mécanisme. En effet, les cycles à 6 chaînons **1.47** et à 7 chaînons **1.49** suivaient la tendance attendue selon laquelle les *ee%* augmentent avec la taille du ligand halogénure (Section 3.1.4). Cela s'explique par le fait que dans ces deux cas, même sans additif, la rotation du NHC est plus rapide que la fermeture de cycle. Ainsi, il est possible que, avec ou sans additif, le ratio entre les rotamères D et D' ne varie pratiquement pas. Si tel est le cas, ralentir encore plus la réaction de fermeture de cycle avec des additifs permet d'obtenir plus de sélectivités, puisque la fermeture à partir de l'intermédiaire D serait plus sélective.

Pour le cycle à 5 chaînons **1.41**, il est probable que, malgré l'ajout d'additifs qui ralentit la vitesse de métathèse, la rotation du NHC soit toujours plus lente que la fermeture de cycle. Ainsi, lorsque la taille des ligands halogénures est augmentée, la réaction de fermeture se déroule un peu plus lentement et l'énantiosélectivité de la réaction s'en trouve améliorée^{42,62}.

Par contre, pour le cycle à 5 chaînons **1.43**, les oléfines sont tri-substituées et la fermeture de cycle est très certainement plus lente pour ce substrat que pour l'hétérocycle **1.41**. Ainsi, lorsque des additifs sont ajoutés pour ralentir la réaction de métathèse, la rotation du NHC pourrait devenir un processus compétitif à la fermeture de cycle. Ainsi, il y aurait fermeture de cycle à partir de l'intermédiaire D', d'où la grande perte d'énantiosélectivité lorsque des additifs sont utilisés.

Ainsi, à l'aide de plusieurs expériences de métathèses et de RMN, nous avons pu proposer un mécanisme qui explique le comportement du catalyseur **1.56** en ARCM, tant sur le plan de l'énantiosélectivité que sur celui de la réactivité. Cette hypothèse nécessite davantage d'explorations avant d'être considérée comme vraie. Toutefois, ce mécanisme permet d'expliquer la majorité des résultats obtenus avec le catalyseur **1.56**.

Chapitre 4: Travaux futurs

4.1 Travaux futurs

Au cours de ce projet de recherche, plusieurs limites ont été repoussées, tant dans les domaines de la métathèse d'oléfines que dans le design de nouveaux ligands chiraux. En effet, la synthèse du premier catalyseur de métathèse asymétrique portant un NHC C_1 -symétrique et monodentate en une étape importante puisqu'il prouve que ce type de ligand peut être efficace en catalyse asymétrique. Aussi, l'étude de la réactivité et de l'énantiosélectivité du catalyseur **1.56** nous a permis d'apprendre beaucoup de choses sur le mécanisme de la réaction de métathèse asymétrique. Par exemple, il nous a permis de mettre à l'épreuve la théorie de l'effet « moulin à vent » de Chen⁶³ et d'observer la rotation du ligand NHC à température ambiante. Ces réalisations sont importantes et permettent d'imaginer une multitude d'autres projets de recherche. Ces projets seront axés sur deux thèmes principaux : le développement de nouveaux catalyseurs chiraux de métathèse portant un NHC C_1 -symétrique et monodentate ainsi que l'utilisation de ces catalyseurs dans de nouvelles réactions asymétriques.

4.1.1 Modification du groupement *N*-aryle du ligand NHC

Grâce aux études mécanistiques décrites aux chapitres 2 et 3, il nous est maintenant plus facile d'imaginer une façon de rendre nos catalyseurs de métathèse plus efficaces en terme d'énantiosélectivité. En effet, si la rotation libre du ligand NHC autour du lien NHC-métal est un facteur important pour l'induction d'énantiosélectivité dans une réaction, il nous suffit d'imaginer une façon de bloquer cette rotation.

Dans ses travaux sur la métathèse asymétrique, Grubbs a synthétisé plusieurs catalyseurs dont les groupements *N*-aryles des NHC portaient différents groupements fonctionnels^{42,43}. Les catalyseurs **1.38** et **1.39** diffèrent de tous les autres, puisqu'ils portent des substitutions en position 5 et 5' sur les groupements aryles (Figure 4.1). Ces groupements pointent en direction du ruthénium (voir Figure 2.7). Nous pouvons donc prédire que, à cause de la présence de groupements volumineux pointant vers le métal, la rotation du ligand NHC serait restreinte due à la répulsion stérique entre ces groupements et les ligands chlorures du ruthénium. Ainsi, dans le cas du catalyseur **4.1** récemment synthétisé dans nos laboratoires⁶⁷, il est possible de prédire que la rotation du NHC sera considérablement plus lente que pour le catalyseur **1.56**. Si l'hypothèse mécanistique énoncée à la section 3.3 est exacte, le catalyseur **4.1** devrait donner une énantiosélectivité similaire au catalyseur **1.56** pour la formation du cycle à 5 chaînons **1.43**. Toutefois, le catalyseur **4.1** devrait être nettement plus sélectif pour la formation du cycle à 6 chaînons **1.45**. Également, il se pourrait que, contrairement à ce qui est obtenu avec le catalyseur **1.56**, des énantiosélectivités plus élevées soient observées lors de la formation du cycle à 5 chaînons **1.43** en présence d'additifs.

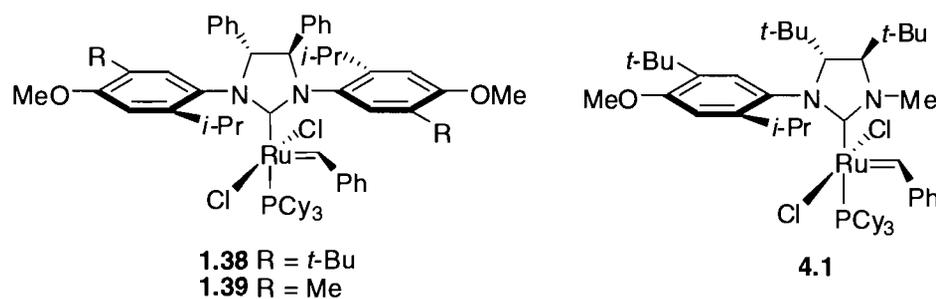
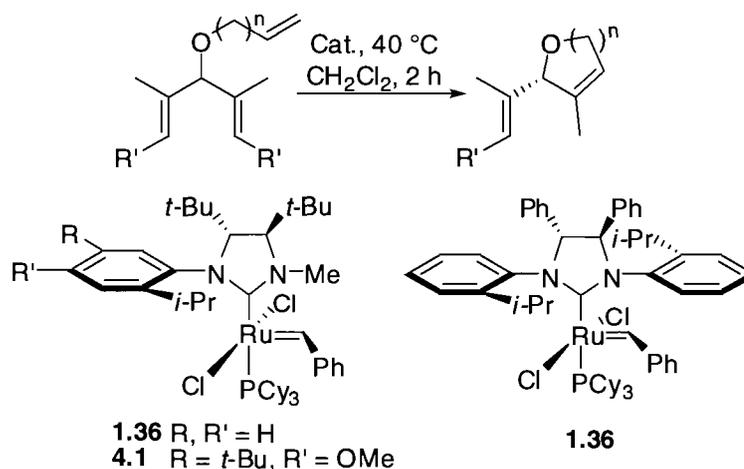


Figure 4.1 – Catalyseurs de métathèse chiraux ayant des groupements.

(67) Résultats non publiés. Ce catalyseur, ainsi que les études y étant rattachés, ont été faite par Marion Bédard dans le cadre de son stage d'été dans nos laboratoires.

Des résultats préliminaires obtenus dans notre groupe de recherche semblent confirmer l'hypothèse émise à la section 3.3 ⁶⁶. Le catalyseur **4.1** a été préparé en suivant le protocole décrit au chapitre 2 et aucune rotation du NHC n'est visible lorsque nous faisons une expérience de nOe avec ce catalyseur. Ainsi, le catalyseur **4.1** a permis d'obtenir d'excellentes énantiosélectivités lors de la désymétrisation de triènes *mésos* (Tableau 4.1). Par exemple, l'hétérocycle à 5 chaînons a été obtenu avec un *ee* de 82 % avec les catalyseurs **4.1** et **1.56** et 35 % avec le catalyseur **1.36**. Le fait que le catalyseur **4.1** soit aussi efficace que le catalyseur **1.56** pour cette réaction renforce l'hypothèse mécanistique précédemment proposée (section 3.3). Également, pour la formation des cycles **1.45** et **1.49**, le catalyseur **4.1** est de loin plus performant que les deux autres sur le plan des énantiosélectivités. En effet, le catalyseur **4.1** donne des énantiosélectivités de 94 % pour le cycle à 6 chaînons **1.45** et de 86 % pour le cycle à 7 chaînons **1.49**. Il est à noter qu'avec ce catalyseur, aucun additif n'est nécessaire pour obtenir des énantiosélectivités élevées. Ainsi, l'étude du mécanisme d'éntioinduction du catalyseur **1.56** aura mené au design rationnel du catalyseur **4.1**, un catalyseur hautement énantiosélectif et réactif pour la désymétrisation de triènes *mésos*.

Tableau 4.1 – Comparaison entre les catalyseurs **1.36**, **1.56** et **4.1** en ARCM sans additif.



Substrats	Produits	Catalyseur 1.36 ^a (conv./ ee) (%)	Catalyseur 1.56 ^b (conv./ ee) (%)	Catalyseur 4.1 ^b (conv./ ee) (%)
		>98 / 36	>98 / 82	>98 / 82
1.42	1.43			
		>98 / 83	>98 / 5	>98 / 94
1.44	1.45			
		N. D.	>98 ^c / 60	>98 ^c / 86
1.48	1.49			

Conditions : CH₂Cl₂ (0.055 M en triène), 40 °C, 2 h ^a 2 mol% de catalyseur. ^b 2,5 mol% de catalyseur. ^c Catalyseur ajouté en 2 portions : 1/2 à t = 0 h et 1/2 à t = 1 h. N. D. = non disponible.

4.1.2 Modification du groupement *N*-alkyle du ligand NHC

Bien que, selon l'hypothèse émise à la section 3.3, le groupement *N*-alkyle ne devrait pas influencer l'étape énantiosélective du cycle catalytique en ARCM, il est possible que nous ayons tort. Également, varier la taille du groupement *N*-alkyle du NHC nous permettrait de vérifier l'hypothèse selon laquelle la réactivité du catalyseur

est augmentée si l'encombrement stérique autour du carbène est diminué. Ainsi, il serait intéressant de préparer des NHC ayant différents groupements *N*-alkyle.

Également, il est possible que les catalyseurs de métathèse asymétrique portant un NHC ayant un groupement *N*-alkyle plus volumineux soient plus performants en AROM/CM ou en ACM (section 1.2.6 et 1.2.7). En effet, dans ces réactions, l'étape énantiodéterminante est la métathèse croisée entre le substrat et le catalyseur. L'ajout d'un certain encombrement stérique autour du carbène est donc souhaitable. L'utilisation de NHC ayant différents groupements *N*-alkyle permettrait de mieux comprendre le mécanisme de ces réactions.

4.2 Préparation d'hétérocycles chiraux par ARCM

Bien que les catalyseurs **1.56** et **4.1** puissent être utilisés dans un grand nombre de réactions asymétriques, 2 types de réaction semblent plus intéressants pour l'instant. Le premier type de réactions met à profit la réactivité et la sélectivité du catalyseur **1.56** pour la formation de cycle à 5 chaînons. Le but est de former un centre quaternaire chiral par ARCM (Figure 4.2). L'intérêt de ce type de réaction est bien entendu la formation d'un centre quaternaire chiral, un motif particulièrement difficile à faire en catalyse asymétrique. Les substrats de départ seraient accessibles en suivant la procédure décrite à la section 2.2.1. Ce type de métathèse est difficile à accomplir, puisque la fermeture de cycle se fait à proximité d'un centre néopentylique. Toutefois, cela ne devrait pas être un problème avec un catalyseur aussi réactif que le catalyseur **1.56**. Une autre difficulté potentielle de ce projet est la préparation des substrats de départ. Bien que la synthèse des triènes *mésos* soit bien établie, il est possible que

l'encombrement stérique causé par le centre quaternaire rend la synthèse des triènes plus difficile.

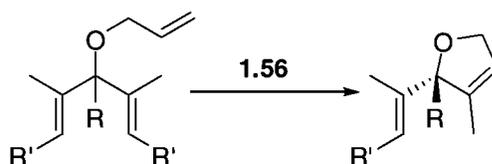


Figure 4.2 – Formation de centres quaternaires chiraux par ARCM.

Le second type de réactions asymétriques que nous voulons explorer est une métathèse ène-yne asymétrique de fermeture de cycle. La réaction de fermeture de cycle se ferait alors sur une molécule portant un groupement allyle et deux alcynes (Figure 4.3). Un attrait de ce projet est que, jusqu'à présent, aucun exemple de métathèse ène-yne chirale n'est disponible dans la littérature. Également, la complexité moléculaire de l'hétérocycle chiral obtenu est très intéressante. Nous pouvons imaginer utiliser ces hétérocycles dans des réactions de Diels-Alder, dans un couplage de Sonogashira ou encore dans une oxydation de Tamao-Flemming.

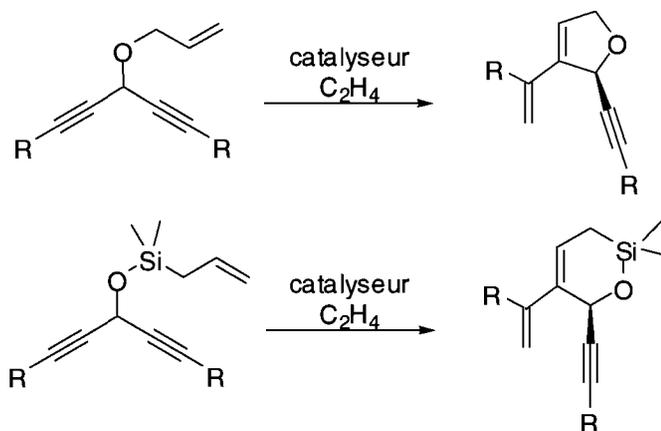


Figure 4.3 – Formation d'hétérocycles chiraux par métathèse ène-yne asymétrique.

