

**Un auxiliaire chiral clivable par une réaction de fermeture de cycle par  
métathèse d'alcènes - Synthèse de cycloalcènes chiraux non racémiques**

*Travaux effectués par:*

**Luc Boisvert**

*Travaux exécutés sous la direction  
du Professeur Claude Spino*

Rapport de passage direct de la maîtrise  
au doctorat sans rédaction de mémoire

Présenté au Comité des études supérieures  
du Département de Chimie

*Laboratoire de produits naturels et synthèse organique*

**DÉPARTEMENT DE CHIMIE**

**UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE**

Sherbrooke, Québec, Canada, novembre 2003

## Sommaire

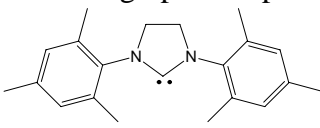
Cette communication a pour objectif de rapporter les travaux effectués au cours des deux dernières années sur le développement d'une méthodologie permettant de synthétiser des cycloalcènes contenant un centre tertiaire ou quaternaire énantio pur en se servant d'un auxiliaire chiral qui peut être clivé par une réaction de fermeture de cycle par métathèse d'alcènes (RCM).

Les études préliminaires sur des composés modèles puis la synthèse de précurseurs de cyclisation dialcéniques contenant un centre tertiaire ou quaternaire énantio pur seront présentées. Les études de cyclisation par RCM dans le but d'obtenir des cycloalcènes à cinq et six membres seront ensuite discutées.

# Table des matières

	Page #
Page titre	i
Sommaire	ii
Table des matières	iii
Liste des abréviations	iv
<b>Introduction</b>	1
1. <i>Utilisation d'auxiliaires chiraux</i>	1
2. <i>Réaction de fermeture de cycle par métathèse d'alcènes (RCM)</i>	2
3. <i>Objectifs poursuivis</i>	3
<b>Résultats et discussion</b>	4
1. <i>Catalyseurs utilisés</i>	4
2. <i>Études préliminaires</i>	4
3. <i>Influence de la grosseur de l'auxiliaire</i>	6
4. <i>Études sur la formation de cycles à cinq membres avec le menthylcarboxyaldéhyde comme auxiliaire chiral</i>	9
5. <i>Études sur la formation de cycles à six membres avec le menthylcarboxyaldéhyde comme auxiliaire chiral</i>	12
<b>Conclusion</b>	14
<b>Travaux futurs sur le projet</b>	15
<b>Travaux de doctorat envisagés</b>	16
<b>Bibliographie</b>	19

## Liste des abréviations

Aux	:	auxiliaire chiral
Bn	:	benzyle
Bu	:	butyle
cat.	:	quantité catalytique
DMAP	:	N,N-4-diméthylaminopyridine
DME	:	diméthoxyéthane
DMS	:	diméthylsulfure
éq.	:	équivalent
Et	:	éthyle
GC	:	chromatographie en phase gazeuse
h	:	heure
HMPA	:	oxyde de tris(diméthylamino)phosphore
HPLC	:	chromatographie en phase liquide haute performance
H <sub>2</sub> IMes	:	
<i>i</i> Pr	:	<i>iso</i> -propyle
L	:	ligand
M	:	mole / litre
mM	:	millimole / litre
Me	:	méthyle
Mes	:	mésityle (2, 3, 5-triméthylphényle)
mol %	:	mole par cent moles
NBS	:	N-bromosuccinimide
PCC	:	chlorochromate de pyridinium
PCy <sub>3</sub>	:	tricyclohexylphosphine
Ph	:	phényle
Piv	:	triméthylacétyle
<i>p</i> TsOH	:	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
RCM	:	fermeture de cycle par métathèse d'alcènes
Rdt.	:	rendement
réf.	:	référence
TBDMS	:	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TEA	:	triéthylamine
T <sub>éb</sub>	:	température d'ébullition
THF	:	tétrahydrofuranne
TFA	:	acide trifluoroacétique
TMEDA	:	N, N, N, N-tétraméthyléthylènediamine
t.p.	:	température de la pièce
Ts	:	tosyle

# Introduction

## 1. Utilisation d'auxiliaires chiraux

Parmi les stratégies utilisées fréquemment pour la synthèse de composés énantiopurs, on peut compter cinq approches différentes:

- 1) utilisation de produits naturels énantiopurs comme produits de départ<sup>1</sup>;
- 2) résolution (classique<sup>2</sup>, cinétique<sup>3</sup>, dynamique cinétique<sup>4</sup>, parallèle<sup>5</sup>) d'un mélange racémique;
- 3) utilisation d'enzymes ou d'anticorps<sup>6</sup>;
- 4) utilisation de catalyseurs chiraux<sup>7</sup>;
- 5) utilisation d'auxiliaires chiraux<sup>8</sup>.

Les auxiliaires chiraux sont très souvent utilisés car ils offrent une prédictibilité de réactivité et de sélectivité, une généralité pour un certain type de réaction et de hautes stéréosélectivités. Par exemple, le menthylcarboxyaldéhyde **1** est un auxiliaire chiral développé dans les laboratoires du Professeur Spino qui permet de synthétiser des composés contenant un centre chiral tertiaire ou quaternaire énantiopur **5**<sup>9</sup> (Schéma 1).

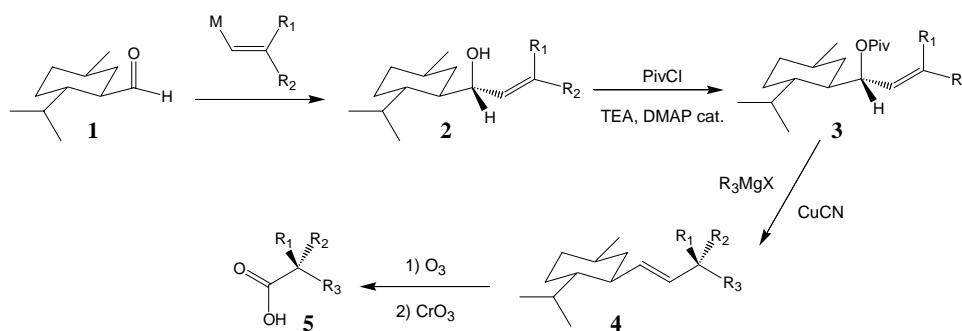


Schéma 1

Un des désavantages des auxiliaires chiraux est que, une fois que l'auxiliaire a induit de la chiralité et qu'il n'est plus nécessaire à la suite, il faut le séparer du composé désiré. Parmi les méthodes les plus communes utilisées pour cliver les auxiliaires chiraux, on compte deux types généraux de réaction. Le premier type est constitué des réactions d'addition-élimination sur un composé carbonyle, par exemple lors du clivage par hydrolyse en milieu basique des oxazolidin-2-ones d'Evans **7**<sup>10</sup> (Schéma 2).

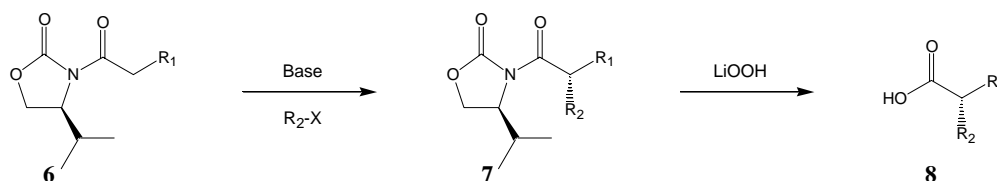
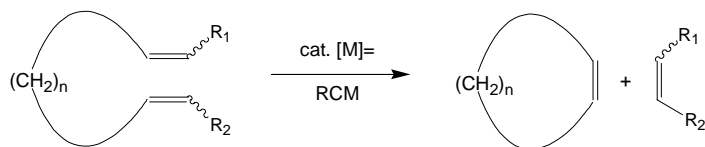


Schéma 2

Le deuxième type est constitué des réactions d'oxydation, par exemple lors du clivage par ozonolyse de l'auxiliaire de Spino (Schéma 1).

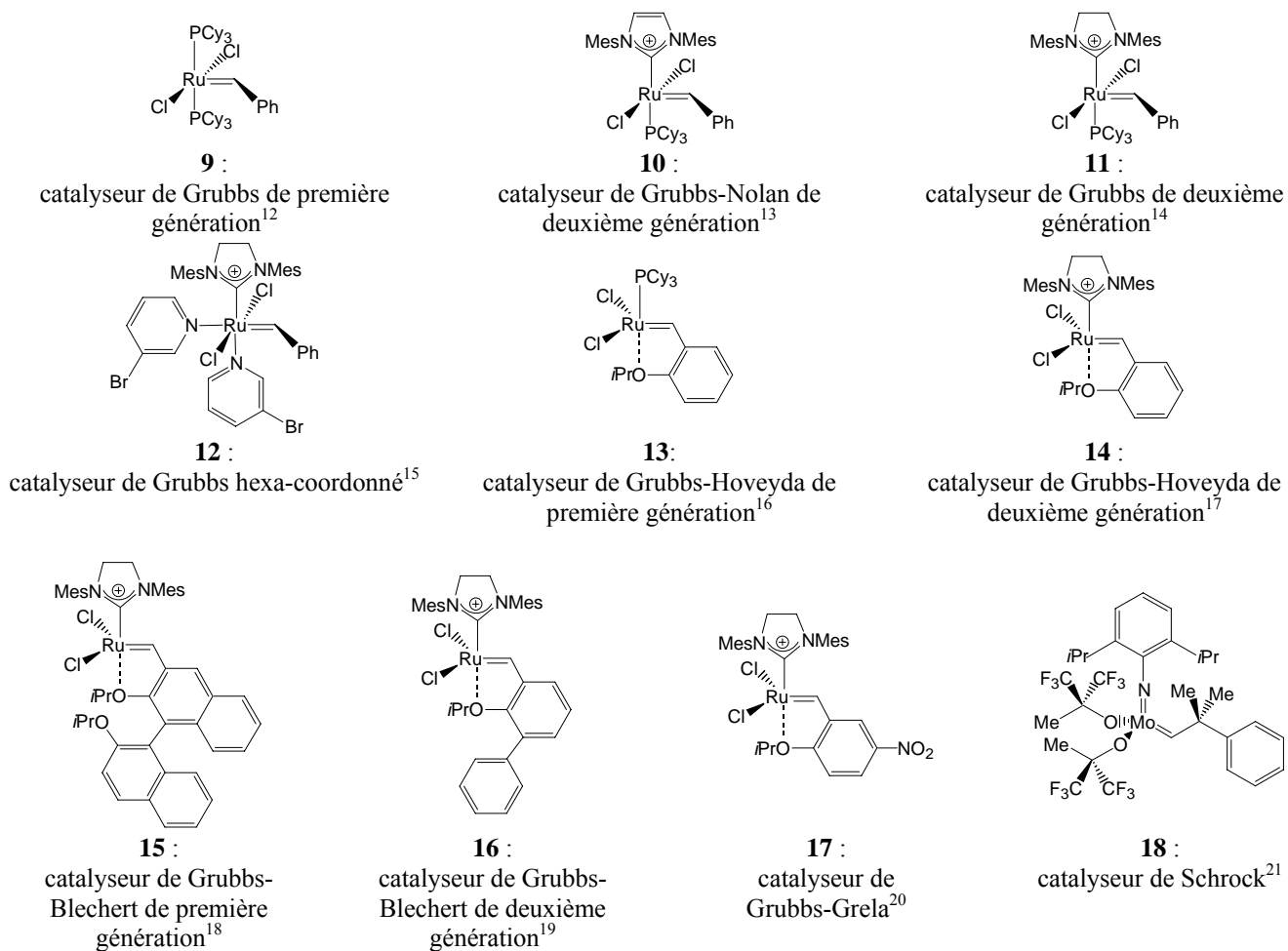
## 2. Réaction de fermeture de cycle par métathèse d'alcènes (RCM)

