

Université de Montréal

**Synthèse énantiosélective du [7]helicène à l'aide de la
réaction de fermeture de cycle par métathèse d'oléfine
asymétrique et synthèse de binaphtols via une réaction de
couplage oxydatif.**

Par

Alain Grandbois

Département de Chimie

Faculté des arts et sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures

En vue de l'obtention du grade de

Philosophiae Doctor (Ph.D.) en chimie

Août, 2010

© Alain Grandbois, 2010

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Synthèse énantiosélective du [7]hélécène à l'aide de la réaction de fermeture de cycle par métathèse d'oléfine asymétrique et synthèse de binaphtols via une réaction de couplage oxydatif.

Présenté par :
Alain Grandbois

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Pr. André Charrette, président-rapporteur
Pr. Shawn Collins, directeur de recherche
Pr. Davit Zargarian, membre du jury
Pr. Claude Spino, examinateur externe
Pr. Andrea Bianchi, représentant du doyen

Résumé

L'intérêt pour les hélicènes s'est accru au fur et à mesure que de nouvelles applications pour ce genre de molécules ont été découvertes. Par contre, la recherche dans ce domaine a été limitée par le petit nombre de voies de synthèse de ces molécules, la plupart nécessitant une étape de résolution ou de séparation des énantiomères par HPLC à la fin de la synthèse.

Le présent projet de recherche propose d'utiliser la réaction de fermeture de cycle asymétrique par métathèse d'oléfines (asymmetric ring closing metathesis, ARCM) pour effectuer une synthèse d'hélicène à la fois catalytique et énantiosélective. La synthèse énantiosélective du [7]hélicène a été effectuée à l'aide d'une résolution cinétique du précurseur racémique.

Au cours de cette synthèse, nous avons été en mesure de démontrer l'efficacité de différents catalyseurs de métathèse chiraux en plus de démontrer l'effet de l'ajout de simples oléfines comme additifs à la réaction. De plus, nous avons formulé une hypothèse expliquant cet effet à l'aide du mécanisme de la réaction. Finalement, nous avons aussi montré l'effet du changement de solvant sur la sélectivité de la réaction.

Au cours de ces travaux, nous avons également développé une nouvelle méthode de synthèse de binaphtols à l'aide d'une réaction de couplage oxydatif impliquant un catalyseur de cuivre. À l'aide d'études de réactivité, nous avons été en mesure de démontrer que le métal portait deux ligands N-hétérocycliques (NHC). Nous avons aussi observé que le catalyseur favorisait la formation de binaphtol non symétrique avec un groupement naphhtol avec une densité électronique élevée et un autre groupement naphhtol avec une faible densité électronique.

Mots clés : hélicène, résolution cinétique, catalyseur, métathèse d'oléfines, ARCM, couplage oxydatif, cuivre, binaphtol, NHC.

Abstract

The interest in helicenes has increased as new potential applications have been proposed for these twisted conjugated aromatics. However, further research is limited by the lack of methods for the enantioselective synthesis of helicenes. The current traditional syntheses often conclude with a resolution, most often via separation on a chiral stationary phase.

This thesis describes the development of new catalytic method for the synthesis of helicenes using ring closing metathesis (RCM) employing highly reactive Ru-based catalysts or commercially available catalysts and microwave heating. Furthermore, an enantioselective variant of the asymmetric ring closing metathesis (ARCM) reactions was developed for the synthesis of enantioenriched [7]helicene via a kinetic resolution protocol.

The development of the kinetic resolution involved the preparation and screening of a number of novel chiral Ru-based olefin metathesis catalysts. During these studies, the beneficial effect of simple olefins additives on the selectivity of the reaction was observed and a hypothesis to explain these effects has been proposed. In addition, intriguing solvent effects were also observed.

Lastly, this thesis describes the investigation of a new method for the preparation of binaphthol via an oxidative coupling with a novel copper catalyst bearing two N-heterocyclic carbene (NHC) ligands. It was demonstrated that the cationic catalyst allowed for the formation of mixed oxidative couplings between electron rich and electron poor 2-naphthols to form C₁-symmetric binaphthol derivatives.

Key words: Helicene, Kinetic Resolution, Olefin Metathesis, RCM, ARCM, Oxidative Coupling, Copper, Binaphthol, NHC.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	iv
Table des matières	v
Liste des abbréviations	viii
Liste des figures	x
Liste des schémas	xii
Liste des tableaux	xvii
Remerciements	xviii
Notes	xx
Chapitre 1: Les hélicènes	1
1.1 <i>Introduction</i>	1
1.2 <i>Applications</i>	3
1.2.1 Cristaux liquides	3
1.2.2 Applications médicales	4
1.2.3 Catalyseurs chiraux	6
1.2.4 Machines moléculaires.....	7
1.3 <i>La synthèses d'hélicènes</i>	7
1.3.1 La synthèse de Newman	7
1.3.2 La synthèse de Martin	9
1.3.3 La synthèse de Katz et Carreño.....	11
1.3.4 La synthèse de Karikomi	14
1.3.5 La synthèse de Stary.....	15
1.4 <i>Projet de recherche</i>	21
1.4.1 Limitations des autres méthodes de synthèse d'hélicènes	21
1.4.2 Description du projet de recherche	22
Chapitre 2 : La réaction de métathèse d'oléfine	23
2.1 <i>Applications</i>	23
2.2 <i>Mécanisme</i>	24
2.3 <i>Les catalyseurs de métathèse d'oléfines</i>	26

2.3.1	Les catalyseurs de métathèse d'oléfines à base de ruthénium	26
2.4	<i>La réaction de métathèse pour former des composés aromatiques</i>	28
2.4.1	La synthèse de phénanthrènes d'Iuliano	28
2.4.2	La synthèse d'hydrocarbures polycycliques de King	29
2.4.3	La synthèse de phénol de Yoshida	30
2.4.4	La synthèse d'indole d'Arisawa	31
2.5	<i>La fermeture de cycles asymétrique par métathèse d'oléfines ...</i>	32
2.5.1	La désymétrisation de triènes de Grubbs	33
2.5.2	L'ouverture de cycle couplée à une métathèse croisée de Hoveyda.....	35
2.5.3	La désymétrisation de triènes de Collins	37
2.6	<i>Description du projet de recherche</i>	40
2.6.1	Synthèse d'hélicènes par fermeture de cycle par métathèse d'oléfines.....	40
Chapitre 3: Synthèse d'hélicènes via la réaction de métathèse d'oléfine		43
3.1	<i>Article 1: Collins, S.K.; Grandbois, A.; Vachon, M.P.; Côté, J. "Preparation of Helicenes via Olefins Metathesis." Angew. Chem., Int. Ed. 2006, 45, 2923.....</i>	43
3.2	<i>Informations supplémentaires de l'article 1.</i>	53
Chapitre 4: Synthèse asymétrique d'hélicènes via la réaction de métathèse d'oléfine		83
4.1	<i>Article 2: Collins, S.K.; Grandbois, A. "Enantioselective Synthesis of [7]Helicene: Dramatic Effects of Olefins Additives and Aromatics Solvents in Asymmetric Olefin Metathesis" Chem. Eur. J. 2008, 14, 9323.</i>	83
4.2	<i>Informations supplémentaires de l'article 2.</i>	103
4.3	<i>Expériences additionnelles</i>	133
Chapitre 5: Synthèse de binaphtols via une réaction de couplage oxydatif.....		138
5.1	<i>Les groupements binaphtols et biphénols</i>	138
5.2	<i>Les groupements binaphtols en catalyse asymétrique.....</i>	138
5.2.1	La réaction de Mannich	139
5.2.2	La réaction de Diels-Alder	140
5.2.3	L'addition de Michael.....	142
5.2.4	La réaction d'aldol	143

5.2.5	La réaction de métathèse d'oléfine	143
5.3	<i>La réaction de couplage oxydatif</i>	144
5.3.1	<i>Mécanisme</i>	145
5.4	<i>Synthèse asymétrique des binaphtols</i>	147
5.4.1	La synthèse de Smrcina et Kocovsky	147
5.4.2	La synthèse de Nakajima	148
5.4.3	La synthèse de Kozlowski	149
5.4.4	Les synthèses utilisant un catalyseur de vanadium	150
5.4.5	Les synthèses utilisant un catalyseur de fer	151
5.5	<i>Description du projet de recherche</i>	152
Chapitre 6: Synthèse de binaphtols via une réaction de couplage oxydatif		153
6.1	<i>Article 3: Grandbois, A.; Mayer, M.-E.; Bédard, M.; Collins, S.K.; Michel, T. "Synthesis of C₁-Symmetric BINOLs Employing N-Heterocyclic Carbene-Copper Complexes" <i>Chem. Eur. J.</i> 2009, 15, 9655.</i>	153
6.2	<i>Informations supplémentaires de l'article 3.</i>	168
Chapitre 7: Conclusion générale et travaux futurs		190
7.1	<i>Conclusions</i>	190
7.2	<i>Travaux futurs</i>	191

Liste des abréviations

°	Degré
18-c-6	18-crown-6
ADN	Acide désoxyribonucléique
ad	Adamentyl
A.L.	Acide de Lewis
ARN	Acide ribonucléique
Ar	Aryle
C	Celsius
C ₆ H ₆	Benzène
CAN	Nitrate de cérium et d'ammonium
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
cod	Cycloocta-1,5-diène
conv.	Conversion
DCE	1,2-Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
DIAD	Azodicarboxylate de diisopropyle
DMA	<i>N,N</i> -Diméthylacétamide
DMAP	4-(Diméthylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Sulfoxyde de diméthyle
DPPP	1,3-(Diphénylphosphino)propane
ee	Excès énantiomérique
éq.	Équivalent
g	Gramme
h	Heure
H	Proton
HPLC	Chromatographie liquide haute performance
HMDS	Hexaméthylidisilazane
HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution
L	Litre

min.	Minute
Mes	Mésityle, 2,4,6-triméthylphényl
Mom	Méthoxyméthyle
NHC	Carbène N-hétérocyclique
ODCB	1,2-Dichlorobenzène
Piv	Pivalate
PhH	Benzène
RMN	Résonance magnétique nucléaire
TAPA	Acide α -(2,4,5,7-tétrinitro-9-Fluorenylidèneaminoöxy)-propionique
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyl
Tf	Triflyle
THF	Tétrahydrofuranne
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	1,2-(N-Diméthyl)-diaminoéthane
TMP	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine
TMS	Triméthylsilyl
Tol	Tolyle
Ts	Tosyle

Liste des figures

Chapitre 1

- Figure 1** : Numérotation du phénanthro-[3,4-c]phénanthrène **1** ([6]helicène) et du 4,5-diméthylphénanthrène **2**. 1
- Figure 2** : Configuration absolue des helicènes. 3
- Figure 3** : Structure de l'helicène **3** non-racémique utilisé par Katz..... 4
- Figure 4** : Thiohelicène **4** démontrant une sélectivité pour l'ADN de type Z. 4
- Figure 5** : Thiohelicène **5** pouvant s'intercaler entre deux dimères de G-quadruplexes. 5
- Figure 6** : Stabilisation des G-quadruplex par l'action du thiohelicène. **5** . 5
- Figure 7** : Réactif TAPA, permettant la résolution de composés polyaromatiques. 9

Chapitre 2

- Figure 8** : Structures de catalyseurs de métathèse à base de chrome **74**, tungstène **75** et de molybdène **76**. 26
- Figure 9** : Structures de catalyseurs de métathèses d'oléfines à base de ruthénium. 27

Chapitre 4

- Article 2**: Collins, S.K.; Grandbois, A. "Enantioselective Synthesis of [7]Helicene: Dramatic Effects of Olefins Additives and Aromatics Solvents in Asymmetric Olefin Metathesis" *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9323.
- Figure 1**. Chiral and achiral Ru-based olefin metathesis catalysts. 87
- Figure 2**. Possible dual role of olefin additives in the kinetic resolution to form [7]helicene. 99

Chapitre 5

Figure 10 : Produits naturels contenant des groupements biphénols ou binaphtols. 138

Figure 11 : Remplacement du ligand phosphine par un ligand NHC sur un catalyseur à base de ruthénium **80** et un catalyseur à base de palladium **188**..... 152

Chapitre 6

Article 3: Grandbois, A.; Mayer, M.-E.; Bédard, M.; Collins, S.K.; Michel, T. "Synthesis of C₁-Symmetric BINOLs Employing N-Heterocyclic Carbene-Copper Complexes" *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9655.

Figure 1. General scheme for oxidative coupling of phenols and 2-naphthols. 156

Liste des schémas

Chapitre 1

Schéma 1 : Désymétrisation d'époxydes méso à l'aide du catalyseur N-oxyde de 1-aza[6]helicène 6	6
Schéma 2 : Utilisation de l'aza[6]helicène 9 comme donneur de ponts hydrogène.....	6
Schéma 3 : Synthèse du [6]helicène 1 par Newman.	8
Schéma 4 : Synthèse du [11]helicène 25 par Martin via une réaction de photocyclisation de stilbènes.....	10
Schéma 5 : Synthèse du [6]helicène 1 par Kagan via une réaction de photocyclisation asymétrique de stilbènes en utilisant une lumière polarisée circulaire.....	11
Schéma 6 : Synthèse de l'helicène 31 de Katz via une réaction de Diels-Alder.	11
Schéma 7 : Rétrosynthèses du [5]helicènebisquinone montrant la réaction de Diels-Alder proposées par le groupe de Carreño.	12
Schéma 8 : Synthèse du dihydro-[5]helicènebisquinone 31 par deux réactions de Diels-Alder consécutives.	13
Schéma 9 : Synthèse du [5]helicènequinone (P)- 37 par une réaction de Diels-Alder.	13
Schéma 10 : Oxydation du tétrahydro[5]helicène 37 en dihydro[5]helicène 31	14
Schéma 11 : Synthèse du 2-acétoxy-11,14-diméthyl[5]helicène 45 par une réaction d'oxy-Cope.	14
Schéma 12 : Synthèse du tétrahydro[5]helicène 48 par une réaction de cyclotrimérisation d'alcyne.....	16
Schéma 13 : Oxydation du tétrahydro[5]helicène 48 à l'aide du réactif DDQ.....	16
Schéma 14 : Synthèse directe du [5]helicène 49 par une réaction de cyclotrimérisation d'alcyne.	17

Schéma 15 : Synthèse énantiosélective du tétrahydro[6]héliène.....	18
Schéma 16 : Synthèse énantiosélective de l'hétérohéliène 59	19
Schéma 17 : Synthèse énantiosélective de 61 via une réaction de cyclotrimérisation d'alcyne.	19
Schéma 18 : Synthèse énantiosélective de l'héliène 63 via une réaction de cyclotrimérisation d'alcyne.	20
Schéma 19 : Aromatisation de l'héliène 63	21
Chapitre 2	
Schéma 20 : Différentes applications de la réaction de métathèse d'oléfines.	23
Schéma 21 : Mécanisme de la réaction de fermeture de cycle par métathèse (RCM).	24
Schéma 22 : Synthèse de phénanthrènes à l'aide de la réaction de métathèse d'oléfines.	28
Schéma 23 : Stabilisation du phénanthrène 85 par rapport au précurseur 84 par délocalisation des électrons π	29
Schéma 24 : Synthèse du dibenzanthracène 87 à partir de 86 par deux réactions consécutives de RCM.	30
Schéma 25 : Synthèse de phénols par la réaction de fermeture de cycle par métathèse.	30
Schéma 26 : Synthèse d'indoles par la réaction de fermeture de cycle par métathèse.	31
Schéma 27 : Utilisation de catalyseurs de molybdène chiraux lors d'une réaction de désymétrisation de triènes par RCM.	32
Schéma 28 : Désymétrisation de triène à l'aide du catalyseur 29	33
Schéma 29 : Utilisation d'iodure de sodium comme additif pour augmenter la sélectivité de la réaction de désymétrisation de triènes.	34
Schéma 30 : Désymétrisation du triène 104 à l'aide des catalyseurs 106 et 107	35
Schéma 31 : Ouverture de cycle asymétrique par métathèse à l'aide du catalyseur 108	36

Schéma 32 : Ouverture de cycle asymétrique par métathèse à l'aide du catalyseur 111	36
Schéma 33 : Mécanisme de la réaction de fermeture de cycle par métathèse à l'aide du catalyseur 114	38
Schéma 34 : Comparaison entre les catalyseurs 101 de Grubbs et 114 de Collins lors d'une réaction de désymétrisation de triène.	39
Schéma 35 : Désymétrisation de triènes à l'aide de différents catalyseurs développés par Collins.	40
Schéma 36 : Rétrosynthèse du [5]héliène 49	40
Schéma 37 : Synthèse du [7]héliène à l'aide d'une résolution cinétique du précurseur racémique.	41
Chapitre 4	
Article 2 : Collins, S.K.; Grandbois, A. "Enantioselective Synthesis of [7]Helicene: Dramatic Effects of Olefins Additives and Aromatics Solvents in Asymmetric Olefin Metathesis" <i>Chem. Eur. J.</i> 2008 , <i>14</i> , 9323.	
Scheme 1 . Olefin metathesis as a route to [5]-, [6]-, and [7]helicene.	88
Scheme 2 . Choice of additive provides access to either stereoisomer of [7]helicene.	97
Schéma 38 : Augmentation de la sélectivité de la fermeture du cycle asymétrique par métathèse d'oléfine par l'ajout de substituant en positions 3,3' du précurseur 127	133
Schéma 39 : Installation de substituants en positions 3,3' du binaphtol 129	133
Schéma 40 : Installation de substituants en positions 3,3' de 132	134
Schéma 41 : Installation de substituants en positions 3,3' de 132 à l'aide d'une base de type amidure.....	135
Schéma 42 : Élimination E ₂ à l'aide d'une source de fluor.....	136
Schéma 43 : Tentative de synthèse de 141	136
Schéma 44 : Métathèse ène-yne à partir de 143	137

Chapitre 5

Schéma 45 : Réaction de Mannich catalysée par un acide de Lewis comprenant des ligands binaphtols.....	139
Schéma 46 : Réaction de Diels-Alder catalysée par le complexe 154 . .	140
Schéma 47 : Synthèse d'un intermédiaire dans la synthèse totale de la (+)-diepoxin σ	141
Schéma 48 : Synthèse de 162 via une réaction de Diels-Alder en utilisant le catalyseur 161	142
Schéma 49 : Addition 1,4 du malonate 164 sur la cyclohexènone 163 catalysée par le complexe 165	142
Schéma 50 : Réaction d'aldol entre 168 et l'acétophénone catalysée par le triisopropoxyde de lanthane en présence du ligand 167	143
Schéma 51 : Synthèse du 1,1'-binapht-2-ol, BINOL.	144
Schéma 52 : Couplage oxydatif en présence d'un acide de Lewis.....	144
Schéma 53 : Mécanisme de la réaction de couplage oxydatif à l'aide d'un catalyseur de cuivre.	145
Schéma 54 : Mécanisme de la réaction de couplage oxydatif à l'aide d'un catalyseur de cuivre en présence d'un acide de Lewis.....	147
Schéma 55 : Synthèses stœchiométriques de binaphtols en présence d'amines chirales.....	148
Schéma 56 : Synthèse de binaphtols en présence d'une amine chirale dérivée de la proline.	149
Schéma 57 : Synthèse de binaphtols en présence de l'amine chirale 183	149
Schéma 58 : Synthèse de binaphtols à l'aide du catalyseur à base de vanadium 184	150
Schéma 59 : Synthèse de binaphtols à l'aide du catalyseur à base de fer 187	151

Chapitre 6

Article 3: Grandbois, A.; Mayer, M.-E.; Bédard, M.; Collins, S.K.; Michel, T. "Synthesis of C₁-Symmetric BINOLs Employing N-Heterocyclic Carbene-Copper Complexes" *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9655.