Bien entendu, ce projet est particulièrement difficile puisque, tel que mentionné ci-haut, il n'y a aucun précédent en métathèse ène-yne chirale. Aussi, la synthèse des précurseurs peut s'avérer difficile et il est possible que ces « ène-diynes » soient

instables. Bref, le design de nouveaux carbènes *N*-hétérocycliques pour la préparation de catalyseurs chiraux ainsi que l'utilisation de ces catalyseurs dans différentes réactions de métathèse asymétrique sont deux domaines de recherches où plusieurs découvertes intéressantes restent à faire.

Chapitre 5 : Conclusion

5.1 Réussites du projet

Le projet dont il est question dans ce document n'en est qu'à ses débuts. Beaucoup de choses ont été accomplies pour la première fois. Par exemple, le catalyseur **1.56** est le premier catalyseur portant un NHC C_1 -symétrique et chiral. Le fait que ce type de ligand puisse induire efficacement une chiralité dans une réaction asymétrique est une autre chose qui n'avait jamais été démontrée.

La synthèse des ligands chiraux et des catalyseurs de métathèse asymétrique est un défi en soi. Les catalyseurs préparés ont été utilisés en métathèse asymétrique, puis leur énantiosélectivité et leur réactivité ont été évaluées. Également, plusieurs autres expériences ont été faites dans le but d'élucider le mécanisme de la réaction et d'expliquer certains résultats obtenus en ARCM.

5.1.1 Synthèse de nos catalyseurs

Un aspect particulièrement important lorsqu'il est question de catalyse asymétrique est la facilité de synthèse des catalyseurs. Nous avons pu établir une voie synthétique fiable ayant comme point de départ une amine chirale, la (*S*)-méthylbenzylamine, commercialement disponible et très abordable. La synthèse a été établie, de sorte à pouvoir modifier aisément n'importe quelle partie du ligand NHC.

5.1.2 Évaluation de l'énantiosélectivité et de la réactivité de nos catalyseurs.

Nos catalyseurs ont été évalués dans plusieurs réactions de ARCM. Les résultats obtenus avec les catalyseurs **1.56**, **2.11** et **2.20** pour la formation de différents hétérocycles chiraux sont parfois de très loin supérieurs à ceux obtenus avec les catalyseurs de métathèse asymétrique présents dans la littérature. Par contre, dans d'autres cas, les énantiosélectivités obtenues avec nos catalyseurs sont très basses. Différentes expériences ont été menées dans le but d'élucider le mécanisme de la réaction et ainsi d'expliquer les résultats obtenus en ARCM. Ces expériences semblent indiquer que la rotation du NHC, observable à température ambiante dans les espèces précatalytiques **2.11** et **2.20**, pourrait être la cause des faibles énantiosélectivités obtenus avec certains substrats. En ce moment, beaucoup d'efforts sont mis en œuvre dans notre groupe de recherche afin de synthétiser des catalyseurs dans lesquels la rotation de ce ligand est restreinte.

Également, la réactivité du catalyseur **1.56** a été évaluée en RCM. Ce catalyseur a été comparé au catalyseur **1.36** dans les mêmes conditions réactionnelles avec trois substrats différents. Dans tous les cas, le catalyseur **1.56** est nettement plus réactif que le catalyseur **1.36**. Les résultats obtenus en ARCM avec les catalyseurs **2.11** et **2.20** indiquent que cette augmentation en réactivité est directement liée à la réduction de l'encombrement stérique autour du carbène dans le précatalyseur.

Chapitre 6 : Section expérimentale

6.1 – Notes générales

Réactifs

Tous les produits chimiques ont été achetés de Sigma-Aldrich ou d'Alfa-Aeser et ont été utilisés tel quel.

Conditions de réactions anhydres

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

Chromatographie

La chromatographie flash sur gel de silice a été effectuée selon la procédure de Still⁶⁸ 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. La chromatographie sur couche mince (CCM) a été faite en utilisant les plaques commerciales de verre, plaquées de gel de silice 60 F254 ayant une épaisseur de 25 µm. La visualisation des produits actifs à l'UV sur les plaques CCM a été faite à l'aide d'une lampe UV254. Au besoin, les plaques CCM ont été révélées avec les révélateurs suivants:

- Molybdate d'ammonium cérique (CAM):⁶⁹ Préparé en dissolvant 12 g de molybdate d'ammonium et 0.5 g de molybdate d'ammonium cérique dans 235 mL d'eau et 15 mL d'acide sulfurique concentré.
- Permanganate de potassium (KMnO₄): Préparé en dissolvant 1.5 g de permanganate de potassium, 10 g 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, ¹³C 75 MHz), un Bruker AV 300 (¹H 300 MHz, ¹³C 75 MHz), un Bruker ARX 400 (¹H 400 MHz, ¹³C 101 MHz) ou un Bruker AV 400 (¹H 400 MHz, ¹³C 101 MHz). Les déplacements chimiques (δ) et les constantes

⁶⁸ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

⁶⁹ El Khadem, H.; Hanessian, S. *Anal. Chem.* **1958**, *30*, 1965.

de couplages (J) sont donnés en partie par million (ppm) et en hertz (Hz) respectivement. Les abréviations utilisés pour décrire la multiplicité des signaux dans les spectres RMN sont les suivantes :

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

Chromatographie en phase gazeuse

Les $ee\%$ 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 et 0,25 μm de diamètre interne. Sauf si 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.

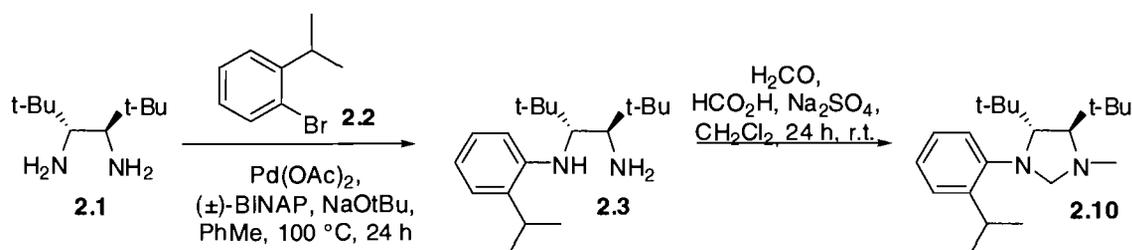
Spectre de masse

Les spectres de masse haute résolution (HRMS) ont été faits par le Centre régional de spectrométrie de masse au département de chimie, université of Montréal, avec un LC-MSD-TOF d'Agilent Technologies avec un mode d'ionisation électrospray positif. Pour déterminer la formule empirique, soit la masse protonée $[M + H]^+$, la masse de la partie

cationique des sels $[M-BF_4]^+$, la masse exacte des catalyseurs $[M]^+$ ou leur adduit ayant perdu un atome de chlore $[M-Cl]^+$ ont été utilisés.

Annexe I – Procédures expérimentales

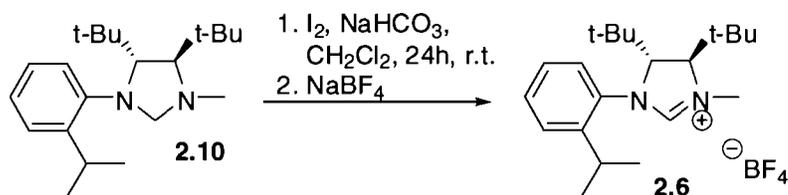
(4*R*,5*R*)-4,5-di-*tert*-butyl-1-(2-isopropylphenyl)-3-methylimidazolidine (2.10).



In a glovebox, an oven-dried 250 mL round bottom flask was charged with Pd(OAc)₂ (80 mg, 0.32 mmol), (±)-BINAP (370 mg, 0.59 mmol), NaOtBu (1.8 g, 18.7 mmol) and toluene (110 mL). The mixture was stirred at room temperature for 20 min, and (*R,R*)-1,2-diamino-1,2-di-*tert*-butylethane (1.0 g, 5.8 mmol) and 2-isopropylbromobenzene (2.0 mL, 12.8 mmol) were added. The flask was then sealed, equipped with a condenser and taken out of the glovebox. The reaction mixture was stirred at 100 °C for 24 hours under a nitrogen atmosphere. The solution was then cooled to room temperature and filtered on a plug of silica gel (100 % CH₂Cl₂). Removal of the solvent under *vacuo* gave a yellow oil that is normally carried on to the next step without additional purification. A sample was purified by flash column chromatography (30: 1 Hexanes: EtOAc) to yield an analytically pure sample. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.7, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.66 (t, *J* = 7.1, 1H), 5.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.11-2.91 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 1.40-1.34 (m, 6H), 1.04 (s, 9H), 0.93 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 145.4, 131.1, 126.2, 124.8, 114.7, 109.8, 57.7, 56.1, 37.8, 35.0, 27.5, 27.3, 26.7, 22.3, 22.2; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₉H₃₅N₂ [M+H]⁺, 291.2795, found

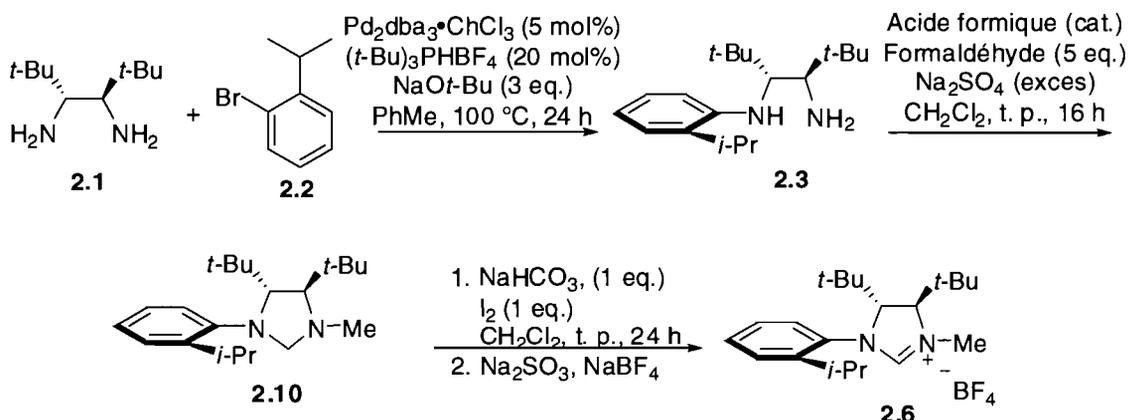
291.2798. The crude oil was then transferred to a 250 mL round bottom flask, to which was added formaldehyde (37 % in H₂O, 2.4 mL, 28.8mmol), Na₂SO₄ (12 g, 84.5 mmol), formic acid (2 drops) and dichloromethane (50 mL). The mixture was stirred at room temperature overnight, after which it was filtered and the solvent was evaporated. The resulting yellow oil was purified by silica gel flash column chromatography (30: 1 Hexanes: EtOAc) to afford a crude yellow solid. The solid residue was washed with methanol (2 x 1mL) to yield the product as a white crystalline solid 720 mg (39 % over 2 steps). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H) 3.80 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.65-3.53 (sept., *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.85 (s, 9H); ¹³C NMR δ ppm (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 147.5, 143.1, 127.1, 125.7, 122.4, 120.2, 81.7, 75.8, 69.2, 45.1, 37.1, 37.0, 28.4, 27.8, 27.3, 24.7, 24.2. HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₁H₃₇N₂ [M+H]⁺, 317.2951, found 317.2962.

(4*R*,5*R*)-1-(2-isopropylphenyl)-3-methyl-4,5-di-*tert*-butyl-4,5-dihydro-3*H*-imidazol-1-ium tetrafluoroborate (2.6).



To a solution of (4*R*,5*R*)-4,5-di-*tert*-butyl-1-(2-*iso*-propylphenyl)-3-methylimidazolidine (440 mg, 1.40mmol) in dichloromethane (15 mL) in a 100 mL round bottom flask was added NaHCO₃ (120 mg, 1.40 mmol), and iodine (350 mg, 1.40 mmol) in one portion. The dark brown solution was stirred at room temperature for 24 h after which Et₂O (35 mL), a large excess of NaBF₄ and a saturated solution of Na₂SO₃ (25 mL) were added. The mixture was stirred until complete decoloration and appearance of a white precipitate in the organic phase. The organic phase was separated in a separatory funnel and the aqueous phase was extracted with ether (3 x 50 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated to give a pale yellow solid. The solid was purified by flash column silica gel chromatography (MeOH: DCM 1: 20) to give the desired salt as a pale yellow solid (390 mg, 70 %). $[\alpha]_{20}^D = +83.05$ (c 0.69, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.40 (s, 1H), 7.25 (m, 4H), 4.20 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.19-2.87 (sept, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.77 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 158.1, 142.1, 134.3, 129.1, 128.2, 127.3 (2C), 74.6, 73.0, 37.3, 35.8, 35.5, 27.6, 26.0, 25.4, 23.9, 23.7; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₁H₃₅N₂ [M-BF₄]⁺, 315.2794, found 315.2802.

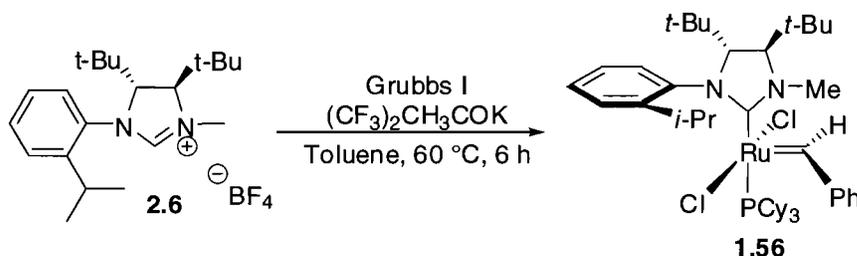
Optimal synthesis of (4*R*,5*R*)-1-(2-isopropylphenyl)-3-methyl-4,5-di-tert-butyl-4,5-dihydro-3*H*-imidazol-1-ium tetrafluoroborate (2.6).



