

Université de Montréal

Étude de réactivité et de sélectivité de nouveaux catalyseurs à base de ruthénium

Par

Brice Stenne

Département de Chimie

Faculté des arts et sciences

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

Août, 2009

© Brice Stenne, 2009

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Étude de réactivité et de sélectivité de nouveaux catalyseurs à base de
ruthénium**

Présenté par :

Brice Stenne

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Pr. Stephen Hanessian, président-rapporteur

Pr. Shawn K. Collins, directeur de recherche

Pr. Davit Zargarian, membre du jury

Résumé

Ce projet de recherche consiste en l'étude de la réactivité et de la sélectivité de nouveaux catalyseurs de métathèse d'oléfines à base de ruthénium lors de réaction de fermeture de cycle par métathèse d'oléfines (RCM). L'emphase de cette étude repose sur l'évaluation de nouveaux catalyseurs possédant un ligand NHC (carbène *N*-hétérocyclique) C_1 -symétrique développés par le laboratoire Collins pour des réactions de désymétrisations asymétriques de *méso*-triènes par ARCM. Le projet a été séparé en deux sections distinctes. La première section concerne la formation d'oléfines trisubstituées par ARCM de *méso*-triènes. La seconde section consiste en la formation d'oléfines tétrasubstituées par le biais de la RCM de diènes et de la ARCM de *méso*-triènes. Il est à noter qu'il n'y a aucun précédent dans la littérature concernant la formation d'oléfines tétrasubstituées suite à une désymétrisation par ARCM.

Lors de l'étude concernant la formation d'oléfines trisubstituées, une étude de cinétique a été entreprise dans le but de mieux comprendre la réactivité des différents catalyseurs. Il a été possible d'observer que le groupement *N*-alkyle a une grande influence sur la réactivité du catalyseur. Une étude de sélectivité a ensuite été entreprise pour déterminer si le groupement *N*-alkyle génère aussi un effet sur la sélectivité des catalyseurs. Cette étude a été effectuée par l'entremise de réactions de désymétrisation d'une variété de *méso*-triènes.

En ce qui a trait à la formation d'oléfines tétrasubstituées, une étude de la réactivité des différents catalyseurs a été effectuée par l'intermédiaire de malonates de diéthylidiméthallyle. Il a encore une fois été possible d'observer que le groupement *N*-alkyle possède un effet important sur la réactivité du catalyseur. Une étude de sélectivité a ensuite été entreprise pour déterminer si le groupement

N-alkyle génère aussi un effet sur la sélectivité des catalyseurs. Cette étude a été effectuée par l'entremise de réactions de désymétrisation de différents *méso*-triènes.

Mots-clés : carbène *N*-hétérocyclique C₁-symétrique, métathèse d'oléfines, RCM, ARCM, désymétrisation, oléfines tétrasubstituées.

Abstract

This research consists in the study of the reactivity and selectivity of new chiral Ru-based olefin metathesis catalysts in ring-closing metathesis (RCM) reactions. The study focused on evaluating new catalysts possessing C₁-symmetric NHC (*N*-heterocyclic carbene) ligands developed in our laboratories for asymmetric desymmetrization reactions of *meso*-trienes. The research was divided into two distinct sections, the first concerns the asymmetric ring closing metathesis (ARCM) processes that form trisubstituted olefins from *meso*-trienes. The second concerns the RCM and ARCM processes that form tetrasubstituted olefins from *meso*-trienes. It can be observed that there is no precedent in the literature concerning the formation of tetrasubstituted olefins via ARCM.

During the investigation concerning the formation of trisubstituted olefins, a kinetic study was done to have better understanding of the catalyst selectivity. With this study in hand, it was possible to observe the effect induced by the *N*-alkyl group on the catalysts' reactivity. A selectivity study was done to observe if the *N*-alkyl group could affect the catalysts' selectivity. These investigations were done using a variety of *meso*-trienes in desymmetrization reactions to afford trisubstituted olefins.

Concerning the formation of tetrasubstituted olefins, the catalysts' reactivity was investigated in RCM processes involving diethyldimethyl malonates. Once again, an effect induced by the *N*-alkyl group was observed concerning the reactivity of the catalysts. A selectivity study was performed. As for ARCM processes forming trisubstituted olefins, the *N*-alkyl group also had an impact on the selectivity of the catalysts. This investigation was done with ARCM desymmetrization of *meso*-trienes.

Keywords : C_1 -symmetric *N*-heterocyclic carbenes, olefin metathesis, RCM, ARCM, desymmetrization, tetrasubstituted olefins.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	v
Liste des abréviations	x
Liste des figures	xii
Liste des schémas	xv
Liste des tableaux	xvii
Remerciements	xix
Notes	xvii
Chapitre 1 : Introduction	22
1.1. Introduction à la métathèse d'oléfines	22
1.2. Formation d'oléfines tétrasubstituées par RCM en utilisant des catalyseurs à base de ruthénium	25
1.3. Travaux rapportés par le groupe de Grubbs dans le domaine de la RCM menant à la formation d'oléfines tétrasubstituées	30
1.4. Travaux rapportés par le groupe de Nolan dans le domaine de la RCM menant à la formation d'oléfines tétrasubstituées	35
1.5. Travaux rapportés par le groupe de Dorta dans le domaine de la RCM menant à la formation d'oléfines tétrasubstituées	38
1.6. Travaux rapportés par le groupe de Plenio dans le domaine de la RCM menant à la formation d'oléfines tétrasubstituées	40
1.7. Introduction à la fermeture de cycle asymétrique par métathèse (ARCM)	43
1.8. Introduction à l'ARCM en utilisant des catalyseurs à base de molybdène.....	49

1.9. Introduction à l'ARCM en utilisant des catalyseurs à base de ruthénium	52
1.10. Travaux rapportés par le groupe de Collins dans le domaine de la ARCM : 1 ^{ère} génération de catalyseurs	56
1.11. Travaux rapportés par le groupe de Collins dans le domaine de la ARCM : 2 ^e génération de catalyseurs	61
1.12. But des travaux de recherche	64
1.13. Importance des travaux publiés	64
Chapitre 2 : ARCM et RCM menant à la formation d'oléfines trisubstituées	67
2.1. Article 1: Savoie, J.; Stenne, B.; Collins, S. K. "Improved Chiral Olefin Metathesis Catalysts: Increasing the Thermal and Solution Stability via Modification of a C ₁ -Symmetrical N-Heterocyclic Carbene Ligand" <i>Adv. Synth. Cat.</i> 2009 , ASAP.	67
2.2. Conclusion face aux résultats obtenus	83
2.3. Expériences additionnelles	83
Chapitre 3 : ARCM et RCM menant à la formation d'oléfines tétrasubstituées	87
3.1. Article 2: Stenne, B.; Savoie, J.; Collins, S. K. Asymmetric Desymmetrizations Forming Tetrasubstituted Olefins Using Enantioselective Olefin Metathesis <i>Chem. Eur. J.</i> 2009 , soumis.	87
3.2. Conclusion face aux résultats obtenus	103
3.3. Expériences additionnelles	103

Conclusions et travaux futurs	108
4.1. Conclusion.....	108
4.2. Travaux futurs	109
Annexe 1 – Informations supplémentaires de l’article 1	I
Annexe 2 – Informations supplémentaires de l’article 2	XLVI
Annexe 3 – Protocoles des précurseurs pour les résolutions cinétiques et én-yne asymétrique	CIV
Annexe 4 – Chromatogrammes	CXII

Liste des abréviations

°	Degré
Ar	Aryle
C	Celsius
C ₆ D ₆	Benzène deutéré
cat.	Catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
CD ₂ Cl ₂	Dichlorométhane deutéré
conv.	Conversion
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
DCM	Dichlorométhane
Db	Dibenzylidèneacétone
DMAP	4-(Diméthylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
ee	Excès énantiomérique
éq.	Équivalent
EXSY	EXchange Spectroscopy
FID	Détecteur à ionisation de flamme
g	Gramme
GEA	Groupement électro-attracteur
GED	Groupement électro-donneur
h	Heure
H	Proton
HMDS	Hexaméthylidisilazane
HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution
min.	Minute

nd.	Non déterminé
M	Molaire
HMPA	Hexaméthyl-phosphoradine
NOE	Nuclear Overhauser Effect
Prep-CCM	Chromatographie préparative sur couche mince
PhH	Benzène
RMN	Résonance magnétique nucléaire
THF	Tétrahydrofuranne

Liste des figures

Chapitre 1

Figure 1 : Catalyseurs de ruthénium utilisés en métathèse d'oléfines disponibles commercialement.....	25
Figure 2 : Exemples de catalyseurs de Grubbs synthétisés dans le but de former des oléfines tétrasubstituées par RCM.....	30
Figure 3 : Voies de dégradation des catalyseurs par insertion C-H rapportées par Grubbs et Blechert.....	34
Figure 4 : Catalyseurs développés par Nolan.....	35
Figure 5 : Modifications structurales apportées par Dorta.....	38
Figure 6 : Catalyseur utilisé lors d'expériences de réactivité comparative avec le catalyseur de Grubbs 2 ^e génération 2	39
Figure 7 : Introduction de ligands NHC _{GEA} sur le catalyseur de Grubbs 2 ^e génération par Plenio.....	40
Figure 8 : Modifications structurales apportées par Schrock et Hoveyda.....	50
Figure 9 : Catalyseurs chiraux développés par le groupe de Grubbs et illustration du relais chiral.....	53
Figure 10 : Modèle d'état de transition suggéré.....	54
Figure 11 : Comparaison de l'induction de la chiralité des catalyseurs de Ru et de Mo.....	54
Figure 12 : Différences structurales des catalyseurs 82/83 et 94	57
Figure 13 : Étude de réactivité du catalyseur 94	58
Figure 14 : Illustration de la rotation du ligand NHC.....	61
Figure 15 : Changements structuraux élaborés pour la deuxième génération de catalyseur.....	62
Figure 16 : Catalyseurs envisagés par le groupe Collins.....	64

Chapitre 2

Article 1: Savoie, J.; Stenne, B.; Collins, S. K. "Improved Chiral Olefin Metathesis Catalysts: Increasing the Thermal and Solution Stability via Modification of a C₁-Symmetrical N-Heterocyclic Carbene Ligand" *Adv. Synth. Cat.* **2009**, ASAP.

Figure 1 : Olefin Metathesis Catalysts.	70
Figure 2 : Improved thermal and solution stability through variation of the N-alkyl group of the NHC ligand.....	74
Figure 3 : Ring closing metathesis of 18 using catalysts 4 (●), 16-Pr (○), 16-Bn (■) and 1a (▲). Conversions determined by ¹ H NMR spectrum of reaction mixture.....	74
Figure 4 : Possible intermediates in the cyclizations of <i>meso</i> -triene 18 with catalysts bearing C ₁ -symmetric NHC ligands.....	79
Figure 17 : Catalyseurs comportant un ligand NHC C ₂ -symétrique utilisé lors de AROCM.....	84

Chapitre 3

Article 2: Stenne, B.; Savoie, J.; Collins, S. K. "Asymmetric Desymmetrizations Forming Tetrasubstituted Olefins Using Enantioselective Olefin Metathesis" *Chem. Eur. J.* **2009**, soumis

Figure 1 : Olefin Metathesis Catalysts.	89
Figure 2 : <i>Top</i> : Hoveyda-type Olefin Metathesis Catalysts <i>Bottom</i> : Bis-NHC Olefin Metathesis Catalysts.....	90
Figure 3 : Chiral Olefin Metathesis Catalysts Bearing C ₁ -Symmetric NHC Ligands	90

Figure 4 : Possible interaction between the <i>N</i> -aryl or <i>N</i> -alkyl substituent of the NHC ligand and a methyl or methylene group of the substrate during cyclizations	95
---	----

Liste des schémas

Chapitre 1

Schéma 1 : Mécanisme proposé de la RCM du malonnate de diéthylidiméthallyle avec Grubbs 2	27
Schéma 2 : Modifications du substrat et du NHC engendrant la formation d'un catalyseur plus stable et plus réactif	29
Schéma 3 : illustration de la métathèse dans la synthèse totale du (+)-élatol	32
Schéma 4 : Exemple de dimérisation de Wanzlick pouvant se produire lors de la formation des catalyseurs de métathèse	33
Schéma 5 : Comparaison entre les catalyseurs 1 et 5 en RCM formant un phosphinate tétrasubstitué	36
Schéma 6 : Étude de réactivité du catalyseur indénylidène 33 de Nolan	37
Schéma 7 : Exemple de réactivité du catalyseur 38	38
Schéma 8 : Produit de décomposition suite à l'attaque du ligand phosphine sur le carbène	43
Schéma 9 : Exemple de résolution cinétique menant à la synthèse totale du KDO	44
Schéma 10 : Désymétrisation effectuée par la réaction de Heck asymétrique	45
Schéma 11 : Désymétrisation d'un <i>méso</i> -diényne faite par la réaction de Pauson-Khand asymétrique	46
Schéma 12 : Catalyseurs évalués lors de la synthèse de la (+)-québrachamine	48
Schéma 13 : Synthèse asymétrique du [7]héliène 69	49

Chapitre 2

Article 1: Savoie, J.; Stenne, B.; Collins, S. K. "Improved Chiral Olefin Metathesis Catalysts: Increasing the Thermal and Solution Stability via Modification of a C₁-Symmetrical *N*-Heterocyclic Carbene Ligand" *Adv. Synth. Cat.* **2009**, *ASAP*.

Scheme 1 : Synthesis of New <i>N</i> -Heterocyclic Carbene Ligands via <i>N</i> -Alkylation	71
Scheme 2 : Synthesis of New Catalysts.....	73

Chapitre 3

Schéma 14 : Mécanisme proposé de la RCM éne-yne asymétrique du <i>méso</i> -ène-diyne 110 avec Grubbs 1Essai de résolution cinétique à l'aide du catalyseur 103	107
--	-----

Liste des tableaux

Chapitre 1

Tableau 1 : Temps de demi-vie de différents carbènes	28
Tableau 2 : Conversions obtenues par différents catalyseurs de Grubbs	31
Tableau 3 : Conversions obtenues par le catalyseur de Plenio 29	42
Tableau 4 : Étude de sélectivité des catalyseurs 72 et 73	52
Tableau 5 : Étude de sélectivité du catalyseur 82	56
Tableau 6 : Étude de sélectivité comparative des catalyseurs chiraux 82 , 83 et 94	59
Tableau 7 : Étude de sélectivité de la seconde génération de catalyseurs chiraux de Collins.....	63

Chapitre 2

Article 1: Savoie, J.; Stenne, B.; Collins, S. K. "Improved Chiral Olefin Metathesis Catalysts: Increasing the Thermal and Solution Stability via Modification of a C₁-Symmetrical N-Heterocyclic Carbene Ligand" *Adv. Synth. Cat.* **2009**, ASAP.

Table 1 : Comparison of New ARCM Catalysts in Enantioselective Desymmetrizations	76
Tableau 8 : Résultats obtenus lors de l'AROCM avec les catalyseurs comportant des ligands NHC C ₁ - et C ₂ -symétriques.....	85

Chapitre 3

Article 2: Stenne, B.; Savoie, J.; Collins, S. K. "Asymmetric Desymmetrizations Forming Tetrasubstituted Olefins Using Enantioselective Olefin Metathesis" *Chem. Eur. J.* **2009**, *soumis*

Table 1 : RCM to Form Tetrasubstituted Olefin 10a	92
Table 2 : RCM to Form Tetrasubstituted Olefins	94
Table 3 : ARCM Desymmetrization Forming Tetrasubstituted Olefins	98
Tableau 9 : Effet engendré par l'ajout d'additifs lors de désymétrisations par ARCM	104

Remerciements

Tout d'abord j'aimerais remercier le professeur Shawn Collins pour m'avoir accueilli au sein de son groupe. De plus je le remercie de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur un projet aussi intéressant, motivant et qui a su développer en moi une passion pour la chimie. Ce fut deux années qui m'ont permis de dépasser mes limites et de m'épanouir scientifiquement. Merci pour ton optimisme ainsi que pour ton enthousiasme contagieux.

Par la suite j'aimerais remercier mes compatriotes : Julie, Jolaine, Yassir, Phil, Alain ainsi que Marie-Ève Aka Mario pour la bonne atmosphère qu'il y avait au labo. Bien sûr je ne peux pas oublier de remercier Marc Vidal du groupe d'Andréa Schmitzer.

Je remercie l'équipe RMN pour m'avoir aidé pendant les expériences EXSY, de cinétique et lors de la caractérisation de mes petits monstres volatiles à l'aide du RMN 500.

Maintenant je voudrais spécialement remercier ma famille. Surtout mes parents et ma sœur pour tout leur support, conseils et encouragements dans les moments plus difficiles tout au long de mes études et pour tous les services rendus. Leur aide fut indéniable pendant ces dernières années et je leur en suis extrêmement reconnaissant.

Bien entendu je voudrais aussi remercier tous mes amis pour les moments de détente m'ayant permis de couper les ponts lorsqu'il le fallait, et d'ainsi faire le plein d'énergie et rester sain d'esprit!

Finalement, j'aimerais aussi remercier la compagnie Boehringer Ingelheim ainsi que le professeur Hanessian pour les bourses qu'ils m'ont octroyées. Cette aide financière a été non négligeable.

Merci beaucoup à tous!

"Citius, Altius, Fortius (plus vite, plus haut, plus fort)" Pierre de Coubertin

Notes

Dans le but de simplifier la lecture de ce mémoire l'auteur a jugé bon d'apporter quelques modifications :

- La numérotation des molécules, tableaux, schémas et figures a été maintenue dans les articles tels que dans leur parution originale. Une meilleure cohésion est ainsi obtenue.
- Les références associées aux articles sont totalement indépendantes des références retrouvées dans les autres chapitres de ce mémoire.
- Outre les parties expérimentales (Supporting Information) listées en annexe, toutes les informations rapportées dans les articles originaux sont préservées dans la même section.

Chapitre 1 : Introduction

1.1. Introduction à la métathèse d'oléfines

Depuis plusieurs décennies, un des plus grands défis de la synthèse de composés organiques consiste en la formation de liaisons carbone-carbone et ce de façon ciblée, simple et efficace. Parmi les nombreuses méthodes développées au fil du temps, une de celles-ci a réussi à sortir de l'ombre et à s'imposer comme étant l'une des plus efficaces dans ce domaine. Il s'agit de la métathèse d'oléfines (équation 1).^{1,2} Cette dernière possède de multiples applications au sein de différents domaines de la chimie. Il est possible de la retrouver en chimie des polymères où elle sert notamment à faire des réactions de polymérisation par métathèse d'ouverture de cycle (ROMP, équation 2) ou par métathèse de diènes acycliques (ADMET, équation 3).³ Elle peut aussi être retrouvée dans le domaine de la chimie organique où elle permet de former des cycles de différentes tailles par une méthode appelée fermeture de cycle par métathèse (RCM, équation 4).⁴ En fait, depuis sa découverte par le groupe de Calderon durant les années 60,⁵ son importance est devenue telle que le Prix Nobel de chimie en 2005 a été remis aux professeurs Chauvin, Grubbs et Schrock pour leur contribution à ce domaine de recherche.⁶

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

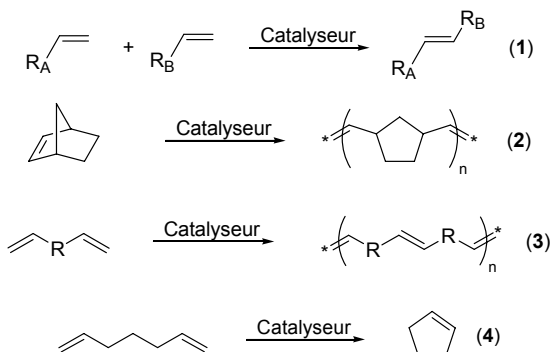
² Pour une revue de la littérature sur la métathèse, voir: (a) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413; (b) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 371; (c) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, 7117; (d) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18; (e) Ivin, K. J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1998**, *133*, 1; (f) Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760. (g) Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R. *Nature*, **2007**, *450*, 243.

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

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

⁵ Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3327.

⁶ (a) Chauvin, Y. *Olefin metathesis: The early days*, discours de réception du prix Nobel, décembre **2005**; (b) Grubbs, R. H. *Olefin metathesis catalysts for the preparation of molecules and materials*, discours de réception



Une panoplie de catalyseurs ont été développés au fil des dernières années pour accomplir la réaction de métathèse. Parmi ceux-ci se distinguent deux classes, ceux dit «définis» et ceux dit «non définis». Contrairement à la classe de catalyseurs «définis», celle des catalyseurs «non définis» regroupe tous ceux qui ne sont pas assez stables pour être isolés et caractérisés, ils sont donc formés dans des conditions *in situ*. Parmi les catalyseurs «définis», peuvent être retrouvés des catalyseurs à base de chrome,⁷ de tungstène,^{8,9} de rhénium,¹⁰ de molybdène et ceux à base de ruthénium. Étant plus utilisés, seuls les catalyseurs à base de ruthénium et de molybdène seront abordés dans ce chapitre. Aussi, bien que possédant plusieurs avantages, les catalyseurs à base de molybdène sont beaucoup moins utilisés que ceux à base de ruthénium dû à leur grande instabilité en présence de traces d'oxygène ou d'humidité. Ceci les rend donc beaucoup moins attrayants que la gamme de catalyseurs à base de ruthénium, plus stables en présence d'air et d'eau et plus aisés à manipuler. C'est donc sur ce dernier type de catalyseur que l'emphase de ce mémoire sera mise.

En fait, c'est surtout grâce à la classe de catalyseurs définis à base de ruthénium que la métathèse a connu un si grand essor au sein de la chimie

du prix Nobel, décembre **2005**; (c) Schrock R. R. *Multiple metal-carbon bonds for catalytic metathesis reaction*, discours de réception du prix Nobel, décembre **2005**.

⁷ Thu, C. T.; Bastelberger, T.; Höcker, H. *J. Mol. Catal.* **1985**, *28*, 279.

⁸ Katz, T. J.; Acton, N. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *47*, 4251.

⁹ Doherty, M.; Siove, A.; Parlier, A.; Rudler, H.; Fontanille, M. *Makromol.Chem., Macromol. Symp.* **1986**, *6*, 33.

organique. En effet, suite à l'application de ces catalyseurs en synthèse organique, la réaction de fermeture de cycle par métathèse est devenue de haute importance. De nouveaux catalyseurs ont ensuite été développés, permettant la formation de liaisons carbone-carbone sans avoir recours à des conditions de réactions extrêmes. Par conséquent, cette réaction peut être effectuée à pH neutre ainsi qu'à basse température. De plus, la sélectivité des oléfines qui vont réagir parmi celles en jeu se fait avec une telle aisance que cela lui confère une excellente chimiosélectivité. À cela, il faut aussi ajouter qu'il s'agit d'une méthodologie qui engendre très peu de réactions secondaires indésirables tout en possédant une tolérance élevée envers différents groupements fonctionnels.

D'autre part, cet essor a aussi été accompagné par la commercialisation de nombreux catalyseurs de métathèse (Figure 1).¹¹ Les premiers catalyseurs à base de ruthénium commercialisés ont été respectivement les catalyseurs de Grubbs 1^{ère} génération **1**^{12,13} et 2^e génération **2**.¹⁴ Ceci a été suivi de près par la mise en marché du catalyseur de Grubbs-Hoveyda 2^e génération **3** grâce à une contribution importante faite par Hoveyda dans le domaine de la métathèse.¹⁵ Ensuite se sont ajoutés à cette liste les catalyseurs de Blechert **4**,¹⁶ Nolan **5**¹⁷ et depuis tout récemment le catalyseur **6** qui correspond à une version modifiée et plus réactive du catalyseur de 2^e génération de Grubbs **2**.¹⁸ Cependant, malgré l'efficacité et la versatilité de cette méthodologie, des efforts ne cessent d'être faits dans le but de développer des catalyseurs encore plus stables et plus réactifs que ceux présentement disponibles sur le marché. Par exemple une étude sur l'effet

¹⁰ Warwel, S.; Siekermann, V. *Makromol. Chem., Rapid Commun.* **1983**, *4*, 423.

¹¹ En fait, il s'agit de pré-catalyseurs mais le terme "catalyseurs" sera utilisé par simplicité tout au long de ce mémoire.

¹² Schwab, P.; Ziller, J. Z.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.

¹³ Belderrain, T. R.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1997**, *16*, 4001.

¹⁴ Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.

¹⁵ Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.

¹⁶ Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2403.

¹⁷ Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Peterson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674.

engendré par l'électronique et l'encombrement stérique du carbène du catalyseur Grubbs-Hoveyda 2^e génération **3** a été entreprise par le groupe de Hoveyda.¹⁹

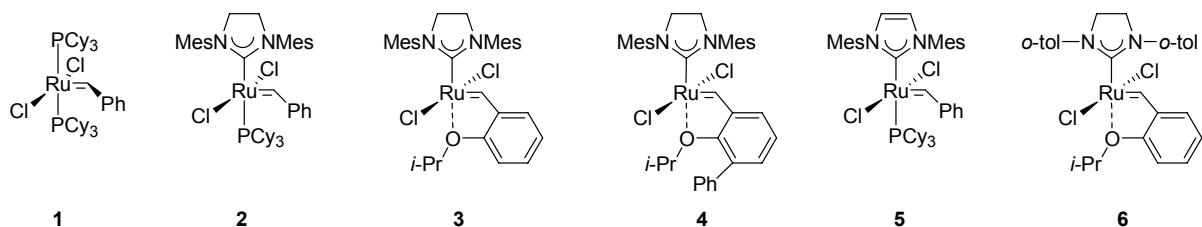


Figure 1 : Catalyseurs de ruthénium utilisés en métathèse d'oléfines disponibles commercialement

1.2. Formation d'oléfines tétrasubstituées par RCM en utilisant des catalyseurs à base de ruthénium

La formation d'oléfines tétrasubstituées par le biais de la RCM représente un défi de taille dans le domaine de la métathèse. Pour bien comprendre ce défi, un mécanisme général de métathèse entre le malonate de diéthylallyle **7** et le catalyseur de Grubbs 2^e génération **2** menant à la formation de l'oléfine disubstituée **9** est illustré (Schéma 1). La première étape de ce mécanisme se nomme étape d'initiation et consiste en la dissociation du ligand phosphine PCy₃ du catalyseur **2**. L'espèce catalytique de Ru comportant 14 électrons (**A**) est ainsi générée.²⁰ S'ensuit d'une liaison entre l'espèce catalytique **A** et le malonate de diéthylallyle **7** par métathèse croisée. Le chemin réactionnel de cette métathèse croisée passe par la formation d'un métallocyclobutane suivie d'une rétro-[2+2]. Il est à noter que l'étape de formation du métallocyclobutane n'est pas encore tout à fait élucidée. En effet, deux écoles de pensée subsistent au sein de la communauté scientifique à propos du modèle expliquant cette étape mécanistique

¹⁸ Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrod, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589.

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

²⁰ Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8965.

déterminante. D'un côté, certains groupes de recherche émettent l'hypothèse que la formation du métallocyclobutane suivie d'une rétro-[2+2] passe par un modèle nommé «side-binding» (**B**).^{21,22} Quant aux autres, ils considèrent le modèle «bottom-binding» (**C**) comme étant plus adéquat.^{23,24} Dans les deux cas, chaque modèle mène à la formation du même intermédiaire **D** dans lequel le métallocyclobutane se retrouve trans par rapport au ligand NHC (carbène *N*-hétérocyclique).^{25,26} Par ailleurs, le ruthénacyclobutane **D** a pu être isolé par le groupe de Piers en faisant réagir un carbène de phosphonium et le malonate de diéthylallyle **7**.^{27,28} Une fois le complexe **E** formé suite à la rétro-[2+2],²⁹ une deuxième formation d'un métallocyclobutane suivie d'une rétro-[2+2] a lieu. Encore une fois, les modèles de «side-binding» (**F**) et de «bottom-binding» (**G**) peuvent être invoqués pour expliquer cette étape. Puis, la rétro-[2+2] du métallocyclobutane **H** libère l'oléfine cyclisée disubstituée **9** tout en régénérant l'espèce catalytique **A**.

²¹ Funk, T. W.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1840.

²² Donde R.; Anderson, D. R.; Hickstein, D. D.; O'Leary, D.J.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8386.

²³ Costabile, C.; Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9592;

²⁴ Correa, A.; Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13352.

²⁵ Adlhart, C.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3496.

²⁶ Wenzel, A. J.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16048.

²⁷ Rowley, C. N.; van der Eide, E. F.; Piers, W. E.; Woo, T. K. *Organometallics*, **2008**, *27*, 6043.

²⁸ Romero, P. E.; Piers, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5032.

²⁹ Il est à noter que le groupe de Chen a démontré que chaque séquence de formation du métallocyclobutane suivie d'une rétro-[2+2] implique une rotation de 180° du carbène autour de l'axe Ru-NHC, voir : Bornand, M.; Chen, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7909.

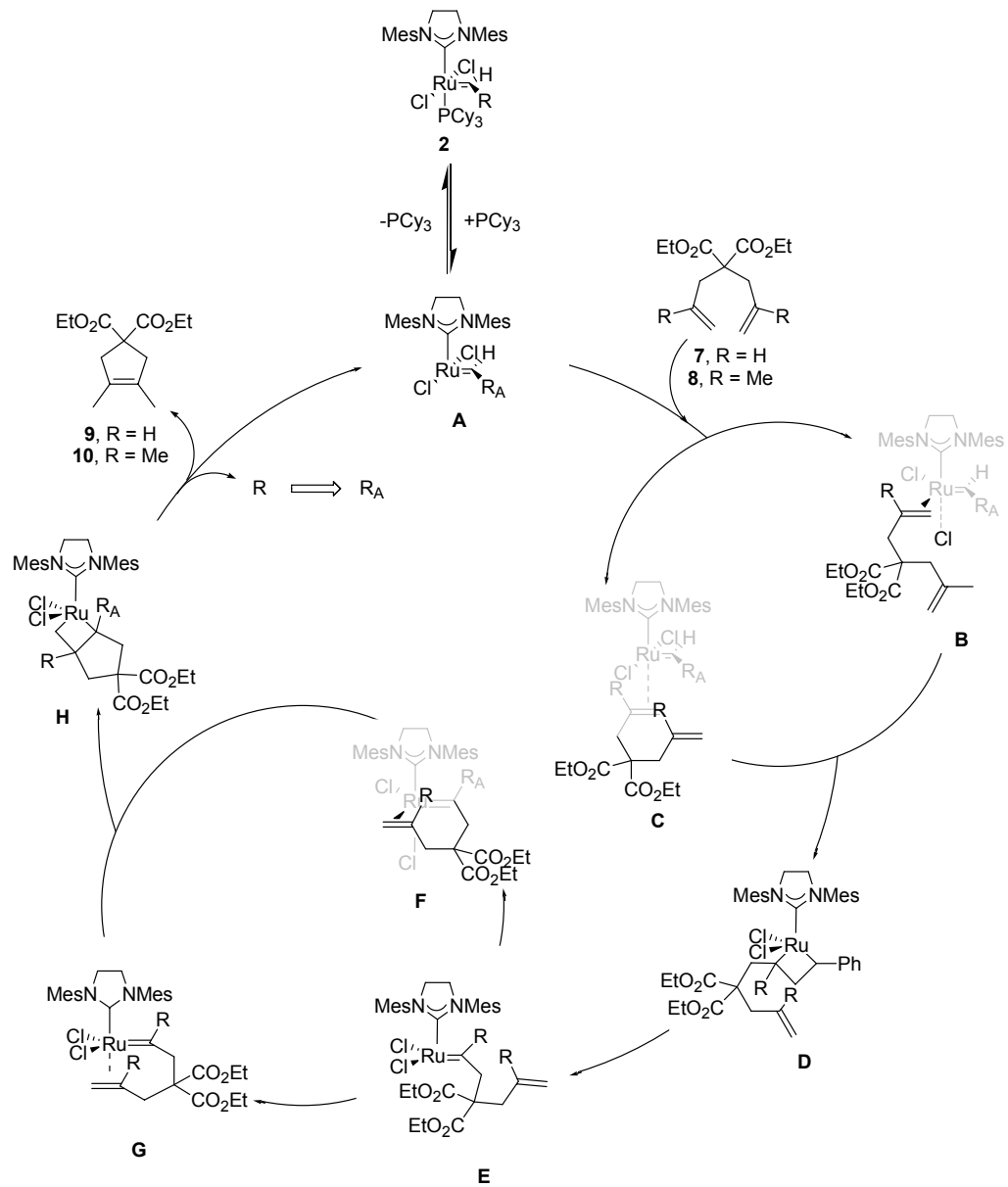
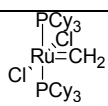
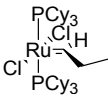
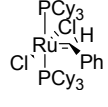


Schéma 1 : Mécanisme proposé de la RCM du malonate de diéthyl diméthallyle avec Grubbs 2

Il est important de remarquer que la fin du premier cycle catalytique engendre un changement de la nature de l'alkylidène au sein de l'espèce catalytique **A** (schéma 1, $R \rightarrow R_A$). Ainsi, pour un cycle catalytique impliquant le malonate de diéthylallyle **7**, le carbène en jeu passe de benzylidène à méthylidène.

Ceci a d'énormes conséquences quant à la stabilité du catalyseur.³⁰ Par exemple, à 55 °C dans le benzène, le catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération **1** (Tableau 1) voit son temps de demi-vie diminuer de 8 jours à 8 heures lorsque la nature du carbène passe de benzylidène à propylidène. Quant au carbène méthylidène **11** celui-ci est encore moins stable comme le démontre son temps de demi-vie de 40 minutes.

Tableau 1 : Temps de demi-vie de différents carbènes

Carbène	Temp.	Conc.	Demi-vie
 11	55 °C	0,023 M	40 min
 12	55 °C	0,023 M	8 h
 1	55 °C	0,023 M	8 jr

Lorsque la RCM engendre la formation d'une oléfine tétrasubstituée, il y a apparition de nouvelles difficultés. Effectivement, dans le cas du malonate de diéthylidiméthallyle **8** (Schéma 1), l'oléfine est maintenant stériquement beaucoup plus encombrée que dans le cas du malonate de diéthylidiallyle **7**. Dû à cette hausse d'encombrement stérique, la métathèse croisée menant au complexe **E** (Schéma 1) est beaucoup plus difficile et plus demandante du point de vue énergétique. La RCM requiert donc des températures plus élevées et du même coup un catalyseur plus stable et plus réactif. Une façon d'accroître la stabilité du

³⁰ Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7203.

catalyseur est de changer la nature de l'alkylidène au sein du cycle catalytique. Pour y arriver, il suffit de modifier le degré de substitution du substrat de départ. Ainsi, comme démontré au Tableau 1, le composé **13** contenant un méthyle en position terminale (Schéma 2) pourrait engendrer une hausse de stabilité du carbène. Du point de vue de la réactivité, un moyen d'augmenter celle-ci consiste en la modification des caractéristiques électroniques du ligand NHC ou de la phosphine. En effet, en changeant les propriétés électroniques de ces deux ligands, la vitesse d'initiation peut être accrue en facilitant la dissociation de la phosphine. Une façon de procéder consiste à changer la structure du squelette du ligand NHC. Il peut donc être insaturé tel dans le cas de **I** et **J** ou saturé tel **K** (Schéma 2).³¹ Quant au ligand phosphine, des études faites par le groupe de Grubbs ont démontré qu'une phosphine pauvre en électrons comme P(*p*-CF₃C₆H₄)₃ engendre un accroissement de sa vitesse de dissociation.³² Ceci est expliqué par le fait que les phosphines pauvres en électrons sont de plus faibles donneur σ envers le ruthénium que les phosphines électroniquement riches.

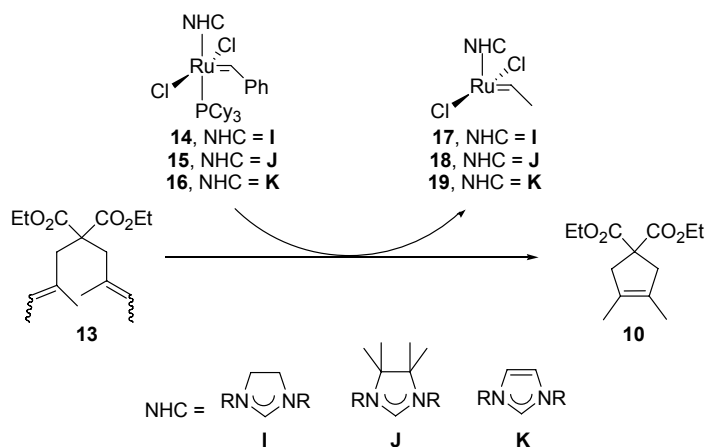


Schéma 2 : Modifications du substrat et du NHC engendrant la formation d'un catalyseur plus stable et plus réactif

³¹ Occhipinti, G.; Bjørsvik, H.-R.; Jensen, V. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6952.

³² Love, J. A.; Sanford, M. S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10103.

1.3. Travaux rapportés par le groupe de Grubbs dans le domaine de RCM menant à la formation d'oléfines tétrasubstituées

La première contribution à ce domaine a été faite par le groupe de Grubbs. En effet, ils ont démontré par l'intermédiaire de fermetures de cycles que l'utilisation de groupements aryles peu encombrés en position ortho sur le ligand NHC, comme dans le cas du catalyseur **20** (Figure 2), engendre un accroissement de la réactivité des catalyseurs pour ce type de RCM. L'explication de cette hausse de réactivité réside dans le fait que les aryles peu substitués engendrent moins d'encombrement stérique sur le catalyseur, ce qui a pour conséquence de donner plus d'espace à l'oléfine et de favoriser son approche.³³

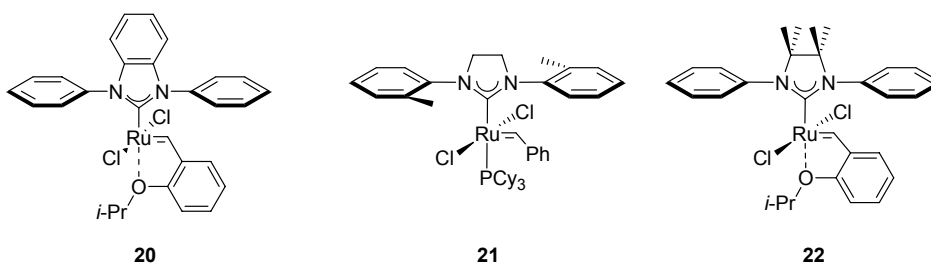


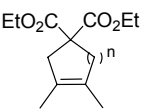
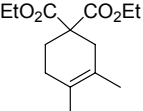
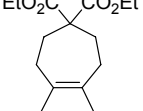
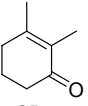
Figure 2 : Exemples de catalyseurs de Grubbs synthétisés dans le but de former des oléfines tétrasubstituées par RCM

Pour évaluer leur nouveau design, la réactivité du catalyseur **15** fut étudiée lors de RCM de divers malonates de diéthyldiméthallyle (Tableau 2). Ainsi, après 24 heures de réaction à une température de 60 °C dans le benzène, ils ont réussi à obtenir un taux de conversion supérieur à 95 % dans le cas de la formation des oléfines tétrasubstituées **10** et **23**. Cependant, des conversions bien inférieures ont été obtenues pour la formation de l'oléfine **24** et de la lactone tétrasubstituée **25**. En effet les conversions atteintes ont seulement été de 36 % et de 0 %. La formation de cycles de grande taille ou comportant des oléfines électroniquement pauvres reste donc difficile à réaliser. Une autre faille dans ce système réside dans

³³ Berlin, J. M.; Campbell, K.; Ritter, T.; Funk, T. W.; Chlenov, A.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1339.

le fait que de longs temps de réaction sont encore requis pour obtenir une bonne conversion et que la synthèse de ce catalyseur, selon les auteurs, est difficile et très coûteuse à grande échelle.³³

Tableau 2 : Conversions obtenues par différents catalyseurs de Grubbs

diène	catalyseur (5 mol%) 0,1 M, C ₆ D ₆ , 60 °C, 24 h		produit
Produit	Catalyseur	Conversion (%)	
 10	20	>95	
	21	>95	
	22	98 ^a	
 23	20	>95	
	21	>95	
 24	20	36	
	21	50	
 25	20	0	
	21	0	

^a Temps de réaction de 20 minutes. Conversions déterminées par RMN ¹H.

Pour remédier à ces problèmes synthétiques, le groupe de Grubbs a élaboré le catalyseur **21** (Figure 2). Ce dernier a la caractéristique de posséder un ligand NHC saturé ainsi que des groupements aryles contenant un méthyle en

position ortho.¹⁸ Par ces légères modifications, ils ont su éviter les divers problèmes reliés à la synthèse du catalyseur rencontrés précédemment. De plus, ayant toujours une des deux positions ortho de l'aryle non substituée, une importante réactivité était envisagée. Ainsi, lors de l'évaluation du catalyseur **21**, toujours dans le benzène à 60 °C, une conversion de 95 % a été obtenue pour la formation des oléfines tétra-substituées **10** et **23** après un temps de réaction de 24 heures (Tableau 2). Une amélioration a aussi été observée dans la formation de l'oléfine tétrasubstituée à 7 chaînons **24** tel que le démontre la conversion de 50 %. Puis, comme pour le cas du catalyseur **20**, la formation de la lactone tétrasubstituée **25** reste indubitablement un grand défi. Toutefois, cet apport fut si important au domaine de la métathèse que le catalyseur **21** est maintenant commercialement disponible.³⁴

De plus, la réactivité accrue du catalyseur **21** a permis la réussite d'une des étapes clés de la synthèse asymétrique du (+)-élatol **28** (Schéma 3).³⁵ En effet, pour la toute première fois un cycle à 6 chaînons (**27**) possédant une oléfine tétrasubstituée dont un des substituants est un atome de chlore a été rapportée. La difficulté de cette RCM réside non seulement dans la formation d'une oléfine tétrasubstituée mais aussi de la réactivité envers une oléfine pauvre en électrons (**26**). Il est à noter que cette RCM a pu se faire à 60 °C dans le benzène avec 5 mol% du catalyseur **21** pour donner un rendement de 97 %.

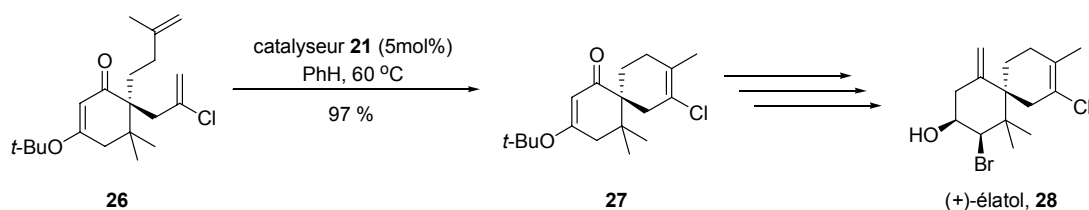


Schéma 3 : illustration de la métathèse dans la synthèse totale du (+)-élatol

³⁴ Sigma-aldrich, #682284.

³⁵ White, E. D.; Stewart, I. C.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 810.

Jusqu'à ce jour, la plus importante contribution provenant du groupe de Grubbs dans ce domaine est sans aucun doute l'élaboration du catalyseur **22** (Figure 2). Celui-ci a la particularité de posséder un ligand NHC saturé de groupements *gem*-diméthyles et comportant des groupements aryles non substitués.³⁶ À titre comparatif, ce catalyseur a été évalué dans les mêmes conditions que dans le cas des catalyseurs **20** et **21** (60 °C, PhH). Ainsi, par le biais du catalyseur **22**, il leur a été possible d'obtenir une conversion de 95 % en seulement 20 minutes pour la formation de l'oléfine tétrasubstituée **10** (Tableau 2). Les raisons expliquant l'excellente réactivité et la stabilité de ce catalyseur seront discutées dans les prochains paragraphes.

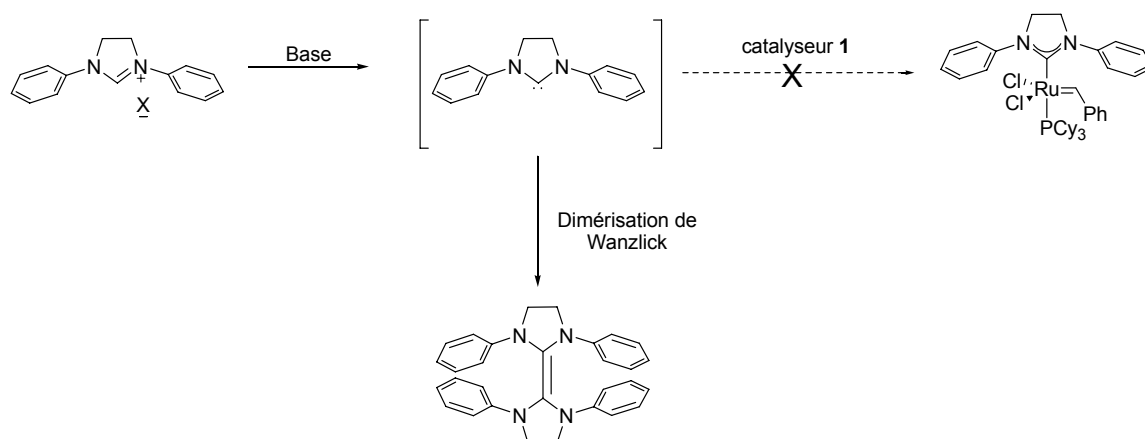


Schéma 4 : Exemple de dimérisation de Wanzlick pouvant se produire lors de la formation des catalyseurs de métathèse

Tout d'abord, la stabilité du catalyseur **22** peut s'expliquer par la présence des groupements méthyles positionnés sur le squelette du ligand NHC. En effet, du point de vue de la stabilité, ils empêchent la dimérisation de Wanzlick du NHC lors de la formation du catalyseur (Schéma 4).^{37,38,39,40} De plus, ils servent aussi à

³⁶ Chung, C.K.; Grubbs, R.H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2693.

³⁷ Denk, M. K.; Thadani, A.; Hatano, K.; Lough, A. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2607.

³⁸ Denk, M. K.; Hatano, K.; Ma, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2057.

³⁹ Liu, Y. F.; Lemal, D. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 599.

⁴⁰ Alder, R. W.; Blake, M. E.; Chaker, L.; Harvey, J. N.; Paolini, F.; Schütz, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5896.

diminuer la rotation des groupements phényles, ce qui a pour effet d'empêcher des voies de dégradation par insertion C-H qui ont lieu lorsque les aryles présents sur le ligand NHC ne sont pas substitués en position ortho. Ainsi, une insertion de l'aryle au sein de l'alkylidène peut avoir lieu. Il peut alors se former des complexes de dégradation analogues aux composés **29**, **30** et **32** (Figure 3) rapportés par les groupes de Grubbs⁴¹ et Blechert.⁴²

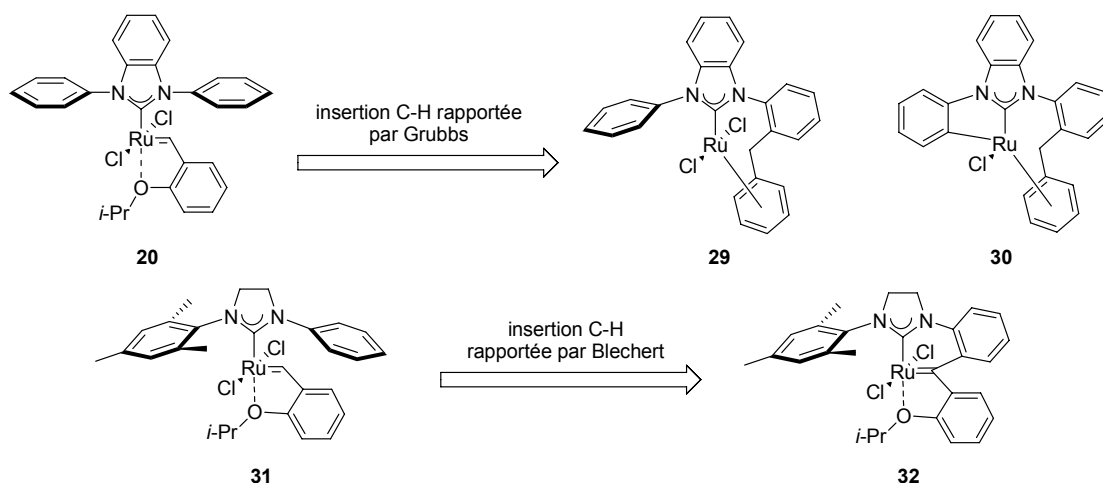


Figure 3 : Voies de dégradation des catalyseurs par insertion C-H rapportées par Grubbs et Blechert

Quant à la haute réactivité du complexe **22**, celle-ci s'explique à la fois par la présence des groupements méthyles positionnés sur le squelette du ligand NHC ainsi que par les groupements phényles peu encombrés. En effet, les groupements méthyles situés sur le squelette du NHC permettent de diminuer la rotation des groupements aryles. Ils occupent donc une position planaire. Leur position planaire et leur manque de substitution créent donc plus d'espace pour l'approche de l'oléfine. La métathèse croisée entre le malonate de diéthylidiméthallyle **8** et le catalyseur **22** (Schéma 1) est donc hautement favorisée.

⁴¹ Hong, S. H.; Chlenov, A.; Day, W. M.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 5146.

Toutefois, malgré tous leurs efforts, le groupe de Grubbs n'a toujours pas été capable d'élaborer un catalyseur assez réactif et stable pour accomplir la fermeture d'oléfines de haut calibre. En effet, les catalyseurs **20** et **21** sont incapables de former l'oléfine tétrasubstituée à 7 chaînons **24** dans des conversions satisfaisantes. Quant à la lactone tétrasubstituée **25**, sa formation à partir du précurseur approprié demeure impossible par RCM (Tableau 2). Ceci démontre donc l'immense tâche qu'il reste à accomplir dans ce domaine.

1.4. Travaux rapportés par le groupe de Nolan dans le domaine de la RCM menant à la formation d'oléfines tétrasubstituées

Un autre groupe ayant effectué des recherches sur l'élaboration d'un catalyseur apte à faire des RCM menant à des oléfines tétrasubstituées est celui de Nolan. Les travaux de Nolan se distinguent des autres par le fait que leurs catalyseurs mènent à la formation de malonates^{43,44,45} mais aussi de phosphinates tétrasubstitués.⁴⁶ Ce qui caractérise la gamme de catalyseurs de Nolan est qu'ils contiennent tous un ligand NHC similaire à celui de Grubbs 2^e génération **2** mais avec une insaturation située sur le squelette du ligand (figure 4).

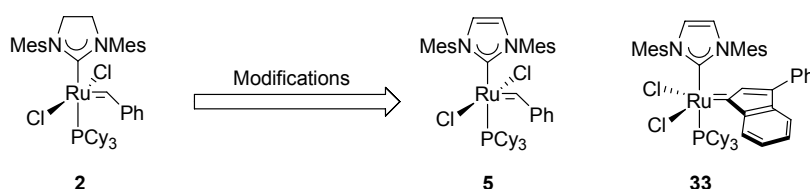


Figure 4 : Catalyseurs développés par Nolan

⁴² Vehlow, K.; Gessler, S.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8082.

⁴³ Laleh Jafarpour, L.; Schanz, H.-J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 5416.

⁴⁴ Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8029.

⁴⁵ Clavier, H.; Blanco, C. A.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2009**, *28*, 2848.

⁴⁶ Briot, A.; Bujard, M.; Gouverneur, V.; Nolan, S. P.; Mioskowski, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1517.

Un fait hors du commun dans le domaine de la métathèse a été la démonstration de la formation de phosphinates tétrasubstitués par RCM. Effectivement, le phosphinate **35** a pu être obtenu à partir du diène **34** dans une conversion de 88 % après un temps de réaction de 60 heures à reflux dans le DCM (Schéma 5), ce que le catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération **1** s'avère incapable de faire. Le fait que le catalyseur de Nolan **5** (Figure 4) soit apte à accomplir une telle transformation peut être expliqué par la présence d'un ligand NHC insaturé. En effet, ce ligand confère une plus grande réactivité et une meilleure stabilité au catalyseur **5**. Ainsi, par une étude $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN, le groupe de Nolan a démontré que le catalyseur **5** se décompose moins rapidement en solution à 100 °C que le catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération **1**. Ceci est dû au fait que le ligand NHC lui confère une plus grande protection stérique.^{47,48} D'autre part, ce même ligand NHC augmente aussi la réactivité du catalyseur. En effet, grâce à son plus grand caractère σ -donneur, il permet de favoriser l'étape de dissociation tout en stabilisant l'espèce catalytique engendrée (**A**, Schéma 1).^{49,32} Ainsi, étant donné que la RCM du diène **34** requiert 60 heures à 40 °C (Schéma 5), il est fort probable que le catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération **1** ne soit pas assez réactif et se dégrade avant de réagir. Par ailleurs, le groupe de Nolan a aussi envisagé la fermeture par RCM de divers thioéthers mais s'est avéré incapable d'en former qui soient tétrasubstitués.⁵⁰

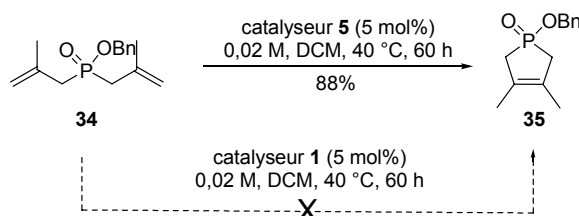


Schéma 5 : Comparaison entre les catalyseurs **1** et **5** en RCM formant un phosphinate tétrasubstitué

⁴⁷ Huang, J.; Schanz, H.-J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 5375.

⁴⁸ Straub, B. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5974.

⁴⁹ Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117.

⁵⁰ Spagnol, G.; Heck, M.-P.; Nolan, S. P., Mioskowski, C. *Org. Lett.* **2002**, *10*, 1767.

Le groupe de Nolan a aussi eu l'idée de remplacer l'espèce benzylidène par une espèce indénylidène au sein du catalyseur (voir catalyseur **33**, Figure 4). L'apport de ce changement concerne la stabilité. Effectivement, les complexes de ruthénium deviennent alors plus résistants à haute température et possèdent une tolérance accrue face aux groupements fonctionnels.⁴⁴ Des études de stabilité ont même démontré que le catalyseur indénylidène **33** pouvait rester en solution dans le toluène à 80 °C pendant plus de 256 heures sans se dégrader.⁴³ De plus, par cette augmentation de stabilité, ils ont réussi à former les oléfines tétra-substituées **10**, **23** et **24** par RCM avec des conversions respectivement de 67 %, 89 %, et 71 % (Schéma 6). Les catalyseurs étant plus stables, une température plus élevée (80 °C) a été requise pour induire l'étape de dissociation (Schéma 1).

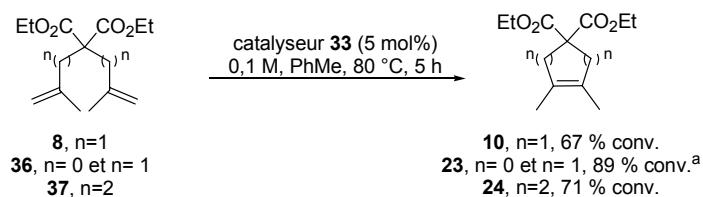


Schéma 6 : Étude de réactivité du catalyseur indénylidène **33** de Nolan

1.5. Travaux rapportés par le groupe de Dorta dans le domaine de la RCM menant à la formation d'oléfines tétrasubstituées

En 2009, le groupe de Dorta a rapporté la conception d'un catalyseur de Ru (catalyseur **38**, figure 5) menant à la formation d'oléfines tétrasubstituées et semblant très efficace bien qu'évalué dans une seule RCM.⁵¹ L'idée clé de cette conception est la suppression du ligand phosphine ainsi que le remplacement des groupements aryles du ligand NHC par des groupements naphtyles substitués en position 2 et 8 (Figure 5).

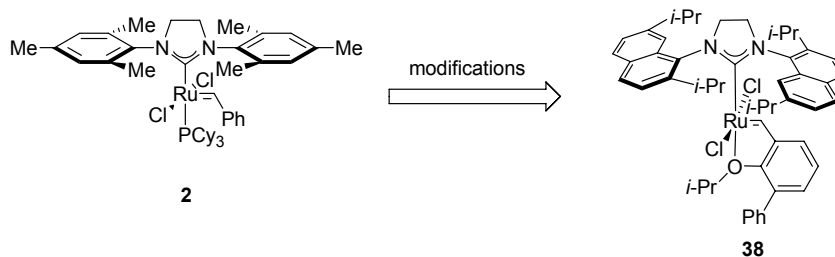


Figure 5 : Modifications structurales apportées par Dorta

Le potentiel de la réactivité de ce catalyseur a pu être démontré par le biais de la fermeture du sulfonamide **39** tel qu'illustré au schéma 7. Ainsi, l'oléfine tétrasubstituée **40** a pu être obtenue dans un rendement de 97 %. Cet excellent résultat fut atteint après un de temps de réaction de seulement 6 heures et ce, à basse température (t.p.) ainsi qu'avec une infime quantité de catalyseur (0,2 mol%).

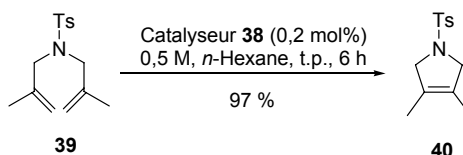


Schéma 7 : Exemple de réactivité du catalyseur **38**

⁵¹ Gatti, M.; Vieille-Petit, L.; Luan, X.; Mariz, R.; Drinkel, E.; Linden, A.; Dorta, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9498.

Ce résultat démontre bien l'effet engendré par les changements structuraux effectués par le groupe de Dorta. Tout d'abord, le fait que la réaction se produise à température ambiante prouve que ce catalyseur est hautement réactif et donc que l'étape dite d'initiation (Schéma 1) est très favorisée. Ceci est dû à deux aspects, soit le remplacement de la phosphine par le groupement chélatant isopropoxy et la structure du ligand NHC. Effectivement, l'étape d'initiation est hautement favorisée dans ce cas-ci car elle ne passe plus par un bris de liaison mais par un bris d'interaction du groupement isopropoxy avec le ruthénium qui est beaucoup moins coûteux en énergie.⁵² De plus, ce bris d'interaction est aussi hautement favorisé par l'augmentation de l'encombrement stérique causé par la présence du groupement phényle adjacent au groupement chélateur isopropoxy.⁵³ En effet, ce groupement phényle engendre une interaction stérique défavorable avec le groupement isopropoxy. Il en découle alors une augmentation de la longueur du lien Ru-O qui implique également une diminution de la force de la liaison Ru-O. Quant au NHC, des études comparatives de réactivité faites par Nolan entre le catalyseur **41** (Figure 6) et celui de Grubbs 2^e génération **2** ont démontré qu'il induit une plus grande réactivité pour la RCM menant à la formation d'oléfines trisubstituées.⁵⁴ Toutefois, les raisons expliquant cette hausse de réactivité restent encore nébuleuses.

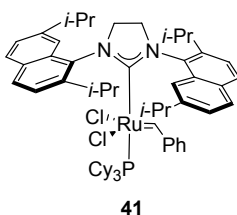


Figure 6 : Catalyseur utilisé lors d'expériences de réactivité comparatives avec le catalyseur de Grubbs 2^e génération **2**

⁵² Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 8168.

⁵³ Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2403.

⁵⁴ Vieille-Petit, L.; Luan, X.; Gatti, M.; Blumentritt, S.; Linden, S.; Clavier, H.; Nolan, S. P.; Dorta, R. *Chem. Commun.* **2009**, 3783.

1.6. Travaux rapportés par le groupe de Plenio dans le domaine de la RCM menant à la formation d'oléfines tétrasubstituées

Un des apports les plus significatifs sinon le plus important dans le domaine de la métathèse menant à des oléfines tétrasubstituées a été réalisé tout récemment par le groupe de Plenio.⁵⁵ Ces derniers ont conçu un catalyseur possédant deux ligands NHC (Figure 7), un étant électroniquement riche et l'autre étant électroniquement pauvre puisqu'il contient des groupements électroattracteurs (NHC_{GEA}). Ce dernier agit comme le ligand partant tricyclohexylphosphine (PCy₃) conventionnellement utilisé pour amorcer le cycle catalytique.

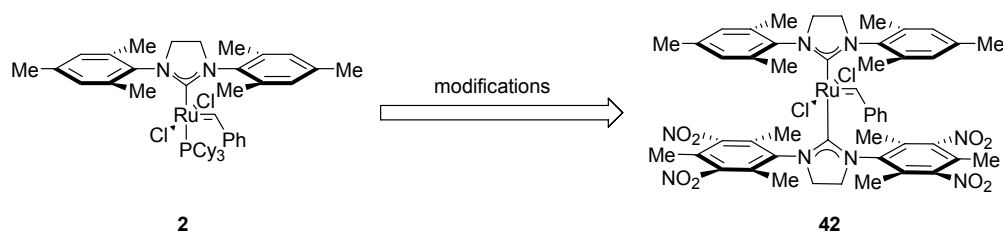
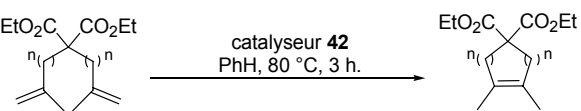


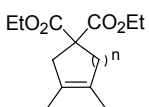
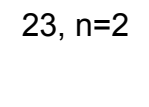
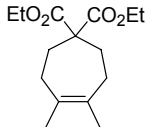
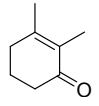
Figure 7 : Introduction de ligands NHC_{GEA} sur le catalyseur de Grubbs 2^e génération par Plenio

Lors de l'évaluation de sa réactivité (Tableau 3), ce catalyseur s'est démontré très efficace. En effet, d'excellentes conversions ont été rapportées en utilisant une quantité de catalyseur très peu élevée (0,5-2,5 mol%) ainsi que des conditions très diluées (0,02 M). Par exemple, une conversion de 78 % a été atteinte pour la formation du malonate **10** en utilisant seulement 1,0 mol% du catalyseur **42**. Quant au cycle à 6 chaînons **23**, une conversion de 99 % a été obtenue et ce, toujours en utilisant 0,5 mol% du catalyseur **42**. De plus, la conversion de 87 % concernant la formation de l'oléfine tétrasubstituée à 7 chaînons **24** avec seulement 1,0 mol% de catalyseur montre encore une fois la supériorité du catalyseur **42**. Puis, pour la première fois, la formation de la lactone

tétrasubstituée **25** par RCM a été rapportée (26 % de conversion en utilisant que 0,5 mol% du catalyseur **42**). Bien que ce catalyseur requiert une température élevée pour permettre l'étape de dissociation du ligand NHC (80 °C), celui-ci est le plus efficace jusqu'à maintenant au sein de la catégorie de catalyseurs de métathèse à base de ruthénium pour ce type de transformation.

⁵⁵ Vorfalt, T.; Leuthäuser, S.; Plenio, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5191.

Tableau 3 : Conversions obtenues par le catalyseur de Plenio **29**


Produit	n	Catalyseur (mol%)	Conversion (%)
 10 , n=1	1	0,5	48
		1,0	78
 23 , n=2	2	0,25	64
		0,5	99
 24		0,5	60
		1,0	87
 25		0,5	26

Conversions déterminées par RMN ¹H.

Le phénomène expliquant l'efficacité du catalyseur de Plenio **42** consiste en la substitution du ligand phosphine par le ligand NHC électrodéficient (NHC_{GEA}). En effet, l'absence du ligand PCy₃ inhibe la voie de décomposition résultant de l'attaque de la phosphine sur le carbène.⁵⁶ Par conséquent, la formation d'un complexe homologue au complexe de dégradation **43** ne peut se faire (Schéma **8**). De plus, bien que non mentionné par les auteurs, il est aussi possible de présumer que l'espèce catalytique active possède une forte propension à réagir avec le

⁵⁶ Hong, S. H.; Wenzel, A. G.; Salguero T. T.; Day, M.W.; R. H.Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7961.

ligand NHC_{GEA} pour reformer le catalyseur plus stable. Les voies de dégradation du catalyseur sont donc inhibées. Cette forte tendance à reformer le catalyseur peut aussi expliquer la haute température requise. Effectivement, comme mentionné précédemment, la température sert à favoriser l'étape de dissociation et par le fait même, à favoriser la réaction de métathèse.

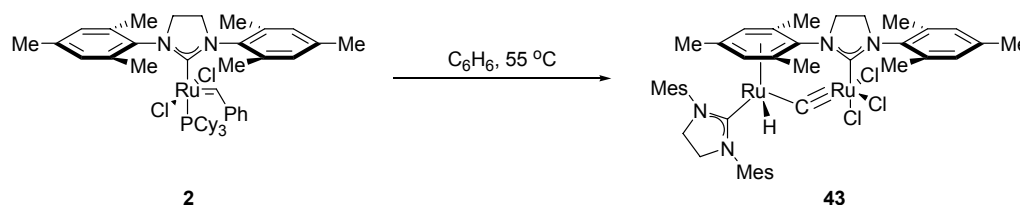


Schéma 8 : Produit de décomposition suite à l'attaque du ligand phosphine sur le carbène

En conclusion, le peu de résultats répertoriés concernant la formation d'oléfines tétrasubstituées montre bien le défi de cette réaction et pourquoi elle attire un si grand intérêt. Ainsi, malgré les travaux venant d'être présentés, des températures élevées (60-80 °C), une quantité de catalyseur élevée (2,5 à 5 mol%) et un long temps de réaction sont toujours généralement requis. Un champ de recherche de grand intérêt serait donc le développement d'une variante asymétrique de cette réaction pour former des oléfines tétrasubstituées énantiométriques.

1.7. Introduction à la fermeture de cycle asymétrique par métathèse (ARCM)

Un domaine suscitant de plus en plus d'intérêt consiste en la métathèse asymétrique par l'intermédiaire de catalyseurs chiraux. Parmi les différentes réactions asymétriques développées se retrouve la désymétrisation de méso-triènes. Toutefois, avant d'aborder plus en profondeur le sujet de la désymétrisation par métathèse, une présentation des réactions de désymétrisation

engendrées par d'autres types de catalyseurs chiraux sera faite. Parmi celles-ci, peuvent-être retrouvées les désymétrisations d'oléfines employant des réactions de Pauson-Khand, de Heck ainsi que d'époxydation de Sharpless.

Un premier exemple de la désymétrisation de *méso*-diènes est illustré par le groupe de Sharpless. En effet, par l'intermédiaire de la désymétrisation, ces derniers ont réussi à démontrer qu'il était possible de combiner une réaction extrêmement sélective à une résolution cinétique.⁵⁷ Ainsi, le diène **44** a pu être époxydé en composé **45** avec un excès énantiomérique de 99,3 % *ee* et un *d.e.* de 99 %. Son utilité en synthèse organique a ensuite notamment été démontrée par le groupe de Schreiber lors de la synthèse du (+)-KDO **46** (schéma 9).⁵⁸

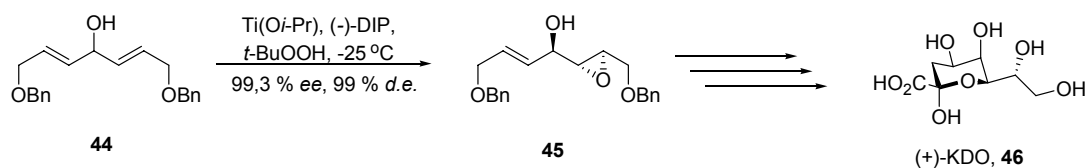


Schéma 9 : Exemple de résolution cinétique menant à la synthèse totale du KDO

Une autre utilité de la réaction de désymétrisation de diènes consiste en la formation énantiosélective de liaisons carbone-carbone. Une des réactions permettant ce genre de transformation est celle de Heck. Plusieurs groupes ont apporté leur contribution en ce domaine dont ceux de Shibasaki, Feringa, Lautens et Bräse (Schéma 10).

⁵⁷ Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Soo, Y. K.; Masamune, H.; Sharpless, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5773.

⁵⁸ Smith, B. D.; Wang, Z.; Schreiber, L. S.; *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 4793.

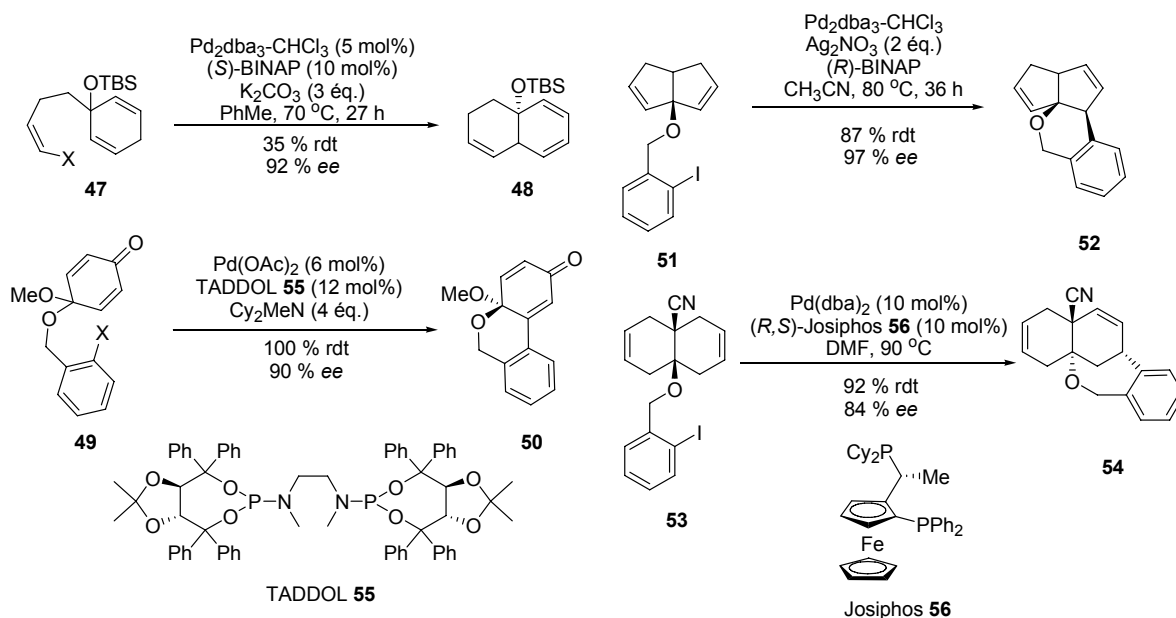


Schéma 10 : Désymétrisation effectuée par la réaction de Heck asymétrique

En fait, ce type de désymétrisation de *méso*-diènes a été développé par Shibasaki.⁵⁹ Ainsi, en faisant réagir le triène **47** en présence de $\text{Pd}_2\text{dba}_2 \cdot \text{CHCl}_3$ (5 mol%) et du ligand chiral (*S*)-BINAP (10 mol%), le produit *cis*-bicyclo-[4.4.0]décane **48** a été obtenu dans un rendement de 35 % et avec 92 % ee (Schéma 10). Par la suite, Feringa a démontré qu'il était possible de faire le même genre de désymétrisation mais en utilisant des cyclohexanediones.⁶⁰ Ainsi, par l'intermédiaire de 6 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et l'ajout du ligand phosphoramidite chiral **55**, la cyclohexanedione **49** a pu être quantitativement convertie en composé tricyclique **50** avec un excès énantiomérique de 90 % ee. Quant à Lautens⁶¹ et Bräse,⁶² ils ont rapporté pour les premières fois une désymétrisation de substrats comportant des *cis*-bicyclo[3.3.0]octanes et des *trans*-bicyclo[4.4.0]décanes. Ainsi, en utilisant des conditions presque identiques à celles de Shibasaki (utilisation de $\text{Pd}_2\text{dba}_2 \cdot \text{CHCl}_3$ et du ligand chiral (*R*)-BINAP), Lautens a démontré la formation du

⁵⁹ Ohrai, K.; Kondo, K.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11737.

⁶⁰ Imbos, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 184.

⁶¹ Lautens, M.; Zunic, V. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 399.

cis-bicyclo[3.3.0]octane **52** à partir du diène **51** dans un rendement de 87 % accompagné d'un excès énantiomère de 97 % ee. Pour sa part, Bräse a réussi à convertir le précurseur **53** en *trans*-bicyclo[4.4.0]décane **54** à l'aide du ligand chiral Josiphos **56** (10 mol%) et du complexe Pd₂dba₂ (10 mol%) dans un rendement de 92 % et avec un excès énantiomérique de 84 % ee.

Récemment, la réaction asymétrique de Pauson-Khand a été envisagée pour la formation de composés bicycliques énantiorenrichis. Ainsi, le groupe de Jeong a démontré qu'il était possible de former des systèmes bicycliques penténones à partir d'une désymétrisation de *méso*-diénynes (Schéma 11).^{63,64} Le meilleur résultat fut l'obtention du composé bicyclique **58** dans un rendement de 91 % et avec un ee de 95 % à partir du *méso*-diényne **57**. Ce résultat a pu être atteint en se servant de [Rh(CO)₂Cl]₂ et de la phosphine chirale **60**. Il est à noter que le produit **55** a été observé en quantité infime.

