

**SYNTHÈSE DE CYCLOALCÈNES CHIRAUX PAR UNE RÉACTION DE
FERMETURE DE CYCLE PAR MÉTATHÈSE D'ALCÈNES**

Projet réalisé par
Francis Beaumier

Dans le cadre d'un stage T-0

Laboratoire du professeur Claude Spino
Université de Sherbrooke

Table des matières

Introduction	3
Résultats et Discussion	5
Caractérisation	9
Annexes	14
Références	18

Index des schémas

Schéma 1	3
Schéma 2	5
Schéma 3	6
Schéma 4	7
Schéma 5	7
Schéma 6	7
Schéma 7	8

Index des figures

Figure 1	4
Figure 2	8
Figure 3	8

Introduction

La fermeture de cycle par métathèse d'alcènes (RCM) est une méthode efficace et rapide pour la synthèse de cycloalcènes.¹ La méthodologie développée dans les laboratoires du professeur Claude Spino par Luc Boisvert permet d'utiliser la menthyl carboxaldéhyde comme auxiliaire chiral pour synthétiser des cycloalcènes pourvus d'un centre chiral énantiopur en alpha de l'alcène. En plus de permettre la synthèse de tels cycloalcènes, cette méthode constitue le premier exemple connu d'un auxiliaire chiral clivé par une réaction de métathèse d'alcènes. Le projet de Luc Boisvert consistait à essayer la métathèse avec un centre quaternaire en alpha de la double liaison (schéma 1). Le meilleur catalyseur trouvé pour la métathèse fut le catalyseur de Grubbs de seconde génération **1** (figure 1).²

Schéma 1

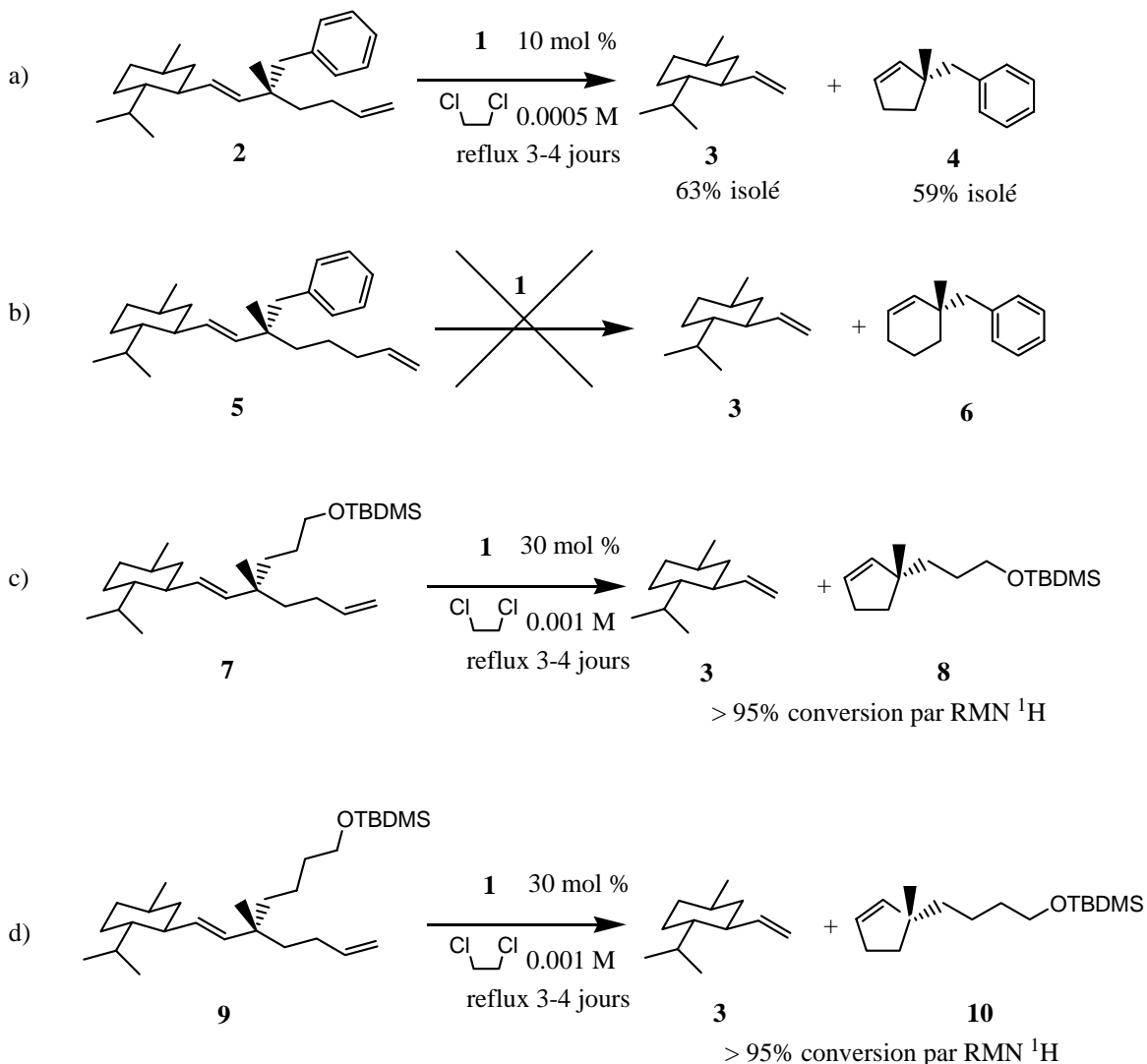
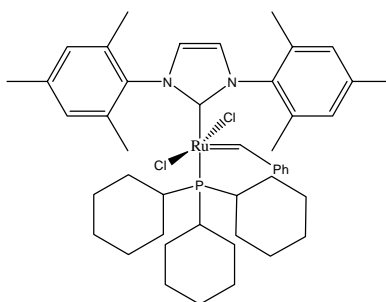