Depuis le développement de catalyseurs possédant une structure bien définie vers le début des années 1990, la réaction de RCM catalysée par des complexes de métaux de transition est devenue une façon privilégiée d'effectuer la synthèse de cycloalcènes<sup>11</sup>. Dans sa forme la plus simple, la réaction de RCM consiste en la formation d'un cycloalcène à partir d'un précurseur dialcénique acyclique (Schéma 3).



**Schéma 3**

Divers complexes de métaux de transition (symbolisés par [M]=) sont utilisés comme catalyseurs pour la réaction de RCM et quelques-uns des plus communs sont représentés à la Figure 1.



**Figure 1 :** Catalyseurs de la réaction de RCM (avec références pertinentes)

### 3. Objectifs poursuivis

Les objectifs principaux des travaux présentés ici étaient au nombre de deux. Premièrement, en utilisant le menthylcarboxaldéhyde **1** comme auxiliaire chiral, il s'agissait de synthétiser des molécules acycliques (précurseurs de cyclisation) contenant un centre chiral tertiaire ou quaternaire énantiopur **4'**. Deuxièmement, il fallait séparer l'auxiliaire chiral du composé voulu et nous avons pensé que le système utilisé permettrait de le faire par une réaction de fermeture de cycle par métathèse d'alcènes. De cette façon, il serait possible d'obtenir des cycloalcènes contenant un centre chiral énantiopur **19** ainsi que le composé **20** qui peut facilement être recyclé en **1** (Schéma 4). Il existe des centaines d'auxiliaires chiraux qui sont utilisés (plus ou moins fréquemment, selon l'auxiliaire) pour synthétiser des composés contenant des centres chiraux énantiomériquement enrichis<sup>22</sup> mais, à notre connaissance, il n'y a aucun exemple d'auxiliaire qui peut être clivé par une réaction de RCM. Notre projet visait donc à développer une méthode de clivage complètement différente et inusitée.

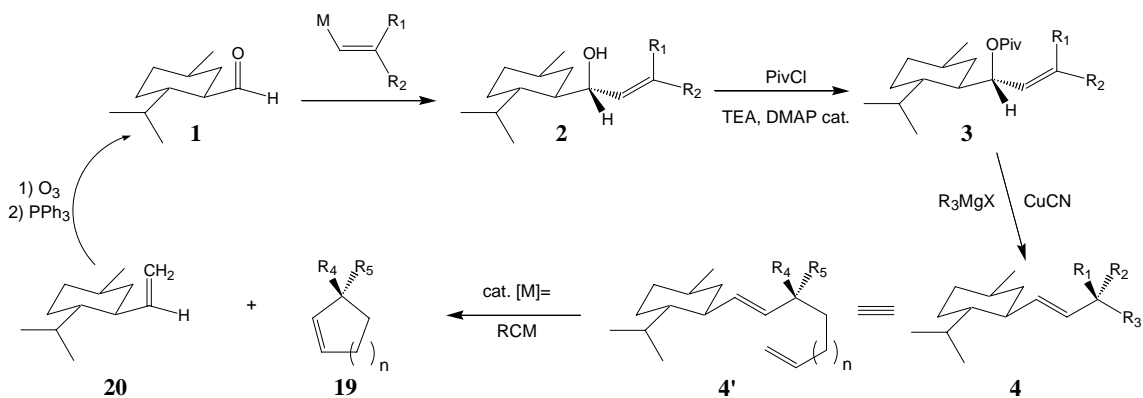


Schéma 4

## Résultats et discussion

### 1. Catalyseurs utilisés

Le catalyseur de Grubbs de première génération **9** est disponible commercialement. Les catalyseurs **10**<sup>13d</sup>, **11**<sup>14a</sup>, **12**<sup>15</sup>, **15**<sup>18</sup> et **16**<sup>19a</sup> ont été synthétisés à partir de **9** selon les procédures retrouvées dans la littérature. Le catalyseur de Schrock **18**, extrêmement sensible à l'air et à l'eau<sup>11v</sup>, est disponible commercialement; cependant, nous ne l'avons pas utilisé dans nos études car quelques essais de réaction de RCM pour tester l'efficacité du catalyseur acheté (boîte à gants, 2 lots différents de **18** (2 mol %) sur le diallyléther (purifiée par distillation Kugelrohr) dans le C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (distillé sur CaH<sub>2</sub>, 0.04M), t.p.) se sont avérés infructueux (seulement le produit de départ a été observé).

### 2. Études préliminaires

Lors de travaux préliminaires<sup>23</sup>, Pierre Baillargeon avait effectué la réaction de RCM sur le composé **22** (Schéma 5).

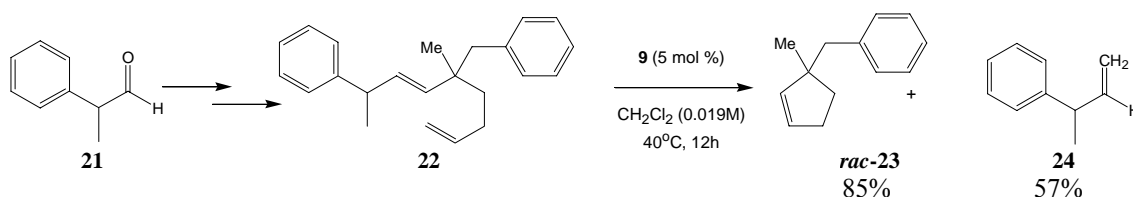
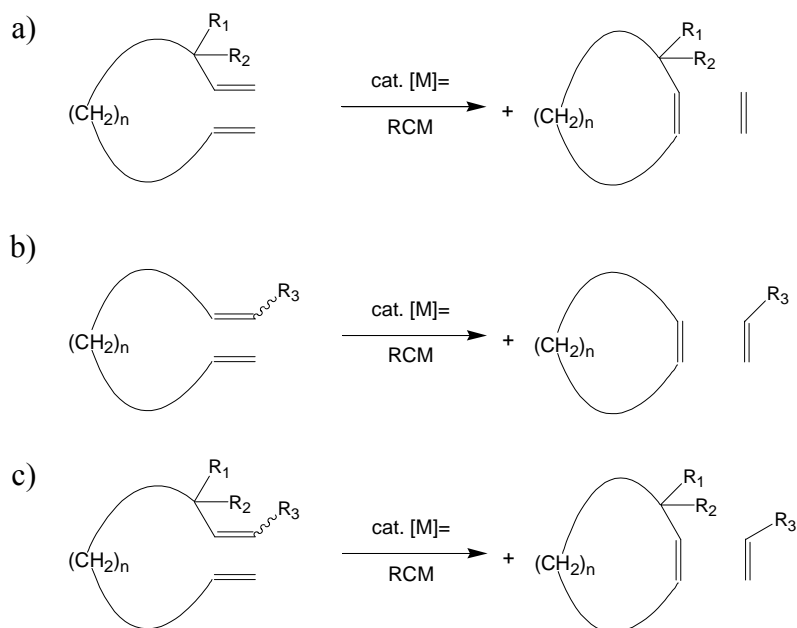


Schéma 5

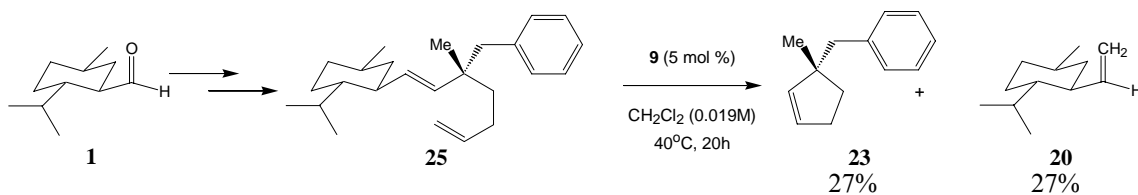
Cette réaction avait comme but d'étudier la faisabilité de la recherche proposée. Dans la littérature, il existe une multitude d'exemples de cyclisation par RCM avec un centre quaternaire en position allylique<sup>24</sup> (Figure 2a). De plus, même si la très grande majorité des cyclisations par RCM retrouvée dans la littérature est effectuée sur des molécules contenant deux alcènes terminaux, il y a plusieurs exemples dans lesquels un des alcènes impliqué est substitué en position terminale<sup>25</sup> (Figure 2b). Cette étude était toutefois nécessaire car il y a très peu d'exemples dans la littérature de cyclisation par RCM où un des alcènes possède un centre quaternaire en position allylique et un substituant en position terminale<sup>26</sup> (Figure 2c).

Le résultat obtenu avec **22** représentait donc un des premiers exemples de réaction de RCM sur un composé dialcénique comportant un centre quaternaire à la position allylique d'un des alcènes en plus d'un groupement alkyle encombré (provenant de l'aldéhyde-auxiliaire utilisé) en position terminale de cet alcène.