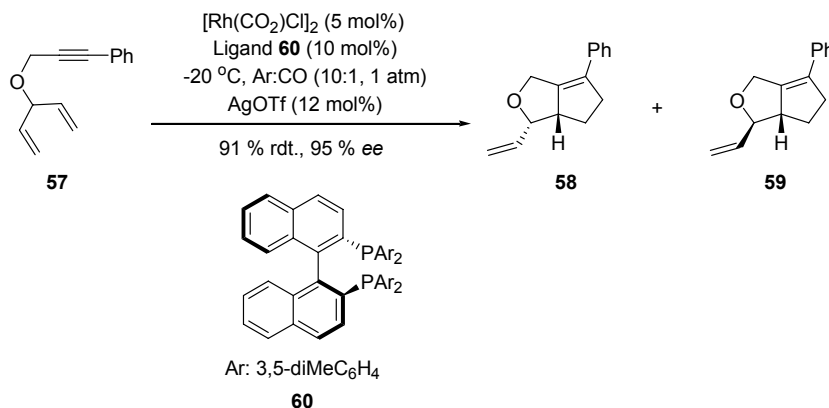


Schéma 11 : Désymétrisation d'un *méso*-diényne faite par la réaction de Pauson-Khand asymétrique

La métathèse étant une méthodologie extrêmement efficace, elle s'est elle aussi rapidement trouvée une niche dans le domaine de la synthèse de composés énantiorenrichis. En effet, avant les travaux rapportés par le groupe Collins, les

⁶² Lormann, M. E. P.; Nieger, M.; Bräse, S. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2159.

⁶³ Jeong, N.; Kim, D. H.; Choi, J. H. *Chem. Comm.* **2004**, 1134.

groupes de Grubbs⁶⁵ et Hoveyda⁶⁶ ont développé des catalyseurs chiraux ayant pour but d'élaborer une variante asymétrique de la réaction de fermeture de cycle par métathèse. Bien qu'étant encore en développement, ces catalyseurs ont déjà pu démontrer leur efficacité et leur sélectivité dans des réactions de désymétrisation menant à la formation de divers hétérocycles.^{67,21} De plus, cette méthodologie est si efficace qu'elle est déjà utilisée en synthèse organique pour introduire la chiralité au sein de molécules telle la (+)-québrachamine **61**^{68,69} (Schéma **12**) ou encore le [7]héliène **69** (Schéma **13**).⁷⁰

⁶⁴ Kim, D. E.; Kim, I. S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Jeong, N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7985.

⁶⁵ Seiders, T. J.; Ward, D. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225.

⁶⁶ 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.

⁶⁷ Tsang, P. W. C.; Hultsch, K. C.; Alexander, J. B.; Bonitatebus, P. J.; Schrock R. R.; Hoveyda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2652.

⁶⁸ Malcolmson, S. J.; Meek, S. J.; Sattely, E. S.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. *Nature*, **2008**, *456*, 933.

⁶⁹ Sattely, E. S.; Meek, S. J.; Malcolmson, S. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 943.

⁷⁰ Grandbois, A.; Collins, S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9323.

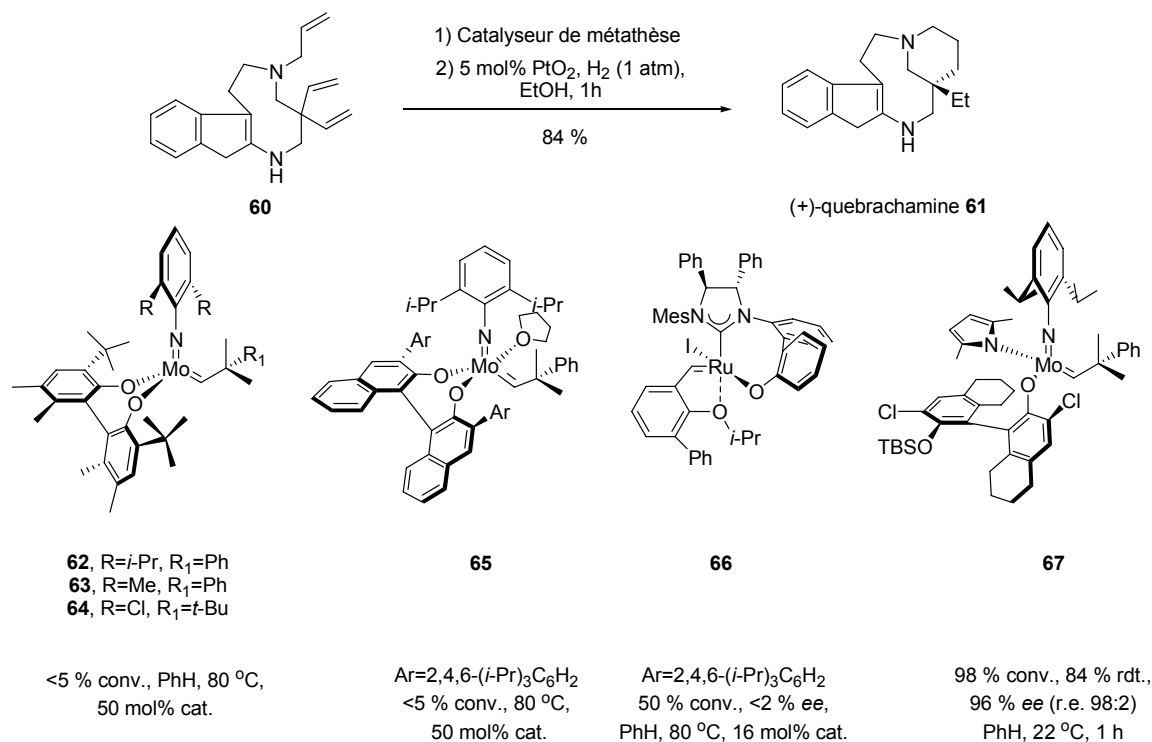


Schéma 12 : Catalyseurs évalués lors de la synthèse de la (+)-quebrachamine

En ce qui concerne la synthèse de la quebrachamine **61**, de nombreux catalyseurs ont dû être développés à cause du manque de réactivité autant des catalyseurs de ruthénium (**66**) que de molybdène (**62-65**) rapportés précédemment (Schéma **12**). Ainsi, après plusieurs essais, seul le catalyseur **67** à base de molybdène s'est avéré suffisamment réactif et sélectif pour l'étape clé d'énantioinduction par ARCM. En effet, le produit cyclisé à partir du *méso*-triène **60** a été obtenu avec le catalyseur **67** dans un rendement de 84 % ainsi qu'avec 96 % ee après seulement une heure de réaction à température ambiante (Schéma **12**). Quant à la synthèse asymétrique du [7]héliène **69** (Schéma **13**), seuls les catalyseurs à base de ruthénium, spécialement le catalyseur **70** constitué d'un ligand NHC C₁-symétrique, se sont révélés assez réactifs et sélectifs. En effet, le [7]héliène **69** a été obtenu avec une conversion de 38 % et un excès énantiomère de 80 % à partir du diène **68**. Par ailleurs, le manque de réactivité des catalyseurs

de molybdène lors de cette fermeture est directement lié à leur plus grand encombrement stérique.

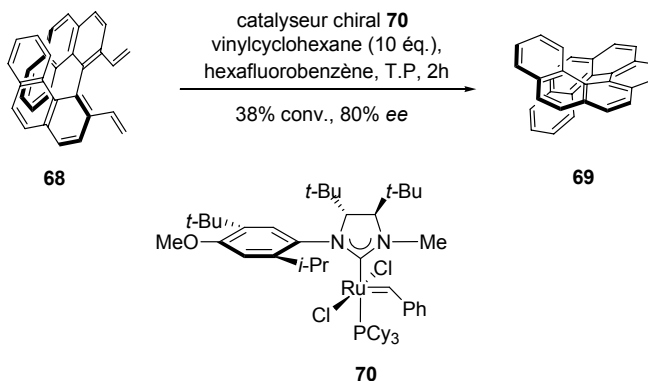


Schéma 13 : Synthèse asymétrique du [7]hélécène **69**

Suite à cette brève mise en contexte face à la ARCM, les prochains paragraphes seront réservés à une discussion plus détaillée de la désymétrisation par ARCM. Les désymétrisations par l'intermédiaire de catalyseurs à base de Ru et de Mo y seront présentées.

1.8. Introduction à l'ARCM en utilisant des catalyseurs à base de molybdène.

De nombreux efforts ont été faits dans le développement de catalyseurs chiraux de métathèse. Dans la catégorie des catalyseurs à base de molybdène, une collaboration entre les professeurs Amir Hoveyda et Richard R. Schrock a rapidement émergé et s'est distinguée des autres groupes.

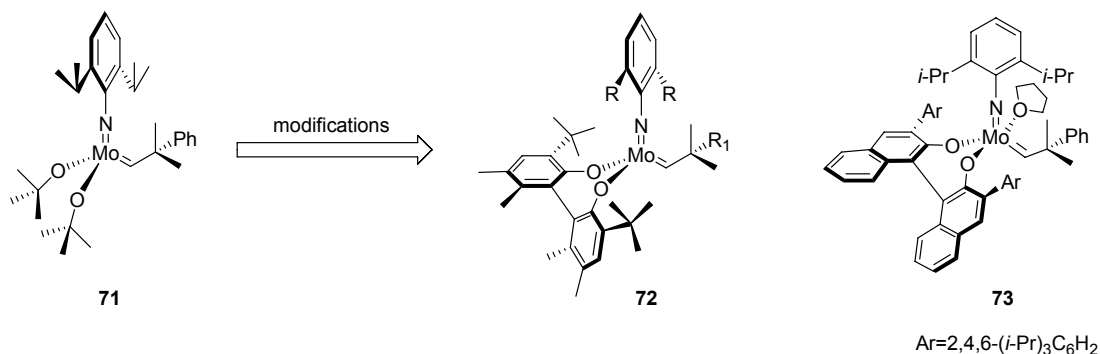


Figure 8 : Modifications structurales apportées par Schrock et Hoveyda.

Dans la gamme de catalyseurs de métathèse chiraux à base de molybdène, la chiralité est engendrée par un ligand. Ainsi, elle peut-être accrue en changeant les ligands alkoxyles du catalyseur **71** par des ligands biphénolates⁷¹ et naphtolates⁷² chiraux pour former respectivement les catalyseurs chiraux **72** et **73** (Figure 8). La chiralité de ces ligands provient de la restriction de la rotation du lien aryl-aryl.⁷³

Tel que démontré au Tableau 4, les catalyseurs **72** et **73** (Figure 8) sont très réactifs et sélectifs lors de réactions de désymétrisation de *méso*-triènes menant à la formation de cycles à 5 chaînons.^{74,75,76,77,78,79} De plus, le fait que la réaction se produise à température ambiante et avec seulement 1 mol% de catalyseur

⁷¹ Alexander, J. B.; La, D. S.; Cefalo, D. R.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4041.

⁷² 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.

⁷³ Pour une revue sur la chiralité planaire, voir : a) Cooke, A. S.; Harris, M. M.; *J. Chem. Soc.* **1963**, 2365. b) Hall, D. M.; Turner, E. E.; *J. Chem. Soc.* **1951**, 1242. c) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Alexander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*. John Wiley & Sons : New York, **1994**, p. 1142.

⁷⁴ La, D. S.; Alexander, J. B.; Cefalo, D. R.; Graf, D. D.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9720.

⁷⁵ Zhu, S. S.; Cefalo, D. R.; La, D. S.; Jamieson, J. Y.; Davis, W. M.; Hoveyda, A.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8251.

⁷⁶ Tsang, P. W. C.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. *Organometallics* **2001**, *20*, 5658.

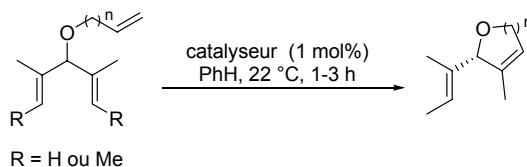
⁷⁷ Aeilts, S. L.; Cefalo, D. R.; Bonitatebus, P. J.; Houser, J. H.; Hoveyda, A.; Schrock, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1452.

⁷⁸ Schrock, R. R.; Jamieson, J. Y.; Dolman, S. J.; Miller, S. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. *Organometallics* **2002**, *21*, 409.

⁷⁹ Tsang, P. W. C.; Hultsch, K. C.; Alexander, J. B.; Bonitatebus, P. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2652.

démontre aussi leur grande réactivité. Ainsi, l'oléfine trisubstituée **75** a été quantitativement obtenue avec 99 % ee avec le catalyseur **72** et 94 % ee avec le catalyseur **73**. Ces mêmes catalyseurs donnent respectivement l'oléfine **77** avec 93 % de conversion et 93 % ee ainsi qu'avec 90 % de conversion et 92 % ee à partir du *méso*-triène **75**. Étant donné que les résultats concernant l'énantiosélectivité et les conversions pour la réaction de l'oléfine trisubstituée **77** sont similaires à ceux obtenus pour la formation de l'oléfine **75**, il est possible d'en conclure que les catalyseurs **72** et **73** possèdent l'avantage de n'avoir aucune dépendance face au degré de substitution de l'oléfine. Malgré cet atout, ils présentent toutefois une importante lacune car, étant très encombrés, ces derniers sont extrêmement dépendants du type de substrat impliqué dans la réaction. En effet, le cycle à 6 chaînons **79** n'a été obtenu qu'avec une conversion de 51 % avec le catalyseur **72**. Quant au catalyseur **73**, la réaction a dû être chauffée à 54 °C pour obtenir l'oléfine **79** quantitativement. La dépendance au substrat de ces catalyseurs est encore mieux illustrée avec le triène **80**. En effet, à l'aide du catalyseur **72**, une conversion de 36 % a été obtenue après un temps de réaction de 22 heures pour former l'oléfine disubstituée **81**. Quant à l'énantiosélectivité obtenue, elle n'est que de 16 %.⁸⁰

⁸⁰ 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.

Tableau 4 : Étude de sélectivité des catalyseurs 72 et 73.

Substrat	Produit	Catalyseur	ee (%)	Conversion (%)
 74	 75	72	99	95
		73	94	95
 76	 77	72	93	93
		73	92	90
 78	 79	72	85	51
		73	99 ^a	99
 80	 81	72 ^b	16	36

^a Réaction chauffée à 54 °C. ^b 22 h de temps de réaction. Conversions déterminées par RMN ¹H, % ee déterminé par CPG chirale.

1.9. Introduction à l'ARCM en utilisant des catalyseurs à base de ruthénium

Les pionniers dans le développement de catalyseurs de métathèse à base de ruthénium sont Grubbs et son groupe de recherche.^{81,82} Ceux-ci, par des versions modifiées du catalyseur de Grubbs de 2^e génération **2**, ont réussi à

⁸¹Seiders, T. J.; Ward, D. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3225.

⁸²Funk, T. W.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1840.

concevoir un catalyseur chiral constitué d'un ligand NHC de type C₂-symétrique et monodentate (Figure 9).

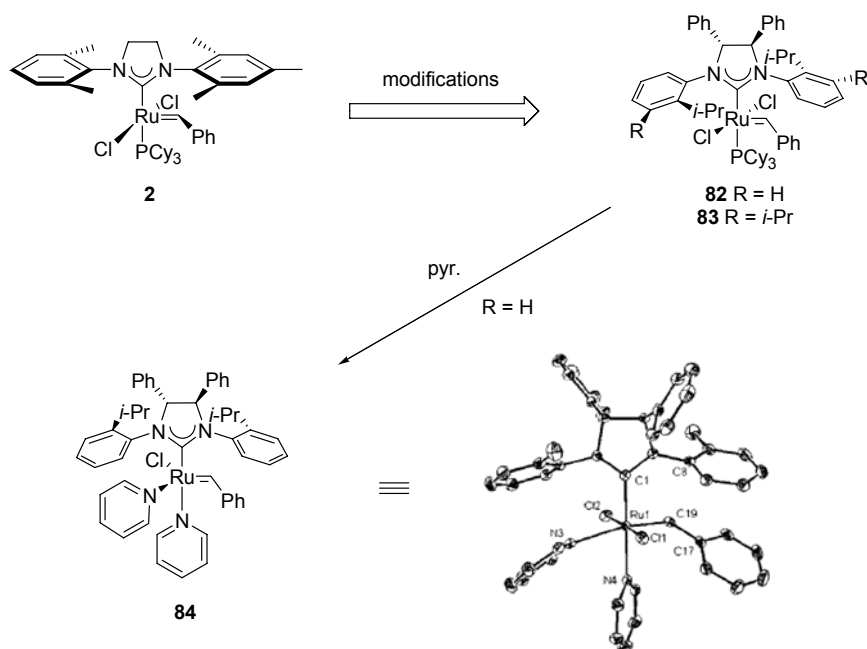


Figure 9 : Catalyseurs chiraux développés par le groupe de Grubbs et illustration du relais chiral.

Dans le cas de ces catalyseurs, la sélectivité est induite par un phénomène nommé «relais chiral» (Figure 9). Effectivement, en observant le cristal obtenu par diffraction des rayons-X du complexe **84**, il est possible de voir que la chiralité des groupements phényles situés sur le NHC est transférée aux groupements aryles.⁶⁵ Ceci engendre alors une rotation de 15° de ces derniers et les rapproche du carbène. Par conséquent, la formation du deuxième métallocylobutane suivie d'une rétro-[2+2] se fait dans un milieu chiral (complexe **85**, Figure 10).²¹

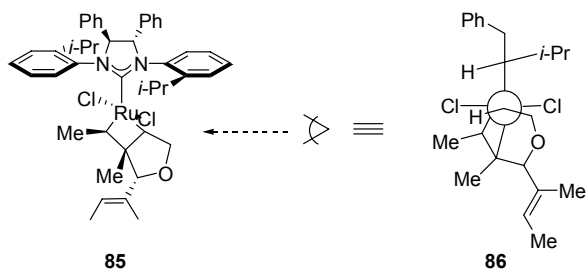


Figure 10 : Modèle d'état de transition suggéré²¹

Toutefois, contrairement à leurs congénères à base de molybdène, l'énantiosélectivité est beaucoup plus difficile à induire. Effectivement, dans le cas des catalyseurs de molybdène, le métalocyclobutane se forme sur le site équatorial de l'atome de molybdène (complexe **87**, Figure 11).²¹ Par conséquent, il se trouve très près des ligands alkoxyle et imido. Le transfert de chiralité est donc très aisé. Par contre, dans le cas des catalyseurs à base de ruthénium, comme déjà mentionné au chapitre 1.1, le métalocyclobutane se retrouve *trans* par rapport au ligand NHC chiral. L'énantiosélectivité doit donc être transmise à l'aide du relais chiral expliqué dans le paragraphe précédent (Figure 11). Le défi de cette réaction est donc beaucoup plus ardu.

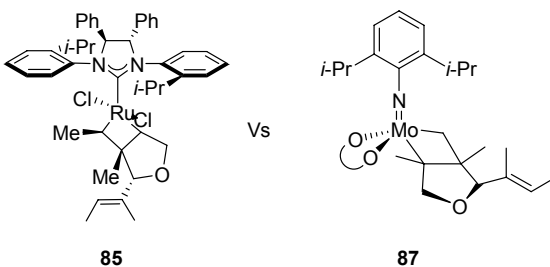
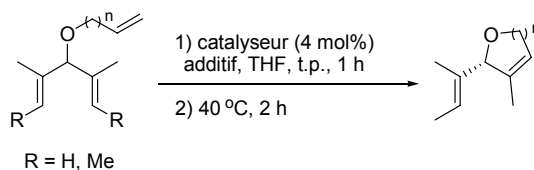


Figure 11: Comparaison de l'induction de la chiralité des catalyseurs de Ru et de Mo

Les résultats obtenus lors de l'étude de la sélectivité du catalyseur **82** (Tableau 5) a permis de découvrir plusieurs aspects importants de cette transformation. Tout d'abord, la cyclisation du *méso*-triène **74** par l'intermédiaire du catalyseur **82** mène à une conversion de 98 % mais à un excès énantiomérique

beaucoup plus faible de 35 %. Pour remédier à ce problème, l'ajout d'un additif halogéné plus encombré semble requis. Par conséquent, l'encombrement stérique du catalyseur est augmenté et il devient alors plus sélectif. Ainsi, l'oléfine trisubstituée **75** est obtenue avec un ee plus élevée de 90 % suite à l'ajout d'iodure de sodium. Quant à la conversion du substrat **88** en cycle à 6 chaînons **89**, celle-ci requiert encore une fois l'ajout d'un additif pour obtenir un excès énantiomérique de 90 % ee. Dans ce cas, le produit **89** a été obtenu avec une excellente conversion de 98 %. Toutefois, la formation du cycle à 7 chaînons **91** semble encore un défi trop élevé pour le catalyseur **82** et bien qu'obtenu avec 85 % ee, la conversion en dérivé cycloheptène désiré n'a été que de 5 %. Ensuite, le substrat **76** possédant seulement des oléfines terminales a mené à la formation du cycle **77** avec une conversion de seulement 20 % et avec un faible excès énantiomérique de 39 % malgré l'ajout de NaI. Ce résultat démontre donc que bien que l'ajout d'additif puisse hausser la sélectivité, il peut aussi diminuer les conversions. Cela s'explique par le fait que la substitution des chlores par de plus gros ligands halogènes rend aussi le catalyseur plus encombré.⁶⁵ L'approche de l'oléfine est donc beaucoup moins favorisée et il y a inhibition de la réactivité du catalyseur. D'autre part, lors de la cyclisation du substrat **92** en oléfine trisubstituée **93**, il est possible d'obtenir une bonne conversion de 90 % accompagnée d'un faible ee de 35 %, malgré encore une fois l'ajout de NaI. Ainsi, les résultats obtenus pour la cyclisation des substrats **74**, **76** et **92** démontrent la dépendance que possède le catalyseur **82** envers le degré de substitution ainsi que de la géométrie des oléfines.

Tableau 5 : Étude de sélectivité du catalyseur 82.

Substrat	Produit	n	Aditif	ee (%)	Conversion (%)
			-	35 ^a	98
		1	LiBr	69	90
		2	Nal	90	98
		2	Nal	90	98
		3	Nal	85	5
			-	23 ^a	96
			Nal	39	20
			Nal	35	90

^a Réaction effectuée avec 2 mol% de catalyseur dans le DCM à 40 °C. Conversions déterminées par RMN ¹H, % ee déterminé par CPG chirale.

1.10. Travaux rapportés par le groupe de Collins dans le domaine de la ARCM : 1^{ère} génération de catalyseurs

En tenant compte de tous les précédents contenus au sein de la littérature face à la conception de catalyseurs chiraux de métathèse à base de ruthénium, le groupe Collins a développé un catalyseur chiral constitué d'un ligand NHC

monodentate C₁-symétrique.⁸³ Pour y arriver, plusieurs modifications des ligands NHC des catalyseurs **82** et **83** ont été envisagées pour augmenter la sélectivité et la réactivité du catalyseur désiré (Figure **12**). En premier lieu, les groupements phényles situés sur le squelette du ligand NHC ont été remplacés par des groupements *tert*-butyles dans le but d'augmenter le relais chiral au sein du catalyseur. Ensuite, le ligand envisagé aurait un groupement aryle du côté opposé au carbène (*anti*) pour engendrer la sélectivité lors de la fermeture de cycle. Quant au côté adjacent au carbène (*syn*), un petit groupement *N*-alkyle y serait placé pour augmenter la réactivité. Étant petit, il pourrait alors faciliter l'approche de l'oléfine.

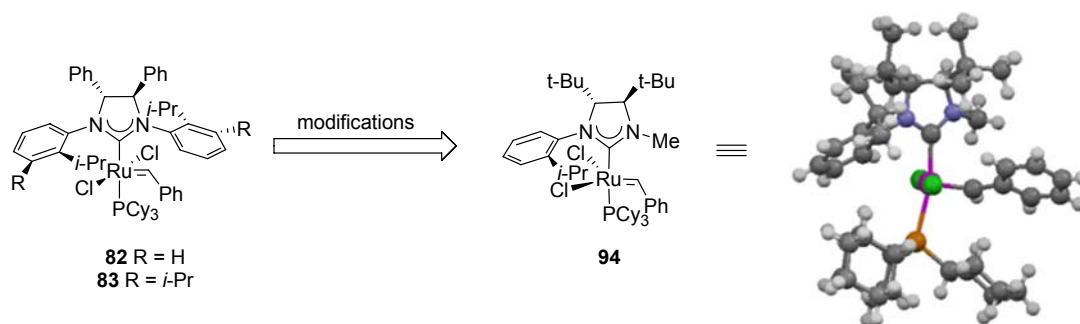


Figure 12 : Différences structurales des catalyseurs **82/83** et **94**

Une fois ce catalyseur synthétisé, sa réactivité et sa sélectivité ont été évaluées par des réactions standard de désymétrisation de *méso*-triènes menant à la formation d'oléfines trisubstituées. Des résultats encourageants ont été obtenus. En effet, en comparant sa réactivité à celle de son homologue constitué du ligand NHC C₂-symétrique correspondant **82**, il s'est avéré beaucoup plus réactif (Figure **13**). Par cette expérience de cinétique, il a donc été possible de confirmer l'hypothèse selon laquelle le petit groupement *N*-alkyle engendre bel et bien une hausse de réactivité. En effet, si cela n'avait pas été le cas, une réactivité similaire aurait été observée.

⁸³ Fournier, P. A.; Collins, S. K. *Organometallic*, **2007**, 26, 2945.

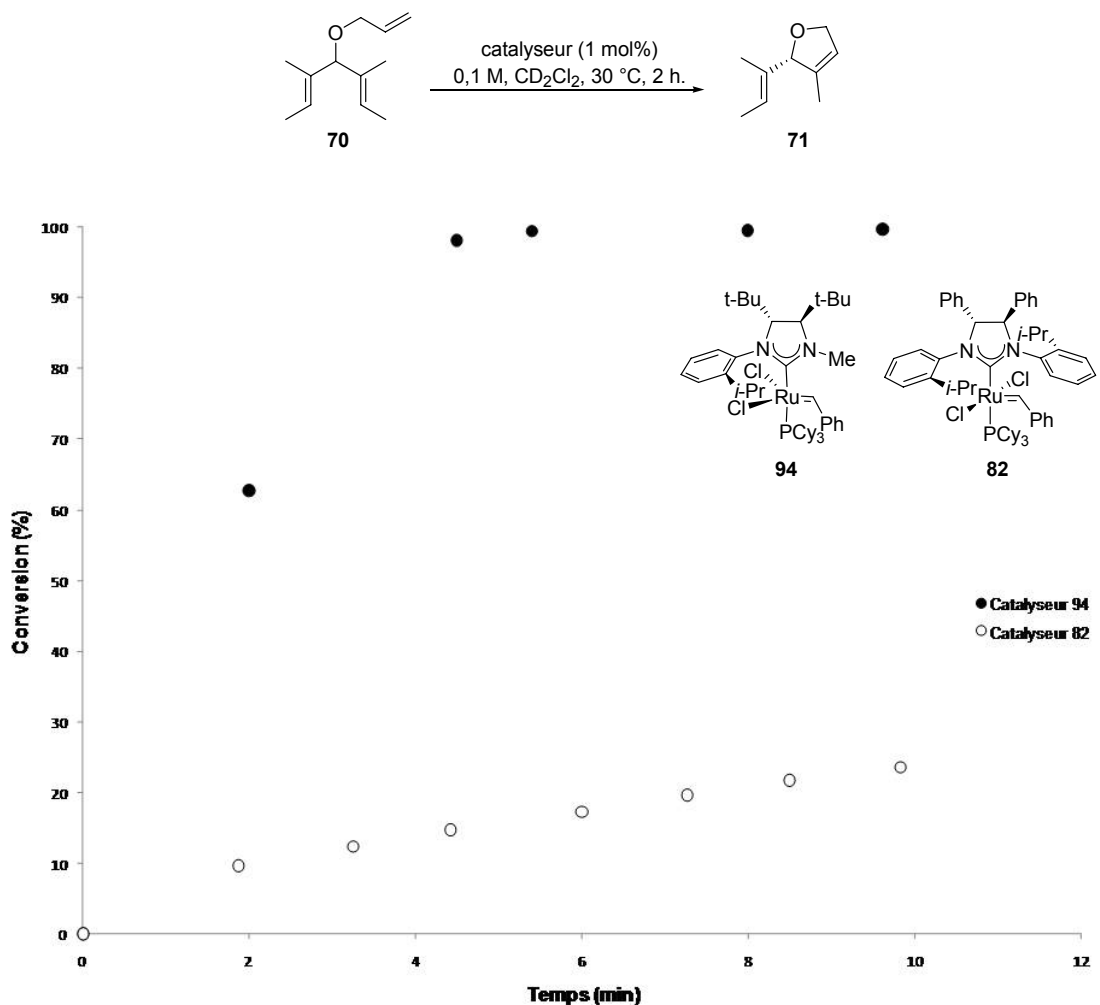


Figure 13 : Étude de réactivité du catalyseur **94**.

Avec ces résultats en main, une étude approfondie de la sélectivité a été entamée. Ce catalyseur a donc été utilisé pour former des hétérocycles de différentes tailles par le biais de cette même réaction de désymétrisation. Les conditions utilisées pour la transformation ont été l'utilisation de 2 mol% de catalyseur, et un temps de réaction de 2 heures dans le dichlorométhane à reflux.

Tableau 6 : Étude de sélectivité comparative des catalyseurs chiraux **82**, **83** et **94**.

Produit	n	Catalyseur (mol%)	ee (%)	Conversion (%)
		94	82	>98
	1	82	36	>98
		83	46	>98
	2	94	28	>98
		82	76	>98
<p> 75, n = 1 89, n = 2 91, n = 3 95, n = 4 </p>	3	94	60 ^a	>98
		83	76 ^a	93
	4	94	>95	< 5
		83	85 ^b	< 5
<p>96</p>		94	5	>98
		83	83	>98

^a Catalyseur ajouté en 2 portions : 1/2 à t = 0h et 1/2 à t = 1h. ^b 4 mol% de catalyseur, 1 éq. de NaI dans le THF à 40°C. Conversions déterminées par RMN ¹H, % ee déterminé par CPG chirale.

Contrairement aux catalyseurs **82** et **83** auxquels il a été comparé dans cette étude de sélectivité, le catalyseur **94** n'a nul besoin de recourir à l'ajout d'un additif halogéné pour obtenir une bonne énantiosélectivité concernant la formation d'hétérocycles à 5 chaînons (Tableau 6). Ainsi, l'oléfine trisubstituée **75** a pu être

obtenue avec une conversion de 98 % et un excès énantiomérique de 82 %, ce qui est largement supérieur aux résultats obtenus avec les catalyseurs **82** et **83** (36 et 46 % ee). Toutefois, une diminution de sélectivité a été observée lors de la formation de cycles à plus grande taille. En effet, le cycle à 6 chaînons **89** (Tableau **6**) a été obtenu avec une excellente conversion, mais avec un faible excès énantiomérique (98 % conv., 28 % ee). Une diminution de sélectivité plus drastique a pu être observée pour la formation du cycle à 6 chaînons **96** (98 % conv., 5 % ee). Ce résultat est encore une fois bien en dessous de celui rapporté par le catalyseur **83** (98 % conv., 83% ee). Quant au cycle **91**, il a été obtenu de façon quantitative mais avec une énantiosélectivité bien plus faible (60 % ee) que celle obtenue avec le catalyseur de Grubbs **83** (76 % conv., 93% ee). Pour ce qui est de la formation du cycle à 8 chaînons **95**, tout comme pour les catalyseurs **82** et **83**, celle-ci reste toujours très difficile à effectuer (<5 % conv.).

Les résultats concernant l'énantiosélectivité des cycles à 6 et 7 chaînons (**89**, **91**, **96**) ont été un peu à l'encontre de ceux escomptés. Il pourrait cependant être possible d'en tirer quelques hypothèses. La plus simple serait que la structure de l'état de transition change avec la taille du cycle et pourrait affecter l'énantiosélectivité. Un autre facteur pouvant expliquer ces résultats pourrait être la rotation du ligand NHC autour de la liaison C-Ru (Figure **14**). En effet, pour la formation des cycles **89**, **91** et **96**, la formation du deuxième métallocylobutane suivie d'une rétro-[2+2] est beaucoup plus lente. Il est donc possible que dans ces cas-ci, la vitesse de rotation du ligand NHC soit plus rapide que l'étape de fermeture de cycle ($k_2, k_{-2} > k_1$). Par conséquent, la fermeture de cycle ne se ferait plus dans un milieu chiral (voir **L'**) et il y aurait érosion de l'énantiosélectivité.

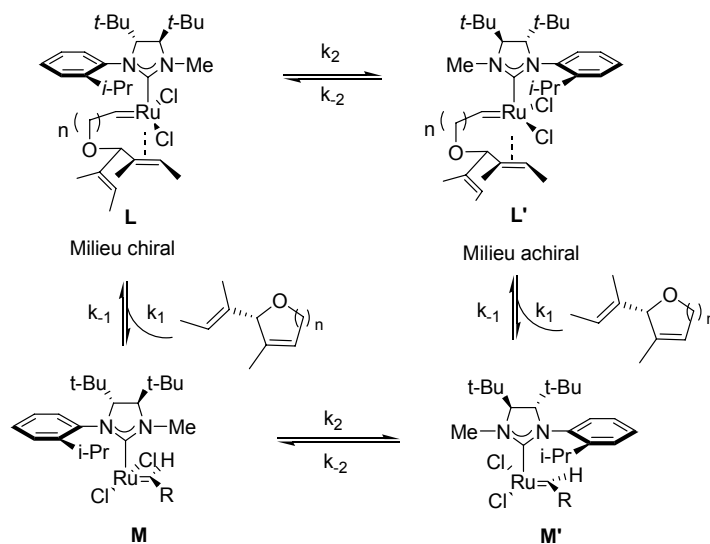


Figure 14 : Illustration de la rotation du ligand NHC.

1.11. Travaux rapportés par le groupe de Collins dans le domaine de la ARCM : 2^e génération de catalyseurs

Suite à ces premiers résultats, il a été envisagé de changer le groupement aryle du ligand NHC et de créer une seconde génération de catalyseurs.⁸⁴ Celle-ci différerait de la première par l'ajout de substituants sur le groupement aryle en position 3 et d'un méthoxy en position 4. Par ce changement, il serait possible d'améliorer deux aspects. Tout d'abord, en ajoutant un groupement *tert*-butyle ou méthyle en position 3, il serait possible d'améliorer le relais chiral au sein du catalyseur **94** (Figure **15**). Le catalyseur serait donc plus sélectif. De plus, l'ajout du groupement alkyle rendrait aussi l'aryle plus encombré. Par ce fait, un ralentissement de la rotation du ligand NHC pourrait être engendré et permettrait de prévenir l'érosion de l'énantiosélectivité.

⁸⁴ Fournier, P.-A.; Savoie, J.; Stenne, B.; Bédard, M; Grandbois, A, Collins, S. K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8690.



Figure 15 : Changements structuraux élaborés pour la deuxième génération de catalyseur.

Encore une fois, ces différents catalyseurs ont été évalués au sein de réactions de désymétrisation menant à la formation d'oléfines trisubstituées énantiométriques. Tout d'abord, la désymétrisation menant à formation de l'oléfine trisubstituée **75** a mené à un résultat similaire pour les catalyseurs **94**, **97** et **98** soit 98 % de conversion et 82 % ee (Tableau 7). Pourtant lorsque les résultats concernant la formation de l'oléfine tri-substituée **89** par l'intermédiaire des catalyseurs **94** et **98** sont comparés, il est possible de voir que le changement de ligand a engendré une hausse de la sélectivité (92 % ee vs 28 % ee) tout en gardant une excellente conversion de 98 %. Cet effet favorable a encore été aperçu lors de la formation de l'oléfine **96** par désymétrisation avec le catalyseur chiral **99**. En effet, elle a été obtenue dans une conversion complète et avec un excès énantiomérique de 94 %. Quant à la désymétrisation faite avec le catalyseur **98**, celle-ci a abouti à un excès énantiomérique un peu plus faible de 75 %. La même tendance a été observée pour la formation de l'oléfine trisubstituée **91**. En effet, toujours avec une conversion complète, elle a été obtenue avec un excès énantiomérique de 71 % et 88 % pour les catalyseurs **97** et **98**. De plus, un meilleur ee de 94 % a été obtenu pour la formation de l'autre cycle à 7 chaînons **99** par l'intermédiaire du catalyseur **98**. Ces résultats corroborent donc bien l'hypothèse de départ qui était à la base de la conception de ces catalyseurs. En effet, plus le substituant en position 3 de l'aryle est imposant, plus la sélectivité du catalyseur se voit accrue.

Tableau 7 : Étude de sélectivité de la seconde génération de catalyseurs chiraux de Collins.

Produit	n	Catalyseur (mol%)	ee (%)	Conversion (%)
		94	82	>98
 75 , n = 1 89 , n = 2	1	97	81	>98
		98	82	>98
	2	94	28	>98
		98	92	>98
 96		94	6	>98
		97	75	>98
		98	94	>98
 91		94	60	>98
		97	71	>98
		98	88	>98
 99		98^a	94	>98

^a Catalyseur ajouté en 2 portions : 1/2 à t = 0h et 1/2 à t = 1h. Conversions déterminées par RMN ¹H, % ee déterminé par CPG chirale.

1.12. But des travaux de recherche

Le grand problème des catalyseurs rapportés dans la littérature par le groupe Collins réside dans le fait que bien qu'extrêmement réactifs et sélectifs, ceux-ci s'avèrent très instables thermiquement en solution. Il a donc été envisagé d'augmenter leur stabilité en variant la nature du groupement *N*-alkyle sur le ligand NHC (Figure 16). Ainsi, le projet de synthèse et de caractérisation de ces catalyseurs a été remis entre les mains de Jolaine Savoie. Quant au but de ce projet de maîtrise, il consiste en l'évaluation de l'effet de la nature du groupement *N*-alkyle envers la sélectivité et la réactivité des catalyseurs. Ils ont donc été évalués au sein de réactions menant à la formation d'oléfines tri- et tétrasubstituées.

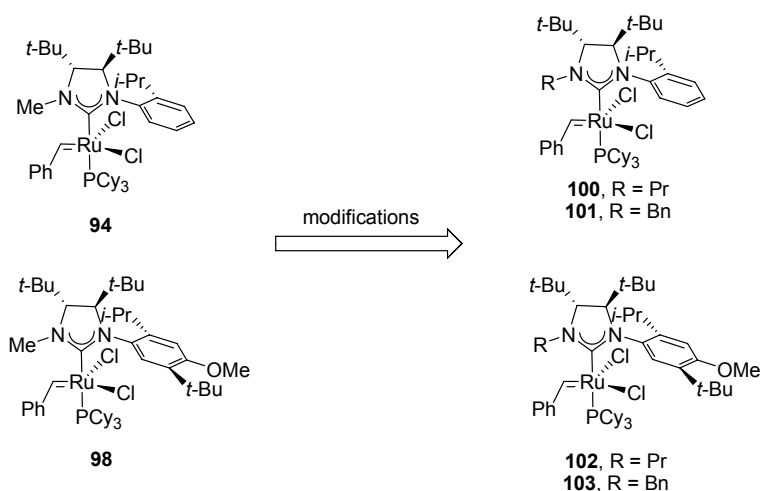


Figure 16 : Catalyseurs envisagés par le groupe Collins.

Du point de vue de la réactivité de ces catalyseurs, ce projet de maîtrise consiste en l'évaluation de ces complexes de Ru dans des RCM de divers malonates, éthers et sulfonamides. Quant à leur sélectivité, elle a été examinée dans des ARCM et au sein de réactions d'ouverture de cycle asymétriques suivies par une métathèse croisée (AROCM). Une étude des effets engendrés par l'ajout

d'additifs halogénés et de la dépendance envers la substitution des oléfines font aussi l'objet de ce mémoire.

Étant donné que la ARCM formant des oléfines tétrasubstituées n'a jamais été rapportée dans la littérature auparavant, il a fallu développer une variante asymétrique de la RCM. Une gamme de nouveaux substrats a donc été développée pendant ce projet de maîtrise pour pouvoir effectuer l'évaluation de la sélectivité des catalyseurs. Une optimisation des séparations des énantiomères a due être faite par CPG chirale. De plus, une détermination de la configuration absolue a aussi été requise.

Il a également été question d'amener encore plus loin ce projet en essayant d'évaluer la réactivité et la sélectivité des catalyseurs chiraux dans des réactions de désymétrisation de *méso*-ènediynes. Tout comme la ARCM menant à des oléfines tétrasubstituées, ce dernier sujet n'a lui non plus jamais été rapporté dans la littérature. Il a donc fallu encore une fois développer une nouvelle catégorie de substrat.

1.13. Importance des travaux publiés

Avant de présenter les travaux qui ont été publiés, l'auteur a jugé important d'indiquer en quoi consiste l'importance de ces travaux:

- Il a été possible de démontrer que le groupement *N*-alkyle pouvait avoir un impact sur le niveau de réactivité et de sélectivité des catalyseurs possédant un ligand NHC C₁-symétrique.
- Il a été possible de démontrer qu'un groupement *N*-alkyle imposant pouvait augmenter la stabilité en solution ainsi que la stabilité thermique des catalyseurs possédant un ligand NHC C₁-symétrique.
- Il a été possible de démontrer que les catalyseurs possédant un ligand NHC C₁-symétrique étant assez réactifs que pour former des oléfines tétrasubstitués énanti enrichies et non-énanti enrichies. Ce dernier point est très important car la littérature ne contient aucun exemple de formation d'oléfines tétrasubstituées énanti enrichies obtenues par fermeture de cycle asymétrique par métathèse.

Chapitre 2 : ARCM et RCM menant à la formation d'oléfines trisubstituées

2.1. Article 1

Jolaine Savoie, Brice Stenne and Shawn K. Collins*

Improved Chiral Olefin Metathesis Catalysts: Increasing the Thermal and Solution Stability via Modification of a C₁-Symmetrical *N*-Heterocyclic Carbene Ligand

Adv. Synth. Cat. **2009**, ASAP.

- Toutes les synthèses préliminaires et les caractérisations des ligands NHC et des catalyseurs de ruthénium rapportés dans les schémas **1** et **2** ont été effectuées par Jolaine Savoie.
- Toutes les expériences de stabilité thermique rapportées dans la figure **2** ont été effectuées par Jolaine Savoie.
- L'étude de réactivité du catalyseur **16-Pr** dans la figure **3** a été effectuée par Jolaine Savoie.
- L'étude de réactivité du catalyseur **16-Bn** dans la figure **3** a été effectuée par l'auteur de ce mémoire.
- Les études 2D EXSY du catalyseur **17-Bn** a été effectuée par l'auteur de ce mémoire
- L'étude de comparaison des catalyseurs chiraux dans les réactions de désymétrisation rapportées au tableau **1** a été effectuée par l'auteur de ce

mémoire. Ces travaux incluent toutes les synthèses des précurseurs utilisés ainsi que les réactions de désymétrisation racémiques et énantiosélectives.

Improved Chiral Olefin Metathesis Catalysts: Increasing the Thermal and Solution Stability via Modification of a C₁-Symmetric *N*-Heterocyclic Carbene Ligand

Jolaine Savoie, Brice Stenne and Shawn K. Collins*

Abstract :

Four new Ru-based olefin metathesis catalysts that possess an *N*-heterocyclic carbene (NHC) ligand with Bn or *n*-Pr *N*-alkyl groups have been prepared. The synthetic routes developed for the synthesis of the required dihydroimidazolium salts are general. Catalysts bearing larger NHC ligands with larger *N*-alkyl groups displayed improved thermal and solution state stability up to 80 °C. The reactivity of the new catalysts in ring closing metathesis is directly related to the increased steric bulk of the NHC ligand. The new catalysts have been evaluated in desymmetrization reactions and the nature of the *N*-alkyl group of the NHC ligands has been shown to have an important effect on the observed enantioselectivities.

Introduction :

The development of efficient asymmetric transformations using chiral Ru-based catalysts is an ongoing challenge in the field of olefin metathesis.¹ The further development and improvement of asymmetric metathesis transformations are inherently linked to modification of catalyst structure. Both Mo-based and Ru-based catalysts have been studied and while Ru-based catalysts have not reached the levels of efficacy provided by their Mo-based counterparts, the development of chiral Ru-based catalysts such as **1** and **2** has continued to gain momentum due to their stability to air and moisture and tolerance to functional groups (Figure 1).^{2,3,4} Recently, our group reported the synthesis of catalyst **4**, bearing a C₁-symmetric *N*-

heterocyclic carbene (NHC) unit, in which one of the *N*-substituents (typically large aryl groups) was replaced by a sterically unencumbered Me group. Further modification of the *N*-aryl group provided catalysts that were highly reactive and afforded good enantioselectivities in asymmetric desymmetrization reactions.⁵ Interestingly, olefin metathesis catalysts bearing NHC ligands with *N*-alkyl groups are relatively few in number compared^{6,7,8} to the variety of catalysts prepared with NHCs bearing various *N*-aryl groups. Catalysts **4**, **5** and **6** were all thermally sensitive and unstable in solution, which is a drawback if one wants to perform more challenging transformations requiring longer reaction times.

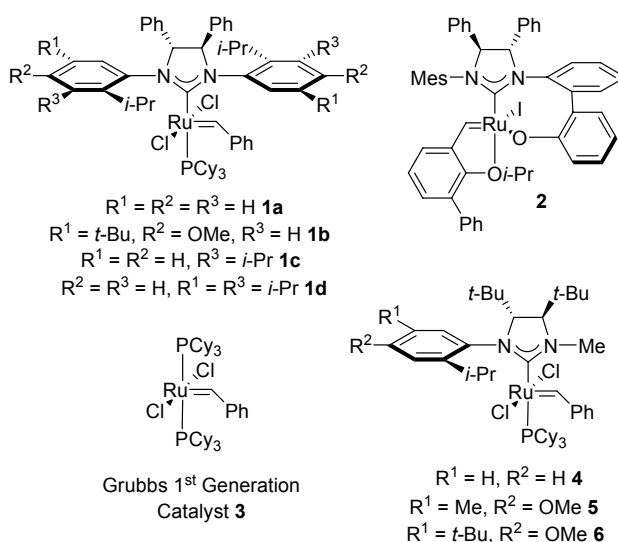
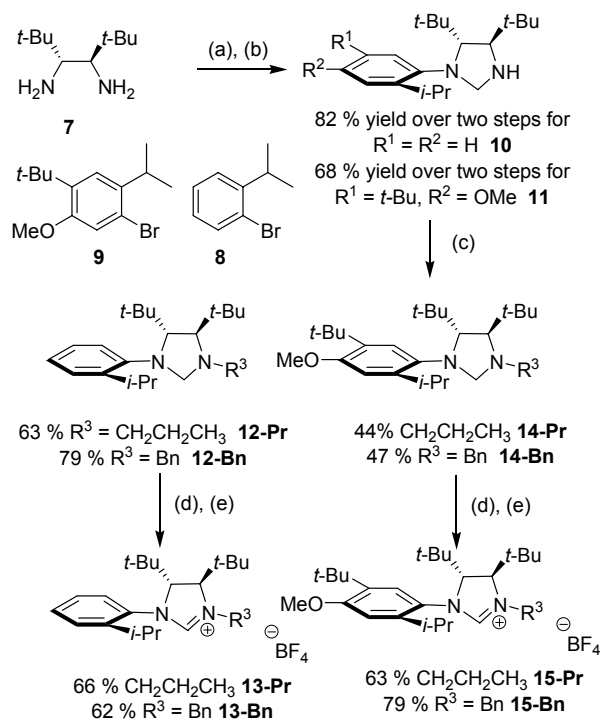


Figure 1 : Olefin Metathesis Catalysts

As such, we sought to improve the stability of the catalysts through varying the *N*-alkyl group in catalysts **4** and **6**. It was hoped that this modification would improve catalyst stability (particularly their stability in solution) and allow for ¹H NMR analysis of the NHC's rotational behavior. In addition, we sought to study the effects of *N*-alkyl substitution on catalyst reactivity and selectivity in enantioselective desymmetrization.

Results & Discussion :

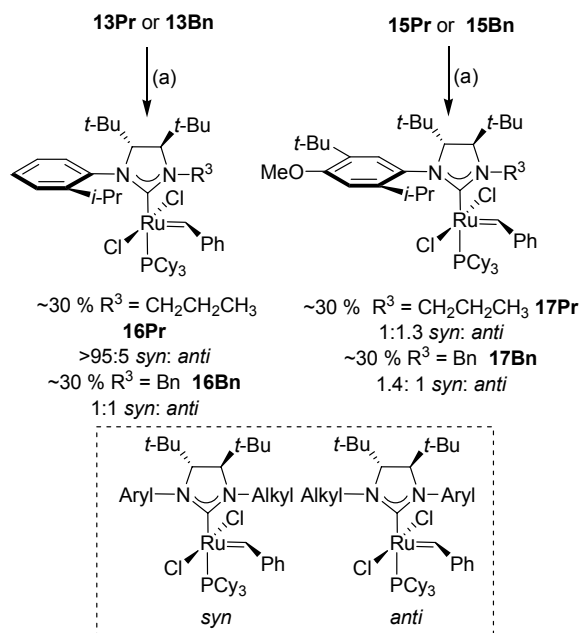
In order to study the effect of the *N*-alkyl substituents on their corresponding NHCs and Ru-based olefin metathesis catalysts, efficient synthetic protocols were required to prepare the dihydroimidazolium salt precursors. The amins **10** and **11** were prepared from a Buchwald-Hartwig amination of diamine **7** and the aromatic bromides **8** and **9** (Scheme 1). Following the cross-coupling, the resulting diamine was cyclized in the presence of paraformaldehyde to afford the amins **10** and **11** in 82% and 68% yield over two steps respectively. The amins **10** and **11** could be alkylated with alkyl bromides when subjected to K_2CO_3 in acetone and high temperatures in a sealed tube vessel.^{9,10}



Scheme 1 : Synthesis of New *N*-Heterocyclic Carbene Ligands via *N*-Alkylation: Reaction Conditions: (a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mol%), $t\text{-Bu}_3\text{PHBF}_4$ (20 mol%), NaOtBu (4 eq.), **8** or **9**, PhMe, 100°C , 24 h (b) paraformaldehyde (1 eq.), CH_2Cl_2 , 21°C , 24 h, (c) $R^3\text{CH}_2\text{Br}$, K_2CO_3 , acetone, 100°C , sealed tube, 12-48 h (d) I_2 , NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , 21°C , 24 h (e) NaBF_4 , Na_2SO_3 21°C

Although the yields were mediocre in some cases, unreacted starting materials could easily be isolated and efficiently recycled. The activated electrophile benzyl bromide reacted relatively quickly (12 h), producing the benzyl substituted amins **12-Bn** and **14-Bn** in 79% and 47% isolated yield respectively. The unactivated electrophile *n*-PrBr required a much longer reaction time (>36 h) and the *n*-Pr amins **12-Pr** and **14-Pr** were obtained in 63% and 44% isolated yields respectively. We believe the difficulties observed in the functionalization of amins **10** and **11** may be due to the adjacent *t*-Bu group on the dihydroimidazoline ring. All attempts to alkylate with bulkier branched electrophiles failed: *N*-alkylation using *i*-Pr halides or cyclopropyl bromide were unsuccessful at installing branched functionality. Oxidation of the amins could be carried out by treatment with I₂ and NaHCO₃ in CH₂Cl₂. Following counter-ion exchange, the salts **13-Pr** (66%), **13-Bn** (62%), **15-Pr** (63%) and **15-Bn** (79%) could be isolated and characterized.

With the required dihydroimidazolium salts in hand, we proceeded to prepare the corresponding Ru-based catalyst systems (Scheme 2). The first series of catalysts prepared were from the series of dihydroimidazolium salts containing the 2-*i*-PrPh group as the *N*-aryl substituent. Dihydroimidazolium salts **13-Pr**, and **13-Bn** were each treated with (CF₃)₂(CH₃)COK and Grubbs 1st generation catalyst **3** in toluene at 60 °C for 6 h to afford the corresponding catalysts **16-Pr** and **16-Bn** in ~30% yield.¹¹ In an identical manner, the dihydroimidazolium salts **15-Pr** and **15-Bn** containing bulkier *N*-aryl groups were also treated with (CF₃)₂(CH₃)COK and Grubbs 1st generation catalyst in toluene to afford the corresponding catalysts **17-Pr** and **17-Bn** in ~30% % yield respectively.



Scheme 2 : Synthesis of New Catalysts: Reaction Conditions: (a) (CF₃)₂(CH₃)COK (1.5 eq.), PhMe then (PCy₃)₂Cl₂Ru=CHPh **3** (1 eq.), 60 °C, 3 h. Only the major *syn* rotational isomer shown above

All catalysts were isolated as a mixture of rotational isomers (*syn*: *N*-alkyl group *syn* to the benzylidene R³ unit, see Scheme 2), where NOE and ¹H NMR studies were used to deduce the ratio of NHC rotational isomers present in the precatalyst at room temperature. The ratio of *syn* and *anti* isomers for each catalyst is indicated in Scheme 2. The *n*-Pr bearing catalyst **16-Pr** was obtained as almost exclusively *syn*, while catalyst **16-Bn** was isolated as a 1:1 mixture of *syn:anti* isomers. Using a bulkier *N*-aryl group did not improve the preference for the *syn* isomer. The *n*-Pr catalyst **17-Pr** was isolated in a 1:1.3 *syn:anti* ratio and catalyst **17-Bn**, was isolated in a ratio of 1.4:1 *syn:anti* isomers.

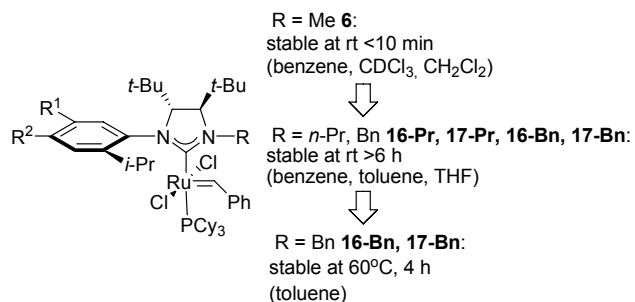


Figure 2 : Improved thermal and solution stability through variation of the *N*-alkyl group of the NHC ligand

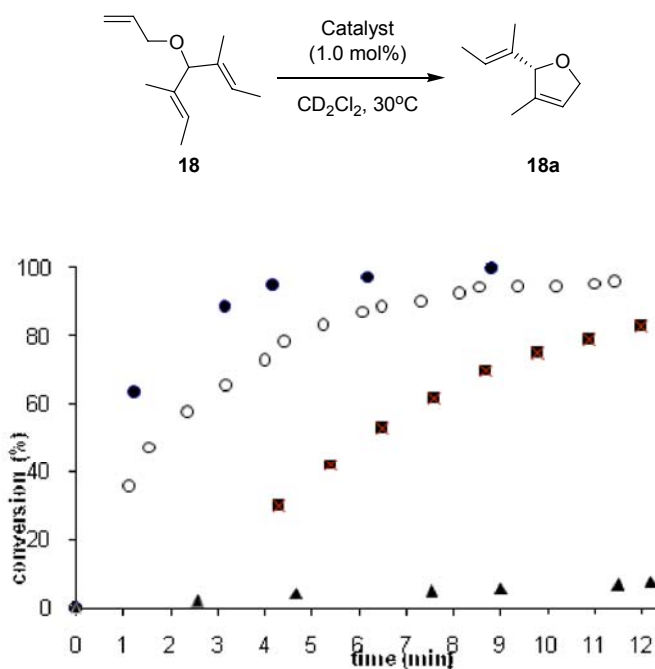


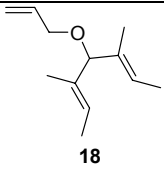
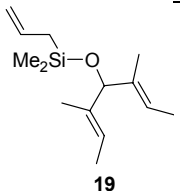
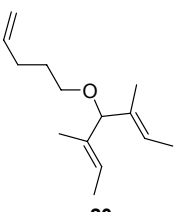
Figure 3 : Ring closing metathesis of **18** using catalysts **4** (●), **16-Pr** (○), **16-Bn** (■) and **1a** (▲). Conversions determined by ¹H NMR spectrum of reaction mixture

It was envisioned that the larger *N*-alkyl groups in catalysts **16-Pr**, **16-Bn**, **17-Pr** and **17-Bn** would impart both a greater thermal stability and stability in solution. Catalyst **6** decomposed in solution at ambient temperature in less than

10 min. Catalysts **16-Pr**, **17-Pr**, **16-Bn** and **17-Bn** bearing the *n*-Pr and Bn groups were all found to be stable for hours in solution in benzene, toluene, or THF at room temperature (Figure 2).¹² The benzyl catalyst **17-Bn** was the most stable at higher temperatures. For example, **17-Bn** was stable in an NMR tube in d_8 -toluene when heated to 60°C for up to 4 hours before the solution slowly darkened and the benzylidene peaks in the ^1H NMR slowly began to decrease in intensity. However, heating the d_8 -toluene solutions of **17-Bn** to 80°C rapidly resulted in the formation of a brownish-black solution and complete disappearance of any benzylidene peaks. It should be noted that catalysts **16-Pr** and **17-Pr** did decompose in the solid state over a period of 4-5 months. It was initially expected that catalysts **16-Bn** and **17-Bn** might decompose through insertion into the benzylidene unit as previously reported by Blechert¹³ and Grubbs.¹⁴ However, **16-Bn** and **17-Bn** are stable over the same period of 4-5 months. *Thus, even a relatively small alkyl group can increase steric bulk of the NHC ligand to such a point as to increase the catalyst's thermal and solution stability.*

In order to gain further understanding of the NHC dynamics in these catalysts, 2D EXSY experiments were undertaken on catalysts **16-Bn** and **17-Bn** to calculate the rate of rotation of the NHC ligand. When **16-Bn** or **17-Bn** was heated in an NMR tube in d_8 -toluene at 40 or 50°C, 2D EXSY experiments revealed no rotation of the NHC in the precatalyst.

Table 1 : Comparison of New ARCM Catalysts in Enantioselective Desymmetrizations

triene		Catalyst (2.5 mol %) CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 2 h [M]= 0.055			product
triene	cat.	<i>syn:anti</i> ratio of cat.	ee (%) ^{a)}	conv. (%) ^{b)} , yield (%) ^{c)}	
 18	4	>95:5	82	>98	
	16-Pr	>95:5	82	>98	
	16-Bn	1:1	77	>98, 50	
	6	4:1	81	>98	
	17-Pr	1:1.3	60	>98, 40	
	17-Bn	1.4:1	73	>98, 45	
 19	4	>95:5	6	>98	
	16-Pr	>95:5	40	>98	
	16-Bn	1:1	25	>98	
	6	4:1	94	>98	
	17-Pr	1:1.3	90	>98, 77	
	17-Bn	1.4:1	33	60	
 20	4	>95:5	60	>98	
	16-Pr	>95:5	nd	0	
	16-Bn	1:1	45	55	
	6	4:1	86	>98	
	17-Pr	1:1.3	75	>98, 71 ^{d)}	
	17-Bn	1.4:1	40	60	

a) Enantiomeric excesses determined by chiral GC: see Supporting Information for chromatograms. b) Determined by ¹H NMR spectrum of crude reaction mixture. c) Isolated yields after chromatography. Product loss is mainly due to their high volatility. d) Conversion of **20** is >98%; only the products resulting from cyclization and dimerization are observed. nd = not determined.

Catalysts **4** and **6** were both previously observed to cyclize the *meso*-triene **18** at much faster rates than the corresponding catalyst **1a** bearing a C₂-symmetric bulky NHC ligand. Gratifyingly, catalysts in which the *N*-alkyl group was modified were also highly active when compared to **1a** over the same time period. When the cyclization of **18** using catalyst **16-Pr** was monitored by ¹H NMR, >90% conversion was observed after only 10 min., which is similar to catalyst **4** (Figure 3). The substitution of the *n*-Pr group for a Bn group again resulted in a highly active species as catalyst **16-Bn** achieved 80% conversion after 12 min., although it was slightly less active than the parent catalyst **4**.¹⁵

With the above results in hand, the efficacy of the new catalysts in three desymmetrization reactions of *meso*-trienes was studied (Table 1).¹⁶ The cyclization of **18** to form a five-membered ring gave *ee*'s for the new *N*-alkyl substituted catalysts **16-Pr** (82% *ee*) and **16-Bn** (77% *ee*) that were similar to what was obtained for catalysts **4** and **6** (81-82% *ee*). When examining the new catalysts that were derivatives of parent catalyst **6**, **17-Pr** and **17-Bn** afforded lower *ee*'s (60% and 73% respectively) in the cyclizations of **18**.

The cyclization of the triene **19** forms a six-membered ring and had provided low *ee*'s with catalyst **4**. The new catalysts **16-Pr** and **16-Bn** caused slight increases in the *ee* in this transformation. While only 6% *ee* was observed with **4**, 40% and 25% *ee* were observed for catalyst **16-Pr** and **16-Bn** respectively. Although these results were encouraging, catalyst **6** still provided the highest *ee* in the cyclizations of **19**. Modification of the *N*-alkyl group in catalyst **6** had a deleterious effect on the *ee* in the cyclization of **19**. Both catalysts bearing the larger *N*-alkyl groups but with the identical *N*-aryl group as **6** (**17-Pr** and **17-Bn**), produced lower *ee*'s in the cyclization of **19** (90 and 33% *ee* respectively).

Finally, all catalysts were surveyed in the more challenging cyclization of triene **20** to form a seven-membered ring. While catalyst **4** afforded 60% ee in the desymmetrization, catalyst **16-Pr** only succeeded in dimerizing **20** while **16-Bn** afforded a lower ee of 43% with only 55% conversion. Although Figure 2 clearly shows that **16-Pr** and **16-Bn** are lower in reactivity than the analogous catalyst **4**, the inability to cyclise **20** was surprising. Catalyst **6** had provided an 86% ee in this reaction. Modification of the *N*-alkyl group in catalyst **6** slightly lowered the reactivity, but caused large drops in the levels of enantioselectivity. The substitution of the *N*-Me group in catalyst **6** for an *n*-Pr group (catalyst **17-Pr**) caused the ee in the cyclization of **20** to drop to 75% ee. An even larger change was observed when the cyclization was carried out with catalyst **17-Bn**, where a 40% ee was observed.

The dramatic effects of the *N*-alkyl groups on the ee of the desymmetrization reactions are interesting. Cavallo and co-workers have provided theoretical studies into the origin of stereinduction in asymmetric metathesis reactions using catalyst **1a**.¹⁷ These studies suggest a model where the *N*-aryl group of the NHC ligand exerts an influence over the propagating alkylidene and the substrate is bound to the catalyst in a “bottom-binding” arrangement (intermediate **C**, Figure 4). In this model, the effect of the *N*-aryl group on the NHC of the catalyst opposite to the alkylidene is not thought to influence the enantioselectivity of the ring closure. However, Grubbs and co-workers have proposed a “side-binding” mechanism where the propagating alkylidene is once again under the influence of the *N*-aryl group of the NHC ligand. In this model, the substrate is bound so that the olefin involved in the ring closure occupies a binding site *cis* to the NHC and the Cl atom has isomerized *trans* to the NHC (intermediate **B**, Figure 4).¹⁸ The reaction between a triene such as **18** and the propagating species **A** could therefore afford two intermediates **B** or **C** (Figure 4). In these intermediates the alkylidene has

moved from underneath the *N*-alkyl group to underneath the *N*-aryl group in accordance with recent work by Chen and co-workers.¹⁹

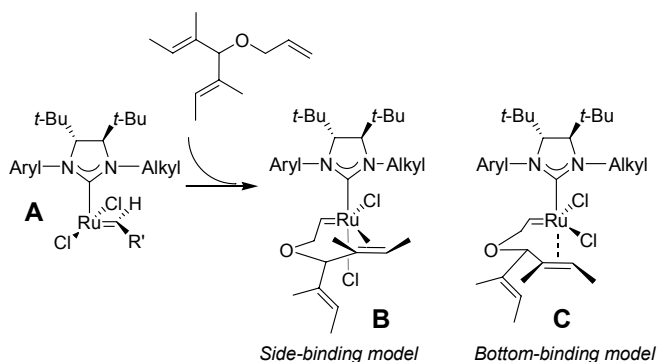


Figure 4 : Possible intermediates in the cyclizations of *meso*-triene **18** with catalysts bearing C₁-symmetric NHC ligands

It is difficult to say with any certainty whether intermediate **B** or **C** (“side-binding” or “bottom-binding” model) is actually responsible for the observed *ee*’s in the desymmetrization reactions. However, it is clear that the *N*-alkyl group of the NHC ligand has a direct effect on the *ee*’s of the desymmetrization. These effects are more easily explained with intermediate **B**, where the “side-bound” alkene would more likely be influenced by the steric environment provided by the *N*-alkyl group.

Conclusions :

In summary, we have prepared four new Ru-based olefin metathesis catalysts that possess a chiral NHC ligand with Bn or *n*-Pr *N*-alkyl groups and are highly active in desymmetrization reactions. The synthetic routes developed for the synthesis of the dihydroimidazolium salts **13-Pr**, **13-Bn**, **15-Pr** and **15-Bn** should be applicable in the synthesis of other sterically demanding chiral dihydroimidazoliums for various applications in organometallic catalysis or organocatalysis. The substitution of the *N*-Me group of the NHC ligand of catalysts

4 and **6** for the Bn and *n*-Pr groups successfully improved thermal and solution state stability. Notably, the increase in the overall stability of the catalysts allowed for NMR investigations which showed that no ligand rotation occurs in the precatalyst up to 80°C, at which point the catalysts were observed to degrade. The catalysts **16-Pr** and **16-Bn** both show lower reactivities in ring closing than the parent catalyst **4**. This observation is in agreement with those of Grubbs and co-workers, who have observed large increases in reactivity in Ru-based catalysts bearing NHC ligands that are less sterically demanding.^{14,20} The new catalysts have been evaluated in desymmetrization reactions of *meso*-trienes and have shown surprising results. The change of the *N*-alkyl group of the NHC ligands provided lower enantioselectivities in almost all cyclization reactions. This suggests that C₁-symmetric NHCs such as those present in catalysts **4** and **5** may be optimal for desymmetrization reactions. These efforts should help the design of future generations of chiral catalysts where increased lifetime is needed, such as in the synthesis of tetrasubstituted olefins. Future efforts towards discerning the decomposition pathways of olefin metathesis catalysts bearing NHC ligands with *N*-alkyl groups are currently underway.

Experimental Section :

Full experimental details for the synthesis of all ligands and catalysts can be found in the Supporting Information.

Acknowledgements :

We thank the NSERC (Canada), FQRNT (Québec), CFI (Canada), Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd., Merck Frosst Centre for Therapeutic Research and the Université de Montréal for generous financial support.

References :

- ¹ For recent reviews on asymmetric olefin metathesis see a) A. H. Hoveyda, in *Handbook of Metathesis*, (Ed.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH: Weinheim, **2003**, Vol. 2, Chapters 2 and 3. b) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592-4633. c) A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 945. d) A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, *450*, 243.
- ² a) T. J. Seiders, D. W. Ward, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225-3228. b) T. W. Funk, J. M. Berlin, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1840. c) J. M. Berlin, S. D. Goldberg, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7753; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7591.
- ³ A. H. Hoveyda, D. G. Gillingham, J. J. Van Veldhuizen, O. Kataoka, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, J. P. Harrity, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 8-23.
- ⁴ a) J. J. Van Veldhuizen, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954. b) J. J. Van Veldhuizen, D. G. Gillingham, S. B. Garber, O. Kataoka, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502. c) J. J. Van Veldhuizen, J. E. Campbell, R. E. Giudici, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6877.
- ⁵ a) P.-A. Fournier, J. Savoie, B. Stenne, M. Bédard, A. Grandbois, S. K. Collins, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8690. b) P.-A. Fournier, S. K. Collins, *Organometallics* **2007**, *26*, 2945.
- ⁶ For a recent report of another chiral Ru-based catalyst bearing *N*-alkyl groups see: F. Grisi, C. Costabile, E. Gallo, A. Mariconda, C. Tedesco, P. Longo, *Organometallics* **2008**, *27*, 4649.
- ⁷ However, other Ru-based olefin metathesis catalysts bearing NHC ligands adorned with *N*-alkyl substituents have been reported to be stable. a) S. Gessler, S. Randl, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* 9973. b) J. C. Conrad, G. P. A. Yap, D. E. Fogg, *Organometallics* **2003**, *22*, 1986. c) M. Scholl, J. P. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247. d) T. Weskamp, F. J. Kohl, W. Hieringer, D. Gleich, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2573; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2416. e) L. Jafarpour, A. C. Hillier, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, *21*, 442. f) L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 49. g) A. J. Boydston, Y. Xia, J. A. Kornfield, I. A. Gorodetskaya, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12775.
- ⁸ For other studies on *N*-alkyl substituted NHCs in metathesis see: a) A. Fürstner, B. Gabor, R. Goddard, W. L. Christian, R. Mynott, F. Stelzer, R. T. Oliver, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236. b) A. Fürstner, H. Krause, L. Ackermann, C.W. Lehmann, *Chem. Comm.* **2001**, 2240. c) S. Pruhs, C.W. Lehmann, A. Fürstner, *Organometallics* **2004**, *23* 280. d) K. Velhlow, S. Maechling, S. Blechert, *Organometallics* **2006**, *25*, 25.
- ⁹ A reductive amination protocol was also investigated but often produced a complex mixture of by-products that were difficult to separate from the desired product, resulting in irreproducible yields.
- ¹⁰ The *N*-alkylation was very sensitive. Both Na₂CO₃ and Cs₂CO₃ were ineffective as bases and other polar solvents (THF, DMF) were less effective.
- ¹¹ Due to the thermal instability observed with other catalysts containing the *N*-alkyl substituted NHCs, we attempted to prepare the catalysts using as little heating as possible. However, no catalyst formation was observed when conducting the reaction at room temperature. Heating of the reaction at lower temperatures (40°C) or heating the reaction mixture to 60°C followed by cooling to room temperature also failed to produce catalyst.
- ¹² Catalyst stability was measured by ¹H NMR and was determined as the amount of time elapsed before all benzyldiene signals had disappeared.

- ¹³ K. Vehlow, S. Gessler, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8228; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8082.
- ¹⁴ I. C. Stewart, C. J. Douglas, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 441.
- ¹⁵ The starting material undergoes a competitive isomerization reaction. This has been previously observed by Grisi and co-workers. See reference 6.
- ¹⁶ The influence of the *syn* :*anti* ratios of the catalysts on the asymmetric induction is difficult to predict at the current time due to the fact that the *syn*: *anti* isomers cannot be separated.
- ¹⁷ a) C. Costabile, L. Cavallo, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9592. b) A. Correa, L. Cavallo, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13352.
- ¹⁸ a) D. R. Anderson, D. J. O'Leary, R. H. Grubbs, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7536. b) D. R. Anderson, D. D. Hickstein, D. J. O'Leary, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8386. See also references 2a and 2b.
- ¹⁹ M. Bornand, P. Chen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 8123; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7909.
- ²⁰ For a review of efforts to improve catalyst efficiency through NHC modification see a) E. Colacino, J. Martinez, F. Lamaty, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 726. For examples of electronic and steric modification in asymmetric olefin metathesis, see reference 4b. For metathesis catalysts bearing thiazol-2-ylidene ligands see b) G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2234. For examples of six-membered NHC ligands or cyclohexane-annelated ligands see: c) K. Weigl, K. Koehler, S. Dechert, F. Meyer, *Organometallics* **2005**, *24*, 4049. d) L. Yang, M. Mayr, K. Wurst, M. R. Buchmeiser, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5761. For four-membered ring NHC ligands see: e) E. Despagnet-Ayoub, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10198. f) E. Despagnet-Ayoub, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2005**, *24*, 338. For some recent modifications of *N*-aryl substituents on the NHC ligand see: g) I. C. Stewart, T. Ung, A. A. Pletnev, J. M. Berlin, R. H. Grubbs, Y. Schrodi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589. h) J. M. Berlin, K. Campbell, T. Ritter, T. W. Funk, A. Chlenov, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1339. i) L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 49. j) A. Fürstner, L. Ackermann, B. Gabor, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, F. Stelzer, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236.

2.2. Conclusion face aux résultats obtenus

Par l'intermédiaire de cette publication il a donc été possible de démontrer l'importance de l'influence du groupement *N*-alkyle tant du point de vue de la stabilité thermique en solution du catalyseur que de sa sélectivité. Ainsi, plus le groupement *N*-alkyle est imposant, plus les excès énantiomères diminuent. Par contre, les plus gros groupements *N*-alkyles possèdent un avantage des plus considérables. Effectivement, ils aident à stabiliser les catalyseurs. Comme mentionné en introduction de ce mémoire, un des grands défis dans le domaine de la métathèse d'oléfines réside dans la formation d'oléfines tétrasubstituées. Effectivement, pour être capable d'effectuer ce type de transformation, les catalyseurs requis doivent à la fois posséder une grande réactivité et une grande stabilité. Par conséquent, il semblait avantageux de profiter de cet accroissement de stabilité thermique et en solution observé pour orienter le projet vers la formation d'oléfines tétrasubstituées.