Figure 1**1**

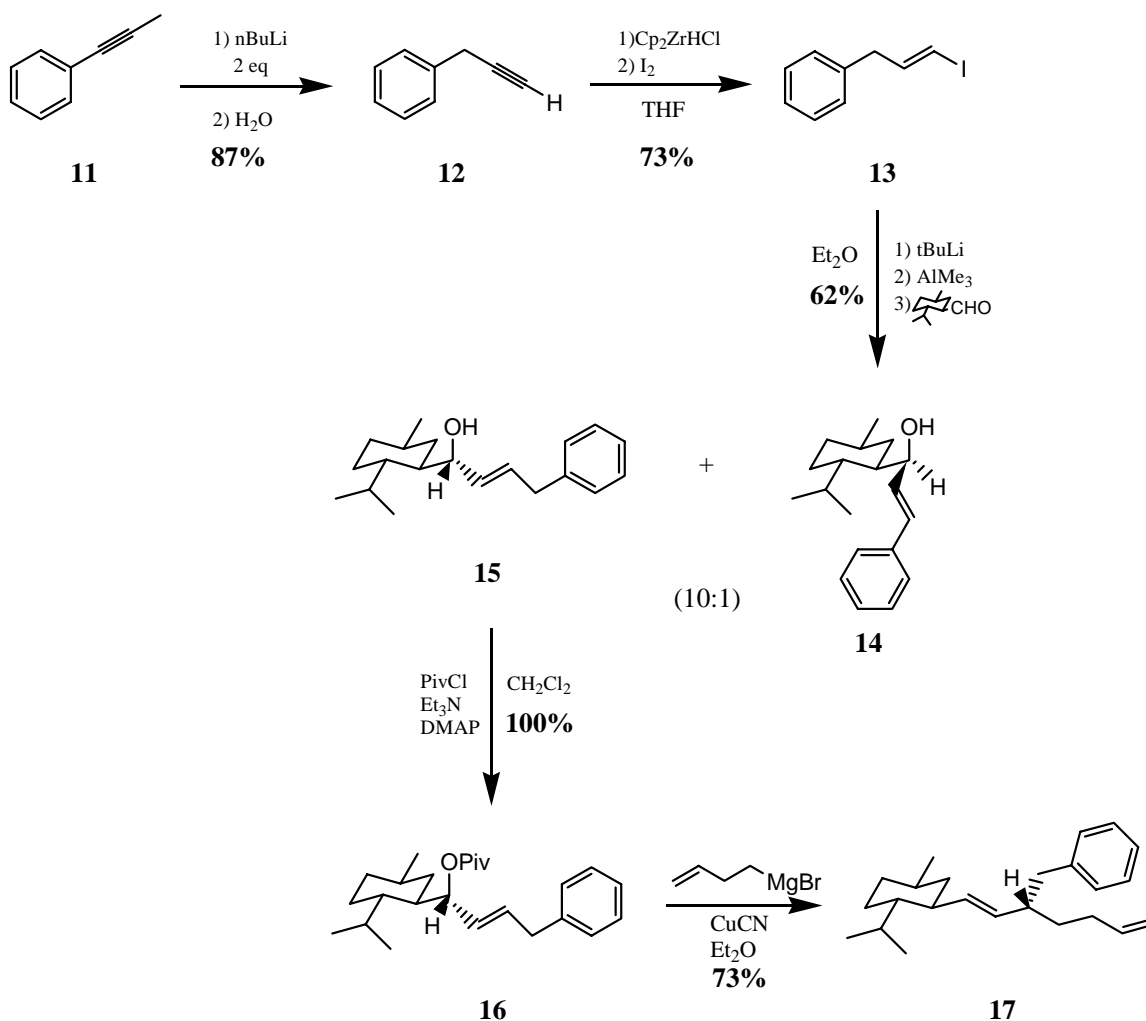
Notons que la réaction b) n'a jamais eu lieu et ce malgré que divers catalyseurs et conditions aient été essayés. Les produits obtenus sont alors le dimère, le produit de départ et des produits de dégradation. Étant donné que la concentration du réactif a une grande influence sur la réaction de métathèse intermoléculaire, le produit de départ doit être très dilué pour favoriser la réaction intramoléculaire et ainsi limiter la formation du dimère. De plus, Luc a démontré que l'utilisation d'un solvant à point d'ébullition élevé favorisait également la réaction intramoléculaire.

Notre projet se rapporte directement aux études effectuées par Luc Boisvert hormis qu'il s'agit de la synthèse d'un cycloalcène avec un centre chiral tertiaire. Puisque qu'un centre tertiaire est moins encombré qu'un centre quaternaire, il est normal de penser que l'ensemble des réactions de métathèse sur des substrats avec carbone tertiaire devrait se réaliser avec une plus grande facilité. Notre but était donc de synthétiser des cycloalcènes contenant un centre tertiaire énantiopur par la méthode décrite ci-haut.

Résultats et Discussion

La première partie du projet consistait à essayer la réaction RCM dans la synthèse d'un cyclopentène avec centre tertiaire chiral énantiopur en alpha de la double liaison. Pour parvenir au précurseur de cyclisation **17**, nous nous sommes servis d'une séquence réactionnelle développée par Christian Beaulieu³ et Marie-Claude Granger⁴ (schéma 2).

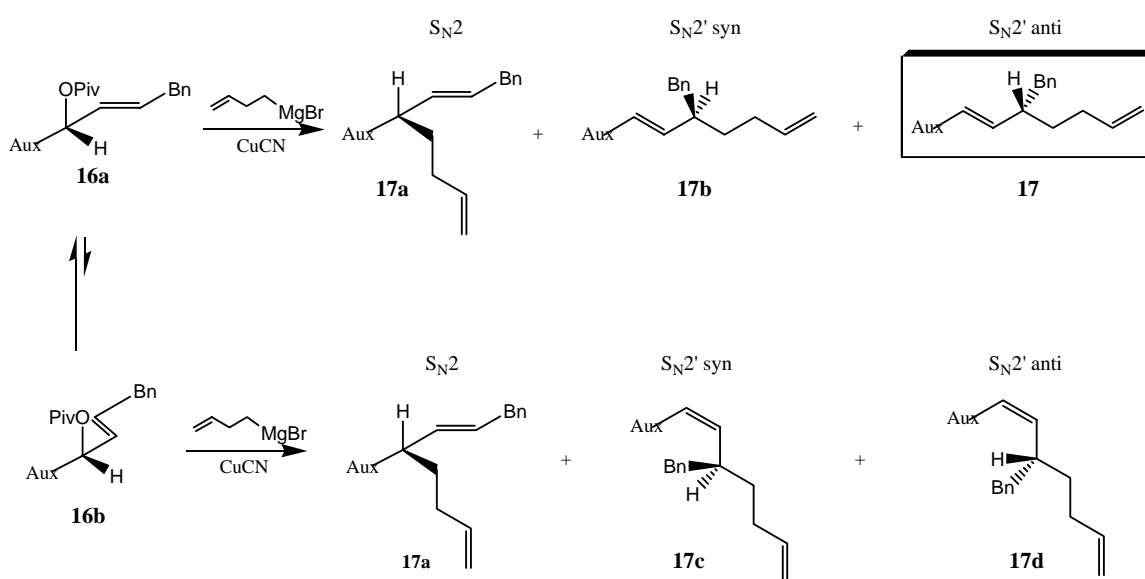
Schéma 2



L'alcyne **12** est obtenu par isomérisation du 1-phénylpropyne avec $n\text{-BuLi}$ ⁵. L'espèce obtenue après hydrozirconation avec le réactif de Schwartz (généré *in situ* avec LiBHET_3 et Cp_2ZrCl_2)⁶ réagit avec l'iode pour donner **13** dans un rendement de 73%. Suite à la formation du lithien par échange iode-lithium avec $t\text{-BuLi}$, l'ajout de AlMe_3 avant l'aldéhyde⁴ permet d'obtenir un ratio diastéréoisomérique de 10 : 1 en faveur du produit dit de 'Felkin-Anh' (**15**). La réaction conduit alors à un rendement global de 62%. Il est à noter que la synthèse du pivaloate (**16**) s'effectue avec un rendement quantitatif,