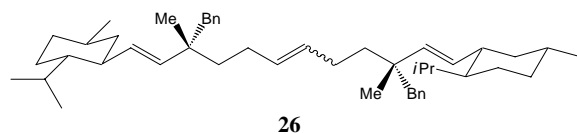
**Figure 2** Réaction de RCM avec a) un précurseur possédant un centre quaternaire en position allylique; b) un précurseur possédant un substituant en position terminale; c) un précurseur possédant un centre quaternaire en position allylique et un substituant en position terminale ( $R_1, R_2, R_3 \neq H$ )

Comme deuxième étude préliminaire, Pierre Baillargeon avait tenté d'obtenir le même cycloalcène **23**, mais cette fois énantiopur, en utilisant la méthodologie directement sur le menthylcarboxyaldéhyde **1**.<sup>9</sup> Une fois le précurseur **25** synthétisé (voir les détails plus loin), la réaction de RCM a été tentée dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 6)



**Schéma 6**

Dans ce cas, le produit de cyclisation **23** a été obtenu dans un rendement beaucoup moindre, le produit majoritaire (rendement de 60%) étant le dimère **26** (Figure 3). Ceci indiquait que la réaction de RCM était beaucoup plus difficile sur **25** que sur **22** (probablement à cause de l'encombrement stérique plus important sur **25**) et que la réaction intermoléculaire produisant le dimère **26** devenait plus favorisée à cause de cet encombrement. La réaction de RCM sur **25** n'avait pas été explorée davantage.



**Figure 3** Produit majoritaire (dimère) obtenu lors de la réaction de RCM du Schéma 6

### 3. Influence de la grosseur de l'auxiliaire

Lorsque j'ai pris en main le projet, nous avons décidé d'étudier quelle était l'influence de la grosseur de l'auxiliaire, plus précisément de la grosseur du groupement  $R_3$  sur la figure 2c), sur la réaction de RCM car elle semblait jouer un rôle important d'après les résultats obtenus par Pierre Baillargeon. Comme Pierre avait déjà démontré que la formation de cycles à cinq membres selon notre stratégie générale tolérait un certain encombrement stérique, nous avons concentré nos études modèles sur la formation de cycles à six membres. Les précurseurs de cyclisation **30**, **35**, **37** et **38** nécessaires pour cette étude ont été synthétisés tels que décrits dans les Schémas 7-9.

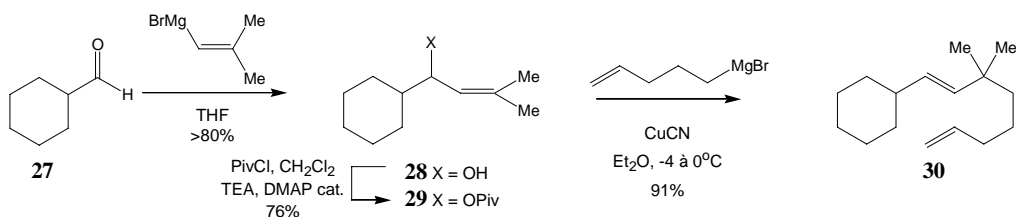


Schéma 7

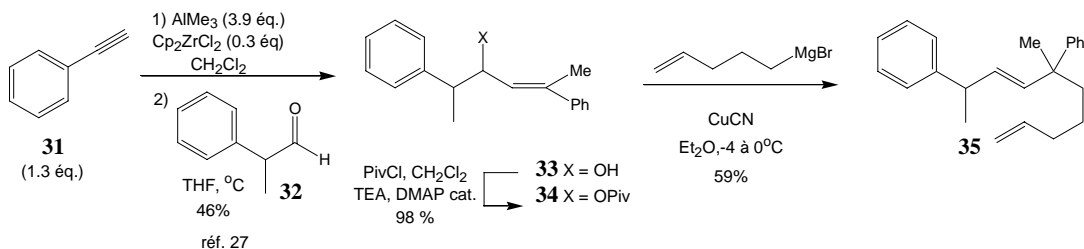


Schéma 8

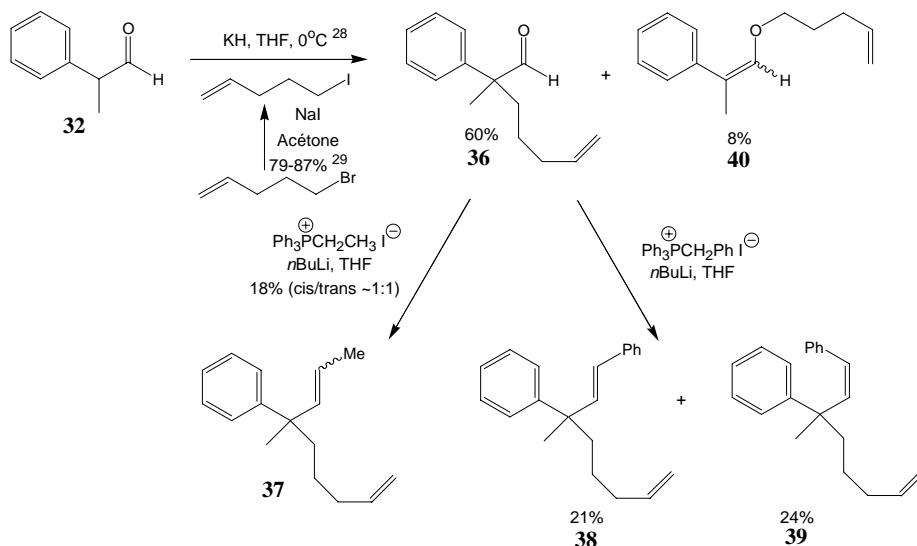
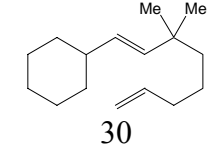
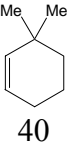
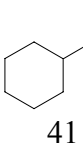
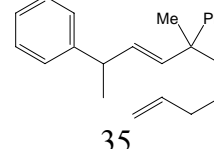
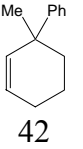
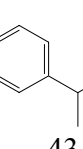
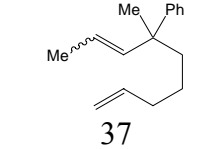
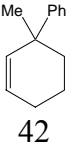
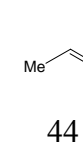
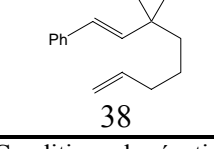
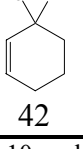
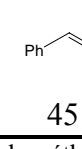


Schéma 9

La réaction de RCM a ensuite été essayée sur les composés **30**, **35**, **37** et **38**. Les résultats sont regroupés dans le Tableau #1. Il est à noter que les conditions de réaction essayées sont celles qui, lors de travaux concurrents, ont été optimisées pour la formation de cycloalcènes à cinq membres à partir de le menthylcarboxyaldéhyde **1** (*vide infra*).

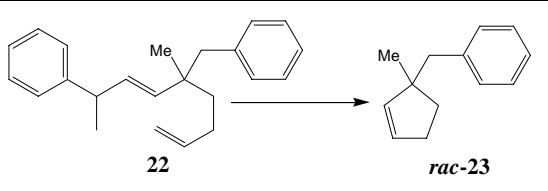
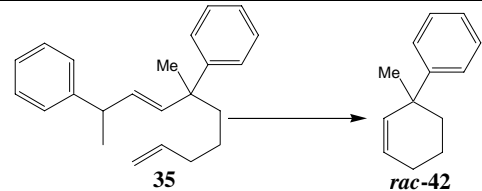
**Tableau #1:** Résultats de la réaction de RCM sur les composés **30**, **35**, **37** et **38**.

Entrée	Substrat	Conditions*	Produits désirés		Résultats (RMN <sup>1</sup> H)
1	 <b>30</b>	<b>A</b>	 <b>40</b>	 <b>41</b> **	Seulement <b>30</b> et un inconnu (dimère?)
2	 <b>35</b>	<b>A</b> <b>B</b> <b>C</b>	 <b>42</b>	 <b>43</b> **	<b>A:</b> seulement <b>35</b> et un inconnu (dimère?) <b>B</b> et <b>C:</b> seulement <b>35</b>
3	 <b>37</b>	<b>A</b>	 <b>42</b>	 <b>44</b> **	>95% <b>42</b>
4	 <b>38</b>	<b>A</b>	 <b>42</b>	 <b>45</b> **	>95% <b>42</b> et <b>45</b> (et stilbène), <5% d'un inconnu (dimère?)

\* Conditions de réaction de RCM: **A:** [Ru]= **10** 10 mol %, dichloroéthane (0.0005 M), reflux 3-4 jours; **B:** [Ru]= **16** 10 mol %, dichloroéthane (0.0005 M), reflux 3-4 jours; **C:** [Ru]= **16** 10 mol %, dichlorométhane (0.0005 M), t.p. 3-4 jours. \*\* Produit illustré ou dimère correspondant.

Le résultat à l'entrée 2 (conditions **A**) du tableau #1 est particulièrement révélateur si il est comparé au résultat de RCM sur le composé **22** du Schéma 5 (Tableau #2).

**Tableau #2:** Comparaison des conditions de réaction de RCM sur les composés **22** et **35**

		
catalyseur (mol %)	<b>9</b> (5)	<b>10</b> (10)
solvant (T <sub>éb</sub> , °C)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (40)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl (83)
concentration (mM)	19	0.5
temps (h)	12	> 72
résultat	85% <b>23</b> isolé	seulement <b>35</b> et un inconnu (dimère?) (RMN <sup>1</sup> H)

Il est surprenant de constater que la formation de **23** soit si facile comparativement à celle de **42**. Des études concurrentes (*vide infra*), ainsi que les résultats trouvés dans la littérature, nous ont démontré que, lors de réactions de RCM difficiles, pour favoriser la formation de cycloalcènes (réaction de métathèse d'alcènes intramoléculaire) et diminuer la quantité de dimère formé (par réaction de métathèse d'alcènes intermoléculaire), il fallait:

- travailler en milieu très dilué (< 10 mM)<sup>30</sup>;
- utiliser un solvant à température d'ébullition élevée<sup>31</sup> (ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl préférable à CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);
- utiliser un catalyseur plus actif<sup>32</sup> (activité: **10** >> **9**);
- augmenter la quantité de catalyseur utilisé<sup>33</sup> (ceci peut par contre être dû à la dilution élevée et au fait que les catalyseurs, spécialement **9**, soient instables thermiquement<sup>34</sup>).