2.3. Expériences additionnelles

Il est à noter que lors des études concernant la formation d'oléfines trisubstituées, il a été envisagé d'essayer les différents catalyseurs **94**, **97**, **98**, et **100-103** (Figure **16**, p.64) dans des réactions d'ouverture de cycle asymétrique suivie par une métathèse croisée (AROCM).⁸⁵ Les catalyseurs **94**, **97**, **98**, **100** et **101** ont donc été placés dans le dichlorométhane en présence du précurseur **105** et de 10 équivalents de styrène (tableau **8**). À titre comparatif, toutes les réactions de AROCM ont été effectuées selon les procédures rapportées dans la littérature soit à température ambiante pendant 1 h dans le dichlorométhane. Une comparaison des résultats obtenus entre les catalyseurs composés d'un ligand NHC C₁-symétrique et leurs homologues **82** et **104** composés du ligand NHC C₂-symétrique correspondant (figure **17**) a aussi été faite.

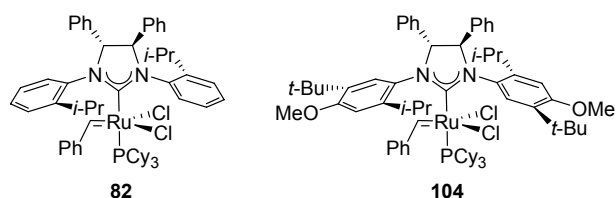


Figure 17 : Catalyseurs comportant un ligand NHC C₂-symétrique utilisés lors de réaction d'AROCM

⁸⁵ Pour d'autres exemples de AROCM voir : *catalyseurs de Ru* :a) Berlin, J. M.; Goldberg, S. D.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7591. *catalyseurs de Mo* :b) Giudici, R. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3824. c) Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954. *Comparaison entre les catalyseurs de Ru et Mo*: d) Cortez, G. A.; Baxter, C. A.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2871.

Tableau 8 : Résultats obtenus lors de l'AROCM avec les catalyseurs comportant un ligand NHC C₁- ou C₂-symétrique

Catalyseur (mol%)	Ratio (<i>syn:anti</i>)	<i>ee</i> (%)	Conversion (%)
94	95:5	48	63
101	1:1.2	5 (<i>ent</i> ^a)	55
82	-	29(<i>ent</i>)	>95
98	16:1	64	66
102	1:1.3	25(<i>ent</i>)	50
104	-	76(<i>ent</i>)	>95
97	-	56	58

Conversions déterminées par RMN ¹H, % *ee* déterminé par HPLC chirale. ^a Énantionère inverse.

Pour mieux comprendre l'effet engendré par le groupement *N*-alkyle, les catalyseurs possédant le même groupement aryle sur le ligand NHC seront comparés.⁸⁶ Tout d'abord, le catalyseur **94** a mené à la formation du diène **106** avec une conversion de 63 % et un excès énantiomère de 48 % (Tableau 8). Quant au catalyseur possédant un groupement benzyle **101**, le diène **106** a été obtenu avec 55 % de conversion et sous forme presque racémique (5 % *ee*). Ces résultats démontrent donc que plus le groupement *N*-alkyle est imposant, plus la sélectivité des catalyseurs synthétisés comportant un ligand NHC C₁-symétrique diminue lors de l'AROCM. Il a cependant été encourageant de voir que les résultats obtenus avec le catalyseur **94** sont plus élevés que ceux obtenus avec le

⁸⁶ Les réactions de AROCM effectuée avec les catalyseurs **94**, **97** et **98** ont été effectuées par Marion Bédard.

catalyseur **82** (95 % conv., 29 % ee). Un autre fait important est que l'énantiomère inverse est obtenu avec le catalyseur **94**. Quant aux catalyseurs **98** et **102** (Tableau **8**), leurs résultats ont été bien en dessous de ceux obtenus avec le catalyseur **104** (95 % conv., 76 % ee). En effet, le diène **106** a été obtenu respectivement avec 66 % de conversion et 64 % ee ainsi que 50 % de conversion et 25 % ee. Ceci démontre encore une fois qu'un groupement *N*-alkyle plus imposant que Me engendre une diminution de la sélectivité des catalyseurs synthétisés par Jolaine Savoie. Par ailleurs, la formation de l'énantiomère inverse a été observée avec le catalyseur **98**. Le meilleur résultat lors de la réaction de AROCM par les catalyseurs du groupe Collins a été obtenu par le catalyseur **97**. En effet le produit **106** a été obtenu avec une conversion de 58 % et un excès énantiomère de 56 % ee.

Chapitre 3 : ARCM et RCM menant à la formation d'oléfines tétrasubstituées

3.1. Article 2

Brice Stenne, Jolaine Savoie and Shawn K. Collins*

Asymmetric Desymmetrizations Forming Tetrasubstituted Olefins Using
Enantioselective Olefin Metathesis

Chem. Eur. J. **2009**, *soumis*.

- Toutes les synthèses préliminaires et les caractérisations des catalyseurs de ruthénium rapportées dans la figure **2** ont été effectuées par Jolaine Savoie.
- Toute l'étude concernant la formation d'oléfines tétrasubstituées par RCM rapportée dans les tableaux **1** et **2** a été effectuée par l'auteur de ce mémoire. Ceci inclus aussi la synthèse et la caractérisation des substrats utilisés.
- L'étude de sélectivité des catalyseurs chiraux dans les réactions de désymétrisation rapportée dans le tableau **3** a été effectuée par l'auteur de ce mémoire. Ce travail inclut toutes les synthèses des précurseurs utilisés, les réactions de désymétrisation racémiques et énantiosélectives, la caractérisation des précurseurs et des oléfines tétrasubstituées, la

détermination de la stéréochimie des oléfines **16a** et **17a** ainsi que l'optimisation des conditions de séparation des énantiomères par CPG chirale.

Asymmetric Desymmetrizations Forming Tetrasubstituted Olefins Using Enantioselective Olefin Metathesis

Brice Stenne, Jolaine Savoie, and Shawn K. Collins

Among the current challenges in the field of olefin metathesis, both the synthesis of tetrasubstituted olefins, and the development of asymmetric processes have recently received increasing attention.¹ With regard to the synthesis of tetrasubstituted olefins, Ru-based catalysts bearing *N*-heterocyclic carbene (NHC) ligands have garnered considerable attention. The phosphine containing catalyst **1a**² has recently been developed which has a modified NHC ligand compared to parent catalysts **1b** and **1c**³ (Figure 1). Hoveyda-type catalysts bearing modified benzylidenes and NHC ligands (**2a**² **2b**,⁴ **2c**,² **2d** and **2e**⁵) have also shown the propensity to effect the ring-closing metathesis of methallyl-substituted dienes to afford tetrasubstituted olefins to some degree (Figure 2). Recently a novel catalyst bearing two electronically different NHC ligands (**2f**) has been reported to affect the synthesis of tetrasubstituted olefins as well (Figure 2).⁶

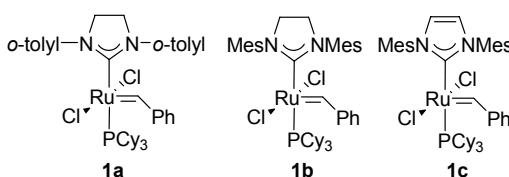


Figure 1 : Phosphine Containing Olefin Metathesis Catalysts

Recently, our group reported the synthesis of new chiral Ru-based catalysts bearing C_1 -symmetric NHC ligands (Figure 3).^{7,8} The corresponding catalysts were isolated as mixtures of *syn/anti* isomers,⁹ were highly reactive and produced high enantioselectivities in the desymmetrization of *meso*-trienes without the need for halide additives. Herein, we report on the ring closing metathesis to form

tetrasubstituted olefins using catalysts bearing chiral C_1 -symmetric NHC ligands and investigations into asymmetric desymmetrizations that form tetra-substituted olefins.

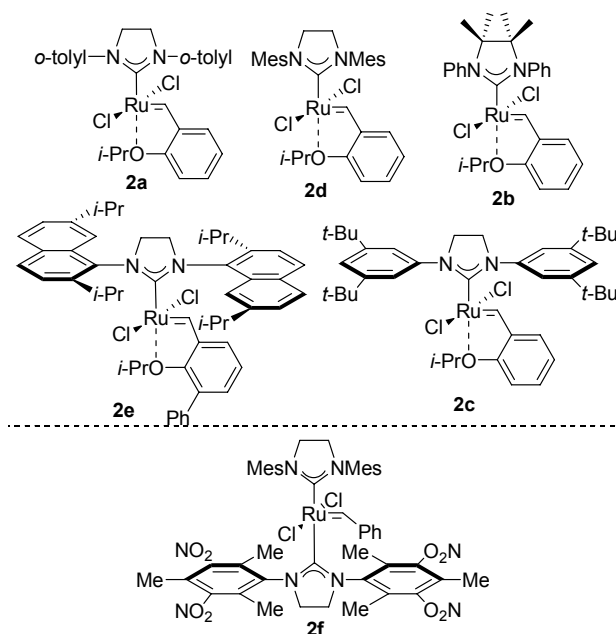


Figure 2 : Top: Hoveyda-type Olefin Metathesis Catalysts.
Bottom: Bis-NHC Olefin Metathesis Catalyst

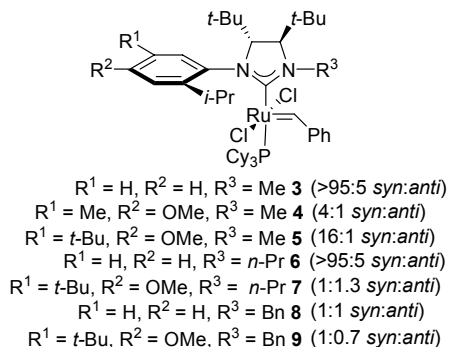
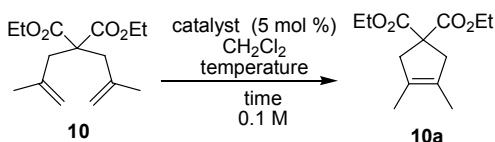


Figure 3 : Chiral Olefin Metathesis Catalysts Bearing C_1 -Symmetric NHC Ligands

Catalysts that can affect the ring closing metathesis of **10** to form the tetra-substituted olefin **10a** must be both highly reactive and have highly stable precatalysts¹⁰ and form propagating carbene species that have long lifetimes.¹¹ Although catalysts **3**, **4** and **5** were shown to be highly reactive and capable of forming tri-substituted olefins in approximately 10 minutes, they were unstable in solution over long periods of time. Consequently, catalysts **6-9** were prepared and shown to possess increased thermal and solution stability.¹² Consequently, a series of catalysts were surveyed in the ring-closing metathesis of diene **10** (Table 1). When diene **10** was subjected to catalyst **3** and **5** at 30°C in CH₂Cl₂ for 12 hours, only 34% and 55% conversion to **10a** was observed. Although **5** outperformed the commercially available catalysts **1b** and **2d**, the conversion was still not comparable to the reported catalysts **1a**, **2a**, and **2b**. When catalysts **6**, **7**, **8** and **9** were evaluated, it was found that both the nature of the *N*-aryl and *N*-alkyl substituents of the NHC ligand exerted an effect.

Table 1 : RCM to Form Tetrasubstituted Olefin **10a**

Entry	Catalyst	Temp (°C)	Time (h)	Conversion (%) ^[a]
1	1a	40	4	87 ^[2]
2	1b	40	24	40 ^[2]
3	1c		18	45 ^[2]
4	2a		18	70 ^[2]
5	2b		4	95 ^[4]
6	2c		24	20 ^[2]
7	2d		96	6 ^[2]
8	3 ^[b]		12	34
9	5 ^[b]	30	12	55
10	6		12	84
11	7	30	12	0
12	8	30	12	63
13	9		12	38

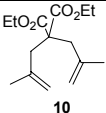
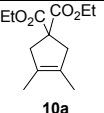
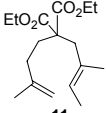
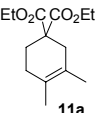
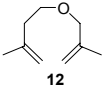
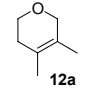
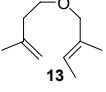
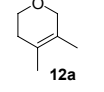
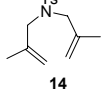
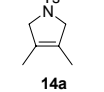
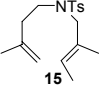
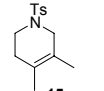
[a] Determined by ¹H NMR spectrum of crude reaction mixture. [b] Reaction concentration = [0.055]

Catalysts **8** and **9** had previously been shown to have improved solution and thermal stability when compared to the analogous catalysts **3** and **5**. As such, they were first evaluated in the ring-closing metathesis of **10**. Catalysts **8** and **9** afforded 63 and 38% conversions of **10** after 12 hours, which is better than other catalysts such as **2d** (6%), and **2c** (20%). Next, the substitution of a Me group for a smaller *n*-Pr group as the *N*-alkyl substituent was investigated. Catalyst **7** showed only negligible cyclization of **10** and was clearly inferior to the analogous catalyst **5** (55% conversion after 12 hours). Gratifyingly, catalyst **6** showed an improved conversion of **10** (84%) when compared with **3** (34%) after 12 hours

We next investigated the cyclizations of various dienes to afford tetrasubstituted olefins (Table 2). Although catalyst **8** was not as efficient as **6** in the cyclizations of **10**, **8** could efficiently catalyze the cyclization of diene **11**. The formation of the 6-membered ring **11a** is likely possible due to the fact that one of the olefins in the starting material is a trisubstituted olefin. Cyclization of **11** with **8** is likely to produce a Ru ethylidene as the propagating species, which are much more stable in solution and lead to greater conversions of the starting materials. Thus, the tetrasubstituted olefin **11a** was obtained in >98% conversion and 93% isolated yield when using 5 mol% of **8** at 60°C in C₆D₆.

Table 2 : RCM to Form Tetrasubstituted Olefins

catalyst (5 mol%)
 solvent
 temperature
diene $\xrightarrow[\text{time 0.1 M}]{}$ *product*

Entry	Diene	Product	Cat., Solvent, Temp (°C)	Time (h)	Conv. (%), Yield (%) ^[a]
1			6 , ^b CH ₂ Cl ₂ , 30	12	84
2			8 , C ₆ D ₆ , 60	24	>98, 93
3			6 , ^b CH ₂ Cl ₂ , 30	24	50
4			8 , PhH, 60	24	66
5			6 , ^b PhH, 60	12	60, 56
6			5 , CD ₂ Cl ₂ , 40 8 , C ₆ D ₆ , 60	24	>98, 90 >98, 92

[a] Determined by ¹H NMR spectrum of crude reaction mixture. [b] Reaction concentration = [0.055]

A similar trend was observed in the cyclizations of ethers **12** and **13**. When **12** was treated with **6** in CH₂Cl₂ at 30°C, a 50% conversion to the 6-membered ring **12a** was observed. When ether **13** was used as the starting diene, the cyclization to afford **12a** was improved even when using a less reactive catalyst such as **8**. Metathesis of **13** with **8** at 60°C in PhH afforded **12a** in 66% conversion. The

cyclization of the amines **14** and **15** was also investigated. The cyclization of **14** to afford the 5-membered ring **14a** was achieved in 60% conversion using catalyst **6** in PhH at 60°C. Once again, the conversion of diene **15** was greater than **14** even when using catalysts that were less effective in the cyclizations of **10**. The 6-membered ring **15a** could be obtained in 90% isolated yield (>98% conversion) with catalyst **5** in CD₂Cl₂ at 40°. Catalyst **8** also afforded the product **15a** in 92% isolated yield (>98% conversion) in C₆D₆ at 60°C.

In contrast to catalysts **2b** and **2c** which were developed for the formation of tetrasubstituted olefins, the catalysts **3-9** all possess a chiral NHC ligand and thus, enantioselective desymmetrizations to form tetrasubstituted olefins could be envisioned with a variety of substrates, given that catalysts **3-9** and other existing chiral Ru-based catalysts display excellent tolerance to functional groups.^{13,14,15,16}

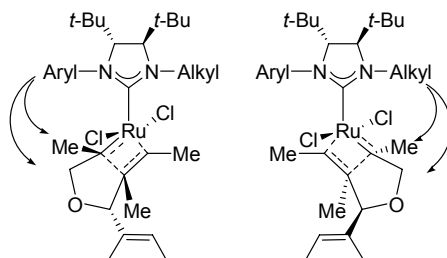


Figure 4 : Possible interaction between the *N*-aryl or *N*-alkyl substituent of the NHC ligand and a methyl or methylene group of the substrate during cyclizations

At the outset of this study, it was reasoned that asymmetric desymmetrization to form tetrasubstituted olefins would be challenging in terms of conversion and enantioselectivity. All the substrates for the desymmetrizations are significantly more sterically demanding than the dienes shown in Table 2. Each of the *meso*-trienes in Table 2 possesses a prochiral carbon next to the reacting olefin that is adorned with a large substituent. This is presumed to lead to a very crowded transition state, based on computational models for asymmetry previously

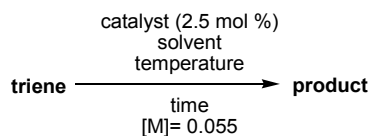
reported by Cavallo and co-workers (Figure 4).¹⁷ Following this same model, during the transition state either the *N*-aryl or *N*-alkyl group of the NHC ligand must interact with either a methyl group or a methylene of the substrate to induce asymmetry (Figure 4). Considering the steric similarities between the two groups, it is likely that achieving high enantioselectivities will require very selective catalysts. We decided to study whether catalysts bearing C₁-symmetric NHC ligands would be capable of affecting these cyclizations by examining the cyclization of a series of *meso*-trienes that form 5- or 6-membered rings (Table 3).

When the *meso*-triene **16** was treated with catalyst **3** or **5**, excellent conversions were obtained (>95%), however low enantiomeric excess (*ee*'s) were observed (8% and 38% respectively). Catalysts **6** and **7** afforded mediocre *ee*'s (43 and 54% respectively), although catalyst **7** was again less reactive than **6** (95% and 60% conversion, 82% and 42% isolated yields respectively). Catalysts **8** and **9** also afforded similar results, (52 and 50% *ee*, respectively).

All the catalysts bearing C₁-symmetric ligands are isolated as mixtures of *syn* and *anti* isomers. Catalyst **9** was the only catalyst studied in which a slight separation of the *syn* and *anti* isomers was possible by silica gel chromatography. As such, the cyclization of the various *meso*-trienes were also studied using a sample of catalyst **9** in which the *syn* isomer was the major isomer (1:0.7 *syn:anti*) and a sample in which the *anti* isomer is the major isomer (**9anti**, 1:8 *syn:anti*).

Interestingly, the best *ee* for cyclizations of **16** was observed using the catalyst **9anti** (59% *ee*), although the conversion to heterocycle **16a** (46%) was significantly less than with catalyst **9**. When the triene **17** was cyclised with **9**, the conversion was low (33%), but a 61% *ee* of the product was obtained. This is interesting given the fact that most desymmetrizations to date that use Ru-catalysts

are extremely dependent upon the substitution pattern of the olefins in the *meso*-triene. Normally, the cyclization of **17** would be expected to give a much lower *ee* than cyclization of **16**, which is not the case in the cyclizations to form tetra-substituted olefins.

Table 3 : ARCM Desymmetrization Reaction Forming Tetrasubstituted Olefins.

Entry	Diene	Product, Solvent, Temp (°C) Time (h)	Cat.	ee (%) ^[a]	Conv. (%) ^[b] , Yield (%) ^[c]
1			3	8	95
			5	38	95
			6	43	95;82
			7	54	60;42
			8	52	90;85
			9	50	86;63
2			5	36	24
			8	57	31
			9	61	33
			9anti	26	76, 52
			9anti	26	76, 52
3			8	56	>95, 67
			9anti	71	50
			5	31	>95, 84
4			8	6	13
			9anti	12	46
5			9anti ^[c]	49	49
6			9anti	78	47
			9anti	78	47

[a] The absolute configuration of the heterocycles has not yet been determined and the configuration shown is assumed based on previous desymmetrizations of meso-trienes.^[7,8,14] [b]

Conversion determined by ^1H NMR spectrum of crude reaction mixture. Yields are following purification via silica gel chromatography. The products are volatile and yields can sometimes vary greatly. [c] A second portion of catalyst (2.5 mol%) was added 10 mins. MW = microwave irradiation.

The catalyst **9anti** gave a lower ee (26%) although a higher conversion (76%, 52% yield) to the corresponding tetrasubstituted olefin **17a**. In light of these results, we investigated whether high conversions and enantioselectivities could be obtained using triene **18**, in which the geometry of the double bonds is changed. When **18** was treated with catalyst **9anti**, the product was again obtained in good ee (71 %), and in moderate conversion (50%). These results are similar to what was observed in the desymmetrization of trienes **16** and **17**. Ring closing of triene **18** with catalyst **5** gave excellent conversion (>95%, 84% yield) but poor ee (31%). Catalyst **8** provided the 5-membered ring product **18a** in 56% ee and in excellent conversion (>95%, 67% isolated yield). The above results demonstrate that the terminal Me group in trienes **16**, **17** and **18** do not affect conversion but do influence the enantioselectivity observed in the cyclizations.

We then attempted to cyclize the more challenging substrates, trienes **19** and **20**, to afford the corresponding products **19a** and **20a**. Almost all cyclizations to form tetrasubstituted olefins to date have formed an olefin with two Me groups as substituents,¹⁸ and no cyclizations to form tetra-substituted olefins bearing both a Me and Et group have been reported. While **8** afforded only traces of the desired product **19a** in low ee (6%), **9anti** gave a 37% conversion of **19**, albeit in low ee (12%). Given that the cyclization onto the Et-substituted olefins of **19** was difficult to achieve, we next investigated the cyclizations of triene **20** in which the Et-substituted olefin is expected to react first with the catalyst. Cyclization using the standard conditions provided only traces of the desire product. However, rapid heating using microwave irradiation proved helpful. Treating **20** with catalyst **9anti**

in C₆D₆ at 100°C afforded the desired product **20a** in 49% conversion and 49% ee after 15 minutes.

The best ee for an asymmetric desymmetrization forming a tetra-substituted olefin was observed in the cyclizations of a six-membered ring using the **9anti** catalyst. The cyclization of *meso*-triene **21** afforded the tetra-substituted olefin **21a** in 47% conversion and 78% ee with catalyst **9anti**.

In summary, using Ru-based olefin metathesis catalysts bearing C₁-symmetric NHC ligands the cyclization of dienes to produce tetra-substituted olefins is possible. The use of catalysts bearing small *N*-alkyl groups such as *n*-Pr or Bn were found to aid the cyclizations, presumably through steric protection of the propagating Ru-alkylidenes. In addition, the catalysts bearing the chiral C₁-symmetric NHCs were shown for the first time to be able to effect the desymmetrization of *meso*-trienes to afford tetrasubstituted olefins incorporated into five membered rings with up to 71% ee and in six-membered rings with up to 78% ee. We are continuing to study new asymmetric processes using these catalysts. Of particular interest is using the results obtained for the desymmetrization of *meso*-trienes to gain a better understanding of how enantioinduction is achieved in these catalysts.

Acknowledgements :

We thank the NSERC (Canada), FQRNT (Québec), CFI (Canada), Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd., Merck Frosst Centre for Therapeutic Research and the Université de Montréal for generous financial support. We thank Prof. R. H. Grubbs and Dr. I C. Stewart for a sample of **2a**.

References :

- ¹ For recent reviews on asymmetric olefin metathesis see (a) A. H. Hoveyda, in *Handbook of Metathesis*; R. H. Grubbs, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2003; Vol. 2, Chapter 2,3. (b) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4740-4782; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592-4633. (c) A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 945-950. (d) A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, *450*, 243-251.
- ² (a) Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrodi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589-1592.
- ³ (a) J. Huang, H.-J. Schanz, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **1999**, *18*, 2370-2375. (b) J. L. Laleh, H.-J. Schanz, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **1999**, *18*, 5416-5419. (c) H. Clavier, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8029-8036. (d) H. Clavier, C. A. Blanco, S. P. Nolan, *Organometallics* **2009**, *28*, 2848-2854.
- ⁴ C. K. Chung, R. H. Grubbs *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2693-2696.
- ⁵ M. Gatti, L. Vieille-Petit, X. Luan, R. Mariz, E. Drinkel, A. Linden, R. Dorta, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9498-9499.
- ⁶ T. Vorfalt, S. Leuthäuser, H. Plenio, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5293-5296; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5191-5194.
- ⁷ P.-A. Fournier, S. K. Collins, *Organometallics* **2007**, *26*, 2945-2949.
- ⁸ P.-A. Fournier, J. Savoie, M. Bédard, B. Stenne, A. Grandbois, S. K. Collins, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8690-8695.
- ⁹ Throughout this Communication, *syn* refers the *N*-alkyl group of the NHC ligand being on the same side as the Ru carbene. All isomer mixtures were inseparable by silica gel chromatography. After repeated attempts, partial separation of the *syn*/*anti* isomers of catalyst **9** was possible.
- ¹⁰ For a discussion of possible modes of catalyst decomposition see: (a) S. H. Hong, A. Chlenov, W. M. Day, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5240-5243; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5146-5151. (b) K. Vehlou, S. Gessler, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8228-8231; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8082-8085. (c) D. Amoroso, G. P. A. Yap, D. E. Fogg, *Organometallics* **2002**, *21*, 3335-3343.
- ¹¹ For a discussion of carbenen lifetimes see: M. Ulman, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7203.
- ¹² J. Savoie, B. Stenne, S. K. Collins, *Adv. Synth. Cat.* **2009**, ASAP.
- ¹³ T. J. Seiders, D. W. Ward, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225-3228.
- ¹⁴ (a) T. W. Funk, J. M. Berlin, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1840-1846. (b) J. M. Berlin, S. D. Goldberg, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7753-7757; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7591-7595.
- ¹⁵ A. H. Hoveyda, D. G. Gillingham, J. J. Van Veldhuizen, O. Kataoka, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 8-23.
- ¹⁶ (a) J. J. Van Veldhuizen, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954-4955. (b) J. J. Van Veldhuizen, D. G. Gillingham, S. B. Garber, O. Kataoka, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502-12508. (c) J. J. Van Veldhuizen, J. E. Campbell, R. E. Giudici, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6877-6882.

- ¹⁷ For a computational study in this area see (a) C. Costabile, L. Cavallo, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9592-9600. (b) A. Correa, L. Cavallo, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13352-13353.
- ¹⁸ For an example of a tetrasubstituted oelfin formed with a Cl and a Me substituent see: D. E. White, I. C. Stewart, R. H. Grubbs, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 810-811.

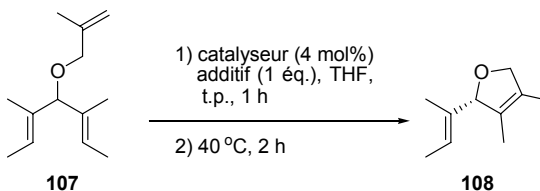
3.2. Conclusion face aux résultats obtenus

Par l'intermédiaire de cet article, il a été possible de démontrer que les catalyseurs constitués d'un ligand NHC C₁-symétrique sont assez réactifs pour former des oléfines tétrasubstituées par RCM et ARCM. L'utilisation de catalyseurs possédant un groupement *N*-alkyle plus imposant que méthyle a permis de favoriser certaines réaction de RCM formant des oléfines tétrasubstituées. Ceci pourrait résulter d'une protection accrue du carbène au sein de l'espèce catalytique. Il a aussi été possible de rapporter pour la première fois la formation d'oléfines tétrasubstituées énanti enrichies suite à une désymétrisation par ARCM de *méso*-triènes. Par ailleurs, bien que modéré, le meilleur résultat obtenu suite à la désymétrisation de *méso*-triènes est de 77 % ee. Les catalyseurs **101**, **102** et **103** (Figure 16, p.64) étant obtenus en un mélange de conformères *syn* et *anti*, il semblerait intéressant de les isoler. Il serait alors possible d'explorer d'avantage leurs différences concernant leur sélectivité et leur réactivité.

3.3. Expériences additionnelles

Lors de l'étude concernant la formation d'oléfines tétrasubstituées, il a aussi été envisagé d'utiliser des additifs dans le but d'accroître l'énantiosélectivité des catalyseurs **94**, **98** et **100-103** (Figure 16, p.64). En effet, des précédents dans la littérature ont déjà démontré que l'ajout d'un additif halogéné tel que NaI pouvait engendrer un accroissement de la sélectivité du catalyseur.^{65,21} Un autre aspect a été envisagé de les évaluer dans des résolutions cinétiques.

Lors de l'étude concernant l'effet engendré par l'ajout d'additifs (Tableau 2), les catalyseurs **94**, **98**, **100**, **101** et **103** ont été mis en présence de 25 équivalent d'halogénure de sodium à température ambiante dans le THF pendant 1 heure. Ensuite, la solution a été chauffée à 40 °C et le triène **107** a été ajouté (Tableau 9).

Tableau 9 : Effet engendré par l'ajout d'additifs lors de désymétrisations par ARCM

Catalyseur (mol%)	Ratio (<i>syn:anti</i>)	Additif (25 \u00e9q.)	ee (%)	Conversion (%)
		-	8	91 ^a
94	95 :5	NaBr	-44	56
		NaI	-64	<5
100	95 :5	-	43	>95 ^a
		NaBr	3	>95
		NaI	-23	<5
101	1 :1.2	-	53	91 ^a
		NaBr	5	72
		NaI	-10	<5
98	16 :1	-	38	78 ^a
		NaBr	14	22
		NaI	-10	<5
103	1 :0.7	-	59	46 ^a
		NaBr	43	95

^a R\u00e9action faite avec 2 mol% de catalyseur dans DCM \u00e0 40 \u00b0C. Conversions d\u00e9termin\u00e9es par RMN ¹H, % ee d\u00e9termin\u00e9 par CPG chirale.

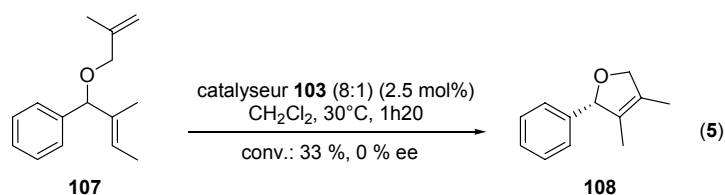
Un r\u00e9sultat int\u00e9ressant a \u00e9t\u00e9 obtenu pour le catalyseur **94** (Tableau 9). En effet, apr\u00e8s l'ajout de NaBr, un exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique de 44 % ee a \u00e9t\u00e9 atteint malgr\u00e9 une l\u00e9g\u00e8re diminution de la conversion (56 %). Ce r\u00e9sultat concernant l'\u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9 est donc bien au-del\u00e0 de celui obtenu sans additif (8 % ee). Par

la suite, en ajoutant de l'iodure de sodium, l'excès obtenu a été plus élevé, soit de 64 %. Toutefois l'ajout de NaI inhibe toute réactivité du catalyseur **94** (5 % conv.). De plus, en comparant l'énantiomère majoritairement obtenu dans ce cas-ci à celui majoritairement obtenu par les catalyseurs **98**, **100**, **101** et **103** sans utilisation d'un additif, il est possible de constater que c'est l'énantiomère inverse qui est favorisé par l'ajout d'additif. Le remplacement des ligands halogénés du catalyseur **94** par des halogènes plus imposants favorise donc une meilleure sélectivité de ce catalyseur au détriment de sa réactivité.

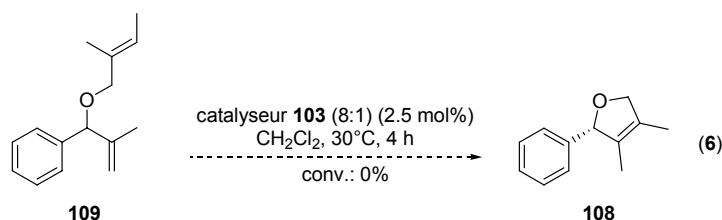
Quant aux catalyseurs **100**, **98** et **101**, la tendance a été la même que celle observée avec le catalyseur **94** (Tableau 9). Effectivement, plus l'additif ajouté est imposant, plus les conversions chutent. Elles ont donc été de 95 %, 22 % et 72 % respectivement pour les catalyseurs **100**, **98** et **101** suite à l'ajout de NaBr. Puis, lorsque du NaI a été ajouté, encore une fois une inhibition de réactivité a été observée (5 % conv.). Du côté de la sélectivité, plus l'additif employé était imposant, plus la formation de l'énantiomère inverse a été favorisée (**100**: NaBr: 3 % ee, NaI: -23 % ee; **98**: NaBr: 14 % ee, NaI: -10 % ee; **101**: NaBr: 5 % ee, NaI: -10 % ee). Encore une fois, l'ajout d'additif engendre une inversion de la sélectivité des catalyseurs. De plus, une inhibition de l'activité des catalyseurs est une fois de plus observée.

Pour le catalyseur **103** (Tableau 9), bien que le produit **108** ait été obtenu presque quantitativement (95 % conv.), une baisse de l'excès énantiomérique a été observée suite à l'ajout de NaBr (43 % ee). Il se pourrait encore une fois que l'ajout d'un additif favorise la formation de l'énantiomère inverse ou bien qu'il engendre un effet «mismatch». Une réaction avec NaI devrait pouvoir discriminer l'une de ces deux conclusions.

Quant à la résolution cinétique,⁸⁷ elle a été effectuée à l'aide du catalyseur **103** et du précurseur **107**. Une conversion en produit **108** de 33 % a été atteinte après un temps de réaction de 80 minutes à une température de 30 °C dans le dichlorométhane (Équation 5). Toutefois, aucun excès énantiomérique n'a été obtenu.



Face à ce résultat, il a été envisagé de changer le premier site de métathèse en modifiant la position de l'oléfine terminale (Équation 6). Le premier site de métathèse étant plus près du centre stéréogénique, une meilleure sélectivité était attendue. Le diène racémique **109** a donc été soumis aux mêmes conditions que dans le cas du diène **107**. Toutefois, même après un temps de réaction de 4 h, aucune conversion n'a été observée.



Ce dernier résultat peut être expliqué par le fait que l'approche du catalyseur est empêchée par l'encombrement stérique. En effet, dans ce cas-ci, le premier site de métathèse se trouve adjacent à un centre tertiaire. Suite à ces résultats peu encourageants, la résolution cinétique a été mise de côté.

⁸⁷ Pour d'autres exemples de résolution cinétique par ARCM voir: a) Zhu, S. S.; Cefalo, D. R.; La, D. S.; Jamieson, J. Y.; Davis, W. M.; Hoveyda, A.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8251. b) Fujimara, O.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 824. c) La, S. D.; Alexander, J. B.; Cefalo, D. R.; Graf, D. D.; Hoveyda, A.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9720.

Face aux résultats concernant la désymétrisation par ARCM de *méso*-triènes menant à la formation d'oléfines tri- et tétrasubstituées, il semblerait justifié de pousser d'avantage l'étude de sélectivité et de réactivité des catalyseurs **98** et **100-103** (Figure 16, p.64). Un aspect pouvant être étudié pourrait notamment être l'investigation de leur réactivité et sélectivité lors de réactions de désymétrisation de *méso*-ènediynes (Équation 7 et Schéma 14). En effet, il serait alors possible d'obtenir un produit plus diversifié en fonctionnalités que dans le cas des oléfines obtenues par désymétrisation de *méso*-triènes. Par exemple, un couplage de Sonogashira par l'intermédiaire de la liaison triple pourrait être envisagé. Quant aux doubles liaisons, il serait possible de les utiliser dans une réaction de Diels-Alder.

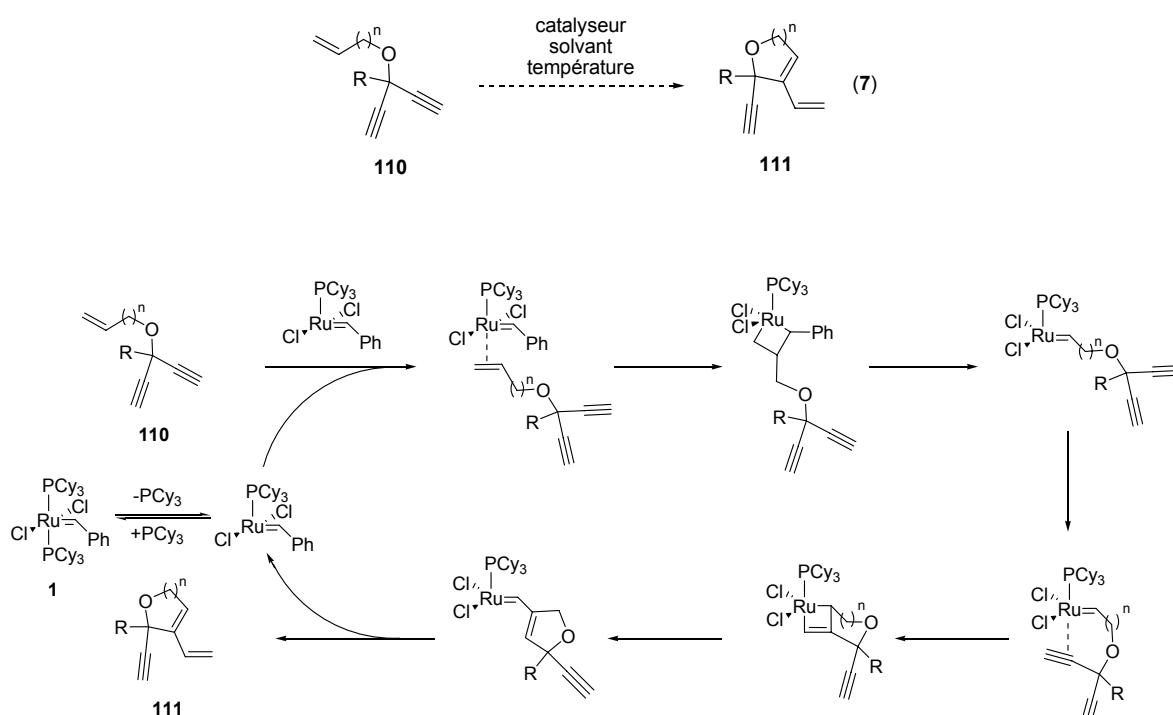


Schéma 18 : Mécanisme proposé de la RCM éne-yne asymétrique du *méso*-ènediynes **110** avec Grubbs **1**

Conclusions et travaux futurs

4.1. Conclusion

La sélectivité et réactivité des catalyseurs possédant un ligand NHC C₁-symétrique ont pu être étudiées en détail. Ainsi, il a été possible de mieux comprendre leur comportement du point de vue de la sélectivité et de la réactivité lors de la formation d'oléfines tri- et tétrasubstituées par les procédés de RCM et ARCM. L'objectif de ce mémoire a donc été entièrement atteint.

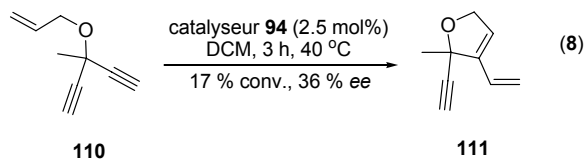
Ainsi, il a été possible de démontrer l'importance du groupement *N*-alkyle face à la sélectivité et à la réactivité des différents catalyseurs. Du point de vue de la formation d'oléfines trisubstituées, plus ce groupement *N*-alkyle est imposant, plus la réactivité et la sélectivité du catalyseur diminuent. Toutefois, un plus gros groupement *N*-alkyle confère une plus grande stabilité thermique en solution des catalyseurs.

De plus, il a aussi été possible de démontrer que les catalyseurs comportant un ligand NHC C₁-symétrique sont assez réactifs pour former des oléfines tétrasubstituées. Quant à la formation de celles-ci, les tendances observées concernant la sélectivité et la réactivité des catalyseurs vont généralement à l'encontre de celles observées lors de la formation d'oléfines trisubstituées par RCM et ARCM. Effectivement, un accroissement de sélectivité est généralement observé lorsque le groupement *N*-alkyle est plus imposant que Me. Ainsi, le meilleur résultat concernant la sélectivité a été obtenu par la formation du cycle à 6 chaînons (**21a**, Article **2**, Table **3**) par l'intermédiaire du catalyseur possédant un groupement benzyle en tant que groupement *N*-alkyle, soit 78 % *ee*. Lors des réactions de RCM, les groupements alkyles ont aussi généralement mené à une hausse de conversion face à la formation du malonate de diéthylidiméthallyle (**10**, Article **2**, Table **1**). Ainsi, une conversion de 84 % a été obtenue avec le catalyseur comportant un groupement propyle en tant que groupement *N*-alkyle.

4.2. Travaux futurs

Lors de la synthèse des catalyseurs, il a été possible d'observer qu'ils étaient dans certain cas obtenus dans des rapports de conformères *syn* et *anti*. Une courte étude sur l'effet de ce rapport *syn:anti* a été effectuée face à leur sélectivité (Article 2, Table 3). Or, étant donné que les résultats obtenus ont été très différents, il semblerait très intéressant d'explorer d'avantage l'effet de ce rapport *syn:anti* sur l'énantiosélectivité et la réactivité des catalyseurs.

Un autre champ d'intérêt serait d'évaluer les catalyseurs contenant un ligand NHC C₁-symétrique dans des réactions de désymétrisation par ARCM de *méso*-ènediynes. Une tentative a été effectuée par l'intermédiaire du catalyseur **94** (Équation 8) et du précurseur **110**. Le résultat a été très encourageant. En effet, le produit **111** a été obtenu avec une conversion de 17 % et un excès énantiomère de 36 % *ee*. Ce champ de recherche semble donc très prometteur et mérite qu'on y prête attention. Par ailleurs, de tels travaux en utilisant un catalyseur à base de Ru n'ont jamais été rapportés auparavant. Ceci démontre donc le potentiel et l'impact que pourrait engendrer ce projet.



Annexe 1 – Informations supplémentaires de l'article 1

Improved Chiral Olefin Metathesis Catalysts: Increasing the Thermal and Solution Stability via Modification of a C1-Symmetric N-Heterocyclic Carbene Ligand.

*Jolaine Savoie, Brice Stenne and Shawn K. Collins**

Département de chimie, Université de Montréal, P.O. Box 6128, Station Downtown, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7.

General:

All reactions that were carried out under anhydrous conditions were performed under an inert argon or nitrogen atmosphere in glassware that had previously been dried overnight at 120 °C or had been flame dried and cooled under a stream of argon or nitrogen.⁸⁸ All chemical products were obtained from Sigma-Aldrich Chemical Company or Strem Chemicals and were reagent quality. These products were used without further purification. The preparation of compounds **10**, **10a**, **11a**, **9**, **18**, **19** and **20** have all been previously reported in detail.²¹ The preparation of catalyst **3**, **4** and **5** and their evaluation in desymmetrization reactions has been previously described.^{89a,b} The preparation of catalysts **6**, **7**, **8**, and **9** have also been described.⁹⁰ Technical solvents were obtained from VWR International Co.

⁸⁸ D. F. Shriver, M. A. Drezdon, in *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; Wiley-VCH: New York, 1986.

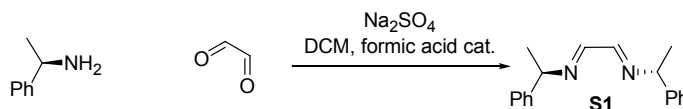
⁸⁹ a) P.-A. Fournier, J. Savoie, B. Stenne, M. Bedard, A. Grandbois, S. K. Collins, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8690-8695. b) P.-A. Fournier, S. K. Collins, *Organometallics* **2007**, *26*, 2945-2949.

⁹⁰ J. Savoie, B. Stenne, S. K. Collins, *Adv. Synth. Cat.* **2009**, *In Press*.

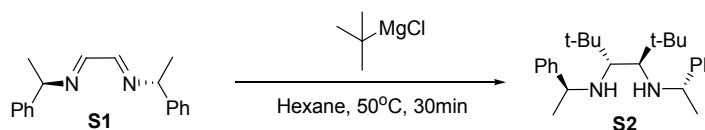
Anhydrous solvents (CH_2Cl_2 , Et_2O , Toluene, and n-hexane) were dried and deoxygenated using a GlassContour system (Irvine, CA). Isolated yields reflect the mass obtained following flash column silica gel chromatography. Organic compounds were purified using the method reported by W. C. Still^[91] and using silica gel obtained from Silicycle Chemical division (40-63 nm; 230-240 mesh). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on aluminum-backed silica gel 60 coated with a fluorescence indicator (Silicycle Chemical division, 0.25 mm, F₂₅₄). Visualization of TLC plate was performed by UV (254 nm), ninhydrin or CAM stains. All mixed solvent eluents are reported as v/v solutions. Concentration refers to removal of volatiles at low pressure on a rotary evaporator. All reported compounds were homogeneous by thin layer chromatography (TLC) and by ¹H NMR. NMR spectra were taken in deuterated CDCl_3 using Bruker AV-300 and AV-400 instruments unless otherwise noted. Signals due to the solvent served as the internal standard. The acquisition parameters are shown on all spectra. The ¹H NMR chemical shifts and coupling constants were determined assuming first-order behavior. Multiplicity is indicated by one or more of the following: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br (broad); the list of couplings constants (*J*) corresponds to the order of the multiplicity assignment. The ¹H NMR assignments were made based on chemical shift and multiplicity and were confirmed, where necessary, by homonuclear decoupling, 2D COSY experiments. The ¹³C NMR assignments were made on the basis of chemical shift and multiplicity and were confirmed, where necessary, by two dimensional correlation experiments (HSQC). High resolution mass spectroscopy (HRMS) was done by the Centre régional de spectrométrie de masse at the Département de Chimie, Université de Montréal from an Agilent LC-MSD TOF system using ESI mode of ionization.

⁹¹ W. C. Still, M. Kahn, A.Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

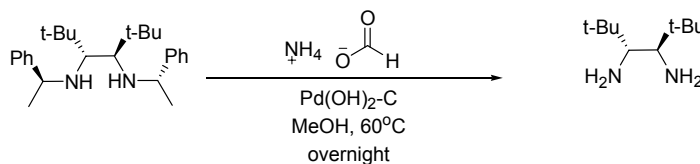
General procedure for the synthesis of the diamine 7.



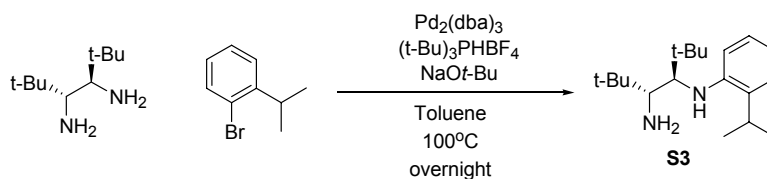
In a 500 mL round bottom flask, glyoxal (21.7 mL, 150 mmol) was dissolved into CH_2Cl_2 (250 mL), MgSO_4 was then added slowly. The solution was stirred at room temperature for 30 min, then (*R*)-phenylmethylamine (38.4 mL, 303 mmol) was added with a catalytic amount of formic acid. The reaction was stirred about 5 minutes, until the solution started to turn slightly yellow, and then the MgSO_4 was filtered off. The filtrate was concentrated under reduced pressure and afforded **S1** as a yellow oil (39.6 g, 100 %) which was used without any further purification.



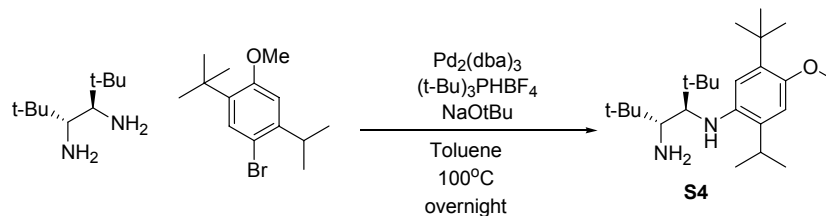
In a dry 3 L three-neck flask, *tert*-butylmagnesium chloride 2.0M (225 mL, 450 mmol) was suspended in hexanes (1.0 L) and the mixture was stirred at 50 C. The crude diimine **S1** was dissolved in hexanes (50 mL) and added dropwise to the stirred suspension via an addition funnel. The reaction was stirred at 50 C for 30 min, then the reaction was allowed to cool down to 0 C. The excess of Grignard reagent was slowly quenched at 0 C with NH_4Cl (200 mL). The solution was transferred into an extraction funnel. The organic layer was washed with water (500 mL) and dried over Na_2SO_4 . The organic layer was filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting orange oil was purified via flash chromatography on silica gel (from 100% to 25:1 hexane: ethyl acetate) to furnish faintly yellow oil (13.7 g, 24 %).



A 500 mL round bottom flask was charged with protected diamine **S2** (9 g, 23.7 mmol) and then dissolved with MeOH (250 mL). Ammonium formate (30 g, 473.3 mmol) and palladium hydroxide (10% on C, 830 mg, 1.2 mmol) were added and was stirred at 65 °C for 12 hours. The reaction was allowed to cool to room temperature and then filtered through a pad of Celite[®]. The filtrate was concentrated under reduced pressure and was distilled at 85-90 °C using a water aspirator to obtain the diamine **7** as a colorless oil (2.5 g, 60 %).

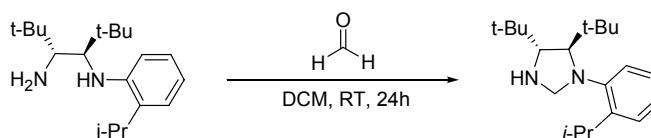


(1R,2R)-1-amino-2-isopropylbenzenamine-1,2-di-tert-butylethane (S3): In a glovebox, an oven-dried 250 mL round bottom flask was charged with Pd₂(dba)₃ (329 mg, 0.36 mmol, 5 mol%), BF₄PH(*t*-Bu)₃ (381 mg, 1.45 mmol, 20 mol%), NaOt-Bu (2.8 g, 29.1 mmol) and toluene (125 mL). (*R,R*)-1,2-diamino-1,2-di-*tert*-butylethane (1.5 g, 8.71 mmol, 1.2 eq.) and 2-isopropylbromobenzene (1.44 g, 7.26 mmol) were added. The flask was then equipped with a condenser and taken out of the glovebox. The reaction mixture was stirred at 100 °C for 24 hours under a nitrogen atmosphere. The solution was cooled to room temperature, silica gel was added to the mixture and then concentrated under reduced pressure. The resulting yellow solid was purified by silica gel chromatography (30:1 hexanes: ethyl acetate) to afford a yellow oil (1.73 g, 82 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 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), 3.01 (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 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.



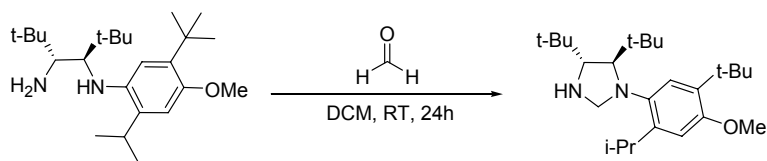
(1*R*,2*R*)-1-amino-2-isopropyl-4-methoxy-5-*tert*-butylbenzenamine-1,2-di-*tert*-

butylethane (S4): In a glovebox, an oven-dried 250 mL round bottom flask was charged with Pd₂(dba)₃ (329 mg, 0.36 mmol, 5 mol%), BF₄P(*t*-Bu)₃ (381 mg, 1.45 mmol, 20 mol%), NaOt-Bu (2.8 g, 29.0 mmol) and toluene (125 mL). (*R,R*)-1,2-diamino-1,2-di-*tert*-butylethane (1.5 g, 8.71 mmol) and bromide **9** (2.1 g, 7.26 mmol) were added. The flask was then equipped with a condenser and taken out of the glovebox. The reaction mixture was stirred at 100°C for 12 hours under a nitrogen atmosphere. The solution was cooled to room temperature, silica gel was added to the mixture and then concentrated under reduced pressure. The resulting yellow solid was purified by silica gel chromatography (30:1 hexanes: ethyl acetate) to afford a yellow oil (1.86 g, 68 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.72 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.97 (sept., *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.78 (s, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 2.9 Hz, 6H), 0.97 (s, 9H), 0.86 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 150.4, 141.1, 137.3, 130.8, 112.6, 111.6, 60.8, 59.8, 58.8, 41.0, 38.2, 37.9, 33.4, 30.8, 30.1, 25.9, 25.8; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₄H₄₅N₂O [M+H]⁺. 377.3526, found: 377.3538.



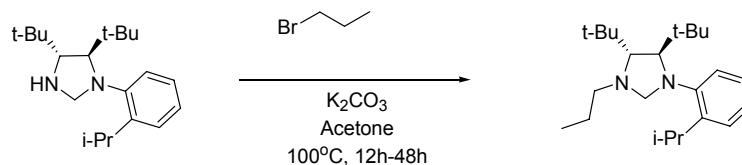
(4*R*,5*R*)-4,5-Di-*tert*-butyl-1-(2-isopropylphenyl)imidazolidine (10): In a round bottom flask (*R,R*)-1-amino-2-isopropylbenzenamine-1,2-di-*tert*-butylethane (1.73 g, 5.98 mmol) was dissolved into CH₂Cl₂ (50 mL). Paraformaldehyde (179 mg, 5.98 mmol) was added to the solution and the mixture was stirred for 24 hours at room temperature. When the reaction was complete by TLC (25:1, hexane: ethyl acetate) the solution is concentrated under reduced pressure and the crude yellow

oil was normally used in the next step without any further purification (1.81 g, 99 %). A sample was purified by recrystallization in MeOH to yield an analytically pure sample. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.83 (d, J = 2.6 Hz 1H), 3.80 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.70 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.84 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.4, 145.3, 129.1, 127.8, 124.6, 122.6, 82.2, 74.3, 71.4, 53.7, 40.3, 31.7, 31.6; 30.5, 28.0, HRMS (ESI $^+$) m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. 303.2795, found: 303.2801.



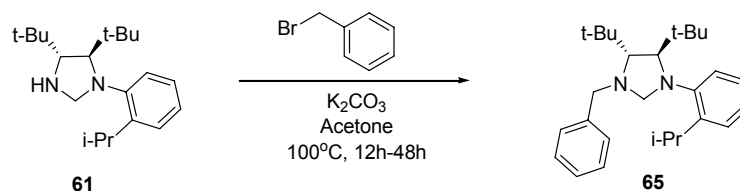
(4R,5R)-4,5-Di-tert-butyl-1-(2-isopropyl-4-methoxy-5-tert-butylphenyl)

imidazolidine (11): In a round bottom flask (1R,2R)-1-amino-2-isopropylbenzenamine-1,2-di-tert-butylethane (1.86 g, 4.95 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (50 mL). Paraformaldehyde (149 mg, 4.95 mmol) was added to the solution and the mixture was stirred for 24 hours at room temperature. When the reaction was complete by TLC (25:1, hexane: ethyl acetate), the solution was then concentrated and the crude yellow oil was normally used in the next step without any further purification (1.92 g, 99 %). A sample was purified by recrystallization in MeOH to yield an analytically pure sample. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.58 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.81-3.76 (m, 4H), 3.70-3.66 (m, 3H), 2.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.21(t, J = 5.9 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.82 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 144.8, 141.9, 137.6, 122.7, 111.7, 83.5, 75.0, 72.7, 58.0, 40.4, 40.0, 38.2, 33.3, 31.9, 30.0, 28.4, 27.7; HRMS (ESI $^+$) m/z calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. 389.3526, found: 389.3529.



(4*R*,5*R*)-4,5-Di-*tert*-butyl-1-propyl-3-(2-isopropylphenyl)imidazolidine (12-Pr):

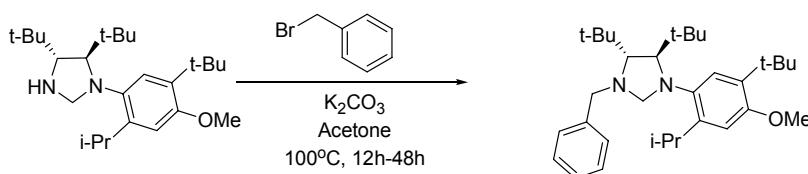
The crude (4*R*,5*R*)-4,5-di-*tert*-butyl-1-(2-isopropylphenyl)imidazolidine (725 mg, 2.40 mmol) was dissolved in acetone (5 mL) and placed in a sealed tube. 1-Bromopropane (1.0 mL, 11 mmol) and K_2CO_3 (2.5 g, 18.1 mmol) were added and the mixture was stirred for 48 hours at 100 C. The solution was allowed to cool to room temperature and was filtered to remove the K_2CO_3 and the resulting yellow solution was concentrated under reduced pressure. The resulting yellow oil was purified by preparative thin layer chromatography (15:1, hexane: ethyl acetate) to afford **63** as a colorless oil (368 mg, 45 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz 1H), 7.09 (td, J = 7.2, 1.7 Hz 1H), 6.98 (td, J = 7.4, 0.9 Hz 1H), 4.21 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 2.6 Hz 1H), 3.58 (sept, J = 7.0 Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 1.52-1.41(m, 2H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.3, 144.5, 129.0, 127.6, 124.1, 122.2, 82.5, 78.2, 70.1, 63.6, 40.5, 40.2, 31.5, 31.1, 30.8, 28.1, 27.5, 15.3; HRMS (ESI⁺) m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. 345.3264, found: 345.3265.



(4*R*,5*R*)-4,5-Di-*tert*-butyl-1-benzyl-3-(2-isopropylphenyl)imidazolidine (12-Bn):

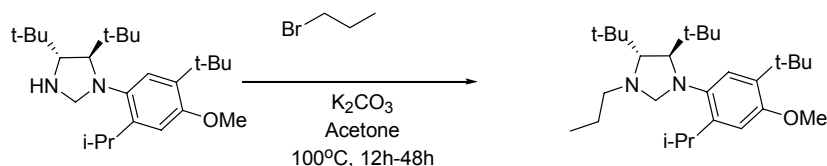
The crude (4*R*,5*R*)-4,5-di-*tert*-butyl-1-(2-isopropylphenyl)imidazolidine (1.73 g, 5.98 mmol) was dissolved in acetone (5 mL) and placed in a sealed tube. Benzyl bromide (1.5 mL, 12.6 mmol) and K_2CO_3 (2.5 g, 18.1 mmol) were added and the mixture was stirred for 24 hours at 100 C. The solution was allowed to cool to room

temperature and then the mixture was filtered to remove K_2CO_3 . The yellow solution was concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil which was purified by preparative thin layer chromatography (15:1, hexane: ethyl acetate) to afford a colorless oil (548 mg, 45 %). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.09 (dt, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.00 (dt, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.54 (sept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.91 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 149.1, 145.0, 143.2, 130.1, 129.6, 129.0, 128.5, 127.7, 124.5, 122.4, 82.1, 77.9, 71.5, 65.0, 40.5, 31.7, 31.3, 30.5, 28.0, 27.4; HRMS



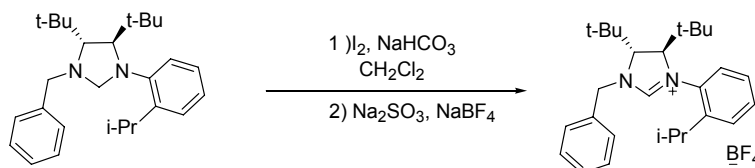
(4*R*,5*R*)-4,5-Di-*tert*-butyl-1-benzyl-3-(2-isopropyl-4-methoxy-5-*tert*-(butylphenyl) imidazolidine (14-Bn): The crude (4*R*,5*R*)-4,5-di-*tert*-butyl-1-(2-isopropyl-4-methoxy-5-*tert*-butylphenyl)imidazolidine (1.0 g, 2.57 mmol) was dissolved in acetone (5 mL) and placed in a sealed tube. Benzyl bromide (0.45 mL, 3.86 mmol) and K_2CO_3 (2.0 g, 14.5 mmol) was added and the mixture were stirred for 24 hours at 100 C. The solution was allowed to cool to room temperature and was filtered to remove K_2CO_3 . The yellow filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting yellow oil was purified by preparative thin layer chromatography (15:1, hexane: ethyl acetate) to afford a colorless oil (1.21 g, 47 %). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.24 (m, 6H), 6.63 (s, 1H), 4.21 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 3.91-3.69 (m, 7H), 3.63 (sept, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.18 (d, $J = 9.1$ Hz, 3H), 1.08 (m, 12H), 0.87 (s, 9H), ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 156.2, 144.4, 143.5, 141.5, 137.6, 130.1, 129.8, 128.5, 122.2, 111.7, 82.3, 78.5, 72.8, 65.4, 58.1, 40.6, 40.2, 38.2, 33.3, 32.0, 31.7, 30.2, 28.0,

27.6; HRMS (ESI⁺) m/z calculated for C₃₂H₅₁N₂ [M+H]⁺. 479.3996, found: 479.4004.



(4R,5R)-4,5-Di-tert-butyl-1-benzyl-3-(2-isopropylphenyl)imidazolidine (14-Pr):

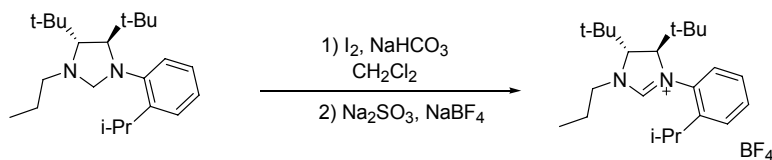
The crude (4R,5R)-4,5-di-tert-butyl-1-(2-isopropyl-4-methoxy-5-tert-butylphenyl)imidazolidine (1.62 g, 4.17 mmol) was dissolved in acetone (5 mL) in a sealed tube. 1-Bromopropane (1.5 mL, 16.5 mmol) and K₂CO₃ (2.5 g, 18.1 mmol) was added and the mixture was stirred for 24 hours at 100 C. The solution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



(4R,5R)-1-(2-isopropylphenyl)-3-benzyl-4,5-di-tert-butyl-4,5-dihydro-3H-

imidazol-1-ium tetrafluoroborate (13-Bn): To a solution of (4R,5R)-4,5-di-tert-butyl-1-benzyl-3-(2-isopropylphenyl)imidazolidine (490 mg, 1.25mmol) in dichloromethane (50 mL) in a 100 mL round bottom flask were added NaHCO₃ (166 mg, 1.25 mmol), and iodine (317 mg, 1.25 mmol) in one portion. The dark

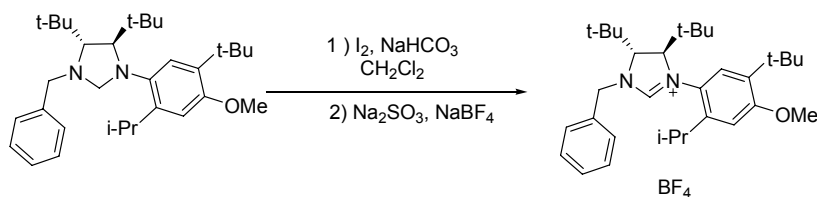
brown solution was stirred at room temperature for 24 hours after which a large excess of NaBF₄ and a saturated solution of Na₂SO₃ (25 mL) were added. The mixture was stirred until complete decoloration of the organic phase. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3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



(4*R*,5*R*)-1-(2-isopropylphenyl)-3-propyl-4,5-di-*tert*-butyl-4,5-dihydro-3H-

imidazol-1-ium tetrafluoroborate (13-Pr): To a solution of (4*R*,5*R*)-4,5-di-*tert*-butyl-1-propyl-3-(2-isopropylphenyl)imidazolidine (310 mg, 0.90 mmol) in dichloromethane (50 mL) in a 100 mL round bottom flask were added NaHCO₃ (119 mg, 0.90 mmol), and iodine (228.5 mg, 0.90 mmol) in one portion. The dark brown solution was stirred at room temperature for 24 hours after which a large excess of NaBF₄ and a saturated solution of Na₂SO₃ (25 mL) were added. The mixture was stirred until complete decoloration of the organic phase. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 X 50 mL), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure to give a white solid. The solid was purified by

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



(4*R*,5*R*)-1-(2-isopropyl-4-methoxy-5-*tert*-butylphenyl)-3-benzyl-4,5-di-*tert*-

butyl-4,5-dihydro-3H-imidazol-1-ium tetrafluoroborate (15-Bn): To a solution of

(4*R*,5*R*)-4,5-di-*tert*-butyl-1-benzyl-3-(2-isopropyl-4-methoxy-5-*tert*-

butylphenyl)imidazolidine (789 mg, 1.65 mmol) in dichloromethane (50 mL) in a

100 mL round bottom flask were added NaHCO₃ (218 mg, 1.65 mmol), and iodine

(419 mg, 1.65 mmol) in one portion. The dark brown solution was stirred at room

temperature for 24 hours after which a large excess of NaBF₄ and a saturated

solution of Na₂SO₃ (25 mL) were added. The mixture was stirred until complete

decoloration of the organic phase. The phases were separated and the aqueous

phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 X 50 mL), the combined organic layers were

dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure to give

a white solid. The crude solid was purified by silica gel chromatography (MeOH:

CH₂Cl₂ 1: 20) to give the desired salt as a white solid (754 mg, 79 %). $[\alpha]_{20}^D =$

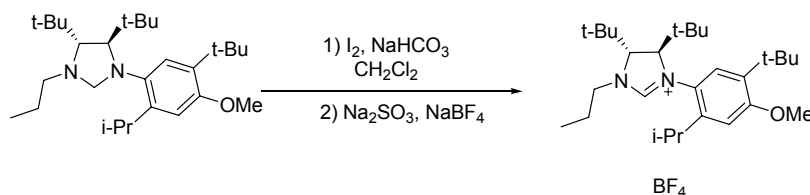
84.3° (*c* 0.01, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.0,

J = 2.8, 2H), 7.43-7.35 (m, 3H), 6.95(s,1H), 6.71 (s, 1H), 5.36 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H),

4.72 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.83 (s,

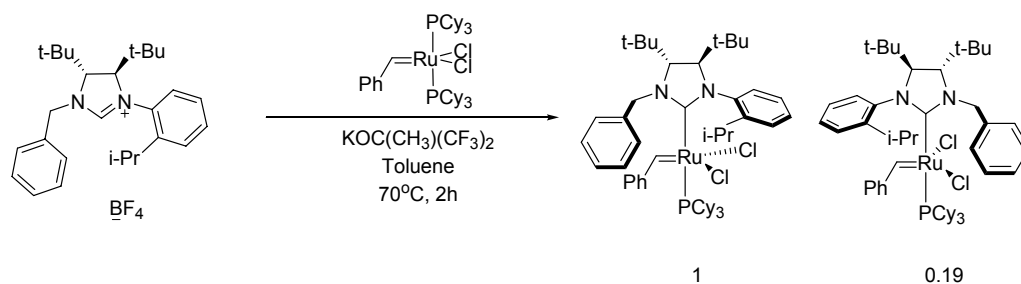
3H), 2.71 (sept, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.21-1.20 (m, 12H), 1.15 (d, *J* = 6.7

Hz, 3H), 0.60 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.3 (2 C), 159.5 (2 C), 139.8, 135.9, 131.7, 131.4, 128.5, 112.1, 77.5, 73.8, 58.1, 57.2, 39.5, 39.2, 37.9, 32.6, 31.2, 29.8, 29.3, 27.5, 26.9, HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$. 477.3840, found: 477.3842.



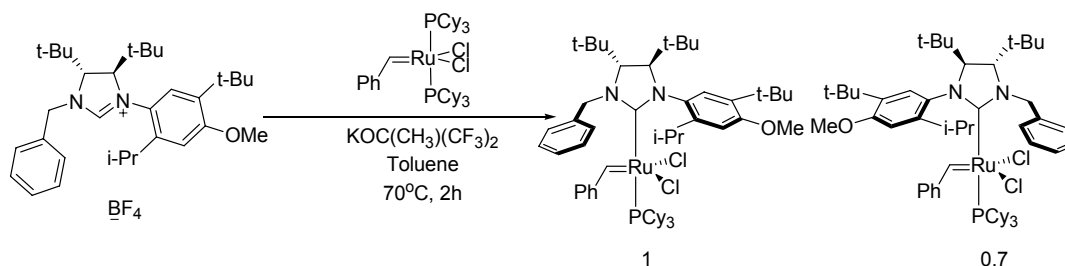
(4R,5R)-1-(2-isopropyl-4-methoxy-5-tert-butylphenyl)-3-propyl-4,5-di-tert-butyl-4,5-dihydro-3H-imidazol-1-ium tetrafluoroborate (15-Pr): To a solution of (4R,5R)-4,5-di-tert-butyl-1-propyl-3-(2-isopropyl-4-methoxy-5-tert-butylphenyl)imidazolidine (379.9 mg, 0.88 mmol) in dichloromethane (50 mL) in a 100 mL round bottom flask were added NaHCO_3 (116.7 mg, 0.88 mmol), and iodine (224.0 mg, 0.88 mmol) in one portion. The dark brown solution was stirred at room temperature for 24 hours after which a large excess of NaBF_4 and a saturated solution of Na_2SO_3 (25 mL) were added. The mixture was stirred until complete decoloration of the organic phase. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 X 50 mL), the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure to give a white solid. The crude solid was purified by flash column silica gel chromatography (MeOH: CH_2Cl_2 1: 20) to give the desired salt as a white solid (287.4 mg, 63 %). $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = 74.9^\circ$ (c 0.01, CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.14 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.08 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.93-1.73 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 10.0$ Hz, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 8.9$ Hz, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.04 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 0.85 (s, 9H), ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.2, 159.2, 142.8, 139.6, 128.7, 112.1, 77.2, 73.9, 58.1, 54.7, 39.5, 39.1, 37.9, 32.6, 31.3, 29.6, 29.3, 27.5, 27.1, 26.9 14.2; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$. 429.3840, found: 429.3850.

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



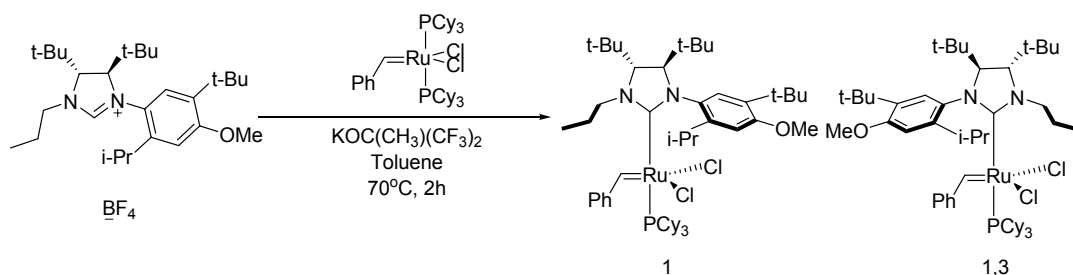
Catalyst (16-Bn): In a glovebox, a sealed tube was charged with dihydroimidazolium salt **13-Bn** (100 mg, 0.209 mmol), potassium hexafluoro-*tert*-butoxide (46 mg, 0.209 mmol), catalyst (PCy₃)₂Ru(=CHPh)Cl₂ (172 mg, 0.209 mmol) and toluene (2 mL). The resulting purple mixture was taken out of the

C_6D_6) δ 21.0 (s, 1H), 19.9 (s, 0.2H), 9.14 (d, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.39-7.10 (m, 2H), 7.03-7.02 (m, 3H), 4.44-4.40 (m, 4H), 4.12 (s, 1H), 4.1-3.9 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.01-1.66 (m, 9H), 1.55-1.26 (m, 33H), 1.17-0.95 (m, 9H), 0.71 (s, 9H); ^{13}C NMR (176 MHz, C_6D_6) δ 167.4, 133.2, 130.6, 129.5, 129.3, 129.0, 128.9, 128.6, 128.1, 67.8, 55.1, 38.9, 35.9, 35.5, 35.1, 33.1, 33.0, 32.2, 32.0, 31.9, 31.5, 31.4, 30.6, 30.0, 29.95, 29.9, 29.7, 29.1, 28.0, 28.4, 27.9, 27.8, 27.0, 26.9, 26.8, 26.5, 26.4, 26.3, 26.2, 25.5, 25.4, 24.7, 24.0, 23.9, 23.2, 23.0, 22.9, 14.2, 14.1, 11.0; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{48}H_{77}N_2PClRu$ $[M]^+$. 849.4551 found: 849.4536.