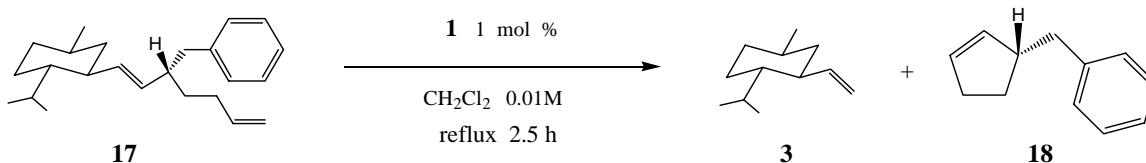
mais seulement après 96 heures. Par la suite, le réactif de Grignard, préparé au laboratoire à partir du 4-bromo-1-butène, est combiné au cyanure de cuivre pour former un cyanocuprate. Celui-ci réagit avec le pivaloate **16** pour conduire au diène **17** dans un rendement de 73%. Cette réaction est 100% régiosélective (seul le produit S_N2' est obtenu, le produit S_N2 n'étant pas détecté), stéréospécifique (le mécanisme avec le cuprate implique que le groupement livré est *anti* par rapport au groupe partant)⁷ et 100% stéréosélective (la réaction ne s'effectue que sur la conformation **16a**, car la tension allylique $A^{1,3}$ est minimisée) de sorte que des 5 produits possibles (1 S_N2 , 2 S_N2' *anti* et 2 S_N2' *syn*), seul le produit **17** est obtenu (schéma 3).

Schéma 3



L'étape suivante est la réaction de RCM (schéma 4). Après une étude d'optimisation des conditions, celle-ci est effectuée sur le diène **17** avec le catalyseur de Grubbs deuxième génération **1** pour produire le cycle à cinq membres et l'auxiliaire clivé **3**. Après 2h30 de reflux dans le dichlorométhane, le cycloalcène **18** et l'auxiliaire clivé **3** ont été obtenus respectivement dans des rendements de 63.6% et 65.5%. Mentionnons que la réaction a été effectuée à une concentration de 0.01 M dans le dichlorométhane et avec 1 mol % de catalyseur. Le produit de dimérisation est alors absent. En augmentant la concentration, la quantité de dimères augmente très légèrement (analyse RMN et CCM).

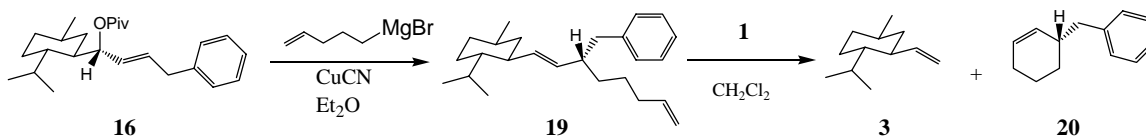
Schéma 4



La seconde partie du projet consistait à évaluer si la réaction de RCM était une méthode générale qui pouvait aussi être applicable à la formation de cycle à six (schéma 5).

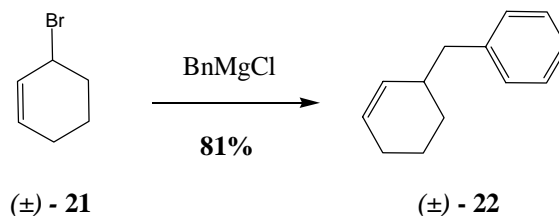
Ainsi, lorsque le réactif de Grignard, dérivé du 5-bromo-1-pentène, a réagit avec le pivaloate en présence de CuCN , le diène **19** a été obtenu dans un rendement de ?? %. La métathèse s'est faite dans le dichlorométhane à 0.005M à reflux sur une période de 9 heures avec 20 mol % de catalyseur pour produire **20** dans un rendement de 54.7% et l'auxiliaire clivé **3** dans un rendement de 19.7%. Le dimère est alors observé et isolé.

Schéma 5



Dans le but de prouver que le cycloalcène **20** est obtenu de façon énantiopure, nous avons synthétisé **22** de façon racémique dans un rendement de 81% à partir du bromure **21** et du réactif de Grignard commercial⁸ (schéma 6).

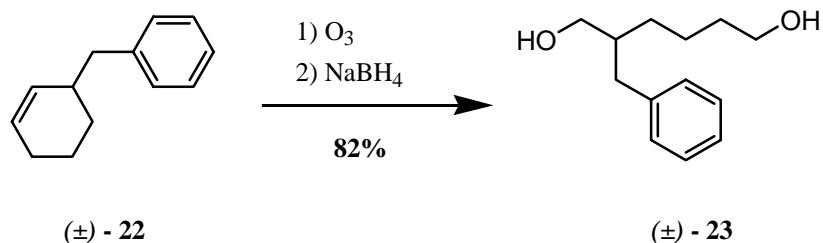
Schéma 6



La séparation des deux énantiomères de **22** par chromatographie en phase gazeuse sur une colonne chirale s'est révélée impossible. Afin de remédier à ce problème, nous avons effectué l'ozonolyse de **22** pour ensuite traiter l'ozonide résultant avec le borohydrure de sodium pour obtenir le diol **23** à 82% (schéma 7). Par contre, les deux

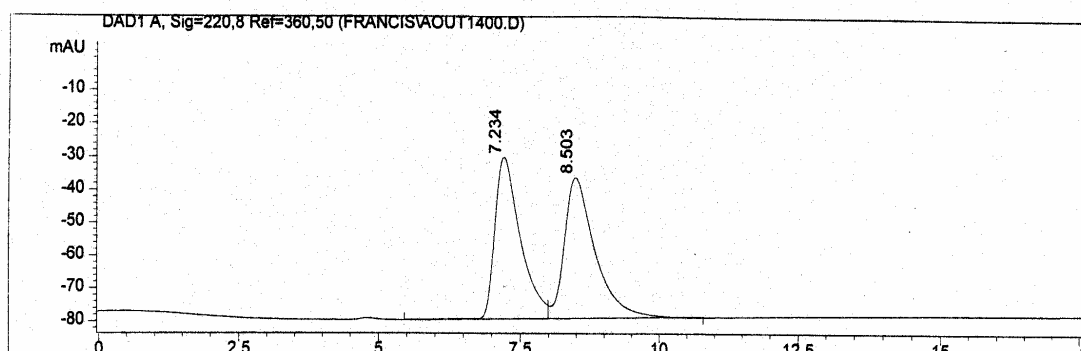
énantiomères du diol n'ont pu être séparés par chromatographie en phase gazeuse sur une colonne chirale, car le diol se dénaturait après injection.