Le composé **22** cyclise dans des conditions de RCM extrêmement «douces», particulièrement si on considère l'activité plutôt faible du catalyseur utilisé, alors qu'aucun produit de cyclisation n'est détecté pour **35** malgré des conditions de RCM «optimales». Il semble que le simple fait de passer d'un cycle à cinq membres à un cycle à six membres engendre cette différence majeure. Ceci est plutôt difficile à interpréter:


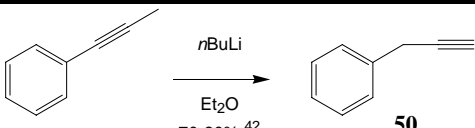
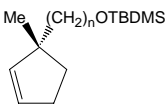
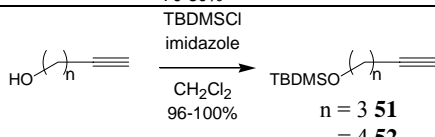
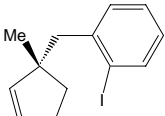
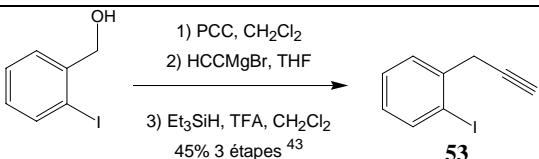
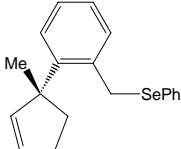
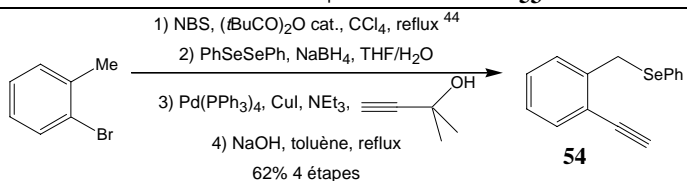
- dans la littérature, il est reconnu que la réaction de RCM est plutôt difficile pour la formation de cycles à 7-8 membres<sup>35</sup> et hautement variable pour la formation de macrocycles<sup>36</sup> mais une telle différence de réactivité (5 vs. 6 membres) n'a jamais été rapportée à notre connaissance<sup>37</sup>;
- dans la littérature, il est reconnu que la réaction de RCM est très sensible aux autres groupements qui se retrouvent sur la molécule<sup>38</sup>, particulièrement ceux qui se retrouvent près des alcènes<sup>39</sup> impliqués. Cependant, nous ne pensons pas que le changement benzyle (**22**) vs. phényle (**35**) soit déterminant pour expliquer une si grande différence de réactivité;
- dans la littérature, il est reconnu que la réaction de RCM est facilitée par les effets de *gem*-disubstitution<sup>40,41</sup> mais dans notre cas, alors qu'ils peuvent sans doute être invoqués pour expliquer la facilité de cyclisation de **22**, il ne semble pas qu'ils soient particulièrement importants pour **35**.

Les résultats regroupés dans cette section nous ont indiqué que la formation de cycles à cinq membres en utilisant nos systèmes (RCM sur un composé dialcénique comportant un centre quaternaire à la position allylique d'un des alcènes en plus d'un groupement alkyle encombré (provenant de l'aldéhyde-auxiliaire utilisé) en position terminale de cet alcène) était beaucoup plus facile que celle de cycles à six membres. Par conséquent, les études subséquentes sur notre vrai système ont été concentrées principalement sur la formation de cycles à cinq membres mais, tel que démontré plus loin, quelques essais ont été effectués pour étudier la formation de cycles à six membres.

4. Études sur la formation de cycles à cinq membres avec le menthylcarboxyaldéhyde comme auxiliaire chiral

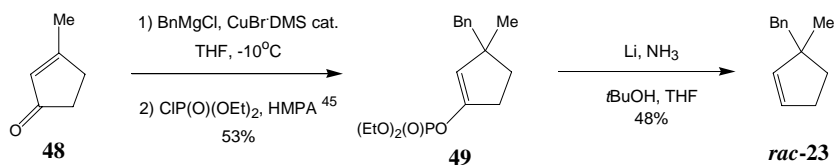
Une fois les études préliminaires complétées, nous avons identifié les cycloalcènes cibles que nous voulions synthétiser (**23**, **46**, **47**, **48**, **49**) pour démontrer la généralité de la méthode. Ces composés, ainsi que la synthèse des précurseurs nécessaires (**50-54**) sont décrits dans le Tableau #3.

**Tableau #3:** Composés cibles et synthèse des précurseurs nécessaires

Composé cible	Synthèse du précurseur nécessaire
 <p><b>23</b></p>	 <p><b>50</b></p>
 <p><b>n = 3 46</b> <b>n = 4 47</b></p>	 <p><b>n = 3 51</b> <b>= 4 52</b></p>
 <p><b>48</b></p>	 <p><b>53</b></p>
 <p><b>49</b></p>	 <p><b>54</b></p>

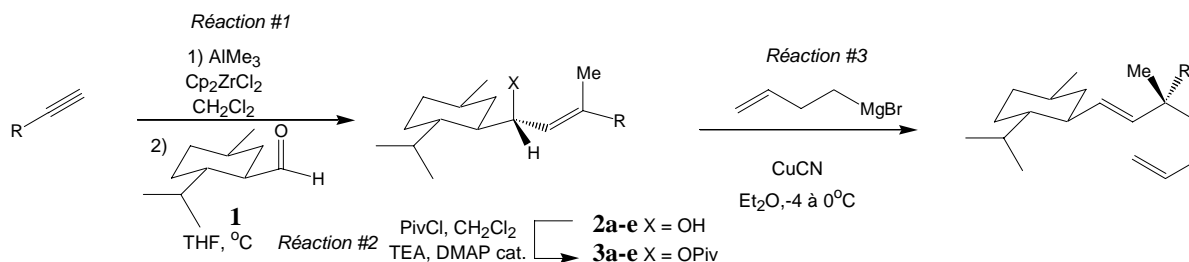
La stratégie générale du Schéma 4 a été utilisée pour synthétiser les précurseur de cyclisations **25**, **55** et **56** à partir des composés **50**, **51** et **52**; par contre, les composés **53** et **54** ont été laissés de côté car une des étapes n'a pas fonctionné (Tableau #4).

Avant d'effectuer des études de cyclisation par RCM sur le composé **25** pour synthétiser le cycloalcène **23** enrichi énantiomériquement, le cycloalcène **23** racémique a été synthétisé dans le but de faciliter l'identification du produit par RMN <sup>1</sup>H et de permettre la détermination de la pureté énantiomérique du produit énatioenrichi par GC ou HPLC avec phase stationnaire chirale (Schéma 10).



**Schéma 10**

**Tableau #4:** Synthèse des précurseurs de cyclisation **25**, **55** et **56**



Produit de départ	Réaction #1		Réaction #2 Rdt. (%)	Réaction #3 Rdt. (%)	Précurseur de cyclisation
	Conditions*	Rdt. (%)			
<b>50</b>	<b>A</b>	61-75	96	88	<b>25</b>
<b>51</b>	<b>B</b>	47-71	99-100	82	<b>55</b>
<b>52</b>	<b>A</b>	51-68	99-100	41	<b>56</b>
<b>53</b>	<b>A</b>	57%	95	**	-
<b>54</b>	**	**	-	-	-

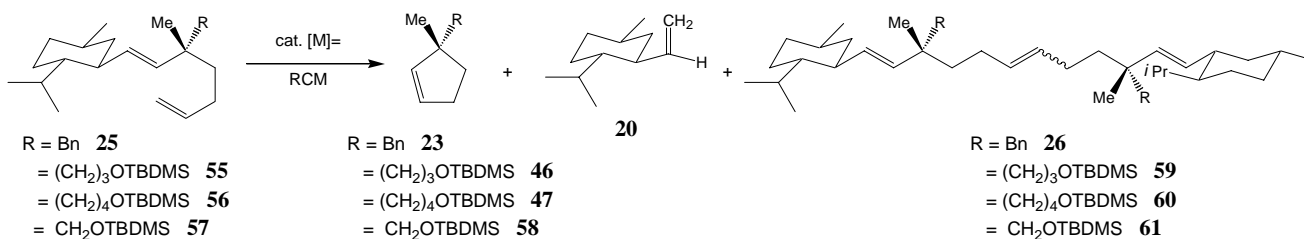
\* Conditions de Réaction #1: **A**<sup>27</sup>: alcyne 1.3éq., AlMe<sub>3</sub> 3.9éq., Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> 0.3éq., **1** 1.0éq.; **B**: alcyne 6.0éq., AlMe<sub>3</sub> 18.2éq., Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> 1.2éq., **1** 1.0éq. \*\* Réaction n'a pas fonctionné malgré plusieurs conditions essayées.

Les résultats de l'optimisation des conditions réactionnelles pour la cyclisation par réaction de RCM (et concurrentement de clivage de l'auxiliaire) sur les composés **25**, **55**, **56** et **57**<sup>46</sup> sont rassemblés dans le Tableau #5. Voici quelques observations que nous pouvons faire à partir de ces résultats:

- 1) de façon générale, lorsque la concentration est inférieure à 1M, la réaction requiert entre trois et quatre jours pour être complétée (tel que déterminé par suivi de la réaction par RMN <sup>1</sup>H);
- 2) pour le composé **25**, les meilleures conditions en ce qui a trait au ratio cycloalcène **23**/dimère **26** sont celles de l'entrée 6; par contre, les conditions pour les entrées 4 et 13 sont peut-être plus utiles synthétiquement même si elles fournissent un ratio **23/26** un peu inférieur;
- 3) la réaction semble très sensible à l'encombrement au centre quaternaire (entrée 6 vs. entrée 14) et il semble, du moins pour le moment, que les conditions à l'entrée 17 soient les meilleures pour les substrats encombrés (voir entrée 19).

Après avoir effectué ces études d'optimisation des conditions pour la réaction de RCM, les conditions optimales pour chaque substrat ont été appliquées sur une plus grande échelle à **25** (conditions de l'entrée 6), **55** (conditions de l'entrée 17), **56** (conditions de l'entrée 18) et **57** (conditions de l'entrée 19). Dans les trois premiers cas, la réaction s'est bien déroulée (RMN <sup>1</sup>H du brut semblable à celui sur une plus petite échelle). Dans le cas de **57**, nous avons observé une grande différence (petite vs. grande échelle) c'est-à-dire que le RMN <sup>1</sup>H du brut sur grande échelle montre que la réaction est incomplète et que le produit majoritaire est le dimère **61** (ratio **61/58** >5:1).