Catalyst (17-Bn): In a glovebox, a sealed tube was charged with dihydroimidazolium salt **15-Bn** (100 mg, 0.177 mmol), potassium hexafluoro-*tert*-butoxide (19.5 mg, 0.177 mmol), catalyst $(PCy_3)_2Ru(=CHPh)Cl_2$ (78 mg, 0.177 mmol) and toluene (2 mL). The resulting purple mixture was taken out of the glovebox and heated at 60 C for 3 hours. After cooling, the mixture was purified by silica gel chromatography (0% to 5% Et_2O in hexanes) and the pink-orange band is collected to afford the catalyst as a dark pink-orange solid (52 mg, ~30 %). (*Note: 17-Bn was observed to decompose in $CDCl_3$ solution*) 1H NMR (700 MHz, C_6D_6) δ 21.0 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 19.8 (s, 0.7H), 9.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.33 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 2H), 7.03-7.02 (m, 1H), 6.77-6.76 (m, 1H), 6.40 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.06 (sept., $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.62 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J = 11.9$ Hz, 3H), 1.91-1.52 (m, 11H), 1.51-0.95 (m, 33H), 0.69 (s, 6H), 0.40 (s, 9H); ^{13}C NMR (176 MHz, C_6D_6) δ 167.4, 152.4, 151.0, 146.3,

144.5, 141.4, 140.4, 134.6, 134.5, 133.7, 133.2, 132.4, 131.5, 130.6, 129.6, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 125.8, 75.6, 74.7, 69.4, 68.3, 67.8, 57.6, 55.1, 38.9, 36.5, 36.2, 35.9, 35.6, 35.5, 35.3, 35.1, 34.7, 33.0, 32.9, 32.0, 31.9, 31.8, 31.76, 31.73, 31.5, 31.4, 30.6, 30.3, 30.0, 29.9, 29.7, 29.3, 29.2, 29.1, 29.03, 29.00, 28.9, 28.6, 28.4, 28.0, 27.96, 27.92, 27.89, 27.85, 27.8, 27.7, 27.6, 27.03, 26.97, 26.9, 26.75, 26.7, 26.66, 26.44, 26.43, 26.26, 26.25, 25.4, 24.8, 24.3, 23.92, 23.88, 23.4, 23.2, 22.94, 22.86, 20.7, 18.7, 14.2, 14.1, 11.5, 11.0; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{57}H_{88}N_2PONaClRu [M]^+$. 1007.5259 found: 1007.5237.

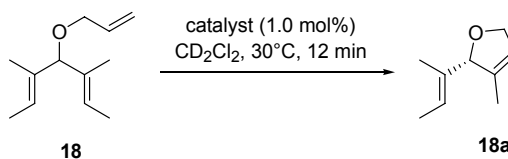


Catalyst (17-Pr): In a glovebox, a sealed tube was charged with dihydroimidazolium salt **15-Bn** (100 mg, 0.194 mmol), potassium hexafluoro-*t*-butoxide (21 mg, 0.194 mmol), catalyst $(PCy_3)_2Ru(=CHPh)Cl_2$ (80 mg, 0.194 mmol) and toluene (2 mL). The resulting purple mixture was taken out of the glovebox and heated at 60 C for 3 hours. After cooling, the mixture was purified by silica gel chromatography (0% to 5% Et_2O in hexanes) and the pink-orange band was collected to afford the catalyst as a dark pink-orange solid (24 mg, 14 %). (*Note: 17-Pr was observed to decompose in $CDCl_3$ solution*) 1H NMR (700 MHz, C_6D_6) δ 21.1 (s, 1H), 19.9 (s, 1.3H), 8.67 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76-7.75 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.03-7.02 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.20-5.5.05 (m, 1H), 4.45-4.38 (m, 2H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.27 (sept., $J =$ Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.97 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 6H), 2.00 (d, $J =$ Hz, 3H), 1.90-1.62 (m, 9H), 1.51-1.17 (m, 30H), 1.00-0.94 (m, 6H), 0.88 (s, 6H), 0.75(s, 9H); ^{13}C NMR (176 MHz, C_6D_6) δ 218.0,

217.6, 167.4, 158.8, 158.3, 151.5, 146.1, 143.4, 136.3, 134.7, 133.6, 133.2, 132.9, 131.9, 130.6, 129.4, 129.3, 129.2, 128.9, 127.4, 110.1, 107.7, 75.0, 74.8, 68.9, 68.2, 67.8, 66.3, 54.9, 54.1, 53.6, 38.9, 35.95, 35.89, 35.5, 35.46, 35.2, 35.1, 32.4, 32.35, 32.0, 31.9, 31.5, 31.4, 30.6, 30.6, 30.0, 29.6, 29.4, 29.0, 28.2, 27.9, 27.8, 27.8, 27.5, 27.0, 26.9, 26.7, 26.67, 26.6, 26.44, 26.43, 26.26, 26.25, 24.7, 24.2, 23.8, 23.4, 23.2, 20.7, 14.22, 14.18, 14.10, 11.6, 11.2, 11.0, 1.2; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{53}H_{87}N_2OPClRu$ $[M]^+$. 935.5283 found: 935.5313.

General procedure for kinetic studies of RCM reaction:

Ring closing metathesis of **9**:



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

Table S1: Conversion to **18a** using catalyst **16-Pr**

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

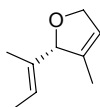
Table S2: Conversion to **10** using catalyst **80** (ratio *syn: anti* 5:1)

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

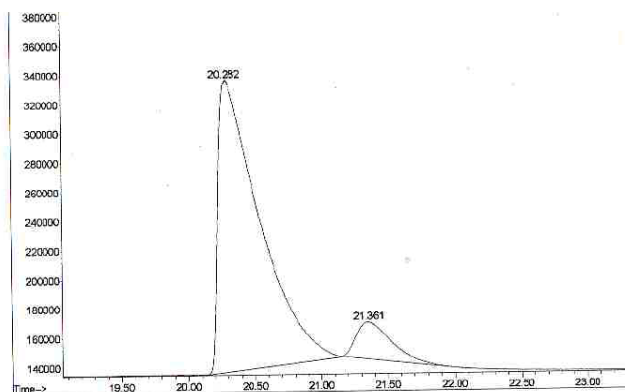
Table S3: Conversion to **18a** using catalyst **16-Bn** (ratio *syn: anti* 1:1.4)

t (min)	conversion (%)
4	38
5	45
6	51
7	55
8	60
9	63
10	67
11	68
12	71
13	71

Enantiomeric Excess Analysis

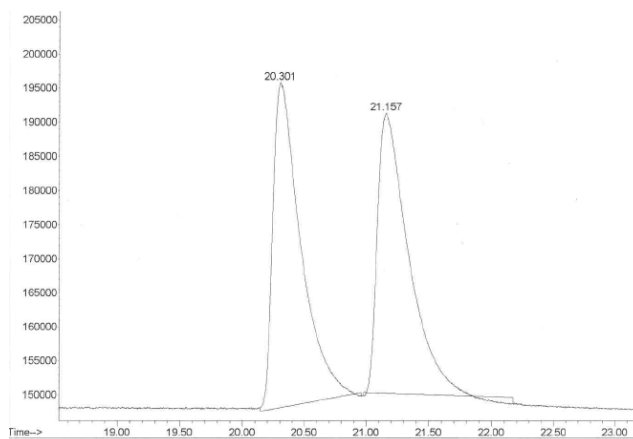


Chiraldex G-TA, 1mL/min, 60 °C for 60min
Catalyst: **16-Pr**, 82 % ee

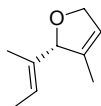


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	20.282	20.113	21.149	M	200095	43520067	100.00%	90.227%
2	21.361	21.149	22.104	M	25562	4713950	10.83%	9.773%

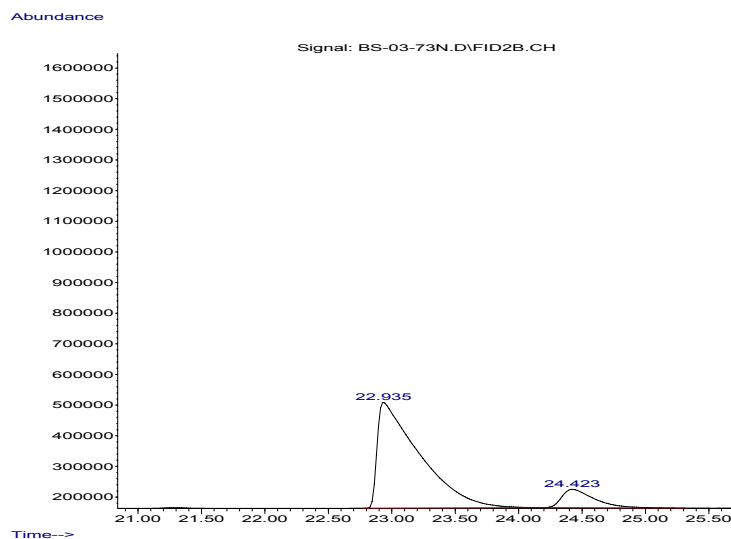
Racemic



Peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area %	corr. max.	% of total
1	20.301	20.144	20.958	M	47739	7464307	100.00%	51.206%
2	21.157	20.977	22.170	M	41179	7112737	95.29%	48.794%

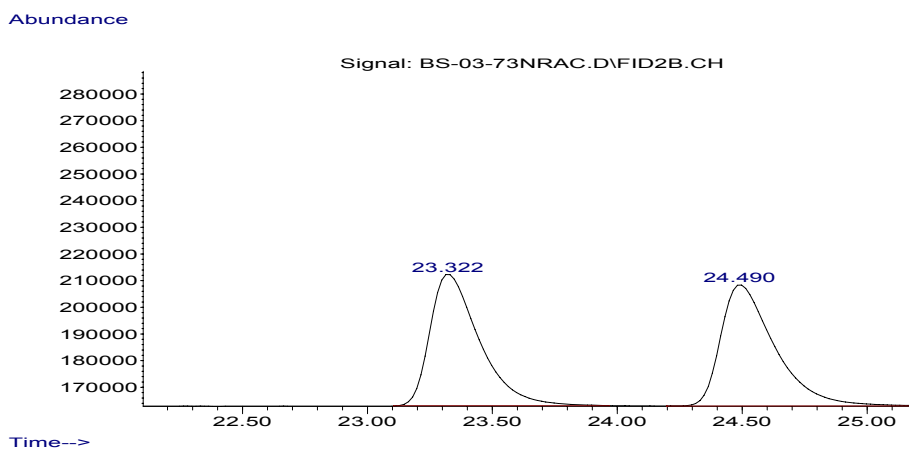


Chiraldex G-TA, 1mL/min, 60 °C for 60min
Catalyst: **16-Bn**, 77 % ee

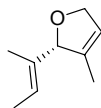


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	22.935	22.771	24.159	M	346971	80245161	100.00%	88.211%
2	24.423	24.179	25.303	M	60072	10724059	13.36%	11.789%

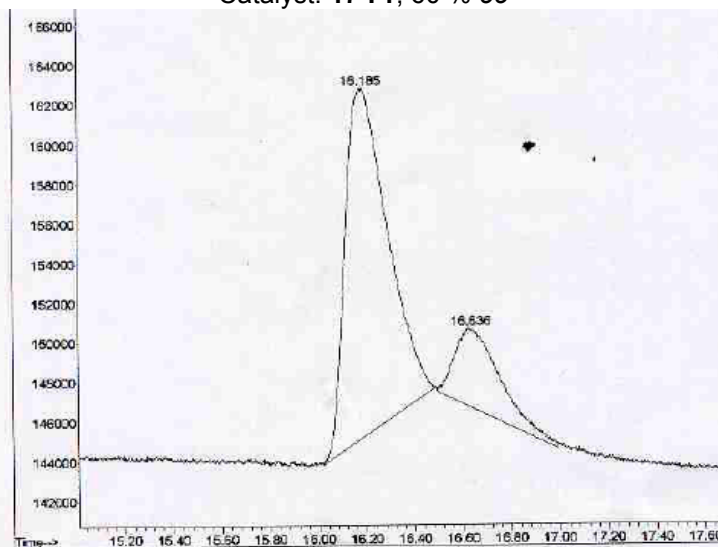
Racemic



peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	23.322	23.105	23.969	M	49463	6778458	99.86%	49.966%
2	24.490	24.196	25.215	M	45469	6787687	100.00%	50.034%

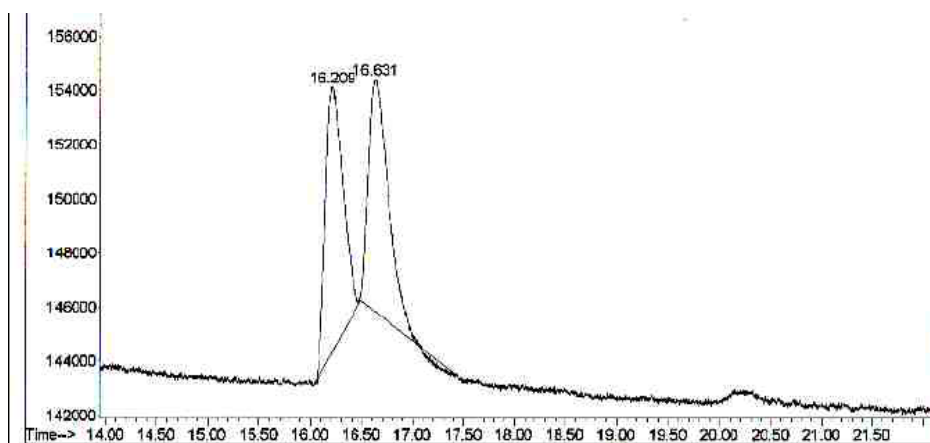


Chiraldex G-TA, 1mL/min, 80-90 °C for 60min
Catalyst: **17-Pr**, 60 % ee

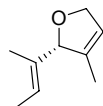


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area %	corr. max.	% of total
1	16.209	16.042	16.476	M	9824	1156932	97.53%	49.374%
2	16.631	16.482	17.504	M	8607	1186272	100.00%	50.626%

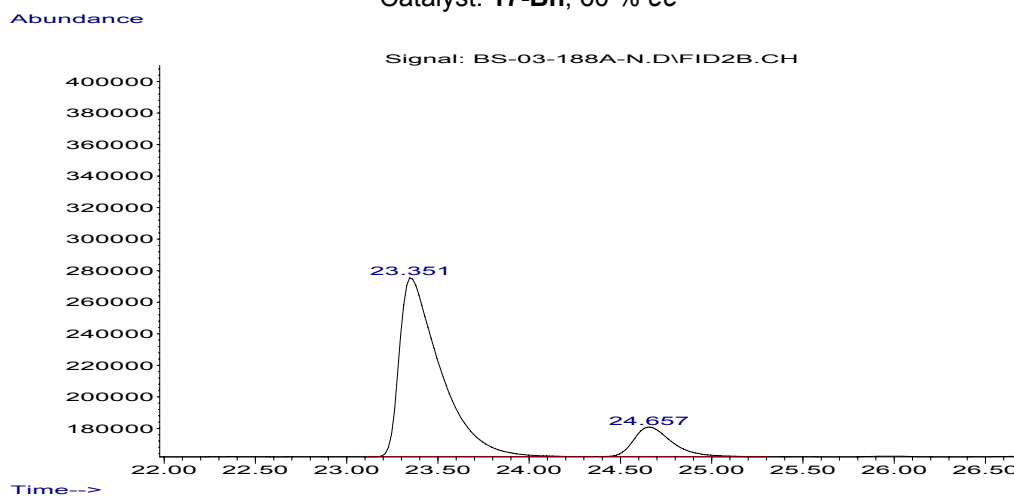
Racemic



peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area %	corr. % max.	% of total
1	16.209	16.042	16.476	M	9824	1156932	97.53%	49.374%
2	16.631	16.482	17.504	M	8607	1186272	100.00%	50.626%

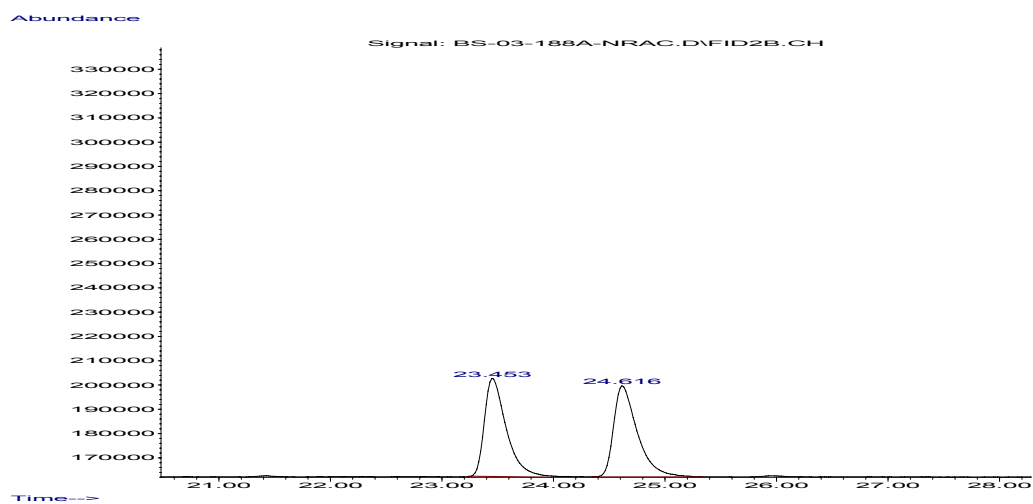


Chiraldex G-TA, 1mL/min, 60 °C for 60min
Catalyst: **17-Bn**, 60 % ee

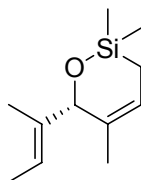


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	23.351	23.163	24.252	M	113809	17657018	100.00%	86.648%
2	24.657	24.406	25.245	M	18762	2720832	15.41%	13.352%

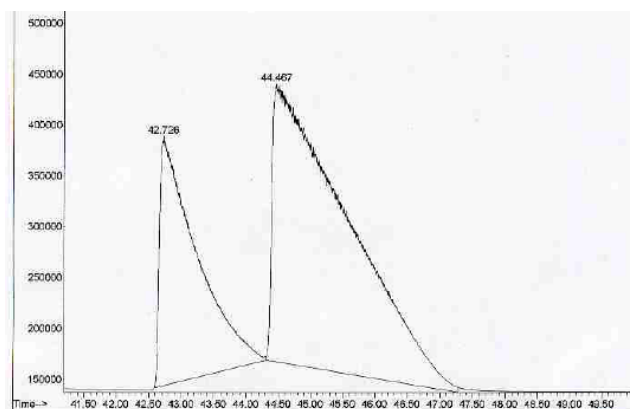
Racemic



peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	23.453	23.240	23.988	M	40528	5505728	99.42%	49.855%
2	24.616	24.354	25.326	M	37553	5537664	100.00%	50.145%

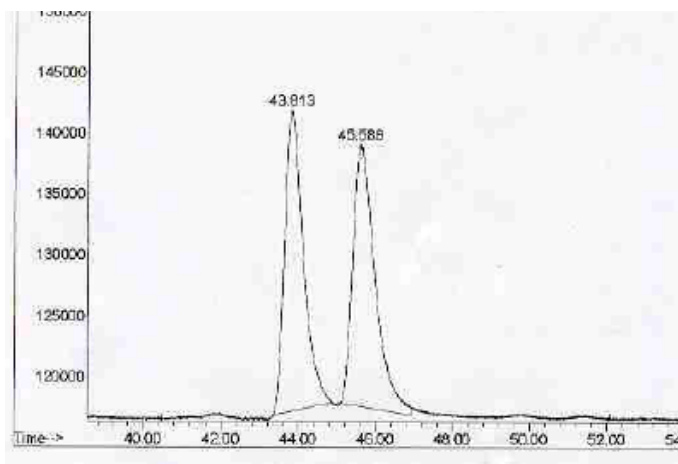


Chiraldex G-TA, 1mL/min, 60 °C for 60min
Catalyst: **16-Pr**, 40 % ee

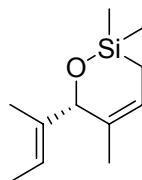


peak #	R.T min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. %max.	% of total
1	42.726	42.594	44.312	M	245441	96062218	42.98%	30.063%
2	44.467	44.312	47.281	M	273456	223478811	100.00%	69.937%

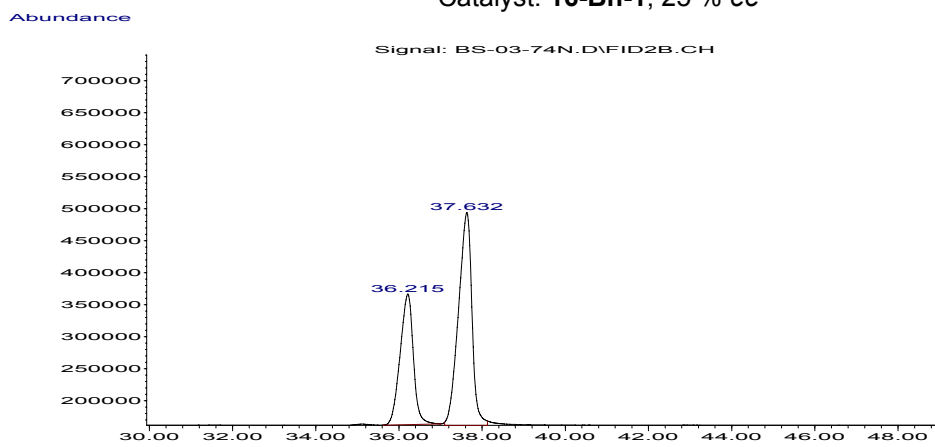
Racemic



peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	43.813	43.320	44.894	M	24768	8241171	95.78%	48.923%
2	45.588	44.981	46.932	M	21548	8603923	100.00%	51.077%

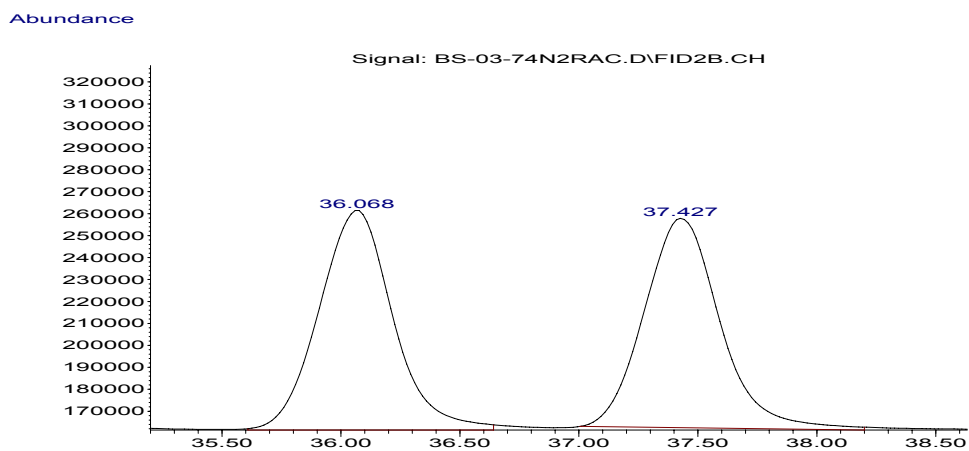


Chiraldex G-TA, 1mL/min, 60 °C for 60min
Catalyst: **16-Bn-1**, 25 % ee



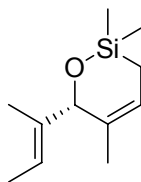
peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	36.215	35.624	36.995	M	204190	45111935	60.41%	37.661%
2	37.632	37.100	38.131	M	332686	74670705	100.00%	62.339%

racemic

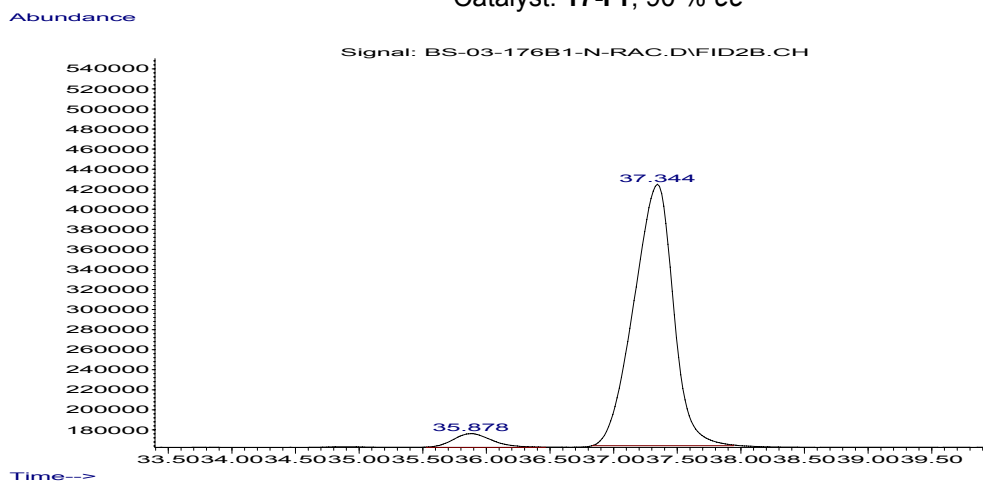


racemic

peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	36.068	35.556	36.791	M	99519	21217021	100.00%	50.026%
2	37.427	36.977	38.385	M	95765	21194957	99.90%	49.974%

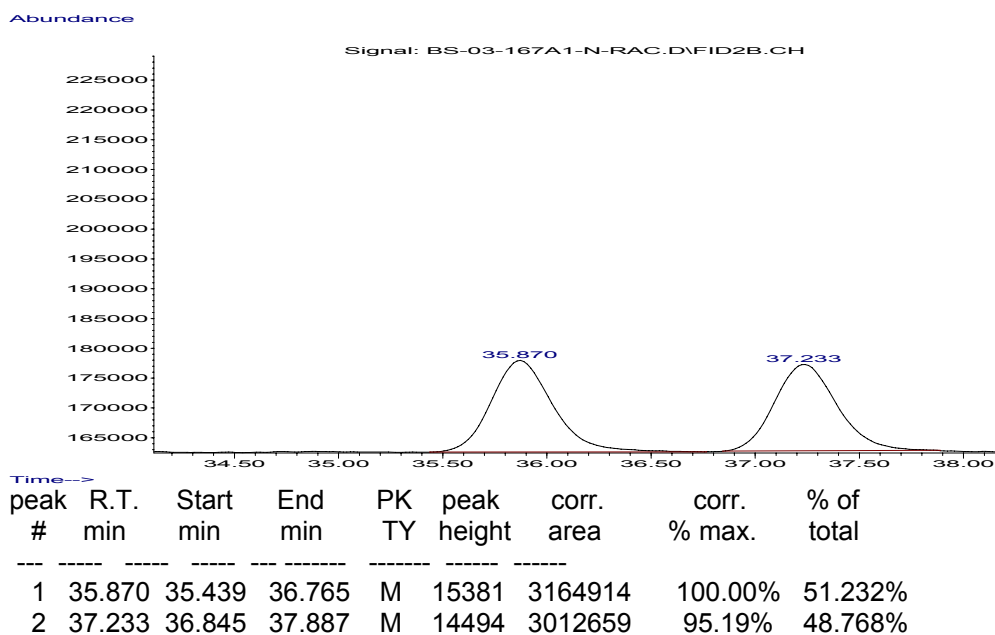


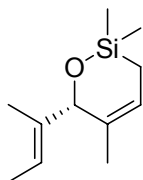
Chiraldex G-TA, 1mL/min, 60 °C for 60min
Catalyst: **17-Pr**, 90 % ee



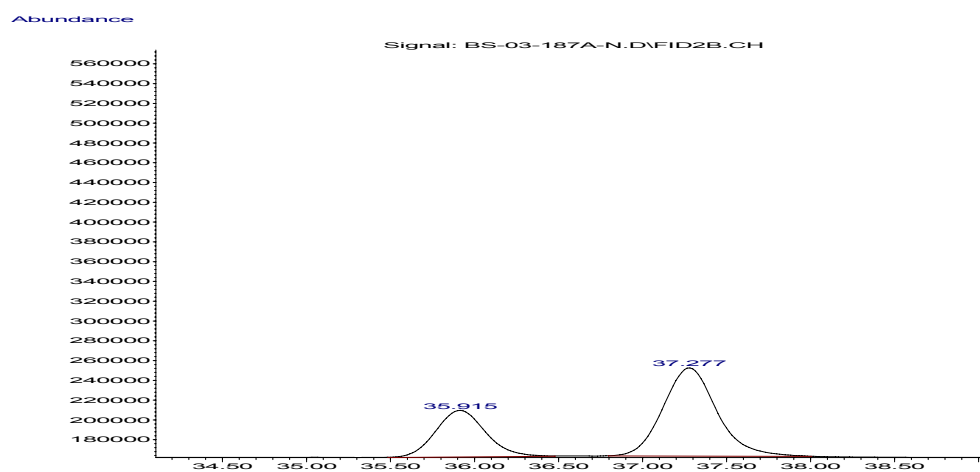
peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	35.878	35.528	36.462	M	13750	2956060	5.25%	4.987%
2	37.344	36.835	37.941	M	260796	56324369	100.00%	95.013%

Racemic



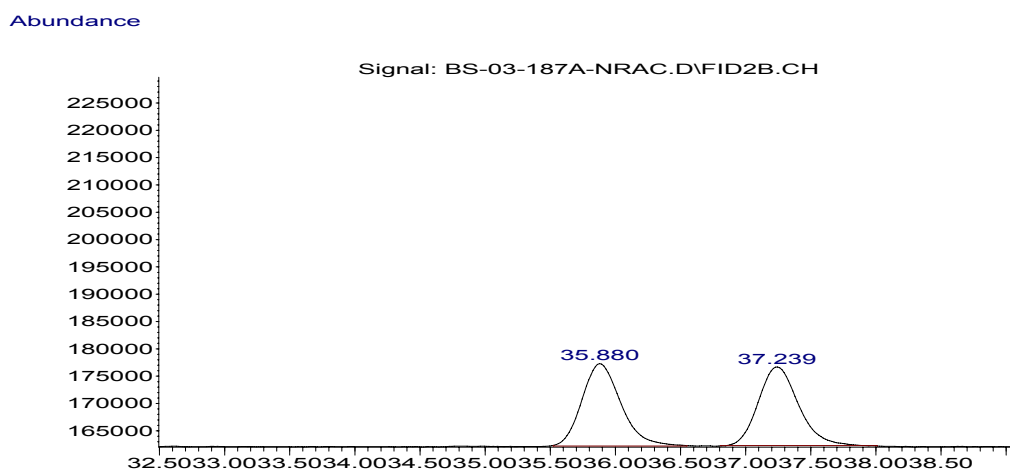


Chiraldex G-TA, 1mL/min, 60 °C for 60min
Catalyst: **17-Bn**, 33 % ee

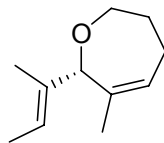


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	35.915	35.485	36.480	M	47194	9749632	48.95%	32.865%
2	37.277	36.797	38.006	M	89290	19916461	100.00%	67.135%

Racemic

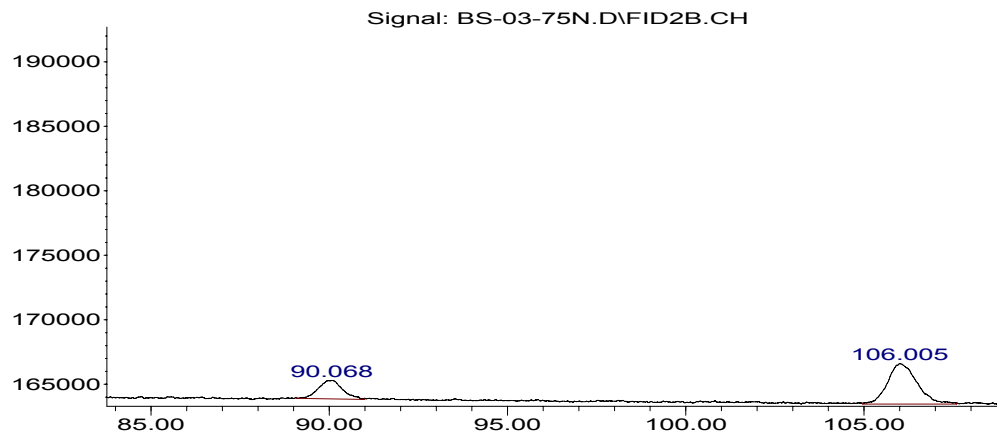


Peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	35.880	35.522	36.549	M	15077	3123727	100.00%	50.488%
2	37.239	36.805	38.008	M	14376	3063355	98.07%	49.512%



Chiraldex BD-M, 1mL/min, 60 °C for 120min
Catalyst: **16-Bn**, 45 % ee

Abundance

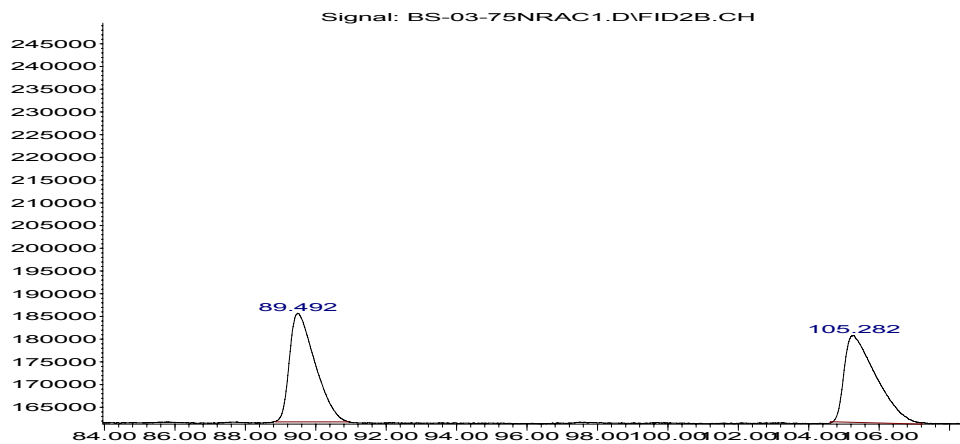


Time-->

peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak eight	corr. area	corr. % max.	% of total
1	90.068	89.070	90.979	M	1438	680566	37.52%	27.283%
2	106.005	104.966	107.596	M	3149	1813915	100.00%	72.717%

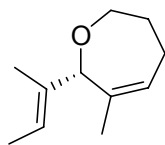
Racemic

Abundance

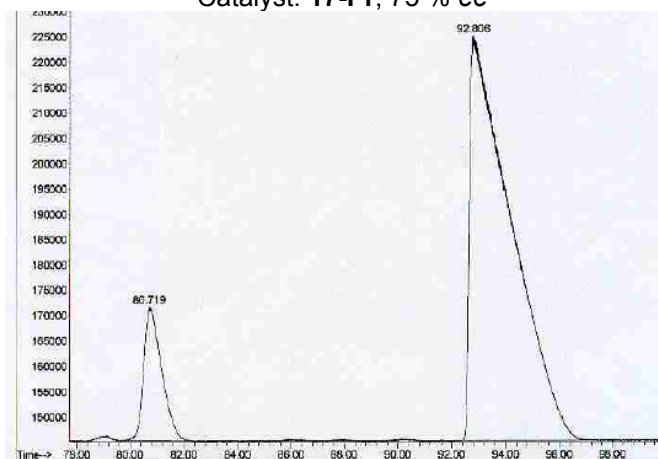


Time-->

peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	89.492	88.867	90.931	M	23903	12036970	100.00%	50.025%
2	105.282	104.613	107.213	M	19129	12024898	99.90%	49.975%

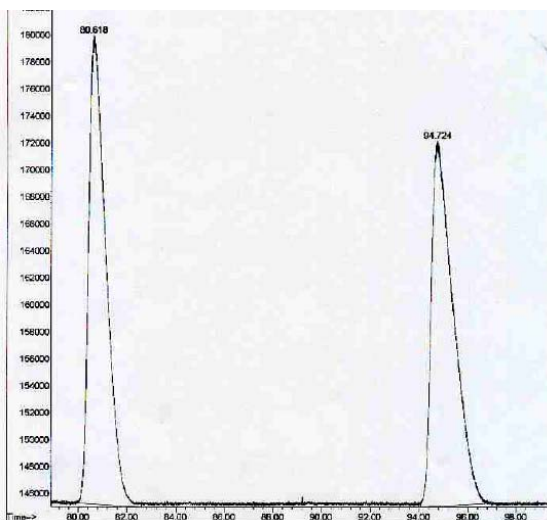


Chiraldex BD-M, 1mL/min, 60 °C for 120min
Catalyst: **17-Pr**, 75 % ee

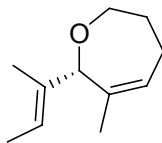


Peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	80.719	79.795	82.291	M	26427	12123254	14.20%	12.436%
2	92.806	92.282	97.999	M	80008	85363900	100.00%	87.564%

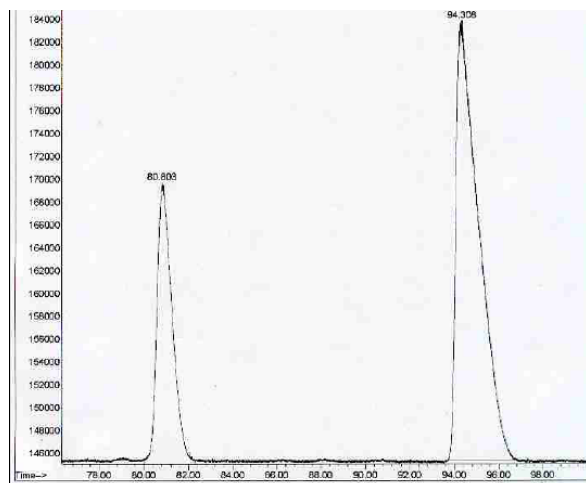
Racemic



Peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max	% of total
1	80.618	79.848	82.581	M	34775	17015574	100.00%	50.096%
2	94.724	94.095	97.189	M	27134	16950639	99.62%	49.904%

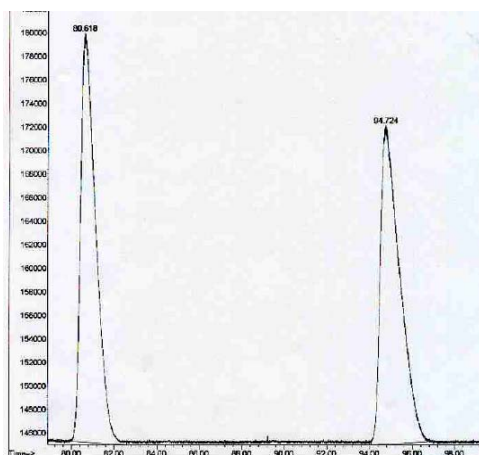


Chiraldex BD-M, 1mL/min, 60 °C for 120min
Catalyst: **17-Bn**, 40 % ee

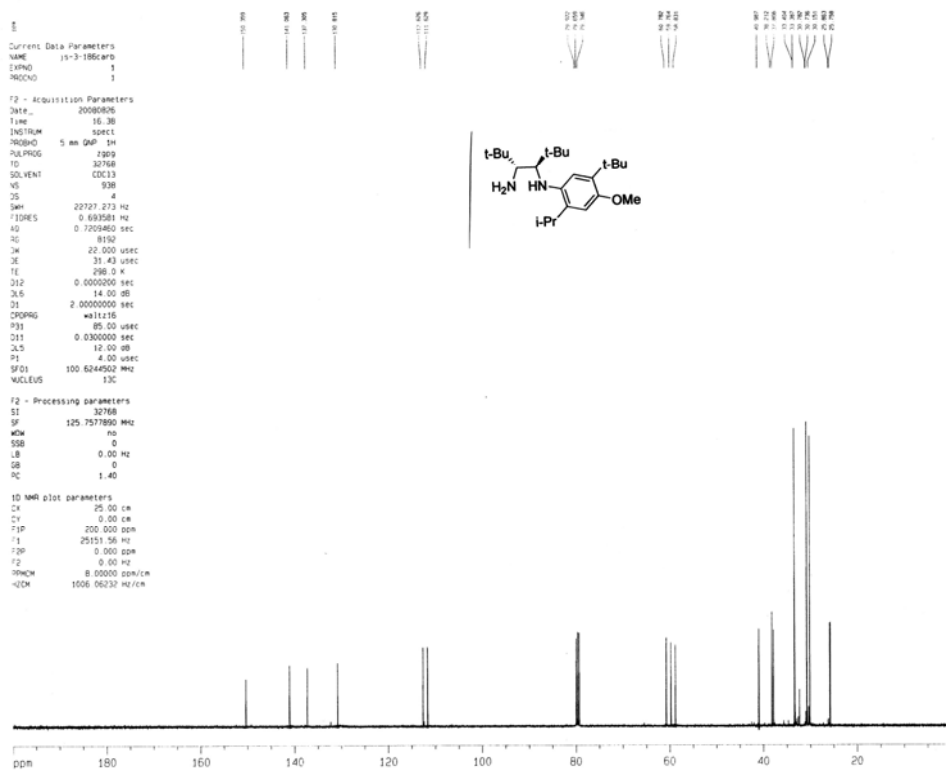
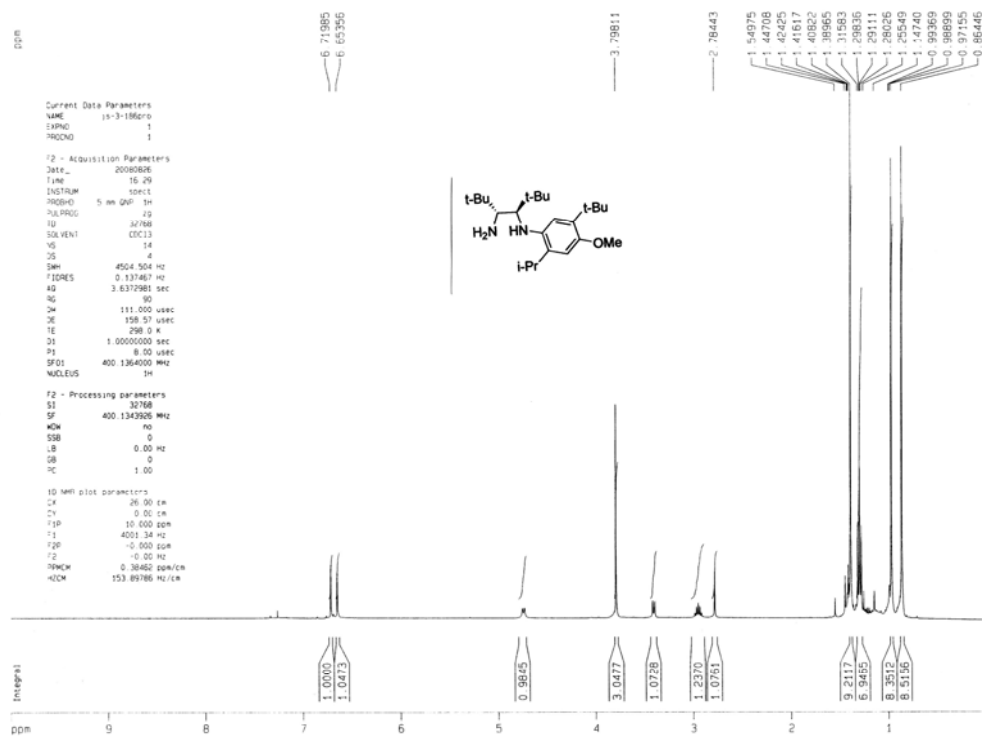


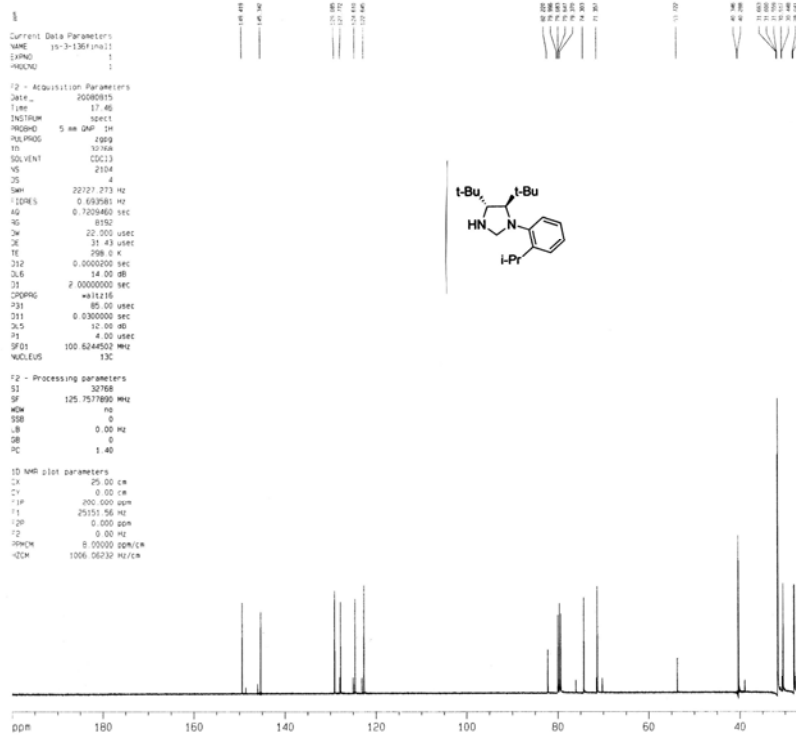
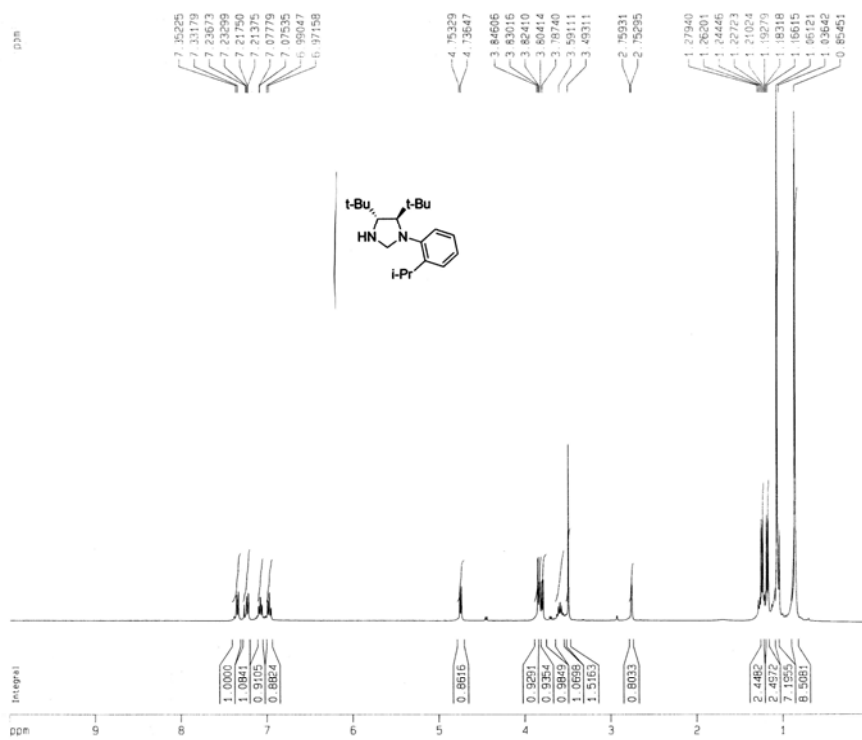
Peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	80.803	79.994	82.287	M	24719	11602799	42.65%	29.897%
2	94.308	93.654	96.916	M	38520	27206745	100.00%	70.103%

Racemic



peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	80.618	79.848	82.581	M	34775	17015574	100.00%	50.096%
2	94.724	94.095	97.189	M	27134	16950639	99.62%	49.904%



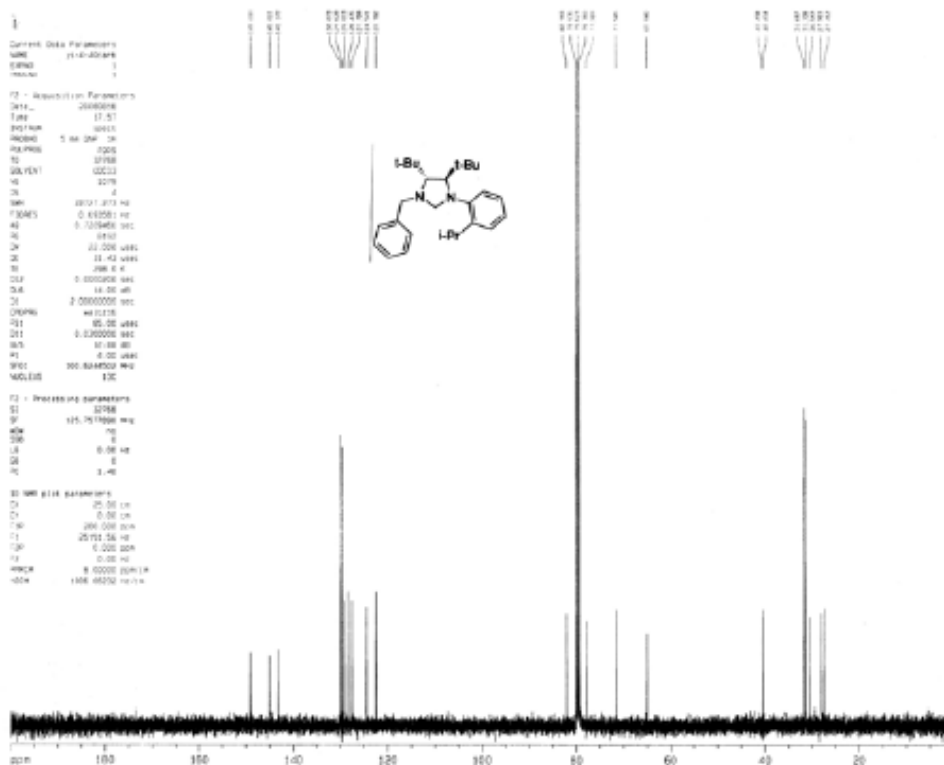
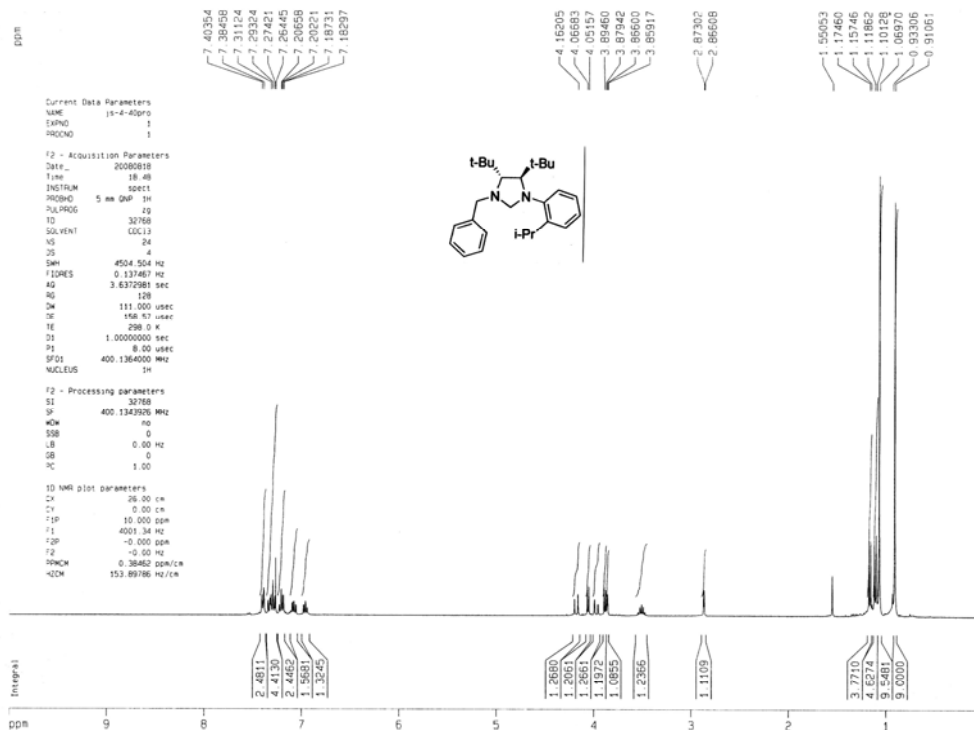


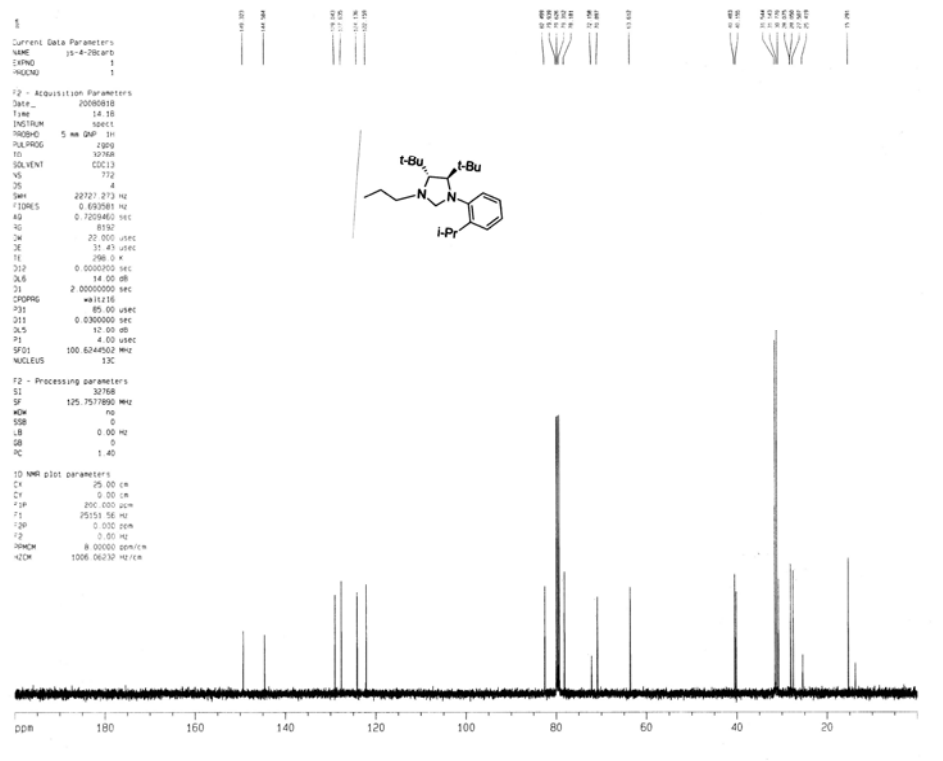
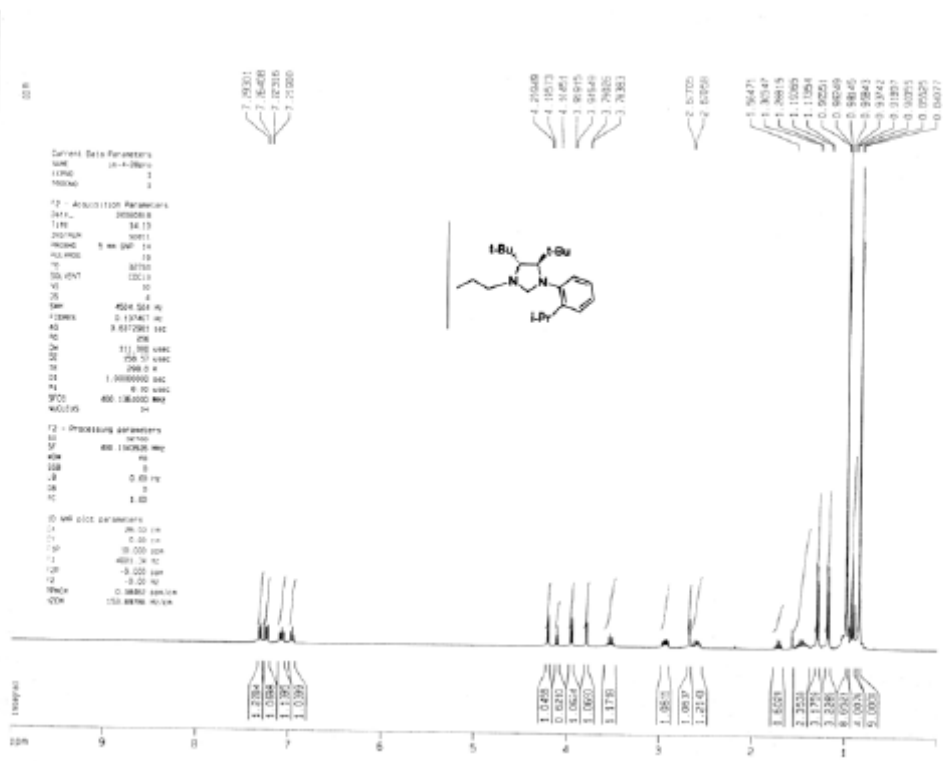
Current Data Parameters
 NAME 15-3-1361a11
 EXPNO 1
 PROCNO 1

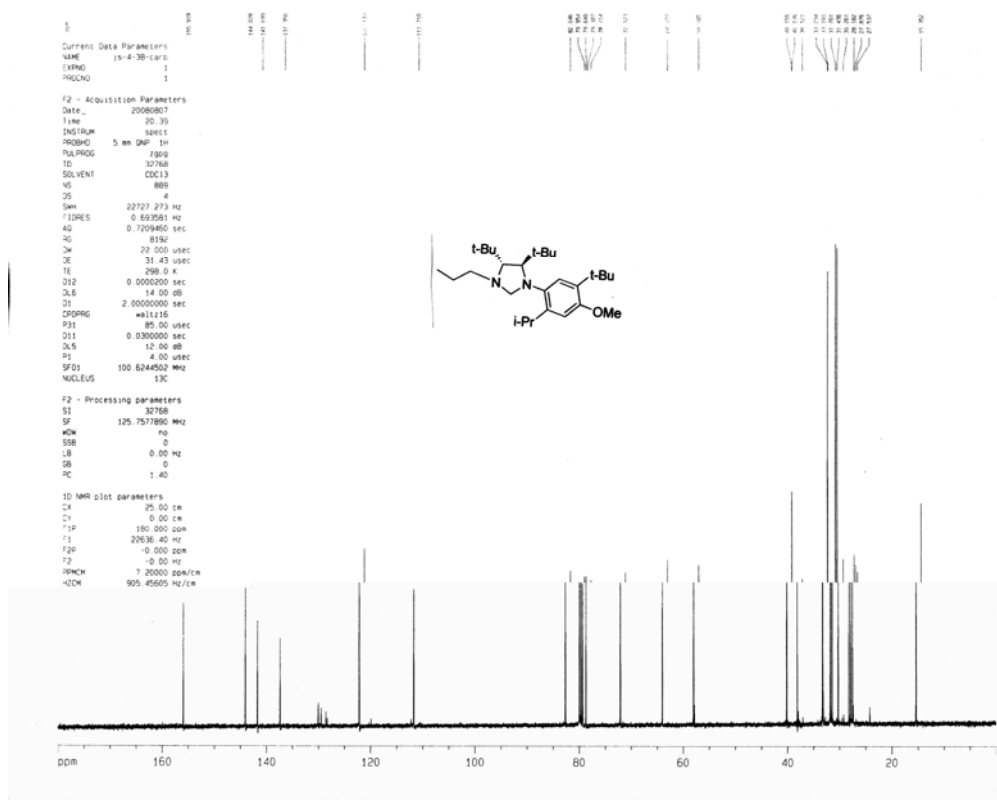
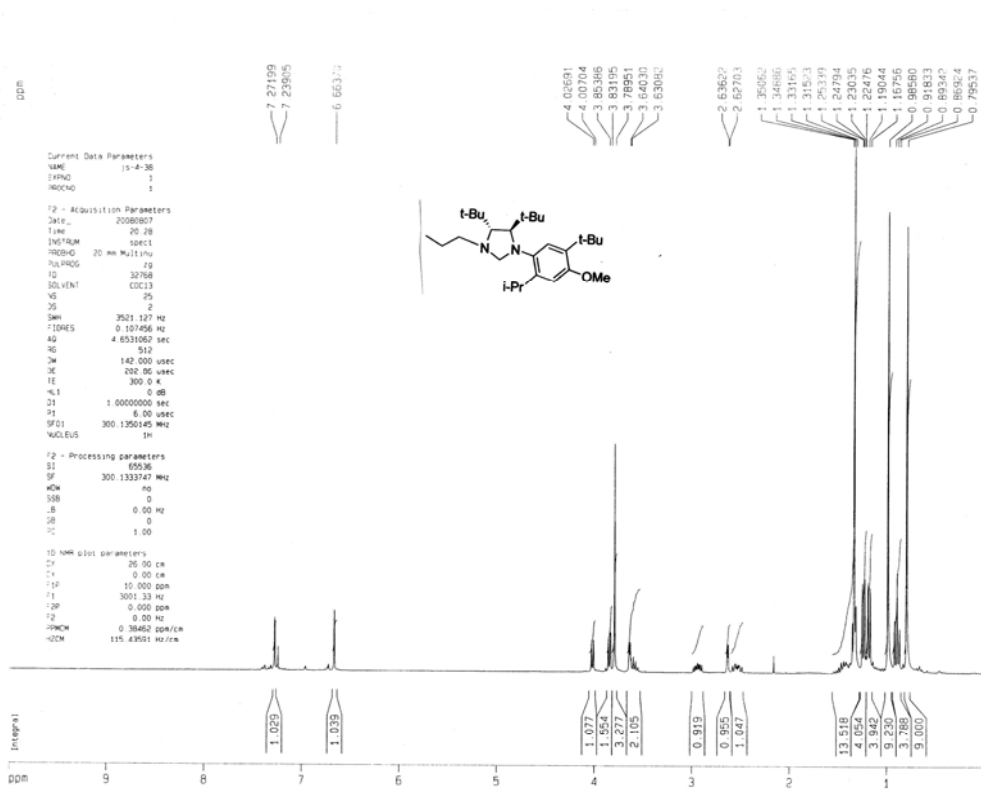
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080815
 Time 17.46
 INSTRUM spect
 PROCNO 5
 PULPROG zgpg30
 SOLVENT cdc13
 NS 2104
 DS 4
 SWH 22727.273 Hz
 FIDRES 0.68288 Hz
 AQ 0.720460 sec
 RG 8152
 Ac 22.000 usec
 XE 31.43 usec
 TE 300.2 K
 D12 0.000000 sec
 SLO 14.00 dB
 SI 2.00000000 sec
 CPOPRG waltz16
 P31 85.00 usec
 P11 0.0300000 sec
 SLS 12.00 dB
 P1 4.00 usec
 SFO1 100.6244502 MHz
 NUC1E15 13C

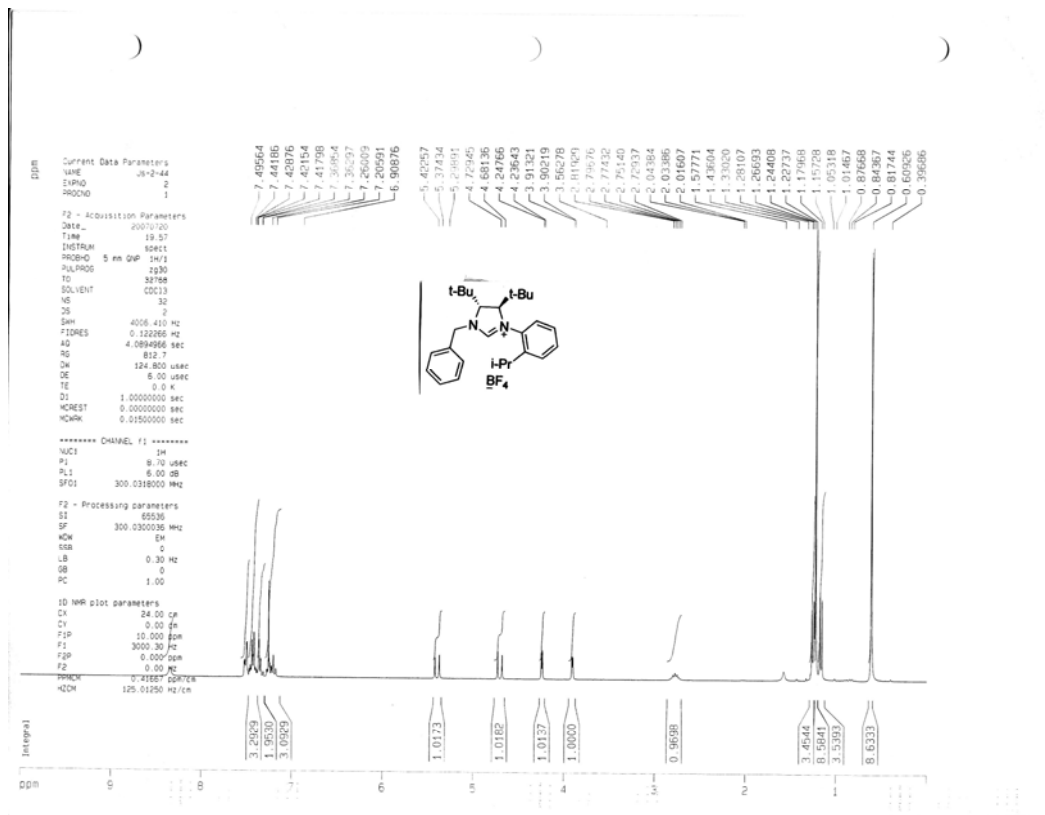
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 125.757890 MHz
 MDW 0
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

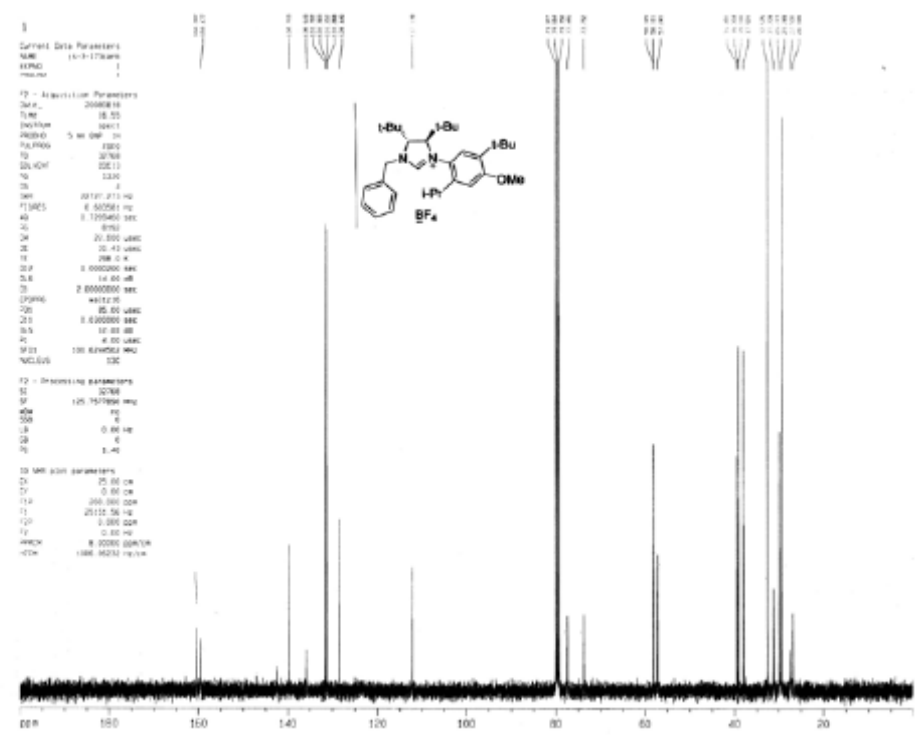
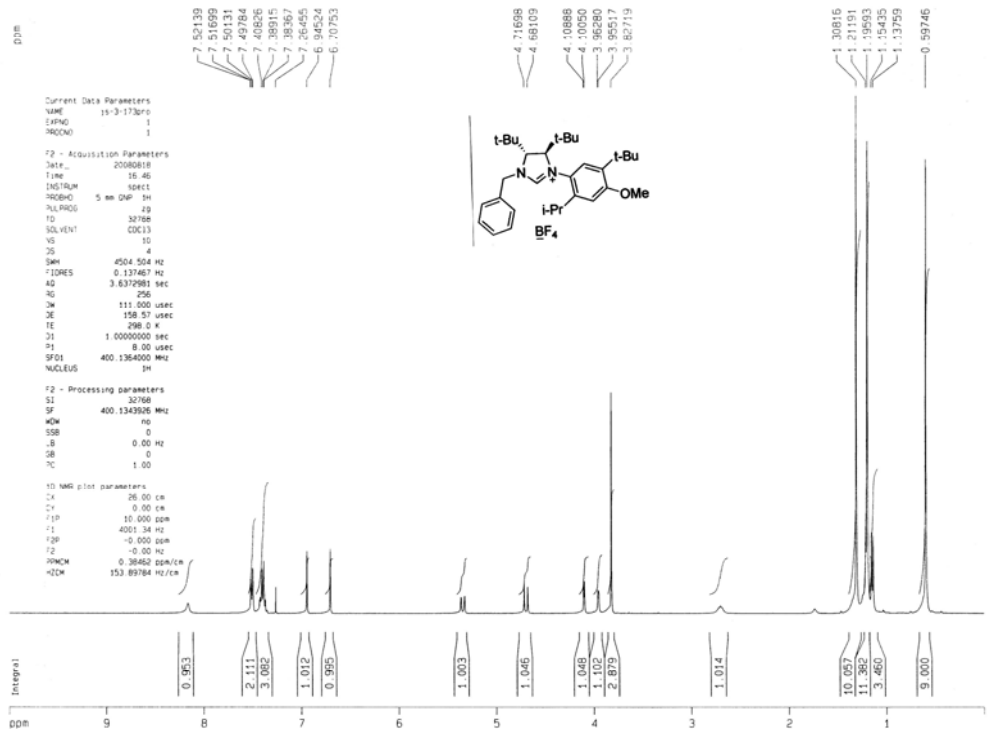
1D NMR plot parameters
 CX 25.00 cm
 CY 0.00 cm
 FIP 200.000 um
 F1 25151.56 Hz
 F2 0.000 um
 F3 0.00 Hz
 PRNCH 8.00000 um/cm
 Q2CH 1006.06732 Hz/cm

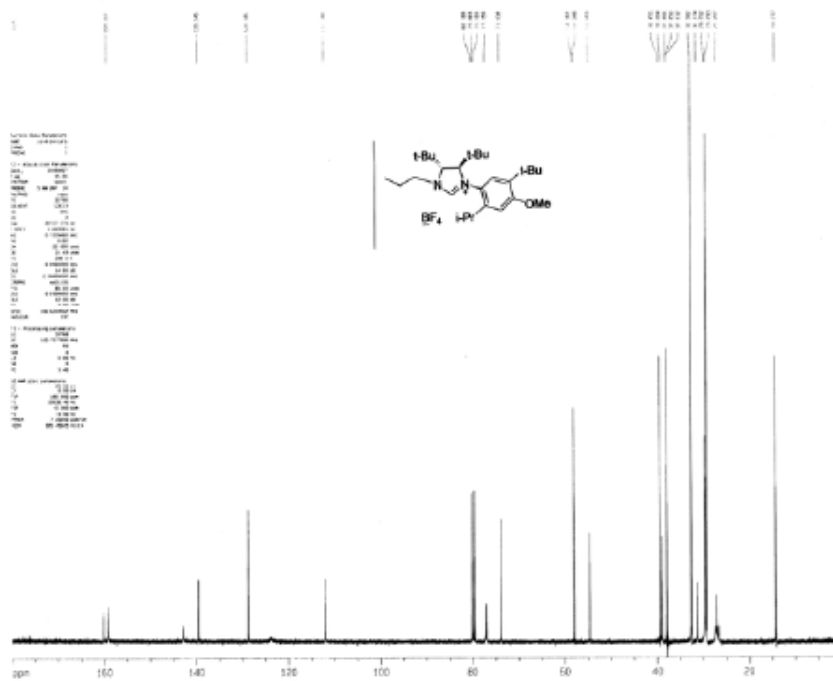
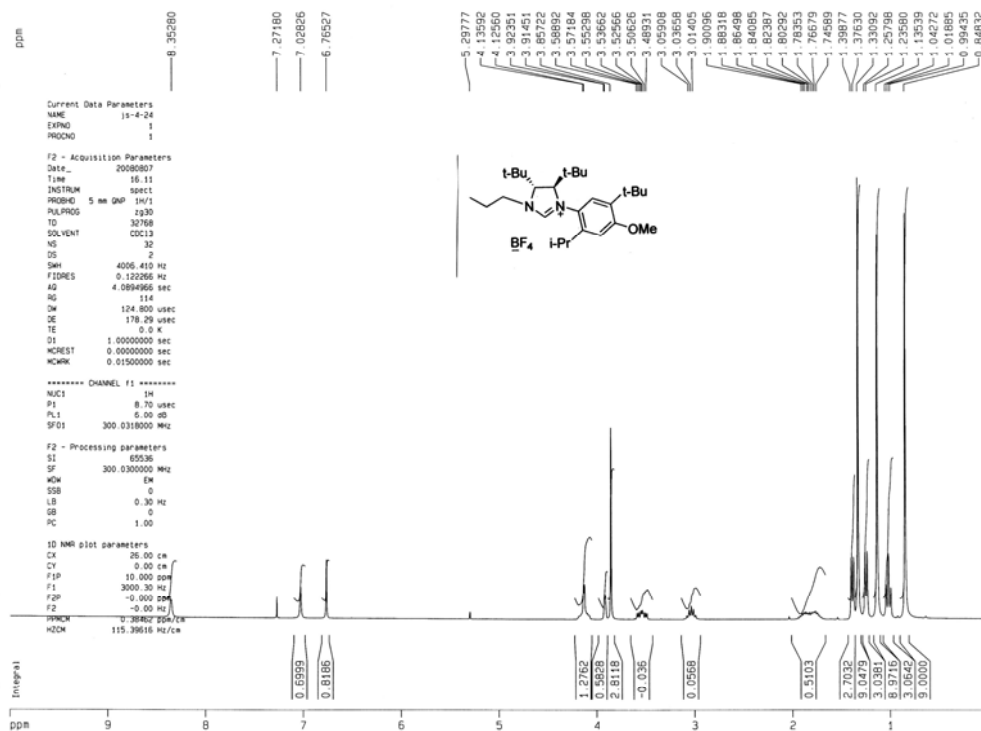