Schéma 7



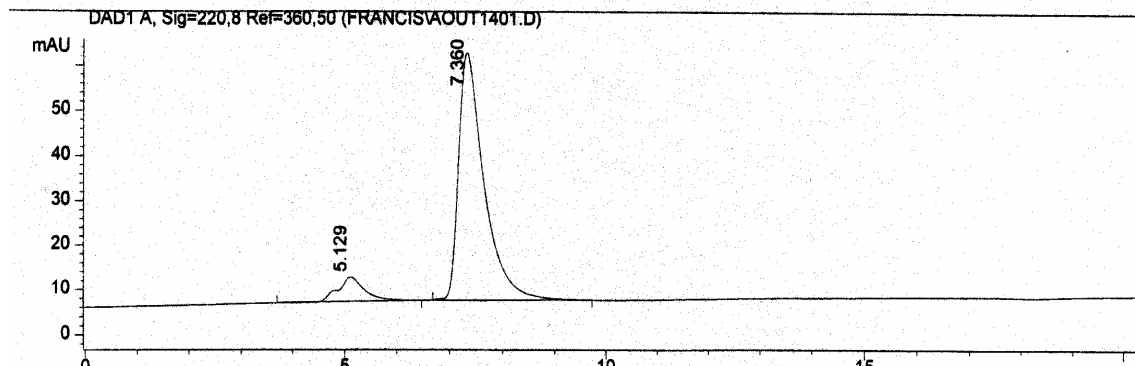
Finalement, les deux énantiomères de **22** ont été séparés par HPLC avec les conditions suivantes : colonne CHIRALCEL OB, éluant 100% Hexane et débit de 1ml/min (figure 2).

Figure 2

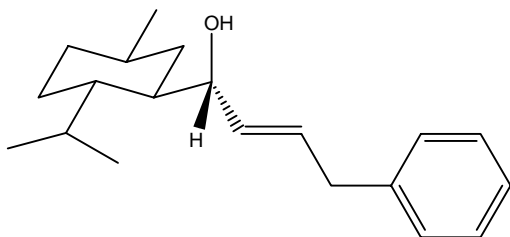


Ainsi, dans les mêmes conditions, nous avons pu prouver que le cycloalcène **20** a été synthétisé de façon énantiopure (figure 3). Il est à noter que le pic à 5.129 minutes représente l'auxiliaire clivé **3**.

Figure 3

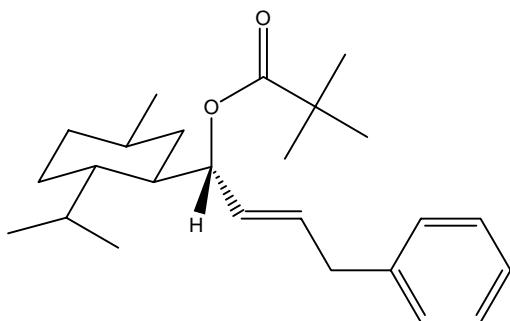


Caractérisation



15

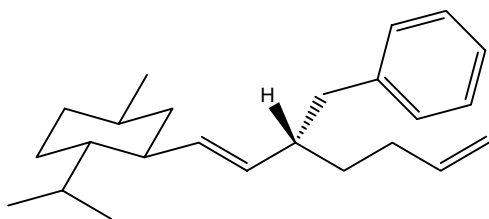
Rendement: 57 %; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 7.33-7.18 (m, 5H), 5.79 (d de t, 1H, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=7.6$ Hz), 5.62 (d de d, 1H, $J_1=16.0$ Hz, $J_2=5.2$ Hz), 4.46-4.40 (m, 1H), 3.41 (d, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 3H), 1.40-1.24 (m, 4H), 1.11-0.67 (m, 3H), 0.93 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 0.89 (d, 3H, $J=6.1$ Hz), 0.76 (d, 3H, $J=7.2$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) : δ 140.5 (s), 134.0 (d), 129.0 (d), 128.6 (d), 128.4 (d), 126.0 (d), 71.1 (d), 44.7 (d), 43.0 (d), 38.8 (t), 35.1 (t), 33.9 (t), 32.8 (d), 26.3 (d), 24.3 (t), 22.9 (q), 21.6 (q), 15.5 (q); **IR** (neat, cm^{-1}) : 4317, 4057, 3582, 3422, 3063, 3028, 2959, 1944, 1666, 1603, 1494, 1460, 1384, 972, 747, 699; **SMBR** (m/z (intensité relative)) : 286 (M^+ , 0.5), 268 (10), 130 (100), 115 (30), 91 (50), 41 (10); **SMHR** calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$: masse calculée = 286.2297, masse trouvée = 286.2301 ± 0.0008 ; DEPT 90, DEPT 135



16

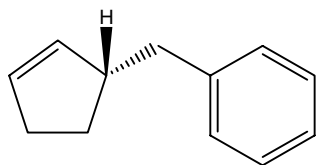
Rendement: 100 %; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 7.32-7.15 (m, 5H), 5.74-5.64 (m, 1H), 5.51-5.42 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.40 (d, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.83-1.61 (m, 4H), 1.51-1.40 (m, 1H), 1.37-0.75 (m, 4H), 1.20 (s, 9H), 0.90 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 0.85 (d, 3H, $J=7.2$ Hz), 0.73 (d, 3H, $J=7.1$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) : δ 177.3 (s), 140.0 (s), 130.4 (d), 129.4 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 126.1 (d), 73.2 (d), 43.7

(d), 43.5 (d), 39.1 (s), 38.6 (t), 35.6 (t), 35.2 (t), 32.9 (d), 27.3 (q), 26.2 (d), 24.3 (t), 22.9 (q), 21.6 (q), 15.5 (q); **IR** (neat, cm^{-1}): 3124, 3028, 2954, 2919, 2871, 1727, 1477, 1456, 1392, 1367, 1282, 1161, 1030, 971, 743, 699; **SMBR** (m/z (intensité relative)): 370 (M^+ , 2), 279 (80), 268 (50), 195 (50), 177 (90), 164 (30), 147 (50), 130 (80), 117 (35), 91 (90), 83 (100); **SMHR** calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_2$: masse calculée = 370.2872, masse trouvée = 370.2866 ± 0.0011 ; DEPT 90, DEPT 135