Scheme 1. Synthesis of bis-NHC cationic Cu complex **3**..... 158

Scheme 2. Mixed oxidative couplings using bis-NHC cationic Cu complex **3**..... 161

Scheme 3. Comparing catalyst **3** and the structurally similar **9**. 162

Chapitre 7

Schéma 60 : Synthèse et résolution du bihydroxycarbazole (**R**)-**190** montrant une interaction spécifique avec l'ADN. 192

Schéma 61 : Synthèse d'un complexe de cuivre portant deux ligands NHC chiraux. 192

Liste des tableaux

Chapitre 3

Article 1: Collins, S.K.; Grandbois, A.; Vachon, M.P.; Côté, J. "Preparation of Helicenes via Olefin Metathesis." *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2923.

Table 1. Preparation of helicenes via olefin metathesis.[a] 49

Chapitre 4

Table 1. Kinetic Resolution to Afford [7]Helicene^[a] 91

Table 2. Kinetic Resolution to Afford [7]Helicene Using Halide Additives^[a]
..... 93

Table 3. Additive Effects on Kinetic Resolution.^[a] 95

Table 4. Solvent Effects on Kinetic Resolution.^[a] 100

Chapitre 6

Article 3: Grandbois, A.; Mayer, M.-E.; Bédard, M.; Collins, S.K.; Michel, T. "Synthesis of C₁-Symmetric BINOLs Employing N-Heterocyclic Carbene-Copper Complexes" *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9655.

Table 1. Oxidative coupling of **4a** using Cu-NHC complexes..... 159

Table 2. Mixed oxidative coupling of **4a** and 2-naphthols using a Cu-NHC complex. 164

Remerciements

Je tiens à remercier, en premier lieu, le professeur Shawn Collins pour m'avoir donné l'occasion de travailler dans son groupe de recherche, pour m'avoir donné la motivation à continuer et pour m'avoir permis de repousser les limites de mes connaissances encore plus loin. Je tiens aussi à le remercier pour toutes ses «suggestions du dernier espoir, sinon, on abandonne le projet» qui ont fait naître cette thèse. Merci pour sa patience pour toutes les fois où je suis entré dans son bureau avec des questions qui n'avaient pas nécessairement un rapport avec la chimie !

Je voudrais aussi remercier tous les membres du groupe Collins. Premièrement, les membres de la première génération, Yassir, Martin, Pierre-André Fournier Aka PAF, Joe, et Julie Aka Juuullliiiiiee pour m'avoir encouragé à tout moment ; ensuite, les membres de la deuxième génération, Brice, Jolaine, Phil, Marie-Ève Aka Mario, et Marion pour m'avoir encouragé à continuer. Un merci spécial à Nicolas Levaray du groupe Lebel et Nadim Noujeim du groupe Schmitzer.

Je remercie tout le personnel du département de chimie : de Lyne Laurin à Jacques Laflamme, vous m'avez tous et toutes été très utile lors de mon cheminement. Au personnel RMN et spectrométrie de masse, une grande partie de cette thèse a été rendue possible grâce à vous !

Je m'en voudrais d'oublier de remercier ma famille pour le support moral dans les bons et les mauvais moments. J'aimerais aussi les remercier pour leur support financier. Sans ce support, je ne serais pas rendu où j'en suis.

Je tiens aussi à remercier les deux femmes de ma vie. Premièrement, Karine Gendron, pour le support moral, les encouragements et toutes les petites attentions qui ont rendu cette rédaction plus facile. Merci aussi pour les belles années passées et futures que nous avons vécues et que nous vivons ensemble. Deuxièmement, ma petite princesse à venir : tu ne le sais pas encore, mais merci de m'avoir prêté ta future chambre où j'ai installé mon bureau

temporaire pour me rappeler de finir cette thèse avant ton arrivée pour que je puisse me consacrer entièrement à toi.

Merci à mes amis pour m'avoir changé les idées lorsque j'en avais besoin. Les nommer serait trop long, mais ils sauront se reconnaître.

J'aimerais aussi remercier le Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (FQRNT) ainsi que l'Université de Montréal pour les bourses d'études qui m'ont permis de passer au travers.

Merci à tous, pour tout !

«Prépare-toi, petit garçon, elle sera longue l'expédition. Et même si on n'en revient jamais vivant, il faut marcher droit devant»

-Jean-François Pauzé

Notes

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

- La numérotation des molécules, tableaux, schémas et figures a été maintenue dans les articles tel 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 cette thèse.
- 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: Les héliènes

1.1 Introduction

Le terme héliène fut introduit pour la première fois par Newman en 1956¹ pour ainsi nommer les composés formés par la fusion ortho de cycles aromatiques à un noyau de type phénanthrène. Ainsi, pour la molécule **1**, le terme phénanthro-[3,4-c]phénanthrène peut être remplacé par [6]héliène où le chiffre entre crochet désigne le nombre de cycles aromatiques qui constituent l'héliène. De plus, Newman a proposé une façon de numérotter le noyau aromatique de l'héliène afin d'identifier la position des substituants (Figure 1).

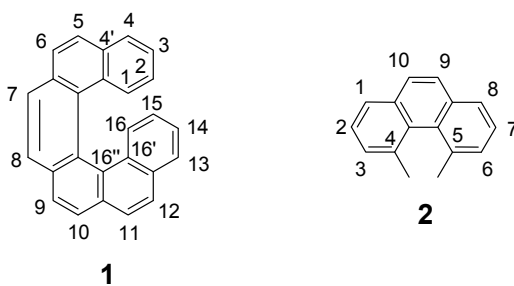


Figure 1 : Numérotation du phénanthro-[3,4-c]phénanthrène 1 ([6]héliène) et du 4,5-diméthylphénanthrène 2.

Dès 1940, Newman proposa que les composés ayant un noyau de type phénanthrène avec des groupements méthyles en positions 4 et 5 (Figure 1) devaient se déformer en raison de l'encombrement stérique généré par la proximité de ces groupements un par rapport à l'autre. Trois hypothèses furent proposées afin d'expliquer cette déformation² :

- 1- Une répulsion des groupements méthyles qui restent dans le même plan que le cycle aromatique
- 2- Une déformation du cycle aromatique pour minimiser la répulsion des groupements méthyles
- 3- Une répulsion entre les groupements méthyles qui se retrouvent de chaque côté du plan du cycle aromatique

¹ Newman, M.S.; Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4765.

² Newman, M.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2295.

Étant donné que le 4,5-diméthylphénanthrène **2** (Figure 1) possède une activité optique, seules les options 2 et 3 peuvent être considérées. Il a été démontré, à l'aide d'études par cristallographie conjuguées à la synthèse et la résolution de ce type de composé qu'une combinaison des options 2 et 3 était la bonne hypothèse pour expliquer cette géométrie.

Une telle déformation du squelette aromatique entraîne une tension de cycle de l'ordre de 13,9 kcal/mol pour le 4,5-diméthylphénanthrène et de 22,8 kcal/mol et de 34,9 kcal/mol pour le [5]héliène et pour le [6]héliène respectivement³. Il est normal de constater une augmentation de la barrière de racémisation au fur et à mesure que la grosseur de l'héliène augmente à partir du [4]héliène et ce, jusqu'au [9]héliène en raison du nombre croissant de cycles aromatiques qui composent le squelette de l'héliène.

Tout comme la chiralité centrale, les molécules possédant une chiralité hélicoïdale ont aussi leurs propres règles de nomenclature. Ainsi, un héliène dont le sens de rotation de l'hélice suivra le même sens que celui de la main droite aura la configuration absolue *P* et un héliène dont l'hélice suivra le même sens de rotation de la main gauche aura la configuration absolue *M* (Figure 2)⁴.

³ a) Grimme, S.; Peyerimhoff, S.D. *Chem. Phys.* **1996**, *204*, 411. b) Armstrong, R.N.; Ammon, H.L.; Darnow, J.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2077. c) Martin, R.H.; Marchant, M.J. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, *13*, 3707. d) Martin, R.H.; Defay, N.; Figeys, H.P.; Flammang-Barbieux, M.; Cosijn, J.P.; Gelbcke, M.; Schurter, J.J. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 4985.

⁴ Cahn, R.S.; Ingold, C.K.; Prelog, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1966**, *5*, 385.

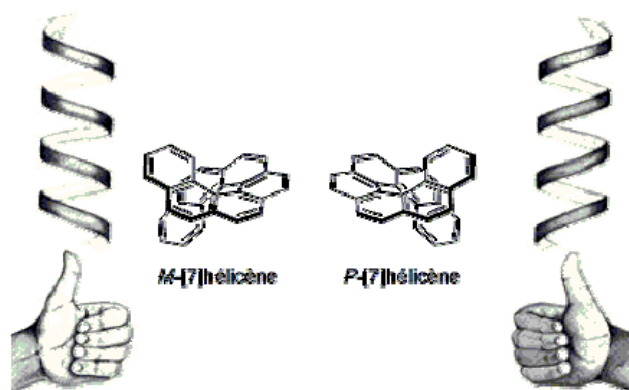


Figure 2 : Configuration absolue des hélicènes.

1.2 Applications

Longtemps considérés comme des curiosités académiques, notamment en raison de leurs propriétés optiques uniques⁵, les hélicènes ont récemment généré un intérêt grandissant suite à la découverte de diverses applications pour ce genre de molécules, notamment dans les domaines des cristaux liquides, de la chimie médicinale, de la catalyse asymétrique et des machines moléculaires.

1.2.1 Cristaux liquides

Le groupe de Katz a publié une étude⁶ affirmant que l'hélicène **3** (Figure 3) pouvait se comporter comme des cristaux liquides. Les auteurs ont été en mesure de démontrer que l'hélicène **3** formait une mésophase à température ambiante et des agrégats en solution dans le dodécane.

⁵ a) Schmuck, C. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2552; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2448. b) Hopf, H. *Classics in Hydrocarbon Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, pp. 321. c) Vögtle, F. *Fascinating Molecules in Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1992**, pp. 156. d) Meurer, K.P.; Vögtle, F. *Top. Curr. Chem.* **1985**, *127*, 1. e) Martin, R.H. *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 727; *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.* **1974**, *13*, 649.

⁶ a) Nuckolls, C.; Katz, T.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 9541. b) Nuckolls, C.; Katz, T. J.; Katz, G.; Collings, P. J.; Castellanos, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 79. c) Lovinger, A. J.; Nuckolls, C.; Katz, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 264. d) Nuckolls, C.; Katz, T.J.; Verbiest, T.; Van Ishocht, S.; Kauranen, M.; Kuball, H.-G.; Kiesewalter, S.; Lovinger, A. J.; Persoons, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8656. e) Nuckolls, C.; Katz, T. J.; Castellanos, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3767. f) Verbiest, T.; Van Elshocht, S.; Kauranen, M.; Hellemans, L.; Snauwaert, J.; Nuckolls, C.; Katz, T. J.; Persoons, A. *Science* **1998**, *282*, 913.

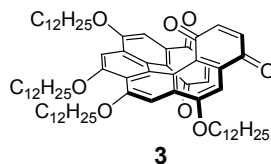


Figure 3 : Structure de l'hélicène 3 non-racémique utilisé par Katz.

Les auteurs ont aussi démontré que l'hélicène **3**, sous sa forme d'agrégats, possédait des propriétés physiques uniques notamment une modification au niveau du spectre de dichroïsme circulaire. De plus, ils ont aussi observé un déplacement des longueurs d'onde d'émission en fluorescence.

1.2.2 Applications médicales

Dans le domaine médicale, Tanaka a démontré,⁷ en 2004, que le (*P*)-thiohélicène **4** (Figure 4) pouvait se lier de façon préférentielle à l'ADN de type Z par rapport à l'ADN de type B. De plus, les auteurs ont rapporté que, lorsque mis en présence de **4**, un mélange 1 :1 d'ADN de type Z et B s'enrichissait pour générer un mélange composé majoritairement d'ADN de type Z démontrant ainsi que **4** était en mesure de convertir l'ADN de type B en ADN de type Z. Les auteurs affirment que **4** est la première petite molécule apte à faire ce genre de transformation, habituellement effectuée par des macromolécules tels que des protéines ou des ARN⁸.

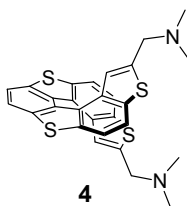


Figure 4 : Thiohélicène 4 démontrant une sélectivité pour l'ADN de type Z.

⁷ Xu, Y.; Zhang, Y.X.; Sigiyama, H.; Umamo, T., Osuga, H.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6566.

⁸ a) Herbert, A.; Rich, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2001**, *98*, 12132. b) Schwartz, T.; Rould, M. A.; Lowenhaupt, K.; Herbert, A.; Rich, A. *Science* **1999**, *284*, 1841. c) Schwartz, T.; Behlke, J.; Lowenhaupt, K.; Heinemann, U.; Rich, A. *Nat. Struct. Biol.* **2001**, *8*, 761.

Dans le même ordre d'idée, le groupe de Xu a publié une étude⁹ affirmant qu'un thiohelicène **5** (Figure 5), possédant une chaîne de type thioéther reliant les deux extrémités de l'hélice, pouvait s'intercaler entre deux dimères de G-quadruplexes. Ces derniers sont des tétramères de guanine présent dans les séquences d'acides nucléiques riche en guanine. Ils sont stabilisés par des liaisons hydrogène. L'interaction entre les G-quadruplex et **5** aurait pour effet d'engendrer une stabilisation de la structure et ainsi empêcher sa dégradation. Celle-ci étant retardée, les G-quadruplexes pourraient inhiber l'action de la télomérase, enzyme responsable de la division cellulaire (Figure 6).

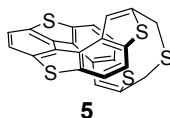


Figure 5 : Thiohelicène 5 pouvant s'intercaler entre deux dimères de G-quadruplexes.

La synthèse de nouvelles molécules pouvant stabiliser les G-quadruplexes et, en conséquence, inhiber l'action de la télomérase aurait pour effet de ralentir la division cellulaire des cellules cancéreuses où la télomérase est particulièrement active.

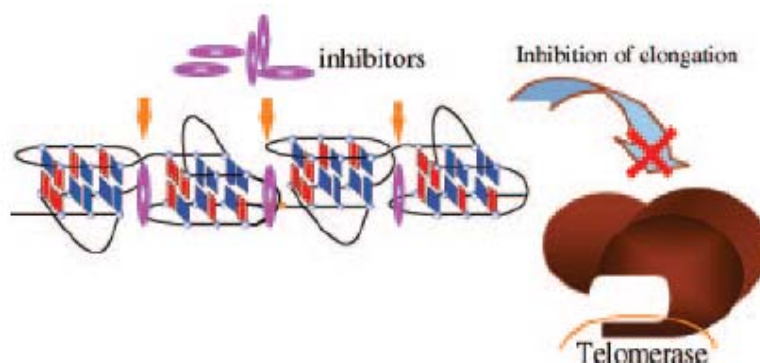


Figure 6 : Stabilisation des G-quadruplex par l'action du thiohelicène.

5.

⁹ Xu, Y.; Yamazaki, S.; Osuga, H.; Sugiyama, H. *Nucleic Acids Symp. Ser.* **2006**, 50, 183.

1.2.3 Catalyseurs chiraux

Plus récemment, certains hélicènes ont été utilisés en catalyse asymétrique. En 2008, Takenaka¹⁰ a rapporté l'utilisation du N-oxyde de 1-aza[6]hélicène **6** ainsi que d'autres dérivés dans la désymétrisation d'époxydes méso (Schéma 1). Les auteurs ont été en mesure d'obtenir l'éther silylé **8** à partir de l'époxyde **7** dans un rendement de 80% et une énantiosélectivité de 92%.

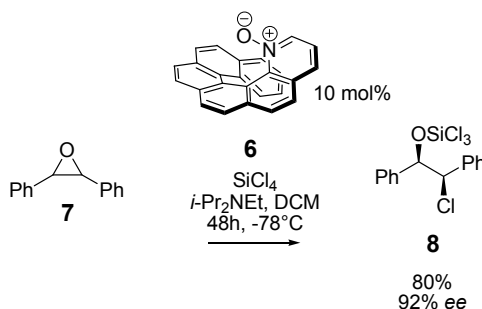


Schéma 1 : Désymétrisation d'époxydes méso à l'aide du catalyseur N-oxyde de 1-aza[6]hélicène **6.**

Le groupe de Takenaka s'est aussi intéressé, en 2010¹¹, à l'utilisation des aza[6]hélicènes comme donneurs de ponts hydrogène. Ils ont donc utilisé le sel de pyridinium **9** (Schéma 2) pour effectuer l'addition du 4,7-dihydroindole **10** sur différents nitroalcènes semblables à **11**. Ils ont réussi à obtenir le composé **12** dans un ratio énantiomérique de 92 : 2 et un rendement de 80%.