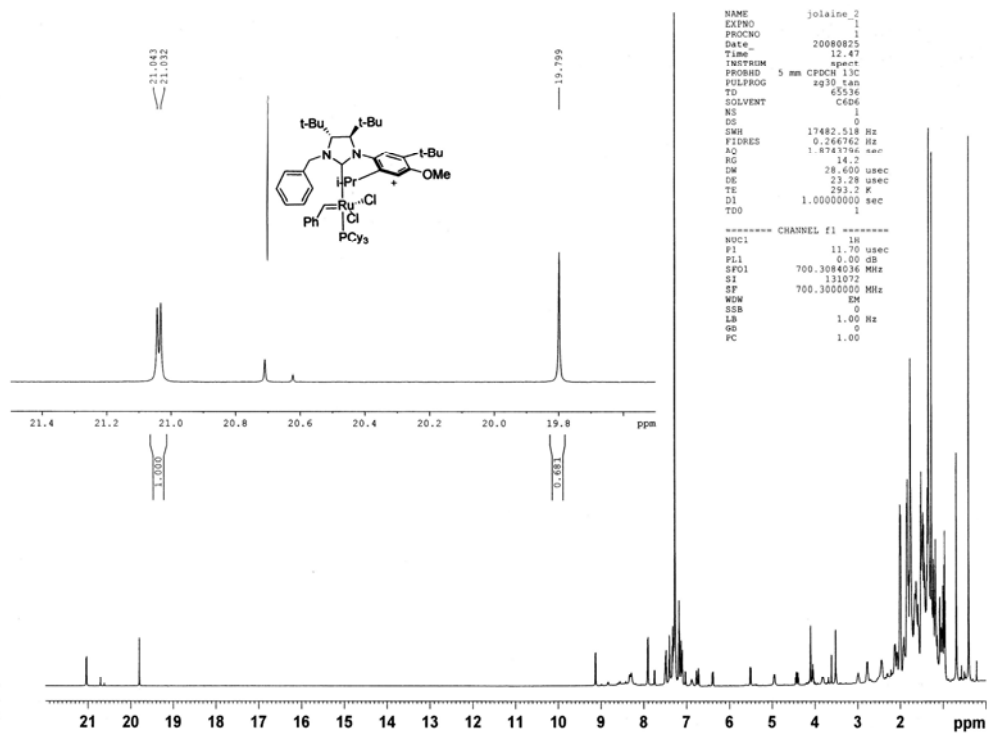










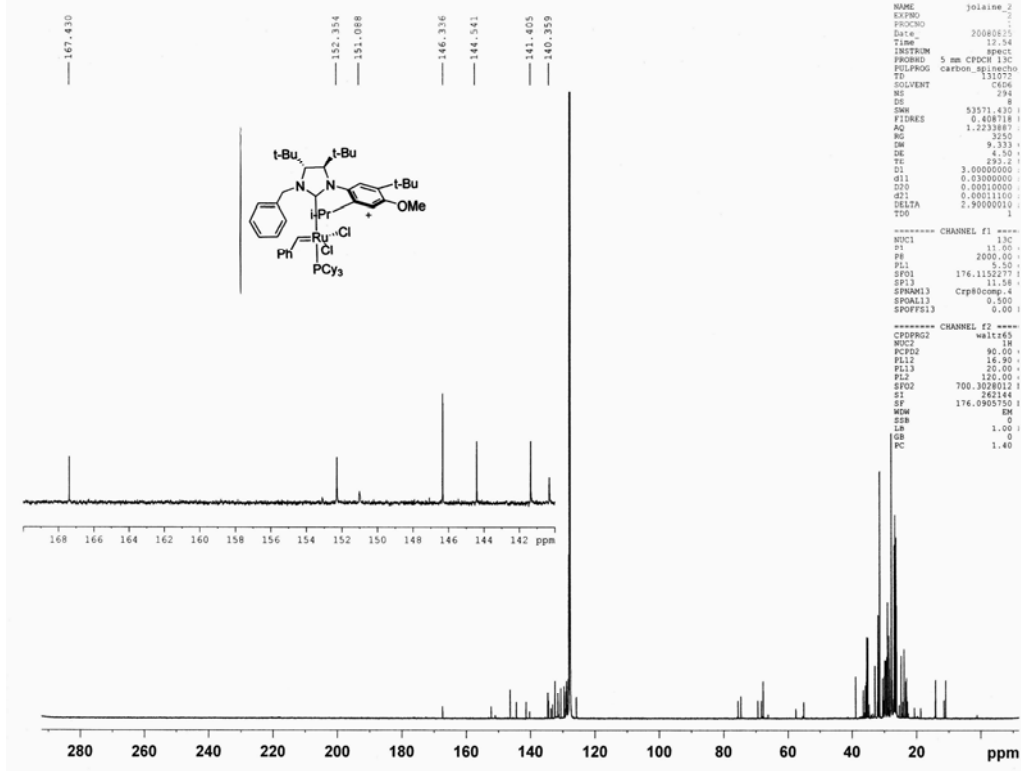


```

NAME          jolaine_2
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20080825
Time         12.47
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm CPDCH 13C
PULPROG       zg30 tan
TD            65536
SOLVENT       CDCl3
NS            1
DS            0
SWH           17482.518 Hz
FIDRES       0.266762 Hz
AQ           1.8743796 sec
RG           344.0
SM           28.600 usec
DE           23.28 usec
TE           293.2 K
D1           1.00000000 sec
TD0          1
    
```

```

----- CHANNEL f1 -----
NUC1          1H
P1            13.70 usec
PL1           0.00 dB
SFO1         700.3084036 MHz
SI            131072
SF           700.3000000 MHz
WDW           EM
SSB           0
GB            1.00 Hz
PC            1.00
    
```



```

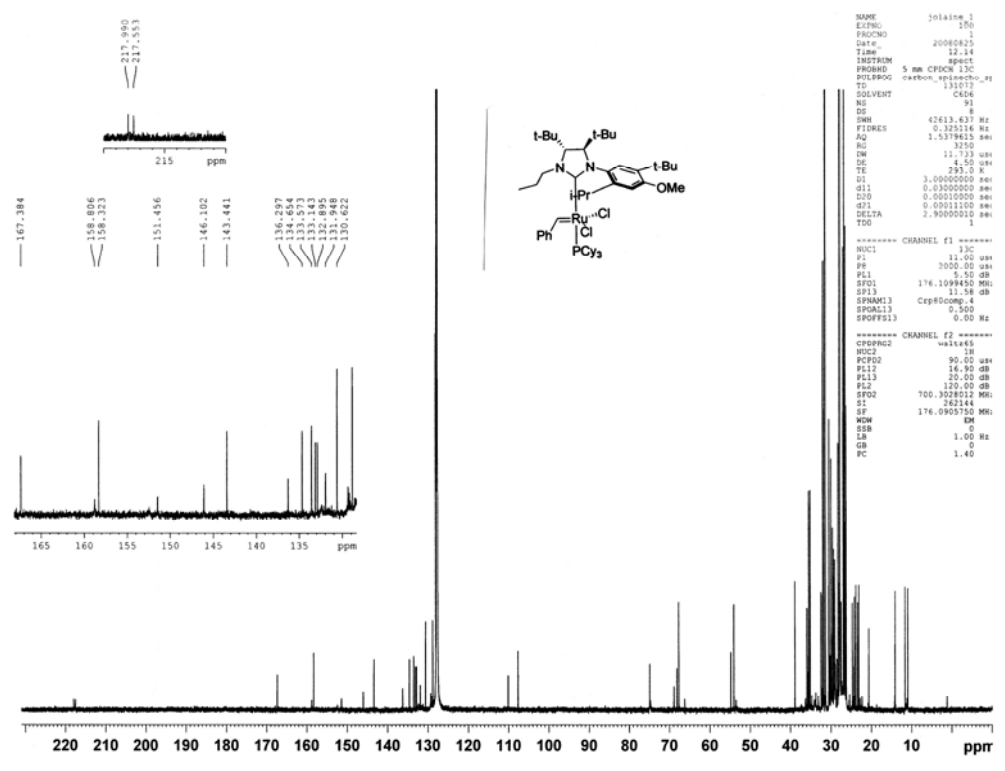
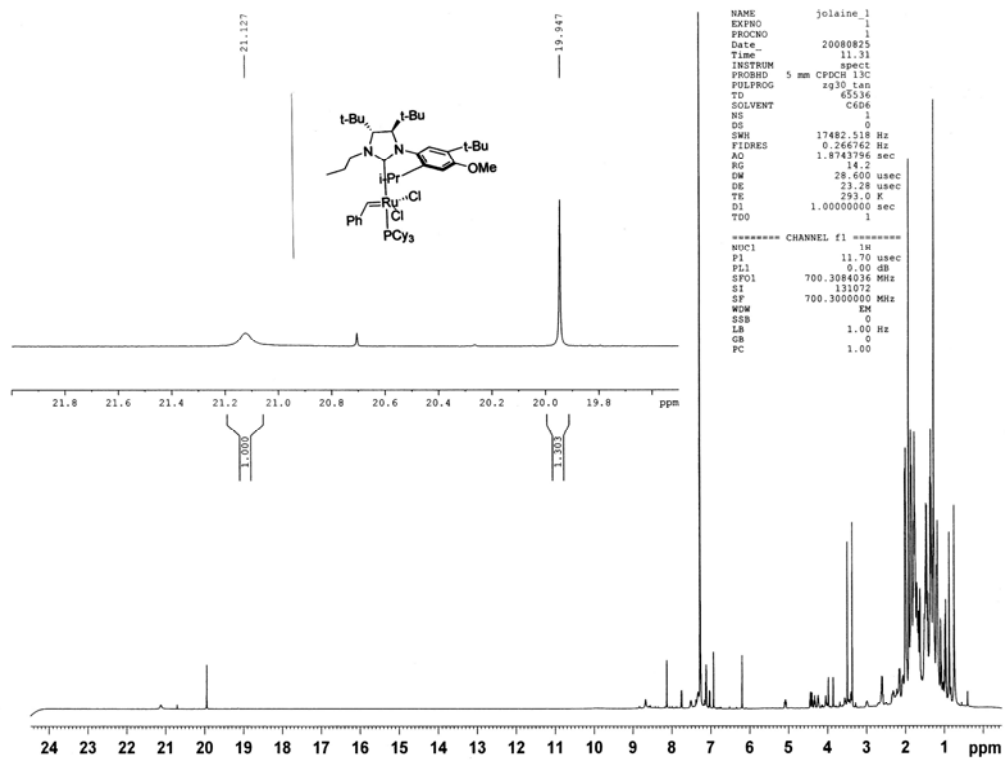
NAME          jolaine_2
EXPNO         2
PROCNO        1
Date_         20080825
Time         12.54
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm CPDCH 13C
PULPROG       carbon_sprecho
TD            131572
SOLVENT       CDCl3
NS            294
DS            8
SWH           53571.430 Hz
FIDRES       0.408718 Hz
AQ           1.2232867 sec
RG           3250
SM           9.333
DE           4.50 usec
TE           293.2 K
D1           3.00000000 sec
d11          0.03000000 sec
D10          0.00010000 sec
d21          0.00011000 sec
DELTA        2.99000010 sec
TD0          1
    
```

```

----- CHANNEL f1 -----
NUC1          13C
P1            11.00 usec
PL1           2000.00 dB
SFO1         176.1132277 MHz
SI            11.58
SF           176.1132277 MHz
WDW           EM
SSB           0
GB            1.00 Hz
PC            1.40
    
```

```

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2       waltz165
NUC2          1H
PCPD2         90.00 usec
PL12          16.90 dB
PL13          20.00 dB
PL2           120.00 usec
SFO2         700.3028012 MHz
SI            262144
SF           176.0905750 MHz
WDW           EM
SSB           0
GB            1.00 Hz
PC            1.40
    
```



Annexe 2 – Informations supplémentaires de l'article 2

Asymmetric Desymmetrizations Forming Tetrasubstituted Olefins Using Enantioselective Olefin Metathesis.

*Brice Stenne, Jolaine Savoie and Shawn K. Collins**

Département de chimie, Université de Montréal, P.O. Box 6128, Station Downtown, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7.

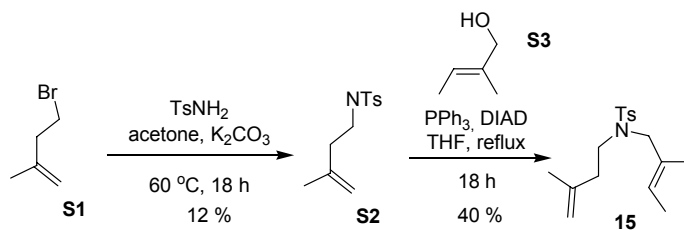
SUPPORTING INFORMATION

General:

All reactions that were carried out under anhydrous conditions were performed under an inert argon or nitrogen atmosphere in glassware that had previously been dried overnight at 120 °C or had been flame dried and cooled under a stream of argon or nitrogen.⁸⁸ All chemical products were obtained from Sigma-Aldrich Chemical Company or Strem Chemicals and were reagent quality. These products were used without further purification. The preparation of catalyst **3**, **4** and **5** and their evaluation in desymmetrization reactions has been previously described.^{89a,b} The preparation of catalysts **6**, **7**, **8**, and **9** have also been described.⁹⁰ Technical solvents were obtained from VWR International Co. Anhydrous solvents (CH₂Cl₂, Et₂O, Toluene, and n-hexane) were dried and deoxygenated using a GlassContour system (Irvine, CA). Isolated yields reflect the mass obtained following flash column silica gel chromatography. Organic compounds were purified using the method reported by W. C. Still⁹¹ and using silica gel obtained from Silicycle

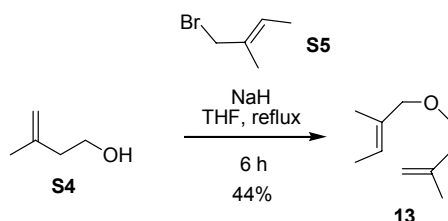
Chemical division (40-63 nm; 230-240 mesh). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on aluminum-backed silica gel 60 coated with a fluorescence indicator (Silicycle Chemical division, 0.25 mm, F₂₅₄). Visualization of TLC plate was performed by UV (254 nm), ninhydrin or CAM stains. All mixed solvent eluents are reported as v/v solutions. Concentration refers to removal of volatiles at low pressure on a rotary evaporator. All reported compounds were homogeneous by thin layer chromatography (TLC) and by ¹H NMR. NMR spectra were taken in deuterated CDCl₃ using Bruker AV-300 and AV-400 instruments unless otherwise noted. Signals due to the solvent served as the internal standard. The acquisition parameters are shown on all spectra. The ¹H NMR chemical shifts and coupling constants were determined assuming first-order behavior. Multiplicity is indicated by one or more of the following: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br (broad); the list of couplings constants (*J*) corresponds to the order of the multiplicity assignment. The ¹H NMR assignments were made based on chemical shift and multiplicity and were confirmed, where necessary, by homonuclear decoupling, 2D COSY experiments. The ¹³C NMR assignments were made on the basis of chemical shift and multiplicity and were confirmed, where necessary, by two dimensional correlation experiments (HSQC). High resolution mass spectroscopy (HRMS) was done by the Centre régional de spectrométrie de masse at the Département de Chimie, Université de Montréal from an Agilent LC-MSD TOF system using ESI mode of ionization.

SYNTHESIS OF ACHIRAL DIENES.

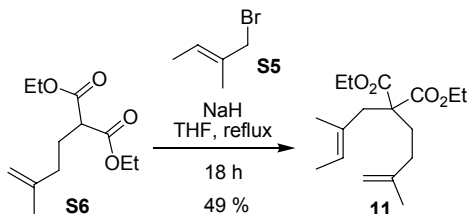


Amine 15: In a sealed tube, halide **S1** (1.05 g, 7.05 mmol), K_2CO_3 (960 mg, 7.24 mmol) and *p*-toluenesulfonamide (1.00 g, 5.84 mmol) were added to acetone (70 mL). The solution was then heated to reflux. After 18 hours, the solution was cooled to room temperature and quenched with 80 mL of saturated NH_4Cl . The solution was washed with ether (3 x 100 mL). The organic layers were combined, washed with brine (350 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by flash silica gel chromatography (3:1 Hexanes: Diethyl Ether) to afford amine **S2** (170 mg, 12 %) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.48 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 4.81 (br s, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.65 (dt, $J = 6.7, 6.6, 6.0$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.60 (br s, 3H) Amine **S2** (170 mg, 0.71 mmol), alcohol **S3** (60.2 mg, 0.70 mmol) and triphenylphosphine (240 mg, 0.92 mmol) were diluted in THF (40 mL). The solution was heated to reflux and diisopropyl azodicarboxylate (0.18 mL, 0.87 mmol) was added to the solution. After 18 hours, the solution was cooled to room temperature and quenched with 60 mL of water. The solution was washed with ether (3 x 60 mL). The organic layers were combined, washed with brine (200 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by flash silica gel chromatography (10:1 Hexanes: Diethyl Ether) to afford amine **15** (72 mg, 33 %) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.69 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 5.40 (m, 1H), 4.71 (br s, 1H), 5.59 (br s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.42 (br s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.66 (br s, 3H), 1.61 (br s, 6H); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3) δ ppm 143.0, 142.8, 137.2, 131.2, 129.6,

127.2, 124.1, 111.8, 56.5, 46.2, 36.4, 22.5, 21.6, 13.8, 13.5; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{17}H_{25}NO_2S[M+H]^+$, 308.1679, found 308.1690.



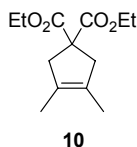
Ether 13: The alcohol 3-methyl-2-butene-1-ol **S4** (1.17 mL, 11.6 mmol) was added to a suspension of NaH (60% in oil, 334 mg, 13.9 mmol) in THF (16 mL) at reflux. After 15 minutes, the solution was cooled to room temperature and halide **S5**⁹² (1.7 g, 11.4 mmol) was added. The solution was then heated to reflux. After 6 hours, the solution was cooled to room temperature and quenched with 20 mL of saturated NH_4Cl . The solution was washed with ether (3 x 30 mL). The organic layers were combined, washed with brine (150 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by flash silica gel chromatography (10:1 Hexanes: Diethyl Ether) to afford a yellow oil (780 mg, 44 %). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.47 (m, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.46 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J = 6.91$, 2H), 1.74 (br s, 3H), 1.62 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 143.0, 133.0, 122.2, 111.3, 76.9, 68.0, 37.8, 22.7, 13.5, 13.1; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{11}H_{20}O [M+H]^+$, 169.1587, found 169.1588.



⁹² Bonazzi, S.; Guttinger, S.; Zemp, I.; Kutay, U.; Gademann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8707.

Malonate **11**: Malonate **S6**⁹³ (1.00 g, 4.39 mmol) was added to a suspension of NaH (60% in oil, 126 mg, 5.26 mmol) in THF (50 mL) at reflux. After 15 minutes, the solution was cooled to room temperature and halide **S5**⁹⁴ (1.63 g, 10.9 mmol) was added. The solution was then heated to reflux. After 18 hours, the solution was cooled to room temperature and quenched with 75 mL of saturated NH₄Cl. The solution was washed with ether (3 x 100 mL). The organic layers were combined, washed with brine (350 mL), dried with Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by flash silica gel chromatography (10:1 Hexanes: Diethyl Ether) to afford a yellow oil (639 mg, 49 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.27 (m, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.15 (m, 4H), 2.66 (s, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.69 (br s, 3H), 1.54 (m, 3H), 1.51 (br s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 171.7, 145.0, 130.7, 124.2, 110.2, 61.0, 57.0, 42.0, 32.2, 30.5, 22.4, 16.3, 14.0, 13.5; HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₇H₂₈O₄ [M+H]⁺, 297.2060, found 297.2062.

RING-CLOSING METATHESIS OF ACHIRAL DIENES.

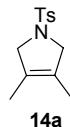


Malonate 10a: In a sealed tube dimethylallyl malonate **10** (25.0 mg, 0.09 mmol) was added to a solution of catalyst **6** (4.00 mg, 4.60 x 10⁻³ mmol) in 1.7 mL of CD₂Cl₂. The solution was heated to 30 °C. Conversion was determined through ¹H NMR analysis of the reaction mixture and comparison of the methylene signal at 2.71 ppm with the product signal at 2.89 ppm (34 % conversion). If necessary, further

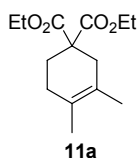
⁹³ Kirkland, T.A.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7310.

⁹⁴ Bonazzi, S.; Guttlinger, S.; Zemp, I.; Kutay, U.; Gademann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8707.

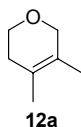
purification by flash chromatography can be performed (1–5% Et₂O in pentane).
All spectral data for malonate **10a** matched the published data.⁹³



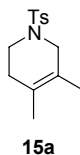
Amine 14a: In a sealed tube amine **14** (12.6 mg, 0.05 mmol) was added to a solution of catalyst **6** (1.00 mg, 1.13×10^{-3} mmol) in 0.45 mL of C₆D₆. The solution was heated to 30 °C. After 7 h, a second addition of catalyst was done (1.00 mg, 1.13×10^{-3} mmol). After 24 h the reaction was cooled with an ice bath, an aliquot was taken and monitored by NMR to afford 60 %. The solution was concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by silica gel chromatography (30:1 Pentanes: Diethyl Ether) to afford a white solid (6.3 mg, 56 %). Conversion was determined through ¹H NMR analysis of the reaction mixture and comparison of the signal at 3.62 ppm and the product signal at 3.84 ppm. All spectral data for amine **14a** matched the published data.⁹⁵



Malonate 11a: In a sealed tube malonate **11** (12.7 mg, 0.04 mmol) was added to a solution of catalyst **8** (2.00 mg, 2.14×10^{-3} mmol) in 428 μL of C₆D₆. The solution was heated to 60°C. After 24 h the reaction was cooled with an ice bath, an aliquot was taken to determine conversion (>95%). The solution was concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by flash silica gel chromatography (30:1 Pentanes: Diethyl Ether) to afford an oil (10 mg, 93 %). The SM methylene group signal at 3.00 ppm was compared to the product signal at 2.63 ppm. All spectral data for malonate **11a** matched the published data.⁹³



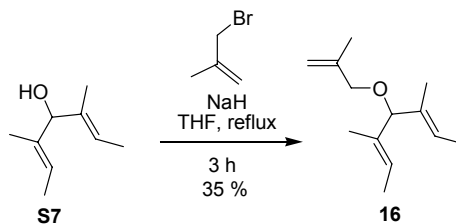
Ether 12a: In a sealed tube ether **12** (25.0 mg, 0.18 mmol) was added to a solution of catalyst **6** (7.9 mg, 8.92×10^{-3} mmol) in 3.27 mL of DCM. The solution was heated to 60 °C. After 24 h the reaction was cooled with an ice bath, an aliquot was taken and monitored by NMR conversion. All spectral data for ether **10a** matched the published data.³³ The SM methyl group signal at 3.51 ppm was compared to the product signal at 3.76 ppm.



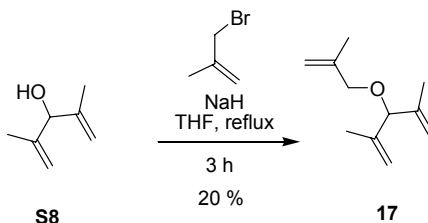
Amine 15a: In a sealed amine **15** (13.0 mg, 0.04 mmol) was added to a solution of catalyst **8** (2.00 mg, 2.14×10^{-3} mmol) in 428 μ L of C_6D_6 . The solution was heated to 60°C. After 24 h the reaction was cooled, and an aliquot was taken to measure conversion by comparing the signal at 3.58 ppm with the product signal at 3.36 ppm. (>98 % conversion). The solution was concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by flash silica gel chromatography (30:1 Pentanes: Diethyl Ether) to afford the product as a colorless oil (10.3 mg, 92 %) All spectral data for amine **15a** matched the published data.⁹⁶

⁹⁵ Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4255.

⁹⁶ Rix, D.; Caijo, F.; Laurent, I.; Boeda, F.; Clavier, H.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4225.

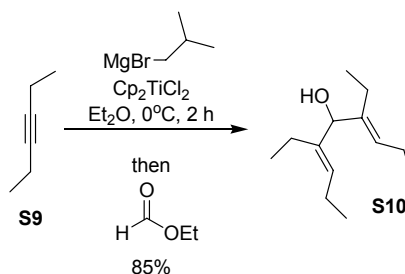
SYNTHESIS OF *MESO*-TRIENES.

Triene 16: Alcohol **S7**²¹ (3.00 g, 21.4 mmol) was added to a suspension of NaH (60% in oil, 1.54 g, 38.0 mmol) in THF (45 mL) at reflux. After 15 minutes, the solution was cooled to room temperature and 3-bromo-2-methylpropene (4.32 mL, 42.8 mmol) was added. The solution was then heated to reflux. After 3 hours, the solution was cooled to room temperature and quenched with 50 mL of saturated NH_4Cl . The solution was washed with ether (3 x 50 mL). The organic layers were combined, washed with brine (200 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by flash silica gel chromatography (30:1 Pentanes: Diethyl Ether) to afford a yellow oil (1.4 g, 35 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.56 (m, 2H), 4.92 (br s, 1H), 4.85 (br s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 1.73 (br s, 3H), 1.65 (dt, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 6H), 1.47 (br s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 142.9, 134.2, 120.9, 111.1, 88.1, 71.4, 19.7, 13.1, 12.0; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{OAg}$ $[\text{M}+\text{Ag}]^+$, 301.0716, found 301.0711.



Triene 17: Alcohol **S8**⁹⁷ (1.90 g, 17.0 mmol) was added to a suspension of NaH (60% in oil, 1.28 g, 32.0 mmol) in THF (75 mL) at reflux. After 15 minutes, the solution was cooled to room temperature and 3-bromo-2-methylpropene (3.6 mL,

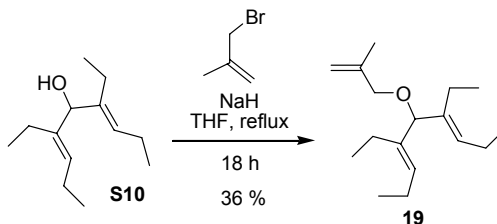
35.7 mmol) was added. The solution was then heated to reflux. After 3 hours the solution was cooled to room temperature and quenched with 100 mL of saturated NH_4Cl . The solution was washed with ether (3 x 100 mL). The organic layers were combined, washed with brine (350 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by silica gel chromatography (20:1 Pentanes: Diethyl Ether) to afford a yellow oil (550 mg, 20 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.05 (br s, 2H), 4.96 (m, 3H), 4.85 (br s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.61 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 143.1, 142.5, 112.6, 111.3, 85.5, 71.6, 19.6, 17.9; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 167.1430, found 167.1429.



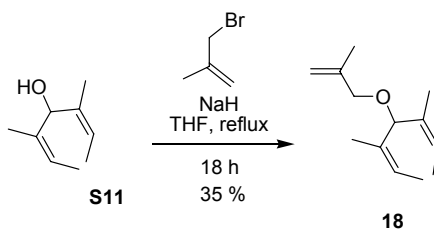
Alcohol S10: Bis(cyclopentadienyl)titanium(IV) dichloride (567 mg, 2.28 mmol) was added to a solution of 3-hexyne (12.2 mL, 104 mmol) and *iso*-butylmagnesium bromide (2.0 M in ether, 40.7 mL, 81.4 mmol) in ether (60 mL) at 0 °C. The solution was warmed to room temperature and after 1.75 hours and ethyl formate (2.01 mL, 25.0 mmol) was added at 0 °C. After 16 hours, the reaction was quenched with 100 mL of saturated NH_4Cl . The solution was washed with ether (3 x 100 mL). The organic layers were combined, dried with Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by silica gel chromatography (10:1 Hexanes: Diethyl Ether) to afford a clear oil (4.16 g, 85 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 2.05 (m, 6H), 1.86 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 0.96 (m, 12H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 140.7, 128.1, 79.2, 20.8,

⁹⁷ Tullis, J. S.; Vares, L.; Kann, N.; Norrby, P.; Rein, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8284.

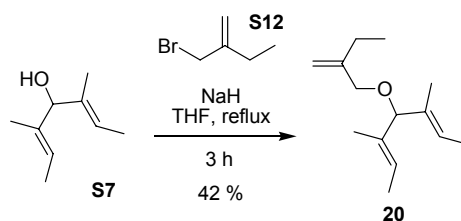
20.4, 14.4, 14.3; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{13}H_{24}ONa$ $[M+Na]^+$, 219.1719, found 219.1728.



Triene 19: Alcohol **S10** (2.00 g, 10.2 mmol) was added to a suspension of NaH (60% in oil, 734 mg, 18.4 mmol) in THF (80 mL) at reflux. After 15 minutes, the solution was cooled to room temperature and 3-bromo-2-methylpropene (2.05 mL, 20.4 mmol) was added. The solution was then heated to reflux. After 3 hours the solution was cooled to room temperature and quenched with 100 mL of saturated NH_4Cl . The solution was washed with ether (3 x 100 mL). The organic layers were combined, washed with brine (300 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by silica gel chromatography (30:1 Pentanes: Diethyl Ether) to afford a colorless oil (116 mg, 36 %). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.97 (br s, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.05 (m, 6H), 1.84 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H), 0.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H) missing Hs??; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 142.9, 138.3, 128.9, 111.0, 85.7, 71.5, 20.9, 20.4, 19.7, 14.5, 14.0; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{17}H_{30}ONa$ $[M+Na]^+$, 273.2189, found 273.2201.



Triene 18: Alcohol **S11**⁹⁸ (357 mg, 2.55 mmol) was added to a suspension of NaH (60% in oil, 95.0 mg, 1.00 mmol) in THF (10 mL) at reflux. After 15 minutes, the solution was cooled to room temperature and 3-bromo-2-methylpropene (0.52 mL, 5.09 mmol) was added. The solution was then heated to reflux. After 30 minutes the solution was cooled to room temperature and quenched with 20 mL of saturated NH₄Cl. The solution was washed with ether (3 x 35 mL). The organic layers were combined, washed with brine (150 mL), dried with Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by silica gel chromatography (30:1 Pentanes: Diethyl Ether) to afford a colorless oil (174 mg, 35 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.37 (m, 2H), 4.97 (br s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.86 (br s, 1H), 3.77 (br s, 2H), 1.74 (br s, 3H), 1.70 (br s, 6H), 1.65 (ddd, *J* = 7.15, 2.82, 1.37 Hz, 6H) Note: Some isomerisation of the *Z*-olefins is observed upon slight heating of the product. Signals that are characteristic of the isomerisation can be identified ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.60 (m), 5.48 (m), 4.52 (br s), 1.55 (m), 1.52 (br s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 142.9, 135.1, 122.2, 111.2, 75.2, 71.1, 20.0, 19.7, 13.4; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₃H₂₂O [M+H]⁺, 195.1743, found 195.1740.

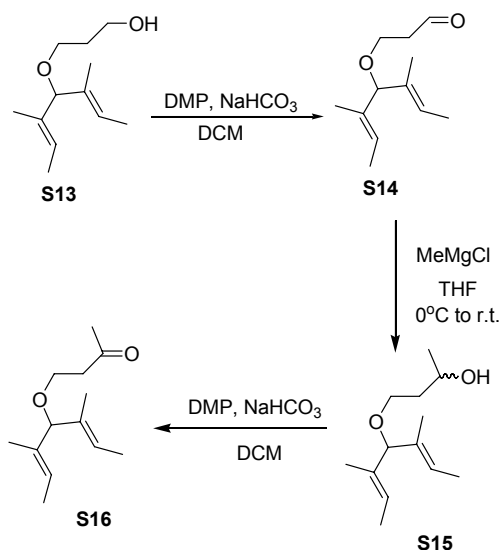


Triene 20: Alcohol **S7** (500 mg, 3.57 mmol) was added to a suspension of NaH (60% in oil, 154 mg, 6.42 mmol) in THF (6 mL) at reflux. After 15 minutes, the solution was cooled to room temperature and halide **S12**⁹⁹ (1.06 g, 7.11 mmol) was added. The solution was then heated to reflux. After 3 hours the solution was

⁹⁸ Garner, C.; Prince, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2463.

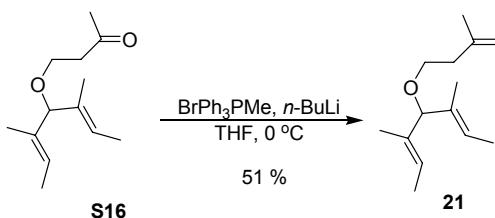
⁹⁹ Obtained from bromination of the corresponding alcohol see: Organ, M. G.; Murray, A. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1523.

cooled to room temperature and quenched with 10 mL of saturated NH_4Cl . The solution was washed with ether (3 x 15 mL). The organic layers were combined, washed with brine (60 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by silica gel chromatography (30:1 Pentanes: Diethyl Ether) to afford a colorless oil (310 mg, 42 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.56 (m, 2H), 4.99 (br s, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.78 (br s, 2H), 2.06 (q, $J = 7.45, 7.39, 7.39$ Hz, 2H), 1.64 (m, 6H), 1.46 (br s, 6H), 1.04 (t, $J = 7.45, 7.45$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 148.4, 134.1, 120.9, 109.2, 88.1, 70.5, 26.0, 13.1, 12.1, 12.0; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 209.1900, found 209.1903.



Ketone S16: Dess-Martin periodinane (8.01 g, 18.9 mmol) was added to a solution of alcohol **S13**^{2b} (2.50 g, 12.6 mmol) and NaHCO_3 (8.01 g, 6.38 mmol) in dichloromethane (20 mL) at room temperature. After one hour, the reaction was quenched with 100 mL of saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 mL). The solution was washed with ether (3 x 60 mL). The organic layers were combined, washed with brine (2 x 150 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to afford aldehyde **S14** as a yellow oil (2.5 g) which was used in the next step without any further purification. Aldehyde **S14** (2.50 g, 12.6 mmol) was slowly added to a solution of

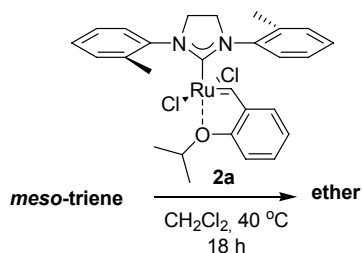
methyl magnesium chloride (3.0 M in THF, 6.3 mL, 18.9 mmol) in THF (15 mL) at 0 °C. The solution was then slowly warmed to 0 °C and quenched with 20 mL of saturated NH₄Cl at 0 °C. The solution was washed with ether (3 x 30 mL). The organic layers were combined, washed with brine (1 x 100 mL), dried with Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to afford alcohol **S15** as a yellow oil (2.50 g) which was used in the next step without any further purification. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.48 (m 2H), 3.95 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.44 (m, 3H), 1.66 (m, 8H), 1.41 (br s, 6H), 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H); HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₃H₂₄ONa [M+Na]⁺, 235.1669, found 273.1666. Dess-Martin periodinane (8.01 g, 18.9 mmol) was added to a solution of alcohol **S15** (2.50 g, 12.6 mmol) and NaHCO₃ (8.01 g, 6.38 mmol) in dichloromethane (20 mL) at room temperature. After one hour, the reaction was quenched with 100 mL of saturated Na₂S₂O₃ (50 mL). The solution was washed with ether (3 x 60 mL). The organic layers were combined, washed with brine (2 x 150 mL), dried with Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by silica gel chromatography (30:1 Pentanes: Diethyl Ether) to afford **S16** as a colorless oil (600 mg, 22 % over 3 steps). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.51 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.54 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.62 (m, 6H), 1.43 (br s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 207.9, 133.9, 121.0, 89.3, 63.3, 43.9, 30.6, 13.1, 12.0; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₃H₂₂O₂Ag [M+Ag]⁺, 317.0665, found 317.0673.



Triene 21: To a suspension of triphenylmethylphosphonium bromide (3.00 g, 8.55 mmol) in THF (25 mL) at 0 °C was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 2.49 mL, 6.26

mmol). The solution was stirred during 20 minutes and ketone **S16** (600 mg, 2.85 mmol) was added to the orange reaction mixture at 0 °C. After 1h the reaction mixture quenched with 50 mL of saturated NH₄Cl at 0 °C. The solution was washed with ether (3 x 50 mL). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to afford a yellow oil. The oil was diluted in 5 mL of pentanes and stored at -20 °C for 16 hours to precipitate any residual triphenylphosphine oxide. The solution was filtered and the resulting filtrate was concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by silica gel chromatography (30:1 Pentanes: Diethyl Ether) to afford **21** as a colorless oil (300 mg, 51 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.73 (br s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.61 (m, 6H), 1.44 (br s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 143.4, 134.3, 120.8, 111.1, 89.0, 66.7, 38.1, 22.9, 13.1, 12.1; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₄H₂₄OAg [M+Ag]⁺, 315.0873, found 315.0868.

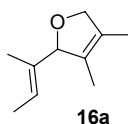
RING-CLOSING METATHESIS OF MESO-TRIENES DIENES.



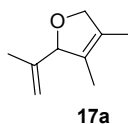
GENERAL PROCEDURE FOR THE SYNTHESIS OF RACEMIC SAMPLES: The appropriate *meso*-triene was added to a solution of catalyst **2a** (2.5-10 mol%) in CH₂Cl₂ (0.055M), and the reaction stirred at 40°C overnight (approximately 15-18 hours). The reaction was then quenched with ethyl vinyl ether (approximately 0.1 mL) and cooled down to room temperature. The reaction mixture was then filtered on neutral alumina and the solvent was evaporated and the sample further

purification by flash chromatography was performed if needed (1–5% Et₂O in pentane).

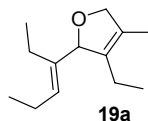
GENERAL PROCEDURE FOR ASYMMETRIC DESYMMETRIZATION: The appropriate *meso*-triene was added to a solution of catalyst (2.5 mol%) in CH₂Cl₂ (0.055M), and the reaction stirred at 30 °C for 3 h. The reaction was then quenched with ethyl vinyl ether (approximately 0.1 mL) and cooled down to room temperature. The reaction mixture was then filtered on neutral alumina and the solvent was evaporated. Further purification by flash chromatography was performed if needed (1–5% Et₂O in pentane).



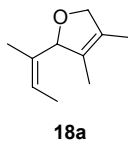
Ether 16a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.50 (br m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.53 (m, 2H), 1.64 (m, 6H), 1.44 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 136.0, 128.3, 128.2, 123.3, 96.3, 79.1, 13.3, 9.98, 9.96, 9.57; HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₀H₁₆O [M+H]⁺, 153.1274, found 153.1275.



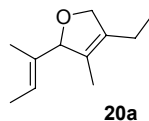
Ether 17a: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.95 (m, 2H), 4.87 (br s, 1H), 4.54 (m, 2H), 1.65 (br s, 3H), 1.56 (br s, 3H), 1.47 (br s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 145.5, 128.6, 127.6, 113.3, 94.5, 79.3, 15.8, 9.9, 9.4; HRMS (ESI) m/z calculated for C₉H₁₅O [M+H]⁺, 139.1117, found 139.1114.



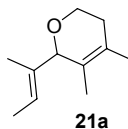
Ether 19a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.51 (m, 2H), 2.03 (m, 4H), 1.79 (m, 2H), 1.65 (br s, 3H), 0.94 (m, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 140.5, 134.4, 131.0, 127.9, 94.9, 78.9, 20.9, 19.3, 18.0, 14.9, 14.3, 12.5, 9.9; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 195.1743, found 195.1738.



Ether 18a: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.56 (br s, 1H), 5.43 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 1.69 (qd, $J = 7.0, 1.48, 1.47, 1.47$ Hz, 3H), 1.65 (br s, 3H), 1.51 (br s, 3H), 1.47 (br s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ ppm 135.6, 128.1, 128.0, 122.7, 86.6, 79.2, 17.3, 13.0, 9.9, 9.3; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 153.1276, found 153.1274.



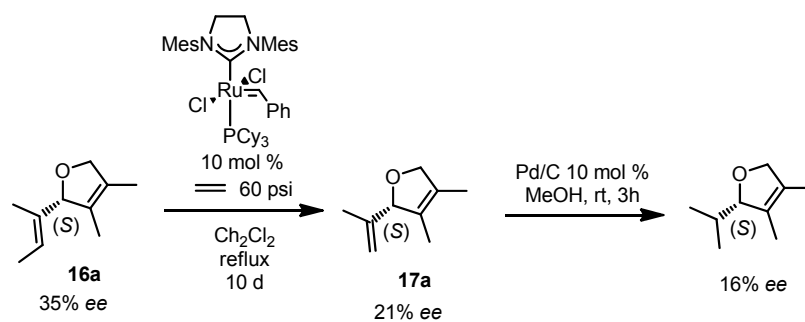
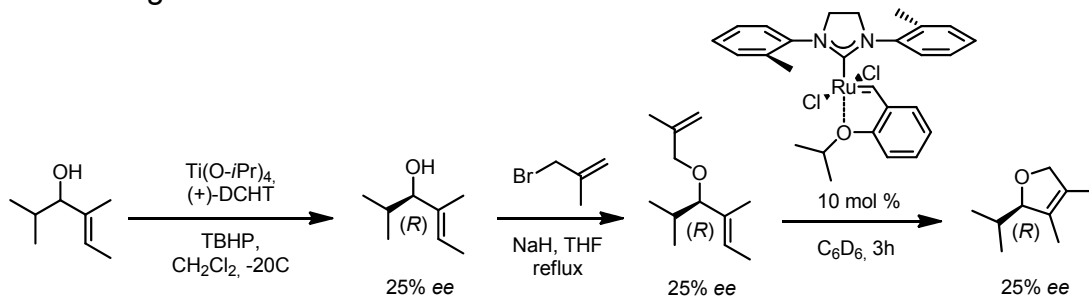
Ether 20a: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.50 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.51 (br s, 3H), 1.44 (br s, 6H), 1.01 (t, $J = 7.61, 7.61$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ ppm 135.9, 134.1, 127.4, 123.3, 96.4, 77.3, 18.9, 13.3, 12.9, 9.9, 9.5; (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 167.1430, found 167.1429.



Ether 21a: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.50 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.51 (br s, 3H), 1.44 (br s, 6H), 1.01 (t, $J = 7.61$, 7.61 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ ppm 135.9, 134.1, 127.4, 123.3, 96.4, 77.3, 18.9, 13.3, 12.9, 9.9, 9.5; (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 167.1430, found 167.1429. HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 167.1430, found 167.1437.

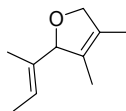
DETERMINATION OF ABSOLUTE STEREOCHEMISTRY FOR 16a AND

17a: Determination of absolute stereochemistry was accomplished using a procedure inspired by a previous report from Hoveyda and Schrock.⁶⁶ Chromatograms for the various intermediates can be found below.

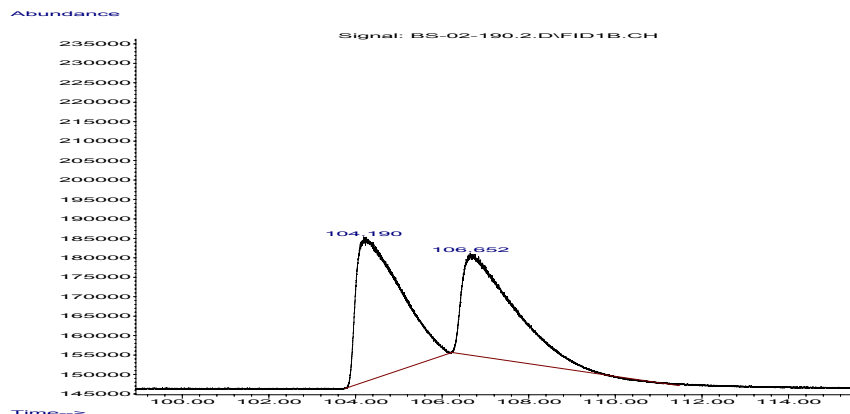


obtained from
catalyst 5

GAS CHROMATOGRAMS AND ENANTIOMERIC EXCESS DETERMINATIONS.

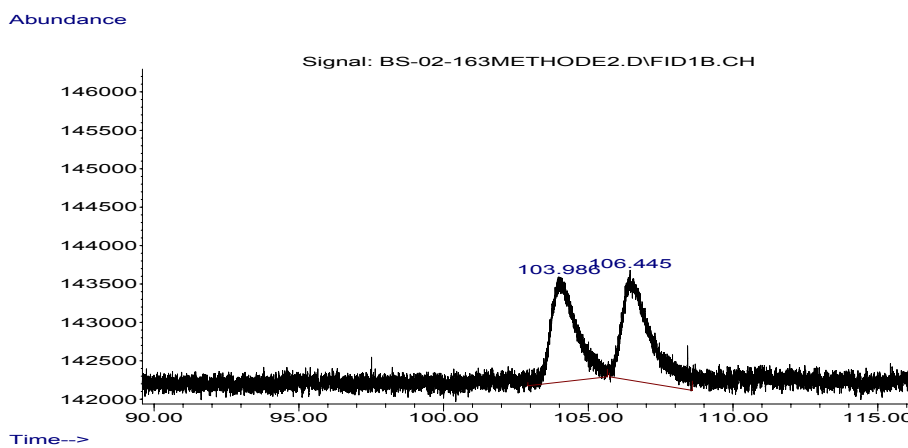


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 40 °C for 1 h then 50 °C for 1 h, 5°C/min between steps
Catalyst: **3**, 8 % ee

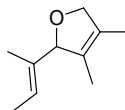


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	104.190	103.693	106.188	M	37104	26333579	100.00%	53.957%
2	106.652	106.211	112.856	M	27018	22471190	85.33%	46.043%

Racemic

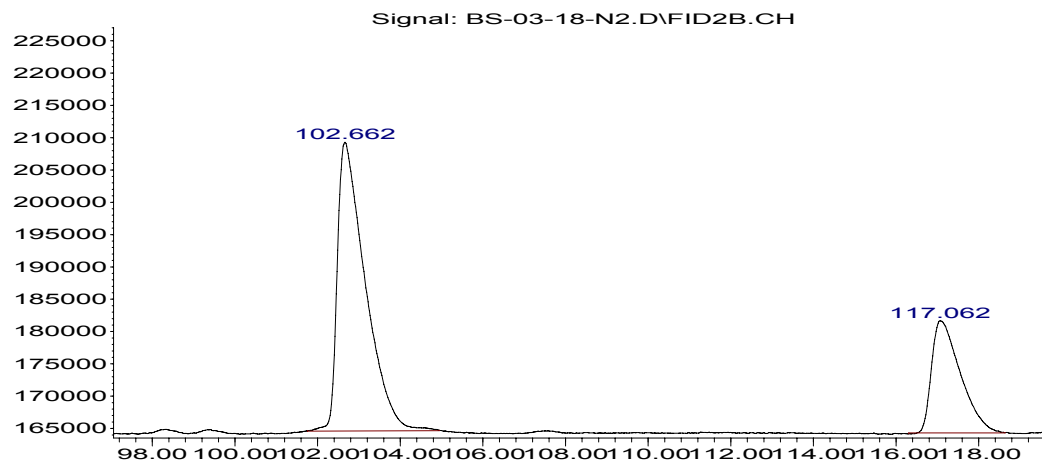


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	103.986	102.910	105.660	M	1373	825010	88.87%	47.053%
2	106.445	105.732	108.591	M	1431	928368	100.00%	52.947%



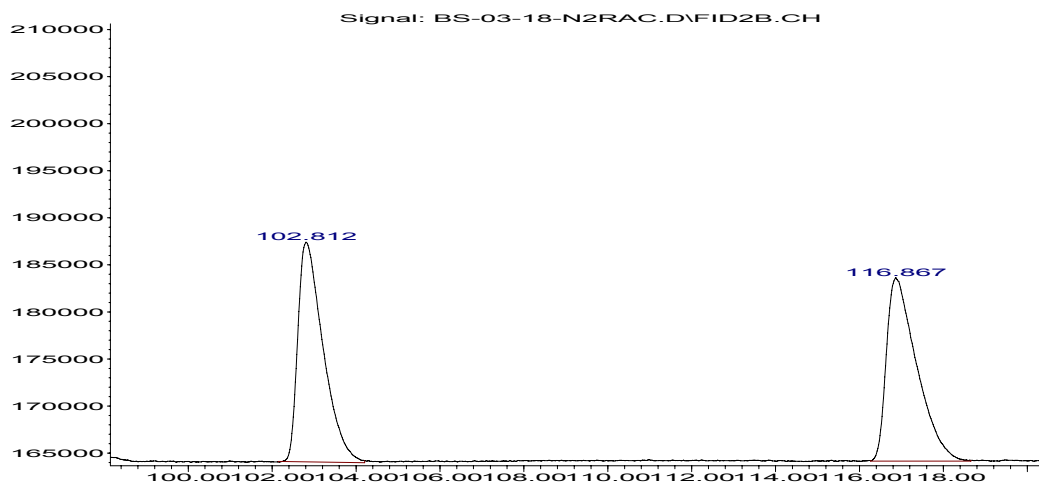
Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 40 °C for 1 h then 50 °C for 1 h, 5°C/min between steps
Catalyst: **6**, 43 % ee

Abundance

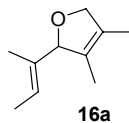


Peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max	% of total
1	102.662	101.754	104.951	M	44689	21029411	100.00%	71.428%
2	117.062	116.307	118.635	M	17361	8411993	40.00%	28.572%

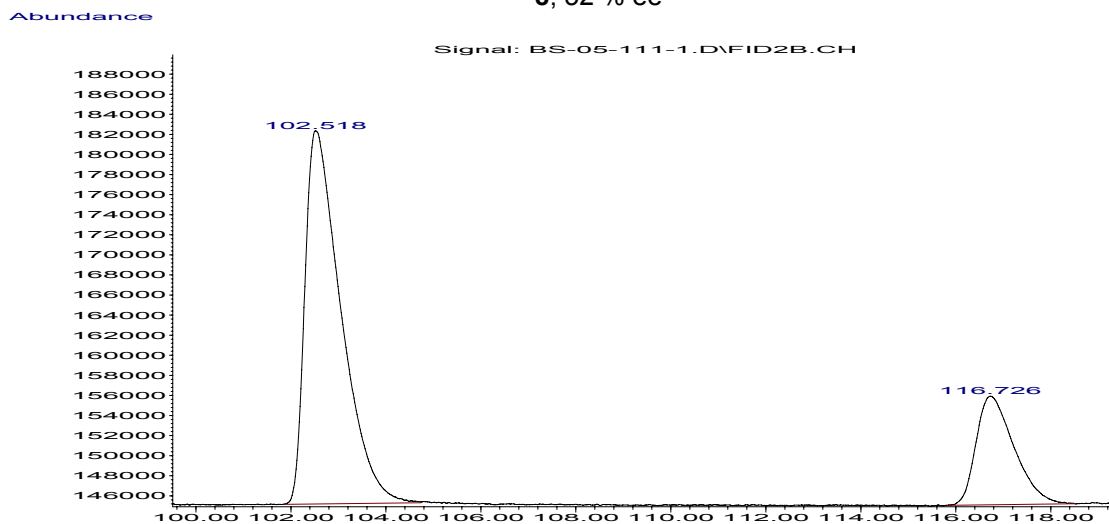
Racemic



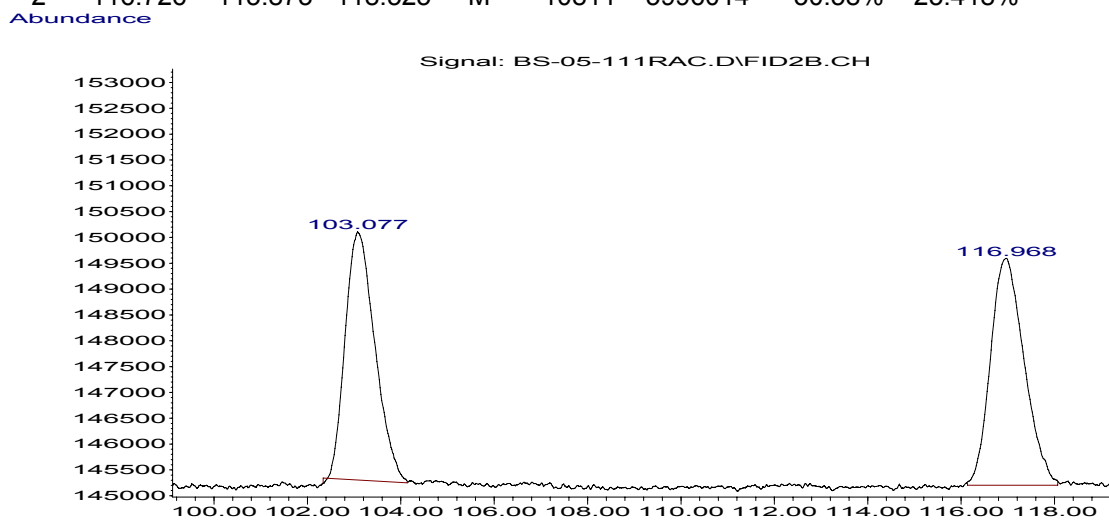
peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max	% of total
1	102.812	102.149	104.205	M	23350	9777862	100.00%	50.086%
2	116.867	116.267	118.655	M	19488	9744274	99.66%	49.914%



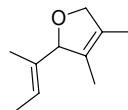
Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 40 °C for 1 h then 50 °C for 1 h, 5°C/min between steps Catalyst:
8, 52 % ee



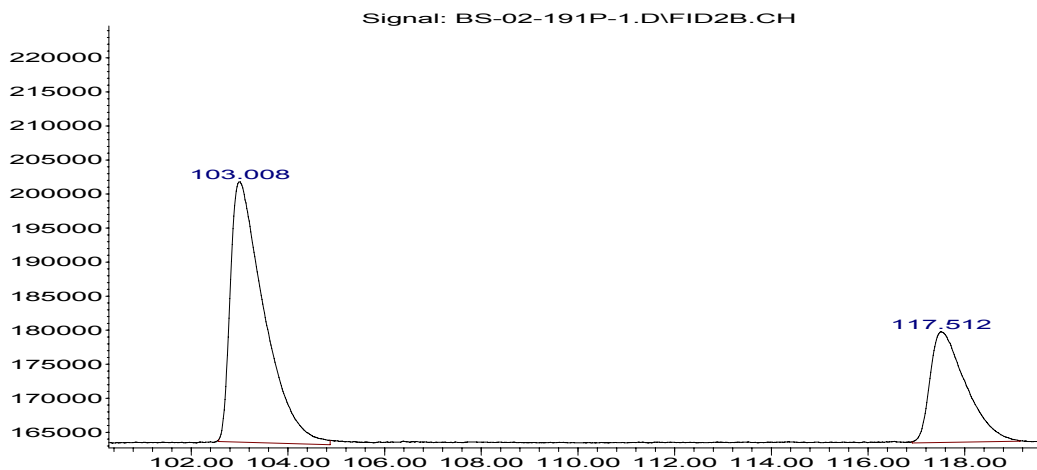
peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	102.518	101.859	104.732	M	37167	19608319	100.00%	76.582%
2	116.726	115.873	118.525	M	10811	5996014	30.58%	23.418%



peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	103.077	102.337	104.139	M	4807	2123778	96.58%	49.130%
2	116.968	116.135	118.070	M	4393	2198980	100.00%	50.870%

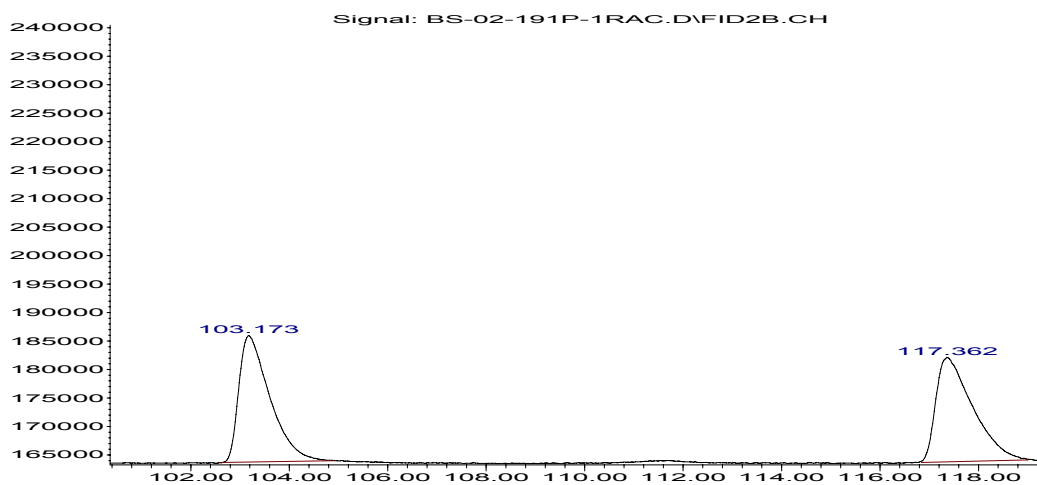


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 40 °C for 1 h then 50 °C for 1 h, 5°C/min between steps
Catalyst: **5**, 38 % ee

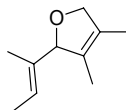


Peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	103.008	102.569	104.872	M	38239	18518517	100.00%	68.940%
2	117.512	116.916	119.142	M	16278	8343375	45.05%	31.060%

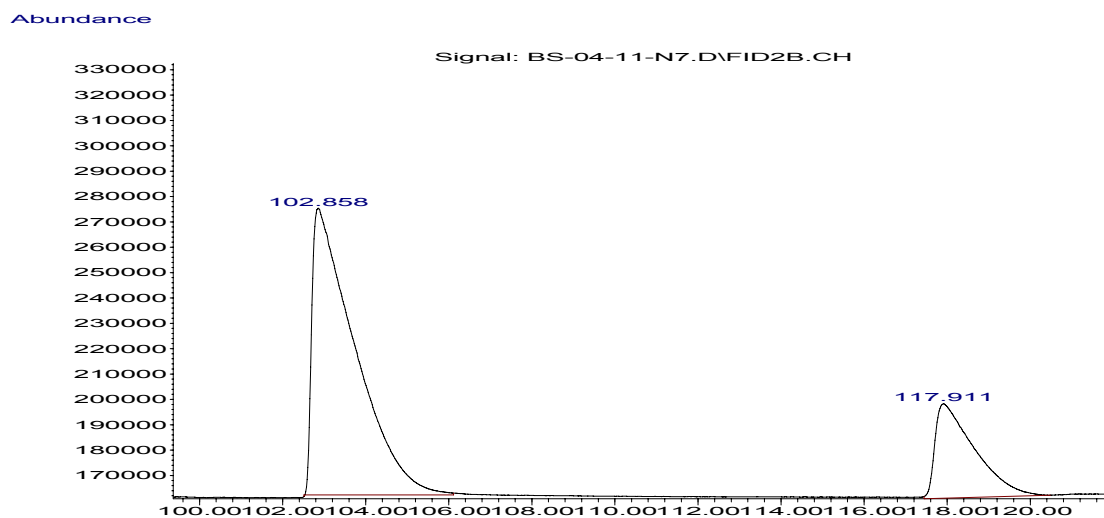
Racemic



Peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	103.173	102.610	104.897	M	22235	9707742	100.00%	50.564%
2	117.362	116.843	119.004	M	18352	9491058	97.77%	49.436%

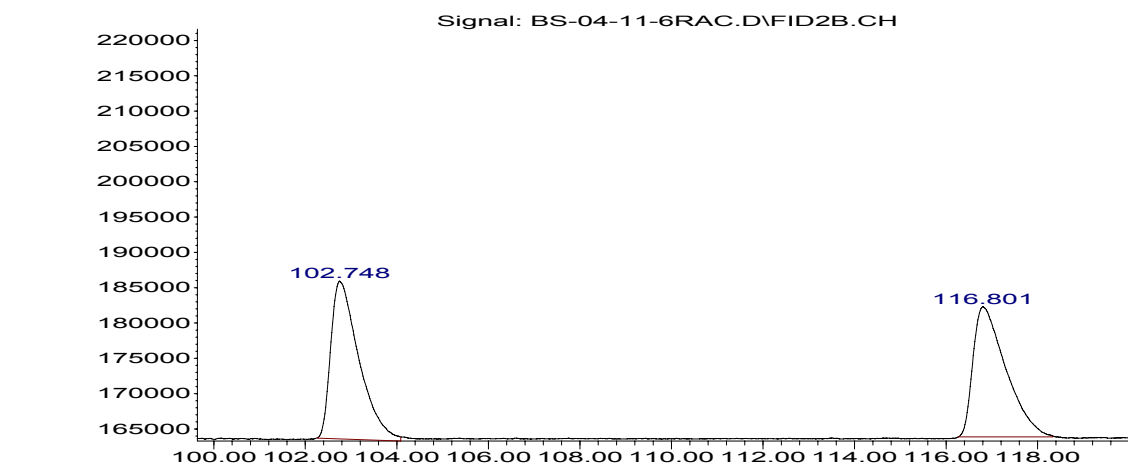


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 40 °C for 1 h then 50 °C for 1 h, 5°C/min between steps
Catalyst: 7, 54 % ee

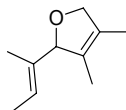


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	102.858	102.515	106.114	M	113070	81022339	100.00%	76.877%
2	117.911	117.443	120.463	M	37278	24370491	30.08%	23.123%

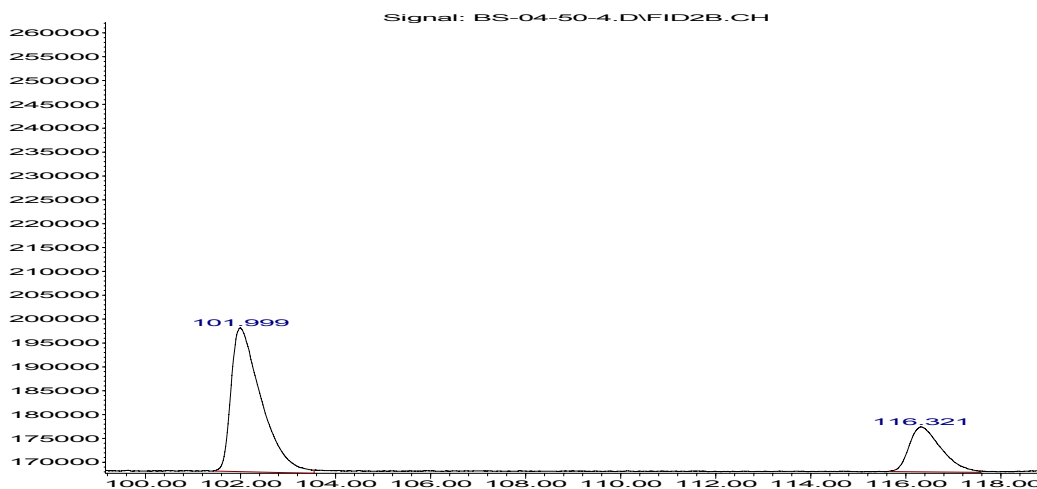
Racemic



Peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	102.748	102.276	104.085	M	22368	9563058	100.00%	51.072%
2	116.801	116.272	118.325	M	18433	9161621	95.80%	48.928%

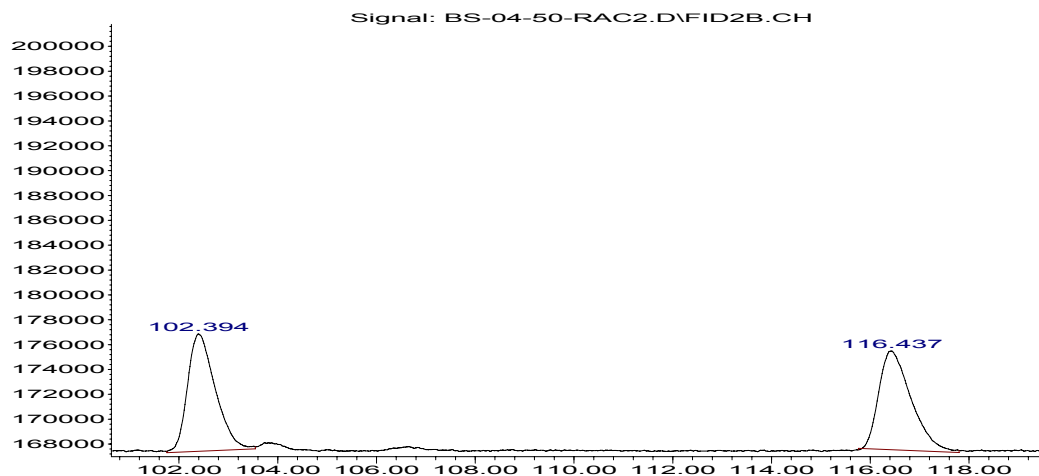


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 40 °C for 1 h then 50 °C for 1 h, 5°C/min between steps
Catalyst: **9**, 50 % ee

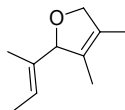


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	101.999	101.478	103.552	M	30141	13259496	100.00%	75.121%
2	116.321	115.671	117.580	M	9398	4391452	33.12%	24.879%

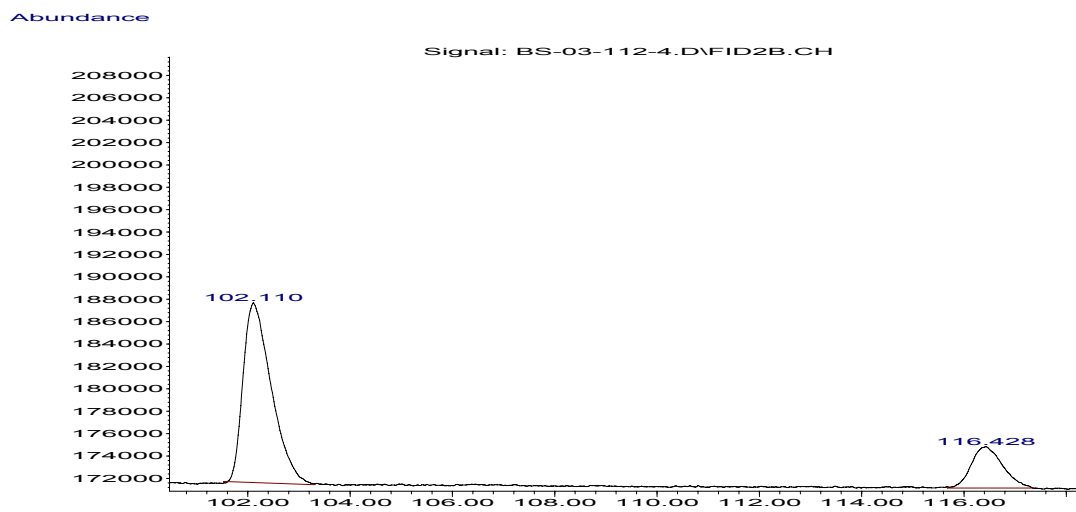
Racemic



Peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	102.394	101.756	103.548	M	9448	3692282	100.00%	50.538%
2	116.437	115.761	117.800	M	7951	3613712	97.87%	49.462%

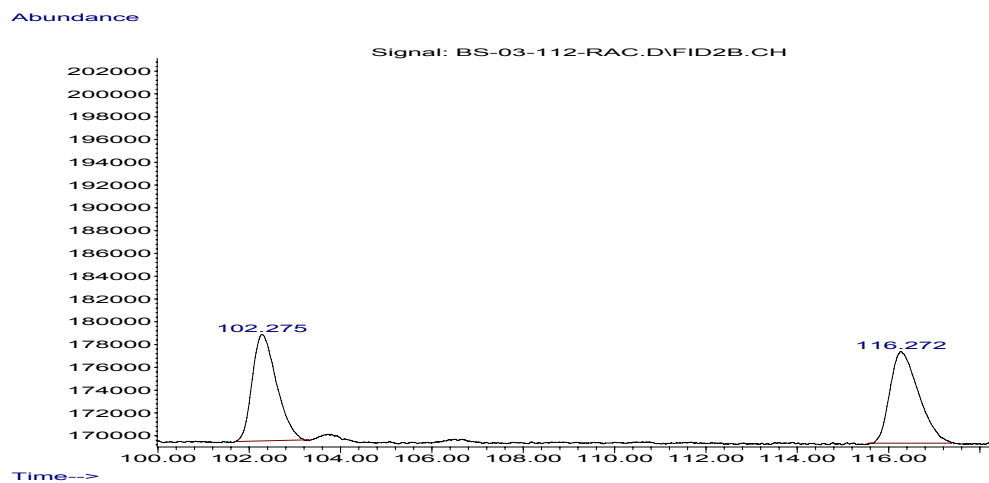


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 40 °C for 1 h then 50 °C for 1 h, 5°C/min between steps
Catalyst: **9anti**, 59 % ee

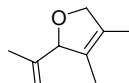


Peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	102.110	101.529	103.291	M	16078	6168042	100.00%	79.574%
2	116.428	115.680	117.354	M	3701	1583245	25.67%	20.426%

Racemic

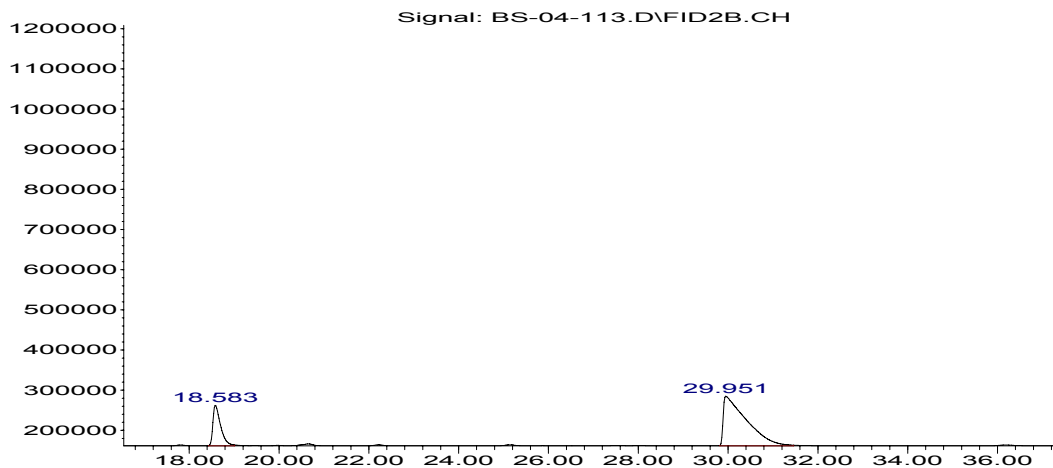


Peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	102.275	101.707	103.307	M	9347	3453790	98.67%	49.665%
2	116.272	115.551	117.377	M	8033	3500380	100.00%	50.335%



Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 60 °C for 3 h
Catalyst: **8**, 57 % ee

Abundance

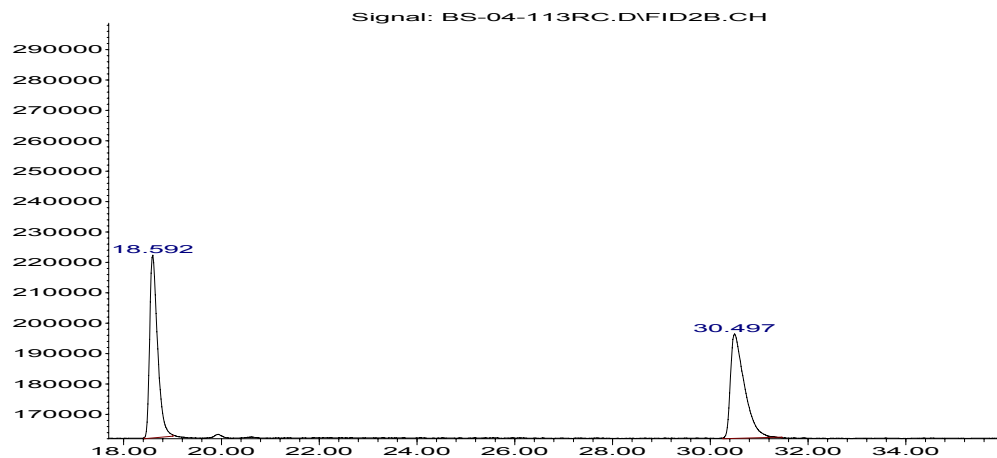


Time-->

peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	18.583	18.431	19.013	M	101439	12087517	27.30%	21.445%
2	29.951	29.815	31.460	M	124083	44277284	100.00%	78.555%