**Tableau #5:** Optimisation des conditions réactionnelles pour la cyclisation par réaction de RCM sur les composés **25**, **55**, **56** et **57**

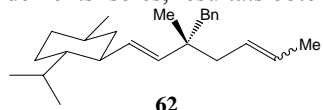


Entrée	Substrat	Catalyseur (mol%)	Solvant*	Concentration (mM)	Temps (h)	Résultat (RMN <sup>1</sup> H)
1	<b>25</b>	<b>9</b> (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	19	20	27% <b>23</b> , 60% <b>26</b> **
2	<b>25</b>	<b>9</b> (10)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	2	24	>60% <b>25</b>
3	<b>25</b>	<b>9</b> (10)	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	2	24	~1:1 ( <b>23</b> + <b>62</b> ****)/ <b>26</b>
4	<b>25</b>	<b>10</b> (10)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	2	4	>12:1 <b>23/26</b>
5	<b>25</b>	<b>10</b> (10)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	0.5	24	>40% <b>25</b>
6	<b>25</b>	<b>10</b> (10)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	0.5	90	~15:1 <b>23/26</b>
7	<b>25</b>	<b>11</b> (10)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	1.9	24	~3.5:1 <b>23/26</b>
8	<b>25</b>	<b>11</b> (10)	toluène	2	24	~3.5:1 <b>23/26</b>
9	<b>25</b>	<b>12</b> (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ****	0.5	15	>90% <b>25</b>
10	<b>25</b>	<b>12</b> (10)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	0.5	15	>90% <b>25</b>
11	<b>25</b>	<b>15</b> (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ****	1	13	>80% <b>25</b>
12	<b>25</b>	<b>15</b> (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ****	9	17	>80% <b>25</b>
13	<b>25</b>	<b>15</b> (5)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	0.5	17	>12:1 <b>23/26</b>
14	<b>55</b>	<b>10</b> (10)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	0.5	86	>60% <b>55</b> , ~1:1 <b>46/59</b>
15	<b>55</b>	<b>10</b> (10)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	1.0	91	>10:1 <b>46/59</b> *****
16	<b>55</b>	<b>10</b> (30)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	0.5	91	>10:1 <b>46/59</b> *****
17	<b>55</b>	<b>10</b> (30)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	1.0	91	>10:1 <b>46/59</b> *****
18	<b>56</b>	<b>10</b> (30)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	1.0	115	>15:1 <b>47/60</b>
19	<b>57</b>	<b>10</b> (30)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	1.0	89	>10:1 <b>58/61</b>

\* Réaction à la température de reflux du solvant.

\*\*Rendements isolés, résultats obtenus par Pierre Baillargeon, Schéma 6.

\*\*\*

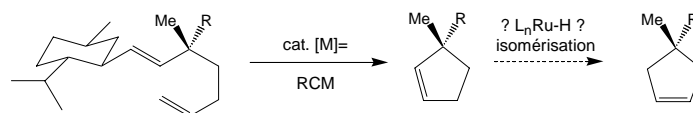


voir plus bas.

\*\*\*\* Réaction à température de la pièce

\*\*\*\*\* Pureté (RMN <sup>1</sup>H brut): entrée 17 > 15 > 16

Pour l'instant, nous avons de la difficulté à obtenir des produits purs, mais nous travaillons à leur purification ainsi qu'à la détermination de leur pureté énantiomérique. En essayant de purifier les produits obtenus lors des réactions de RCM sur grande échelle, nous avons observé la présence de produits secondaires très semblables aux cycloalcènes désirés qui rendent difficile la purification. Pour l'instant, nous pensons que ces produits secondaires proviennent de la migration de l'alcène dans le cycloalcène obtenu initialement (Figure 4).

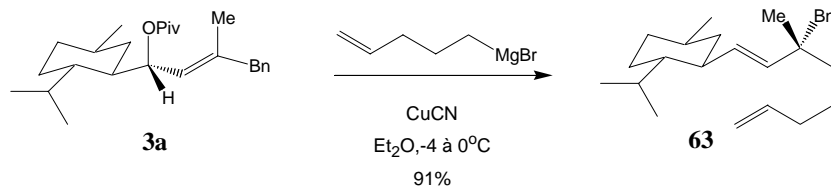


**Figure 4** Impureté (soupçonnée) obtenue par isomérisation d'alcènes

Les migrations d'alcènes effectuées par les catalyseurs de métathèse d'alcènes ont été rapportées à plusieurs reprises dans la littérature<sup>47</sup>, spécialement lorsque des conditions de métathèse rudes sont utilisées (dilution élevée, utilisation de benzène ou toluène comme solvant<sup>48</sup>, chauffage intense et long) comme dans notre cas. C'est ainsi que nous pouvons également expliquer la formation du produit **62** à l'entrée 3 du Tableau #5. Bien que l'espèce responsable de l'isomérisation et le mécanisme du processus soient encore inconnus<sup>49</sup>, il a été suggéré que le catalyseur initial se décompose en un complexe ruthénium-hydrure ( $L_nRu-H$ ) lors de chauffage intense<sup>50</sup> ou que la présence d'impuretés dans le catalyseur utilisé<sup>51</sup> soit responsable de cette isomérisation. Si nous pouvons confirmer que les sous-produits obtenus sont ceux où il y a eu migration de l'alcène, nous devons essayer de développer des conditions de RCM plus douces (voir l'observation 2) ci-haut) ou effectuer la réaction de RCM en présence d'additifs<sup>52</sup> pour supprimer la réaction d'isomérisation.

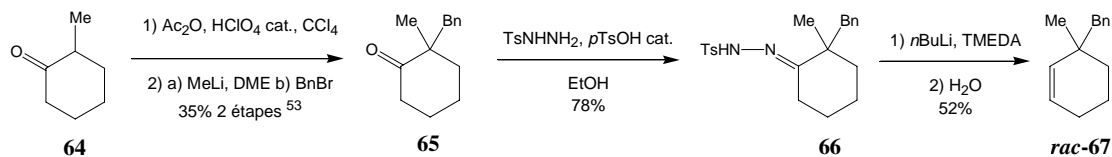
#### 5. Études sur la formation de cycles à six membres avec le menthylcarboxyaldéhyde comme auxiliaire chiral

Tel qu'il a été mentionné à la section 3, la cyclisation par RCM avec les systèmes que nous utilisons semble beaucoup plus difficile pour la formation de cycles à 6 membres que pour celle de cycles à 5 membres. Pour cette raison, un seul précurseur de cyclisation menant à un cycle à 6 membres (**63**) a été préparé avec notre vrai système (Schéma 11).



**Schéma 11**

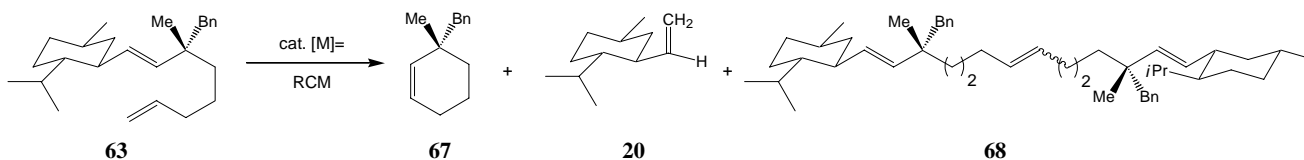
Afin d'identifier plus facilement par RMN <sup>1</sup>H le produit de cyclisation, le cycloalcène **67** racémique a été préparé tel que décrit dans le Schéma 12.



**Schéma 12**

Des études de cyclisation par RCM ont ensuite été effectuées sur le composé **63** (Tableau #6). Il est à noter que le cycloalcène désiré **67** n'a jamais été observé à plus de 2% lors de ces expériences, les produits majoritaires obtenus étant le dimère **68** ou le produit d'isomérisation **69**.

**Tableau #6:** Essais de cyclisation par RCM sur le composé **63**

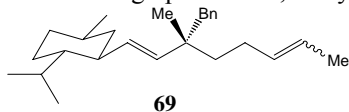


Entrée	Catalyseur (mol%)	Solvant*	Concentration (mM)	Temps (h)	Résultat (RMN <sup>1</sup> H)
1	<b>9</b> (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	15	< 2% 1:1 <b>20/23</b> ** < 0.01% <b>67</b> > 90% <b>68</b> < 2% 1:1 <b>69</b> ***
2	<b>9</b> (10)	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	10	15	> 40% <b>63</b> , 49% <b>69</b> ****
3	<b>9</b> (25)	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	*****	*****	> 40% <b>63</b> , > 40% <b>69</b> ****
4	<b>10</b> (10)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	1.9	24	> 80% <b>68(+69?)</b>
5	<b>10</b> (10)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	2	72	> 90% <b>68(+69?)</b>
6	<b>10</b> (10)	toluène	1.9	24	> 80% <b>68(+69?)</b>
7	<b>10</b> (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1.9	24	> 80% <b>63</b>
8	<b>11</b> ***** (10)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	1.9	24	> 40% <b>63</b> , > 40% <b>68</b>
9	<b>11</b> (10)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	2	4	> 85% <b>68</b>
10	<b>11</b> (10)	toluène	1.5	2	> 85% <b>68</b>
11	<b>12</b> (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> *****	0.5	15	>90% <b>63</b>
12	<b>12</b> (10)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	0.5	15	>90% <b>63</b>
13	<b>15</b> (20)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	0.5	70	> 85% <b>68</b>
14	<b>16</b> (10)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	0.5	65	> 85% <b>63</b>

\* Réaction à la température de reflux du solvant.

\*\*Après chromatographie-éclair, analyse par RMN <sup>1</sup>H et GC-MS.

\*\*\*



\*\*\*\* Rendement isolé

\*\*\*\*\* Solution de **63** dans benzène (0.023M) ajoutée sur ~12 heures avec un pousse-seringue à une solution de **9** dans le benzène (0.009M) à reflux, puis reflux pendant ~12 heures.

\*\*\*\*\* Généré *in situ*<sup>54</sup>.

\*\*\*\*\* Réaction à température de la pièce

Nous travaillons présentement à essayer d'autres conditions de RCM (entre autre en essayant d'autres catalyseurs) pour essayer de former des cycles à 6 membres et nous explorons d'autres stratégies qui permettraient de défavoriser la formation de dimère (entre autre en augmentant le degré de substitution sur l'alcène terminal, *vide infra*.)

## Conclusion

Les travaux ont permis de montrer que notre objectif initial, soit le clivage d'un auxiliaire chiral par une réaction de RCM, était atteignable. Les résultats regroupés ici constituent donc le premier exemple d'une telle stratégie.