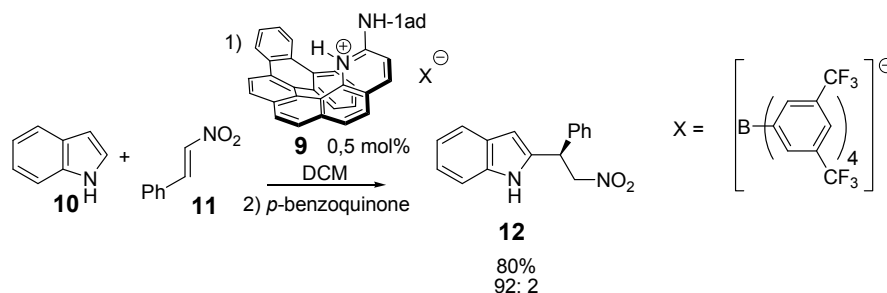


Schéma 2 : Utilisation de l'aza[6]hélicène **9 comme donneur de ponts hydrogène.**

¹⁰ Takenaka, N.; Sarangthem, R.S.; Captain, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9708.

¹¹ Takenaka, N.; Chen, J.; Captain, B.; Sarangthem, R.S.; Chandrakumar, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4536.

1.2.4 Machines moléculaires

Il faut aussi souligner que certaines molécules possédant une chiralité hélicoïdale ont été utilisées comme machines moléculaires¹². Puisque que cette thèse met l'emphase sur la synthèse énantiosélective de carbohélicènes, cette application ne sera pas abordée ici.

1.3 La synthèses d'hélicènes

En lien avec le développement de nouvelles applications, les chercheurs ont mis au point de nouvelles voies de synthèses d'hélicènes permettant de fabriquer les molécules d'intérêt plus rapidement et avec de meilleurs rendements^{13d}.

Puisque que le but principal des travaux rapportés dans cette thèse est d'arriver à une nouvelle voie de synthèse asymétrique d'hélicènes, seules les méthodes de synthèses énantiosélectives d'hélicènes seront décrites. Il est, toutefois intéressant de noter que d'autres méthodes de synthèse ont été publiées dans la littérature, notamment le couplage carbénoïque de Gingras^{13a} et Dubois, la double arylation de Kamikawa^{13b} ainsi que la réaction de Friedel-Craft d'Ichikawa^{13c}.

1.3.1 La synthèse de Newman

En plus de proposer un nouveau système de nomenclature des hélicènes, Newman publia, en 1956¹, la première synthèse du [6]hélicène **1** (Schéma 3). Dans cette synthèse, les auteurs font réagir le 1-naphtaldéhyde **12** en présence de malonate de diéthyle pour former le diester α - β insaturé **13** auquel ils ajoutent un deuxième groupement naphyle via une addition-1,4 pour obtenir le composé **14**.

¹² a) Schoevaars, A.M. ; Kruizinga, W.; Zijlstra, R.W.J.; Veldman, N.; Spek, A.L.; Feringa, B.L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4943. b) Kelly, T.R.; Bowyer, M.C.; Bhaskar, K.V.; Bebbington, D.; Garcia, A.; Lang, F.; Kim, M.H.; Jette, M.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3657. c) Kelly, T.R.; Sestelo, J.P.; Tellitu, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3655. d) Kelly, T.R.; Silva, R.A.; De Silva, H.; Jasmin, S.; Zhao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6935. e) Kelly, T.R. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 514. f) Kelly, T.R.; Cai, X.; Damkaci, F.; Panicker, S.B.; Tu, B.; Bushell, S.M.; Cornella, I.; Piggott, M.J.; Salives, R.; Caverio, M.; Zhao, Y.; Jasmin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 376.

¹³ a) Gingras, M.; Dubois, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1309. b) Kamikawa, K.; Takemoto, I.; Takemoto, S.; Matsuzaka, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7406. c) Ichikawa, J.; Yokota, M.; Kudo, T.; Umezaki, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1. d) Urbano, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3986.

Suite à une série de transformations chimiques, les auteurs obtiennent le diacide **16** contenant tous les carbones nécessaires à la synthèse. Une acylation de Friedel-Craft comme étape clé pour générer l'intermédiaire **17** suivie par une réduction de la cétone générée permet d'obtenir l'intermédiaire **18**. Une deuxième acylation suivie d'une deuxième réduction de la cétone permettent d'obtenir le tétrahydro[6]héliène **20**. Les auteurs affirment que l'aromatisation du composé **20** a été plus difficile que prévu. En effet, le transfert d'hydrogène en présence d'un catalyseur de palladium, ou en présence de 2,3-dichloro-4,5-dicyanoquinone ne s'est pas avéré efficace puisque les auteurs n'ont réussi qu'à isoler un composé partiellement aromatisé soit le dihydro[6]héliène. Au final, un transfert d'hydrogène vers le benzène en présence d'un mélange composé de 5% de rhodium sur alumine à 300°C s'est avéré être la voie la plus efficace pour obtenir la molécule cible.

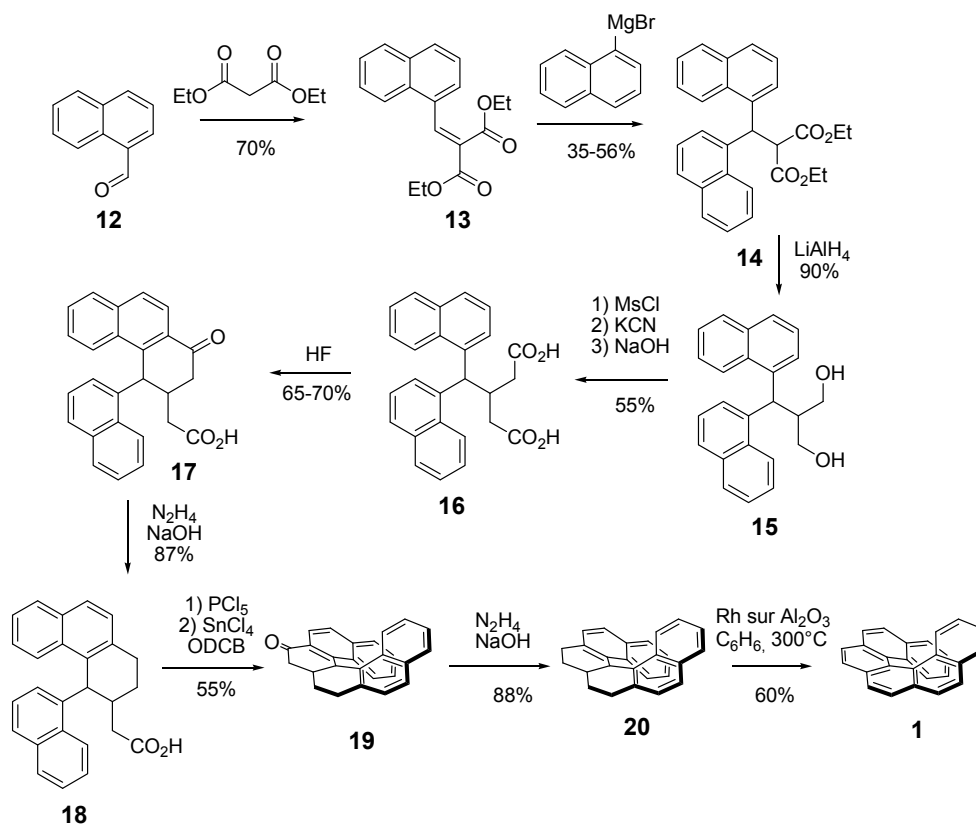


Schéma 3 : Synthèse du [6]héliène **1** par Newman.

En plus d'effectuer la première synthèse du [6]helicène, Newman a rapporté, dans la même publication¹, la résolution du [6]helicène à l'aide du réactif TAPA¹⁴ **21**, l'acide α -(2,4,5,7-tetranitro-9-fluorenylideneaminoxy)-propionique (Figure 7).

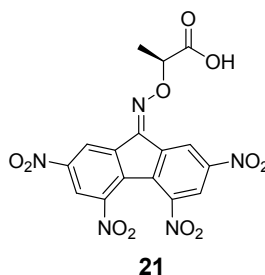


Figure 7 : Réactif TAPA, permettant la résolution de composés polyaromatiques.

Ce réactif, a été développé dans le but de permettre la résolution de composés ne formant pas de sels avec des acides ou des bases chirales. Cette molécule s'est montrée particulièrement efficace pour la formation des complexes avec les composés polyaromatiques.

1.3.2 La synthèse de Martin

Dix ans après la première synthèse d'helicène de Newman, le groupe de R.H. Martin a publié une synthèse d'helicène¹⁵ qui allait s'imposer et devenir la méthode la plus utilisée encore à ce jour pour la préparation d'helicènes. En effet, les auteurs rapportent l'utilisation d'une réaction de photocyclisation de stilbènes comme étape clé dans la synthèse d'helicènes (Schéma 4).

Les auteurs utilisent la réaction de Wittig pour obtenir le stilbène de départ qui servira lors de la réaction de photocyclisation. Étant donné que la réaction de Wittig permet d'obtenir une grande variété d'alcènes à partir de l'aldéhyde correspondant, les auteurs ont pu développer différentes voies de synthèse menant toutes au même produit. Ainsi, en utilisant les aldéhydes **22** ou **27** qu'ils ont fait réagir respectivement avec les sels de

¹⁴ Lutz, W.B.; Newman, M.S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 2469.

¹⁵ Flammang-Barbieux, M.; Nasielski, J.; Martin, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 743.

phosphonium **23** et **26**, les auteurs ont obtenu les deux précurseurs **24** et **28**. Comme la cyclisation de ces deux précurseurs ne donne que l'hélicène comme produit commun, les auteurs ont pu confirmer la structure de la molécule **25** obtenue.

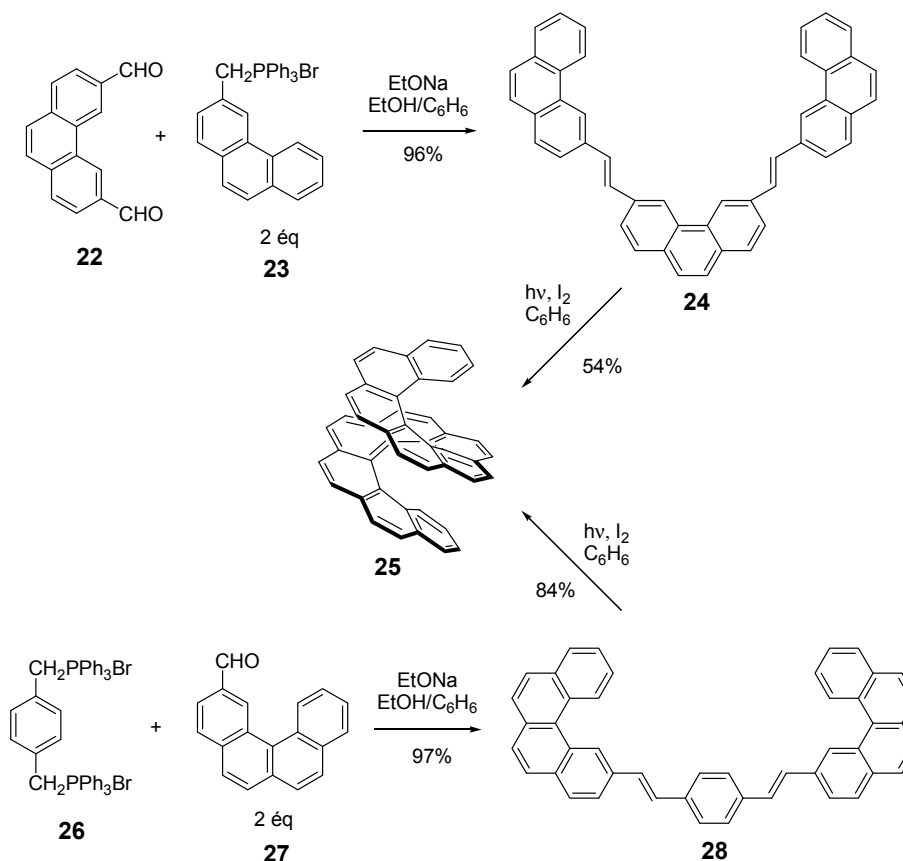


Schéma 4 : Synthèse du [11]hélicène **25 par Martin via une réaction de photocyclisation de stilbènes.**

Pour illustrer la polyvalence de cette nouvelle méthode, Martin et ses collaborateurs ont effectué, en l'espace de six ans, la synthèse des carbohélicènes comprenant entre 5 et 14 cycles aromatiques¹⁶.

Suite à ces travaux, le groupe de Kagan a publié une version asymétrique de la photocyclisation de stilbène permettant ainsi de réaliser

¹⁶ Matin, R.H. ; Baes, M. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2135.

la première synthèse énantiosélective d'hélicènes.¹⁷ En effet, ils ont utilisé une lumière polarisée circulaire comme source d'énergie pour induire la chiralité lors de la cyclisation de **29**. (Schéma 5)

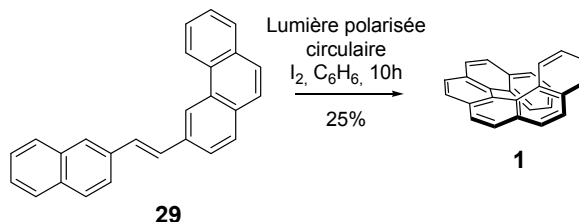


Schéma 5 : Synthèse du [6]hélicène 1 par Kagan via une réaction de photocyclisation asymétrique de stilbènes en utilisant une lumière polarisée circulaire.

Kagan¹⁸, en collaboration avec Martin, a par la suite tenté d'optimiser la méthode sans jamais obtenir de rendement optique supérieur à 0,5%.

1.3.3 La synthèse de Katz et Carreño

Afin d'étudier le comportement de différents hélicènes substitués en solution, Katz a développé une nouvelle méthode de synthèse d'hélicènes¹⁹ qui fait appel à une réaction de Diels-Alder comme étape clé pour former le squelette hélicoïdale de l'hélicène (Schéma 6).

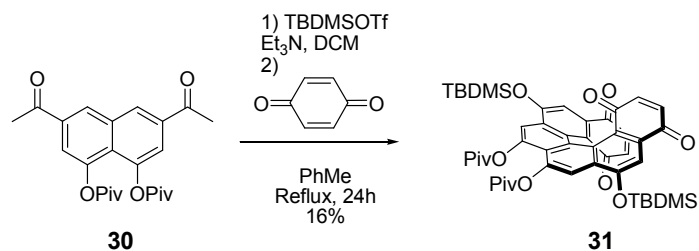


Schéma 6 : Synthèse de l'hélicène 31 de Katz via une réaction de Diels-Alder.

¹⁷ Moradpour, A. ; Nicoud, J.F.; Balavoine, G.; Kagan, H.; Tsoucaris, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2354.

¹⁸ Kagan, H.; Moradpour, A.; Nicoud, J.F.; Balavoine, G.; Martin, R.H.; Cosyn, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *27*, 2479.

¹⁹ Nuckolls, C.; Katz, T.J.; Castellanos, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3767.

Lors de cette étape, les auteurs font réagir la dicétone **30** avec le triflate de *tert*-butyldiméthylsilyl pour former le bis-éther d'énol. Ils utilisent ces éthers d'énol tels quels, sans purification additionnelle, dans la réaction de Diels-Alder. Lors de cette réaction, les auteurs obtiennent directement l'hélicène **31** en faisant réagir le bis-éther d'énol obtenu lors de l'étape précédente avec la benzoquinone dans le toluène à reflux sur une période de 24 h. Le produit désiré **31** est obtenu, après purification, dans un rendement de 16% sur deux étapes. Cette synthèse permet ainsi d'obtenir un hélicène polyfonctionnalisé. En effet, les groupements alcools protégés peuvent, suite à une déprotection, être transformés en différents groupements fonctionnels tels que des acétates ou des éthers.

En 2003, le groupe Carreño²⁰ a rapporté une version énantiosélective de cette synthèse d'hélicène en utilisant le réactif *S*-(*S*)-2-(*p*-tolylsulfinyl)-1,4-benzoquinone **33** ; l'atome de soufre chiral agissant comme auxiliaire chiral (Schéma 7).

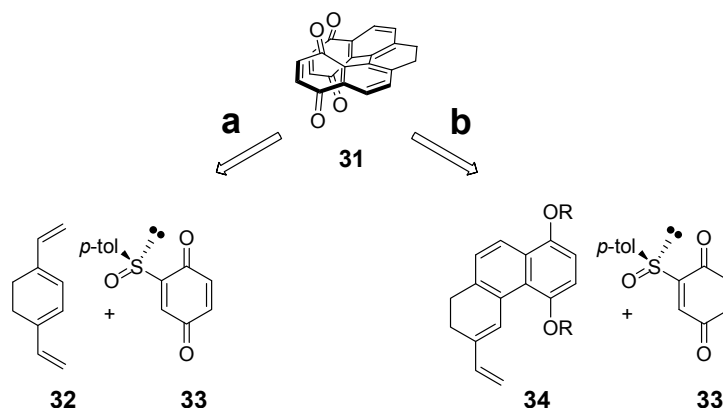


Schéma 7 : Rétrosynthèses du [5]hélicènebisquinone montrant la réaction de Diels-Alder proposées par le groupe de Carreño.

Les auteurs proposèrent deux rétro synthèses pour obtenir le dihydro-[5]hélicènebisquinone **31**. La voie de synthèse **a** (Schéma 7), suggère deux réactions de Diels-Alder consécutives pour obtenir directement le produit désiré suite à l'élimination de l'acide sulfinique provenant de l'auxiliaire chiral (Schéma 8).