In a glovebox, an oven-dried 250 mL round bottom flask was charged with $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (330 mg, 0.32 mmol), $(t\text{-Bu})_3\text{PHBF}_4$ (340 mg, 1.18 mmol), NaOtBu (1.8 g, 18.7 mmol) and toluene (110 mL). The mixture was stirred at room temperature for 20 min, and (*R,R*)-1,2-diamino-1,2-di-tert-butylethane (**2.1**) (1.0 g, 5.8 mmol) and 2-isopropylbromobenzene (0.82 mL, 5.27 mmol) (**2.2**) were added. The flask was then sealed, equipped with a condenser and taken out of the glovebox. The reaction mixture was stirred at 100°C for 24 hours under a nitrogen atmosphere. The solution was then cooled to room temperature and filtered on a plug of silica gel (CH_2Cl_2). Removal of the solvent under reduced pressure gave **2.3** as a yellow oil. The crude mixture was then transferred to a 250 mL round bottom flask, to which was added formaldehyde (37 % in H_2O , 2.2 mL, 26.3 mmol), Na_2SO_4 (12 g, 84.5 mmol), formic acid (2 drops) and dichloromethane (50 mL). The mixture was stirred at room temperature overnight, after which it was filtered and the solvent was evaporated. The resulting yellow oil was filtered on a plug of silica gel (CH_2Cl_2). Removal of solvent under reduced pressure gave **2.10** as a crude yellow oil. The oil was transferred to a 250 mL round bottom flask and dichloromethane (60 mL) was added, followed by NaHCO_3 (450 mg, 5.27 mmol),

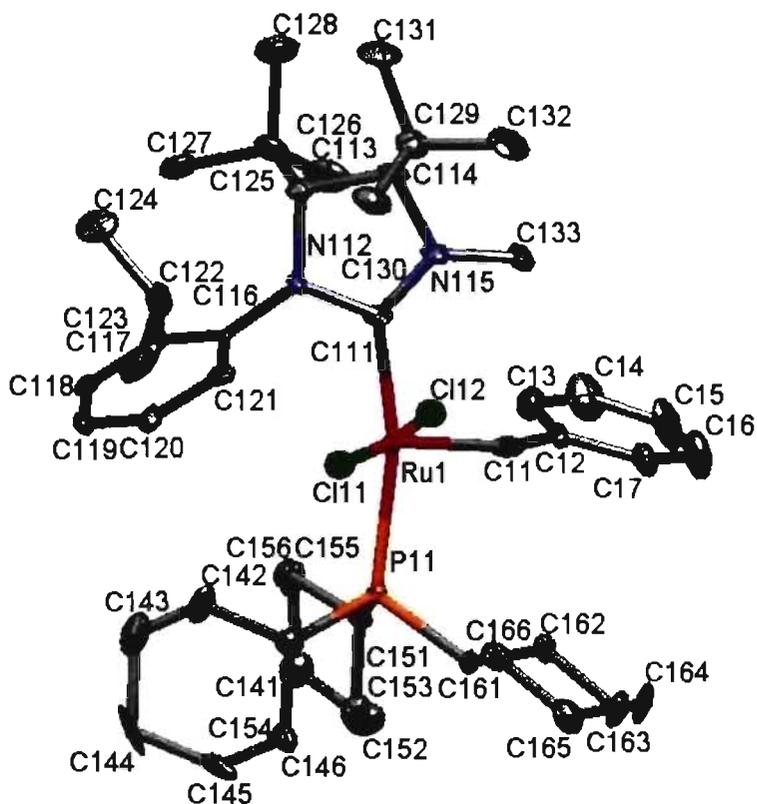
and iodine (1.32 g, 5.27 mmol) in one portion. The dark brown solution was stirred at room temperature for 24 h after which Et₂O (125 mL), a large excess of NaBF₄ and a saturated solution of Na₂SO₃ (100 mL) were added. The mixture was stirred until complete decoloration and appearance of a white precipitate in the organic phase. The organic phase was separated in a separatory funnel and the aqueous phase was extracted with ether (3 x 150 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated to give a pale yellow solid. The solid was purified by flash column silica gel chromatography (MeOH: DCM 1: 20) to give the desired salt as a pale yellow solid (1.1 g, 51 % over 3 steps). Spectral data matches that reported above.

Catalyst 1.56.



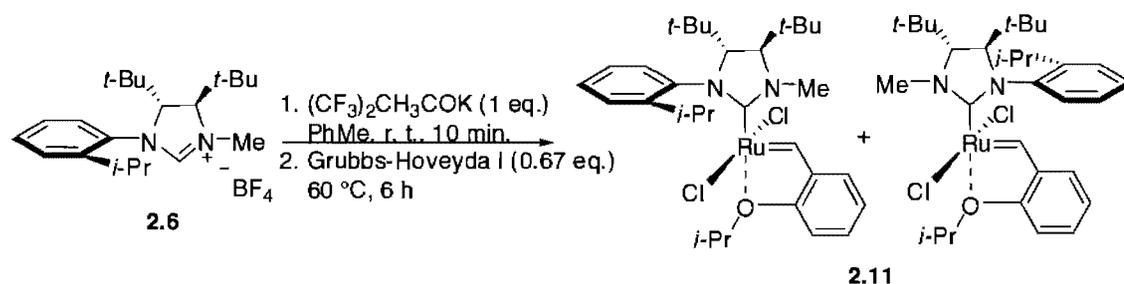
In a glovebox, a sealed tube was charged with **2.6** (122 mg, 0.30 mmol), potassium hexafluoro-*t*-butoxide (68 mg, 0.30 mmol) and toluene (2.5 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 minutes resulting in a yellow turbid solution. Catalyst (PCy₃)₂Ru(=CHPh)Cl₂ (**1.11**) is then added in one portion (166 mg, 0.20 mmol). The tube is then sealed, taken out of the glovebox and heated at 60 °C for 6 h. After cooling, the mixture is purified by flash column silica gel chromatography (5 % to 10 % Et₂O in hexanes) and the brown band is collected to afford the catalyst as a dark yellow solid (52 mg, 30 %). (*Note: 1.56 was observed to decompose in CDCl₃ solution*) ¹H

NMR (400 MHz, C₆D₆) δ ppm 20.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 9.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 2.83 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.30 (dd, $J = 21.2, 11.2$ Hz, 3H), 2.00 (d, $J = 11.4$ Hz, 3H), 1.54-1.00 (m, 33H), 0.93 (s, 9H), 0.53 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ ppm 303.63 (t, $J = 9.7$ Hz), 220.44 (d, $J = 83.8$ Hz), 152.3, 146.2, 142.3, 132.0, 129.7, 129.6, 129.2, 128.9, 128.6, 128.6, 76.9, 74.9, 41.0, 36.0, 24.7, 24.0, 35.6, 29.3, 29.3, 33.1, 33.0, 28.5, 27.5, 28.0, 26.9, 26.8-26.4 (complex multiple signals), 30.2 ; ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ ppm 20.29 ; HRMS (ESI) m/z calculated for C₄₆H₇₃N₂PCl₂Ru [M]⁺, 856.3926, found 856.3929. X-ray quality crystals (yellow rods) were grown from a CH₂Cl₂-Hexane solution in an open vial, in a -40 °C freezer of a glovebox.

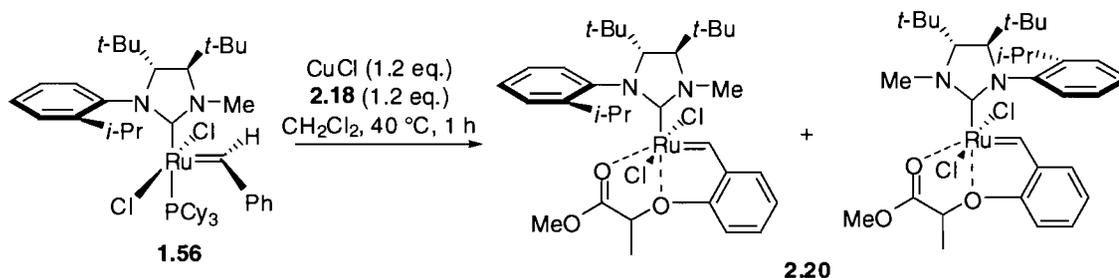


Fully atom labeled ORTEP representation of catalyst **1.56**. Hydrogen atoms were omitted for clarity.

Identification code	Shaw10
Empirical formula	$C_{46}H_{73}Cl_2N_2PRu$
Formula weight (g/mol)	857,03
Temperature (K)	100
Crystal system, Space group	Monoclinic, $P2_1$
Unit cell lengths (Å)	a 19,9387(11) b 11,3926(7) c 21,9592(2)
Unit cell angles (°)	α 90,00 β 100,8160(10) γ 90,00
Volume (Å ³), Z	4899,5
Density (calculated) (g/mL)	1,162

Catalyst 2.11.

In a glovebox, a sealed tube was charged with **2.6** (122 mg, 0.30 mmol), potassium hexafluoro-*t*-butoxide (68 mg, 0.30 mmol), and toluene (2.5 mL). The resulting mixture is stirred at room temperature for 5 minutes. To the resulting yellow turbid solution is added $(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}(\text{=CH-}o\text{-O}i\text{PrC}_6\text{H}_4)\text{Cl}_2$ (**1.17**) (125 mg, 0.20 mmol). The tube is sealed, taken out of the glovebox and heated at 60 °C for 6 h, after which time the mixture is directly loaded on a flash chromatography column packed with TSI silica gel (10 % Et_2O in hexanes) giving 30 mg (23 %) of **2.11** as a dark green solid. Catalyst **2.11** exists as a mixture of rotamers as observed by the two carbene proton singlets at 18.49 and 16.30 ppm (7.8 : 1) respectively. ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) (only major rotamer reported) δ ppm 18.37 (s, 1H), 9.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 3H), 6.76 (t, $J = 7.4$, 1H), 6.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.60 (sept, 6.2 Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.48 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.69 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, C_6D_6) δ ppm 289.1, 216.7, 154.5, 145.6, 144.4, 144.3, 129.3, 129.1, 128.6, 122.4, 122.0, 113.8, 77.5, 74.6, 74.1, 42.3, 36.0, 35.6, 28.6, 27.5, 26.9, 24.3, 23.5, 22.4, 22.2; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{OCl}_2\text{Ru}$ $[\text{M}]^+$, 634.2055, found 634.2025.

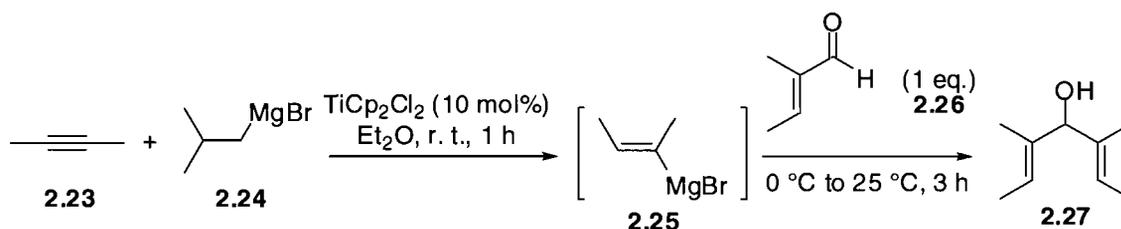
Catalyst 2.20.

In a glovebox, a sealed tube was charged with copper (I) chloride (13 mg, 130 μmol), styrene **2.18** (28.5 mg, 130 μmol), and dichloromethane (4.9 mL). Catalyst **1.56** (92 mg, 108 μmol) is added in one portion. The tube is sealed, taken out of the glovebox and heated at 40 $^\circ\text{C}$ for 1 h, after which time the solvent is evaporated under high vacuum. The resulting brown solid is dissolved in a minimum amount of ethyl acetate (5 mL) and a white precipitate is filtered off. The filtrate is evaporated to dryness and the solid is purified by flash chromatography using TSI silica gel (100 % hexanes to 2:1 hexanes: EtOAc) giving 33 mg (45 %) of **2.20** as a brown-green solid. Catalyst **2.20** exists as a mixture of rotamers as observed by the two carbene proton singlets at 18.34 and 16.24 ppm (3.8 : 1) respectively and a mixture of diastereoisomers as observed by the two aryl doublets at 9.37 and 9.17 ppm (1.3 : 1) respectively. ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) (only major diastereoisomer of the major rotamer is reported) δ ppm 18.34 (s, 1H), 9.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 3H), 6.75-6.69 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.83 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.46-3.35 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 3H), 1.44 (m, 3H), 1.27 (m, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.69 (m, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, C_6D_6) δ ppm 287.5, 215.6, 170.3, 154.8, 145.5, 144.0, 143.7, 129.0, 128.6, 128.6, 123.3, 122.2, 113.2, 77.5, 74.7, 74.2, 52.0, 42.5, 36.0, 35.6, 28.6,

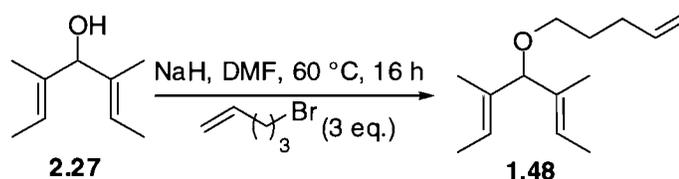
27.4, 26.8, 24.2, 23.4, 19.2. MS (TOF+) m/z calculated for $C_{32}H_{46}N_2O_3ClRu [M-Cl]^+$, 643.2238, found 643.2235.

Some substrates in this thesis were fully characterized in the literature. Although this was the case for the following compounds, their experimental procedures have been modified from those reported in the literature.