Les études préliminaires nous ont permis de déterminer certaines tendances de réactivité dans les systèmes utilisés (RCM sur un composé dialcénique comportant un centre quaternaire à la position allylique d'un des alcènes en plus d'un groupement alkyle). Entre autre, il a été montré que la cyclisation pour former des cycles à cinq membres était beaucoup plus facile que celle pour former les cycles à six membres analogues.

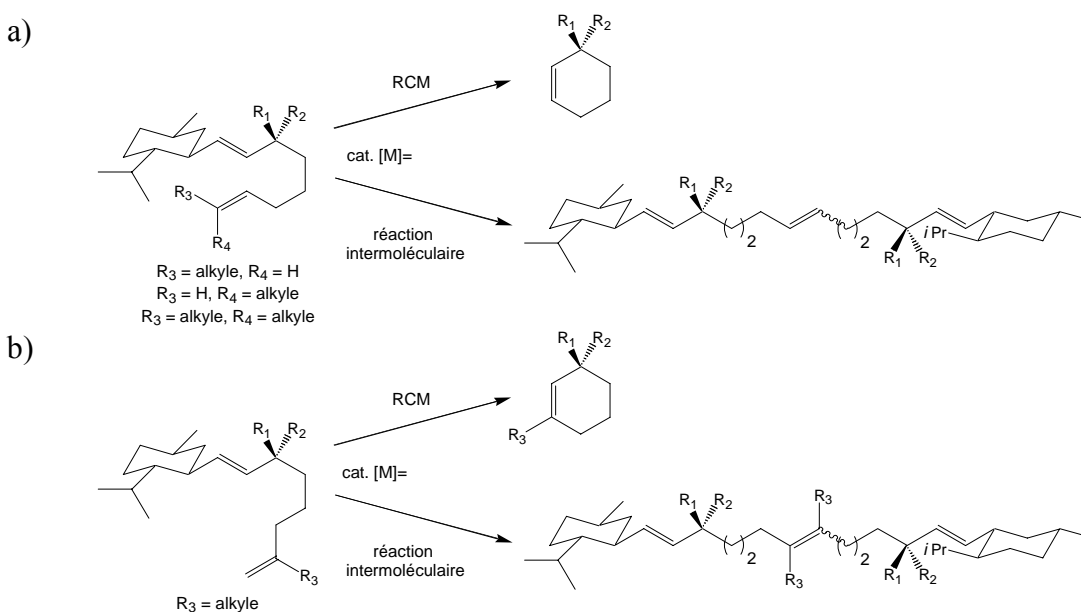
Lorsque appliquée à notre vrai système, l'utilisation du menthylcarboxyaldéhyde comme auxiliaire chiral, la stratégie nous a permis de synthétiser quelques cycles à cinq membres contenant un centre quaternaire énantiopur. Nous avons eu quelques difficultés à obtenir ces composés purs mais nous sommes confiants que les prochaines expériences nous permettront de remédier à ce problème.

La synthèse de cycles à six membres contenant un centre quaternaire énantiopur par la même stratégie s'est avérée plus difficile et nous avons été incapables jusqu'à maintenant d'obtenir les composés voulus.

## Travaux futurs à effectuer sur le projet

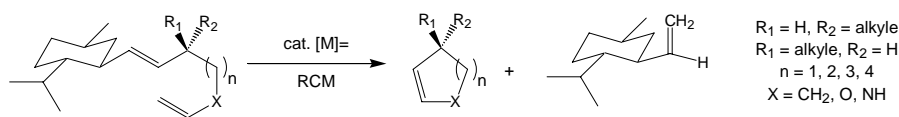
Premièrement, tel que mentionné à la section 4, nous devons obtenir les cycloalcènes **23**, **46**, **47** et **58** purs en effectuant quelques changements au protocole de RCM (conditions plus douces, ajout d'additifs).

Deuxièmement, nous allons tenter d'effectuer la synthèse des cycles à six membres en modifiant l'alcène terminal tel que montré à la Figure 5. En augmentant le degré de substitution sur l'alcène terminal, nous pensons que la réaction intermoléculaire menant au dimère sera défavorisée par rapport à la réaction intramoléculaire (RCM). De plus, nous allons essayer d'effectuer la réaction de RCM dans un four à micro-ondes<sup>55</sup>.



**Figure 5** Formation de cycloalcènes à 6 membres par des stratégies modifiées: a) réaction intermoléculaire défavorisée à cause de l'encombrement stérique sur la deuxième molécule de substrat impliquée<sup>56</sup>. b) réaction intermoléculaire défavorisée à cause de la formation d'un alcène tétrasubstitué.

Troisièmement, les travaux effectués par Francis Beaumier lors de l'été 2003<sup>57</sup> ont démontré que la formation de cycles à cinq et six membres contenant un centre tertiaire énantiopur selon notre stratégie était beaucoup plus facile. Nous comptons donc effectuer la synthèse de plusieurs de ces composés, en plus d'essayer de synthétiser des cycles à sept et huit membres et des cycles contenant des hétéroatomes, pour démontrer la généralité de la méthode (Schéma 13).

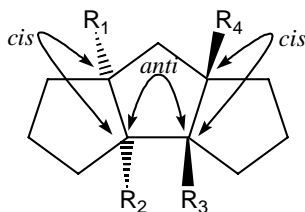


**Schéma 13**

## Travaux de doctorat envisagés

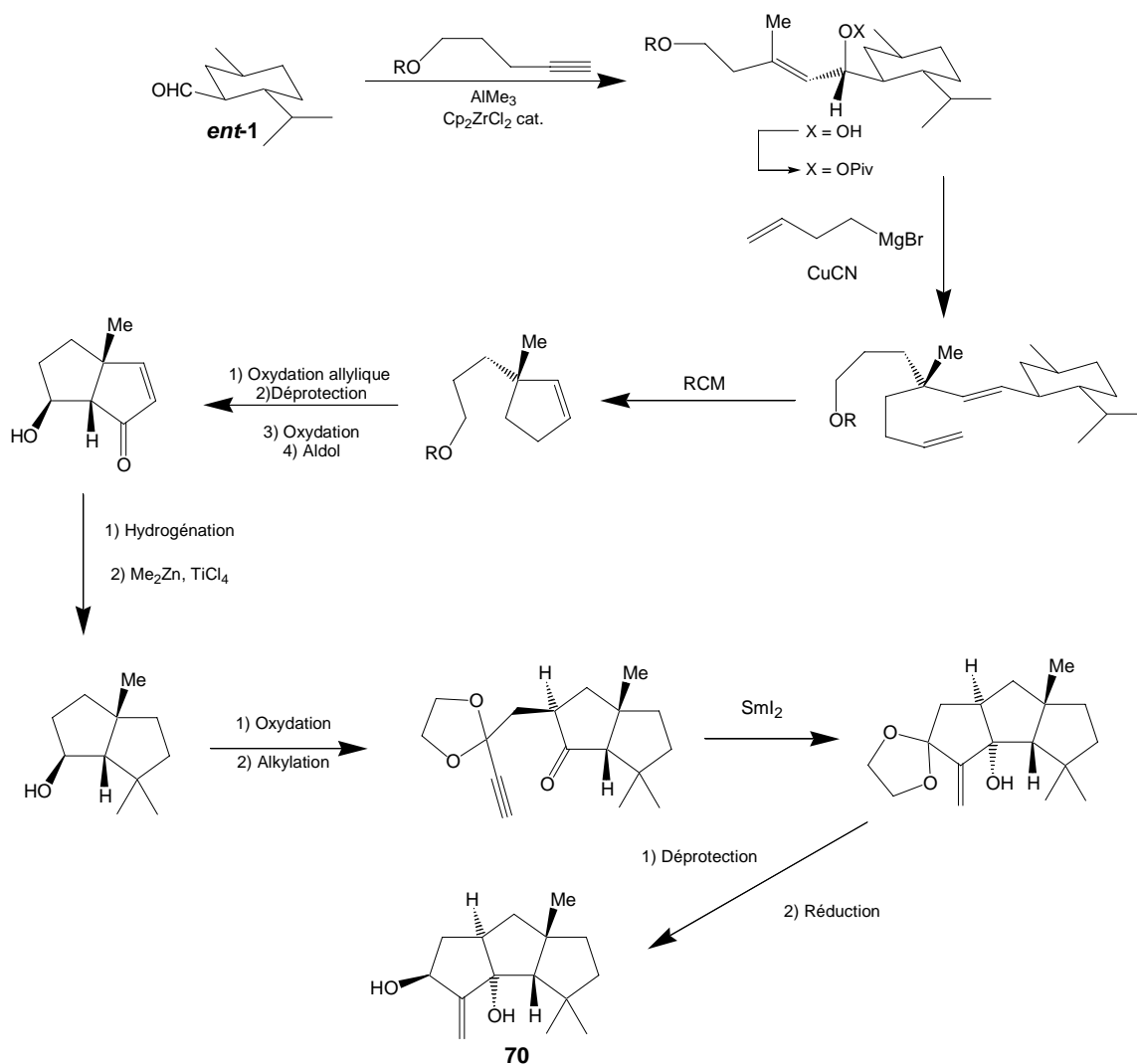
Premièrement, il s'agira de synthétiser quelques cycloalcènes (principalement selon le Schéma 13) par la méthodologie développée pendant ma maîtrise pour démontrer la généralité de la méthode, en vue d'une publication.

Deuxièmement, nous proposons d'utiliser la méthodologie développée pendant mes travaux de maîtrise pour effectuer la synthèse de triquinanes et démontrer qu'elle se compare avantageusement aux autres dans la littérature. Les polyquinanes constituent une classe de produits naturels qui attire beaucoup l'attention des chimistes organiciens à cause de leur diversité phénoménale et de leur complexité.<sup>58</sup> Parmi eux se retrouvent les triquinanes linéaires, pour lesquels quatre types différents de squelettes sont connus (hirsutane, cératopicane, pleurotellane, capnellane) qui diffèrent par l'arrangement des substituants autour des trois cycles à cinq membres contigus (tous ont des jonctions de cycles *cis-anti-cis*, **1**, Figure 6).