²⁰ Carreño, M.C.; Garcí-Cerrada, S.; Urbano, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4118.

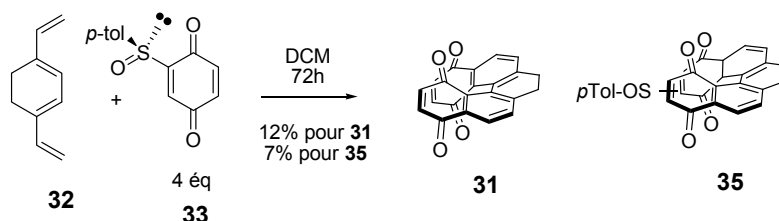


Schéma 8 : Synthèse du dihydro-[5]helicènebisquinone **31 par deux réactions de Diels-Alder consécutives.**

Cette voie de synthèse ne s'est pas avérée efficace puisqu'ils ont observé qu'après la première réaction de Diels-Alder et l'élimination de l'acide sulfinique, l'addition d'une deuxième quinone ne se produisait pas de façon régio et stéréocontrôlée. Ainsi, les auteurs ont obtenu l'helicène **31** désiré en plus d'un mélange de régio et de stéréoisomères de l'helicènes **35** portant toujours le groupement sulfoxyde.

Une seconde rétrosynthèse a été proposée par les auteurs. Cette voie suggère plutôt d'utiliser un précurseur ne comportant qu'un seul diène pouvant réagir avec la benzoquinone **33** (Schéma 9).

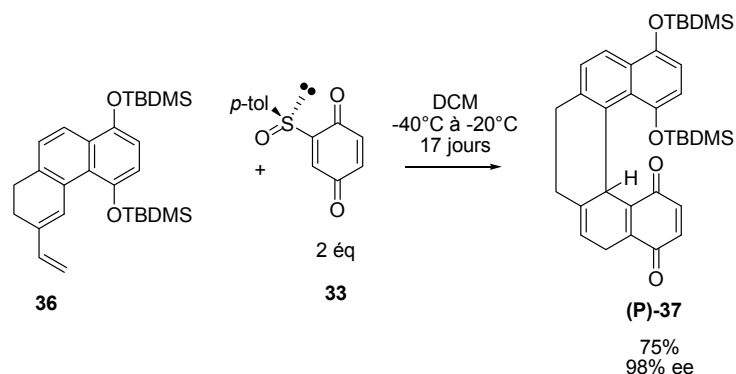


Schéma 9 : Synthèse du [5]helicènequinone (*P*)-37 par une réaction de Diels-Alder.

Au cours de cette réaction, les auteurs font réagir une série de diènes semblables à la molécule **36** représentée dans le Schéma 9. Ces diènes réagissent avec la benzoquinone chiralisée **33** pour former l'helicène désiré sous sa forme protégée (**P**)-37 ou directement sous sa forme déprotégée **31**. Ils obtiennent ainsi une série de tétrahydro-[5]helicène avec des rendements variant entre 50 et 75% et des excès énantiomériques allant de 72 à 98%. Une étape d'oxydation

supplémentaire peut être nécessaire afin d'obtenir le dihydro-[5]helicène **31**. Cette étape peut être effectuée grâce aux réactifs CAN ou DDQ avec une conservation de la configuration absolue de l'helicène (Schéma 10).

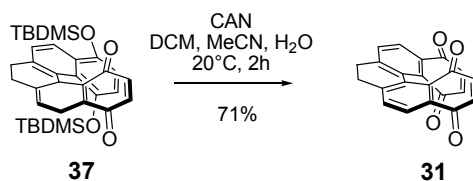


Schéma 10 : Oxydation du tétrahydro[5]helicène 37 en dihydro[5]helicène 31.

1.3.4 La synthèse de Karikomi

Le groupe de Karikomi a rapporté²¹, en 2003, la synthèse des deux énantiomères du 2-acétoxy-11,14-diméthyl[5]helicène **45** en utilisant une réaction de oxy-Cope comme réaction clé (Schéma 11).

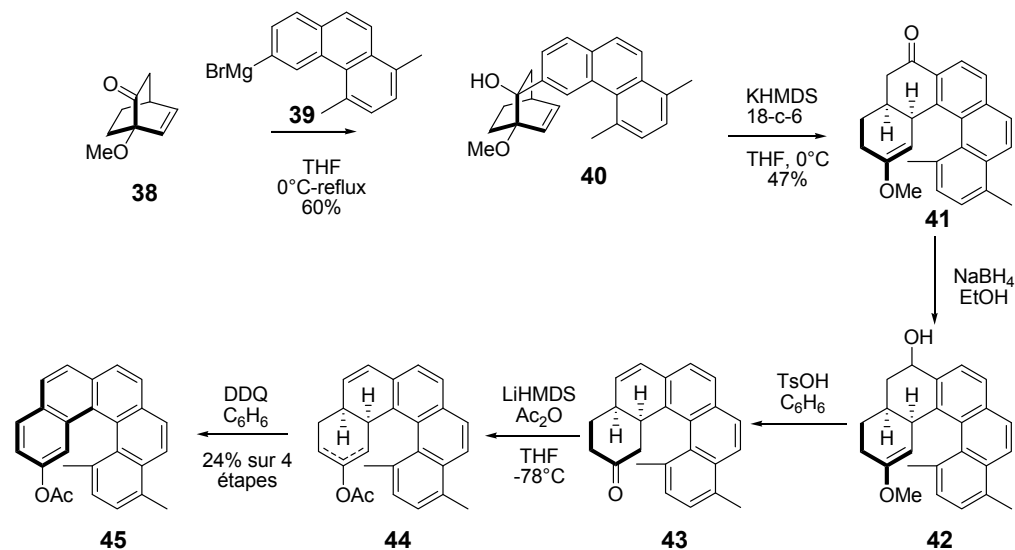


Schéma 11: Synthèse du 2-acétoxy-11,14-diméthyl[5]helicène 45 par une réaction d'oxy-Cope.

Pour la synthèse de **44**, les auteurs font réagir la cétone chirale **38**, obtenue par résolution enzymatique à partir du mélange racémique²², en

²¹ Ogawa, Y.; Toyama, M.; Karikomi, M.; Seki, K.; Haga, K.; Uyehara, T. *Tetrahedron Lett* **2003**, *44*, 2167.

²² Uyehara, T.; Ishikawa, M.; Iikura, F.; Yoneta, N.; Ueno, M.; Sato, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 477.

présence de bromure de 5,8-diméthylphénanthrylmagnésium **39** pour obtenir le précurseur de la réaction d'oxy-Cope **40**. Par la suite, ils font réagir cet alcool en présence de KHMDS pour obtenir le produit de cycloaddition désiré **41** dans un rendement de 47% avec un transfert de chiralité parfait. Suite à quelques transformations chimiques, les auteurs sont en mesure d'obtenir l'hélicène **45** complètement aromatisé. La synthèse de l'énantiomère (*M*) s'effectue de la même façon à l'exception du produit de départ qui doit avoir la configuration absolue opposée.

1.3.5 La synthèse de Stary

En 1999, le groupe d'Ivo Stary proposa²³, ce qui allait être la seule synthèse d'hélicènes dont l'étape clé est, à la fois, catalysée et énantiosélective. En effet, les auteurs rapportent la synthèse du [5]hélicène **49** ainsi que la synthèse des dérivés tétrahydro[6]hélicène et tétrahydro[7]hélicène en utilisant la réaction de cyclotrimérisation d'alcynes comme étape clé. La synthèse du [5]hélicène s'effectue en seulement trois étapes à partir du dibromure **46**. Ce dibromure réagit ensuite en présence de 2,2 équivalents de 3-(triméthylsilyl)prop-2-ynyllithium suivi d'une déprotection des alcynes par le réactif TBAF pour générer directement le triyne **47**, précurseur à la cyclotrimérisation.

Les auteurs proposent deux protocoles différents pour la réaction de cyclisation (Schéma 12). Une première méthode consiste à utiliser un catalyseur de cobalt(I) en présence de triphénylphosphine en solution dans le décane à 140°C pendant une heure. Une irradiation à l'aide d'une lampe halogène est effectuée afin d'augmenter le rendement. Les auteurs spécifient toutefois que cette irradiation n'est pas une nécessité. Le tétrahydro[5]hélicène **48** est obtenu dans un rendement de 72%.

²³ Stary, I.G.; Stary, I.; Kollarovic, A.; Teply, F.; Vyskocil, S.; Saman, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1993.

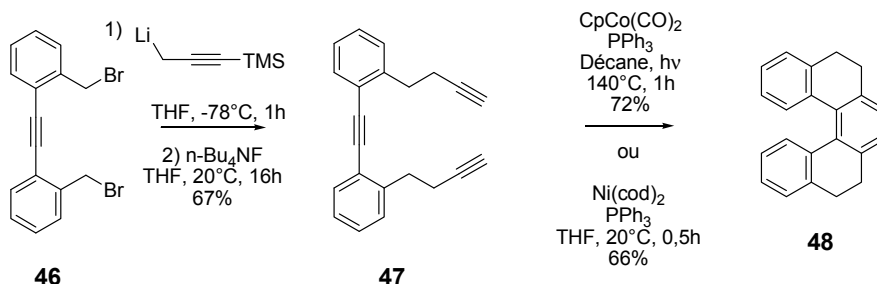


Schéma 12 : Synthèse du tétrahydro[5]héliçène 48 par une réaction de cyclotrimérisation d'alcynes.

Une deuxième méthode de cyclisation est proposée cette fois en utilisant un catalyseur de nickel(0) en présence de triphénylphosphine en solution dans le THF à température ambiante. Il est mentionné que ce catalyseur est beaucoup plus réactif que le catalyseur de cobalt, ce qui explique le temps de réaction plus court (30 minutes) ainsi qu'une température de réaction beaucoup plus basse. L'héliçène **48** est obtenu dans un rendement similaire à la première méthode, soit 66%.

Par la suite, les auteurs rapportent l'oxydation du tétrahydro[5]héliçène en [5]héliçène à l'aide du réactif DDQ dans le benzène à 100°C pendant 40 heures (Schéma 13). Ils obtiennent l'héliçène **49** dans un rendement de 72%.

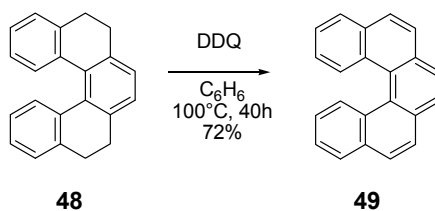


Schéma 13 : Oxydation du tétrahydro[5]héliçène 48 à l'aide du réactif DDQ.

Les auteurs rapportent aussi la synthèse du tétrahydro[6]héliçène et du tétrahydro[7]héliçène dans des rendements identiques de 64% en utilisant un catalyseur de cobalt. Ils ne rapportent cependant pas l'oxydation de ces molécules aux héliçènes correspondants.

Dans le but d'éviter l'étape d'oxydation pour obtenir l'héliçène désiré, le groupe de Stary a mis au point une nouvelle synthèse du

précurseur à la cyclotrimérisation où les doubles liaisons sont déjà incluses dans le squelette du triyne (Schéma 14)²⁴. Cette synthèse débute avec le dibromure **50** qui est couplé avec le triisopropylsilylacétylène par un couplage de Sonogashira pour obtenir la molécule **51**. Un échange halogène-lithium à l'aide du *tert*-butyllithium suivi d'un parachèvement à l'iode permet de changer le brome en iode plus réactif. Un double couplage de Sonogashira est ensuite effectué sur **52** en présence d'acétylène gazeux pour obtenir le diénetriyne protégé **53** dans un rendement de 79%. Une étape de déprotection, effectuée à l'aide du réactif TBAF, permet d'obtenir le précurseur **54**. Finalement, la cyclotrimérisation est effectuée en présence d'un catalyseur de nickel pour obtenir le [5]héliçène **49** désiré dans un rendement similaire à la méthode précédente, soit 64%.

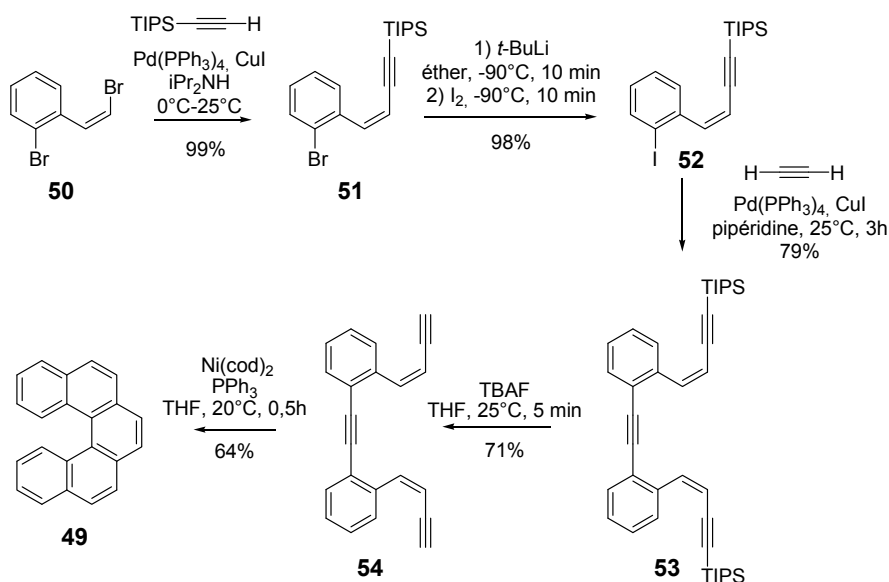


Schéma 14 : Synthèse directe du [5]héliçène **49 par une réaction de cyclotrimérisation d'alcyne.**

Les auteurs ont réussi à obtenir le [6]héliçène et le [7]héliçène avec des rendements respectifs de 86% et 60% en utilisant cette dernière méthode.

²⁴ Teply, F., Stara, I.G., Stary, I., Kollarovic, A., Saman, D., Rulisek, L., Fiedler, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9175.

Stary rapporte aussi la synthèse énantiosélective du tétrahydro[6]hélécène. Toujours en utilisant la réaction de cyclotrimérisation d'alcynes à l'aide d'un catalyseur de nickel comme étape clé, les auteurs remplacent la triphénylphosphine par une phosphine chirale, (S)-(-)-MOP **56** (Schéma 15). Ils obtiennent ainsi l'hélécène **57** dans un rendement de 53% avec un excès énantiomérique de 48% (en faveur de l'énantiomère (+)-**57**). Une fois de plus, les auteurs ne rapportent aucune tentative d'oxydation à l'hélécène correspondant.

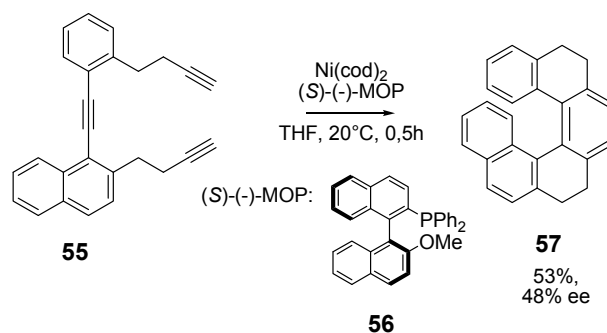


Schéma 15 : Synthèse énantiosélective du tétrahydro[6]hélécène.

Le groupe de Tanaka²⁵ s'est intéressé à la synthèse énantiosélective d'hélécènes et d'hétérohélécènes à partir de la réaction de cyclotrimérisation d'alcyne. Ils ont donc fait une investigation des différents ligands et catalyseurs potentiels pour effectuer la synthèse de différents hélécènes (Schéma 16). Ils ont obtenu l'hélécène **59** à partir du précurseur **58** dans un rendement de 71% et un excès énantiomérique de 77%.

²⁵ a) Tanaka, K.; Kamisawa, A.; Suda, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12078. b) Tanaka, K.; Fukawa, N.; Suda, T.; Noguchi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5470.

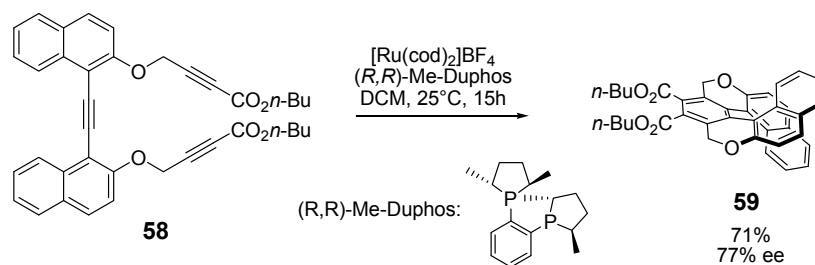


Schéma 16 : Synthèse énantiosélective de l'hétérohélicène 59.

Le groupe de Stary a aussi rapporté la synthèse énantiosélective d'hétérohélicène à l'aide de la méthode de cyclotrimérisation d'alcyne. (Schéma 17)²⁶. Au cours de cette synthèse, les auteurs utilisent un couplage de Sonogashira pour assembler les différentes parties du squelette du précurseur **60**. Par la suite, ils soumettent **60** aux conditions de cyclotrimérisation en présence d'un catalyseur de cobalt à 140°C pour une heure. Ils obtiennent, après purification, un ratio de 87 :13 des diastéréoisomères de **61** dans un rendement de 82%. Une simple recristallisation permet d'isoler le diastéréoisomère majoritaire de façon pure.

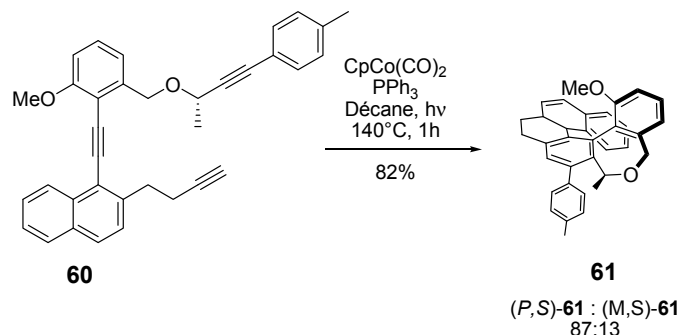


Schéma 17 : Synthèse énantiosélective de 61 via une réaction de cyclotrimérisation d'alcyne.