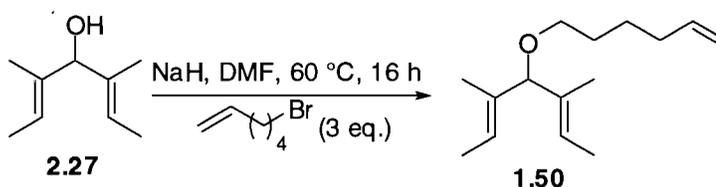
(2*E*,5*E*)-3,5-Dimethylhepta-2,5-dien-4-ol (2.27).



Titanocene dichloride (240 mg, 0.94 mmol) was added to a solution of 2-butyne (3.0 mL, 38 mmol) and isobutylmagnesium bromide (2.0 M in diethyl ether, 15.2 mL, 30.5 mmol) in 32 mL Et_2O , and the solution stirred at rt for 1 h in a sealed flask without a nitrogen line. *Trans*-2-methyl-2-butenal (2.56 mL, 26.4 mmol) was slowly added neat at 0 °C. The mixture was slowly allowed to heat to room temperature and is stirred at for an additional 3 h. It was quenched with a saturated solution of NH_4Cl (50 mL), filtered through a pad of Celite, and the organic layer was removed from the filtrate. The aqueous layer was extracted with ether (3×30 mL), and the organic layers were combined, washed with brine, dried over $MgSO_4$, and evaporated to a brown oil. The oil was purified by flash chromatography (10 % $EtOAc$ in hexanes), yielding 3.37 g (91 %) of 2.27 as a colorless oil. Spectral data matched that in the literature⁴².

(2E,5E)-3,5-Dimethyl-4-(pent-4-enyloxy)hepta-2,5-diene (1.48).

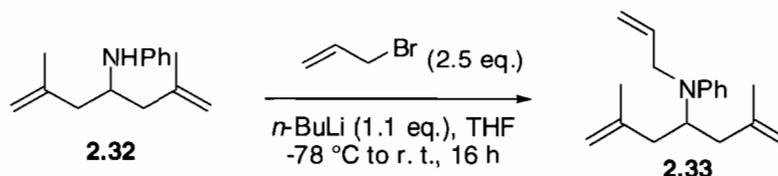
Alcohol **2.27** (400 mg, 2.9 mmol) was added slowly to a suspension of NaH (60 % in oil, 140 mg, 3.4 mmol) in 5 mL DMF at rt, and some bubbling occurred. After 30 minutes at rt, 5-bromo-1-pentene (1.04 mL, 8.7 mmol) was added, and the mixture was heated to reflux for 16 h. It was cooled to rt, carefully quenched with 20 mL water, and extracted with ether (3×25 mL). The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated to an oil, which was purified by flash chromatography (1 % EtOAc in hexanes, then 10 % EtOAc in hexanes) to give 590 mg (quant.) **1.48** as a colorless oil. Spectral data matched that in the literature⁴².

(2E,5E)-4-(Hex-5-enyloxy)-3,5-dimethylhepta-2,5-diene (1.50).

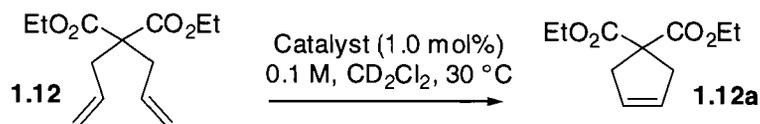
Alcohol **2.27** (400 mg, 2.9 mmol) was added slowly to a suspension of NaH (60 % in oil, 140 mg, 3.4 mmol) in 5 mL DMF at rt, and some bubbling occurred. After 30 minutes at rt, 5-bromo-1-pentene (1.04 mL, 8.7 mmol) was added, and the mixture was heated to reflux for 16 h. It was cooled to rt, carefully quenched with 20 mL water, and extracted with ether (3×25 mL). The organic layers were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated to an oil, which was purified by flash

chromatography (1 % EtOAc in hexanes, then 10 % EtOAc in hexanes) to give 590 mg (quant.) **1.48** as a colorless oil. Spectral data matched that in the literature⁴².

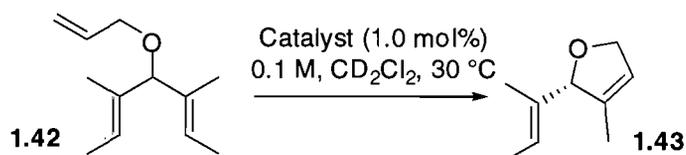
Allyl-[3-methyl-1-(2-methyl-allyl)-but-3-enyl]-phenyl-amine (2.33).



n-Butyllithium (1.6 M in hexanes, 1.6 mL, 2.56 mmol) was added to a stirring solution of **2.32** (500 mg, 2.32 mmol) in THF (25 mL) at -78 °C to afford a red solution. The mixture was allowed to warm to room temperature, the allyl bromide (0.5 mL, 5.8 mmol) was added and the mixture is stirred for 16 h. A saturated solution of ammonium chloride in water (100 mL) was added to quench the reaction. The resulting aqueous layer was extracted 3 times with ether. The combined organics were dried with Na₂SO₄, filtered and the filtrate evaporated *in vacuo* to afford an orange oil. The product was purified by flash chromatography (2 % Et₂O in hexanes) to give **2.33** as a colorless oil. Spectral data matched that in the literature^{60a}.

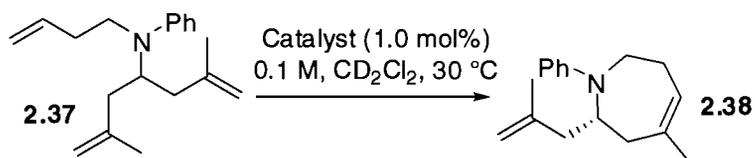
General procedure for kinetic studies of RCM reaction:RCM of **1.12**:

In a glovebox, an NMR tube was charged with a catalyst solution (0.016 M, 50 μL , 0.80 μmol , 1.0 mol %) and CD_2Cl_2 (0.75 mL). 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 **1.12** (19.3 μL , 19.2 mg, 0.080 mmol, 0.1 M) was added. NMR spectra were recorded over time and the conversion **1.12a** was determined by comparing the ratio of the integrals of the methylene protons in the starting material, δ 2.61 (dt), with those in the product, δ 2.98 (s).

RCM of **1.42**:

In a glovebox, an NMR tube was charged with a catalyst stock solution (0.016 M, 50 μL , 0.80 μmol , 1.0 mol%) and CD_2Cl_2 (0.75 mL). 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 **1.42** (50 μL of a 1.6M solution, 14.4 mg, 0.080 mmol, 0.1 M) was added. NMR spectra were then recorded over time and the conversion to **1.43** 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).

RMC of **2.37**:



In a glovebox, an NMR tube was charged with a catalyst solution (0.016 M, 50 μL , 0.80 μmol , 1.0 mol %) and CD_2Cl_2 (0.75 mL). 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 **2.37** (50.0 μL , 20.4 mg, 0.080 mmol, 1.6M) was added. NMR spectra were recorded over time and the conversion to **2.38** was determined by comparing the ratio of the integrals of the methylene proton in the starting material, δ 4.18 (pentet), with that in the product, δ 4.01 (sept).

Table 1: Conversion to **1.12a** using catalyst **1.56**.

time (min)	conversion (%)
0,00	0,0
2,00	62,7
4,50	98,1
5,20	99,4
8,00	99,5
9,62	99,7

Table 2: Conversion to **1.12a** using catalyst **1.26**.

time (min)	conversion (%)
0,00	0,0
1,87	9,6
3,25	12,4
4,42	14,7
6,00	17,2
7,27	19,6
8,50	21,7
9,83	23,6

Table 3: Conversion to **1.43** using catalyst **1.56**.

time (min)	conversion (%)
0,00	0,0
1,25	63,9
3,17	88,6
4,17	95,1
6,18	97,2
8,82	99,8

Table 4: Conversion to **1.43** using catalyst **1.26**.

time (min)	conversion (%)
0,00	0,0
2,58	2,0
4,67	4,0
7,55	5,0
9,02	5,6

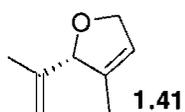
Table 5: Conversion to **2.38** using catalyst **1.56**.

time (min)	conversion (%)
0	0,0
3,00	23,0
4,50	33,0
5,75	35,4
6,90	36,2
8,00	36,7
9,25	37,0
10,50	37,2

Table 6: Conversion to **2.38** using catalyst **1.26**.

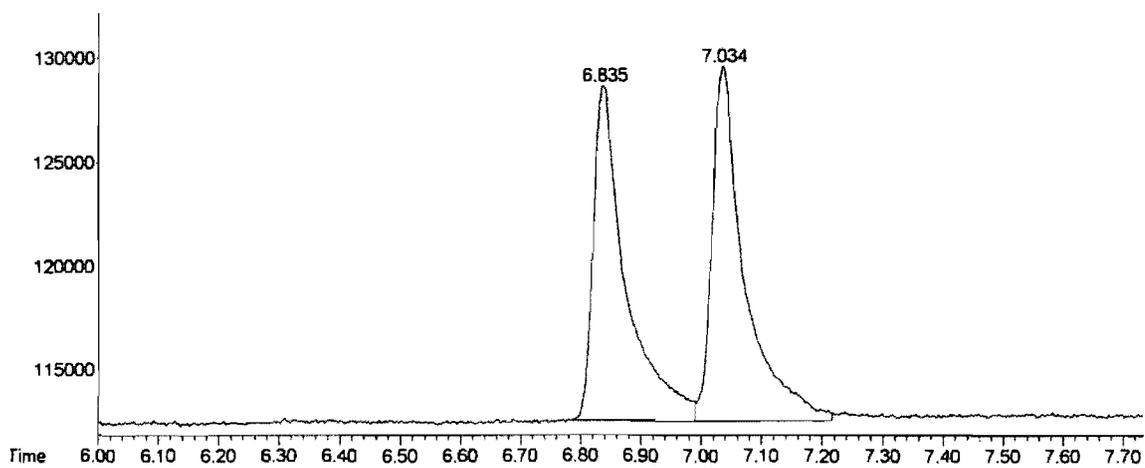
time (min)	conversion (%)
0	0,0
2,00	4,4
3,00	7,4
4,00	6,8
5,25	6,7
6,67	9,4
7,67	8,7
9,00	8,7

Annexe II – Spectres

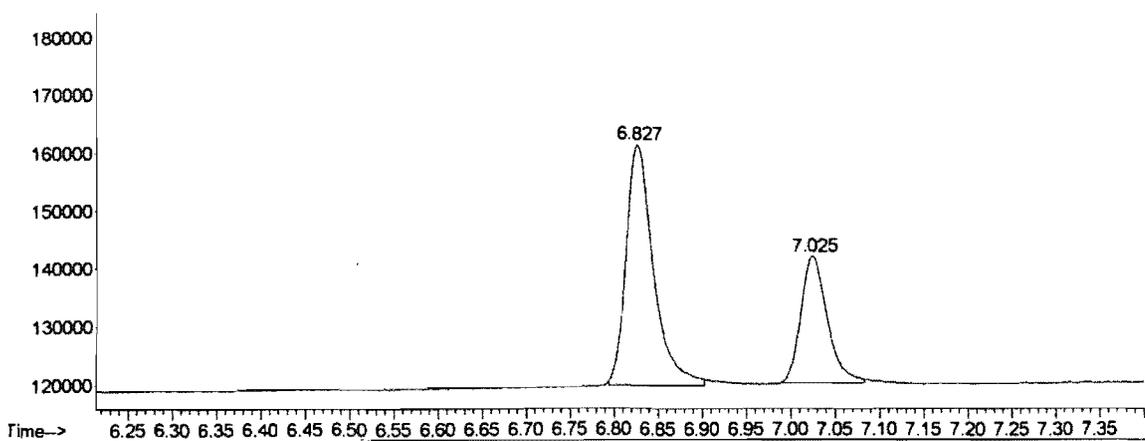


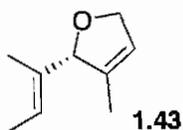
Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 50 °C to 100 °C, 5 °C/min for 30 min.

Racemic



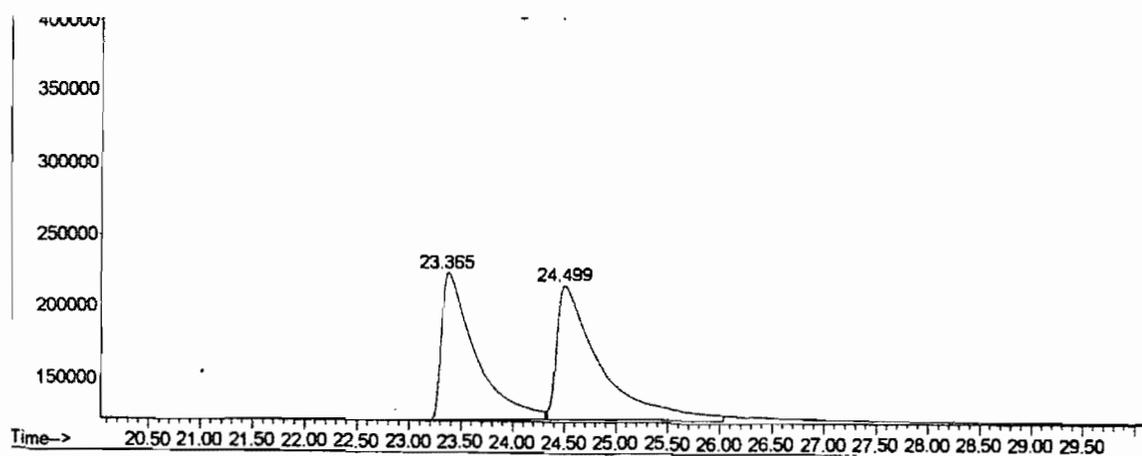
33 % ee



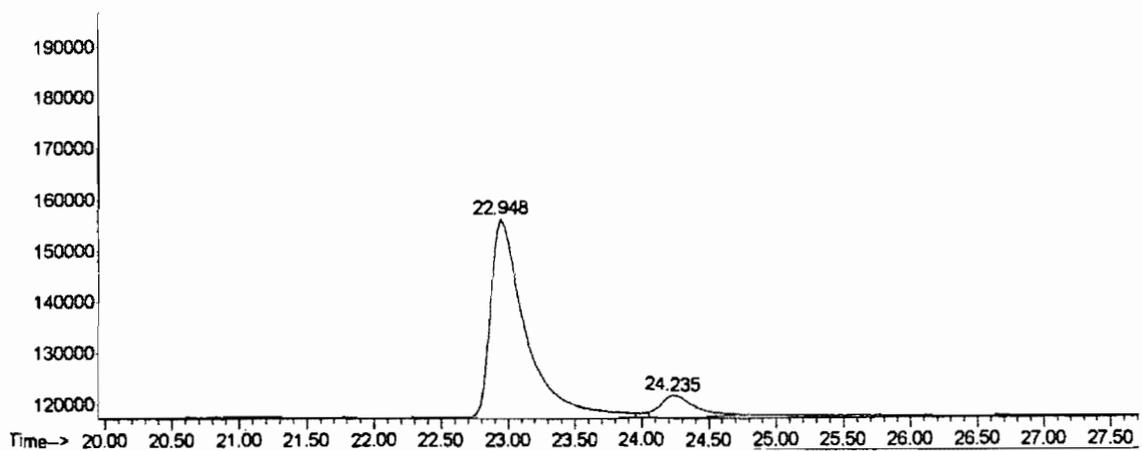


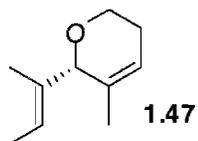
Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 60 °C for 60 min.