17

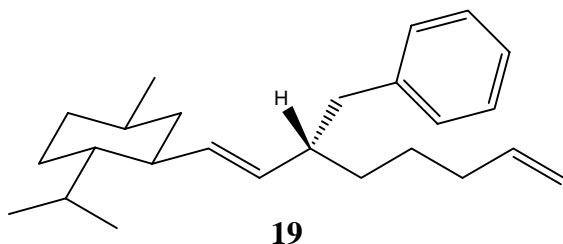
Rendement: 73 %; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.26-7.10 (m, 5H), 5.77 (ddt, 1H, $J_1=17.0$ Hz, $J_2=10.5$ Hz, $J_3=6.6$ Hz), 5.13-4.90 (m, 4H), 2.67-2.49 (ABq, 2H), 2.29-2.15 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.86-1.64 (m, 3H), 1.60-1.24 (m, 6H), 1.02-0.62 (m, 3H), 0.83 (d, 6H, $J=7.7$ Hz), 0.67 (d, 3H, $J=6.6$ Hz); **IR** (neat, cm^{-1}): 3079, 3029, 2911, 2846, 1940, 1819, 1641, 1603, 1495, 1452, 1369, 971, 910, 743, 699; **SMBR** (m/z (intensité relative)): 324 (M^+ , 1), 233 (15), 137 (60), 123 (80), 109 (70), 91 (100), 81 (60), 67 (60), 55 (30), 41 (25); **SMHR** calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{36}$: masse calculée = 324.2817, masse trouvée = 324.2823 ± 0.0010



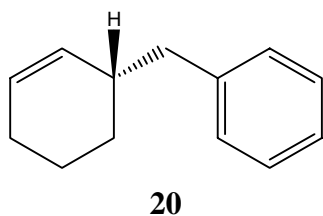
18

Rendement: 64 %; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.31-7.10 (m, 5H), 5.78-5.72 (m, 1H), 5.70-5.64 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.72-2.56 (ABq, 2H), 2.42-2.18 (m, 2H),

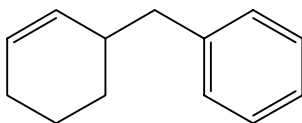
2.05-1.93 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) : δ 141.4 (s), 134.6 (d), 130.7 (d), 128.9 (d), 128.2 (d), 125.7 (d), 47.3 (d) 42.2 (t), 31.8 (t), 29.6 (t); DEPT 90, DEPT 135



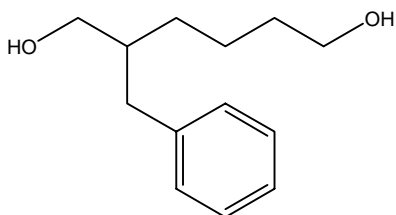
Rendement: ?? %; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 7.24-7.09 (m, 5H), 5.77 (ddt, 1H, $J_1=16.8$ Hz, $J_2=10.2$ Hz, $J_3=6.6$ Hz), 5.13-4.90 (m, 4H), 2.66-2.47 (ABq, 2H), 2.26-2.12 (m, 1H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.86-1.62 (m, 3H), 1.60-1.17 (m, 8H), 1.06-0.62 (m, 3H), 0.84 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 0.82 (d, 3H, $J=7.2$ Hz), 0.65 (d, 3H, $J=7.2$ Hz); **IR** (neat, cm^{-1}) : 3081, 3029, 2913, 2847, 1939, 1819, 1641, 1603, 1495, 1452, 1369, 971, 911, 743, 699; **SMBR** (m/z (intensité relative)) : 338 (M^+ , 1), 247 (5), 151 (20), 137 (50), 123 (50), 109 (90), 91 (100), 81 (70), 67 (80), 55 (30), 41 (25); **SMHR** calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{36}$: masse calculée = 338.2973, masse trouvée = 338.2979 \pm 0.0010;



Rendement: 55 %; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 7.38-7.23 (m, 5H), 5.80-5.73 (m, 1H), 5.70-5.60 (m, 1H), 2.75-2.58 (ABq, 2H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 1H), 1.40-1.26 (m, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) : δ 140.9 (s), 131.3 (d), 129.1 (d), 128.1 (d), 127.3 (d), 125.7 (d) 42.7 (t), 37.2 (d), 28.9 (t), 25.4 (t), 21.3 (t)

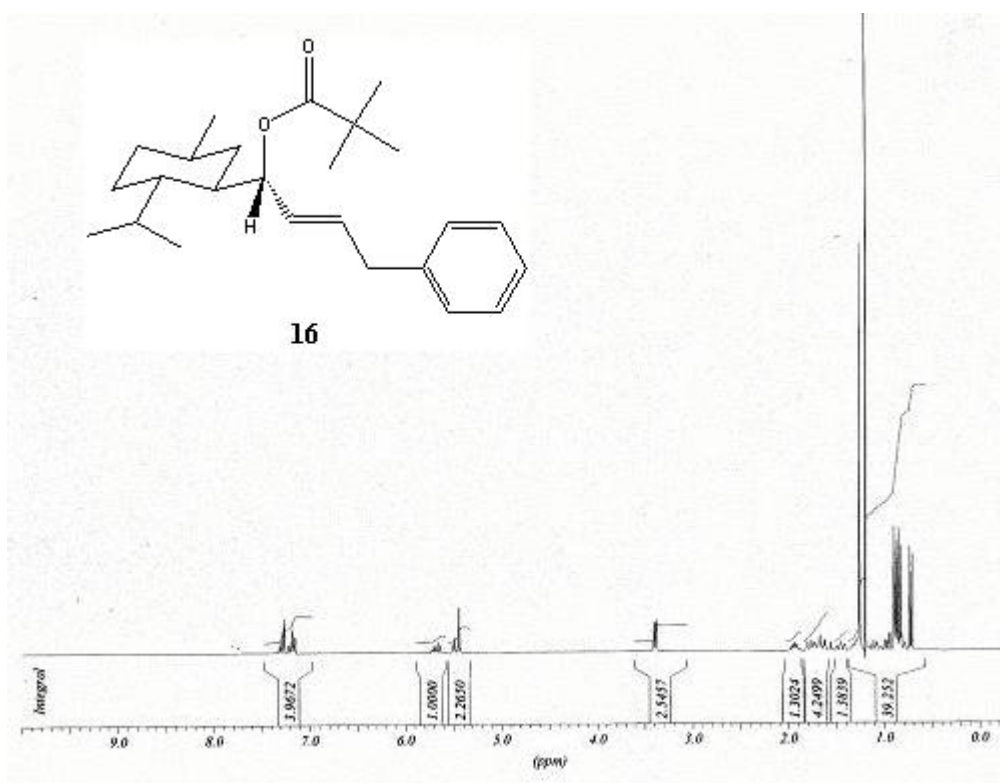
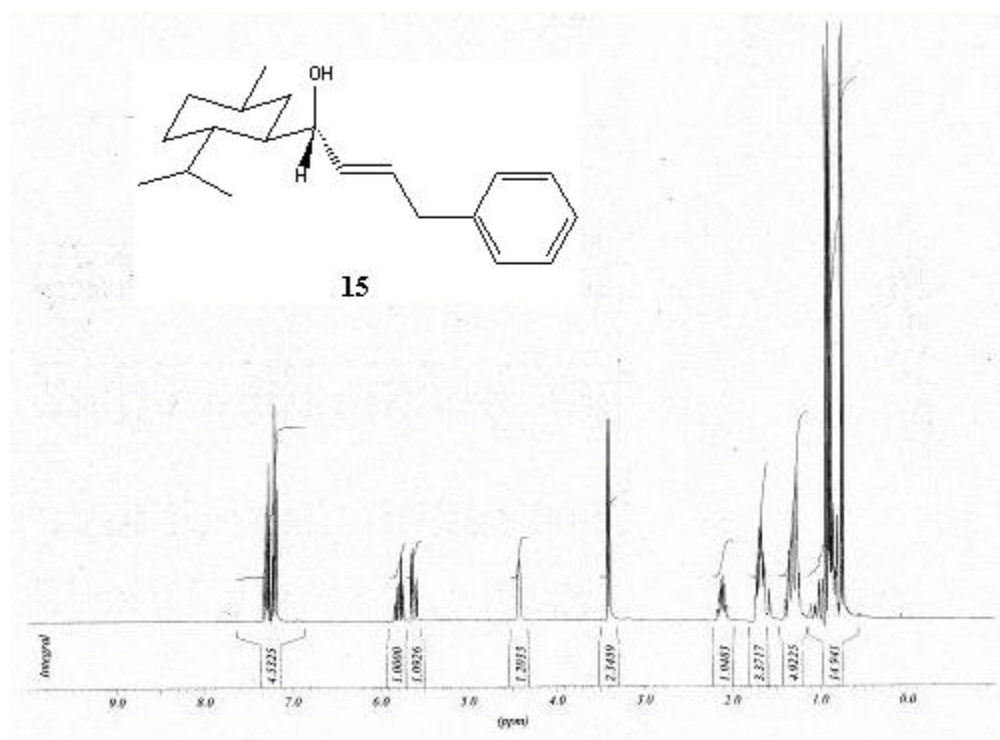
(±) - **22**