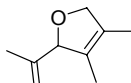
Racemic

Abundance

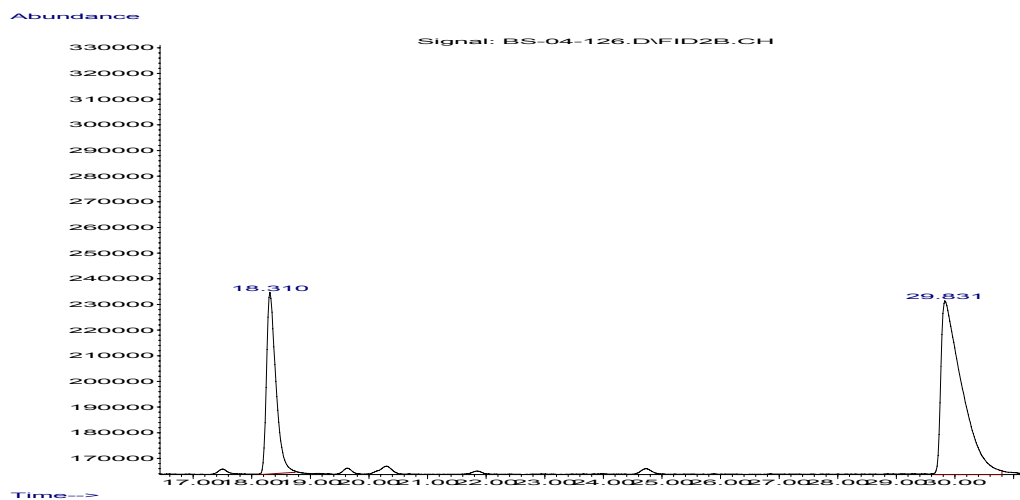


Time-->

peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	18.592	18.422	19.012	M	60260	6726768	98.73%	49.680%
2	30.497	30.261	31.466	M	34394	6813532	100.00%	50.320%

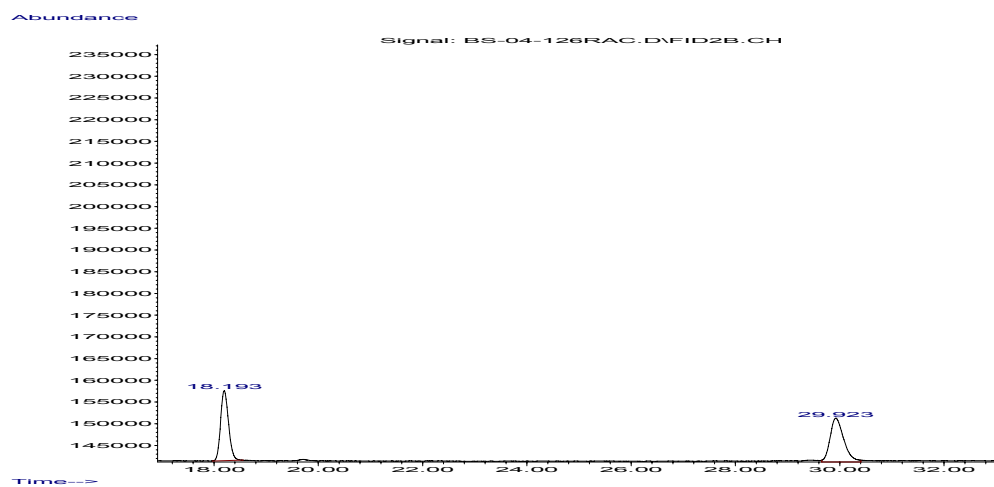


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 60 °C for 3 h
Catalyst: **5**, 36 % ee

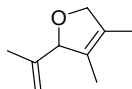


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	18.310	18.151	18.737	M	70753	7869574	46.86%	31.906%
2	29.831	29.650	30.800	M	67764	16795328	100.00%	68.094%

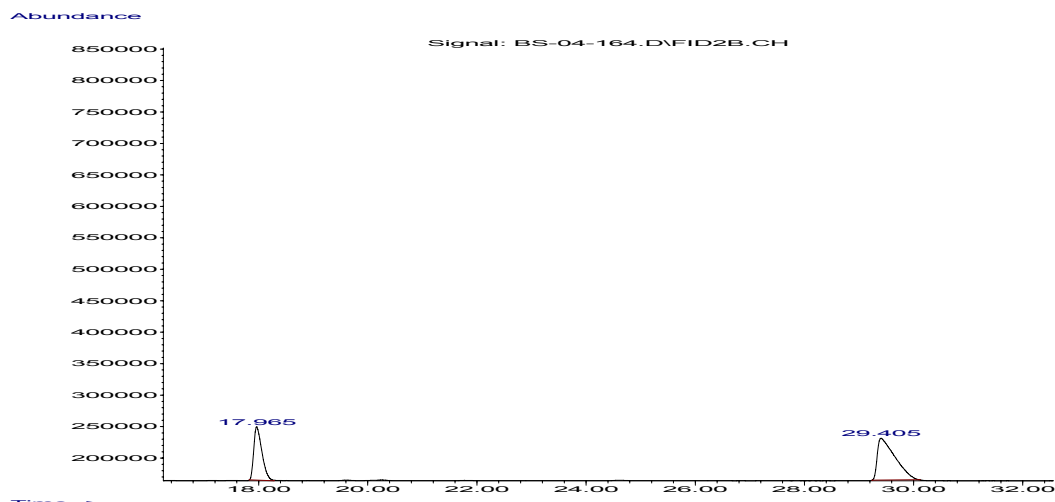
Racemic



peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	18.193	17.973	18.558	M	16211	1705462	92.31%	48.000%
2	29.923	29.655	30.406	M	10117	1847595	100.00%	52.000%



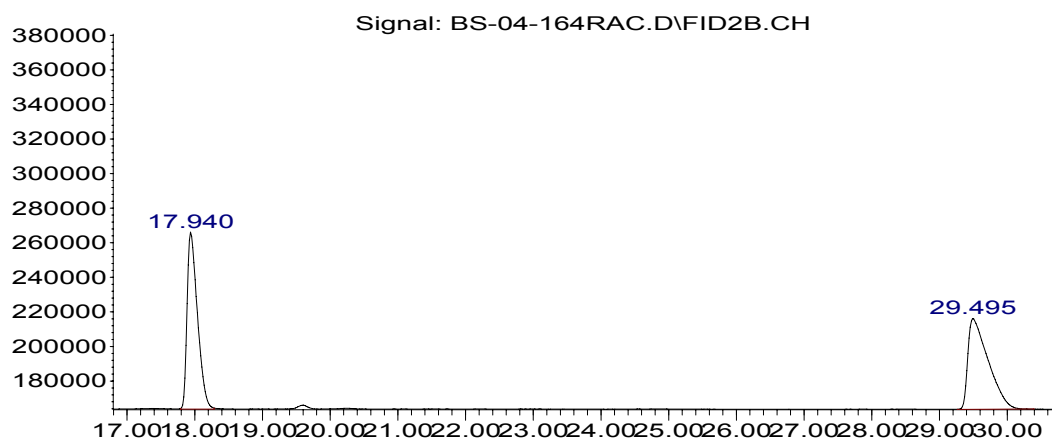
Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 60 °C for 3 h
Catalyst: **9 anti**, 26 % ee



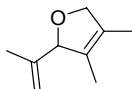
peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	17.965	17.829	18.282	M	84962	8765543	58.77%	37.017%
2	29.405	29.237	30.118	M	66595	14914263	100.00%	62.983%

Racemic

Abundance



peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	17.940	17.789	18.286	M	102385	10857137	99.64%	49.910%
2	29.495	29.263	30.397	M	52600	10896130	100.00%	50.090%

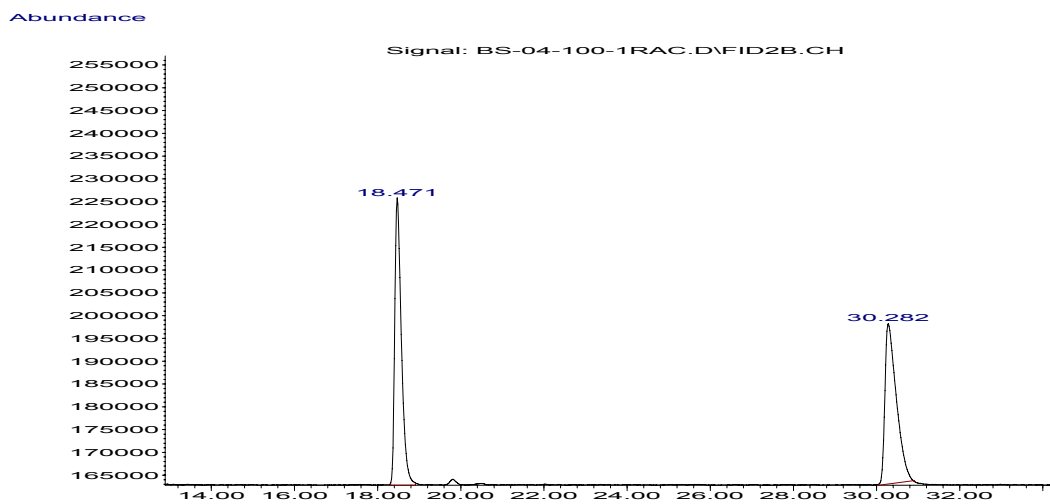


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 60 °C for 3 h
Catalyst: **9**, 61 % ee

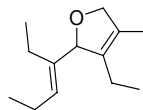


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	18.610	18.451	18.827	M	2191	225375	24.59%	19.734%
2	30.566	30.279	30.974	M	5501	916711	100.00%	80.266%

Racemic

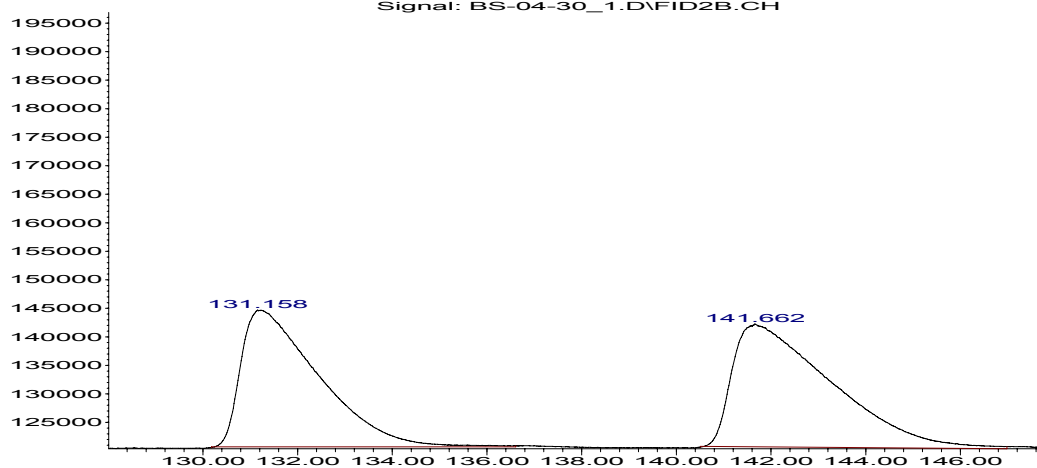


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	18.471	18.312	18.909	M	63120	6989345	100.00%	50.984%
2	30.282	30.055	30.904	M	35217	6719644	96.14%	49.016%



Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 60 °C for 3 h
Catalyst: **8**, 6 % ee

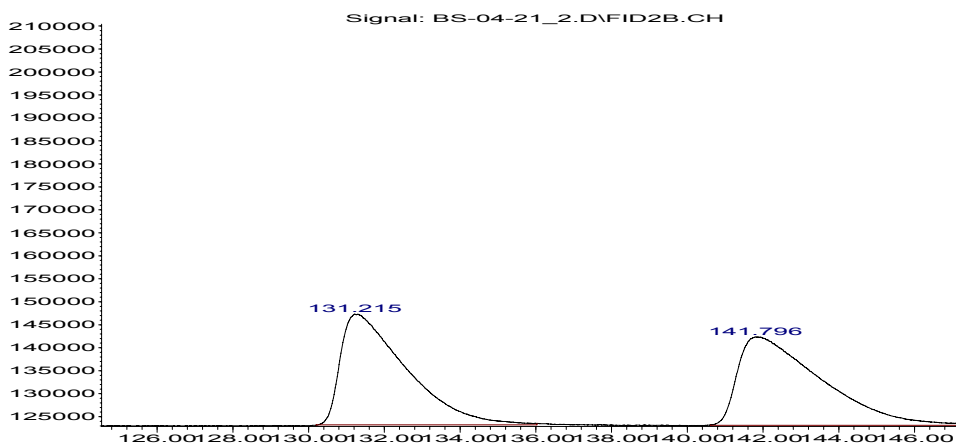
Abundance



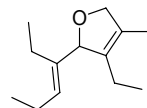
peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	131.158	130.184	136.609	M	23968	27318024	87.91%	46.782%
2	141.662	140.507	146.982	M	21546	31076753	100.00%	53.218%

Racemic

Abundance

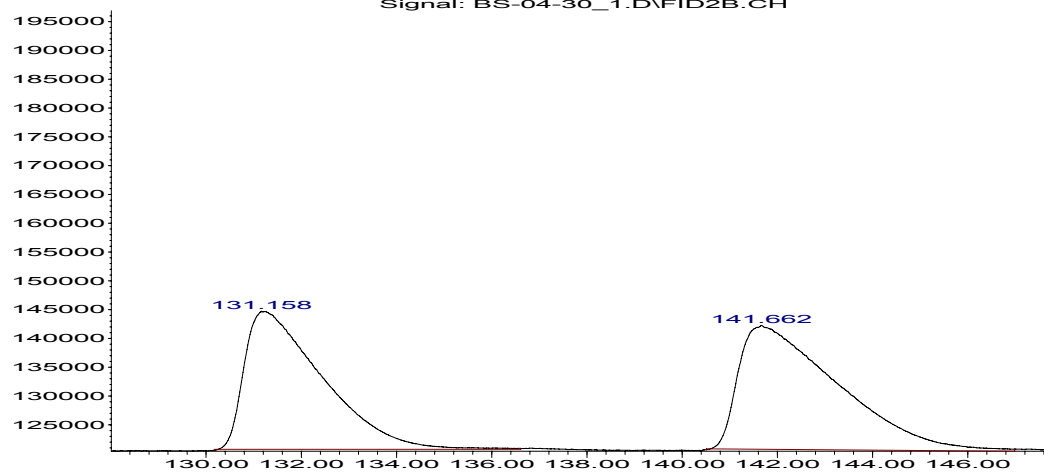


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	131.216	130.201	136.029	M	24099	28954831	98.91%	49.727%
2	141.796	140.610	147.323	M	19232	29273070	100.00%	50.273%



Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 60 °C for 3 h
Catalyst: **8**, 6 % ee

Abundance

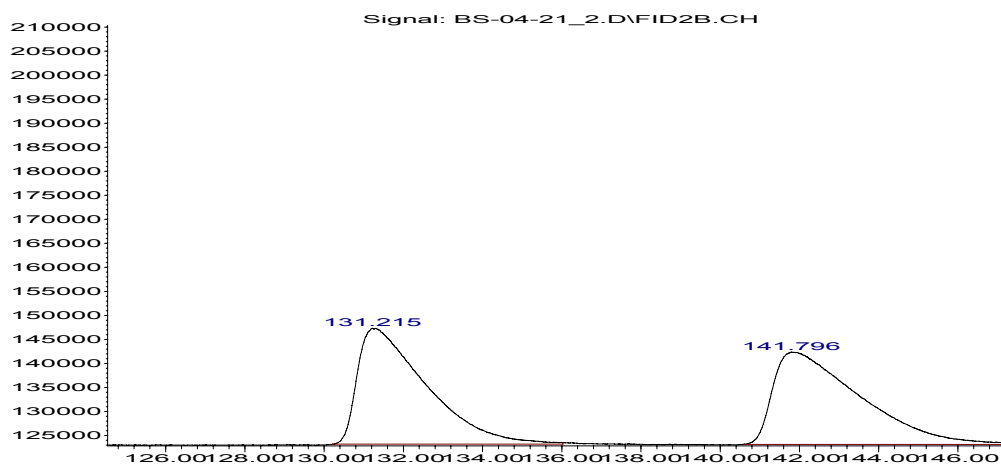


Time-->

peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	131.158	130.184	136.609	M	23968	27318024	87.91%	46.782%
2	141.662	140.507	146.982	M	21546	31076753	100.00%	53.218%

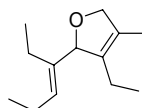
Racemic

Abundance



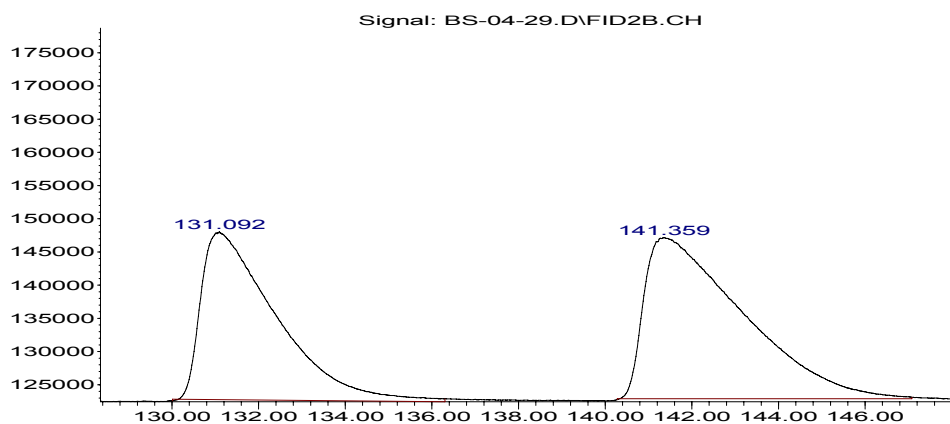
Time-->

peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	131.216	130.201	136.029	M	24099	28954831	98.91%	49.727%
2	141.796	140.610	147.323	M	19232	29273070	100.00%	50.273%



Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 60 °C for 3 h
Catalyst: **9anti**, 11 % ee

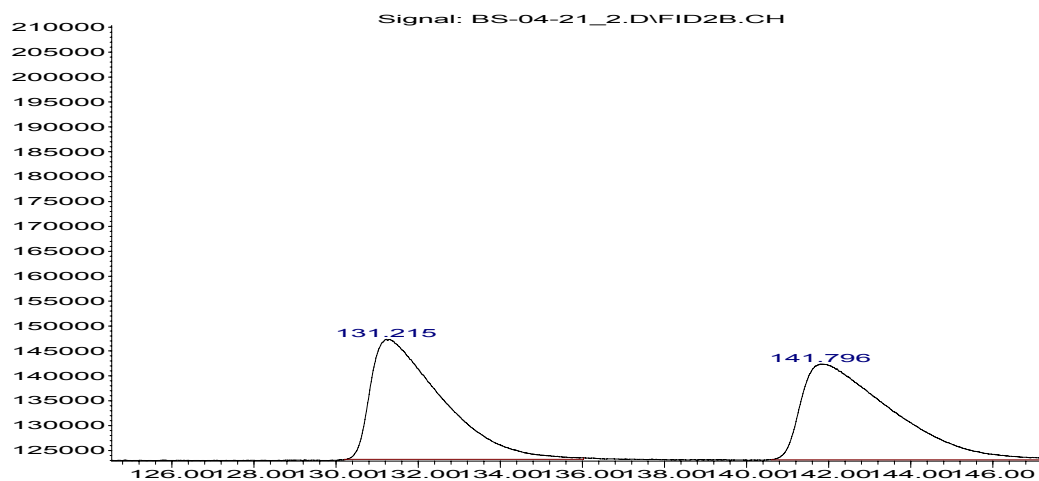
Abundance



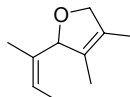
peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	131.092	130.010	136.301	M	25327	30338040	79.07%	44.157%
2	141.359	140.278	147.079	M	24266	38366750	100.00%	55.843%

Racemic

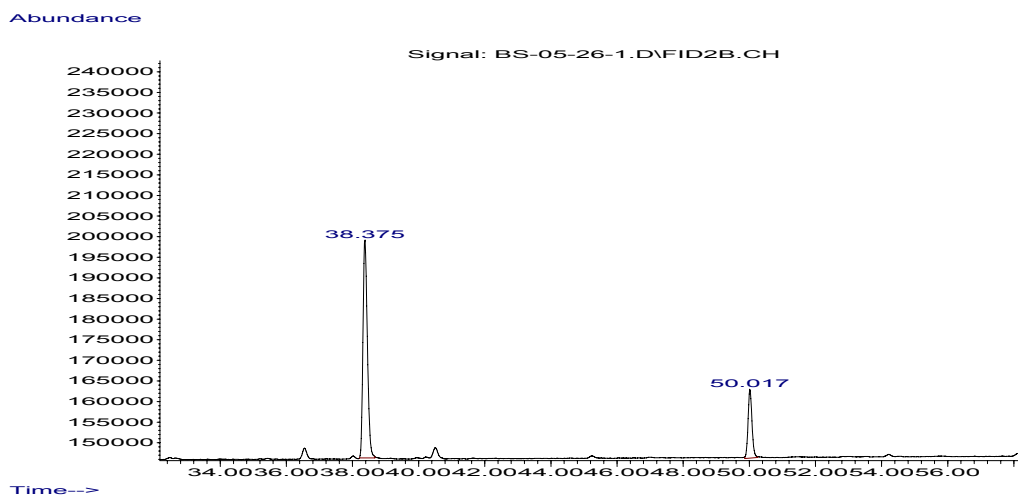
Abundance



peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	131.216	130.201	136.029	M	24099	28954831	98.91%	49.727%
2	141.796	140.610	147.323	M	19232	29273070	100.00%	50.273%

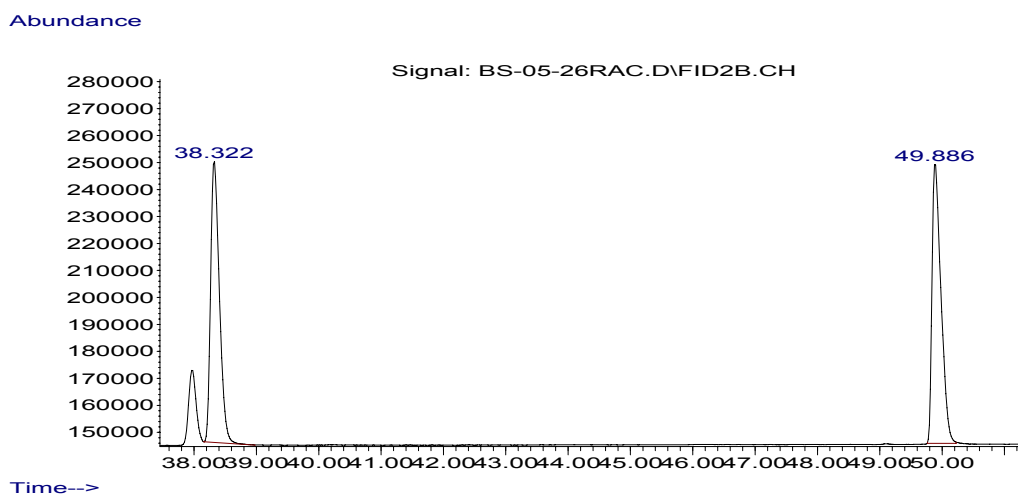


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 60 °C for 3 h
Catalyst: **8**, 56 % ee

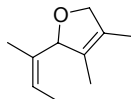


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	38.375	38.216	38.675	M	53024	4903762	100.00%	78.072%
2	50.017	49.866	50.256	M	16717	1377327	28.09%	21.928%

Racemic

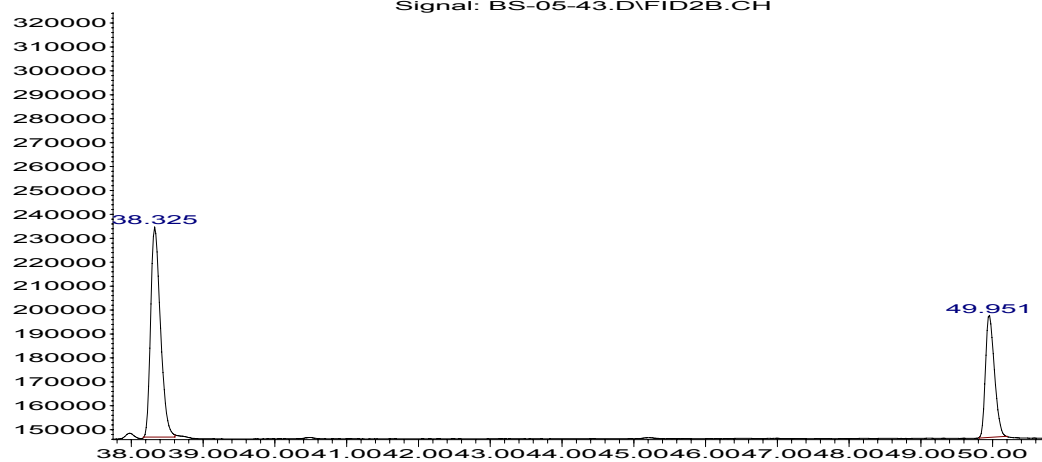


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	38.322	38.156	38.978	M	104578	10187259	98.69%	49.671%
2	49.886	49.765	50.224	M	104590	10322032	100.00%	50.329%



Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 60 °C for 3 h
Catalyst: **5**, 31 % ee

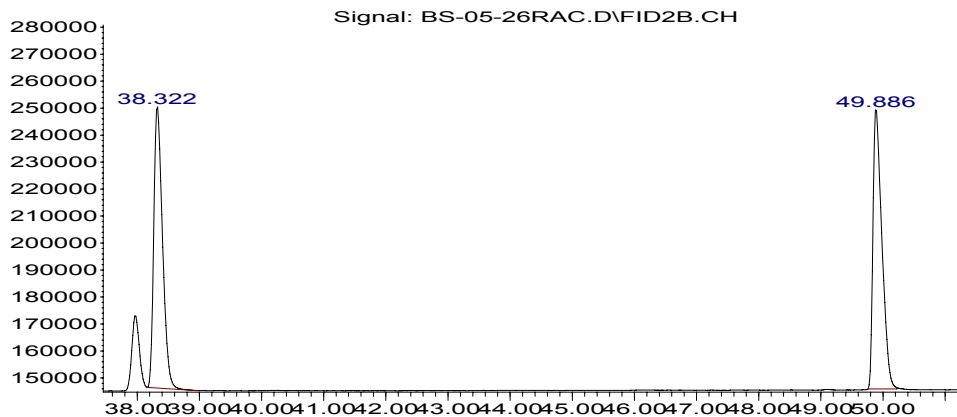
Abundance



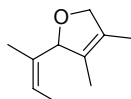
peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	38.325	38.166	38.607	M	87843	8312384	100.00%	65.326%
2	49.951	49.814	50.202	M	51251	4412105	53.08%	34.674%

Racemic

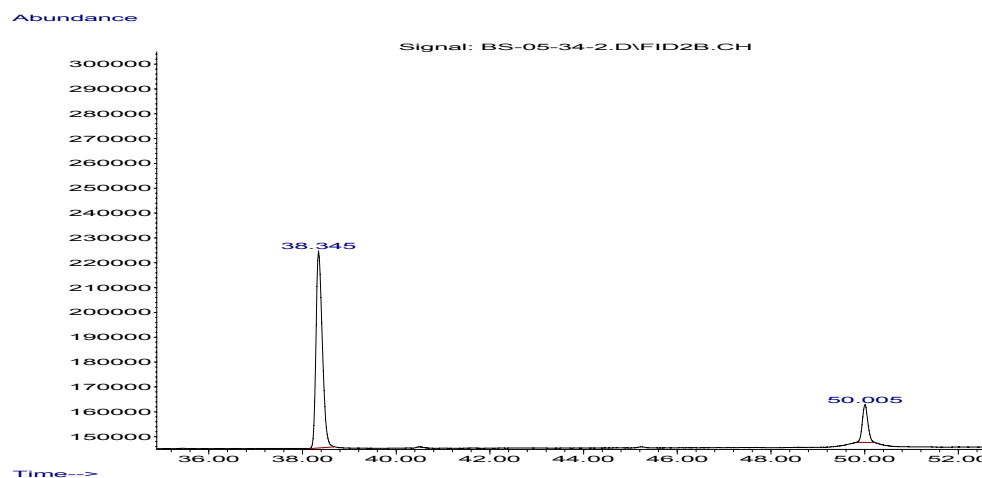
Abundance



peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	38.322	38.156	38.978	M	104578	10187259	98.69%	49.671%
2	49.886	49.765	50.224	M	104590	10322032	100.00%	50.329%

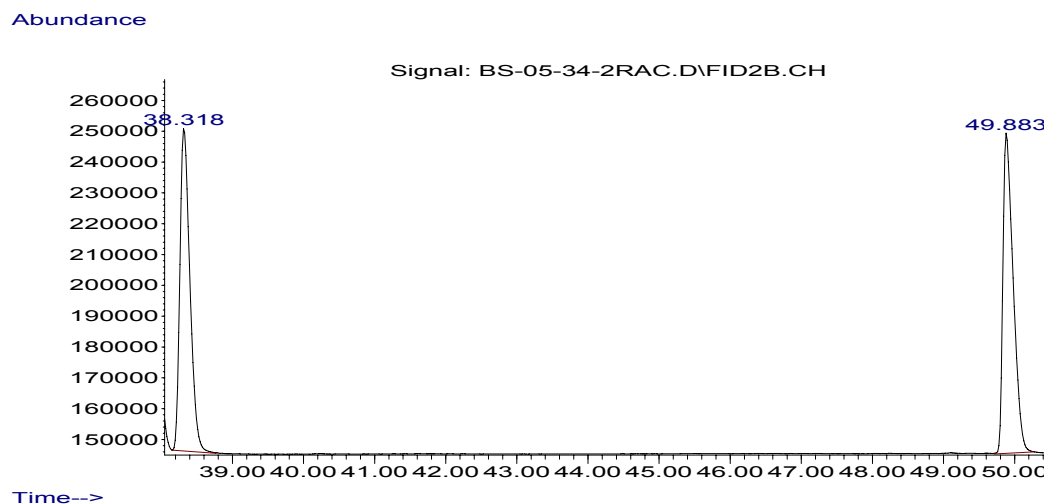


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 60 °C for 3 h
Catalyst: **9 anti**, 71 % ee

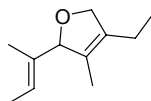


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	38.345	38.148	38.672	M	79325	7392059	100.00%	85.668%
2	50.005	49.823	50.198	M	15230	1236657	16.73%	14.332%

Racemic

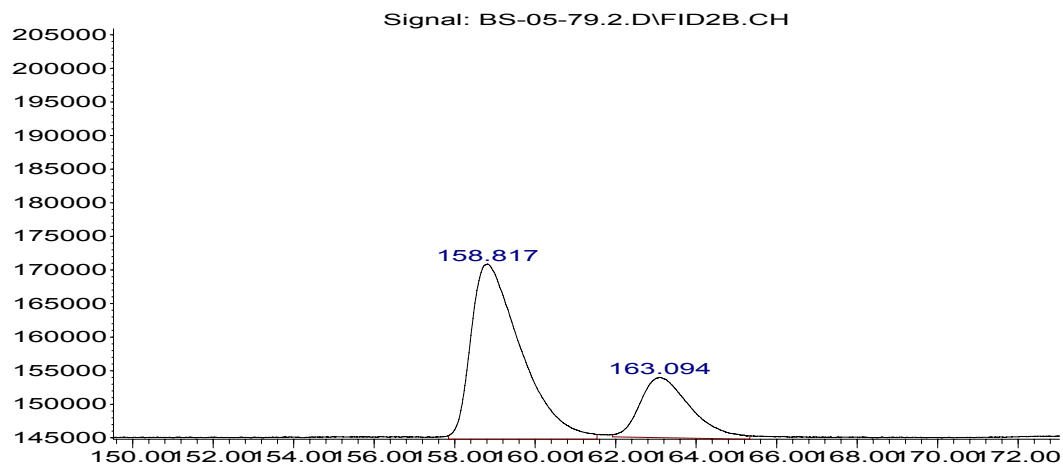


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	38.318	38.151	38.769	M	105051	10227287	98.25%	49.558%
2	49.883	49.718	50.274	M	104188	10409872	100.00%	50.442%



Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 40 °C for 1 h, 50 °C for 2 h, 5 °C/min between steps
Catalyst: **9anti**, 49 % ee

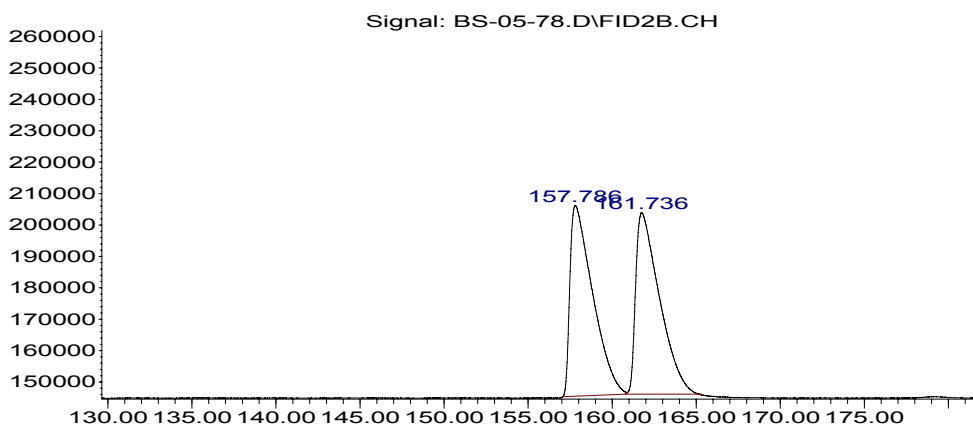
Abundance



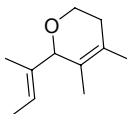
Peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	158.817	157.847	161.535	M	26068	22533078	100.00%	74.248%
2	163.094	161.924	165.331	M	8979	7815466	34.68%	25.752%

Racemic

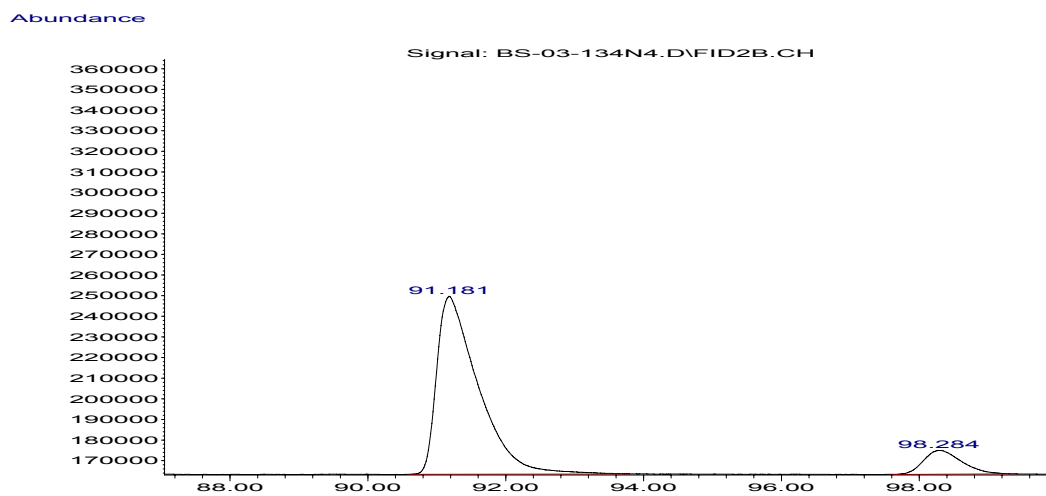
Abundance



peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	157.786	157.024	160.791	M	60768	57015867	100.00%	50.033%
2	161.736	160.869	165.300	M	57830	56940482	99.87%	49.967%

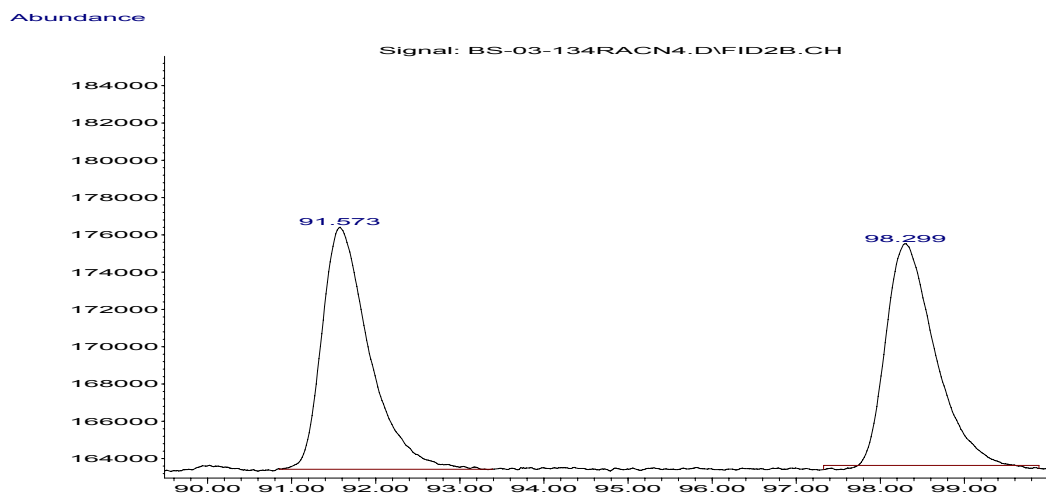


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 50 °C for 1 h then 60 °C for 1 h, 5 °C/min between steps
Catalyst: **9anti**, 78 % ee

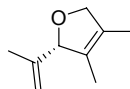


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	91.181	90.605	93.777	M	86296	36138686	100.00%	89.039%
2	98.284	97.609	99.389	M	11571	4448675	12.31%	10.961%

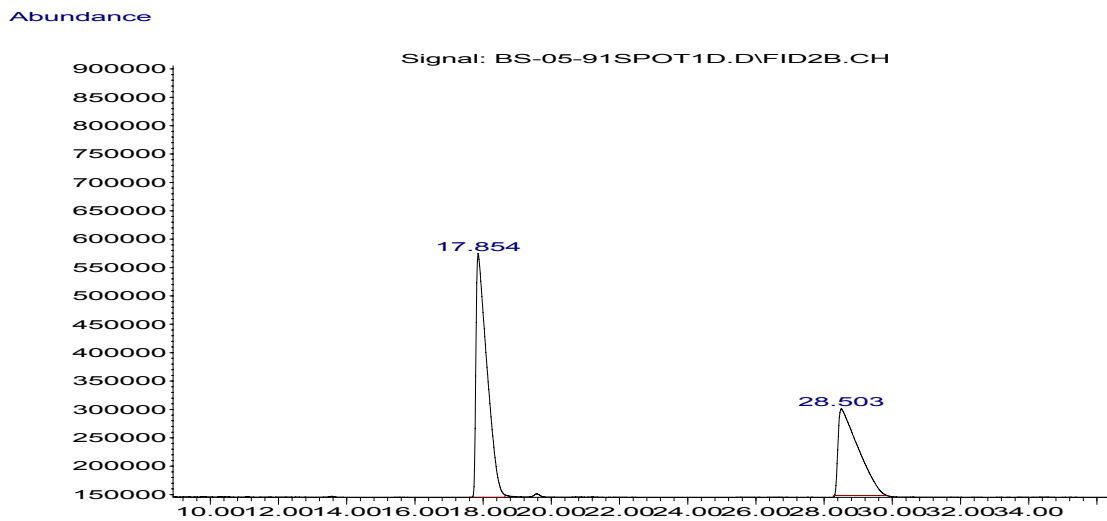
Racemic



peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	91.573	90.855	93.389	M	12980	5070734	100.00%	51.298%
2	98.299	97.326	99.887	M	11886	4814175	94.94%	48.702%

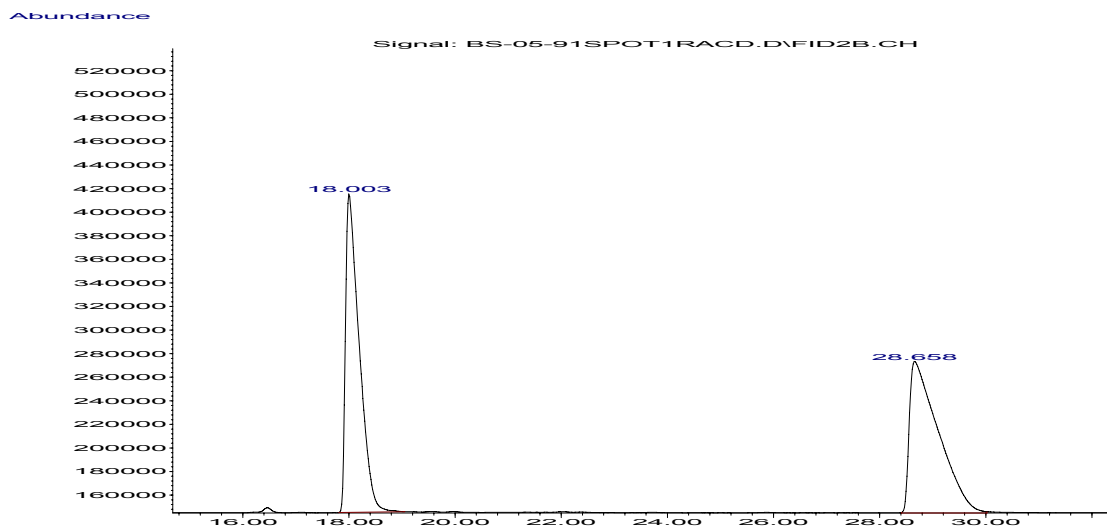


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 60 °C for 1 h
Ethenolysis; Catalyst: **5**, 21 % ee

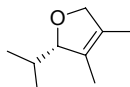


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	17.854	17.707	18.640	M	430962	96082259	100.00%	60.700%
2	28.503	28.289	29.819	M	152516	62207018	64.74%	39.300%

Racemic

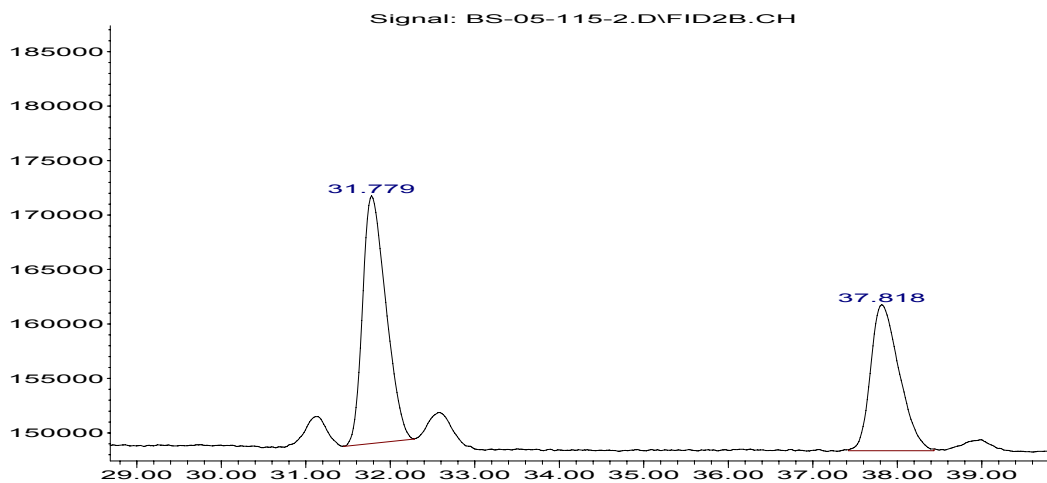


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	18.003	17.815	19.038	M	270583	48387480	99.39%	49.847%
2	28.658	28.407	30.024	M	128665	48684633	100.00%	50.153%



Chiraldex BDM, 1 mL/min, 50 °C for 1 h
Hydrogenation; Catalyst: **5**, 16 % ee

Abundance

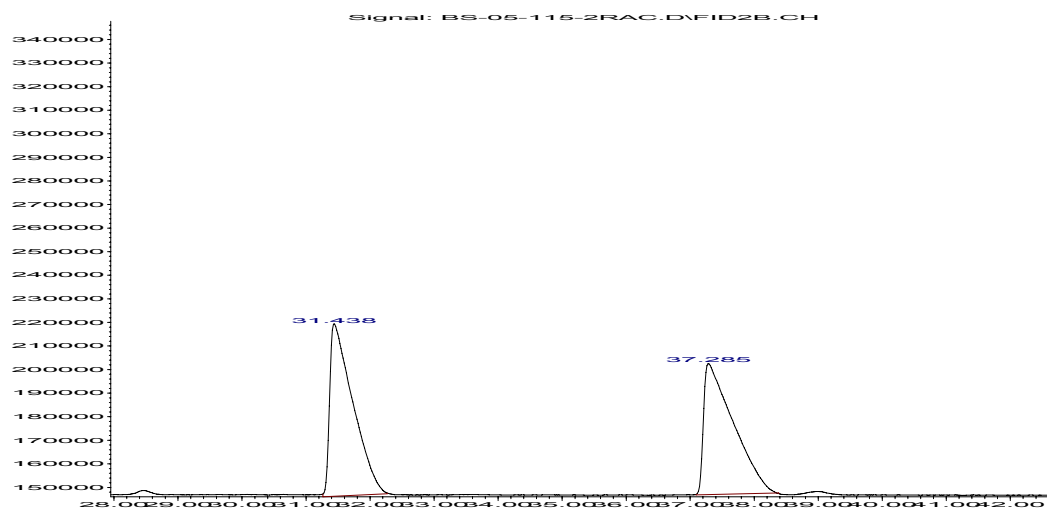


Time-->

peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	31.779	31.464	32.305	M	22773	4388341	100.00%	58.225%
2	37.818	37.423	38.434	M	13402	3148518	71.75%	41.775%

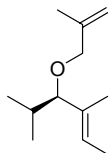
Racemic

Abundance



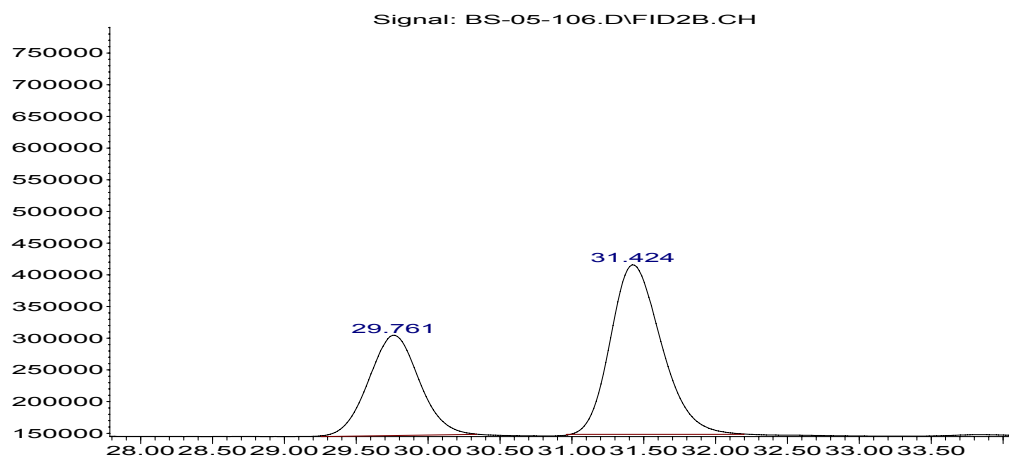
Time-->

peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	31.438	31.263	32.267	M	73151	18371774	100.00%	50.646%
2	37.285	37.094	38.383	M	55563	17902826	97.45%	49.354%



Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 50 °C for 1 h
(Obtained via Sharpless Epoxidation) 26 % ee

Abundance

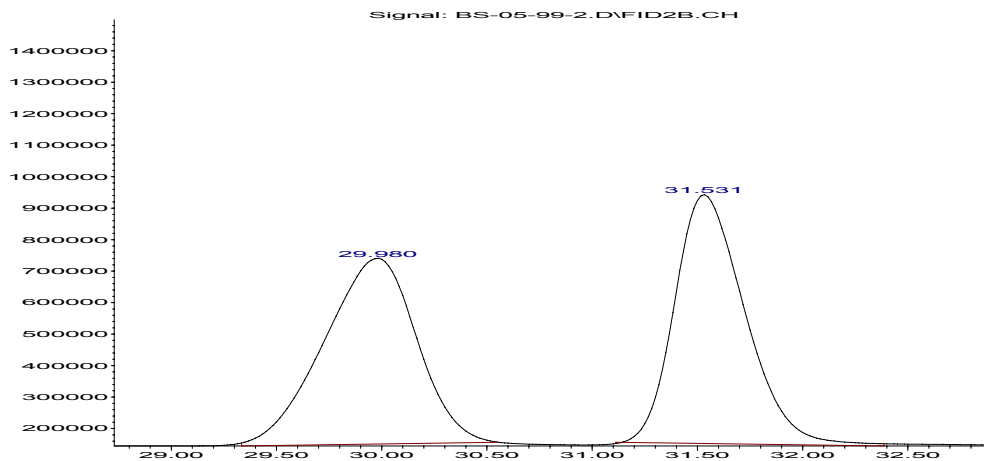


Time-->

Peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	29.761	29.258	30.336	M	158493	38928399	58.88%	37.060%
2	31.424	30.964	32.197	M	267722	66112471	100.00%	62.940%

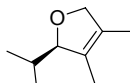
Racemic

Abundance

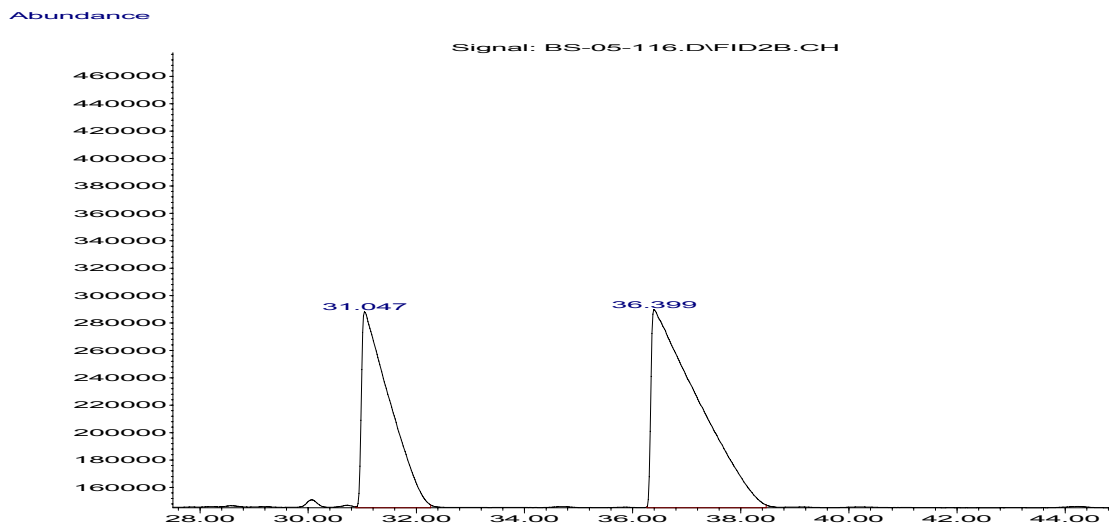


Time-->

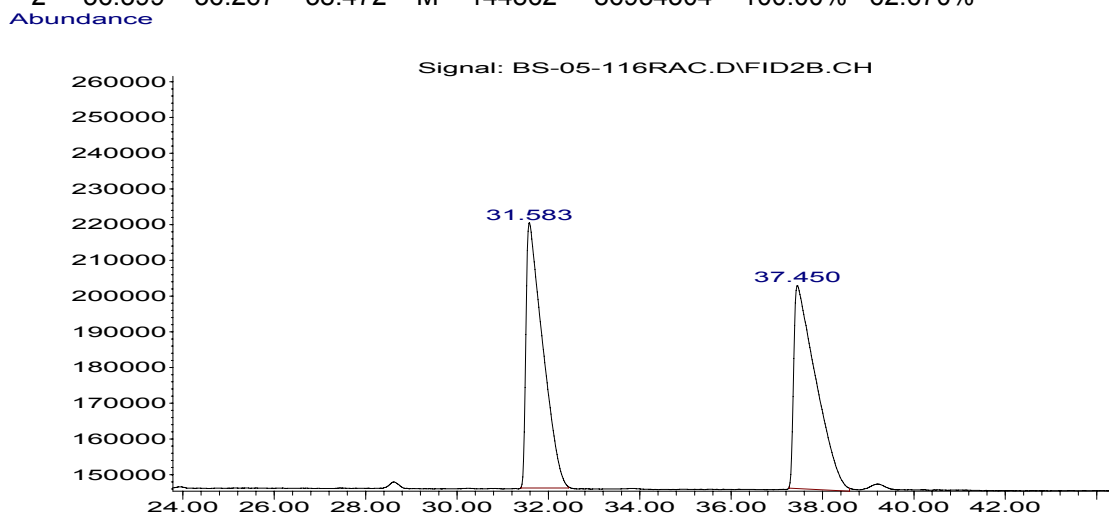
peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	29.980	29.334	30.552	M	589774	181351337	98.77%	49.690%
2	31.531	31.112	32.387	M	790343	183613709	100.00%	50.310%



Chiraldex BDM, 1 mL/min, 50 °C for 1 h
(Obtained via Sharpless Epoxidation) 25 % ee

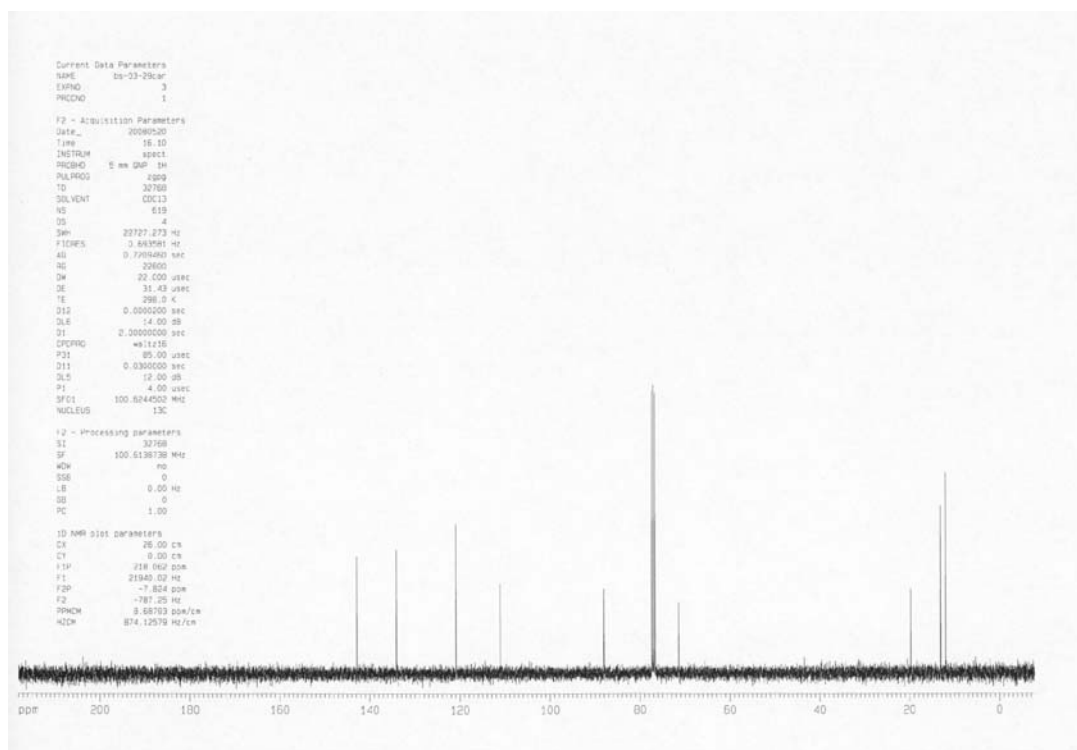
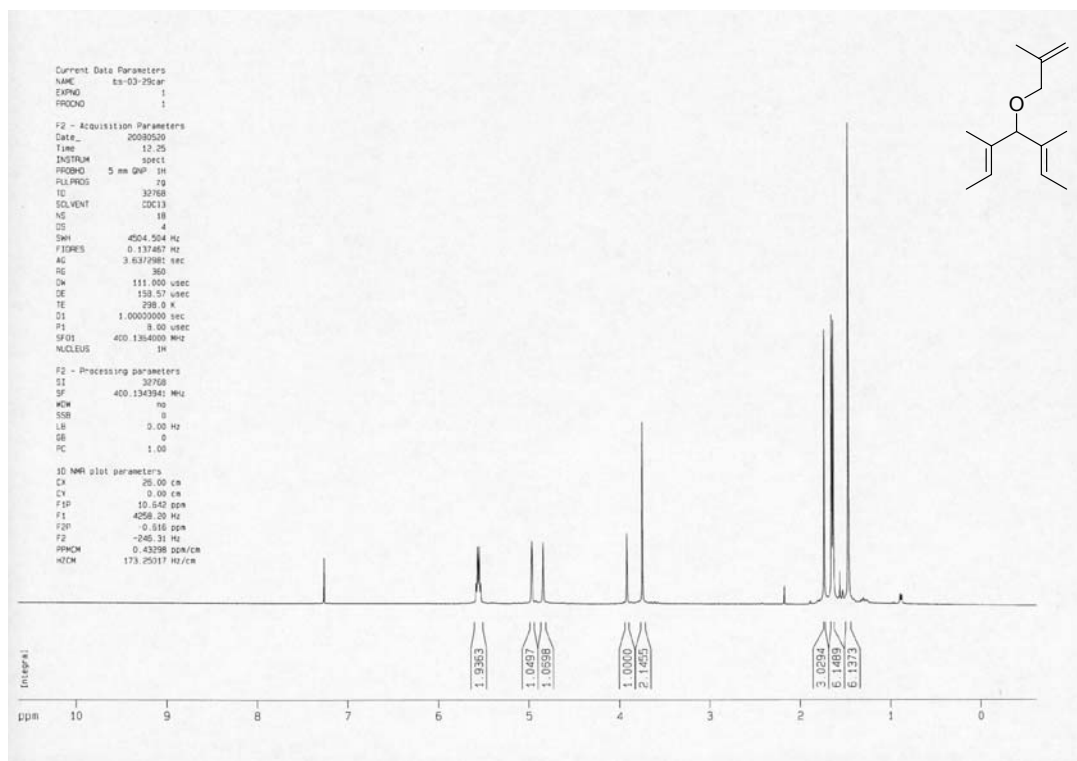


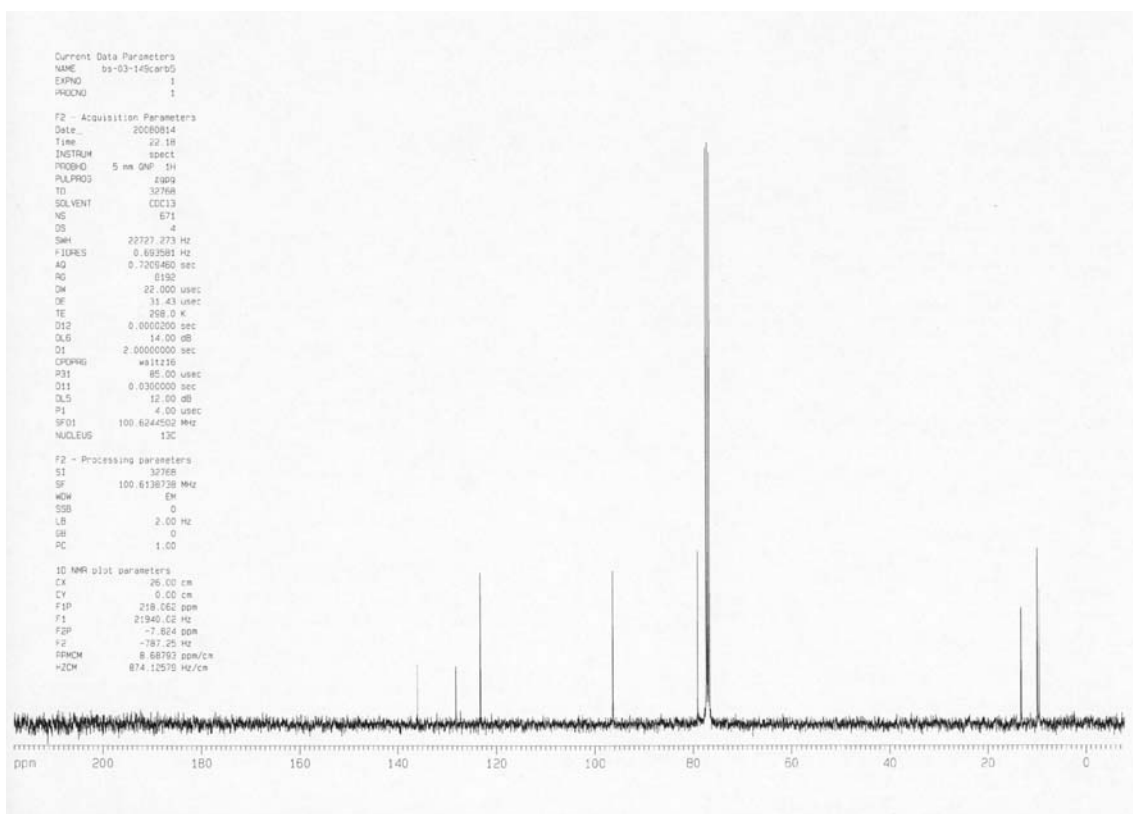
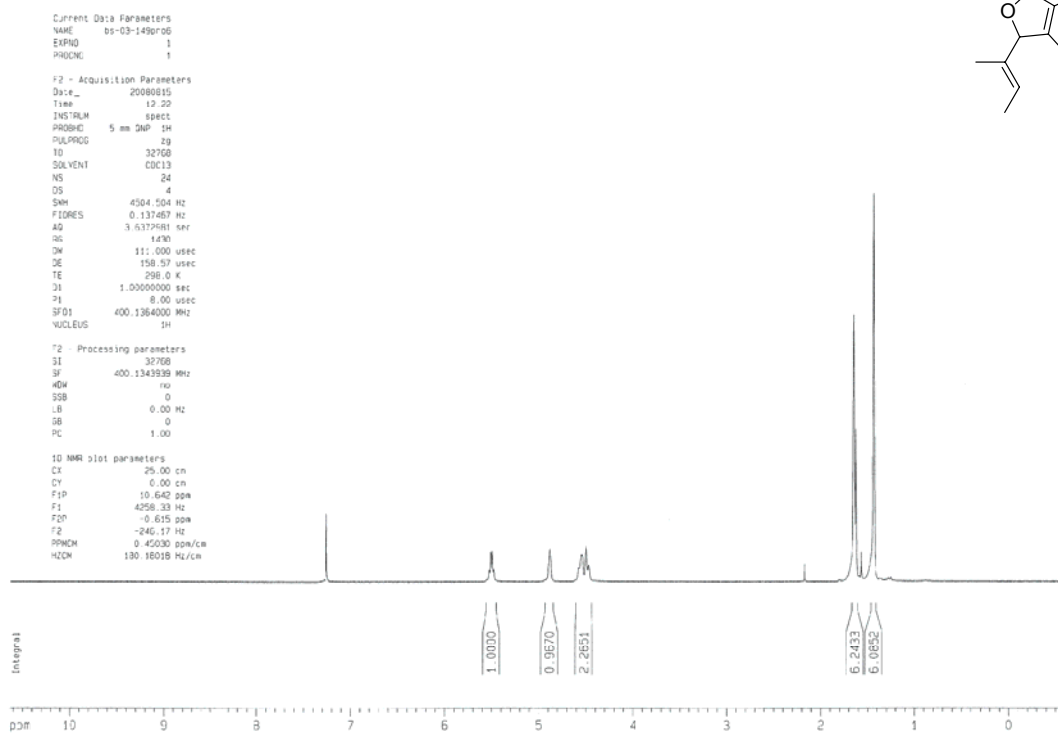
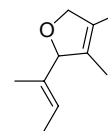
peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	31.047	30.882	32.265	M	143216	51796257	59.57%	37.330%
2	36.399	36.267	38.472	M	144862	86954304	100.00%	62.670%

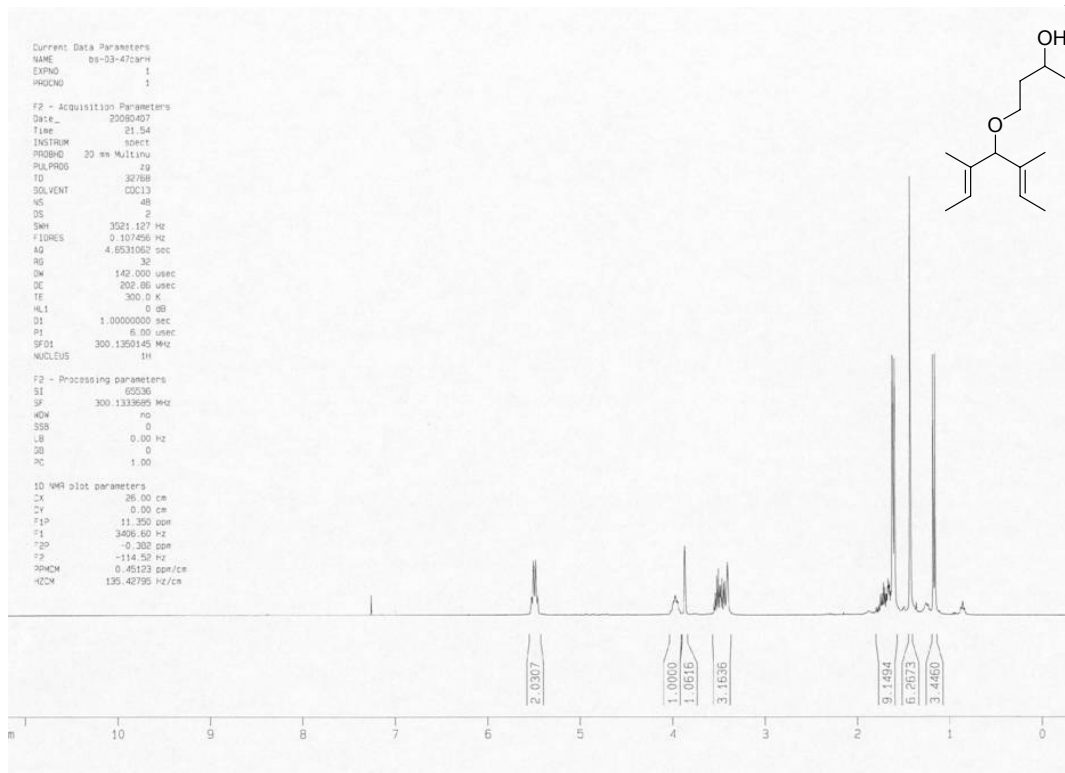


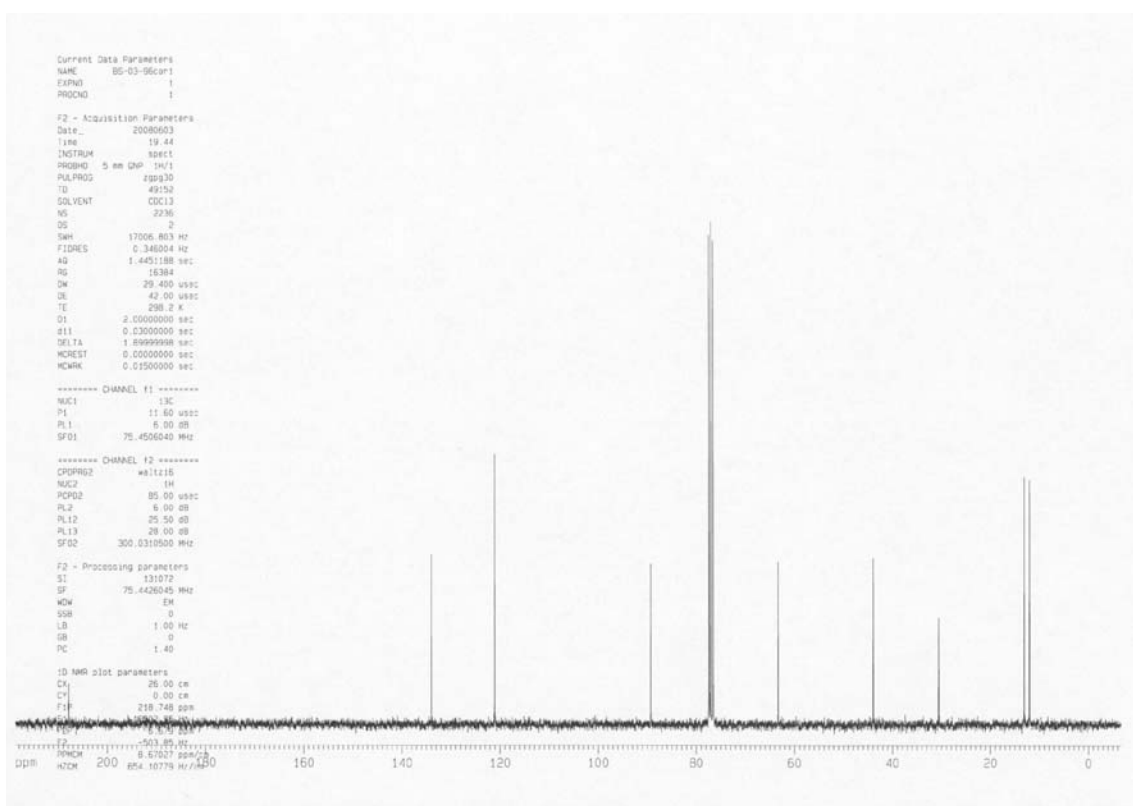
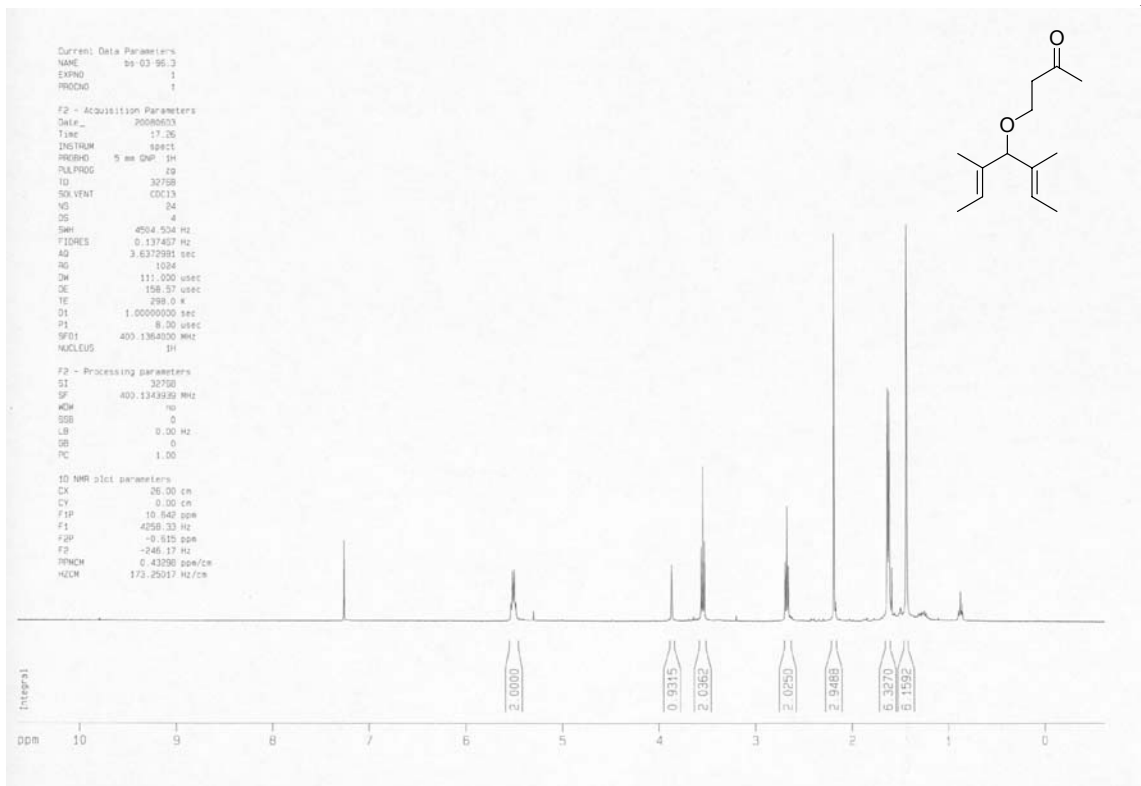
Peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	31.583	31.401	32.439	M	74356	18981863	99.13%	49.781%
2	37.450	37.270	38.592	M	56889	19149159	100.00%	50.219%