Il est important de souligner que cette synthèse utilise un catalyseur achiral lors la réaction de cyclotrimérisation. En effet, les auteurs rapportent que l'origine de la diastéréosélectivité de la réaction vient de la faible barrière d'épimérisation de **61**. La température réactionnelle étant suffisamment élevée, il se crée un équilibre entre la forme *M* et *P* de **61** et

²⁶ Sehnal, P., Krausova, Z., Tepy, F., Stara, I.G., Stary, I., Rulisek, L., Sýaman, D., Cisarova, I. *J.Org.Chem.* **2008**, 73, 2074.

les auteurs ont été en mesure de démontrer que la réaction se fait sous contrôle thermodynamique, c'est-à-dire que le diastéréoisomère le plus stable est formé de façon majoritaire.

Stary²⁷ s'est inspiré de cette dernière technique pour induire une sélectivité dans une réaction de cyclotrimérisation d'alcène impliquant un hélicène qui ne racémise pas dans les conditions de réaction. À l'aide de cette méthode, Stary a réussi à obtenir un pseudo [11]hélicène **63** à partir du précurseur **62** dans un faible rendement de 25%, mais avec un excès énantiomérique de 66% (Schéma 18).

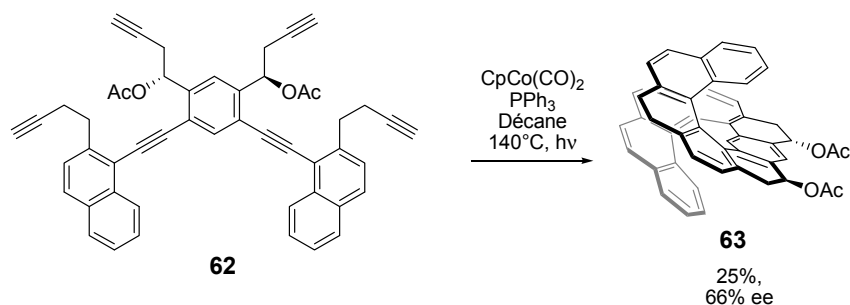


Schéma 18 : Synthèse énantiosélective de l'hélicène 63 via une réaction de cyclotrimérisation d'alcyne.

La présence des groupements acétoxy permet un transfert de chiralité lors de l'étape de cyclisation. Les auteurs peuvent ainsi obtenir l'hélicène **65** correspondant en éliminant ces groupements acétoxy en milieu acide pour obtenir le tétrahydrohélicène **64** et en oxydant celui-ci en présence de tétrafluoroborate de triphénylcarbénium. (Schéma 19).

²⁷ Sehnala, P.; Stara, I.G.; Saman, D.; Tichy, M.; Mísek, J.; Cvacka, J.; Rulísek, L.; Chocholousova, J.; Vacek, J.; Goryl, G.; Szymonski, M.; Císarova, I.; Stary, I. *Proc. Natl. Acad. Sci* **2009**, *106*, 13169.

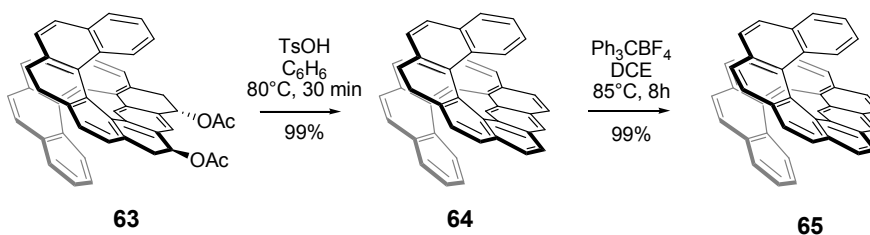


Schéma 19 : Aromatisation de l'hélicène 63.

1.4 Projet de recherche

1.4.1 Limitations des autres méthodes de synthèse d'hélicènes

Malgré les différentes méthodes de synthèse rapportées plus haut, la synthèse d'hélicènes demeure toujours un défi à ce jour. En effet, la photocyclisation de stilbènes, méthode la plus répandue dans la littérature, souffre de lacunes majeures puisqu'elle ne tolère pas la présence de groupes fonctionnels tels que les groupements nitro, amino ou les autres groupements qui ont la possibilité de neutraliser l'état singulet excité des stilbènes, ce qui a pour effet d'empêcher la photocyclisation²⁸. De plus, il est possible de constater que cette méthode ne permet pas d'effectuer une synthèse énantiosélective efficace puisque les excès énantiomériques obtenus (moins de 0,5%) ne sont pas assez élevés pour permettre une synthèse utile.

Les synthèses de Katz, Carreño et Karikomi offrent, quant à elles, un net avantage au niveau de l'énantiosélectivité. Cependant, l'utilisation d'auxiliaires chiraux encombre la synthèse puisque des étapes d'installation et de désinstallation sont associées à ce type d'outils.

La synthèse de Stary, pour sa part, est une synthèse à la fois énantiosélective et catalysée. La réaction clé tolère différents groupements fonctionnels²⁹ et ne requiert pas l'utilisation d'auxiliaires chiraux pour induire la chiralité. Par contre, l'utilisation de la version énantiosélective de cette méthode est limitée puisque la sélectivité est

²⁸ Fox, J. M., Goldberg, N.A., Katz, T.J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7456.

²⁹ Teply, F., Stara, I.G., Stary, I., Kollarovic, A., Sýaman, D., Vyskocil, S., Fiedler, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5193.

plutôt faible. En effet, le meilleur résultat obtenu pour ce genre de synthèse est de 66% ee pour le pseudo[11]hélécène **65**. Pour ce qui est de Tanaka, il a obtenu une sélectivité de 77%, mais pour l'hétérohélécène **59**.

1.4.2 Description du projet de recherche

Étant donné que la présente thèse traite de la synthèse énantiosélective du [7]hélécène à l'aide de la réaction de fermeture de cycle asymétrique par métathèse d'oléfines, une présentation de cette réaction sera effectuée au chapitre 2 avant de faire une présentation plus complète du projet de recherche.

Chapitre 2 : La réaction de métathèse d'oléfine

2.1 Applications

L'utilisation de la réaction de métathèse d'oléfine est très répandue en chimie organique³⁰. D'ailleurs, les professeurs Chauvin³¹, Schrock³² et Grubbs³³ se sont vus accorder le prix Nobel de chimie, en 2005, pour leur contribution au développement de la réaction de métathèse d'oléfines.

La réaction de métathèse a été utilisée pour plusieurs applications différentes. Elle a notamment été utilisée dans le domaine des polymères³⁴ sous la forme de polymérisation par ouverture de cycle (Ring Opening Metathesis Polymerization, ROMP) ou par métathèse croisée de diènes acycliques (Acyclic Diene METathesis, ADMET) (Schéma 20). La réaction de métathèse est aussi très utilisée en synthèse organique où elle permet notamment la création de cycles de différentes grandeurs via la réaction de fermeture de cycles par métathèse (Ring Closing Metathesis, RCM)³⁵.

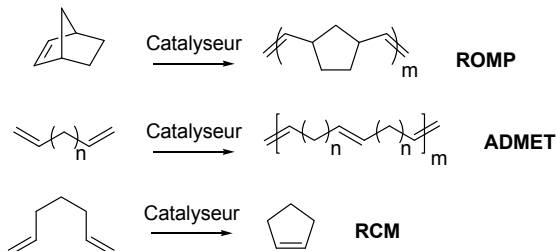


Schéma 20 : Différentes applications de la réaction de métathèse d'oléfines.

³⁰ a) Grubbs, R.H. *Handbook of Metathesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2003. b) Grubbs, R.H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413. c) Armstrong, S.K.J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 371. d) Grubbs, R.H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117. e) Trmka, T.M.; Grubbs, R.H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. f) Ivin, K.J.J. *Mol. Catal. A: Chem.* **1998**, *133*, 1. g) Hoveyda, A.H.; Zhugralin, A.R. *Nature* **2007**, *450*, 243.

³¹ Chauvin, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740.

³² Schrock, R.R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748.

³³ Grubbs, R.H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760.

³⁴ Buchmeiser, M.R. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1565.

³⁵ 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.

2.2 Mécanisme

Étant donné que la réaction clé faisant l'objet de cette présente thèse sera une réaction de fermeture de cycle par métathèse utilisant des catalyseurs de type «Grubbs II», le mécanisme présenté au Schéma 21 fera appel à un catalyseur du même type. Les différentes classes de catalyseurs seront présentées plus loin.

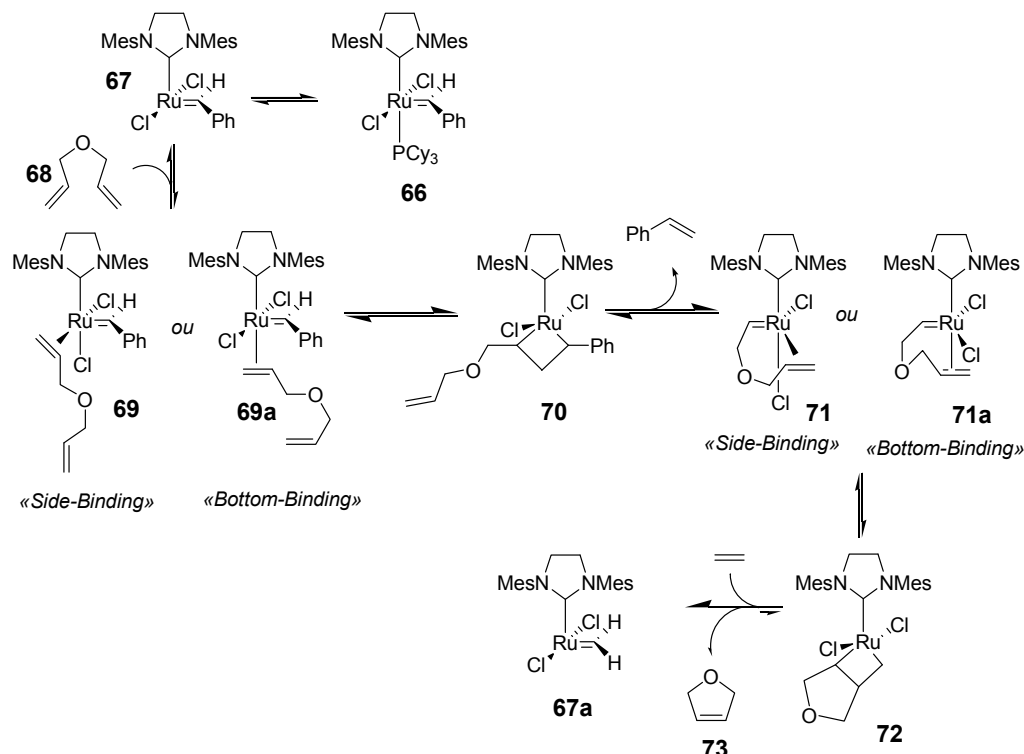


Schéma 21 : Mécanisme de la réaction de fermeture de cycle par métathèse (RCM).

La première étape de la réaction de métathèse d'oléfines faisant appel à un catalyseur de type «Grubbs II» implique une étape d'initiation où un ligand, la tricyclohexylphosphine dans le cas de **66**, se détachera du précatalyseur pour ainsi libérer un site de coordination et générer le catalyseur **67**, une espèce métallique à 14 électrons. Une oléfine **68** peut ensuite venir interagir avec le site de coordination vacant du catalyseur pour générer une nouvelle espèce à 16 électrons **69** ou **69a**. On peut observer, sur le Schéma 21, que deux espèces différentes peuvent être formées lors de la liaison de l'oléfine sur le catalyseur **67**. La première

espèce, **69**, résulte de la coordination de l'oléfine sur le côté du métal (side-binding)³⁶. La deuxième espèce, **69a**, provient de la liaison de l'oléfine par le bas du métal (bottom-binding)³⁷. La nature exacte de l'espèce formée, soit selon le modèle side-binding ou le modèle bottom-binding, reste encore à définir puisqu'aucun consensus ne semble être établi dans la littérature pour le moment.

Peu importe le type d'interaction entre le catalyseur et l'oléfine, la formation d'un métallacyclobutane **70** qui se trouve *trans*³⁸ par rapport au carbène *N*-hétérocyclique (NHC) est l'étape suivante. Cet intermédiaire, qui a déjà été observé par le groupe de Piers³⁹, est formé suite à une réaction de cycloaddition [2+2] entre l'oléfine et le carbène attaché au métal. Par la suite, le ruthénacyclobutane **70** se fragmente via une réaction de type rétro-cycloaddition-[2+2] pour former un nouveau carbène métallique **71** ou **71a** et libérer une molécule de styrène. Il s'ensuit un deuxième cycle de cycloaddition [2+2], rétro-cycloaddition-[2+2] pour générer une nouvelle espèce de propagation **67a** et libérer la molécule cyclisée **73**. Il est important d'observer que la nature du carbène attaché au métal est influencée par la nature de l'oléfine qui réagit avec le ruthénium au cours du cycle catalytique. En effet, le carbène initial est un groupement benzylidène alors qu'après le cycle catalytique, il s'agit d'un groupement méthylidène.

Par ailleurs, il est à noter que la réaction de fermeture de cycle par métathèse d'oléfine est une réaction à l'équilibre. Ainsi, chaque intermédiaire du mécanisme peut réagir de façon à faire progresser la réaction dans le sens désiré ou dans le sens contraire vers les produits de départ. La libération d'éthylène, un gaz, au cours de la réaction permet donc de favoriser la formation des produits.

³⁶ a) Funk, T.W.; Berlin, J.M.; Grubbs, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1840. b) Donde R.; Anderson, D.R.; Hickstein, D.D.; O'Leary, D.J.; Grubbs, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8386.

³⁷ a) Costabile, C.; Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9592. b) Correa, A.; Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13352.

³⁸ a) Adlhart, C.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3496. b) Wenzel, A.J.; Grubbs, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16048.

³⁹ a) Rowley, C.N.; van der Eide, E.F.; Piers, W.E.; Woo, T.K. *Organometallics* **2008**, *27*, 6043. b) Romero, P.E.; Piers, W.E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5032.

2.3 Les catalyseurs de métathèse d'oléfines

Il existe plusieurs catalyseurs différents pour la réaction de métathèse d'oléfine. Leurs structures diffèrent sur plusieurs points notamment au niveau du métal utilisé pour faire la réaction. Le catalyseur peut être à base de chrome **74**⁴⁰, tungstène **75**⁴¹, molybdène **76**⁴² (Figure 8) ou ruthénium (Figure 9). Seuls les catalyseurs à base de ruthénium seront abordés dans cette présente thèse puisqu'ils sont les seuls catalyseurs à avoir été utilisés lors des différentes manipulations notamment en raison de leur plus grande stabilité à l'air et à l'humidité.

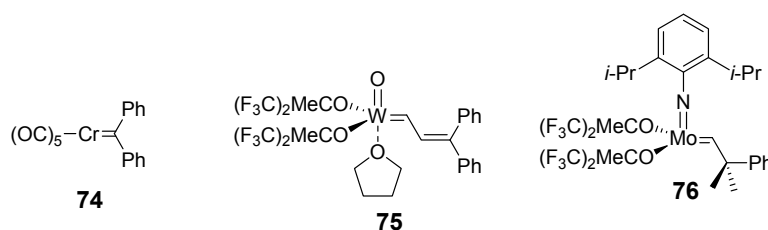


Figure 8 : Structures de catalyseurs de métathèse à base de chrome 74, tungstène 75 et de molybdène 76.

2.3.1 Les catalyseurs de métathèse d'oléfines à base de ruthénium

Les premiers catalyseurs à base de ruthénium à être disponibles au niveau commercial ont été les catalyseurs de Grubbs de la première⁴³ et deuxième génération (**77** et **78**, respectivement, à la Figure 9). Ces catalyseurs possèdent un groupement tricyclohexylphosphine qui se détache du catalyseur pour libérer un site de coordination pouvant recevoir une oléfine lors du cycle catalytique de la réaction de métathèse. Le catalyseur **77** possède un deuxième groupement tricyclohexylphosphine alors que le catalyseur **78** possède un carbène N-hétérocyclique (NHC) qui lui confère une plus grande réactivité apparente en comparaison à **77** lors de la réaction de RCM⁴⁴. De plus, Nolan⁴⁵ a

⁴⁰ Thu, C. T.; Bastelberger, T.; Höcker, H. *J. Mol. Catal.* **1985**, *28*, 279.

⁴¹ Katz, T. J.; Acton, N. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *47*, 4251.

⁴² Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.

⁴³ Schwab, P.; Ziller, J. Z.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.

⁴⁴ Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.

⁴⁵ Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Peterson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674.

rapporté la préparation d'un catalyseur **79** portant un ligand NHC semblable au carbène du catalyseur de Grubbs deuxième génération **78**.

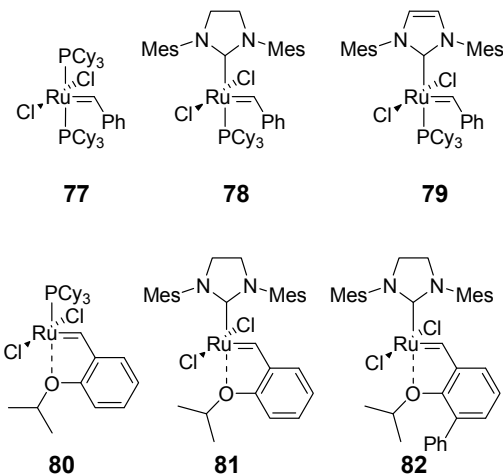


Figure 9 : Structures de catalyseurs de métathèses d'oléfines à base de ruthénium.