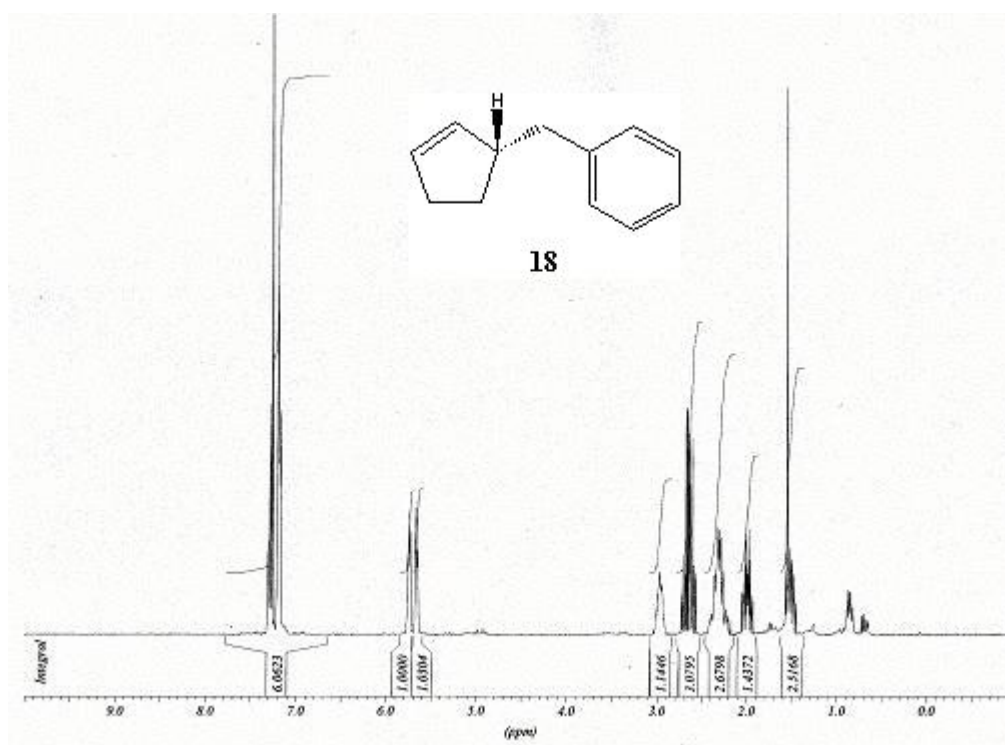
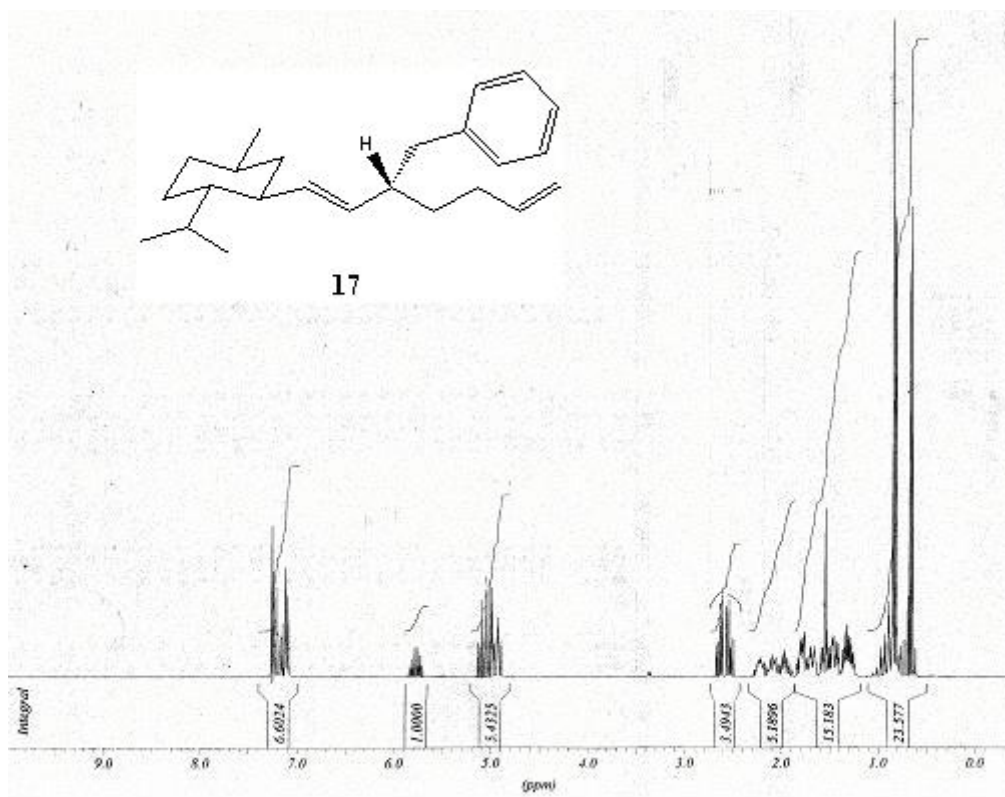
Rendement: 81 %; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 7.39-7.21 (m, 5H), 5.80-5.72 (m, 1H), 5.68-5.60 (m, 1H), 2.75-2.56 (ABq, 2H), 2.51-2.37 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.65-1.49 (m, 1H), 1.40-1.26 (m, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) : δ 141.1 (s), 131.7 (d), 129.5 (d), 128.5 (d), 127.5 (d), 126.1 (d), 43.2 (t), 37.7 (d), 29.4 (t), 25.8 (t), 21.7 (t); **IR** (neat, cm^{-1}) : 3063, 3021, 2924, 2848, 1948, 1877, 1805, 1599, 1493, 1448, 731, 698, 672; **SMBR** (m/z (intensité relative)) : 172 (M^+ , 40), 128 (15), 115 (20), 91 (80), 81 (100), 65 (25), 53 (10), 41 (10); **SMHR** calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}$: masse calculée =, masse trouvée = ± ; DEPT 90, DEPT 135