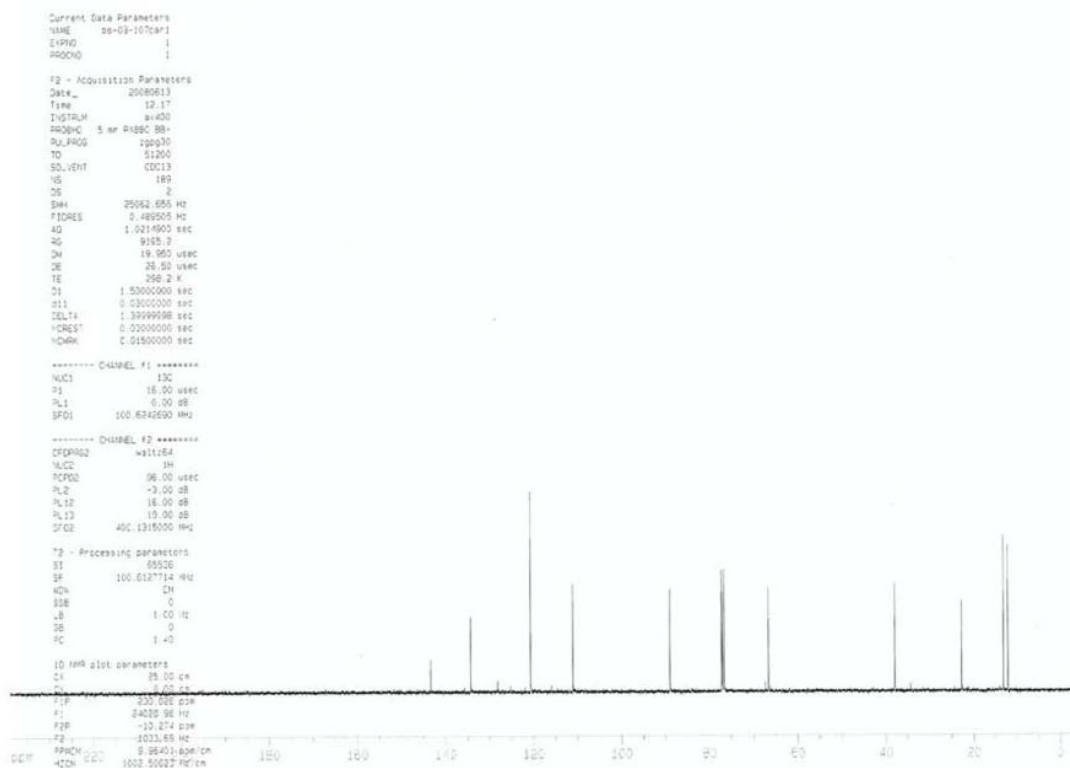
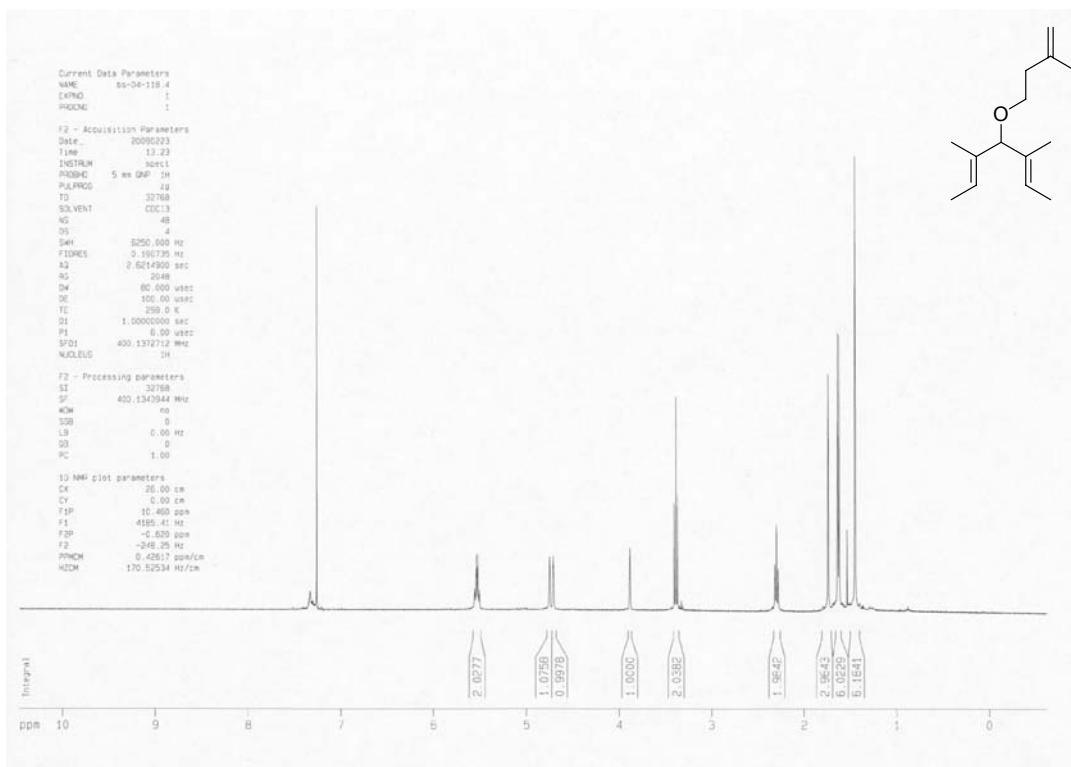
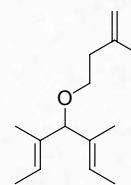
NMR DATA FOR ALL NEW COMPOUNDS

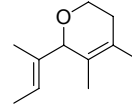










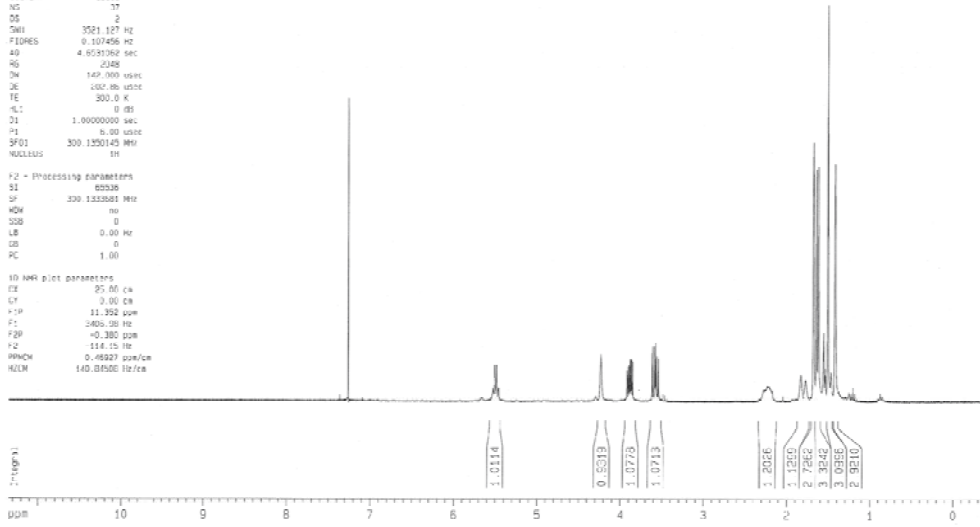


Current Data Parameters
 NAME 05-05-100.3
 EXPIRO 1
 PRQCHO 1

F2 - Acquisition Parameters
 DATE_ 20090724
 TIME 15.30
 INSTRUM 500CL
 PRQBRD 20 mm Multino
 PULPROG zgpg30
 IQ 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 2
 DS 2
 SWH 3521.127 Hz
 FIDRES 0.107456 Hz
 AQ 4.653306 sec
 RG 4248
 DW 149.000 usec
 DE 100.00 usec
 TE 300.2 K
 FL 0 dB
 D1 1.0000000 sec
 P1 0.00 usec
 SFO1 300.1350145 MHz
 NUC1 1H

F2 - Processing parameters
 SI 65338
 SF 300.1350145 MHz
 RG 4248
 DS 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 EX 25.00 cm
 ET 0.00 cm
 F1P 11.392 ppm
 F1 3400.00 Hz
 F2P -0.380 ppm
 F2 114.15 Hz
 SFO1 0.48222 ppm/cm
 KUCM 140.03500 Hz/cm



Current Data Parameters
 NAME 05-05-100
 EXPIRO 2
 PRQCHO 1

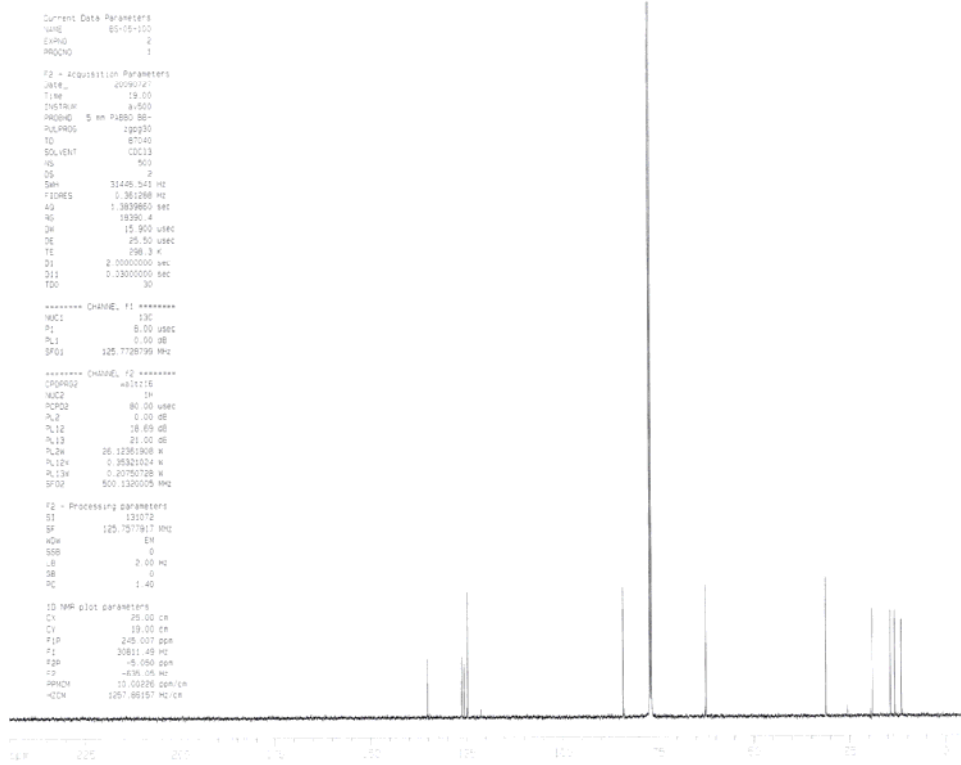
F2 - Acquisition Parameters
 DATE_ 20090724
 TIME 15.30
 INSTRUM 500CL
 PRQBRD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 IQ 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 2
 DS 2
 SWH 3140.343 Hz
 FIDRES 0.361288 Hz
 AQ 1.3839860 sec
 RG 18280.4
 DW 15.900 usec
 DE 25.50 usec
 TE 300.2 K
 FL 0.00 usec
 D1 2.0000000 sec
 P1 0.3300000 sec
 SFO1 125.7708199 MHz

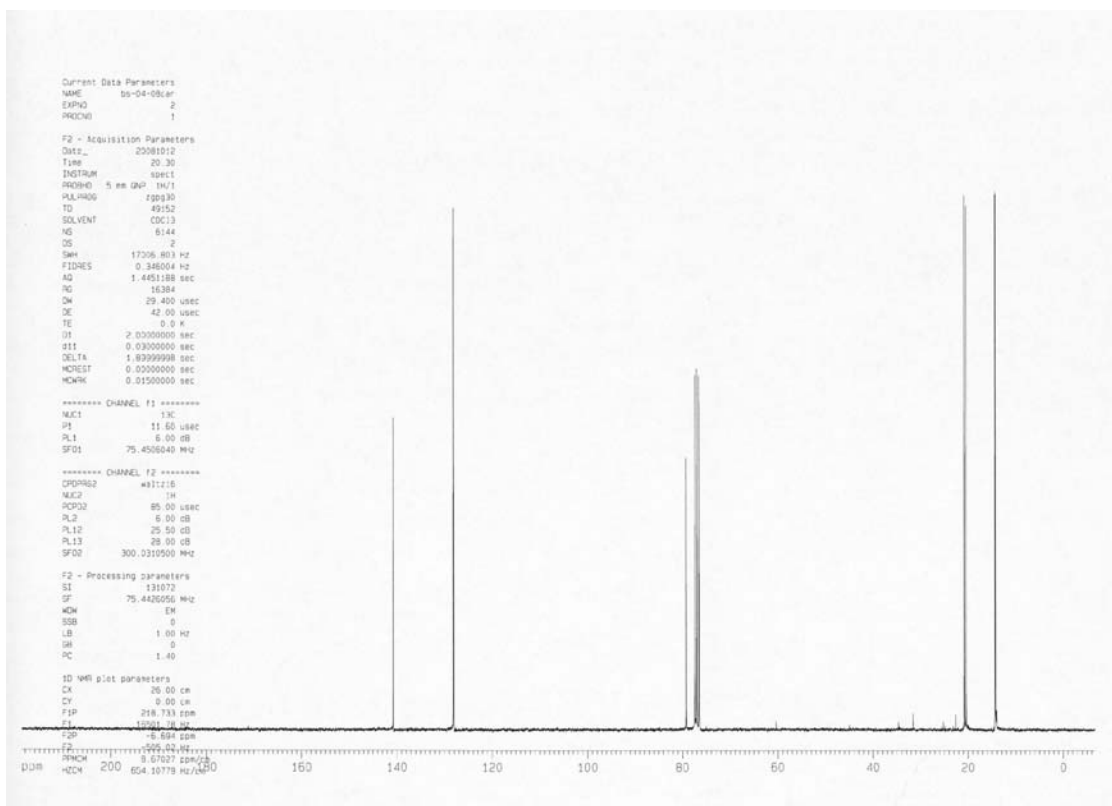
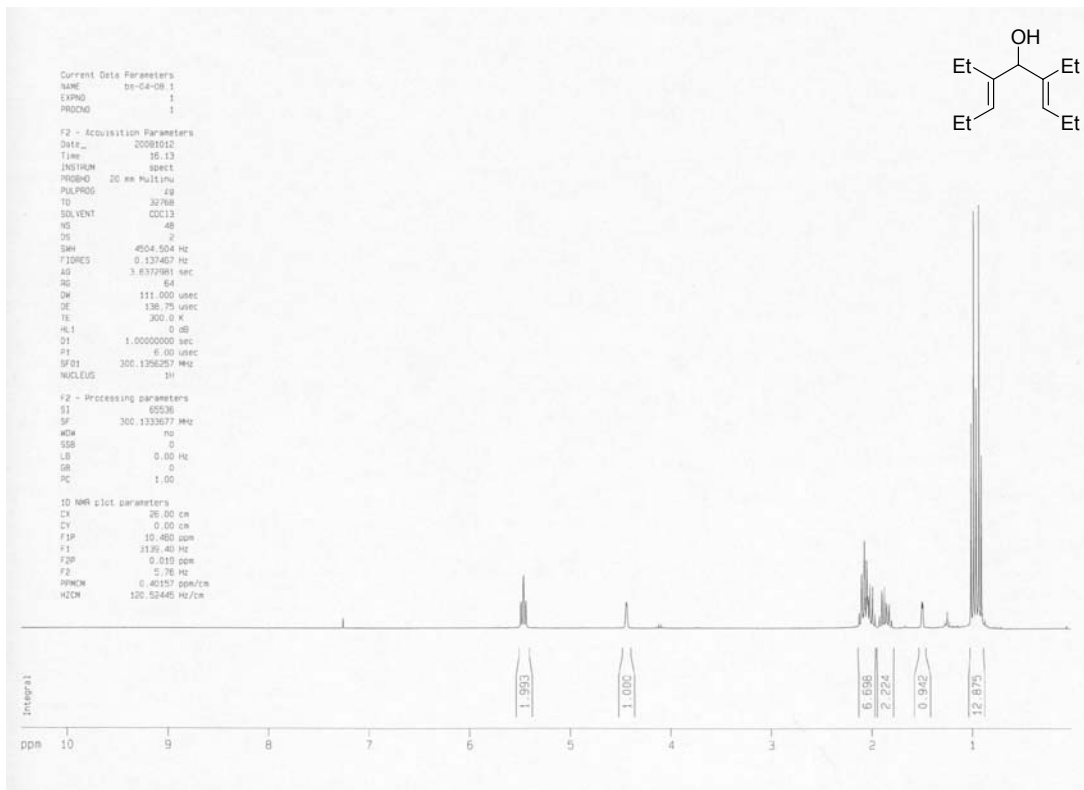
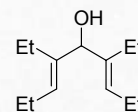
***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 13C
 P1 8.00 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 125.7708199 MHz

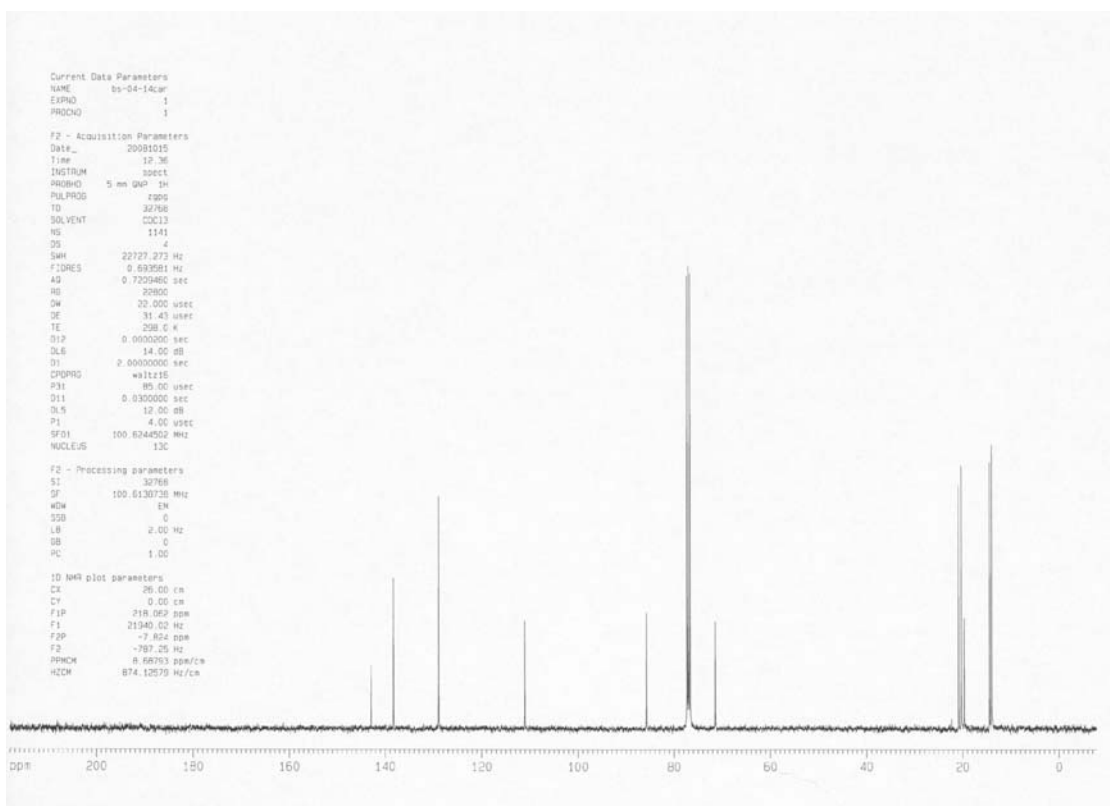
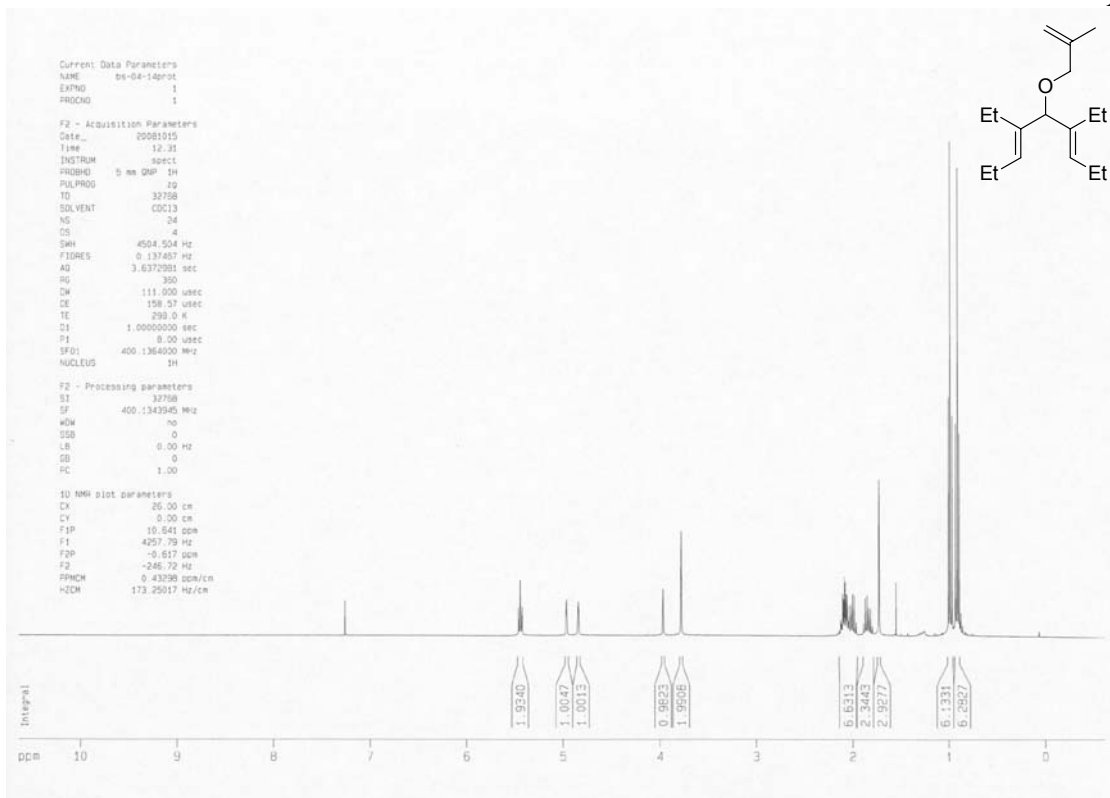
***** CHANNEL f2 *****
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 P1P2 80.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL12 18.69 dB
 PL13 21.00 dB
 PL2W 26.12361908 W
 PL12W 0.25321024 W
 PL13W 0.20750728 W
 SFO2 500.1326005 MHz

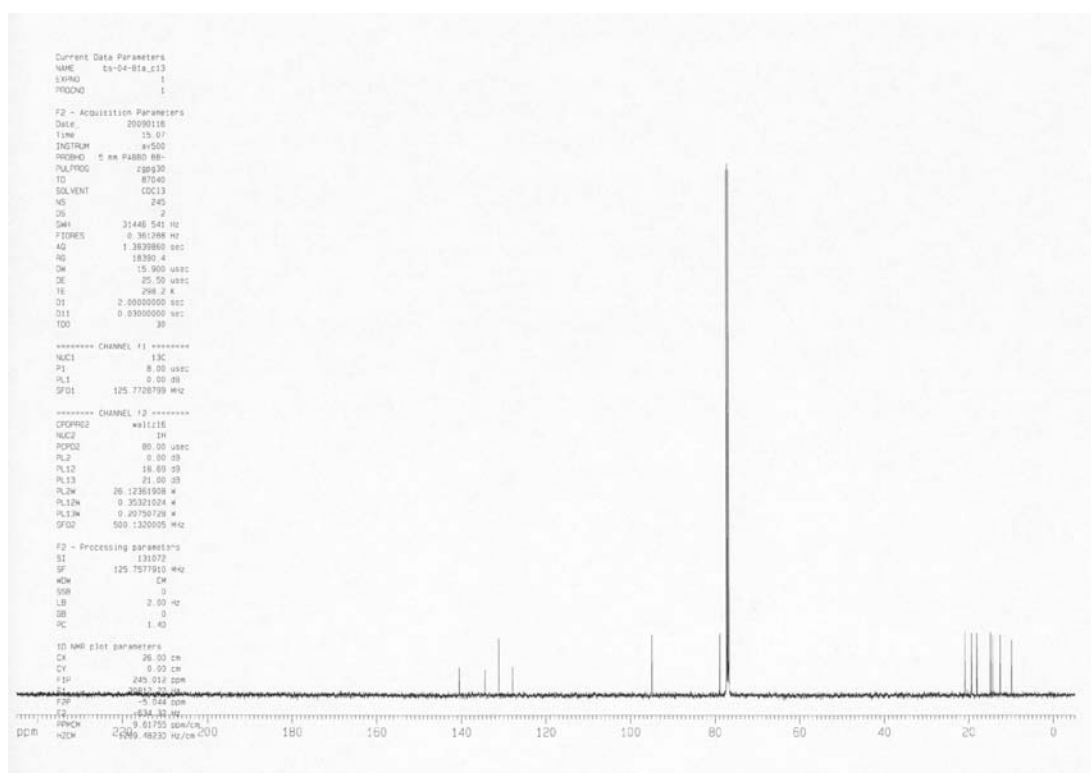
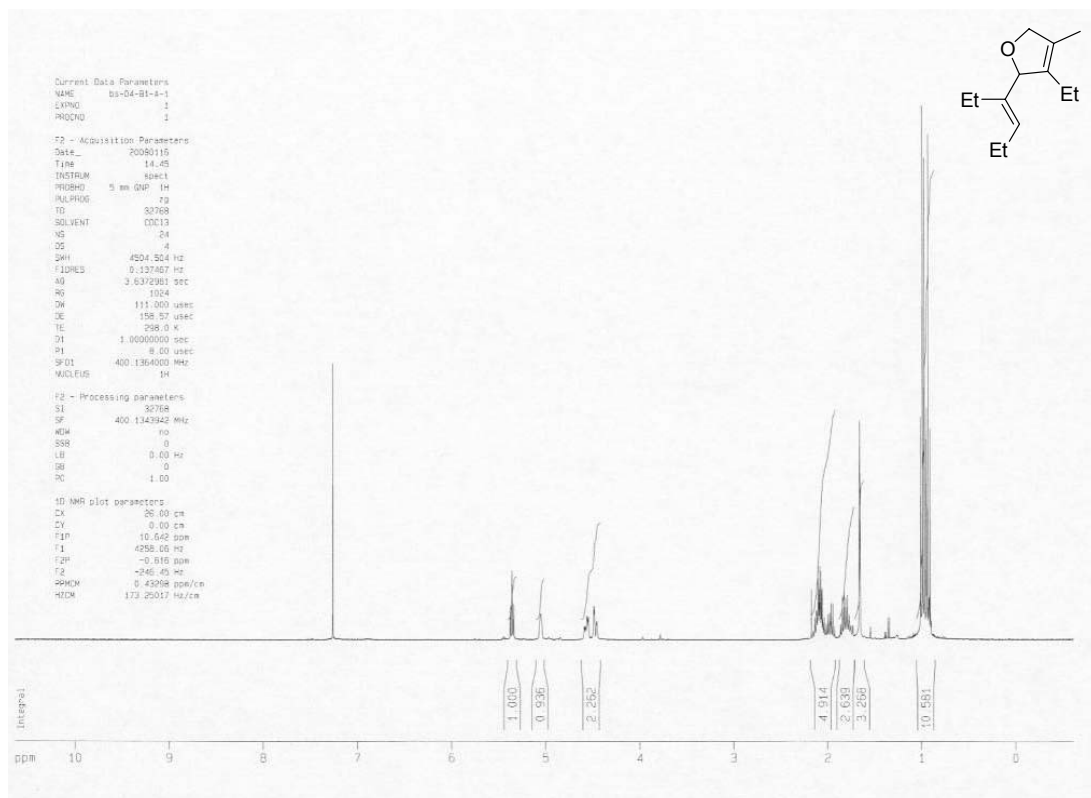
F2 - Processing parameters
 SI 131072
 SF 125.7708197 MHz
 RG 18280.4
 DS 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 LB 2.00 Hz
 SB 0
 PC 1.40

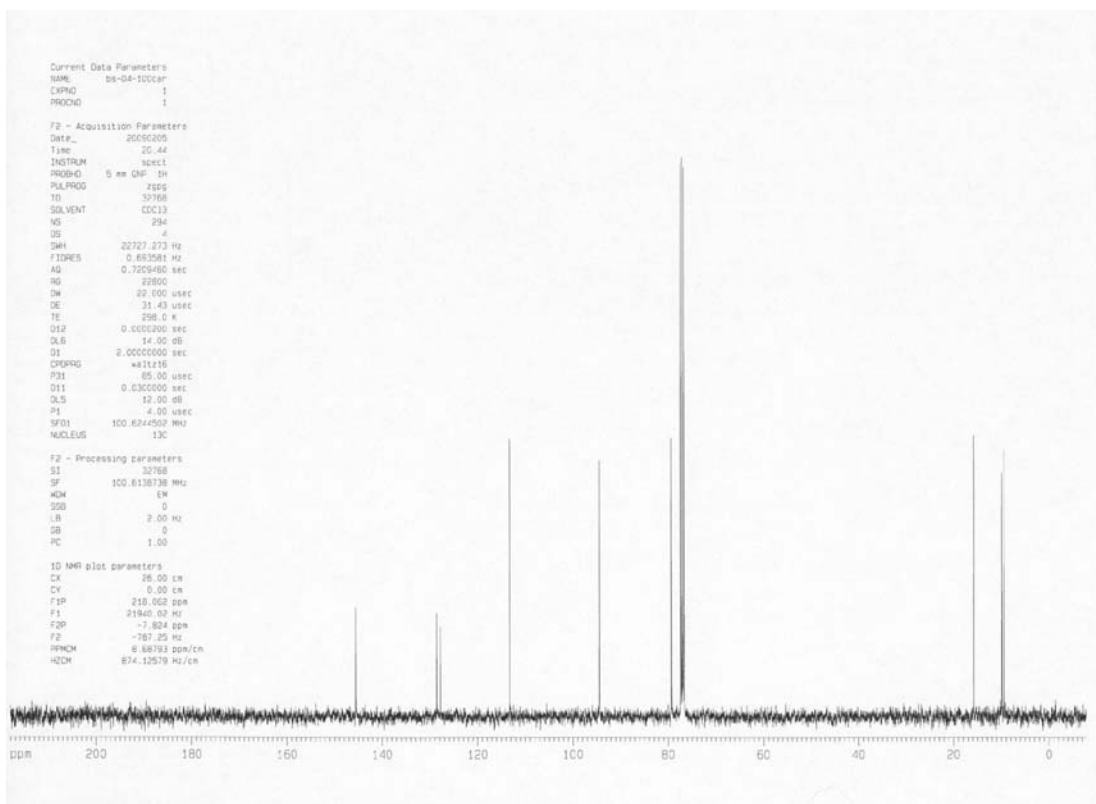
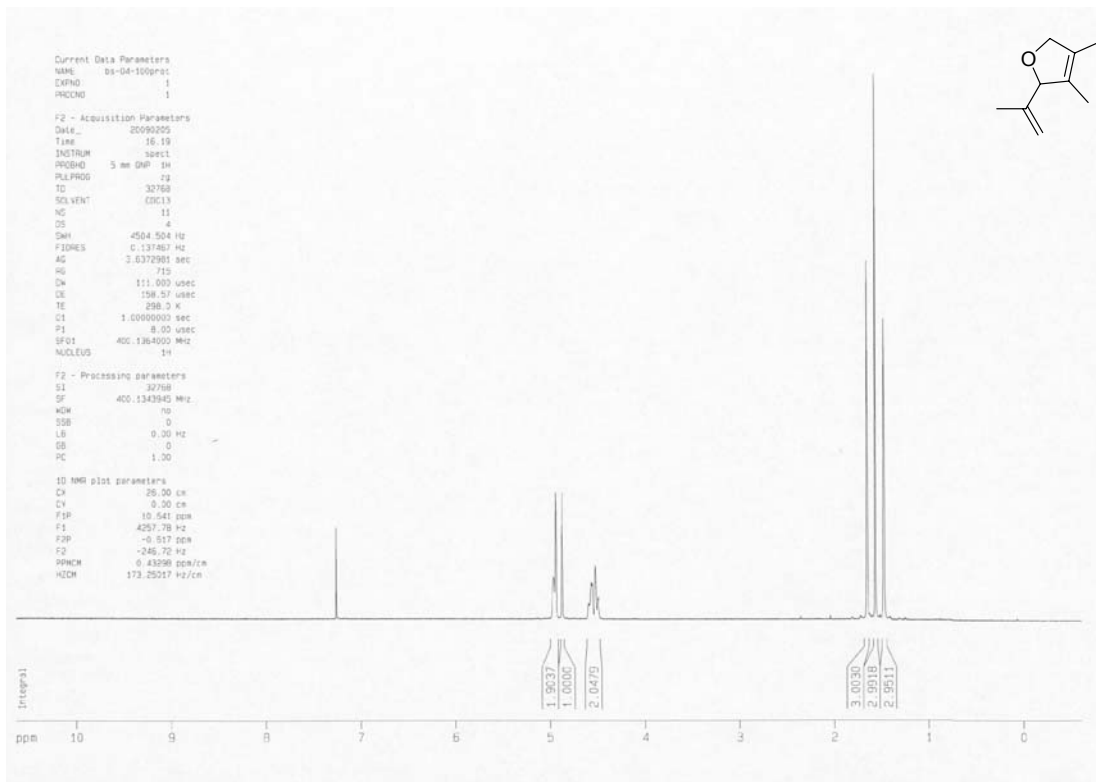
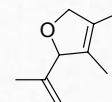
1D NMR plot parameters
 CV 25.00 cm
 CY 19.00 cm
 F1P 245.037 ppm
 F1 30811.49 Hz
 F2P -6.590 ppm
 F2 -636.04 Hz
 SFO1 10.00220 ppm/cm
 KUCM 125.66197 Hz/cm

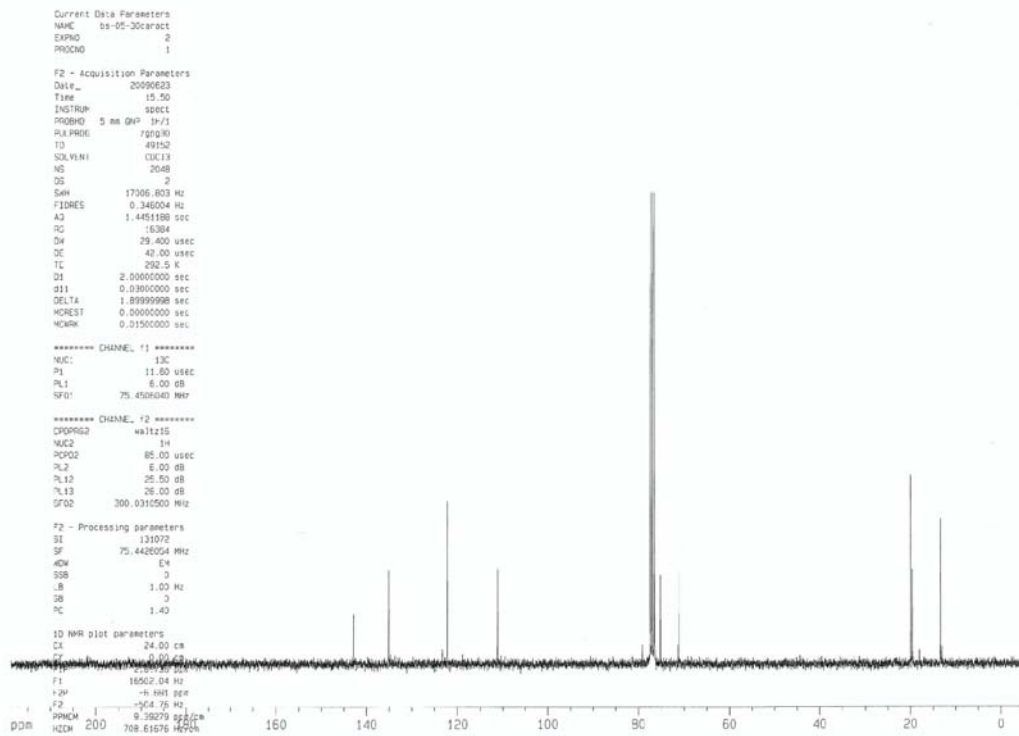
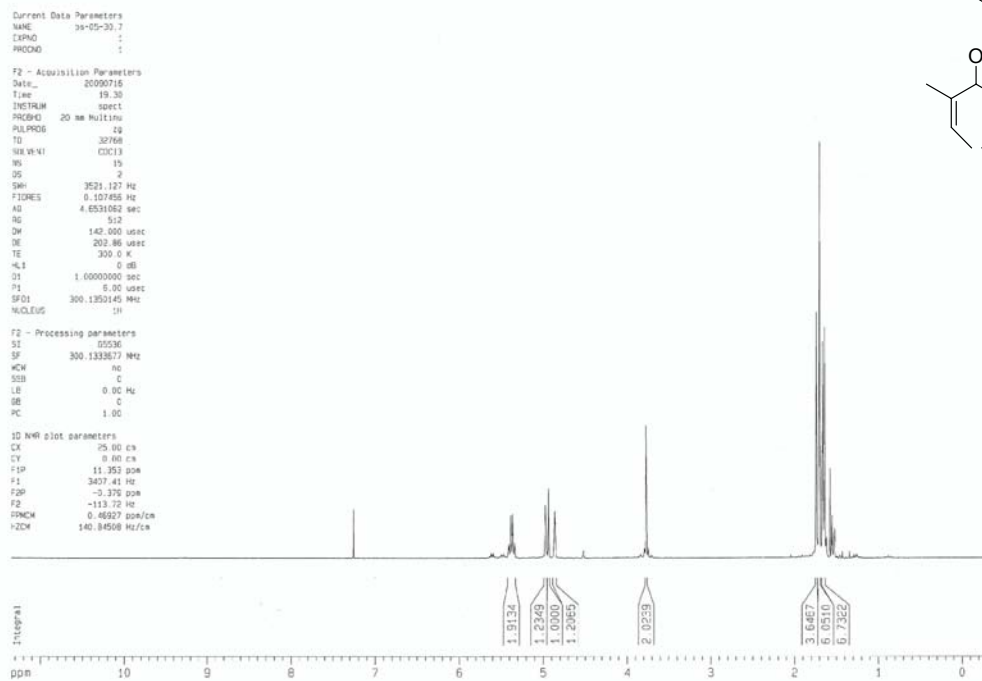
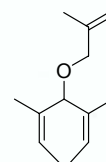


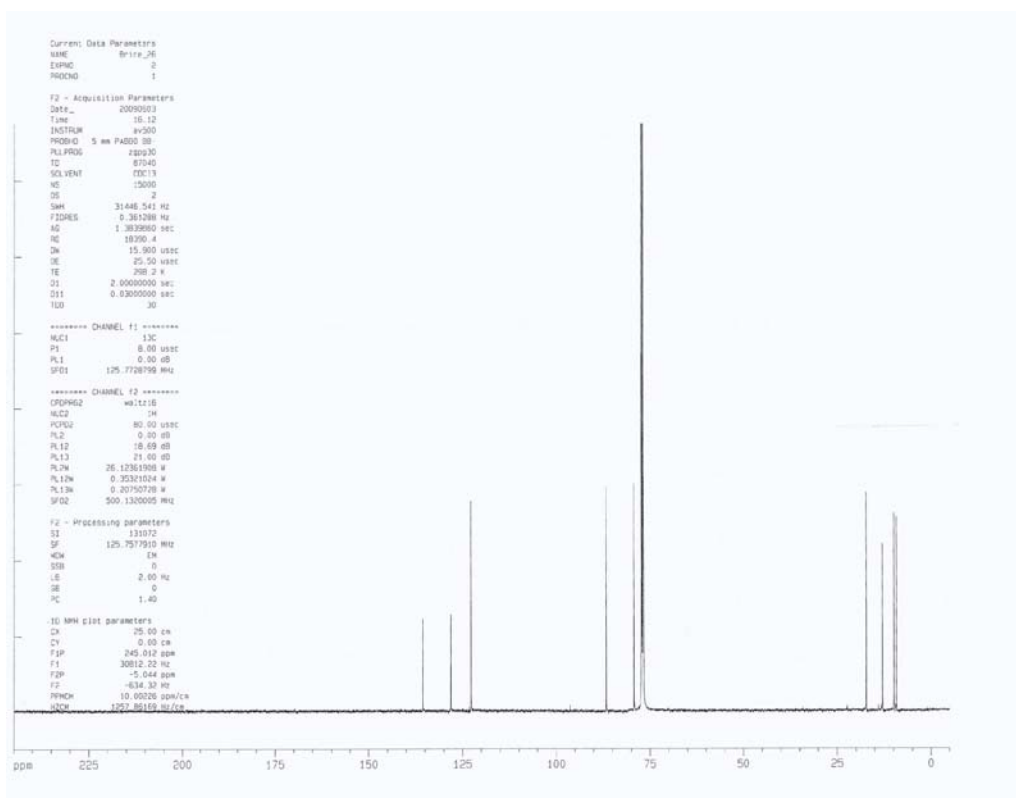
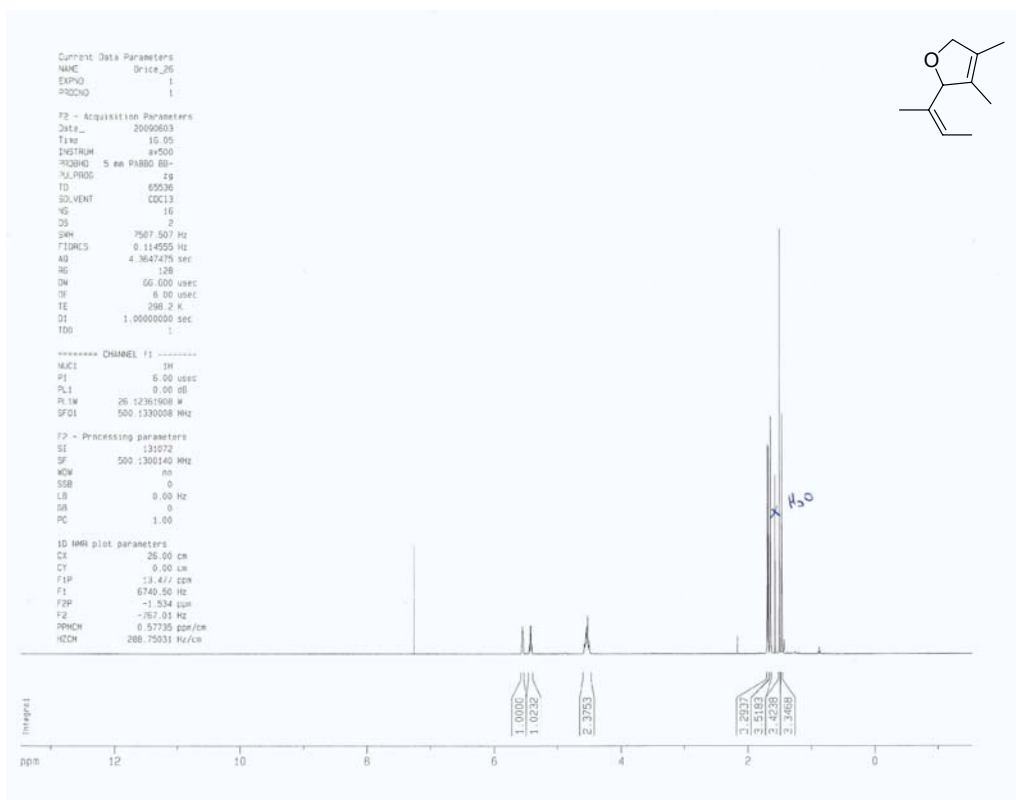
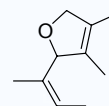


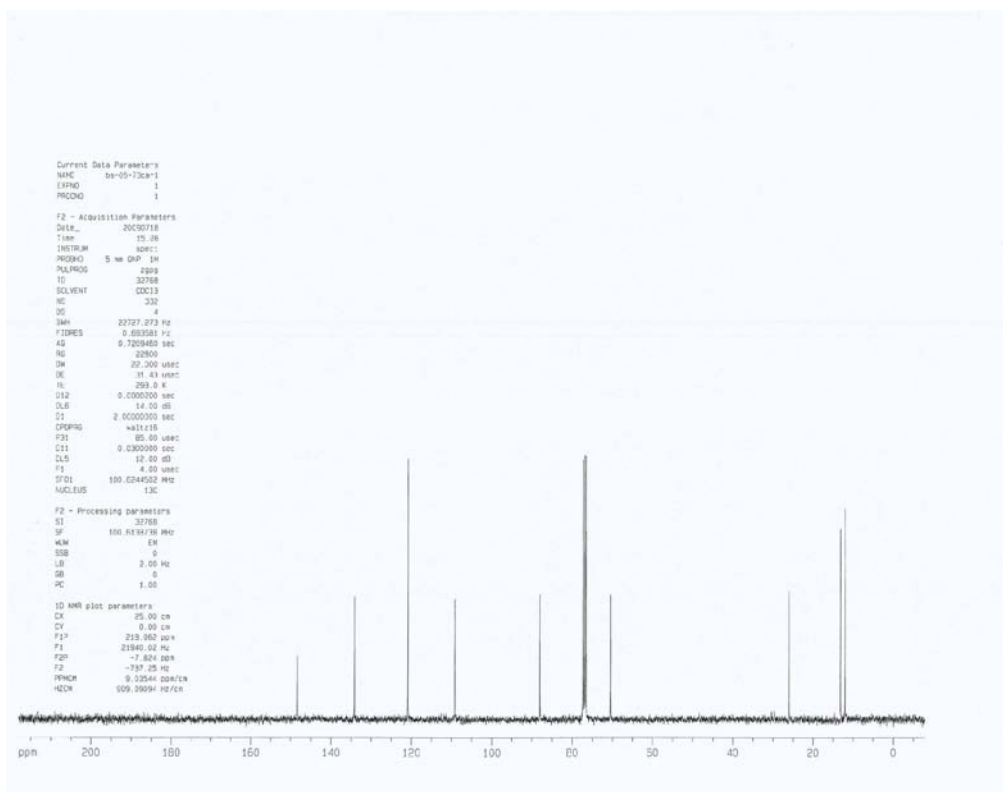
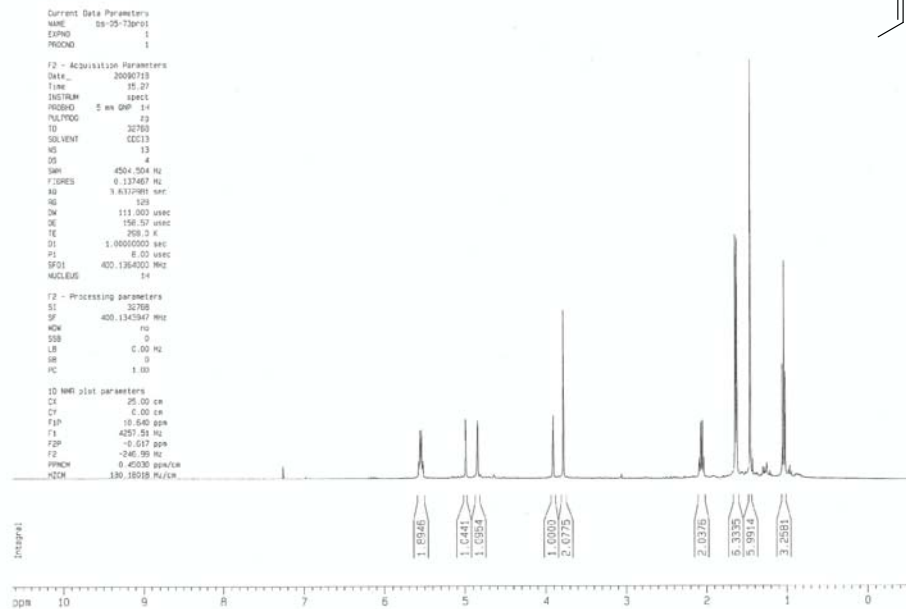
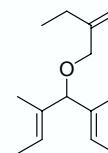


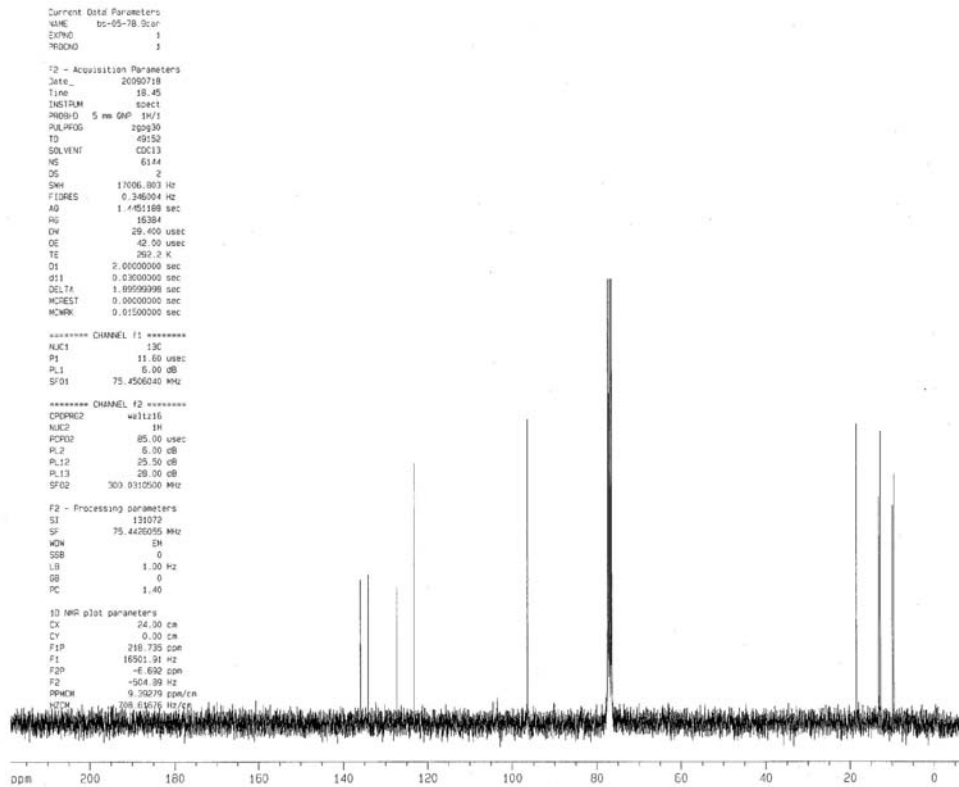
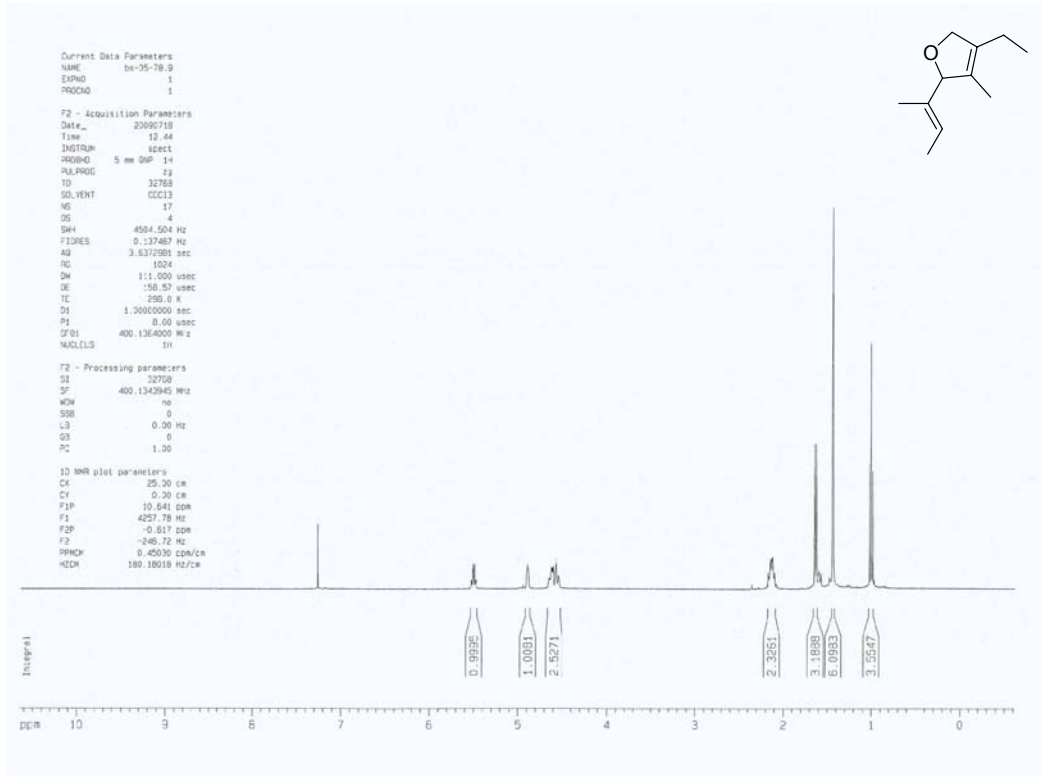


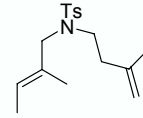












```

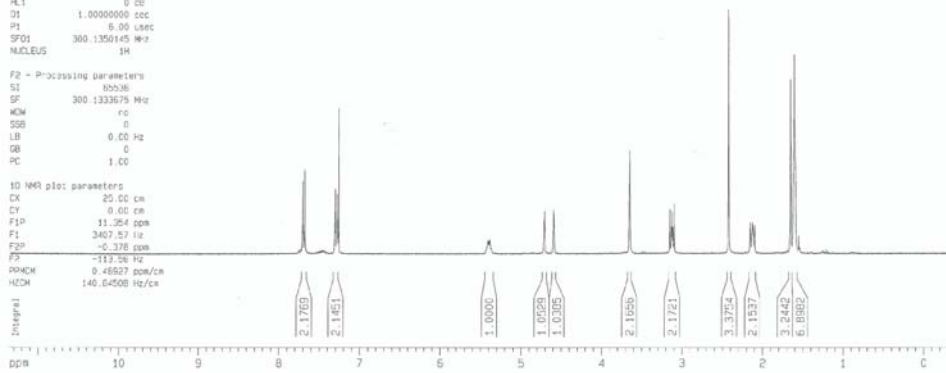
Current Data Parameters
NAME      bs-04-145.1
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20090312
Time     7.56
INSTRUM  spect
PROBHD   20 mm Multinu
PULPROG  zg
TD        32768
SOLVENT  CDCl3
NS        31
DS        2
SWH       3521.127 Hz
FIDRES   0.167456 Hz
AQ        4.5531062 sec
RG        512
DW        142.000 usec
DE        292.86 usec
TE        300.0 K
HL1       0 dB
DI        1.0000000 sec
PI        6.00 usec
SFO1     300.1350145 MHz
NUCLEUS  1H

F2 - Processing parameters
SI        65536
SF        300.1330199 MHz
WDW       rc
SSB       0
LB        0.60 Hz
GB        0
PC        1.00

1D 1H NMR plot parameters
CX        25.00 cm
CY        0.00 cm
F1P       11.254 ppm
F1        3407.57 Hz
F2P       -5.378 ppm
F2        -157.25 Hz
PQ4QM     0.48927 ppm/cm
H2CH      140.64508 Hz/cm

Integral
  
```



```

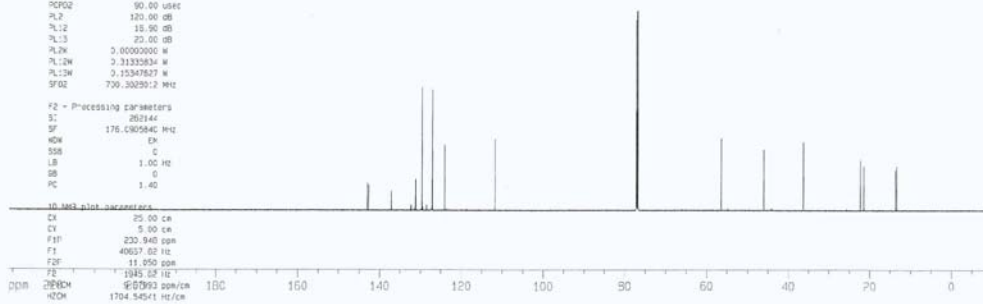
Current Data Parameters
NAME      bs-04-1-0503
EXPNO    2
PROCNO   1

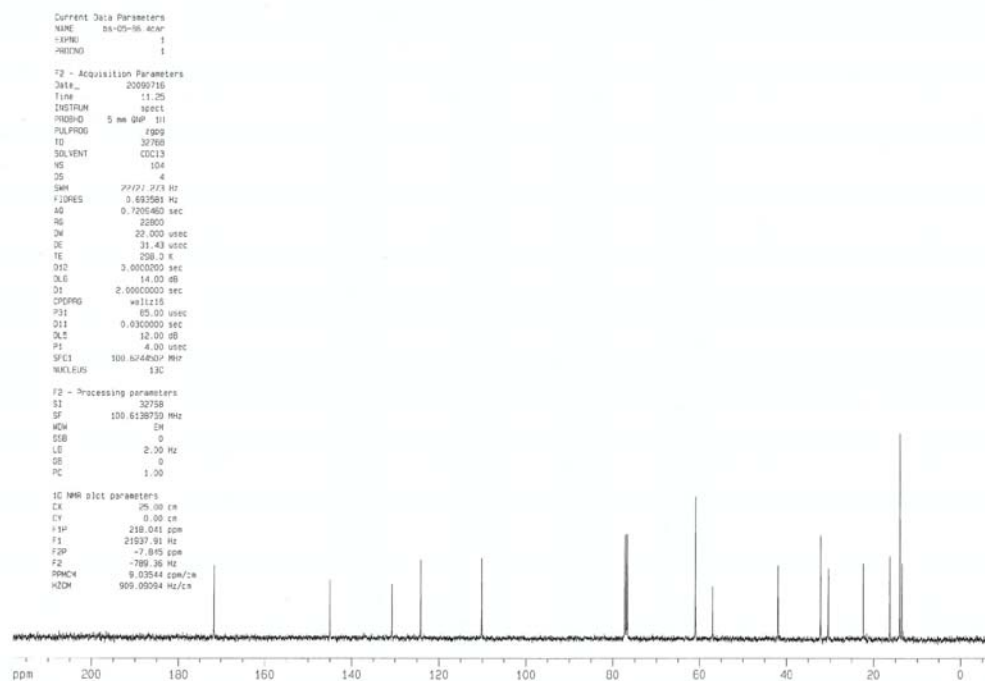
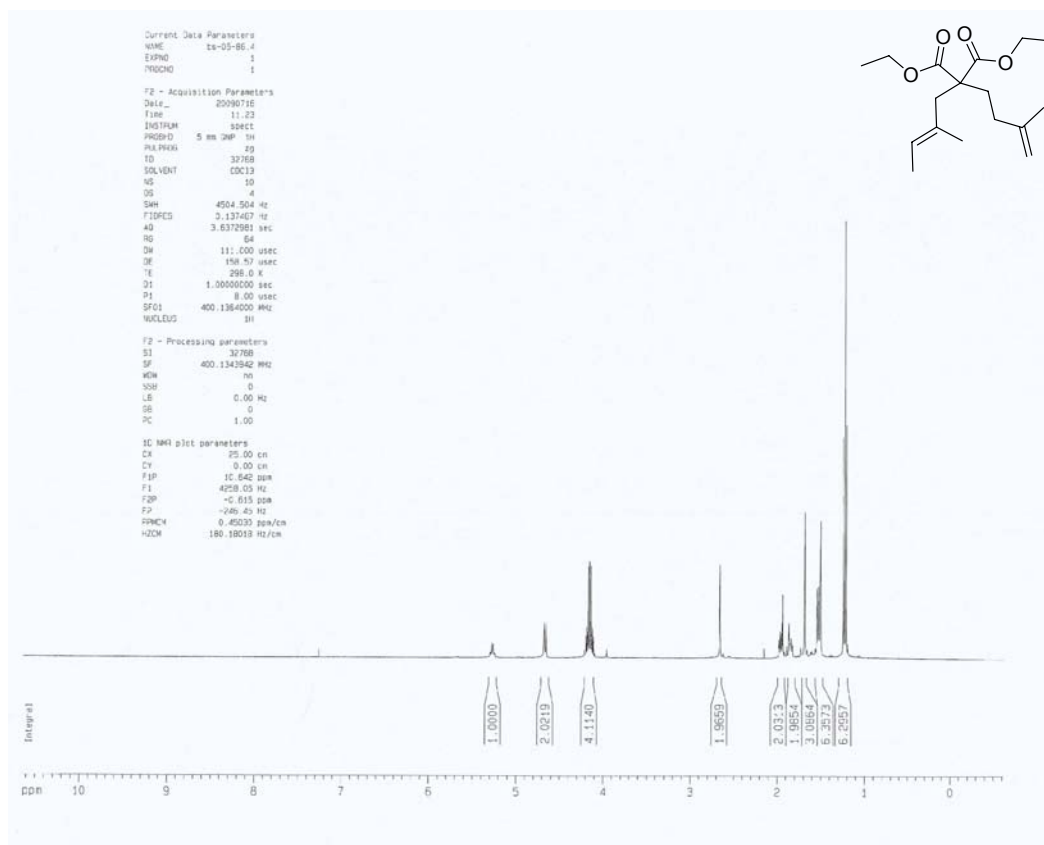
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20090312
Time     7.10
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm CPDQ-13C
PULPROG  zgpg30
TD        131072
SOLVENT  CDCl3
NS        2048
DS        8
SWH       42612.637 Hz
FIDRES   0.325116 Hz
AQ        1.579615 sec
RG        3840
DW        11.733 usec
DE        4.50 usec
TE        300.0 K
HL1       3.0000000 sec
PI1       0.0300000 sec
SFO1     0.06015000 sec
SFO2     0.00011500 sec
SFO3     0.00011500 sec
SFO4     0.00011500 sec
SFO5     0.00011500 sec
SFO6     0.00011500 sec
SFO7     0.00011500 sec
SFO8     0.00011500 sec
SFO9     0.00011500 sec
SFO10    0.00011500 sec
SFO11    0.00011500 sec
SFO12    0.00011500 sec
SFO13    0.00011500 sec
SFO14    0.00011500 sec
SFO15    0.00011500 sec
SFO16    0.00011500 sec
SFO17    0.00011500 sec
SFO18    0.00011500 sec
SFO19    0.00011500 sec
SFO20    0.00011500 sec
SFO21    0.00011500 sec
SFO22    0.00011500 sec
SFO23    0.00011500 sec
SFO24    0.00011500 sec
SFO25    0.00011500 sec
SFO26    0.00011500 sec
SFO27    0.00011500 sec
SFO28    0.00011500 sec
SFO29    0.00011500 sec
SFO30    0.00011500 sec
SFO31    0.00011500 sec
SFO32    0.00011500 sec
SFO33    0.00011500 sec
SFO34    0.00011500 sec
SFO35    0.00011500 sec
SFO36    0.00011500 sec
SFO37    0.00011500 sec
SFO38    0.00011500 sec
SFO39    0.00011500 sec
SFO40    0.00011500 sec
SFO41    0.00011500 sec
SFO42    0.00011500 sec
SFO43    0.00011500 sec
SFO44    0.00011500 sec
SFO45    0.00011500 sec
SFO46    0.00011500 sec
SFO47    0.00011500 sec
SFO48    0.00011500 sec
SFO49    0.00011500 sec
SFO50    0.00011500 sec
SFO51    0.00011500 sec
SFO52    0.00011500 sec
SFO53    0.00011500 sec
SFO54    0.00011500 sec
SFO55    0.00011500 sec
SFO56    0.00011500 sec
SFO57    0.00011500 sec
SFO58    0.00011500 sec
SFO59    0.00011500 sec
SFO60    0.00011500 sec
SFO61    0.00011500 sec
SFO62    0.00011500 sec
SFO63    0.00011500 sec
SFO64    0.00011500 sec
SFO65    0.00011500 sec
SFO66    0.00011500 sec
SFO67    0.00011500 sec
SFO68    0.00011500 sec
SFO69    0.00011500 sec
SFO70    0.00011500 sec
SFO71    0.00011500 sec
SFO72    0.00011500 sec
SFO73    0.00011500 sec
SFO74    0.00011500 sec
SFO75    0.00011500 sec
SFO76    0.00011500 sec
SFO77    0.00011500 sec
SFO78    0.00011500 sec
SFO79    0.00011500 sec
SFO80    0.00011500 sec
SFO81    0.00011500 sec
SFO82    0.00011500 sec
SFO83    0.00011500 sec
SFO84    0.00011500 sec
SFO85    0.00011500 sec
SFO86    0.00011500 sec
SFO87    0.00011500 sec
SFO88    0.00011500 sec
SFO89    0.00011500 sec
SFO90    0.00011500 sec
SFO91    0.00011500 sec
SFO92    0.00011500 sec
SFO93    0.00011500 sec
SFO94    0.00011500 sec
SFO95    0.00011500 sec
SFO96    0.00011500 sec
SFO97    0.00011500 sec
SFO98    0.00011500 sec
SFO99    0.00011500 sec
SFO100   0.00011500 sec

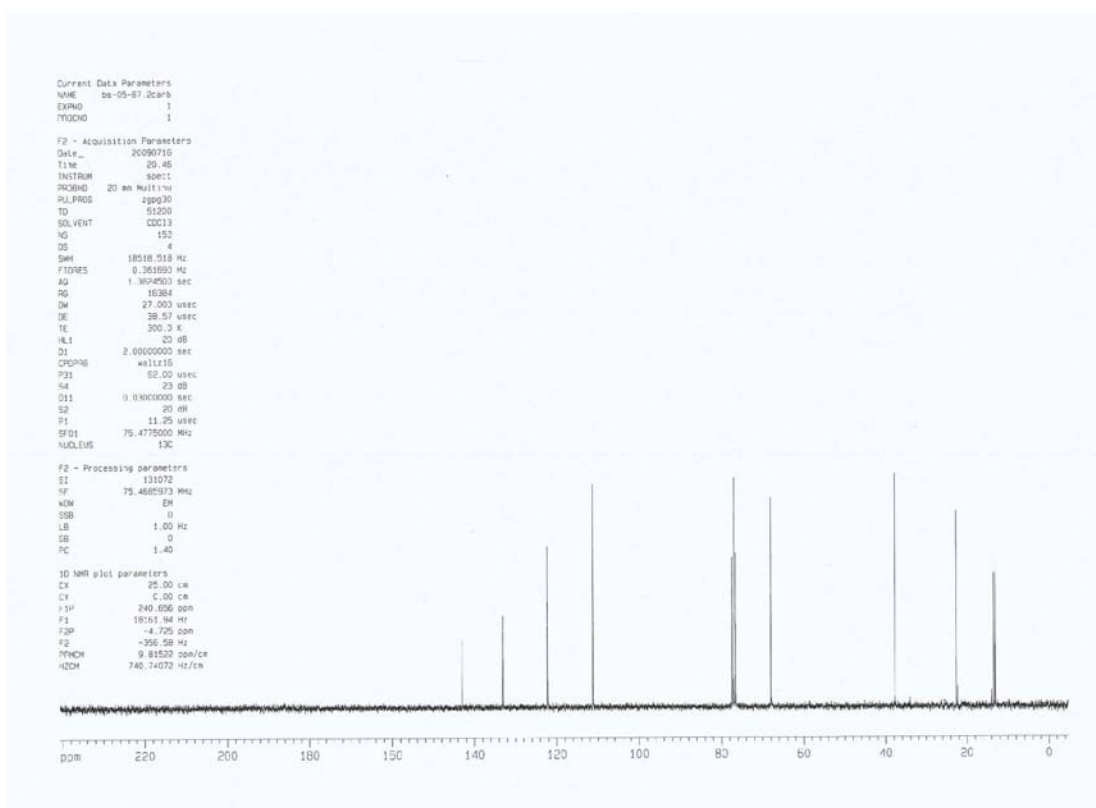
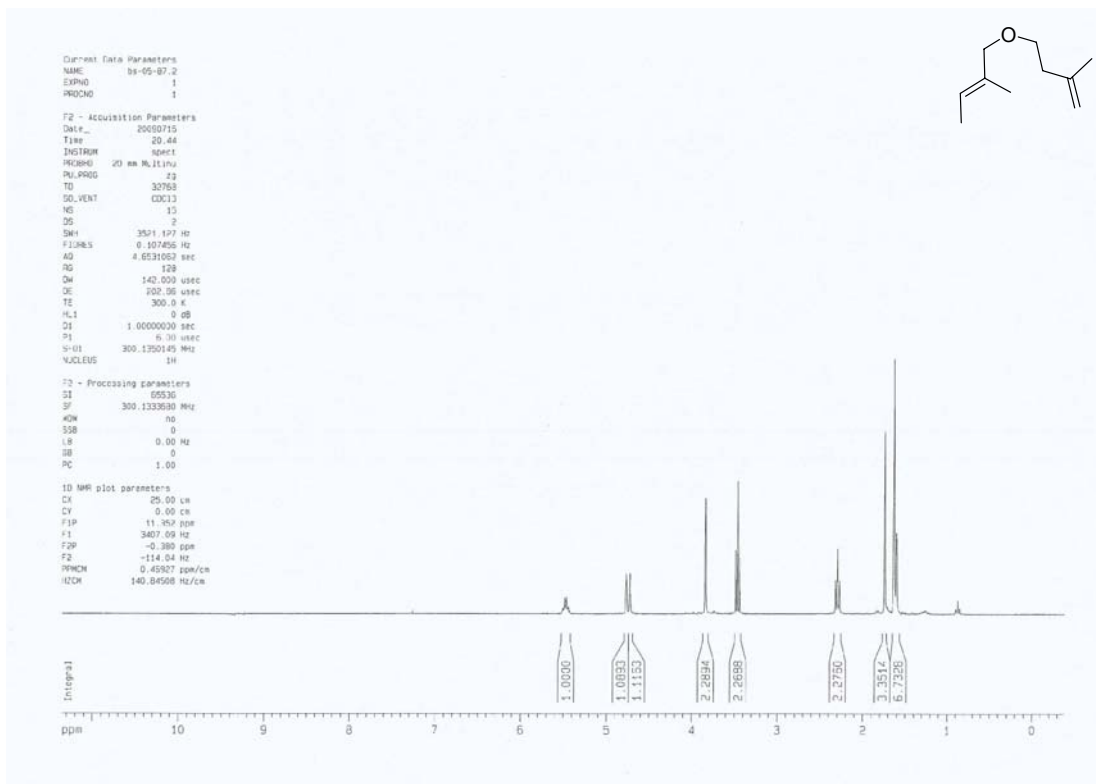
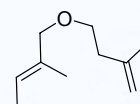
***** CHANNEL f1 *****
NUC1     13C
P1       15.00 usec
PL1      0.00 dB
PL12     27.00 dB
PL13     17.00 dB
PL14     6.00 dB
PL15     6.00 dB
PL16     6.00 dB
PL17     6.00 dB
PL18     6.00 dB
PL19     6.00 dB
PL20     6.00 dB
PL21     6.00 dB
PL22     6.00 dB
PL23     6.00 dB
PL24     6.00 dB
PL25     6.00 dB
PL26     6.00 dB
PL27     6.00 dB
PL28     6.00 dB
PL29     6.00 dB
PL30     6.00 dB
PL31     6.00 dB
PL32     6.00 dB
PL33     6.00 dB
PL34     6.00 dB
PL35     6.00 dB
PL36     6.00 dB
PL37     6.00 dB
PL38     6.00 dB
PL39     6.00 dB
PL40     6.00 dB
PL41     6.00 dB
PL42     6.00 dB
PL43     6.00 dB
PL44     6.00 dB
PL45     6.00 dB
PL46     6.00 dB
PL47     6.00 dB
PL48     6.00 dB
PL49     6.00 dB
PL50     6.00 dB
PL51     6.00 dB
PL52     6.00 dB
PL53     6.00 dB
PL54     6.00 dB
PL55     6.00 dB
PL56     6.00 dB
PL57     6.00 dB
PL58     6.00 dB
PL59     6.00 dB
PL60     6.00 dB
PL61     6.00 dB
PL62     6.00 dB
PL63     6.00 dB
PL64     6.00 dB
PL65     6.00 dB
PL66     6.00 dB
PL67     6.00 dB
PL68     6.00 dB
PL69     6.00 dB
PL70     6.00 dB
PL71     6.00 dB
PL72     6.00 dB
PL73     6.00 dB
PL74     6.00 dB
PL75     6.00 dB
PL76     6.00 dB
PL77     6.00 dB
PL78     6.00 dB
PL79     6.00 dB
PL80     6.00 dB
PL81     6.00 dB
PL82     6.00 dB
PL83     6.00 dB
PL84     6.00 dB
PL85     6.00 dB
PL86     6.00 dB
PL87     6.00 dB
PL88     6.00 dB
PL89     6.00 dB
PL90     6.00 dB
PL91     6.00 dB
PL92     6.00 dB
PL93     6.00 dB
PL94     6.00 dB
PL95     6.00 dB
PL96     6.00 dB
PL97     6.00 dB
PL98     6.00 dB
PL99     6.00 dB
PL100    6.00 dB
SFO1     101.626126 MHz
SFO2     700.3029012 MHz

F2 - Processing parameters
SI        262144
SF        176.405840 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.40

1D 13C NMR plot parameters
CX        25.00 cm
CY        5.00 cm
F1P       220.945 ppm
F1        49037.02 Hz
F2P       11.050 ppm
F2        1945.02 Hz
PQ4QM     65.03903 ppm/cm
H2CH      1704.54541 Hz/cm
  
```







ANNEXE – 3 : Protocoles des précurseurs pour les résolutions cinétiques et én-yne asymétrique

Notes générales

Réactifs

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

Conditions de réactions anhydres

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

Chromatographie

Les chromatographies «flash» sur gel de silice ont été effectuées selon le protocole de Still⁹¹ en utilisant, pour les composés organiques, la silice de Silicycle Chemical Division (40-63 nm; 230-240 de maille) et la silice de TSI America (40-63 nm; 230-240 de maille) pour les complexes organométalliques. Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques commerciales de verre plaquées de gel de silice 60 F254 ayant une épaisseur de 25 µm.