Une version modifiée des catalyseurs de Grubbs de première et deuxième génération **77** et **78** a été proposée par Hoveyda⁴⁶ et Blechert⁴⁷. Les catalyseurs **80** et **81**, ont l'avantage de pouvoir être récupérés après la réaction à l'aide d'une simple purification par chromatographie sur gel de silice. Finalement, le catalyseur **82**⁴⁸, préparé par Blechert, s'est avéré être beaucoup plus réactif que les catalyseurs **77** à **81** puisque le groupement phényle en *ortho* de l'isopropoxy crée un encombrement stérique supplémentaire autour du métal, ce qui a pour effet d'allonger et d'affaiblir la liaison Ru-O facilitant l'ouverture du site de liaison de l'oléfine.

⁴⁶ Garber, S.B.; Kingsbury, J.S.; Gray, B.L.; Hoveyda, A.H.J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.

⁴⁷ Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973.

⁴⁸ Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2403.

2.4 La réaction de métathèse pour former des composés aromatiques

Tel que mentionné précédemment, la réaction de métathèse est couramment utilisée en chimie organique. Une de ses applications est la formation de cycles de différentes grandeurs³⁰. Au cours de cette thèse, nous nous intéresserons plus particulièrement à la formation de cycles aromatiques à l'aide de la réaction de fermeture de cycle par métathèse d'oléfines puisque le présent projet de recherche utilise cette technique en particulier.

2.4.1 La synthèse de phénanthrènes d'Iuliano

En 2004, le groupe d'Iuliano a publié une méthode de synthèse de phénanthrènes en utilisant la réaction de métathèse d'oléfines comme étape clé (Schéma 22)⁴⁹.

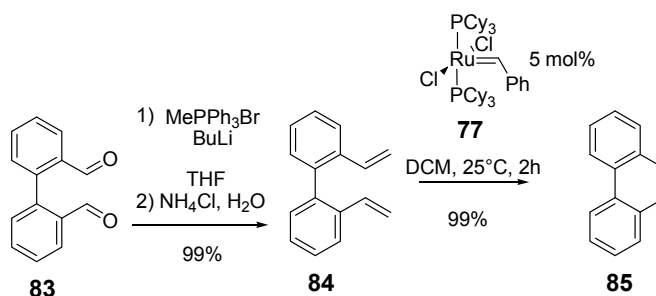


Schéma 22 : Synthèse de phénanthrènes à l'aide de la réaction de métathèse d'oléfines.

Cette méthode de synthèse s'est révélée être la première méthode de synthèse générale de cycles aromatiques à l'aide de la réaction de RCM. En effet, Katz avait déjà effectué la même synthèse à l'aide d'un catalyseur de tungstène ou de molybdène⁵⁰ dans le but d'étudier le mécanisme de la réaction de métathèse, mais il n'avait pas montré la généralité de la méthode. L'avantage de cette méthode est la facilité de préparation des précurseurs qui peuvent être préparés par une simple réaction de Wittig tel qu'illustré au Schéma 22 (**83** → **84**).

⁴⁹ Iuliano, A.; Piccioli, P.; Fabbri, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3711.

⁵⁰ Katz, T.J.; Rothchild, R.J. *Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2519.

2.4.2 La synthèse d'hydrocarbures polycycliques de King

En 2005, King poussa les travaux d'Iuliano plus loin en démontrant, par calculs théoriques, que la formation d'un cycle aromatique par métathèse d'oléfines agissait comme un puits thermodynamique⁵¹. En effet, la formation d'un cycle aromatique permet une plus grande délocalisation des électrons π à l'intérieur de la molécule polycyclique. Cette délocalisation confère une stabilisation d'environ 28 kcal/mol dans le cas du phénanthrène **85** (Schéma 23). Grâce à la formation d'un cycle aromatique, la réaction devient irréversible comparativement à une réaction de RCM classique. Par ailleurs, cette réaction est contrôlée par l'enthalpie de la réaction, alors que les réactions de métathèse classiques sont habituellement contrôlées par l'entropie, notamment en raison de la libération d'une molécule d'éthylène lors du processus³¹.

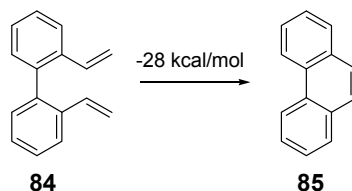


Schéma 23 : Stabilisation du phénanthrène 85 par rapport au précurseur 84 par délocalisation des électrons π .

King étudia aussi la possibilité d'effectuer plusieurs cyclisations lors de la même réaction (Schéma 24). Il a démontré que deux réactions de métathèse consécutives au cours de la même réaction engendraient une stabilisation du système d'environ 57 kcal/mol, soit environ le double d'une seule réaction de RCM ce qui tend à démontrer que chaque réaction de fermeture de cycle engendre une stabilisation du système cumulative.

⁵¹ Bonifacio, M.C.; Robertson, C.R.; Jung, J.-Y.; King, B.T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8522.

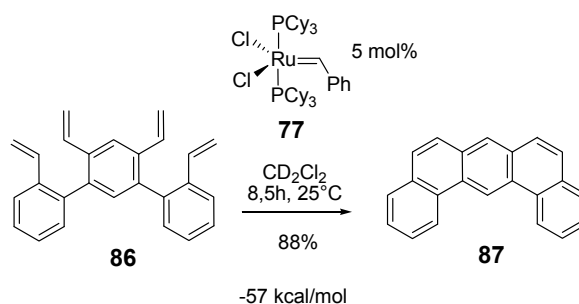


Schéma 24 : Synthèse du dibenzanthracène 87 à partir de 86 par deux réactions consécutives de RCM.

2.4.3 La synthèse de phénol de Yoshida.

En 2005, le groupe de Yoshida⁵² rapporta la synthèse de phénols à l'aide d'une réaction de métathèse d'oléfines. Pour y arriver, les auteurs ont utilisé la cétone $\alpha\beta$ -insaturée **88** qui, après fermeture de cycle à l'aide du catalyseur **78**, donne la cyclohexanediénone **89**. Après tautomérisation vers la forme énol, les auteurs ont été en mesure d'obtenir le produit désiré **90** dans un rendement de 93% (Schéma 25). À l'aide de cette méthode, ils ont généré différents phénols dans des rendements allant de 40 à 93%.

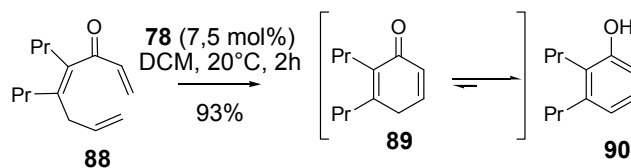


Schéma 25 : Synthèse de phénols par la réaction de fermeture de cycle par métathèse.

⁵² a) Yoshida, K.; Imamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10470. b) Takahashi, H.; Yoshida, K.; Yanagisawa, A. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3632.

2.4.4 La synthèse d'indole d'Arisawa

Le groupe d'Arisawa⁵³ a rapporté, en 2009, la synthèse d'indoles substitués en position 2 ou 3 en utilisant la réaction de fermeture de cycles par métathèse comme réaction clé (Schéma 26). Pour ce faire, ils ont utilisé la *N*-allylaniline protégée **91** qu'ils ont mise en présence du catalyseur **78** et de triméthylvinylsilane et ont chauffé le mélange réactionnel à reflux dans le toluène. Cette étape a eu pour effet de permettre une isomérisation de la double liaison pour former l'énamine **92**. Par la suite, les auteurs ont ajouté une deuxième portion du catalyseur **78** au mélange réactionnel. Ils ont ainsi pu obtenir le 3-méthylindole protégé **93** dans un rendement de 83% sur deux étapes.

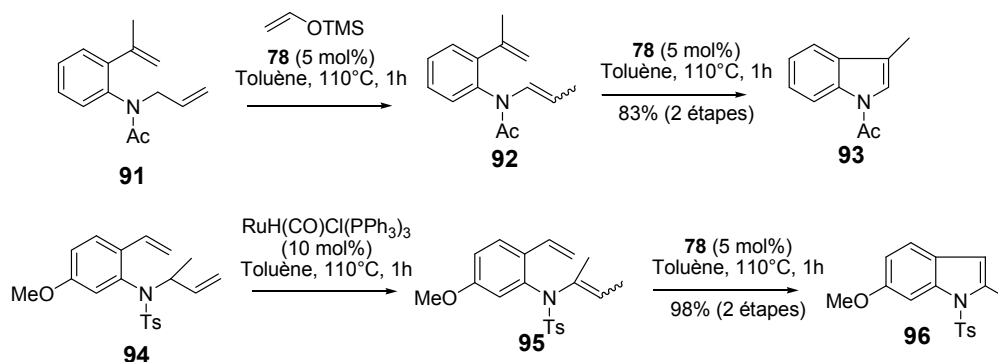


Schéma 26 : Synthèse d'indoles par la réaction de fermeture de cycle par métathèse.

Les auteurs ont aussi rapporté une méthode de synthèse d'indoles substitués à la position 2 en utilisant le catalyseur $\text{RuH(CO)Cl(PPh}_3)_3$ pour effectuer l'isomérisation de la double liaison (**94** \rightarrow **95**). Ils ont ensuite utilisé le catalyseur **78** pour effectuer la fermeture de cycle et ainsi obtenir le 2-méthylindole protégé **96** dans un rendement de 98% sur deux étapes.

⁵³ Kasaya, Y.; Hoshi, K.; Terada, Y.; Nishida, A.; Shuto, S.; Arisawa, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4606.

2.5 La fermeture de cycles asymétrique par métathèse d'oléfines

La réaction de métathèse n'engendre pas la formation de centres stéréogéniques puisque cette réaction mène à la formation de nouvelles liaisons doubles carbone-carbone. Par contre, un catalyseur chiral de métathèse d'oléfine peut être utilisée, entre autre, pour la désymétrisation de composés symétriques que ce soit par ouverture de cycle par métathèse couplé à une réaction de métathèse croisée d'oléfine (ring opening metathesis, cross metathesis, ROM-CM) ou par RCM⁵⁴. Les prochaines sections traiteront des différents catalyseurs utilisés pour ce type de réactions.

Il est important de noter, que les catalyseurs de métathèse chiraux à base de molybdène sont la référence autant au niveau de la sélectivité que de la réactivité (Schéma 27)⁵⁵. En effet, ces catalyseurs sont en mesure d'effectuer une réaction de désymétrisation de triènes pour former des composés cycliques à cinq **98** et six chaînons **100** avec des sélectivités supérieures à 98%.

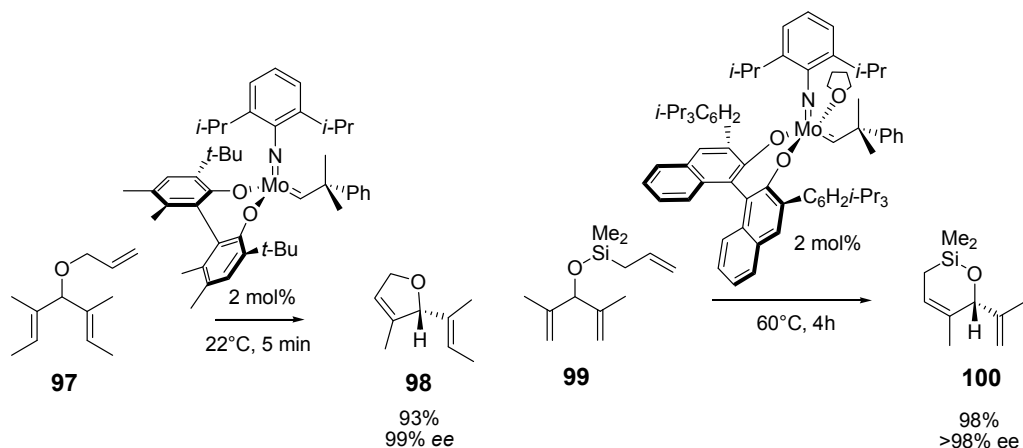


Schéma 27 : Utilisation de catalyseurs de molybdène chiraux lors d'une réaction de désymétrisation de triènes par RCM.

⁵⁴ Hoveyda, A. H. in Handbook of Metathesis, Vol. 2 (Ed. R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, 2003, Chapitre 2,3.

⁵⁵ a) Schrock, R.R.; Hoveyda, A.H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 4592. b) 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.

Par contre, il a été démontré que ces catalyseurs ne permettaient pas d'effectuer la réaction de fermeture de cycle dans la synthèse d'hélicènes. Ces résultats seront expliqués en détails au cours de l'article 1. C'est pourquoi les catalyseurs de métathèse chiraux à base de ruthénium seront les seuls décrits au cours de cette présente thèse.

2.5.1 La désymétrisation de triènes de Grubbs

En 2001, le groupe de Grubbs s'est intéressé aux applications de la réaction de métathèse asymétrique⁵⁶. Ils ont donc préparé un catalyseur, **101**, dérivé du catalyseur de Grubbs de deuxième génération **78**. Ce nouveau catalyseur possède un ligand NHC avec des groupements phényles orientés de chaque côté du ligand (Schéma 28). La présence de ces groupements phényles engendre un encombrement stérique de chaque côté du carbène, ce qui a pour effet de causer une rotation des groupements aryles attachés aux atomes d'azote. La rotation de ces groupements aryles génère un environnement chiral autour du métal, là où se produit la réaction de métathèse.

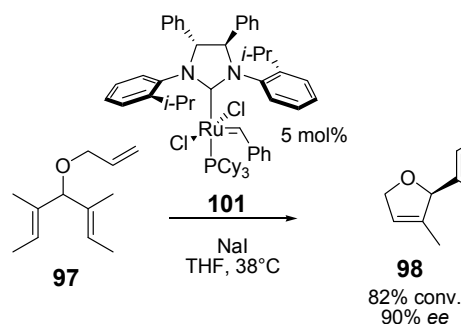


Schéma 28 : Désymétrisation de triène à l'aide du catalyseur 29.

À l'aide du catalyseur **101**, Grubbs a ainsi effectué la désymétrisation du triène **97** pour obtenir le dihydrofuran **98** avec une conversion de 82% et un excès énantiomérique de 90%. Lors de cette réaction, le catalyseur réagira avec l'oléfine terminale puisque celle-ci est moins encombrée. Par la suite, le catalyseur réagit avec une des oléfines trisubstituée pour ainsi donner le produit désiré **98**. Le choix de l'oléfine substituée qui réagira se fera en fonction de l'environnement chiral généré par le ligand du catalyseur.

⁵⁶ Seiders, T.J.; Ward, D.W.; Grubbs, R.H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225.

Aussi, les auteurs affirment que l'utilisation de sels d'halogénures, tel que le bromure de lithium ou l'iodure de sodium, permettent d'augmenter la sélectivité de la réaction. En effet, l'ajout d'un excès d'iodure au mélange réactionnel aura pour effet de remplacer les atomes de chlore attachés au ruthénium par des atomes d'iode (Schéma 29, **101** → **101a**). Ces derniers étant beaucoup plus gros que les atomes de chlore, ils génèreront un plus grand encombrement stérique autour du métal et augmenteront ainsi la sélectivité de la réaction. Cependant, l'augmentation de l'encombrement stérique autour du métal diminuera la réactivité du catalyseur puisqu'il sera plus difficile pour le substrat de s'approcher du site réactionnel.

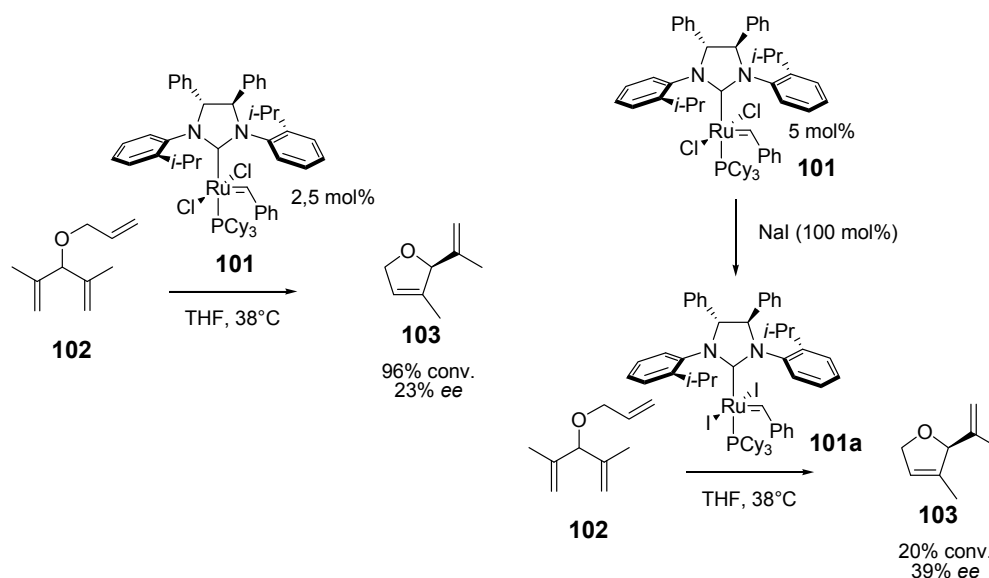


Schéma 29 : Utilisation d'iodure de sodium comme additif pour augmenter la sélectivité de la réaction de désymétrisation de triènes.

Les auteurs obtiennent donc une augmentation de la sélectivité de 20% à 39% ee dans le cas de la désymétrisation de **102** vers **103**. Mais, ils observent une diminution de la réactivité de 96% à 20% de conversion.

En 2006, Grubbs et ses collaborateurs ont publié⁵⁷ la préparation d'une série de catalyseurs de métathèse chiraux offrant une meilleure sélectivité que **101** (Schéma 30). Il a ainsi pu effectuer la désymétrisation de **104** vers **105** à l'aide des catalyseurs **106** ou **107** avec une meilleure

⁵⁷ Funk, T.W.; Berlin, J.M.; Grubbs, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1840.

sélectivité alors qu'il avait obtenu 68% de conversion et 86% ee pour la même réaction catalysée par **101**.