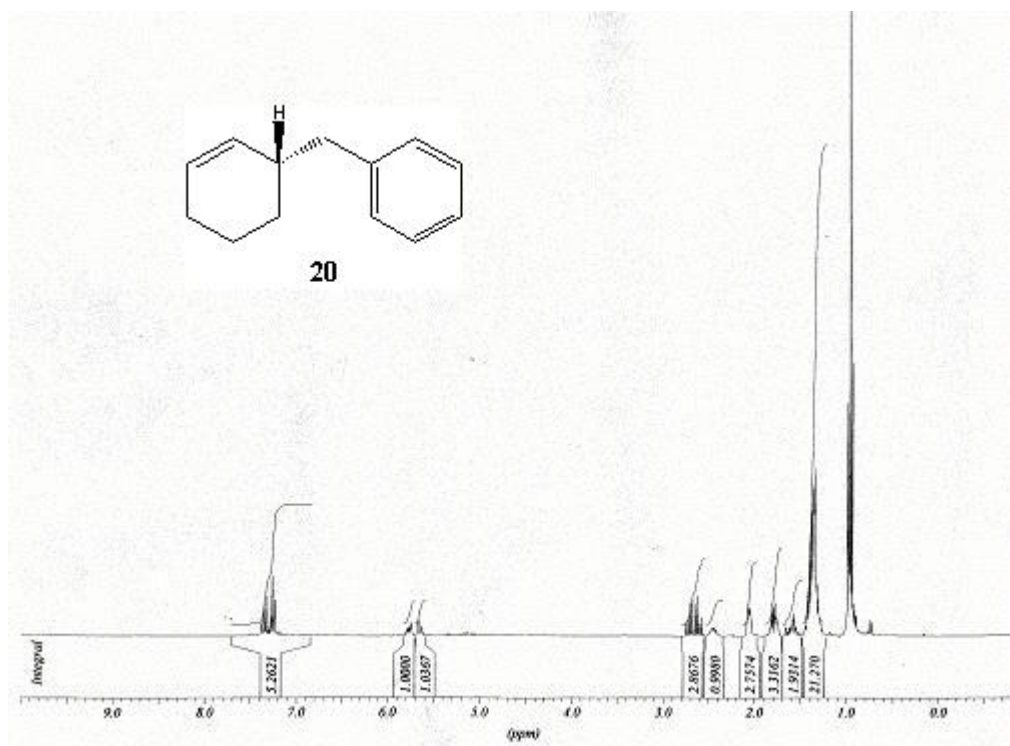
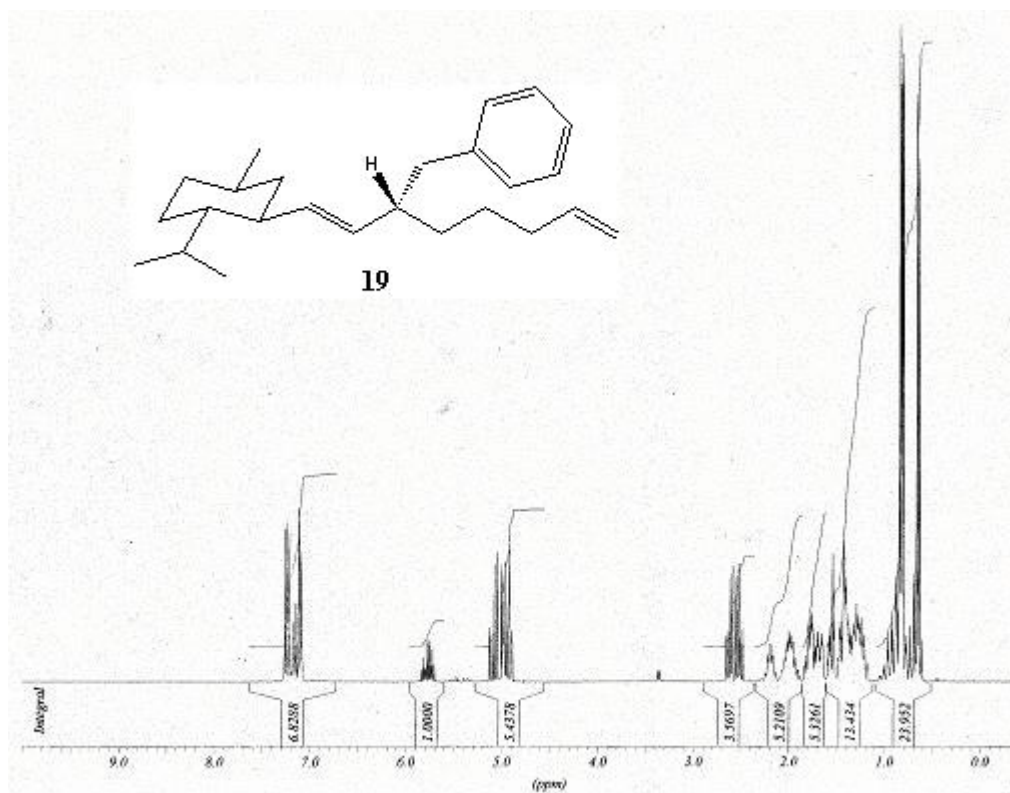
(±) - **23**