**Figure 6** Squelette des triquinanes

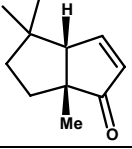
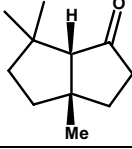
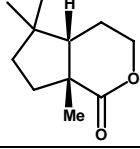
Les principaux défis associés à la synthèse de triquinanes sont la synthèse (rapide) de cycles à cinq membres et l'installation de centres tertiaires et quaternaires avec une stéréochimie contrôlée. Pour ces raisons, ces molécules ont attiré l'intérêt des chimistes et encouragé le développement de méthodes permettant la synthèse de cycles à cinq membres substitués de façon complexe. Nous avons pensé utiliser deux approches différentes. Premièrement, nous pensons effectuer la synthèse totale du  $\Delta^{9(12)}$ -capnellène-8 $\beta$ ,10 $\alpha$ -diol **70** par la stratégie exposée dans le Schéma 14. Ceci constituerait la première synthèse asymétrique de **70** en plus de fournir une plate-forme idéale pour montrer la versatilité de notre méthodologie.



**Schéma 14**

Deuxièmement, nous pensons synthétiser des intermédiaires clés retrouvés dans des synthèses de capnellènes qui ont déjà été publiées et montrer que notre méthodologie permet d'obtenir ces intermédiaires très efficacement. Le Tableau #7 ci-bas montre plus en détail cette proposition. Certaines des synthèses proposées peuvent sembler peu avantageuses si le nombre d'étapes est considéré mais les produits obtenus par notre méthode sont énantipurs alors que les autres synthèses fournissent des produits racémiques et quelquefois avec des rendements très bas. Donc la recherche proposée est importante à plusieurs points de vue. La synthèse de ce type de molécules constitue une excellente façon de prouver l'utilité ou l'ingéniosité de notre stratégie puisqu'il est facile de comparer avec d'autres synthèses déjà publiées. De façon plus générale, nous voulons démontrer que notre méthodologie permet de synthétiser des composés cycliques énantipurs, véritables blocs de construction qui peuvent être utilisés pour la synthèse d'une grande variété de produits naturels.

**Tableau #7:** Comparaison entre les synthèses publiées et proposées de certains intermédiaires clés pour la synthèse de capnellènes

Intermédiaire clé			
Nombre d'étapes publiées (année de publication <sup>58</sup> ) <i>produit racémique</i>	10 (1989) 18 (1994)	13 (1992) 11 (1992)	9 (1992)
Nombre d'étapes suggérées <i>produit énantiopur</i>	7-9	6-8	8-9

## Bibliographie

1. Revues: (a) Eliel, E. L., Wilen, S. H., Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley-Interscience: New York, **1994**. (b) *Asymmetric Synthesis*, vol.4; Morrison, Scott, Eds.; Academic Press, London, **1984**. (c) Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*; Pergamon, Oxford, **1983**.
2. Revues: (a) réf. 1a. (b) Collet, A. *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*; Krieger, Malabar, **1991**. (c) *Houben-Weyl: Methods of Organic Chemistry*, Thieme, Verlag, **1996**, vol. E21a, part A. (d) *CRC Handbook of Optical Resolutions Via Diastereomeric Salt Formation*, David Kozma Ed., CRC Press LCC: Boca Raton, **2002**. (e) Collet, A. *Enantiomer* **1999**, 4, 157.
3. Revues: (a) Kagan, H. B., Fiaud, J. C. in *Topics in Stereochemistry*; Wiley, NY, **1988**; vol.18, p.249. (b) Keith, J. M., Larrow, J. F., Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 5. (c) réf. 1a. (d) Robinson, D. E. J. E., Bull, S.D. *Tetrahedron. Asym.* **2003**, 14, 1407. (e) Cook, G. R. *Curr. Org. Chem.* **2000**, 4, 869. (f) Hoveyda, A. H., Didiuk, M.T. *Curr. Org. Chem.* **1998**, 2, 489. (G) Cardona, F., Goti, A., Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2999. Voir aussi: Blackmond, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 545.
4. Revues: (a) Faber, K. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5005. (b) Huerta, F. F., Minidis, A. B. E., Bäckvall, J.-E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 321. (c) Cadick, S., Jenkins, K. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 447. (d) Noyori, R., Tokunaga, M., Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 36. (e) Ward, R. S. *Tetrahedron.: Asym.* **1995**, 6, 1475. (f) Pellissier, H. *Tetrahedron.* **2003**, 59, 8291.
5. Revues: (a) Dehli, J. R., Gotor, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 365. (b) Eames, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 885. (c) Vedejs, E., Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2584. Voir aussi: Kagan, H. B. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 2449.
6. Revues (a) *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, Issue 6-7. (b) Kim, M.-J., Ahn, Y., Park, J. *Curr. Opin. Biotech.* **2002**, 6, 578. (c) El Gihani, M. T., Williams, H. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, 3, 11. (d) Strauss, U. T., Felfer, U., Faber, K. *Tetrahedron.: Asym.* **1999**, 10, 107. (e) Stecher, H., Faber, K. *Synth.* **1997**, 1. (f) Sih, C. J. in *Topics in Stereochemistry*; Wiley, New York, **1989**; vol.19, p.63.
7. Revues: (a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer, Berlin, **1999**. (b) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ojima, I., Ed.; VCH, New York, 2nd ed, **2000**.
8. Revues: (a) *Houben-Weyl: Methods of Organic Chemistry*, Vol.E21: Stereoselective Synthesis; Thieme, Verlag, **1996**. (b) Gawley, R. E., Aubé, J.: *Principles of Asymmetric Synthesis*; Elsevier Science, New York, **1996**.
9. Spino, C., Beaulieu, C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 1930.

10. (a) Evans, D. A., Ennis, M. D., Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737. Revue: Ager, D.J., Prakash, I., Schaad, D.R. *Aldrichimica Acta* **1997**, *30*, 3.

11. Applications de la réaction de métathèse d'alcènes, revues: (a) Ivin, K. J., Mol, J. C. *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*; Academic Press: San Diego, **1997**. (b) Phillips, A. J.; Abell, A. D. *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 75. (c) Grubbs, R. H., Chang, S. *Tetrahedron*. **1998**, *54*, 4413. (e) Kotha, S., Sreenivasachary, N. *Ind. J. Chem. B*, **2001**, *40*, 763. (f) Schuster, M., Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036. (g) Connon, S. J., Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900. (h) Mecking, S., Held, A., Bauers, F. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 544. (i) Coates, G. W. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 467. (j) Furstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3013. (k) Tsuji, J. *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*; Wiley: Chichester, **2000**; Chapter 8. (l) Maier, M. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073. (m) Roy, R., Das, S. K. *Chem. Commun.* **2000**, 519. (n) Jorgensen, M., Hadwiger, P., Madsen, R., Stutz, A. E., Wrodnigg, T. M. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 565. (o) Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963. (p) Buchmeiser, M. R. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1565. (q) Grubbs, R. H., Khosravi, E., Davidson, T. A., Wagener, K. B. In *Synthesis of Polymers: A Volume of the Materials Science and Technology Series*; Schluter, A.-D., Cahn, R. W., Haasen, P., Kramer, E. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **1999**; Chapitre 3, pp 65-104 et Chapitre 4, pp 105-122. (r) Zaragoza Dorwald, F. *Metal Carbenes in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **1999**. (s) Wright, D. L. *Curr. Org. Chem.* **1999**, *3*, 211. (t) Kingsbury, C. L., Mehrman, S. J., Takacs, J. M. *Curr. Org. Chem.* **1999**, *3*, 497. (u) Furstner, A. *Top. in Cat.* **1997**, *4*, 285. (v) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 371. (w) Tallarico, J. A., Randall, M. L., Snapper, M. L. *Tetrahedron*. **1997**, *53*, 16511. (x) Dragutan, V., Dragutan, I., Balaban, A. T. *Platinum Metal Rev.* **2000**, *44*, 58, 112, 168. (y) *ibid.* **2001**, *45*, 155. (z) *Topics in Organometallic Chemistry. Alkene Metathesis in Organic Synthesis*; Furstner, A. Ed.; Springer: Berlin, **1998**; Vol. 1. (aa) *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, Issue 6-7.

12. Revue: (a) Trnka, T. M., Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. Études mécanistiques: (b) Sanford, M.S., Love, J. A., Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543. Voir aussi (c) Love, J. A., Sanford, M.S., Day, M. W., Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10103. Études computationnelles: (d) Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8956. (e) Bernardi F, Bottoni A, Miscione G. P. *Organometallics* **2003**, *22*, 940. (f) Fomine S, Vargas S. M., Tlenkopatchev M. A. *Organometallics* **2003**, *22*, 93.

13. Les premières études sur le catalyseur **10** ont été publiées presque simultanément par deux groupes de recherche différents: (a) Huang, J., Stevens, E. D., Nolan, S. P., Peterson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674. (b) Scholl, M., Trnka, T. M., Morgan, J. P., Grubbs, R. H. *Tetrahedron. Lett.* **1999**, *40*, 2247. Voir aussi: (c) Fürstner, A., Thiel, O. R., Ackermann, L., Schanz, H.-J., Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204. Pour un protocole de synthèse amélioré: (d) Jafarpour, L., Hillier, A. C., Nolan, S. P. *Organometallics* **2002**, *21*, 442. Revue: (e) Jafarpour, L., Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 17.