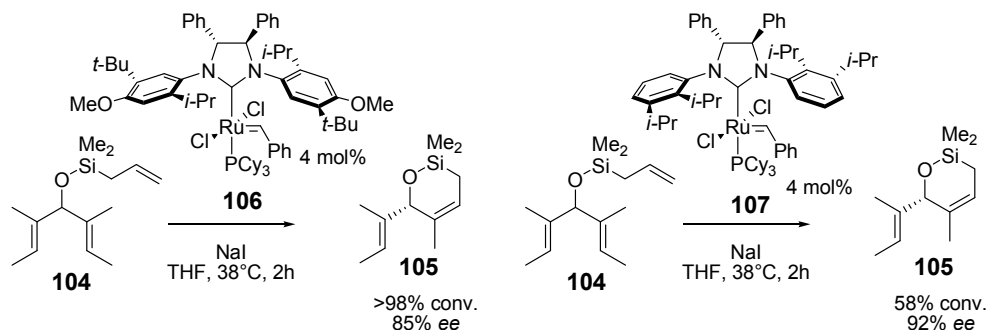


Schéma 30 : Désymétrisation du triène **104 à l'aide des catalyseurs **106** et **107**.**

2.5.2 L'ouverture de cycle couplée à une métathèse croisée de Hoveyda

En 2001, Hoveyda rapporta la préparation d'un catalyseur portant un ligand bidentate possédant un groupement binaphtyle chiral attaché directement au ruthénium **108**⁵⁸. Ce catalyseur, quoique moins réactif pour les réactions de fermeture de cycle, s'est avéré très efficace pour les réactions d'ouverture asymétrique de cycles couplées à une réaction de métathèse croisée (Schéma 31). Ainsi, le groupe de Hoveyda a réussi à obtenir le composé **110** à partir de **109** avec un excès énantiomérique de 95% et un rendement de 76%. De plus, ce catalyseur, tout comme les autres catalyseurs du type Grubbs-Hoveyda (catalyseur **80** et **81**, Figure 2) peuvent être récupérés après la réaction et réutilisés dans une réaction future (71% du catalyseur a été récupéré dans l'exemple du Schéma 31).

⁵⁸ a) Van Veldhuizen, J.J.; Gillingham, D.G.; Garber, S.B.; Kataoka, O.; Hoveyda, A.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502. b) Van Veldhuizen, J.J.; Garber, S.B.; Kingsbury, J.S.; Hoveyda, A.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954.

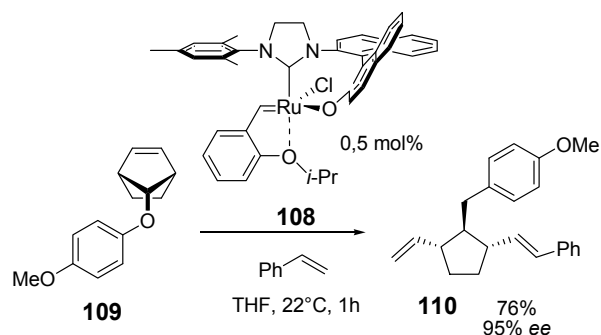


Schéma 31 : Ouverture de cycle asymétrique par métathèse à l'aide du catalyseur 108.

De plus, Hoveyda a aussi préparé un catalyseur **111** faisant appel, à la fois à un ligand NHC portant deux groupements phényles chiraux et un groupement biphenyle possédant une chiralité axiale (Schéma 32)⁵⁹. Il a ainsi été en mesure d'obtenir le composé **113** à partir de **112** dans un rendement de 89% et une sélectivité supérieure à 98%.

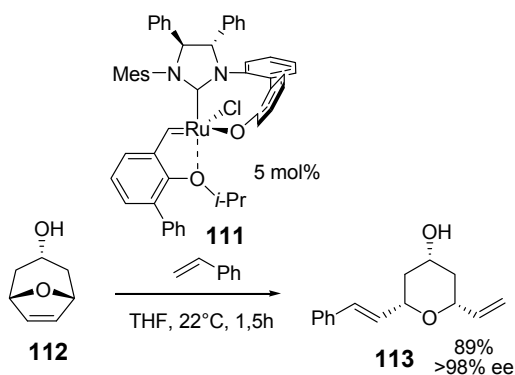


Schéma 32 : Ouverture de cycle asymétrique par métathèse à l'aide du catalyseur 111.

⁵⁹ Van Veldhuizen, J.J.; Campbell, J.E.; Giudici, R.E.; Hoveyda, A.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6877.

2.5.3 La désymétrisation de triènes de Collins

En s'inspirant du mécanisme de la réaction de fermeture de cycle par métathèse d'oléfines (Schéma 33), le groupe Collins⁶⁰ a développé, en 2007, un catalyseur basé sur le catalyseur de Grubbs de deuxième génération. Le catalyseur **114** porte un ligand NHC ayant une symétrie C₁, une stratégie qui peut sembler contre-intuitive, puisque qu'un ligand ayant une symétrie de type C₂ devrait assurer un meilleur contrôle sur la sélectivité en créant un meilleur environnement chiral autour du métal. Aussi, le ligand développé par Collins porte deux groupements *tert*-butyle à la place des phényles pour générer l'environnement chiral.

Lors de la réaction de métathèse, le triène **97** réagira avec le catalyseur **114** pour former un premier ruthénacyclobutane **116**. Il est à noter qu'avant de réagir avec **97**, le catalyseur **114** possède un carbène orienté de façon *anti* par rapport au groupement aromatique du NHC. Lors de la fragmentation du ruthénacyclobutane **116**, le nouveau carbène, formé à partir de **97** se retrouve, cette fois-ci, *syn* par rapport au groupement aryle du NHC. De cette façon, la sélectivité de la réaction provient donc de la formation du deuxième ruthénacyclobutane **116** puisque la désymétrisation des oléfines se fait dans l'environnement chiral créée par la présence du groupement aryle.

⁶⁰ a) Collins, S.K.; Fournier, P.-A. *Organometallics* **2007**, *26*, 2945. b) Fournier, P.-A. ; Savoie, J. ; Bédard, M. ; Stenne, B. ; Grandbois, A. ; Collins, S.K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8690. c) Savoie, J. ; Stenne, B. ; Collins, S.K. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1826. d) Stenne, B. ; Timperio, J. ; Savoie, J. ; Dudding, T. ; Collins, S.K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2032.

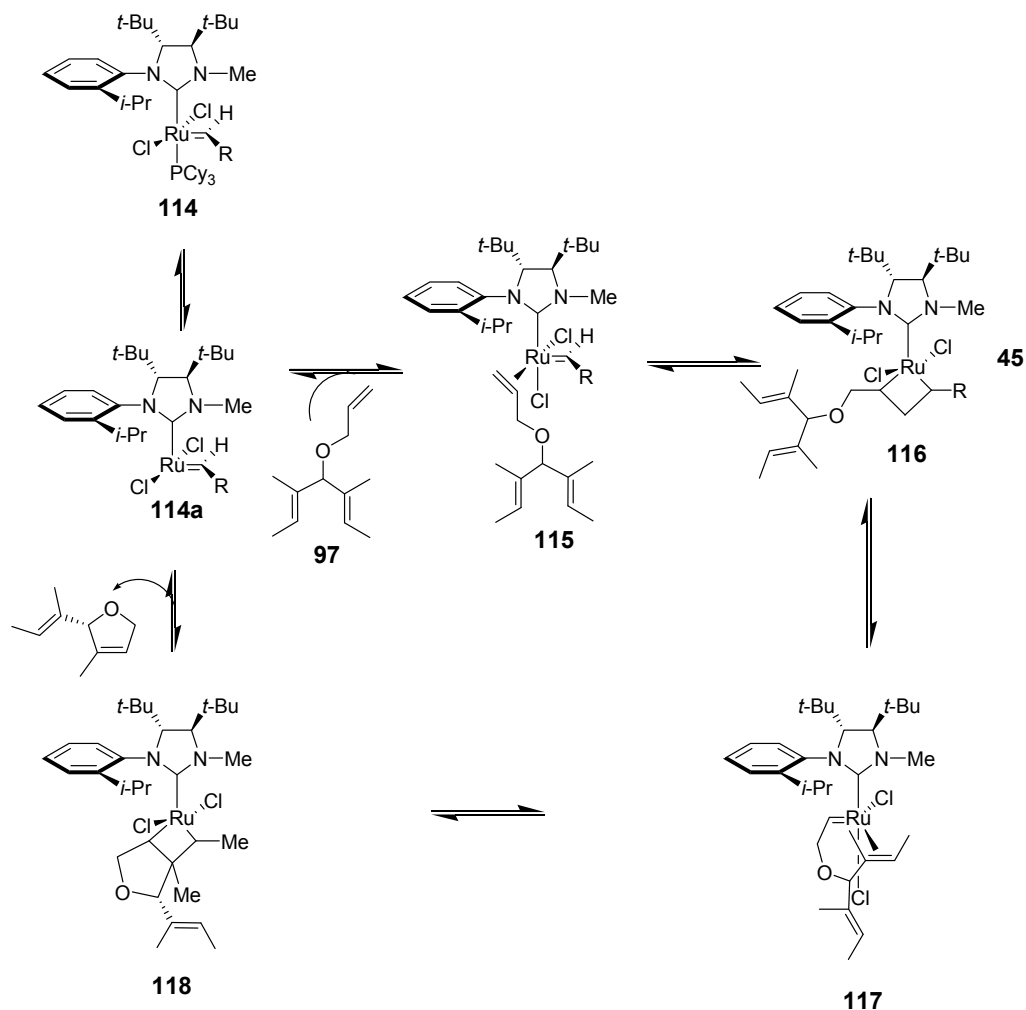


Schéma 33 : Mécanisme de la réaction de fermeture de cycle par métathèse à l'aide du catalyseur 114.

Dans le but d'augmenter la réactivité du catalyseur, le groupe Collins a donc proposé de réduire la taille du groupement aryle éloigné du site de réaction lors de la désymétrisation. De cette façon, ils ont été en mesure de réduire l'encombrement stérique autour du métal et, par le fait même, d'augmenter sa réactivité. Ils en sont donc venus à mettre au point le catalyseur **114** où les groupements phényles du NHC ont été remplacés par des groupements *tert*-butyle, plus gros et, donc, ayant une meilleure capacité à créer un environnement chiral autour du métal. Ils ont aussi remplacé un des groupements aryles du NHC par un groupement méthyle, plus petit dans le but d'augmenter la réactivité du catalyseur. En

effectuant une réaction de désymétrisation de triènes, ils ont pu constater que le catalyseur, en plus d'être plus sélectif, était beaucoup plus réactif (Schéma 34).

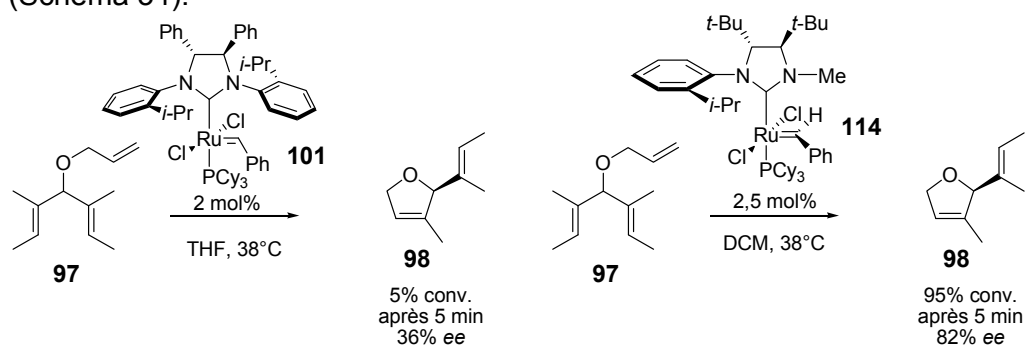


Schéma 34 : Comparaison entre les catalyseurs **101 de Grubbs et **114** de Collins lors d'une réaction de désymétrisation de triène.**

Les auteurs ont pu obtenir une conversion de 95% du triène **97** vers **98** en seulement 5 minutes alors que la même réaction nécessite deux heures avec le catalyseur **101**. Ils ont aussi obtenu la molécule **98** avec un excès énantiomérique de 82% alors que **101** ne donne que 36% ee.

En 2008, le groupe Collins a proposé une série de catalyseurs inspirés de **114** avec des groupements aryles et alkyles différents dans le but d'augmenter la sélectivité de la réaction de désymétrisation de triènes. (Schéma 35)^{60b}. Les auteurs ont obtenu la molécule **98** avec des ee de 82% et 81% avec les catalyseurs **115** et **116** respectivement alors qu'ils n'avaient obtenu que 36% avec **101**. De plus, le catalyseur **117** s'est montré efficace pour la désymétrisation de triènes visant à former des oléfines tétrasubstituées^{60d}.

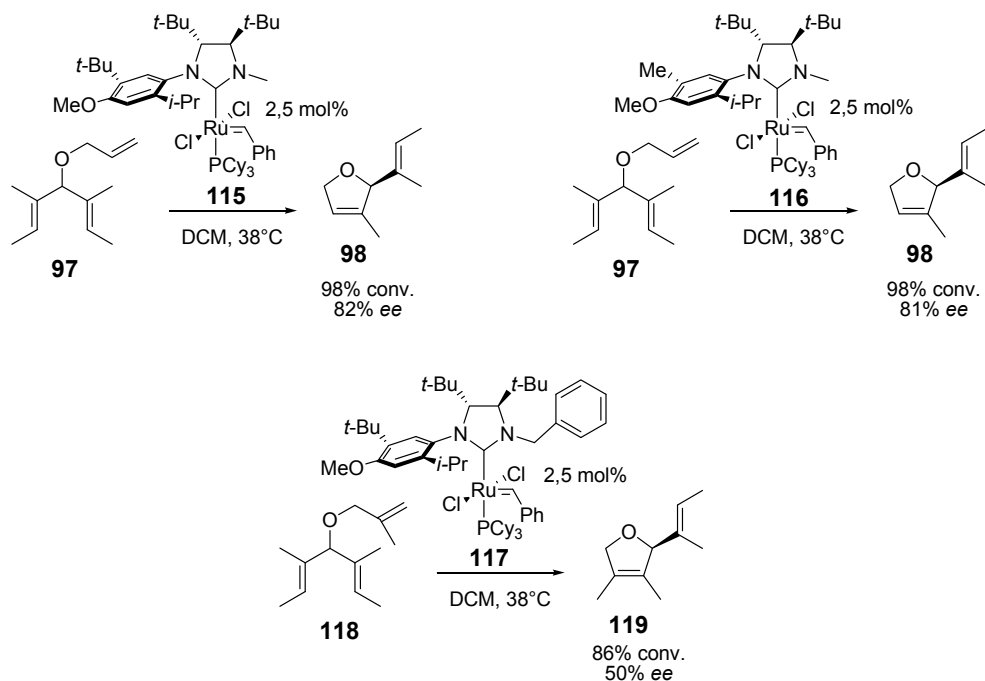


Schéma 35 : Désymétrisation de triènes à l'aide de différents catalyseurs développés par Collins.

2.6 Description du projet de recherche

2.6.1 Synthèse d'hélicènes par fermeture de cycle par métathèse d'oléfines

Dans le but de développer une nouvelle méthode de synthèse d'hélicènes qui soit à la fois énantiosélective et catalytique, nous proposons l'utilisation de la réaction de métathèse d'oléfine comme étape clé lors de notre synthèse (Schéma 36).

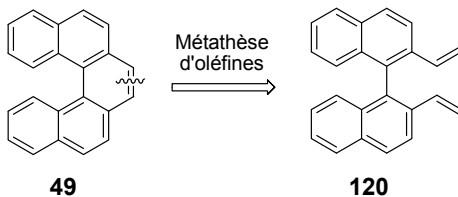


Schéma 36 : Rétrosynthèse du [5]hélicène 49.

Ainsi, l'hélicène désiré serait obtenu à partir d'un précurseur comportant deux oléfines qui, après la réaction de métathèse formerait un nouveau cycle aromatique. Les résultats associés à cette partie du projet de recherche seront décrits dans l'article 1.

Nous proposons aussi de développer une version énantiosélective de la synthèse d'hélicènes à l'aide de la réaction de métathèse d'oléfines. Pour y arriver, nous utiliserons une série de catalyseurs de métathèse chiraux dans le but d'effectuer une résolution cinétique du précurseur racémique **121** et **122** (Schéma 37).

Le Schéma 37 montre que deux étapes distinctes peuvent influencer la sélectivité de la réaction. Premièrement, la liaison du catalyseur sur les molécules **121** et **122** pour former les complexes **123** et **124** devrait se faire à des vitesses différentes puisqu'il y a formation de diastéréoisomères dans le processus. Dans le cas où la vitesse de réaction k_1 serait très différente de k_2 , nous devrions observer une sélectivité élevée. Dans le cas contraire, où k_1 et k_2 seraient semblables, nous devrions observer une faible sélectivité.

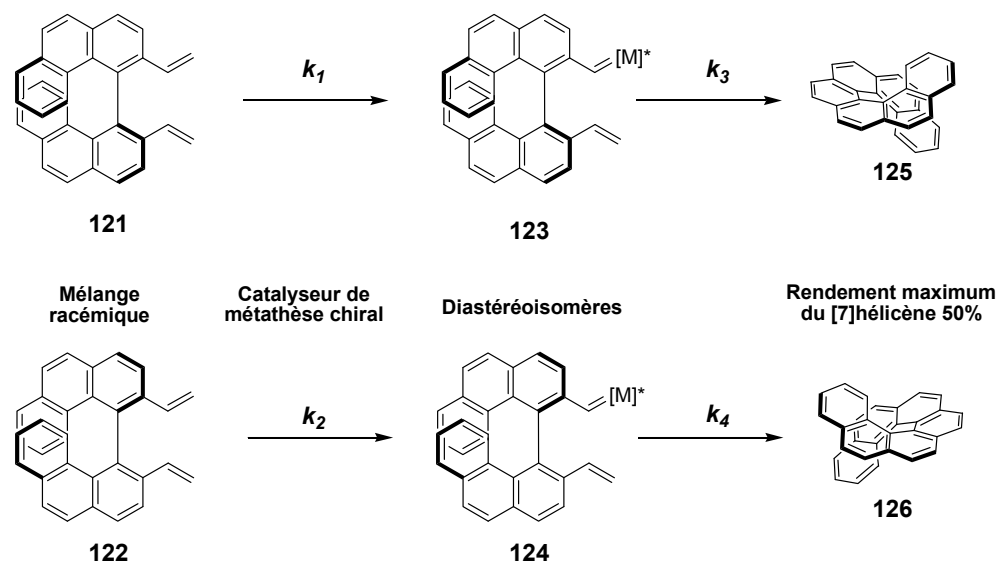


Schéma 37 : Synthèse du [7]hélicène à l'aide d'une résolution cinétique du précurseur racémique.