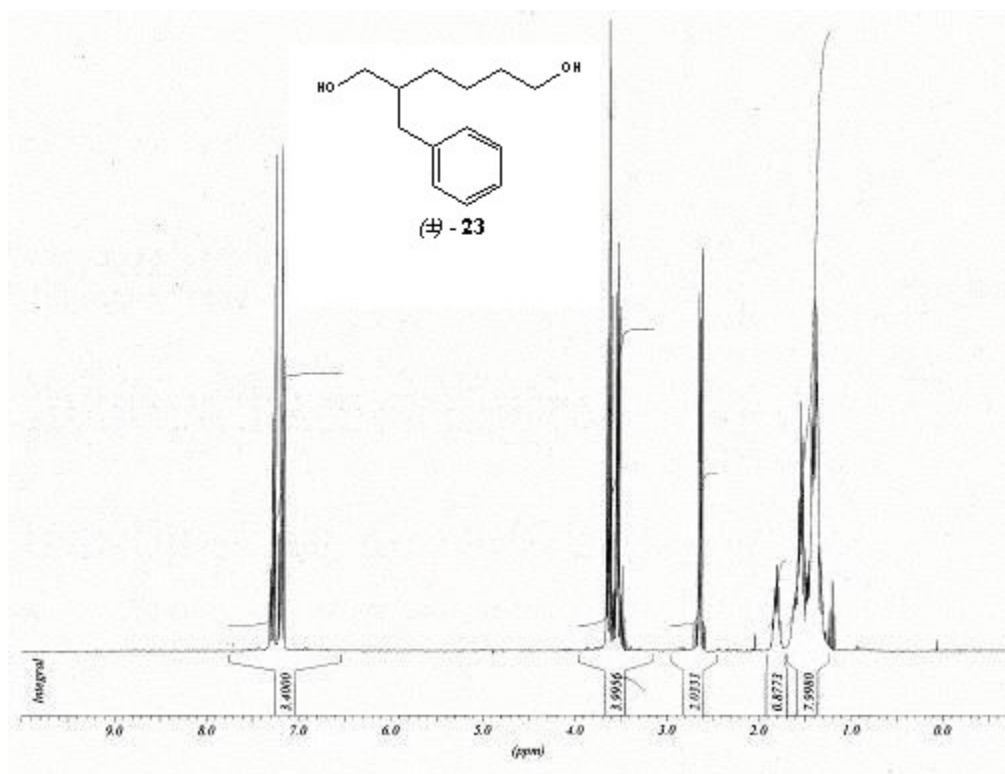
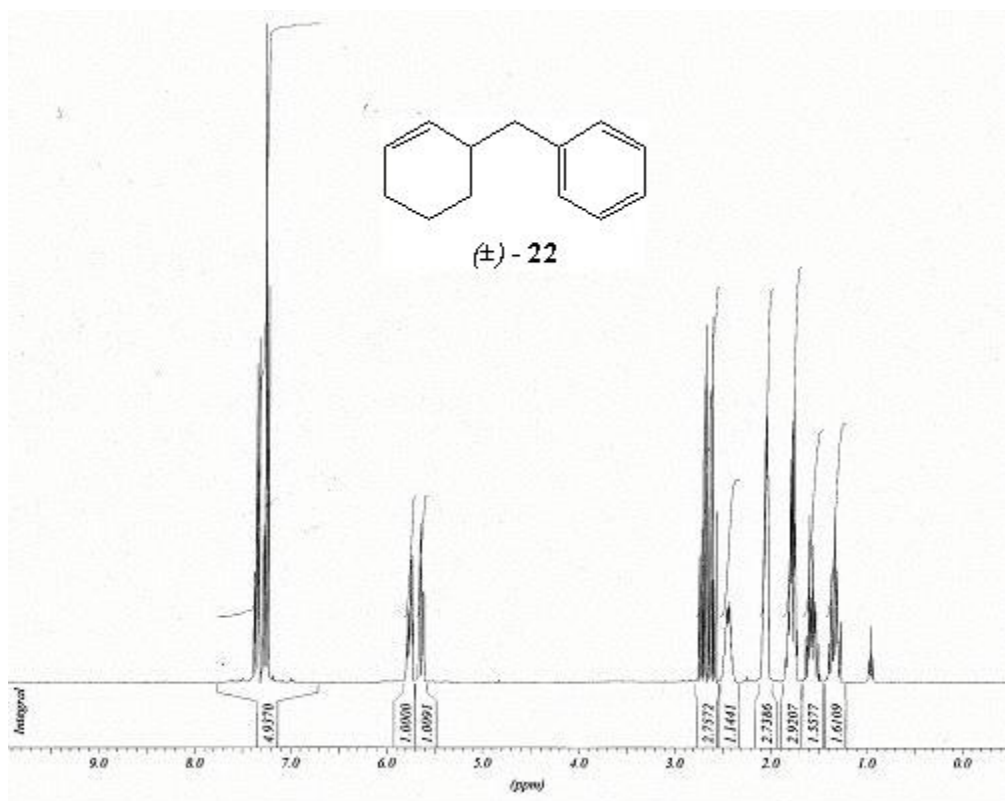
Rendement: 82 %; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 7.31-7.16 (m, 5H), 3.87-3.40 (m, 4H), 2.70-2.05 (ABQ, 2H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.70-1.25 (m, 8H); $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) : δ 140.9 (s), 129.2 (d), 128.2 (d), 125.8 (d), 64.0 (t), 62.1 (t), 42.5 (d), 37.7 (t), 32.6 (t), 30.1 (t), 22.8 (t); **IR** (neat, cm^{-1}) : 4043, 3723-3107, 3022, 2851, 1949, 1877, 1806, 1712, 1659, 1602, 1491, 1455, 1381, 1051, 926, 738, 702; **SMBR** (m/z (intensité relative)) : 172 (M^+ , 40), 128 (15), 115 (20), 91 (80), 81 (100), 65 (25), 53 (10), 41 (10); **SMHR** calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$: masse calculée =, masse trouvée = ± ; DEPT 90, DEPT 135

Annexes









-
1. (a) Ivin, K. J.; Mol, J. C. *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*; Academic Press: San Diego, CA, 1997. (b) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. (c) Furstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012. (d) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413.
 2. (a) Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Petersen, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674-2678. (b) Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247-2250. (c) Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Hieringer, W.; Gleich, D.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2416-2419.
 3. Beaulieu, C., mémoire de maîtrise, Université de Sherbrooke, 2000.
 4. Granger, M.-C., mémoire de maîtrise, Université de Sherbrooke, 2002.
 5. Mulvaney, J. E.; Folk, T. L.; Newton, D. J. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1674-1675.
 6. Lipshutz, B. H., T. M.; Keil, R.; Ellsworth, E. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7257-7260.
 7. (a) Breit, B.; Demel, P. In *Modern Organocopper Chemistry*; Krause, N., Ed.; Wiley VCH: 2002; Chapter 6. (b) Karlström, A. S. E.; Bäckvall, J.-E. In *Modern Organocopper Chemistry*; Krause, N., Ed.; Wiley VCH: 2002; Chapter 8. (c) Figadère, B.; Franck, X. In *Handbook of Grignard Reagents*; Silverman, G. S.; Rakita, P. E., Eds.; Marcel Dekker: 1996; Chapter 24.
 8. Savino, T. G.; Kanakarajan, K.; Platz, M. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1305-1309.