Racemic



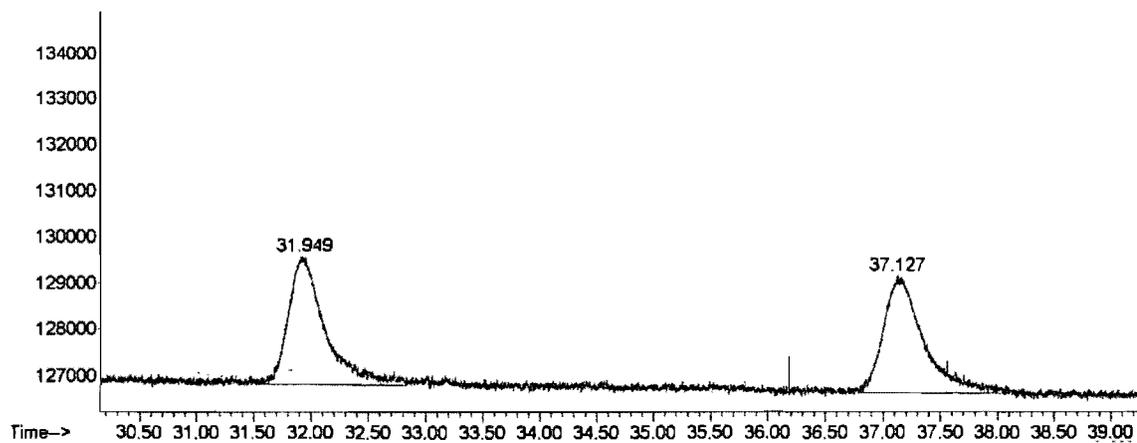
82 % ee



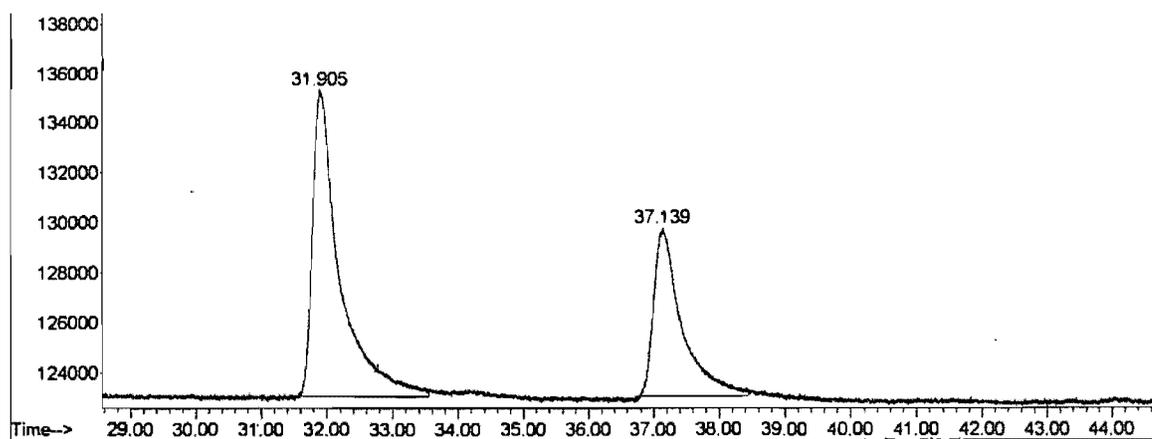


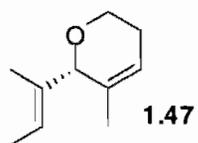
Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 60 °C for 60 min.

Racemic

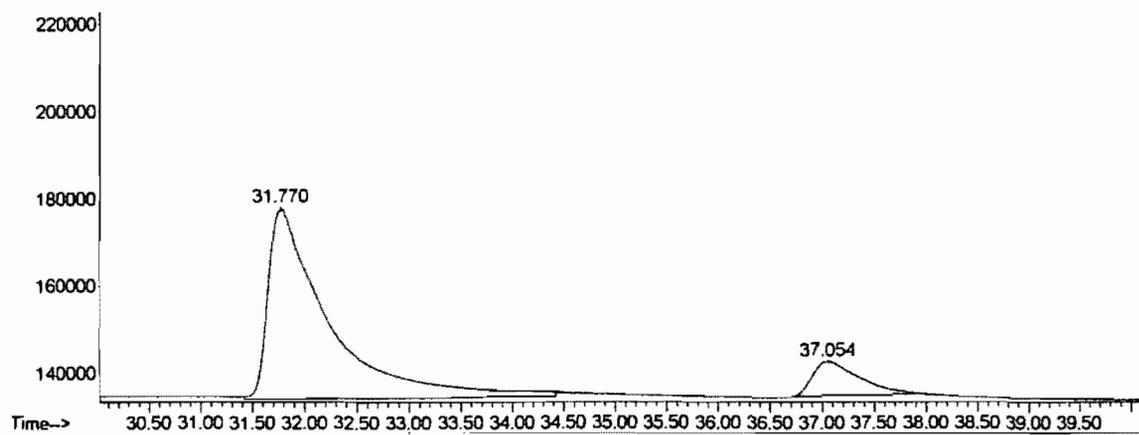


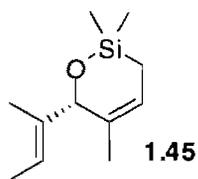
28 % ee





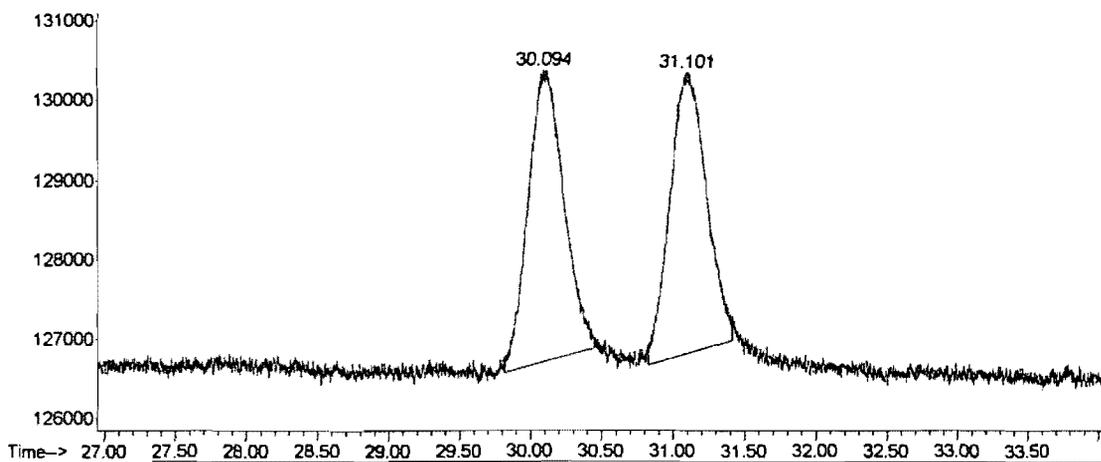
Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 60 °C for 60 min.
(With catalyst **2a**) 76 % ee



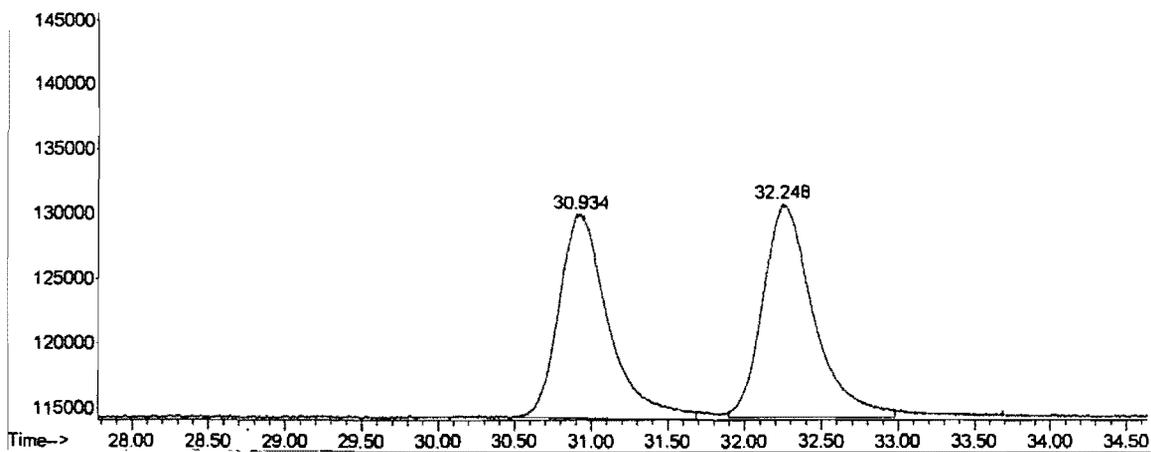


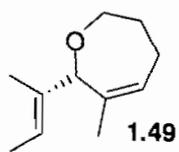
Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 60 °C for 60 min.

Racemic



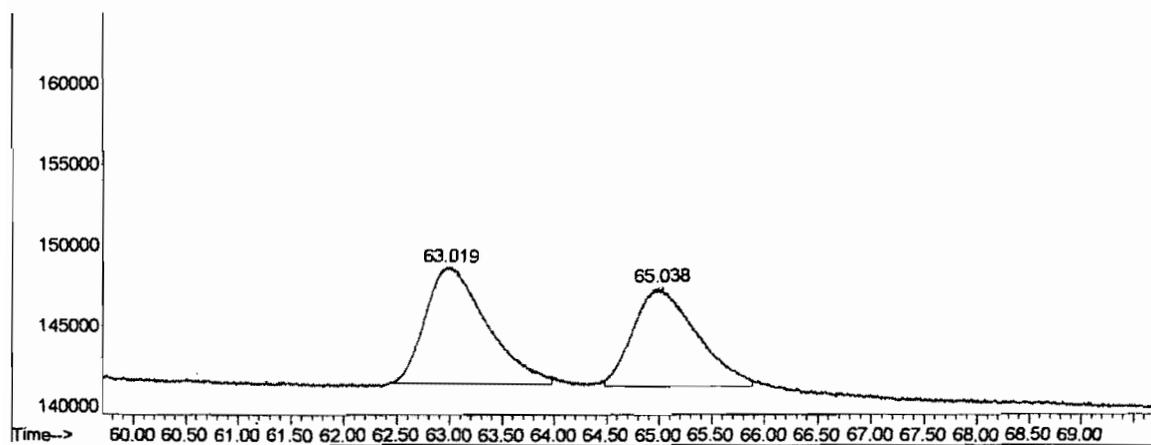
6 % ee



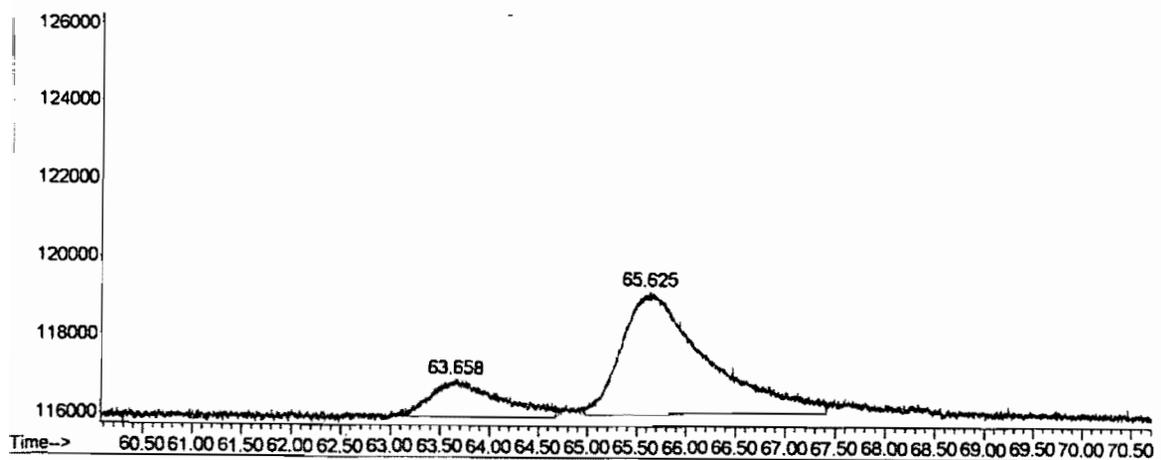


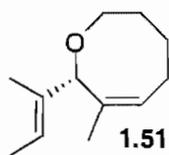
Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 60 °C for 90 min.