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

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

- Molybdate d'ammonium cérique (CAM)¹⁰⁰: préparé en dissolvant 12 grammes de molybdate d'ammonium et 0,5 grammes de molybdate d'ammonium cérique dans 235 mL d'eau et 15 mL d'acide sulfurique concentré.
- Permanganate de potassium (KMnO_4): préparé en dissolvant 1,5 grammes de permanganate de potassium, 10 grammes de carbonate de potassium et 1,25 mL d'une solution aqueuse de NaOH 10% dans 200 mL d'eau.

Instrumentation

Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire:

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

¹⁰⁰ El Khadem, H.; Hanessian, S. *Anal. Chem.* **1958**, *30*, 1965.

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

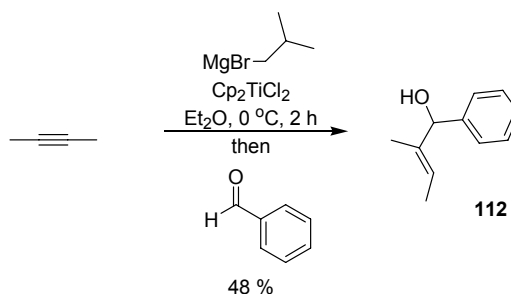
Chromatographie en phase gazeuse

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

Spectrométrie de masse

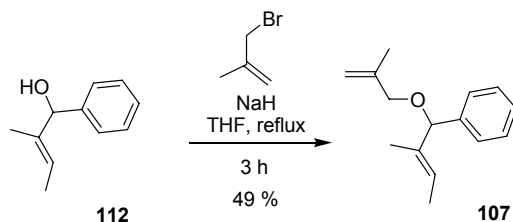
Les spectres de masse haute résolution (HRMS) ont été enregistrés par le Centre régional de spectrométrie de masse au Département de chimie de l'Université de Montréal avec un LC-MSD-TOF d'Agilent Technologies avec un mode d'ionisation «electrospray» (ES) positif. Les formules empiriques des composés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

Préparation des précurseur pour én-yne et résolution cinétique

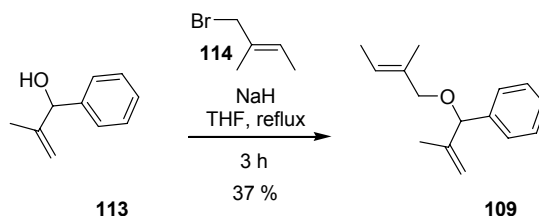


Alcohol 112: Titanocene dichloride (88.0 mg, 0.35 mmol) was added to a solution of 2-butyne (1.18 mL, 15.0 mmol) and isobutylmagnesium bromide (2.0 M in diethyl ether, 5.12 ml, 10.2 mmol) in 20 mL of ether at 0 °C. The solution was stirred for 1.75 h at r.t. Benzaldehyde (1.00 mL, 9.90 mmol) was added slowly to the solution at 0 °C and the mixture stirred at r.t. for 16h. The solution was then heated to reflux. After 3 hours the solution was cooled to room temperature and quenched with 50 mL of saturated NH_4Cl . The solution was washed with ether (3 x 100 mL). The organic layers were combined, washed with brine (400 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by silica gel chromatography (30:1 Pentanes: Diethyl Ether) to afford an oil (750 mg, 48 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.37-7.23 (m, 5H), 5.71 (qq, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 1.90 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 1.68-1.64 (m, 3H), 1.50-1.47 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 142.7, 137.8, 128.4, 127.4, 126.4, 121.5, 79.5, 13.4, 11.9.¹⁰¹

¹⁰¹ Patman, R. L.; Chaulagain, M. R.; Williams, V.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2066.

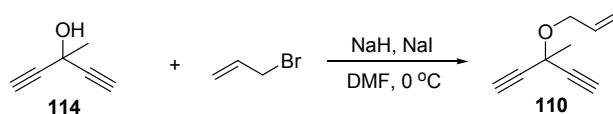


Ether 107: Alcohol **112** (750 mg, 4.26 mmol) was added to a suspension of NaH (60% in oil, 200 mg, 8.37 mmol) in THF (11 mL) at reflux. After 15 minutes, the solution was cooled to room temperature and 3-bromo-2-methylpropene (0.94 mL, 9.33 mmol) was added. The solution was then heated to reflux. After 3 hours the solution was cooled to room temperature and quenched with 20 mL of saturated NH_4Cl . The solution was washed with ether (3 x 30 mL). The organic layers were combined, washed with brine (150 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by silica gel chromatography (30:1 Hexanes: Diethyl Ether) to afford a colorless oil (500 mg, 49 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.29 (m, 5H), 5.64 (m, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.85 (dd, $J = 17.2, 15.6$ Hz, 2H), 1.77 (br s, 3H), 1.66 (m, 3H), 1.45 (br s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 142.5, 141.3, 135.8, 127.9, 126.9, 126.4, 122.9, 111.5, 85.7, 71.7, 19.7, 13.2, 11.2; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 239.1411, found 239.1401.



Alcohol 109: Alcohol **113**¹⁰² (500 mg, 3.37 mmol) was added to a suspension of NaH (60% in oil, 146 mg, 6.12 mmol) in THF (30 mL) at reflux. After 15 minutes, the solution was cooled to room temperature and halide **114**⁹² (1.01 mL, 6.80 mmol) was added. The solution was then heated to reflux. After 3 hours the

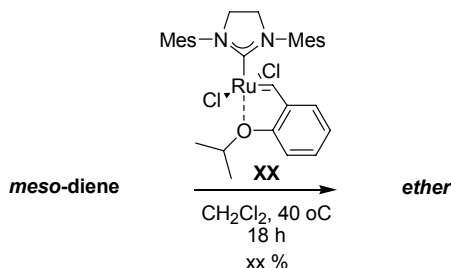
solution was cooled to room temperature and quenched with 50 mL of saturated NH_4Cl . The solution was washed with ether (3 x 80 mL). The organic layers were combined, washed with brine (300 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by silica gel chromatography (30:1 Hexanes: Diethyl Ether) to afford a colorless oil (270 mg, 37 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.32 (m, 5H), 5.51 (m, 1H), 5.12 (br s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.85 (dd, $J = 14.4, 11.6$ Hz, 2H), 1.70 (br s, 2H), 1.65 (m, 3H), 1.60 (br s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 145.2, 140.8, 133.0, 128.0, 127.1, 126.6, 122.0, 112.9, 83.7, 74.2, 17.7, 13.7, 13.1; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 217.1587, found 217.1593.



Ene-diyne 110: diyne 114¹⁰³ (360 mg, 3.83 mmol) was added to a suspension NaH (60% in oil, 146 mg, 6.12 mmol) in DMF (21.6 mL) at 0 °C. After 1 hour, allylbromide (0.64 mL, 7.46 mmol) and a catalytic amount of sodium iodide was added at 0 °C. After 2 hour the solution was quenched with 30 mL of saturated NH_4Cl . The solution was washed with ether (3 x 45 mL). The organic layers were combined, washed with brine (200 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by silica gel chromatography (30:1 Pentanes: Diethyl Ether) to afford a colorless oil (190 mg, 37 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.95 (m, 1H), 5.31 (qd, $J = 17.2, 1.6, 1.5$ Hz, 1H), 5.17 (ddd, $J = 4.3, 2.6, 1.1$ Hz, 1H), 4.23 (td, $J = 5.7, 1.4$ Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 134.2, 117.2, 82.3, 72.4, 67.2, 65.3, 30.7; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 135.0804, found 135.0800.

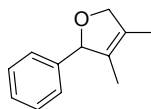
¹⁰² Marion, N.; Gealagas, R.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2653.

¹⁰³ Buser, D.; Pauling, H.; Thum, A.; Bonrath, W. *Molecules*, **2002**, 7, 341.



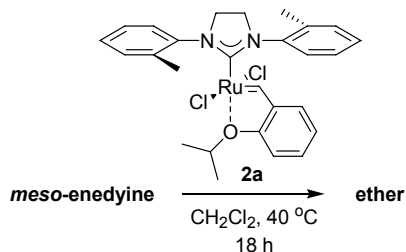
GENERAL PROCEDURE FOR THE SYNTHESIS OF RACEMIC SAMPLES: The appropriate *meso*-triene was added to a solution of catalyst **X** (2.5-10 mol%) in CH_2Cl_2 (0.055M), and the reaction stirred at 40°C overnight (approximately 15-18 hours). The reaction was then quenched with ethyl vinyl ether (approximately 0.1 mL) and cooled down to room temperature. The reaction mixture was then filtered on neutral alumina and the solvent was evaporated and the sample further purification by flash chromatography was performed if needed (1–5% Et_2O in pentane).

GENERAL PROCEDURE FOR KINETIC RESOLUTION: The appropriate *meso*-diene was added to a solution of catalyst (2.5 mol%) in CH_2Cl_2 (0.055M), and the reaction stirred at 30°C for 80 minutes. The reaction was then quenched with ethyl vinyl ether (approximately 0.1 mL) and cooled down to room temperature. The reaction mixture was then filtered on neutral alumina and the solvent was evaporated. Further purification by flash chromatography was performed if needed (1–5% Et_2O in pentane).



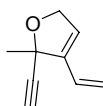
108

Ether 108: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.31 (m, 5H), 5.50 (s, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 1.72 (br s, 3H), 1.44 (br s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 142.0, 129.9, 128.3, 127.8, 127.7, 126.8, 92.0, 79.2, 9.9; HRMS HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 175.1109, found 175.1117.



GENERAL PROCEDURE FOR THE SYNTHESIS OF RACEMIC SAMPLES: The appropriate *meso*-triene was added to a solution of catalyst **2a** (2.5-10 mol%) in CH_2Cl_2 (0.055M), and the reaction stirred at 40°C overnight (approximately 15-18 hours). The reaction was then quenched with ethyl vinyl ether (approximately 0.1 mL) and cooled down to room temperature. The reaction mixture was then filtered on neutral alumina and the solvent was evaporated and the sample further purification by flash chromatography was performed if needed (1–5% Et_2O in pentane).

GENERAL PROCEDURE FOR ASYMETRIC EN-YNE REACTION: The appropriate *meso*-diene was added to a solution of catalyst (2.5 mol%) in CH_2Cl_2 (0.055M), and the reaction stirred at 30°C for 3 h. The reaction was then quenched with ethyl vinyl ether (approximately 0.1 mL) and cooled down to room temperature. The reaction mixture was then filtered on neutral alumina and the solvent was evaporated. Further purification by flash chromatography was performed if needed (1–5% Et_2O in pentane).

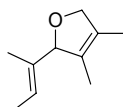


111

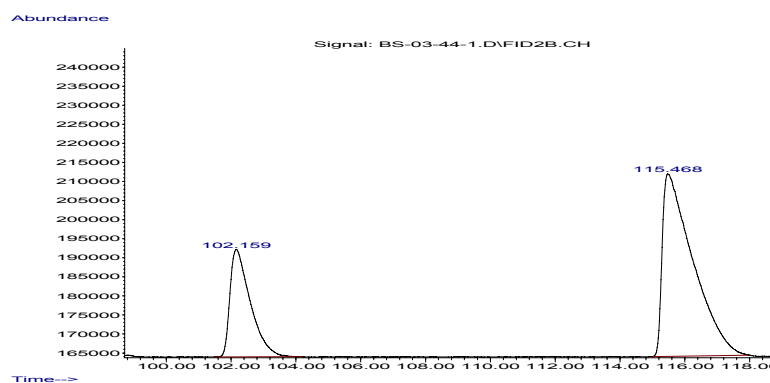
Ether 111: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.34 (ddd, $J = 17.9, 11.3, 0.8$ Hz, 1H), 5.87 (br s, 1H), 5.57 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 2.58 (s, 1H), 1.64 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 141.8, 127.8, 125.2, 117.2, 84.8, 81.4, 73.1, 27.8; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 135.0804, found 135.0799.

Annexe 4 – Chromatogrammes

Chromatogrammes des oléfines tétrasubstituées obtenues par désymétrisation par ARCM suite à l'ajout d'un additif

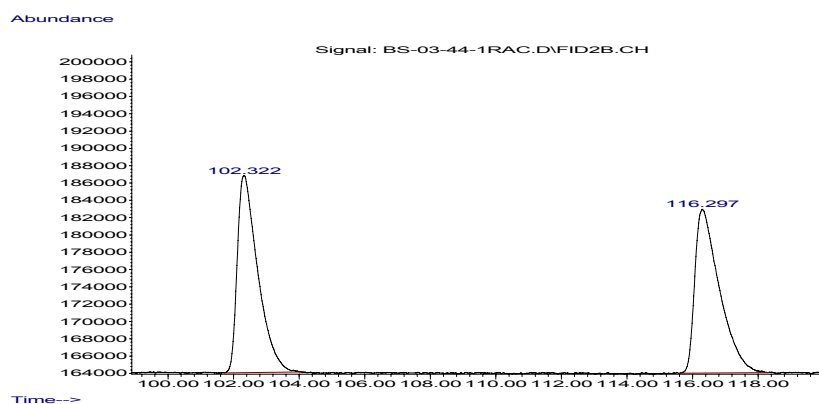


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 40 °C for 1 h then 50 °C for 1 h, 5°C/min between steps
Catalyst: **94**, NaBr, 44 % ee

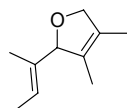


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	102.159	101.507	104.151	M	28215	12278009	39.04%	28.079%
2	115.468	115.006	117.937	M	47877	31447935	100.00%	71.921%

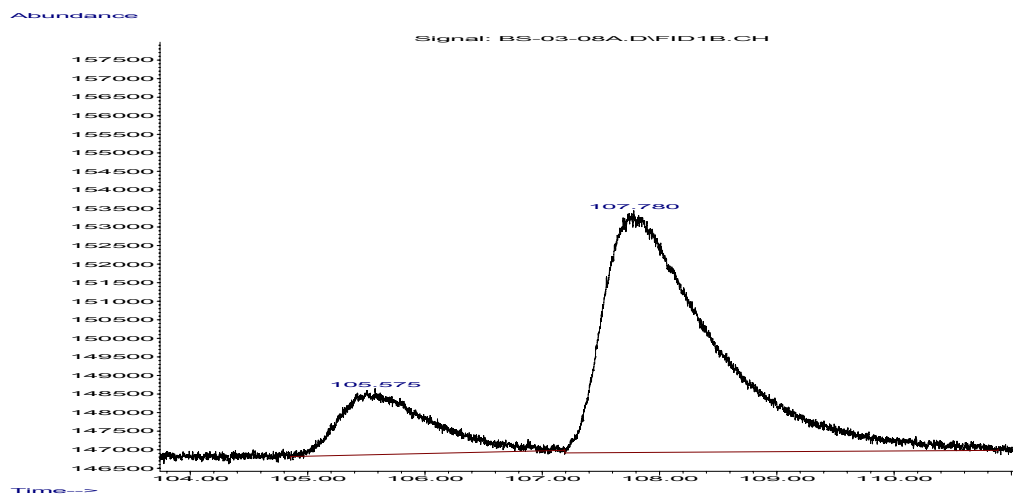
Racemic



peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	102.322	101.725	104.081	M	22787	9905463	100.00%	50.083%
2	116.297	115.605	118.299	M	18937	9872682	99.67%	49.917%

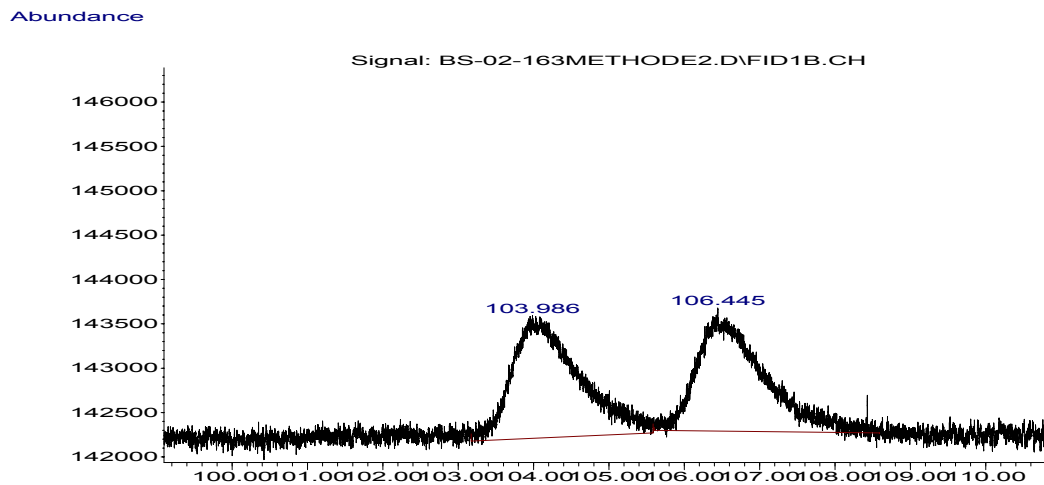


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 40 °C for 1 h then 50 °C for 1 h, 5°C/min between steps
Catalyst: **94**, NaI, 64 % ee

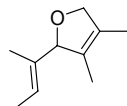


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	105.575	104.854	107.188	M	1784	911494	21.67%	17.809%
2	107.780	107.193	110.887	M	6515	4206757	100.00%	82.191%

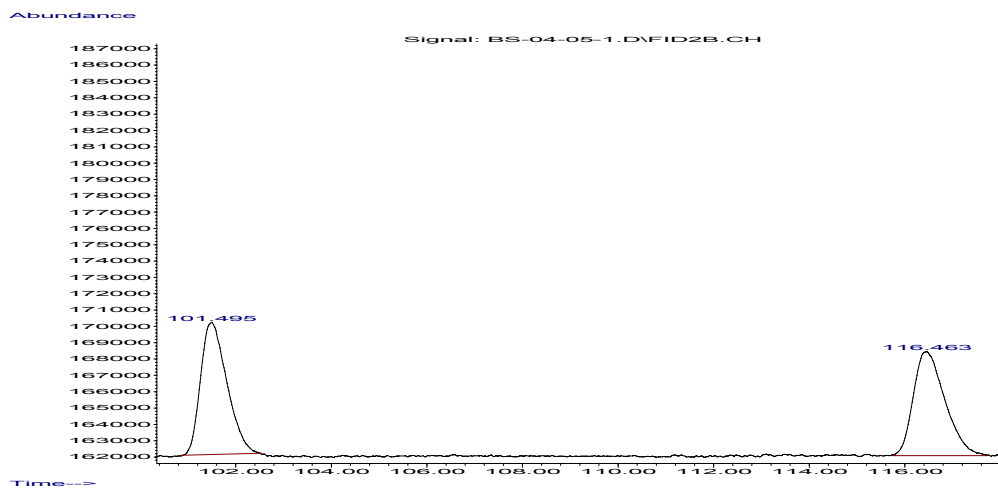
Racemic



peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	103.986	103.172	105.586	M	1383	829472	100.00%	51.002%
2	106.445	105.601	108.590	M	1387	796888	96.07%	48.998%

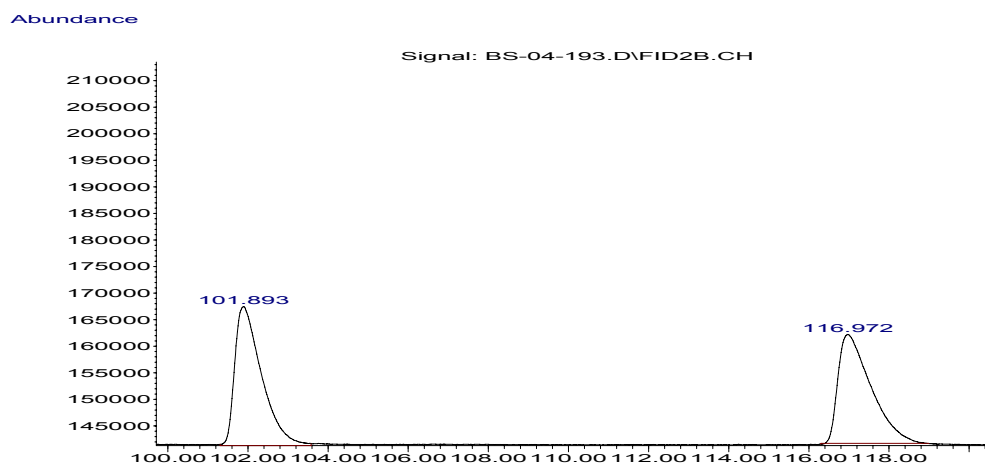


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 40 °C for 1 h then 50 °C for 1 h, 5°C/min between steps
Catalyst: **100**, NaBr, 3 % ee

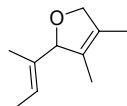


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	101.495	100.839	102.533	M	8104	3099572	100.00%	51.401%
2	116.463	115.746	117.721	M	6373	2930633	94.55%	48.599%

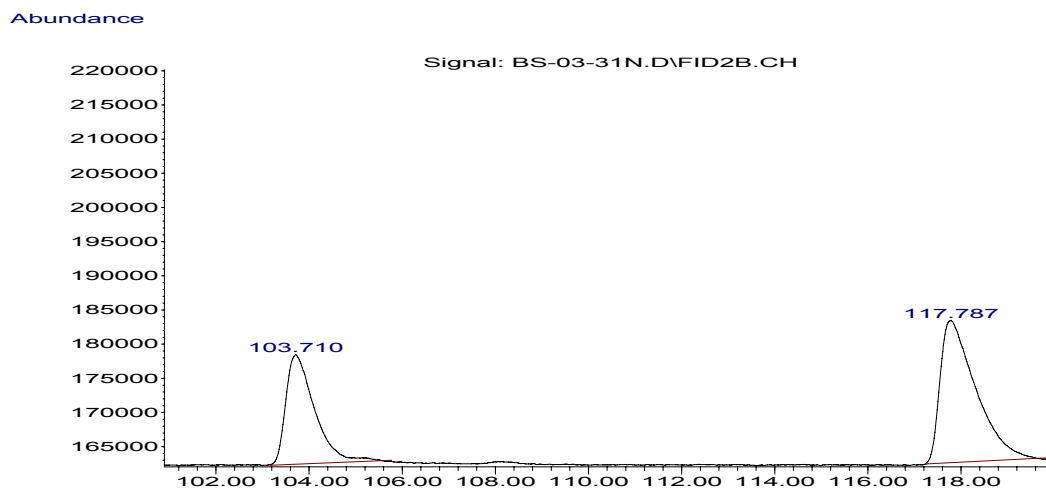
Racemic



peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	101.893	101.310	103.578	M	26194	12162933	100.00%	51.048%
2	116.972	116.301	118.994	M	20497	11663325	95.89%	48.952%

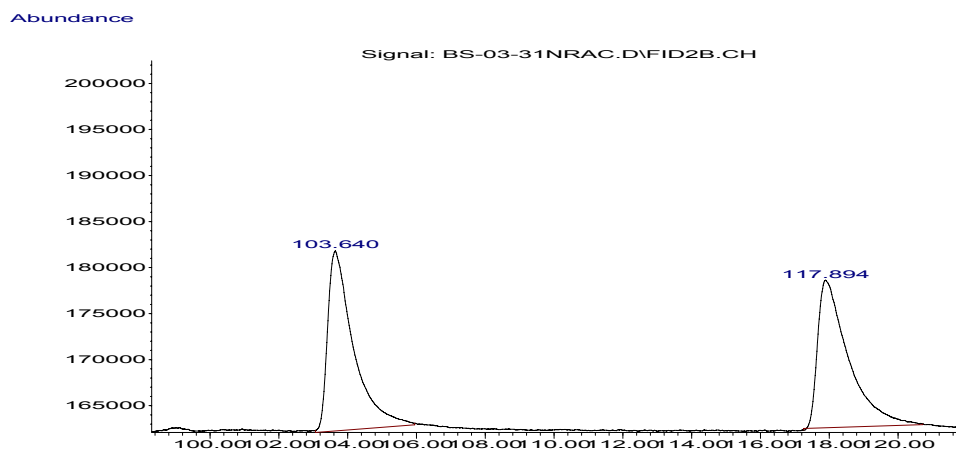


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 40 °C for 1 h then 50 °C for 1 h, 5°C/min between steps
Catalyst: **100**, NaI, 23 % ee

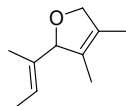


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	103.710	103.176	105.766	M	16038	6869570	62.24%	38.363%
2	117.787	117.234	119.895	M	20835	11037370	100.00%	61.637%

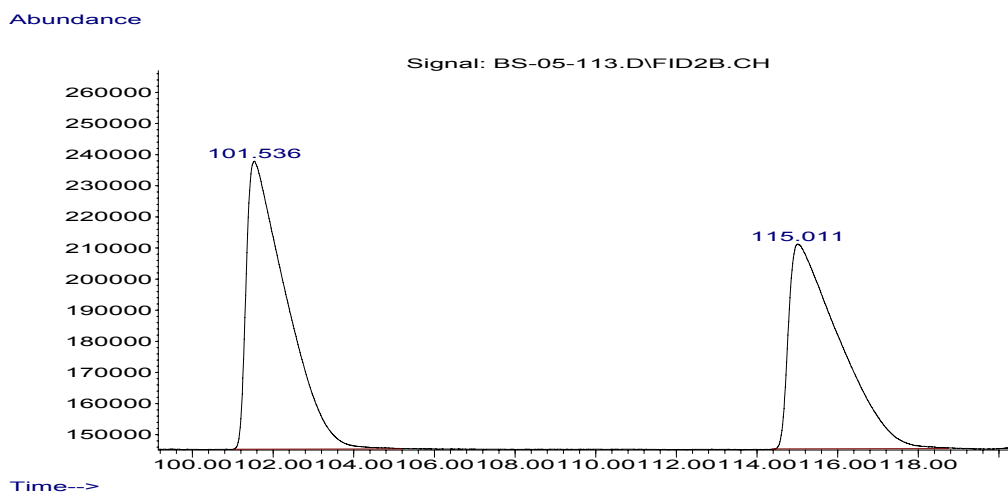
Racemic



peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	103.640	103.065	105.950	M	19574	10194946	100.00%	50.620%
2	117.894	117.259	120.717	M	16030	9945038	97.55%	49.380%

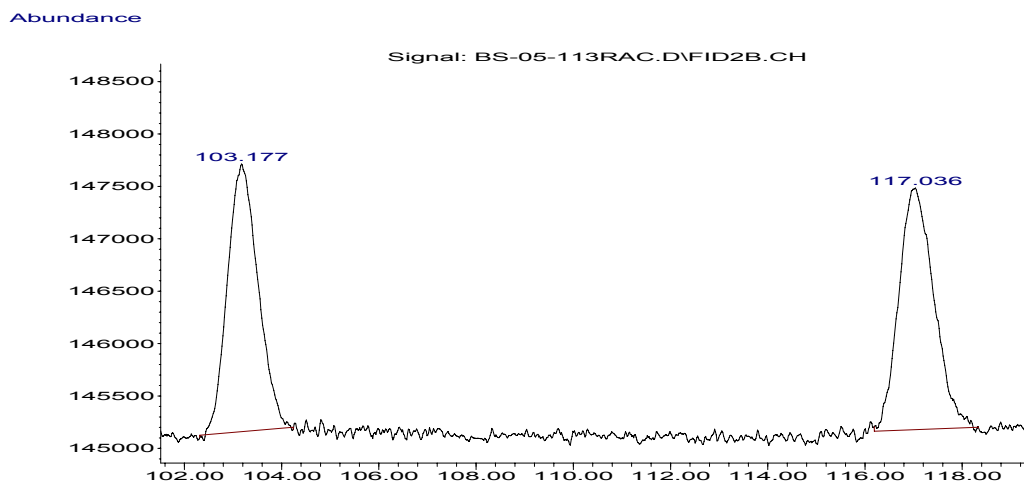


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 40 °C for 1 h then 50 °C for 1 h, 5°C/min between steps
Catalyst: **101**, NaBr, 5 % ee

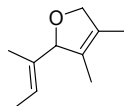


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	101.536	101.029	105.157	M	92524	63604985	100.00%	52.596%
2	115.011	114.387	118.734	M	65797	57326783	90.13%	47.404%

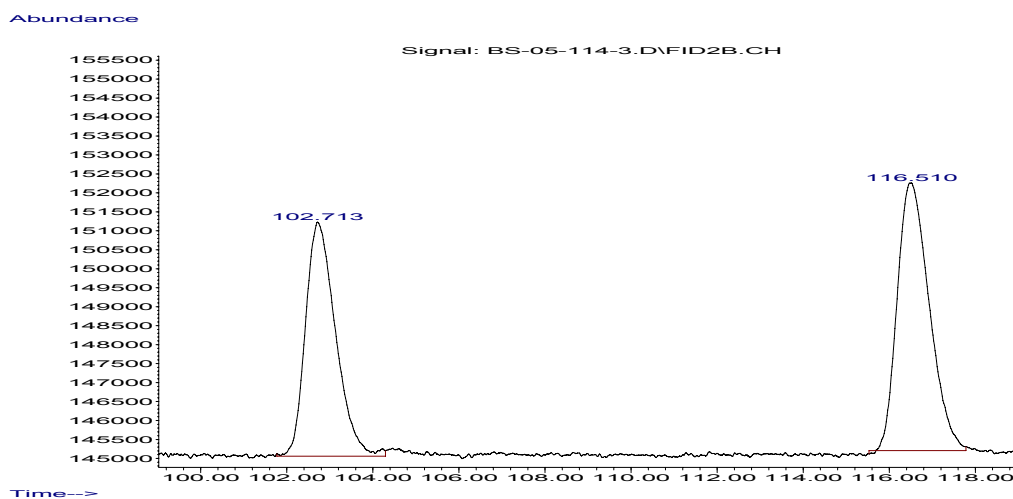
Racemic



peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	103.177	102.315	104.238	M	2555	1118417	96.66%	49.152%
2	117.036	116.193	118.336	M	2308	1157024	100.00%	50.848%

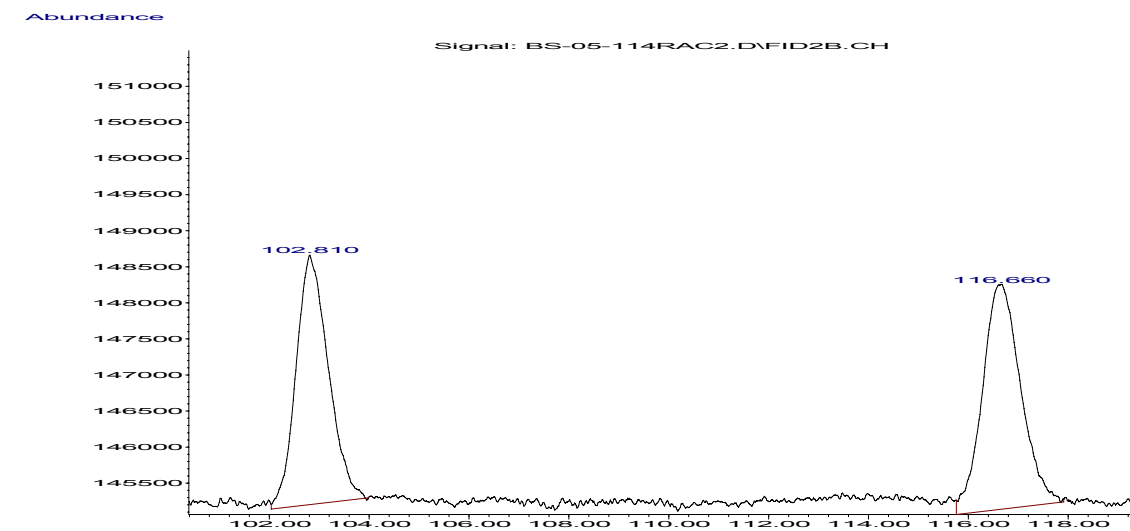


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 40 °C for 1 h then 50 °C for 1 h, 5°C/min between steps
Catalyst: **101**, NaI, 10 % ee

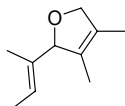


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	102.713	101.771	104.292	M	6171	2994615	82.15%	45.099%
2	116.510	115.529	117.781	M	7056	3645435	100.00%	54.901%

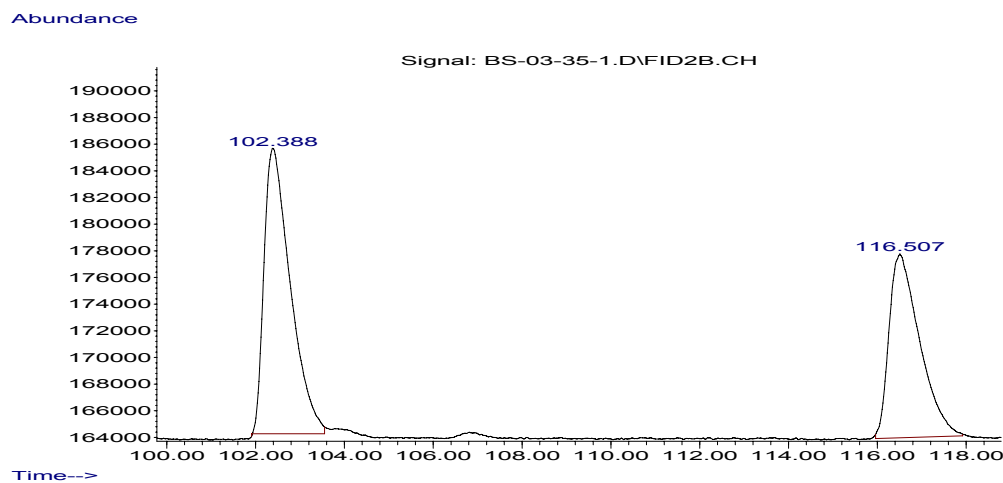
Racemic



peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	102.810	102.038	103.979	M	3460	1553704	93.76%	48.390%
2	116.660	115.761	117.909	M	3120	1657085	100.00%	51.610%

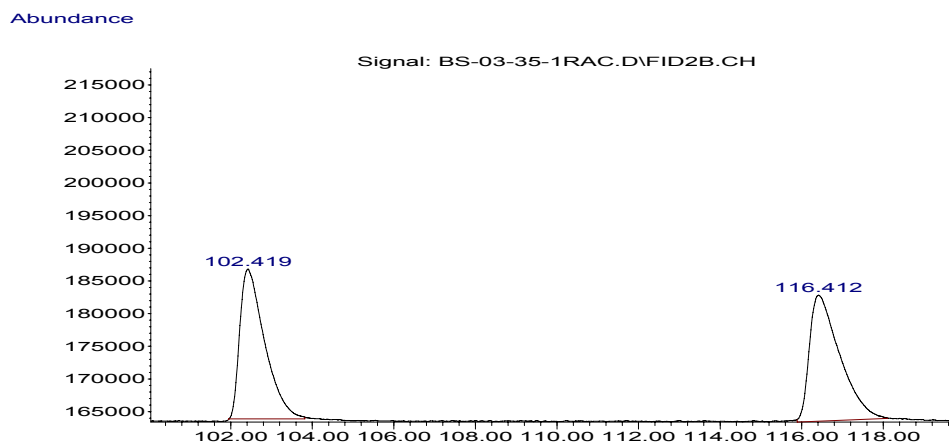


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 40 °C for 1 h then 50 °C for 1 h, 5°C/min between steps
Catalyst: **98**, NaBr, 14 % ee

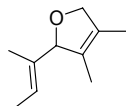


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	102.388	101.911	103.552	M	21413	8803330	100.00%	57.195%
2	116.507	115.961	117.921	M	13794	6588369	74.84%	42.805%

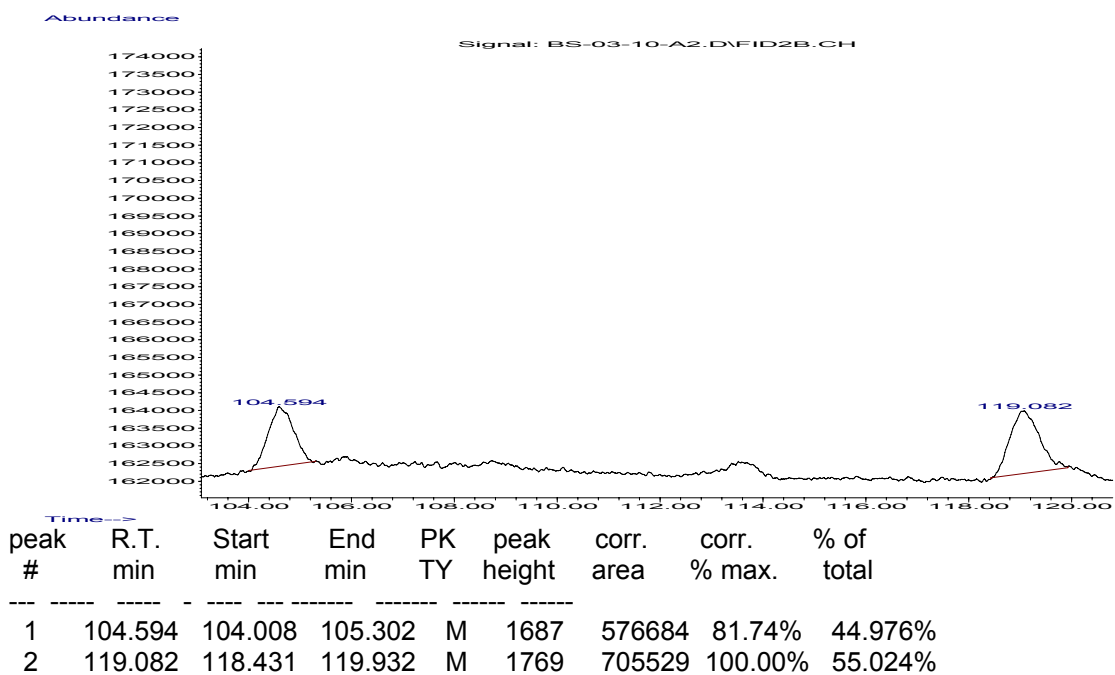
Racemic



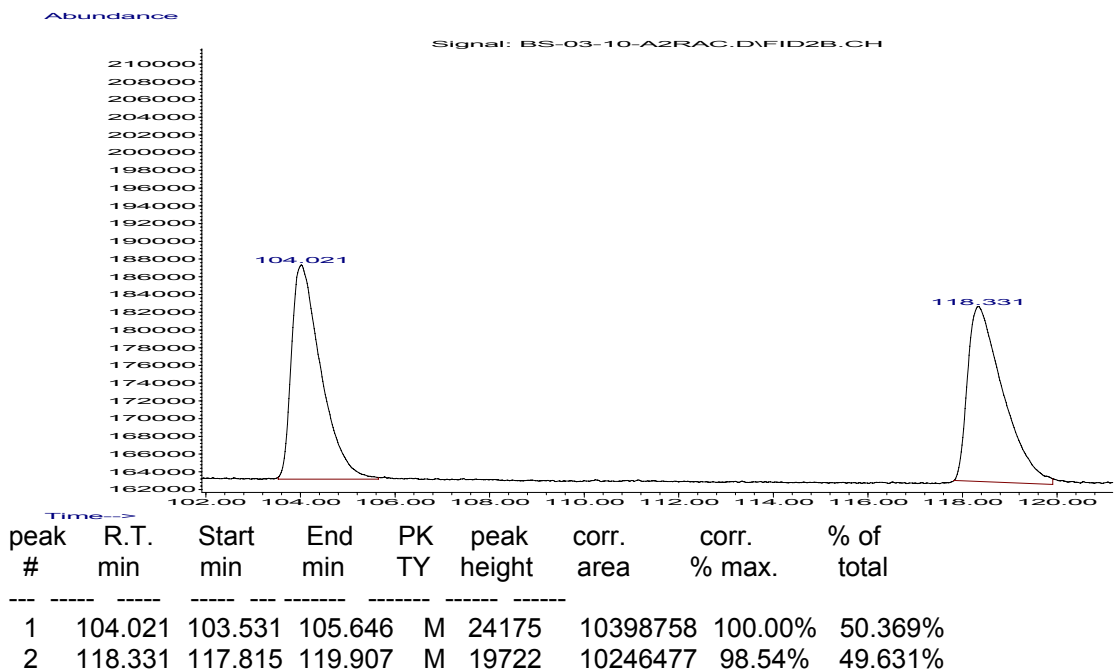
peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	102.419	101.948	103.817	M	22917	9687667	97.35%	49.329%
2	116.412	115.890	118.105	M	19294	9951235	100.00%	50.671%

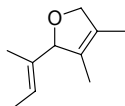


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 40 °C for 1 h then 50 °C for 1 h, 5°C/min between steps
Catalyst: **98**, NaI, 10.0 % ee



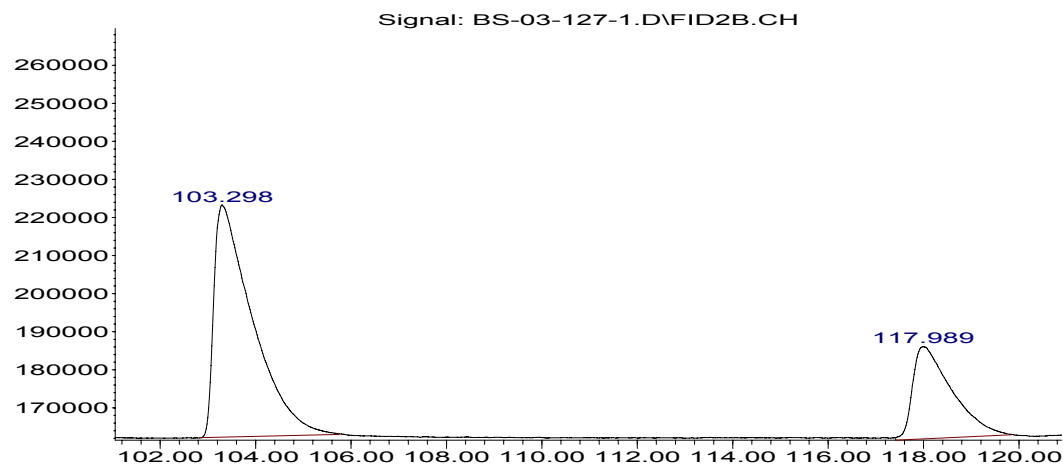
Racemic





Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 40 °C for 1 h then 50 °C for 1 h, 5°C/min between steps
Catalyst: **103**, NaBr, 43 % ee

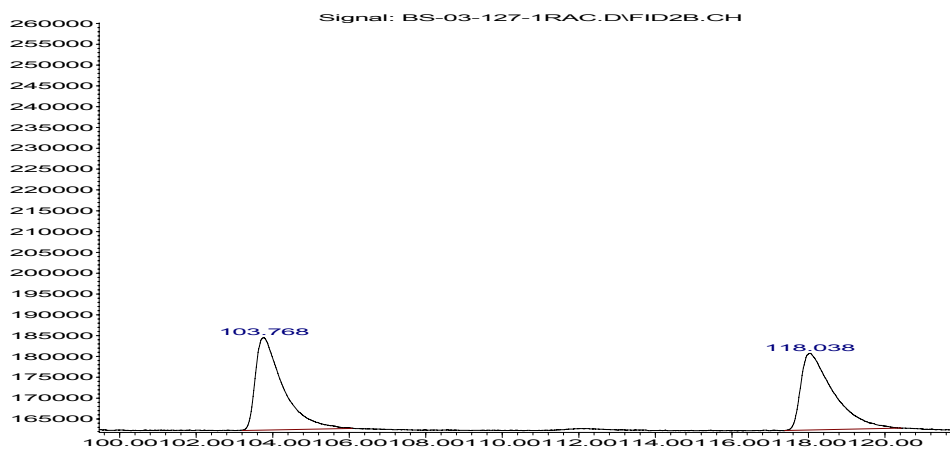
Abundance



peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	103.298	102.860	105.739	M	61035	34346628	100.00%	71.308%
2	117.989	117.416	119.844	M	24261	13819859	40.24%	28.692%

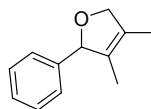
Racemic

Abundance

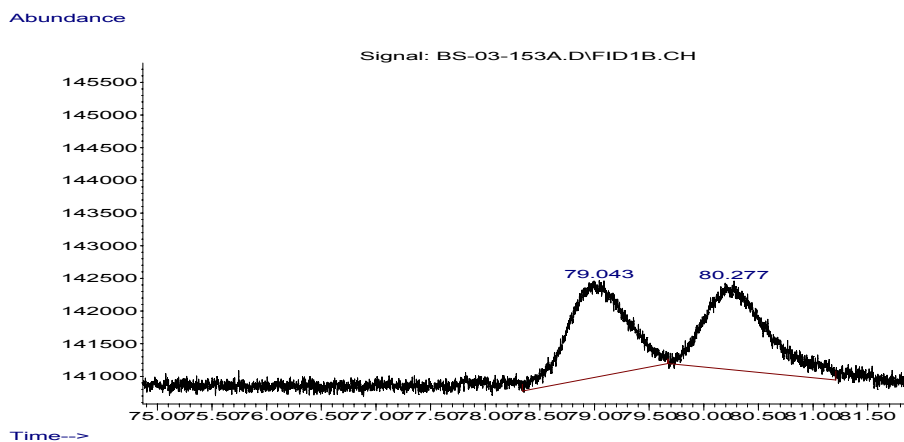


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	103.768	103.213	106.068	M	22243	11165857	100.00%	50.631%
2	118.038	117.385	120.402	M	18405	10887600	97.51%	49.369%

Chromatogrammes des oléfines tétrasubstituées obtenues par résolution cinétique

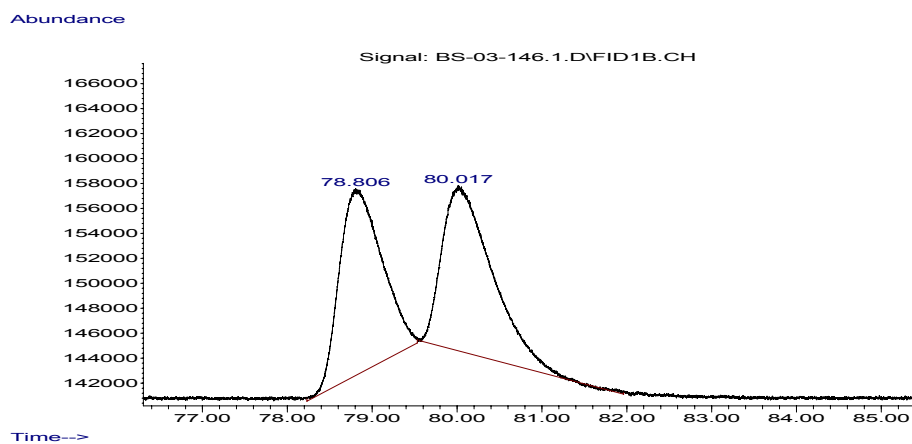


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 80 °C for 1 h then 90 °C for 1 h, 5°C/min between steps
Catalyst: **103**, 0 % ee



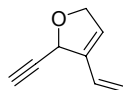
peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	23.645	23.379	24.157	M	34167	4851266	99.56%	49.891%
2	27.681	27.340	28.502	M	28855	4872558	100.00%	50.109%

Racemic

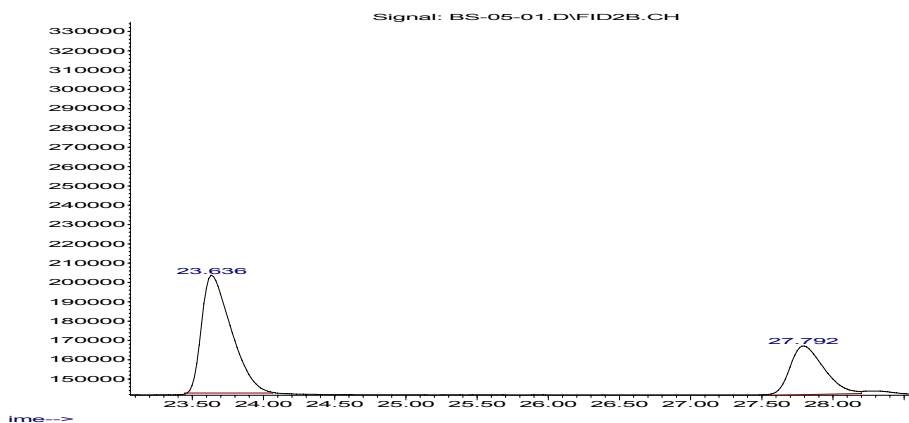


peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	78.806	78.230	79.532	M	14975	5185659	94.32%	48.540%
2	80.017	79.556	81.963	M	13264	5497703	100.00%	51.460%

Chromatogrammes des oléfines obtenues par désymétrisation de méso ènediène par ARCM

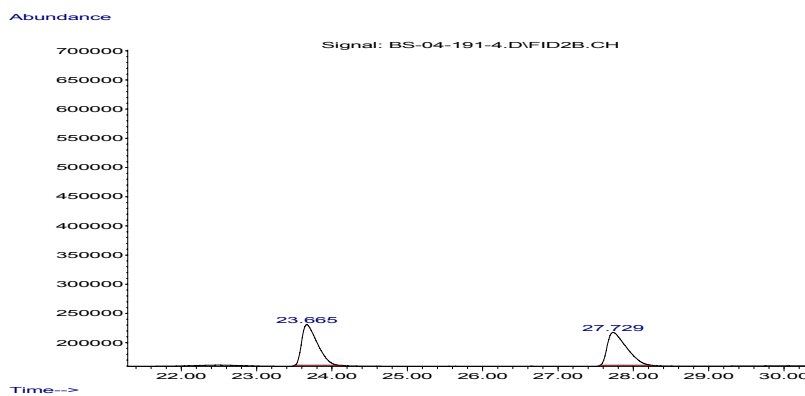


Chiraldex G-TA, 1 mL/min, 60 °C for 1 h,
Catalyst: **94**, 36 % ee



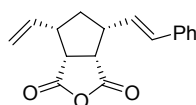
peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	23.636	23.447	24.064	M	61061	8831943	100.00%	67.972%
2	27.792	27.565	28.198	M	25212	4161576	47.12%	32.028%

Racemic



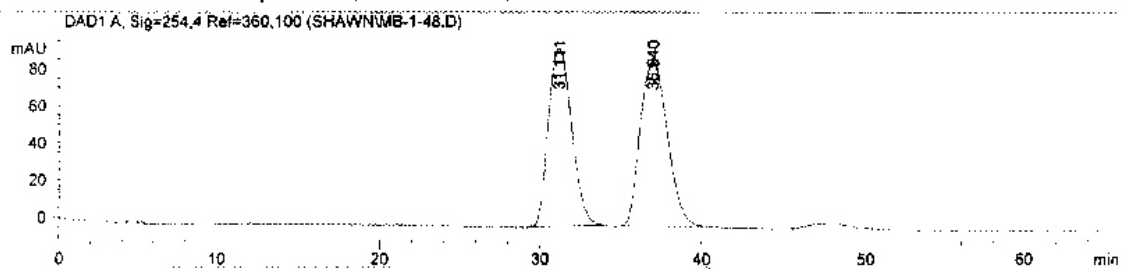
peak #	R.T. min	Start min	End min	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	23.665	23.498	24.140	M	69465	9901890	100.00%	50.287%
2	27.729	27.555	28.254	M	56220	9788841	98.86%	49.713%

Chromatogrammes des oléfines obtenues par AROCM

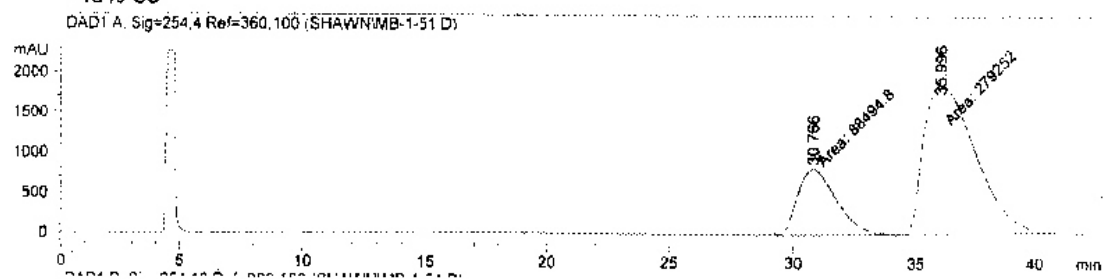


Chiralpak AS, 0,75 mL/min, 92:8 hex:*i*-PrOH
Catalyst: **94**, 48 % ee; **97**, 56 % ee; **98**, 64 % ee

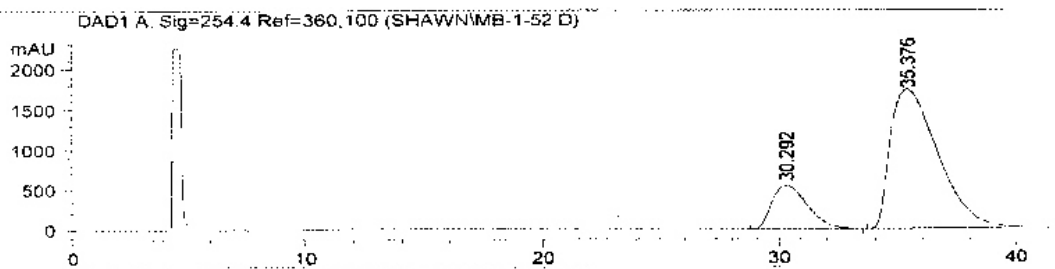
Racemic Chiralpak AS, 0,75 mL/min, 92/8 hex/*i*-PrOH



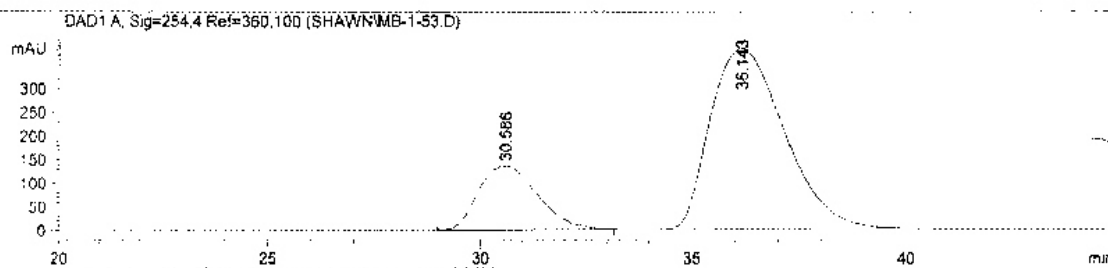
48% ee

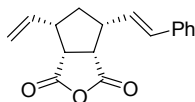


64% ee



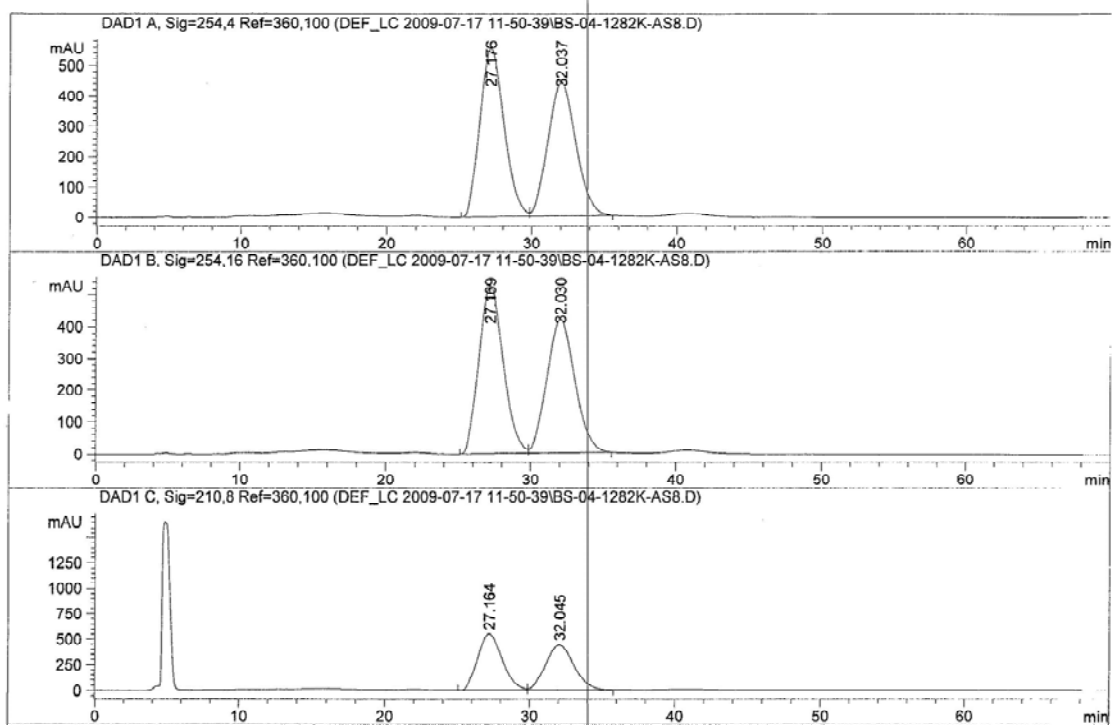
56% ee





Chiralpak AS, 0,75 mL/min, 92:8 hex:*i*-PrOH
Catalyst: 101, 5.0 % ee

Acq. Operator : KIM	Seq. Line : 4	<i>Bn : 1</i>
Acq. Instrument : HPLC_01	Location : Vial 3	<i>1 :</i>
Injection Date : 7/17/2009 3:26:33 PM	Inj : 1	
	Inj Volume : 5 µl	
Acq. Method : C:\Chem32\1\DATA\DEF_LC 2009-07-17 11-50-39\BS-CHIRALPAK AS.M		
Last changed : 2/20/2009 6:19:19 PM by KIM		
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\DEF_LC 2009-07-17 11-50-39\BS-04-1282K-AS8.D\DA.M (BS-CHIRALPAK AS.M)		
Last changed : 2/20/2009 6:19:19 PM by KIM		
Method Info : Chiralpak AS (position 5)		



```

=====
                          Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

```
Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=360,100
```

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	27.176	BV	1.4825	6.45913e4	553.89380	52.3344
2	32.037	VB	1.6770	5.88291e4	439.11905	47.6656
Totals :				1.23420e5	993.01285	

```
Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=360,100
```

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	27.169	BV	1.7363	6.13773e4	526.39539	52.3386
2	32.030	VB	1.6992	5.58924e4	417.13519	47.6614
Totals :				1.17270e5	943.53058	

```
Signal 3: DAD1 C, Sig=210,8 Ref=360,100
```

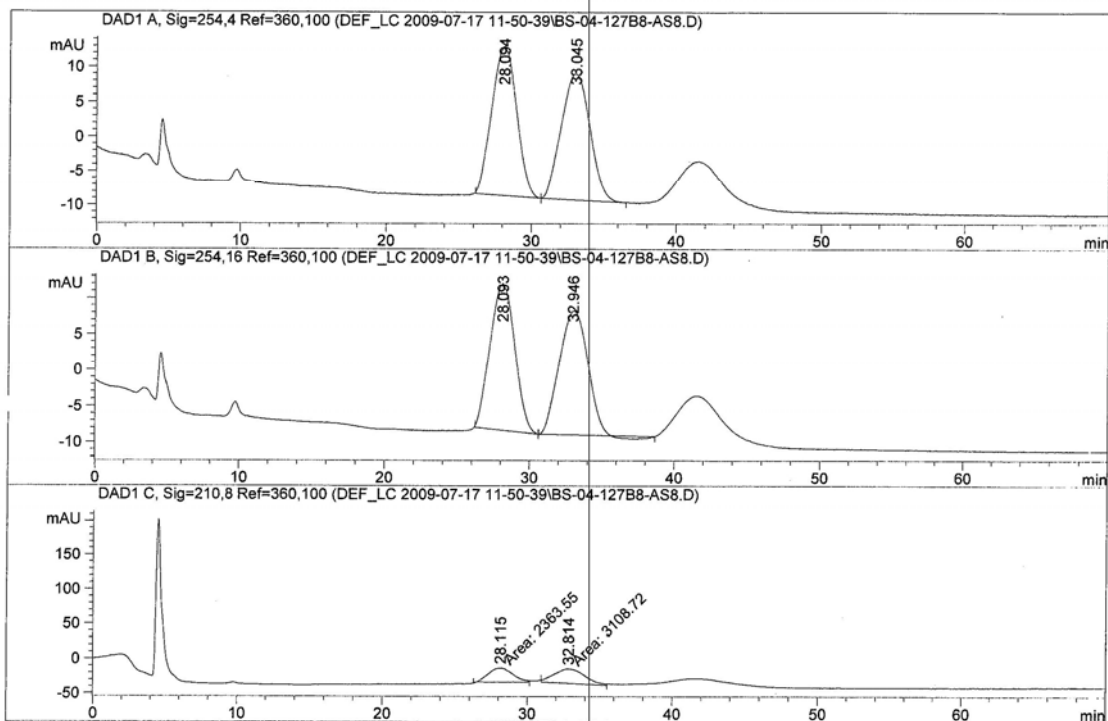
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	27.164	BV	1.3820	6.45002e4	549.27954	52.0246
2	32.045	VV	1.5880	5.94800e4	438.64230	47.9754
Totals :				1.23980e5	987.92184	

Racemic

Data File C:\CHEM32\1\DATA\DEF_LC 2009-07-17 11-50-39\BS-04-127B8-AS8.D
Sample Name: BS-04-127B8-AS8

RAC

```
=====
Acq. Operator   : KIM                               Seq. Line :    1
Acq. Instrument : HPLC_01                           Location  : Vial 1
Injection Date  : 7/17/2009 11:51:54 AM             Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5 µl
Acq. Method     : C:\Chem32\1\DATA\DEF_LC 2009-07-17 11-50-39\BS-CHIRALPAK AS.M
Last changed    : 2/20/2009 6:19:19 PM by KIM
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\DEF_LC 2009-07-17 11-50-39\BS-04-127B8-AS8.D\DA.M (BS-
                CHIRALPAK AS.M)
Last changed    : 2/20/2009 6:19:19 PM by KIM
Method Info     : Chiralpak AS (position 5)
```



```

=====
                          Area Percent Report
=====

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution      :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

```

Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=360,100

```

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	28.094	BV	1.4075	2583.00952	21.62589	50.3215
2	33.045	VB	1.6332	2550.00293	18.28290	49.6785

```

Totals :                      5133.01245  39.90879

```

```

Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=360,100

```

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	28.093	BV	1.3984	2421.51147	20.40674	51.0161
2	32.946	VB	1.5915	2325.05151	17.21720	48.9839

```

Totals :                      4746.56299  37.62394

```

```

Signal 3: DAD1 C, Sig=210,8 Ref=360,100

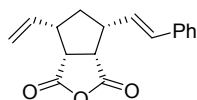
```

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	28.115	MM	1.9358	2363.54639	20.34990	43.1914
2	32.814	MM	2.4859	3108.71875	20.84223	56.8086

```

Totals :                      5472.26514  41.19213

```

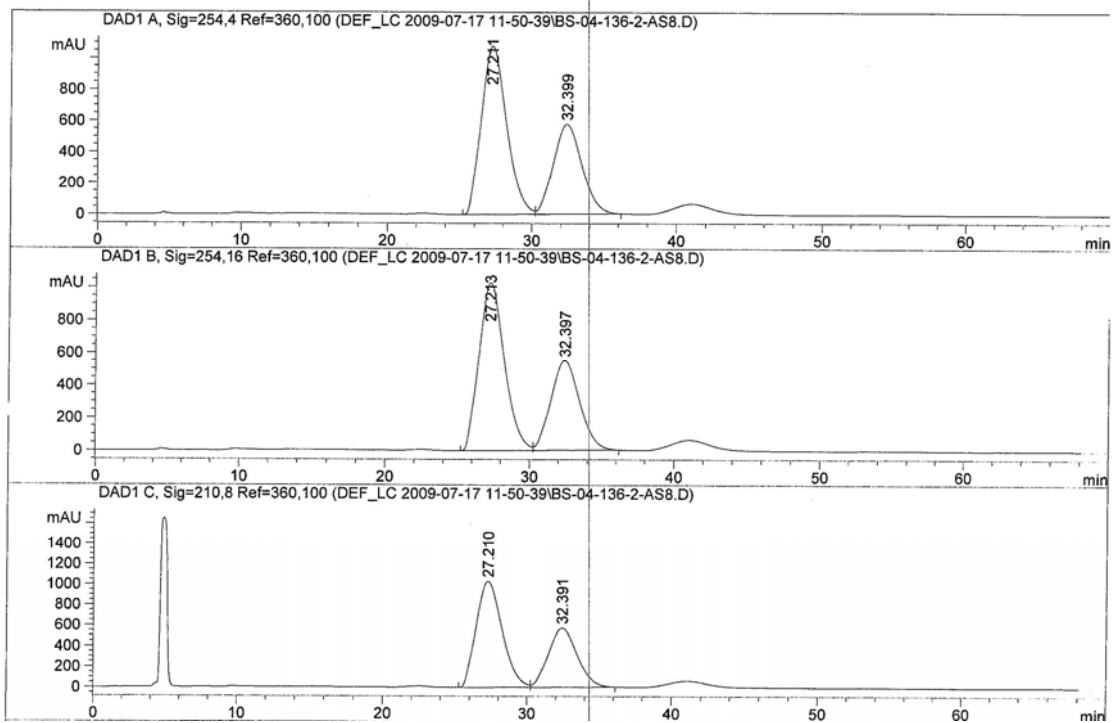


Chiralpak AS, 0,75 mL/min, 92:8 hex:*i*-PrOH
Catalyst: **102**, 25 % ee

Data File C:\CHEM32\1\DATA\DEF_LC 2009-07-17 11-50-39\BS-04-136-2-AS8.D
Sample Name: BS-04-136-2-AS8

=====
Acq. Operator : KIM
Acq. Instrument : HPLC_01
Injection Date : 7/17/2009 1:03:27 PM
Acq. Method : C:\Chem32\1\DATA\DEF_LC 2009-07-17 11-50-39\BS-CHIRALPAK AS.M
Last changed : 2/20/2009 6:19:19 PM by KIM
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\DEF_LC 2009-07-17 11-50-39\BS-04-136-2-AS8.D\DA.M (BS-CHIRALPAK AS.M)
Last changed : 2/20/2009 6:19:19 PM by KIM
Method Info : Chiralpak AS (position 5)
Seq. Line : 2
Location : Vial 2
Inj : 1
Inj Volume : 5 µl

↳ Spd-1 = 2? Pr-II
Spd 2ug

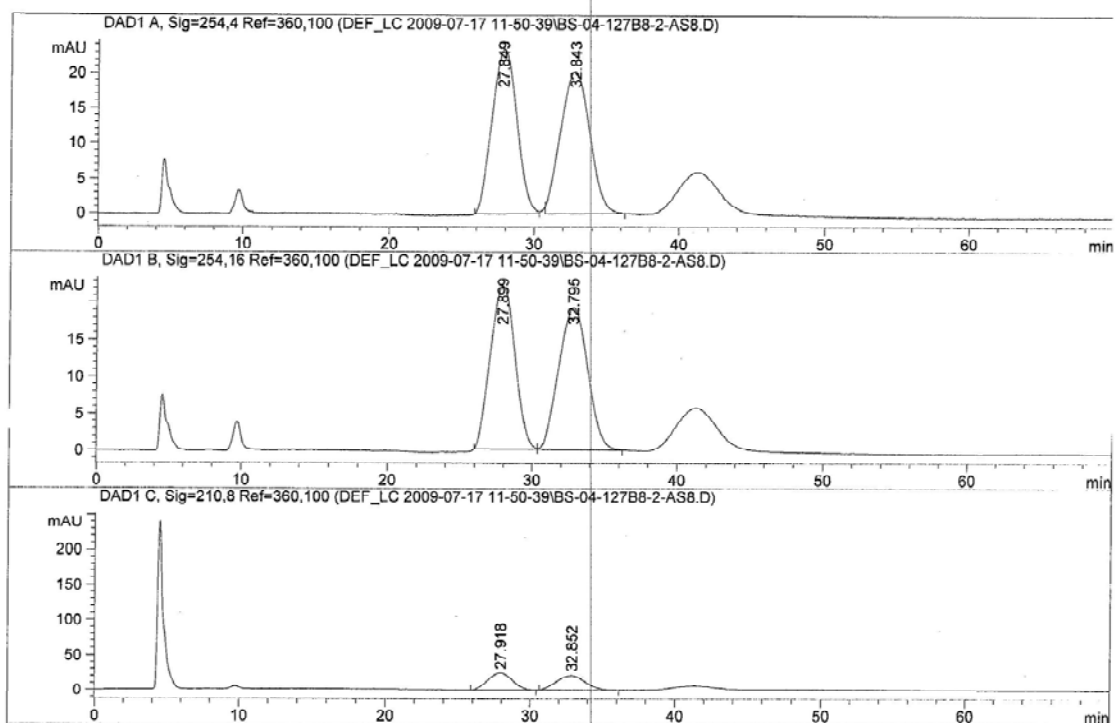


Area Percent Report						
Sorted By : Signal						
Multiplier : 1.0000						
Dilution : 1.0000						
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs						
Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=360,100						
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	27.211	BV	1.4655	1.32016e5	1077.43994	62.3329
2	32.399	VB	1.6948	7.97757e4	577.06915	37.6671
Totals :				2.11792e5	1654.50909	
Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=360,100						
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	27.213	BV	1.6683	1.25606e5	1025.94446	62.3432
2	32.397	VB	1.9514	7.58689e4	548.61237	37.6568
Totals :				2.01475e5	1574.55682	
Signal 3: DAD1 C, Sig=210,8 Ref=360,100						
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	27.210	BV	1.4706	1.28984e5	1031.71558	61.8872
2	32.391	VB	1.6480	7.94341e4	570.65295	38.1128
Totals :				2.08418e5	1602.36853	

Racemic

Data File C:\CHEM32\1\DATA\DEF_LC 2009-07-17 11-50-39\BS-04-127B8-2-AS8.D
Sample Name: BS-04-127B8-2-AS8

```
=====
Acq. Operator   : KIM                               Seq. Line :    3
Acq. Instrument : HPLC_01                           Location  : Vial 1
Injection Date  : 7/17/2009 2:14:59 PM              Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5 µl
Acq. Method     : C:\Chem32\1\DATA\DEF_LC 2009-07-17 11-50-39\BS-CHIRALPAK AS.M
Last changed    : 2/20/2009 6:19:19 PM by KIM
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\DEF_LC 2009-07-17 11-50-39\BS-04-127B8-2-AS8.D\DA.M (BS-
                CHIRALPAK AS.M)
Last changed    : 2/20/2009 6:19:19 PM by KIM
Method Info     : Chiralpak AS (position 5)
```



Area Percent Report						
Sorted By : Signal						
Multiplier : 1.0000						
Dilution : 1.0000						
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs						
Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=360,100						
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	28.094	BV	1.4075	2583.00952	21.62589	50.3215
2	33.045	VB	1.6332	2550.00293	18.28290	49.6785
Totals :				5133.01245	39.90879	
Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=360,100						
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	28.093	BV	1.3984	2421.51147	20.40674	51.0161
2	32.946	VB	1.5915	2325.05151	17.21720	48.9839
Totals :				4746.56299	37.62394	
Signal 3: DAD1 C, Sig=210,8 Ref=360,100						
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	28.115	MM	1.9358	2363.54639	20.34990	43.1914
2	32.814	MM	2.4859	3108.71875	20.84223	56.8086
Totals :				5472.26514	41.19213	

Annexe 3 – Spectres RMN