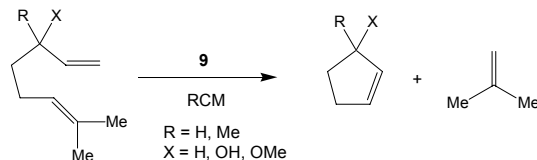
14. (a) Scholl, M., Ding, S., Lee, C. W., Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953. (b) Chatterjee, A. K., Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751. (c) Pour un protocole de synthèse amélioré voir réf. 13d. (d) Rapport complet et nouveau protocole de synthèse: Trnka, T. M., Morgan, J. P., Sanford, M. S., Wilhelm, T. E., Scholl, M., Choi, T.-L., Ding, S., Day, M. W., Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546.
15. Love, J. A., Morgan, J. P., Trnka, T. M., Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 4035.
16. Kingsbury, J. S., Harrity, J. P. A., Bonitatebus, P. J., Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791.
17. (a) Garber, S. B., Kingsbury, J. S., Gray, B. L., Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168. (b) Gessler, S., Raandl, S., Blechert, S. *Tetrahedron. Lett.* **2000**, *41*, 9973.
18. Wakamatsu, H., Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 794.
19. (a) Wakamatsu, H., Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2403. (b) Dunne, A. M., Mix, S., Blechert, S. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, *44*, 2733. (c) Zaja, M., Connon, S. J., Dunne, A. M., Rivard, M., Buschmann, N., Jiricek, J., Blechert, S. *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 6545.
20. (a) Grela, C., Harutyunyan, S., Michrowska, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 4038. Voir aussi: (b) réf. 19b. (c) Grela, K., Kim, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 963. (d) Connon, S. J., Rivard, M., Zaja, M., Blechert, S. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 572.
21. (a) Schrock, R. R., Murdzek, J. S., Bazan, G. C., Robbins, J., DiMare, M., O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875. (b) (a) Bazan, G. C., Oskam, J. H., Cho, H.-N., Park, L. Y., Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6899. Revues: (c) Hoveyda, A. H., Schrock, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592. (d) réf. 11z, p.1. (e) Schrock, R. R. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 8141.
22. Seyden-Penne, J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*; John Wiley and Sons: New York, **1995**.
23. Spino, C., Baillargeon, P. travaux non publiés.
24. Exemples récents (a) Schmidt, B., Wildemann, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2916. (b) Fukuda, Y.-i., Sasaki, H., Shindo, M., Shishido, K. *Tetrahedron. Lett.* **2002**, *43*, 2047. Pour des études de l'influence des effets stériques et de la substitution autour de l'alcène sur la vitesse relative des étapes de métathèse avec le catalyseur **9**: (c) Kirkland, T. A., Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7310. (d) Ulman, M., Grubbs, R. H. *Organometallics* **1998**, *17*, 2484. Pour une étude de l'influence des effets électroniques des substituants sur un des alcènes: (e) Guo, X., Basu, K., Cabral, J. A., Paquette, L. A. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 789. Pour une étude de l'influence des effets stériques et de la

substitution autour de l'alcène et de l'alcyne lors de fermeture de cycle par métathèse d'énynes: (e) Kitamura, T., Sato, Y., Mori, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 678.

25. Exemples choisis. Groupement alkyles : (a) Zuercher, W. J.; Hashimoto, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6634. Aryle: (b) Kirkland, T. A., Lynn, D. M., Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9904. Ester: (c) Overkleeft, H. S., Pandit, U. K. *Tetrahedron. Lett.* **1996**, *37*, 547.

26. Formation de cycles à 5 membres, systèmes semblables au nôtre: (a) (racémique et moins encombré) Suga, S., Watanabe, M., Yoshida, J.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14824. (b) (moins encombré) Chong, Y., Gumina, G., Chu, C. K. *Tetrahedron.: Asym.* **2000**, *11*, 4853. (c) Roulland, E., Monneret, C., Florent, J.-C., Bennejean, C., Renard, P., Léonce, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4399. Alcène terminal et alcène disubstitué *cis* (dans un cycle) avec centre quaternaire en position allylique: (d) Mehta, G., Nandakumar, J., *Tetrahedron. Lett.* **2002**, *43*, 699. (e) Cycles à 5, 6, 7 membres: (f) Usher, L. C., Estrella-Jimenez, M., Ghiviriga, I., Wright, D. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4560. Dans tous les cas, la réaction procède beaucoup plus facilement (souvent en utilisant le catalyseur **9**) qu'avec notre système.

Voir aussi: Hoye, T. R., Zhao, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1123 pour une étude sur les systèmes suivants:



RCM sur des systèmes semblables: (b) Braddock, D. C., Matsuno, A. *Tetrahedron. Lett.* **2002**, *43*, 3305. (c) voir note 18 dans Donohoe, T. J., Blades, K., Moore, P. R., Waring, M. J., Winter, J. J. G., Helliwell, M., Newcombe, N. J., Stemp, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7946.

27. Spino, C., Granger, M.-C., Boisvert, L. *Tetrahedron. Lett.* **2002**, *43*, 4183.

28. Groenewegen, P., Kallenberg, H., van der Gen, A. *Tetrahedron. Lett.* **1978**, *19*, 491.

29. Padwa, A., Kamigata, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1871.

30. Pour discussion, voir réf. 11c, section 3.4 et réf. 11v, section 4. Voir aussi réf. 31a.

31. Exemple récent lors de macrocyclisations: (a) Yamamoto, K., Biswas, K., Gaul, C., Danishefsky, S. J. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, *44*, 3297. (b) Lee, C. W., Grubbs, R. H., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2145. Pour une discussion sur les effets de solvant et le catalyseur **10**, voir réf. 13c.

32. Par exemple: (a) Gaul, C., Danishefsky, S. J. *Tetrahedron. Lett.* **2002**, *44*, 9039. (b) Briot, A., Bujard, M., Gouverneur, V., Nolan, S. P., Mioskowski, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1517.

33. Voir par exemple entrée 14 vs. 16, Tableau #5.

34. L'espèce  $\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}=\text{CH}_2$  a un temps de demi-vie d'environ 40 minutes dans le dichlorométhane ( $55^\circ\text{C}$ , 0.023M); l'espèce  $\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)(\text{H}_2\text{IMes})\text{Ru}=\text{CH}_2$  a un temps de demi-vie d'environ 6 heures dans le dichlorométhane ( $55^\circ\text{C}$ , 0.023M); le catalyseur **9** a un temps de demi-vie d'environ 8 jours dans le dichlorométhane ( $55^\circ\text{C}$ , 0.023M) (voir réf. 14a et Ulman, M., Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7202.) Le catalyseur **9** montre des signes de décomposition après 1 heure dans le toluène à  $60^\circ\text{C}$  alors que le catalyseur **10** n'en montre pas après 14 jours. Après 1 heure dans le toluène à  $100^\circ\text{C}$ , le catalyseur **9** est décomposé à 75% alors qu'après 48 heures le catalyseur **10** n'est décomposé qu'à 33% (voir réf. 13a et Huang, J., Schanz, H.-J., Stevens, E. D., Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 5375.)

35. Voir réf. 11, particulièrement réf. 11 l. Discussion sur les effets conformationnels lors de formation par RCM d'éthers cycliques de grandeur moyenne: Crimmins, M. T., DeBaillie, A. C., *Org. Lett.* **2002**, *5*, 3009.

36. Lee, C. W., Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7155. Voir aussi réf. 11 et réf. 31b. Pour une discussion sur l'influence de différents paramètres lors de macrocyclisations par RCM: Prunet, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2826.

37. De façon générale (voir réf. 11), lorsque des études comparatives ont été effectuées, les conditions de cyclisation pour former des cycles à 5 ou 6 membres sont les mêmes. Il arrive parfois que le temps de réaction est prolongé pour les cycles à 6 membres (par exemple, comparer entrées 7 vs. entrée 8 du tableau 1 dans Fu, G. C., Nguyen, S. T., Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9856) mais il ne semble pas, après un examen sommaire de la littérature, que ce soit un phénomène général.

38. Exemple récent : Commeureuc, A. G. J., Murphy, J. A., Dewis, M. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2785 et références incluses.

39. Présence de groupements oxygénés: (a) Caggiano, L., Castoldi, D., Beumer, R., Bayon, P., Telser, J., Gennari, C. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, *44*, 7913. (b) Maishal, T. K., Sinha-Mahapatra, D. K., Paranjape, K., Sarkar, A. *Tetrahedron. Lett.* **2002**, *43*, 2263 et références incluses. (c) Engelhardt, F. C., Schmitt, M. J., Taylor, R. E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2209. Présence de groupements soufrés: (d) Spagnol, G., Heck, M.-P., Nolan, S. P., Mioskowski, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1767.

40. Effets *gem*-disubstitution et cyclisation: (a) Beesley, R. M., Ingold, C. K., Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* **1915**, *107*, 1080. (b) Allinger, N. L., Zalkow, V. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 701. (c) Kirby, A. J. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, *17*, 183. (d) réf. 1a. pp 682-684. (d) Jung, M. E. *Synlett* **1999**, *SI*, 843.

41. Effets *gem*-disubstitution et cyclisation par RCM: Forbes, M. D. E., Patton, J. T., Myers, T. L., Maynard, H. D., Smith, D. W., Schulz, G. R., Wagener, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 10978.

42. Newmann-Evans, R. H., Simon, R. J., Carpenter, B. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 695.
43. Curran, D. P., Liu, H., Josien, H., Ko, S.-B. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 11385.
44. Carré, F. H., Corriu, R. J. P., Lanneau, G. F., Merle, P., Soulairol, F., Yao, J. *Organometallics* **1997**, *16*, 3878.
45. Laval, G., Audran, G., Sanchez, S., Monti, H. *Tetrahedron.: Asym.* **1999**, *10*, 1927.
46. Le composé **57** a été synthétisé par Magali Harter selon la stratégie générale exposée au Schéma 4.
47. Exemple récent: réf. 38. Revue sur les réactions différentes de celle de métathèse d'alcènes catalysées par les complexes de ruthénium **9**, **10**, **11**: Alcaide, B., Almendros, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1259.
48. Tel que décrit dans la référence 13c, nous avons observé une isomérisation plus importante lorsque le benzène est utilisé comme solvant lors de la réaction de RCM.
49. Pour une discussion, voir: Lehman, S. E., Jr., Schwendeman, J. E., O'Donnell, P. M., Wagener, K. B. *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *345*, 190.
50. Par exemple: Gurjar, M. K., Yakambram, P. *Tetrahedron. Lett.* **2001**, *42*, 3633. Voir aussi réf. 52.
51. Sutton, A. E., Seigal, B. A., Finnegan, D. F., Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 13390.
52. (a) Bourgeois, D., Pancrazi, A., Nolan, S. P., Prunet, J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *643-644*, 247. De façon inverse, certaines publications sont parues dans lesquelles des additifs sont ajoutés pour favoriser la réaction d'isomérisation: (b) réf. 51. (c) Schmidt, B., Pohler, M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2512.
53. Gall, M., House, H. O. *Org. Synth.* **1972**, *52*, 39.
54. Morgan, J. P., Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3153.
55. (a) Efskind, J., Undheim, K. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, *44*, 2837. (b) Yang, C., Murray, W. M., Wilson, L. J. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, *44*, 1783. (c) Mayo, K. G., Nearhoof, E. H., Kiddle, J. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1567.
56. Zuercher, W. J., Hashimoto, M., Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6634.
57. Spino, C., Beaumier, F., Boisvert, L. travaux non publiés.

58. Revues: (a) Paquette, L. A. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 1045. (b) Singh, V., Thomas, B. *Tetrahedron* **1998**, 54, 3647. (c) Mehta, G., Srikrishna, A. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 671. (d) Chanon, M., Barone, R., Baralotto, C., Julliard, M., Hendrickson, J.B. *Synthesis* **1998**, 1559.