Racemic



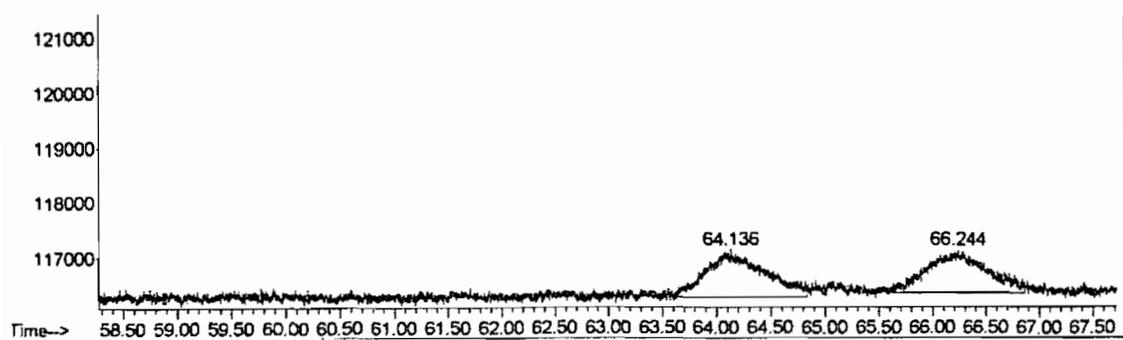
60 % ee



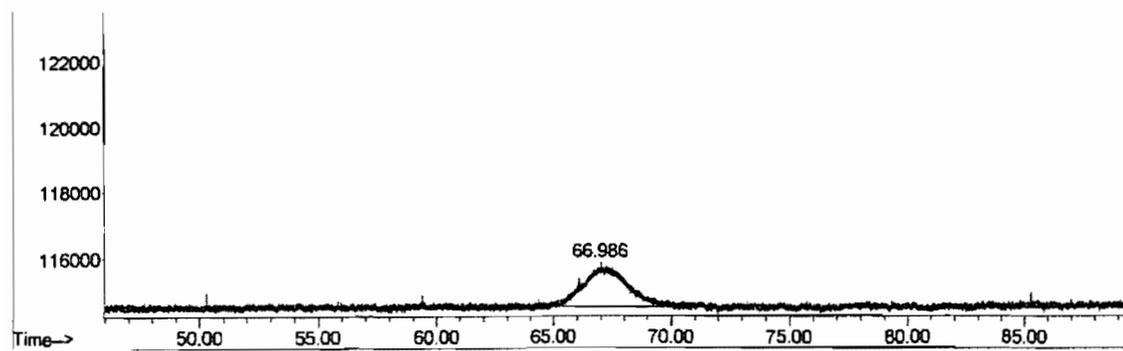


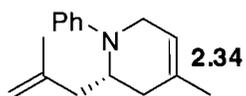
Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 60 °C for 90 min.

Racemic



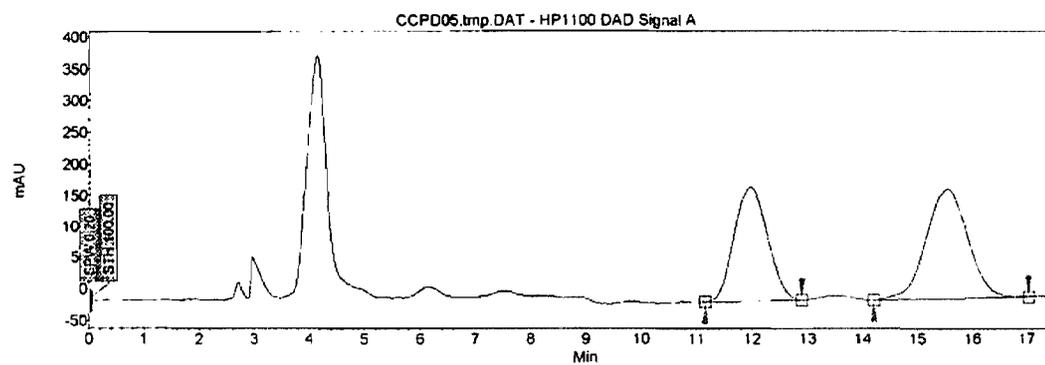
>95 % ee



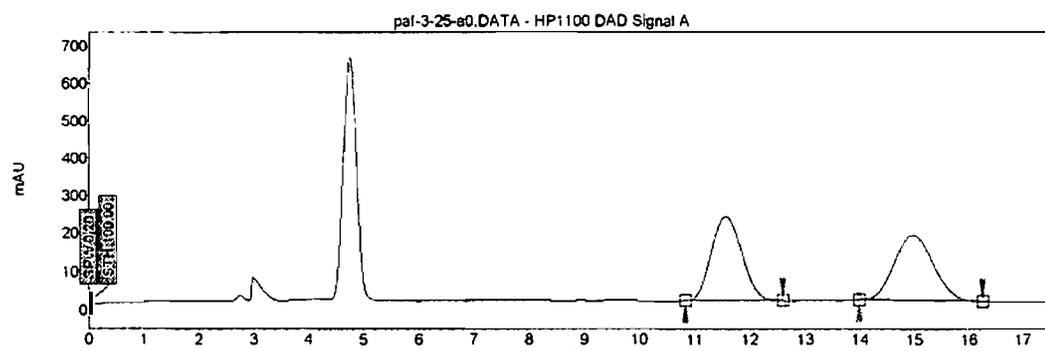


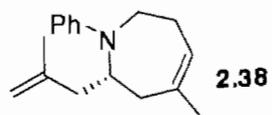
SFC : Chiralcel OJ, 2 % *i*-PrOH, 40 °C, 1.0 mL/min.

Racemic

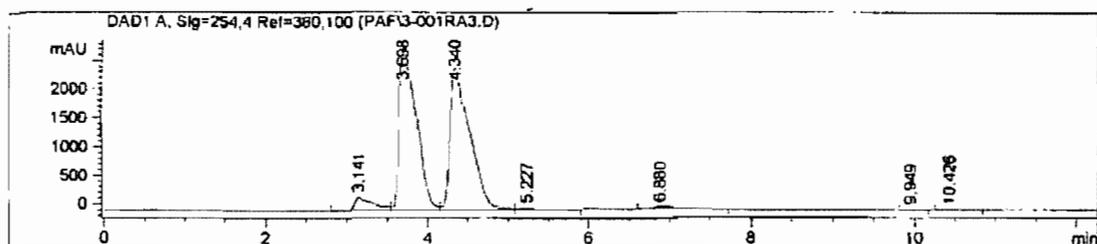


9 % ee

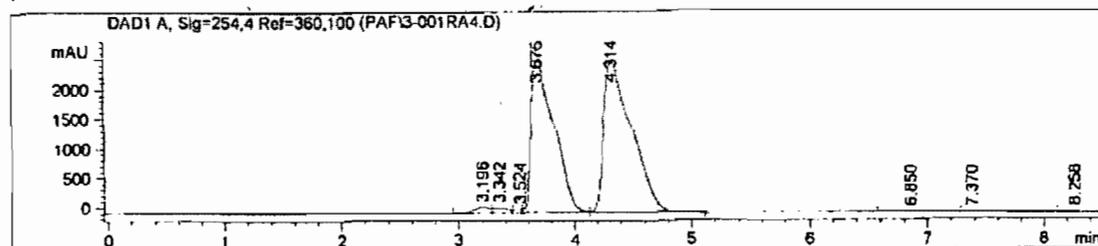




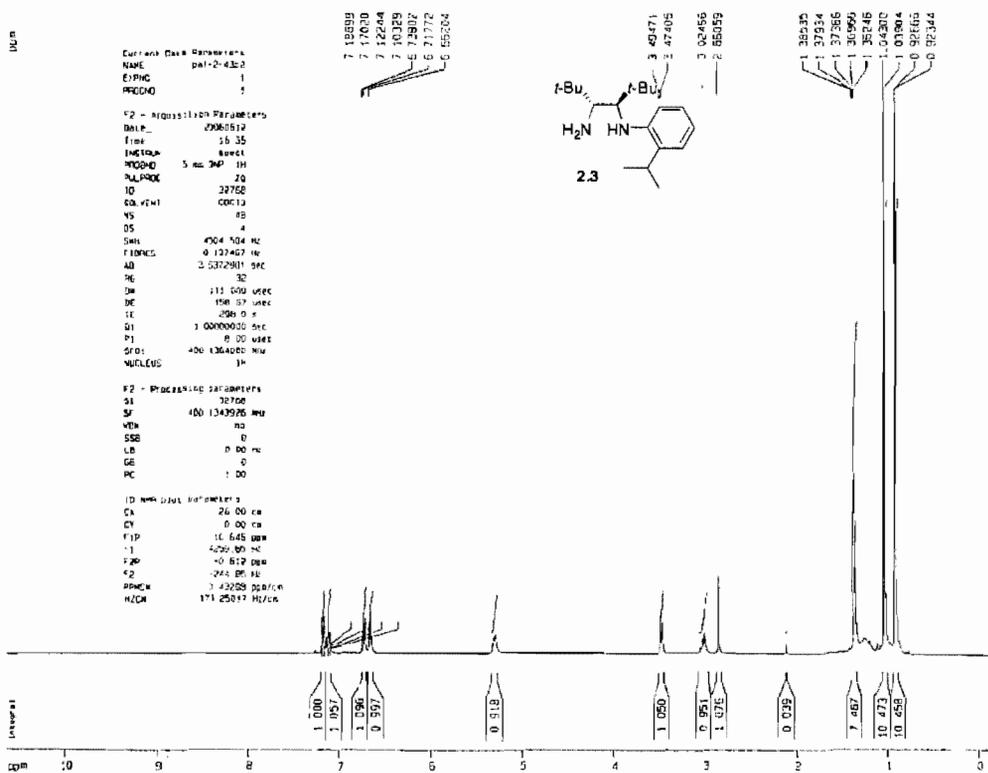
HPLC : Chiralcel OD, 98:2 Hexane-*i*-PrOH, 1 mL/min.



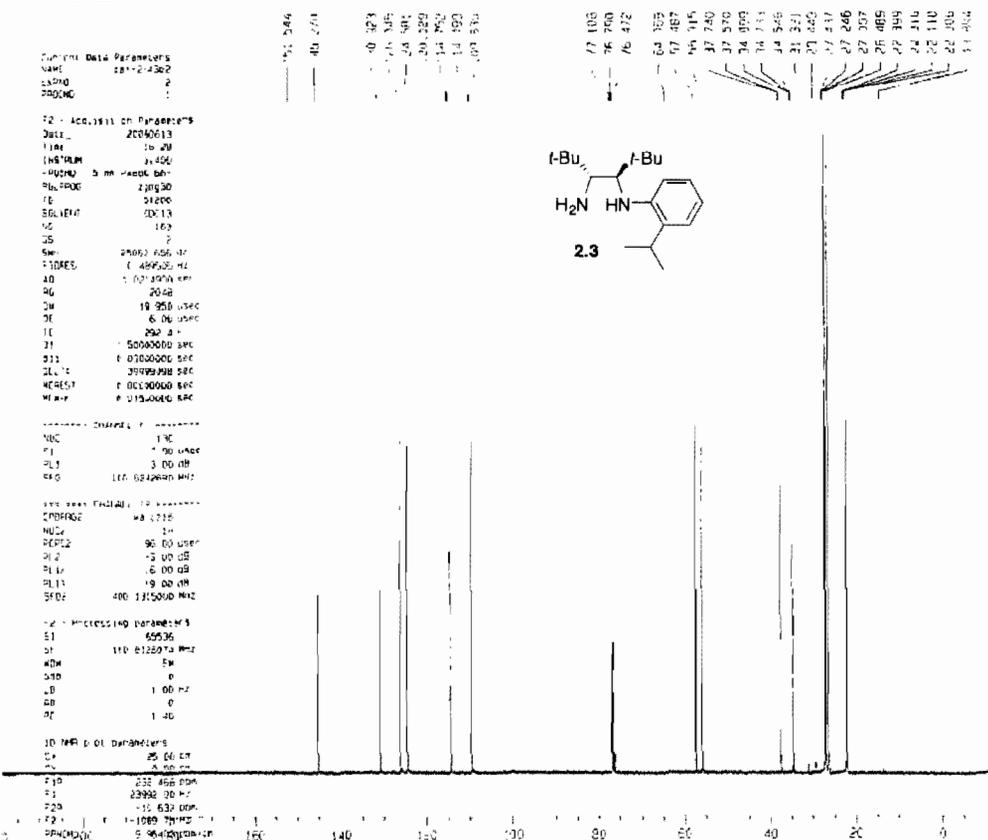
7 % ee



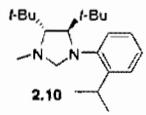
¹H NMR



¹³C NMR



¹H NMR

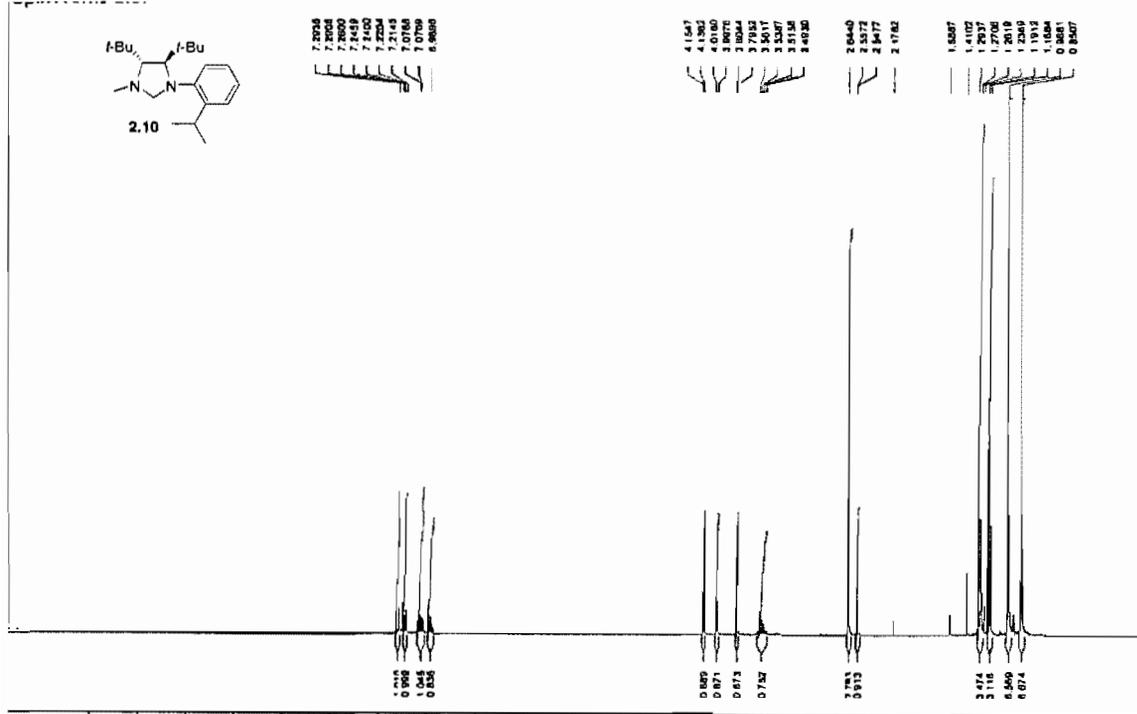


7.2928
7.2900
7.2850
7.2459
7.2100
7.2024
7.1784
7.0768
6.9688

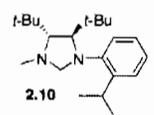
4.1547
4.1362
4.0180
3.9995
3.8824
3.7933
3.5017
3.3287
3.1116
2.4928

2.0440
2.5373
2.8417
2.1782

1.8587
1.4107
1.2708
1.2619
1.2369
1.1913
1.0841
0.8507



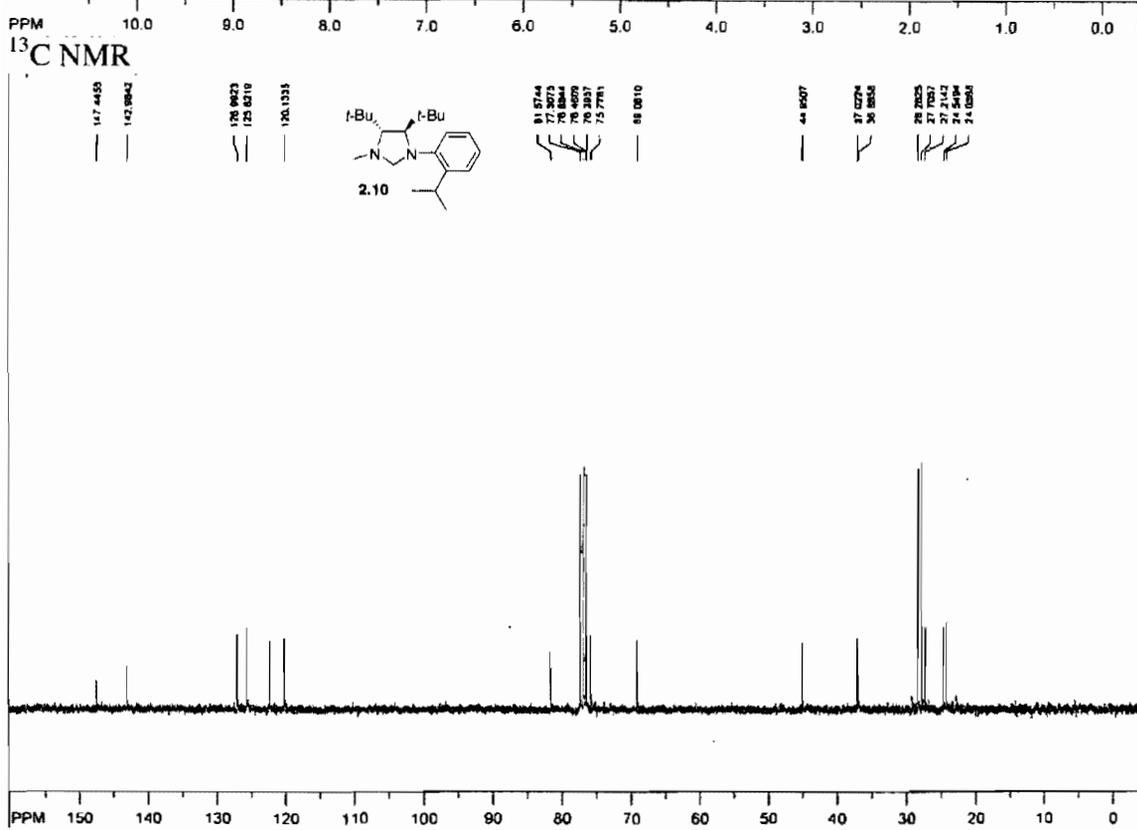
¹³C NMR

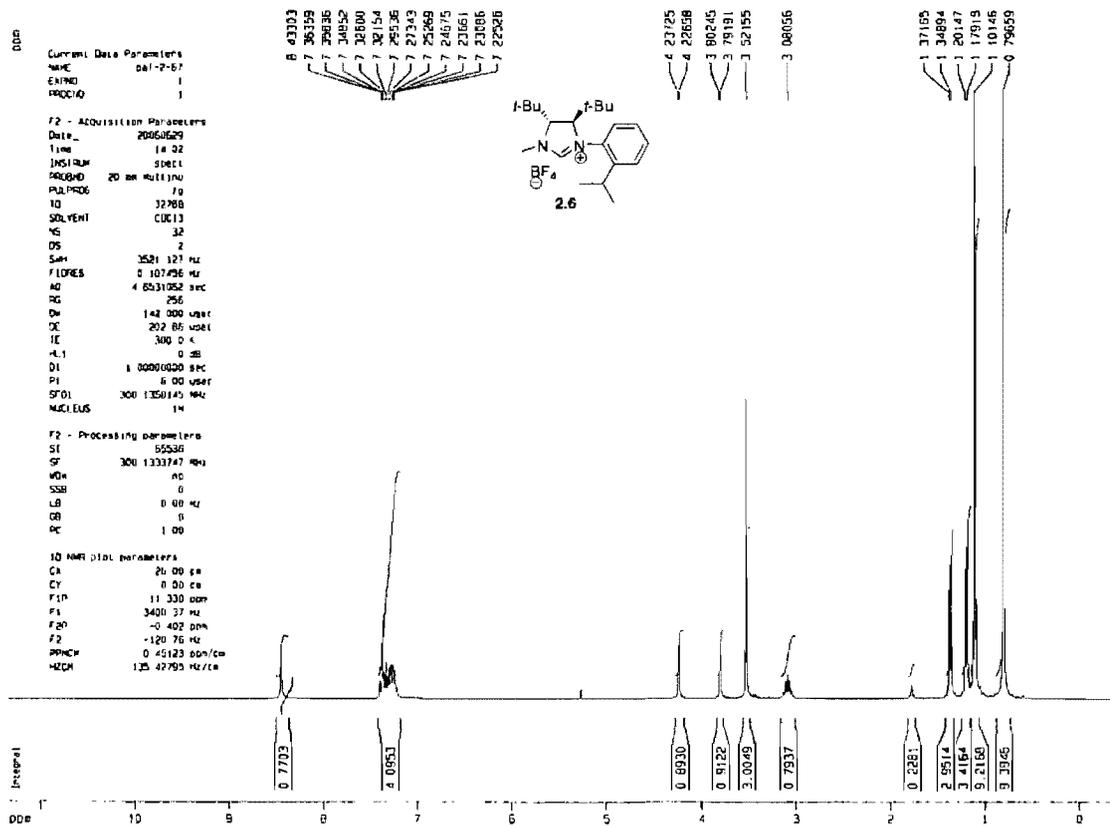
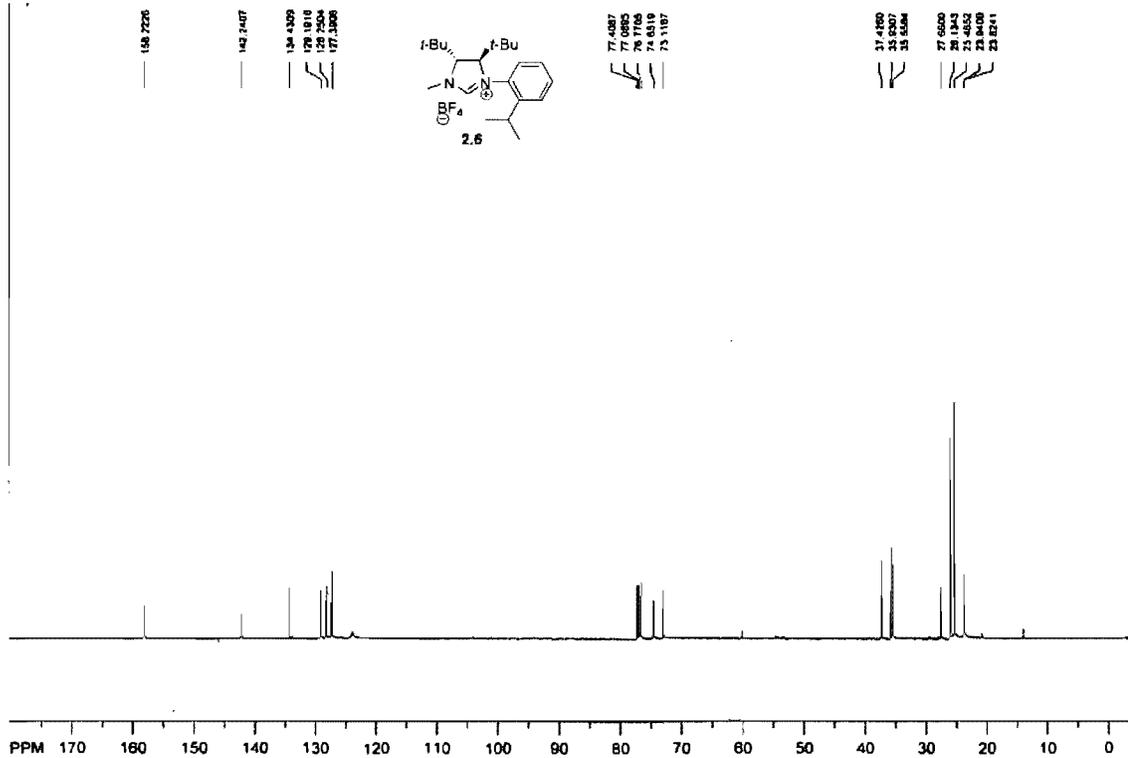


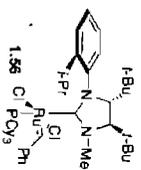
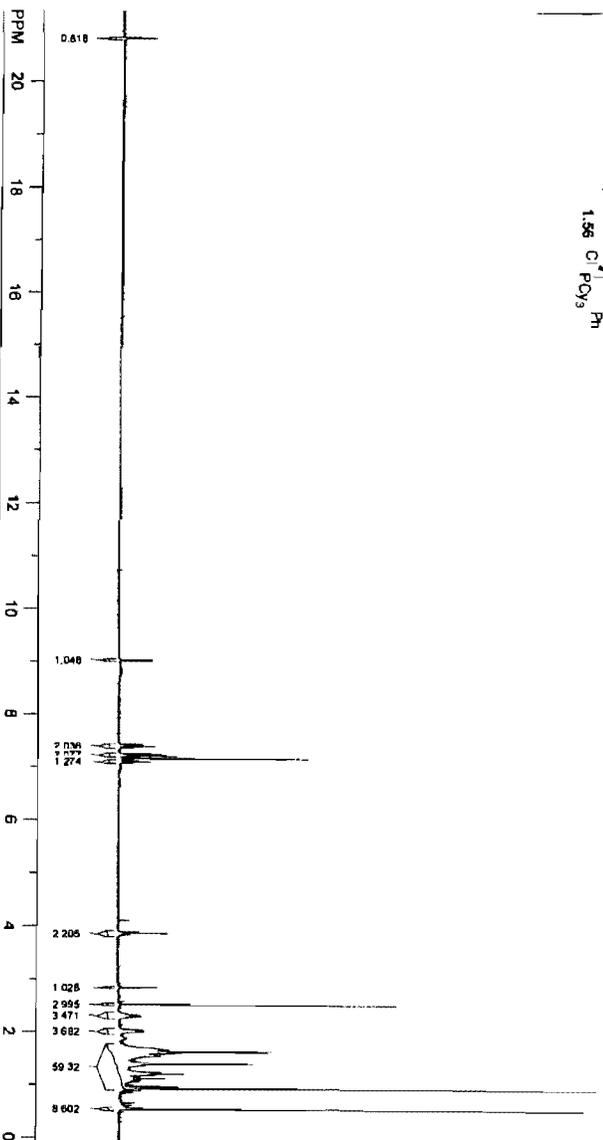
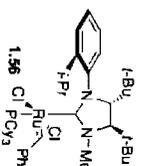
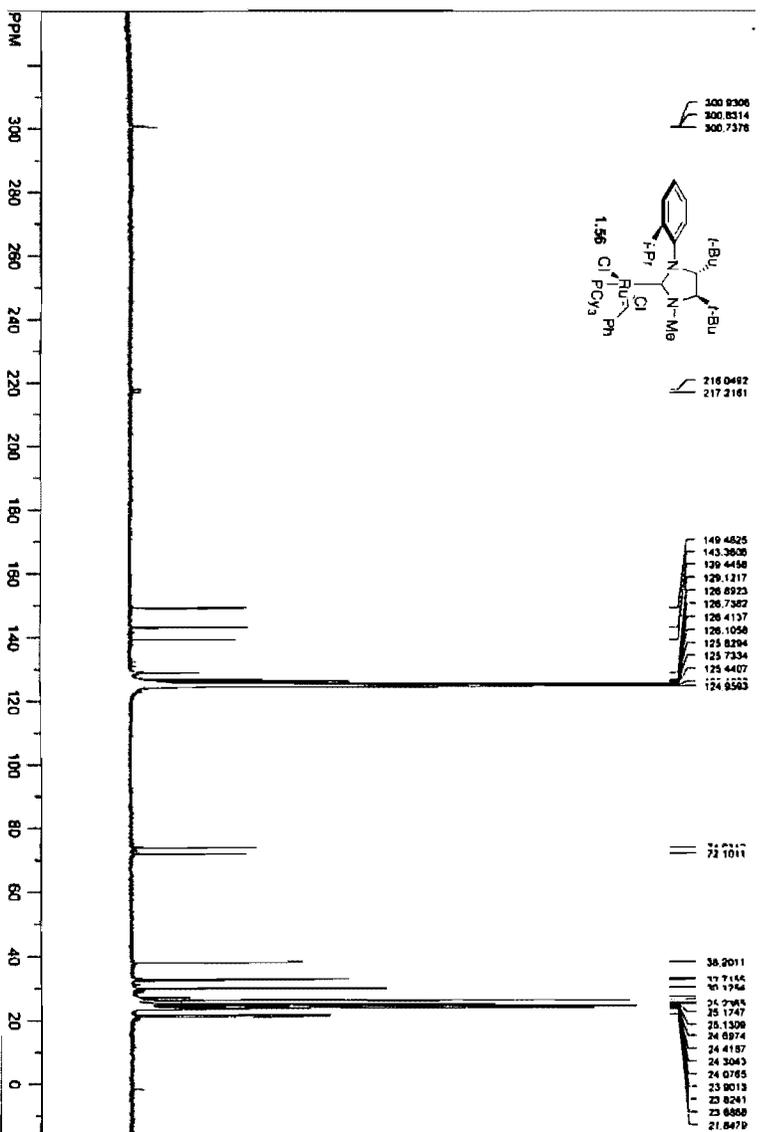
147.4455
142.9842
128.4623
125.8210
120.1933

81.8744
77.3273
76.8844
76.4879
75.3337
73.7781
66.0810

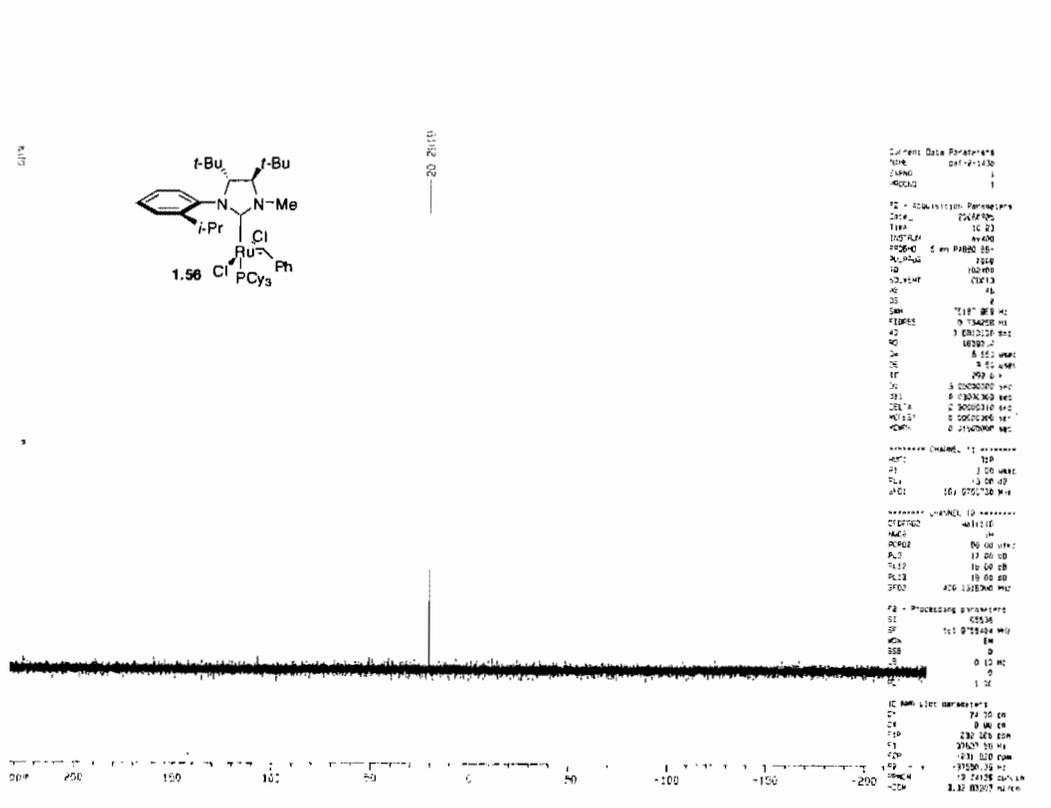
44.8507
37.0274
36.8566
26.2625
27.7027
27.2142
24.5494
24.0261



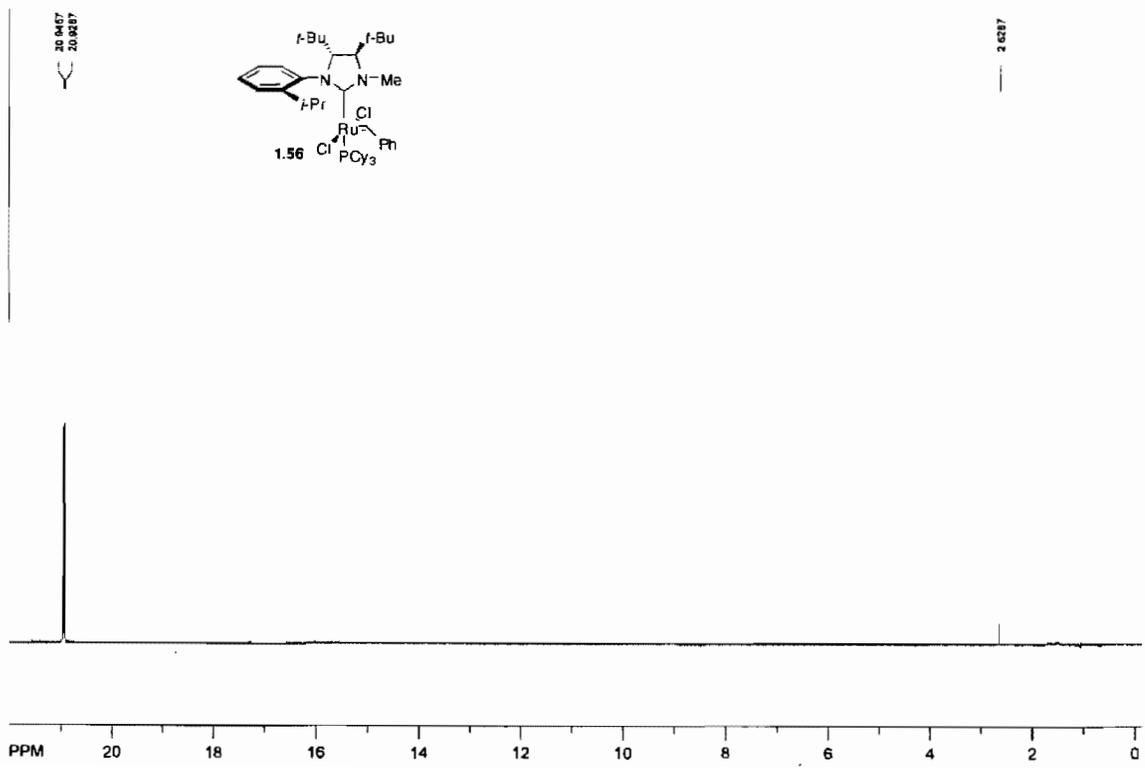
¹H NMR¹³C NMR

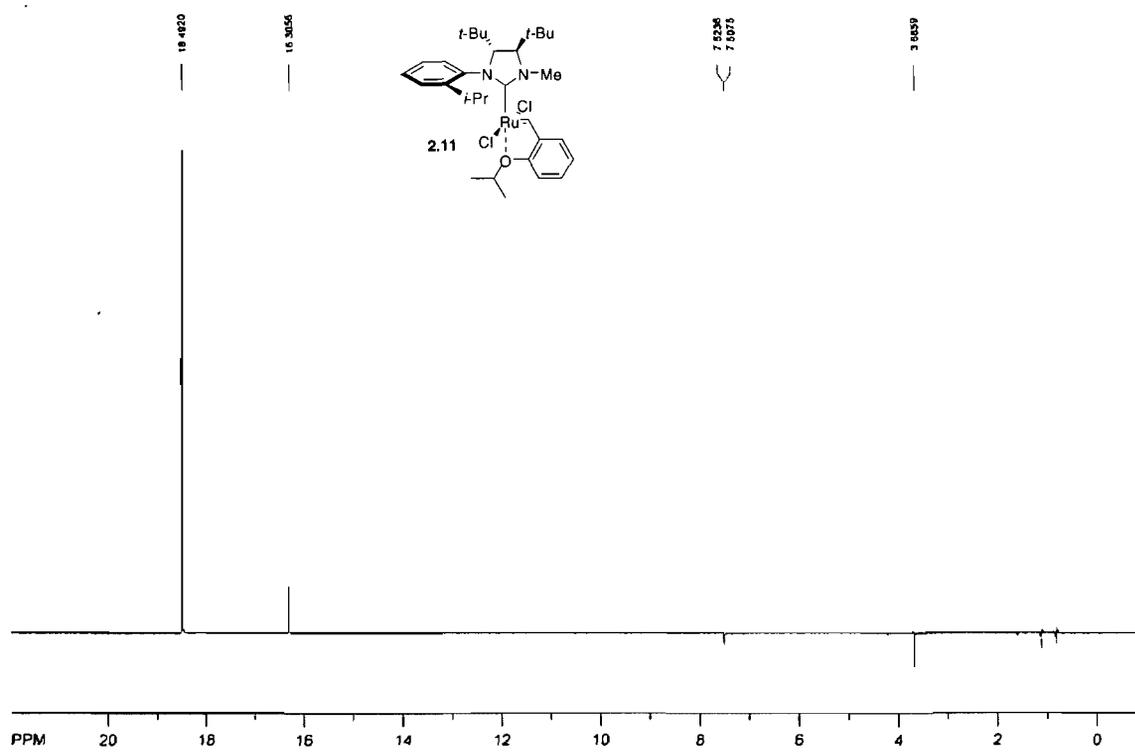
¹H NMR20.0336
20.81479.0407
9.0377
9.0213
9.0182
7.4200
7.4162
7.3914
7.3730
7.2625
7.2568
7.2410
7.2369
7.2349
7.1606
7.0995
7.09783.8794
3.87342.8447
2.8383
2.5172
2.2884
2.0246
1.9949
1.6919
1.6294
1.6183
1.6127
1.4056
1.3681¹³C NMR300.8306
300.8314
300.7378216.0492
217.2161149.4825
143.3608
130.6458
129.1217
126.8923
126.7362
126.4137
126.1056
125.8294
125.7334
125.4407
124.656372.8211
72.101138.2011
17.7154
15.1754
14.7984
15.1747
25.1309
24.8974
24.4187
24.3043
24.0785
23.8013
23.8241
23.6869
21.6479

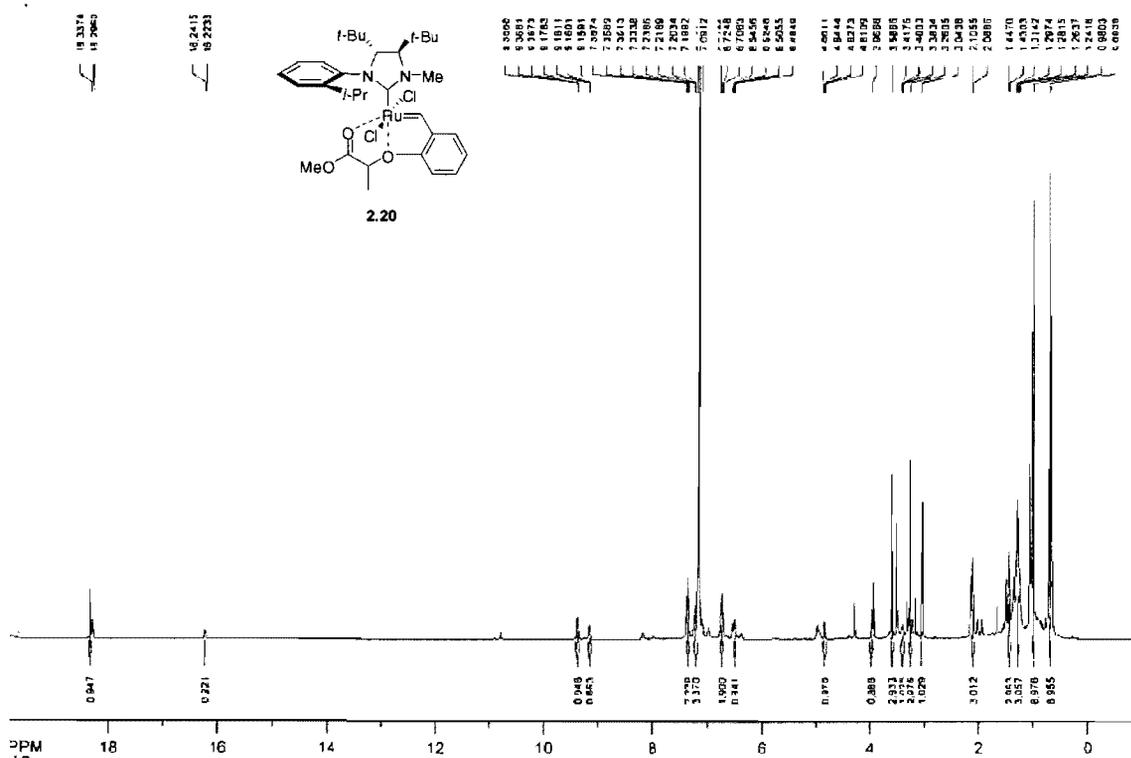
³¹P NMR



¹H nOe



^1H nOe

¹H NMR¹³C NMR