Une seconde étape, l'étape de fermeture du cycle, pourrait aussi se révéler importante pour déterminer la sélectivité de la réaction. En effet, la réaction de fermeture de cycle devrait aussi s'effectuer à des vitesses différentes (k_3 et k_4) puisque les complexes métal-hélicènes **123** et **124** sont des diastéréoisomères. Encore une fois, la nature de k_3 et k_4 devrait influencer la sélectivité finale. Les résultats associés à cette partie du projet de recherche seront décrits dans l'article 2.

Chapitre 3: Synthèse d'hélicènes via la réaction de métathèse d'oléfine

3.1 Article 1

Shawn K. Collins*, Alain Grandbois, Martin P. Vachon, and Julie Côté

Preparation of Helicenes via Olefin Metathesis.

Angew. Chem. Int. Ed. **2006**, *45*, 2923.

- La préparation du catalyseur **4** a été effectuée par Martin Vachon.
- La préparation et la caractérisation des composés **1**, **2**, **5**, **6**, **11** et **12** a été effectuée par Martin Vachon.
- La préparation et la caractérisation des composés **7**, **8**, **9** et **10** a été effectuée par Julie Côté.
- La préparation et la caractérisation des composés **13** à **18** a été effectuée par l'auteur de cette thèse.
- L'optimisation de la méthode de préparation des hélicènes **1** à **12** a été effectuée par Martin Vachon.
- L'optimisation de la méthode de préparation des hélicènes **13** à **18** a été effectuée par l'auteur de cette thèse.

Preparation of Helicenes via Olefin Metathesis. **

Shawn K. Collins*, Alain Grandbois, Martin P. Vachon, and Julie Côté

Abstract:

Metathesis with a twist! A ring-closing-metathesis strategy has been developed for the preparation of various substituted [5]helicene motifs and [6]- and [7]helicenes. The two optimized protocols include one method that utilizes the Grubbs second-generation catalyst under microwave-irradiation conditions and another that employs a modified Grubbs-Hoveyda catalyst at 40 °C in a sealed reaction vessel.

[*] Prof. Dr. S. K. Collins, A. Grandbois, M. P. Vachon, J. Côté

Department of Chemistry

Université de Montréal

C.P. 6128 Succursale Centre-ville

Montréal, Québec, H3C3J7 (Canada)

Fax: (+1) 514-343-7586

[**] We are grateful to the National Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), Fonds Québécois de la Recherche sous la Nature et les Technologies (FQRNT), the Canadian Foundation for Innovation and the Université de Montréal for generous financial support of this research. We thank the laboratories of Prof. A. Charette and Prof. H. Lebel (Université de Montréal) for sharing of equipment, chemicals, and fruitful discussions.

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.angewandte.org> or from the author.

Introduction:

The last decade has seen the interest in helicenes and helical-type molecules undergo a significant renaissance. Although the $[n]$ -helicenes were long considered academic curiosities,⁶¹ their helically chiral and conjugated structures afford fascinating optical⁶² and electronic properties⁶³ and have recently found application in the field of medicinal chemistry.⁶⁴ Consequently, methods for the preparation of helicenes have advanced in tandem.⁶⁵ The need for more highly substituted and structurally varied helicenes has led to the development of new methods as replacements of the classical synthesis via the photocyclization of stilbenes.⁶⁶ These methods include successive Diels-Alder reactions,⁶⁷ cyclotrimerizations of acetylenes,⁶⁸ carbenoid couplings,⁶⁹ Pd-mediated techniques⁷⁰ and radical cyclizations.⁷¹ In general, each of the above methods is used to form a benzene ring within the helicene framework. Herein, we describe a preparation of helicenes using olefin metathesis for the formation of a benzene ring. It's quite surprising that despite the power of ring closing olefin metathesis to prepare a variety of cyclic

⁶¹ C. Schmuck, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2552 - 2556; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2448-2452. b) H. Hopf, *Classics in Hydrocarbon Chemistry*, Wiler-VCH, Weinheim, **2000**, p. 321-330; c) F. Vögtle, *Fascinating Molecules in Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1992**, p. 156-180; d) K. P. Meurer, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1985**, *127*, 1-76; e) R. H. Martin, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 727-738; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 649-658.

⁶² T. J. Katz, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1997 – 1999; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1921-1923.

⁶³ S. Grimme, L. Harren, A. Sobanski, F. Vögtle, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1491–1509.

⁶⁴ a) S. Honzawa, H. Okubo, S. Anzai, M. Yamaguchi, K. Tsumoto, I. Kumagai, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3213; b) Y. Xu, X. Y. Zhang, H. Sugiyama, T. Umano, H. Osuga, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6566-6567.

⁶⁵ A. Urbano, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4116 – 4119; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3986-3989.

⁶⁶ a) W. H. Laarhoven, W. J. C. Prinsen, *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 63-130 ; b) L. Liu, B. Yang, T. J. Katz, M. K. Poindexter, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3769-3775.

⁶⁷ a) M. C. Carreno, S. Garcia-Cerrada, A. Urbano, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7929; b) M. C. Carreno, S. Garcia-Cerrada, A. Urbano, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4118-4131 ; c) M. C. Carreno, M. Gonzalez-Lopez, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2005**, *5*, 611-613.

⁶⁸ a) I. G. Stara, I. Sary, A. Kollarovic, F. Teply, S. Vyskocil, D. Saman, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1993 ; b) F. Teply, I. G. Stara, I. Sary, A. Kollarovic, D. Saman, L. Rulisek, P. Fiedler, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9175-9180 ; c) I. G. Stara, Z. Alexandrova, F. Teply, P. Sehnal, I. Sary, D. Saman M. Budesinsky, J. Cvacka, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2547-2550.

⁶⁹ a) F. Dubois, M. Gingras, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5039-5040; b) M. Gingras, F. Dubois, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1309-1312.

⁷⁰ K. Nakano, Y. Hidehira, K. Takahashi, T. Hiyama, K. Nozaki, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7298-7300; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7136-7138.

⁷¹ a) D. C. Harrowven, M. I. T. Nunn, D. R. Fenwick, *Tetrahedron Lett* **2002**, *43*, 7345-7347; b) D. C. Harrowven, M. I. T. Nunn, D. R. Fenwick, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3189-3191.

structures, so few examples have been documented for formation of benzenes, undoubtedly one of the most important cycles in all of organic chemistry. Only three examples have been reported, all in the last two years.^{72,73,74} Notably, King and co-workers have clearly demonstrated by density functional theory calculations that the formation of an aromatic ring via olefin metathesis should act as a thermodynamic sink and an exergonic reaction is predicted by -28 kcal/mol.⁴³ However, there is no precedent that indicates whether olefin metathesis will be feasible to form the strained [5]-helicene structure, although the normally competing reverse ring-opening reaction will not be possible. An added benefit to our strategy is the use of 1,1'-binaphthyls as precursors. The modification and alteration of this skeleton has been extensively studied with regards to the preparation of chiral ligands.⁷⁵ A short series of elementary transformations would prepare the 1,1'-binaphthyl framework for transformation to the helicene motif via a ring closing metathesis reaction.⁷⁶

⁷² A. Iuliano, P. Piccioli, D. Fabbri, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3711-3714.

⁷³ M. C. Bonifacio, C. R. Robertosn, J.-Y. Jung, B. T. King, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8522-8526.

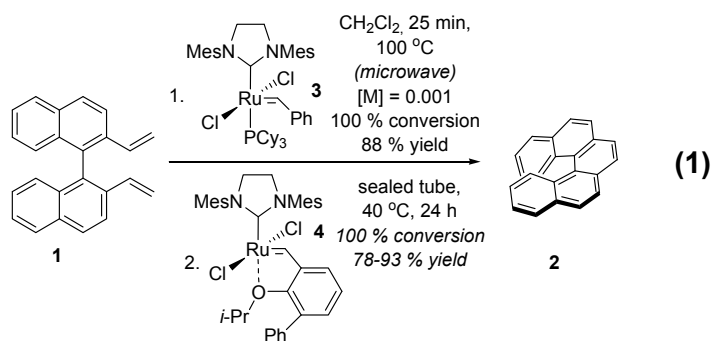
⁷⁴ S. C. Pelly, C. J. Parkinson, W. A. L. van Otterlo, C. B. de Koning, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10474-10481.

⁷⁵ Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155.

⁷⁶ a) R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140; b) C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7155-7158.

Results & Discussion:

2,2'-Binaphthol was first converted to its corresponding di-vinyl precursor **1**.⁷⁷ Following extensive optimization,⁷⁸ two optimal protocols for the conversion of **1** to [5]-helicene were identified (Equation 1: Mes = mesityl, Cy = cyclohexyl). The first utilizes catalyst **3** and resulted in an isolated and reproducible yield of 88 % for [5]-helicene after 25 minutes in CH₂Cl₂ at 100 °C under microwave irradiation.⁷⁹ Although this protocol is extremely rapid, we sought to decrease the reaction temperature. Consequently, a second protocol was developed using catalyst **4**, whereby isolated yields of 78-93 % of [5]-helicene could be obtained at 40 °C in a sealed tube vessel.



Following these studies the two protocols outlined above were chosen for further examination (Table 1). Subsequently, the 6,6'-di-*p*-tolyl derivative **5** (using binaphthyl numbering) underwent smooth conversion to the corresponding helicene **6** when subjected to the microwave heating protocol (Entry 1). A 100 % conversion was observed via ¹H NMR spectroscopic analysis and a yield of 90 % of the isolated product **6** was obtained in just 25 minutes. Heating with catalyst **4** at 40 °C for 24 h provided a 52 % isolated yield (55 % conversion, Entry 1). These results for the two metathesis protocols are quite general, in that the microwave protocol tends to give excellent conversions and yields, while the protocol

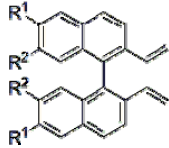
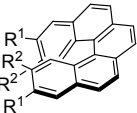
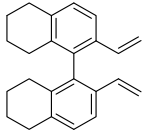
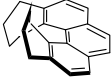
⁷⁷ BINOL-ditriflate is carboxymethylated using an established protocol. M. Seki, S.-I. Yamada, T. Kuroda, R. Imashiro, T. Shimizu, *Synthesis* **2000**, 12, 1677-1680. Subsequent reduction (LAH, Et₂O), oxidation (PCC, CH₂Cl₂) and Wittig reaction (*t*-BuOK, CH₂=PPh₃, THF) yields the di-vinyl precursor.

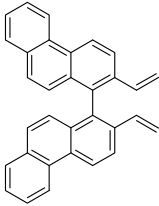
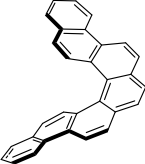
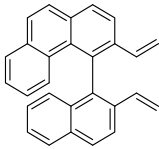

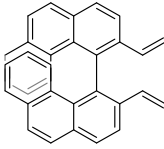
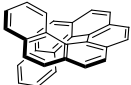
⁷⁸ See Supporting Information for experimental procedures and further details concerning catalyst optimization.

⁷⁹ Higher temperatures can be used, but did not affect the rate or yield of [5]-helicene significantly.

employing **4** at 40 °C is gentler, albeit generally gives lower yields. Substituents in the 7,7'-positions of the binaphthyl skeleton also had little effect on the outcome of the ring closing event (Entries 2 and 3). The ring closing of dimethyl ether **7** was performed at the largest scale possible (due to the limited volume of the microwave vessel, approximately 350 mg of **7**) (Entry 2). At that scale, the microwave could reach a maximum temperature of 120 °C. Following irradiation for 120 min., **7** underwent 95 % conversion and a 57 % isolated yield of helicene **8** was obtained. Treatment of **7** with **4** at 40 °C in a sealed tube resulted in a 40 % conversion and a similar isolated yield of 22 % for **8** (55 % based on recovered starting material). The di-benzyl ether **9** also provided a 100 % conversion after 25 min. under microwave heating (Entry 3). However, some benzyl deprotection was observed and an isolated yield of 61 % was obtained of **10**. The milder cyclization using **4** resulted in only a 41 % conversion but benzyl group cleavage was not observed and the isolated yield of **10** (22 % isolated yield, 49 % based on recovered starting material) was nearly identical to that observed for the methoxy derivative **8**. To improve the efficiency of the reaction, the microwave protocol was repeated but catalyst **3** was replaced with **4**. As expected a 100 % conversion was observed after 25 min, however, some benzyl group cleavage was again observed, although the isolated yield was slighter higher than the previous run with **3** (68 % vs. 61 %).

Table 1. Preparation of helicenes via olefin metathesis.[a]

Entry	Precursor	Helicene	Cat	Time, Conversion ^[b]	Yield (%) ^[c]
1			3	25 min., 100%	(90)
	R ¹ = <i>p</i> -tol, R ² = H, 5	R ¹ = <i>p</i> -tol, R ² = H, 6	4	24 h, 55%	87 (52)
2	R ¹ = H, R ² = OMe, 7	R ¹ = H, R ² = OMe, 8	3	120 min., 95%	57
			4	24 h, 40%	55 (25)
3	R ¹ = H, R ² = OBn, 9	R ¹ = H, R ² = OBn, 10	3	25 min., 100%	(61)
			4	24 h, 41%	49 (22)
4			3	140 min., 100%	(80)
	11	12	4	24 h, 50%	(45)

5			3	25 min., 100%	(75)
			4	24 h, 45%	55 (31)
6			3	60 min., 100%	(80)
			4	24 h, 100%	(70)
7			3	60 min., 100%	(81)
			4	24 h, 100%	(80)

[a] The reaction conditions for each catalyst are: for catalyst **2**: [M]= 0.001 in CH₂Cl₂, sealed tube, microwave heating in 5 min pulses at 100 °C, 10 mol % catalyst; for catalyst **5**: sealed tube, [M]=0.001 in PhH at 40 °C, 10 mol % catalyst. [b] Conversion measured via ¹H NMR. [c] Calculated yields based on ¹H NMR spectra. Isolated yields via flash column silica gel chromatography are indicated in brackets.

Substituents in the 8,8'-positions were expected to be problematic as they result in increased ring strain in the helicene products. Consequently, the first substrate investigated possessed the smallest substituent possible, an extra hydrogen atom (Entry 4). 5,5'-6,6'-7,7'-8,8'-Octahydro-1,1'-bi-2-naphthol was transformed to **11** and subjected to microwave irradiation with **3**. Although a 100 % conversion was obtained, **11** required 140 minutes for complete conversion. Surprisingly, a 50 % conversion (45 % isolated yield) was obtained with catalyst **4**, prompting a second trial with **4** under microwave irradiation. Gratifyingly, after only 25 minutes, a

75 % conversion was obtained and the saturated helicene **12** was isolated in 68 % yield (86 % yield based on recovered **11**).

Higher helicenes were also accessible using the above protocols. The first attempt involved converting 2-phenanthrol to the corresponding di-vinyl precursor **13** through the same series of transformations used for **1** (Entry 5).⁴⁶ The resulting helicene **14** was expected to form easily under conditions optimized for [5]-helicene. Indeed, following microwave irradiation for 25 minutes in the presence **3**, a 100 % conversion of **13** was observed and a 75 % yield of the helicene product **14** was obtained. Strangely, heating **13** in a sealed tube with **4** yielded a 45 % conversion and 55 % yield (based on recovered starting material) of **14**.

Subsequent experiments sought to further investigate the effect of the substituents that would result in increased strain in the helicene products. Consequently, the [6]-helicene precursor **15** underwent smooth conversion (100 %) to the corresponding [6]-helicene **16** after 60 minutes under microwave irradiation and was isolated in 80 % yield (Entry 6). Treatment with catalyst **4** at 40 °C in a sealed tube resulted in 100 % conversion and an isolated yield of 70 %. Similar results were obtained in the preparation of [7]-helicene (Entry 7). For example, substrate **17** required 60 minutes of microwave irradiation with **2** to undergo complete conversion to **18** (81 % isolated yield). Milder conditions with catalyst **4** also resulted in 100 % conversion and a 80 % isolated yield of [7]-helicene.

Conclusions:

In summary, we have developed a novel synthesis of substituted [5]-helicenes and [6]- and [7]-helicene via ring closing olefin metathesis. Conditions have been optimized using two separate protocols: catalyst **3**/CH₂Cl₂ under microwave irradiation or catalyst **4**/PhH at 40 °C when sensitive functionality may be present. A highlight of this method is the facile formation of various substituted [5]-helicenes, and [6]- and [7]-helicene from easily modifiable 1,1'-binaphthyls. For example, substituted [6]-helicenes could be formed from mixed oxidative couplings between 3-phenanthrol and various 2-naphthols. This ease of functionalization suggests that these methods should be of significant interest in the fields of materials science and medicinal chemistry. These studies reinforce that olefin metathesis catalysts can be remarkably effective in generating strained molecular architectures and insist that RCM can be a powerful route to prepare aromatics. In contrast to other methods for helicene formation that utilize reactive radical or carbene intermediates, the olefin metathesis conditions are gentle and the possibility of an asymmetric route to helicenes via a kinetic resolution route is currently being pursued in our laboratories.

3.2 Informations supplémentaires de l'article 1.

Preparation of Helicenes via Olefin Metathesis.

Shawn K. Collins*, Alain Grandbois, Martin P. Vachon, and Julie Côté

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

Experimental Section

General.

All reactions that were performed in an anhydrous atmosphere 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.⁸⁰ All chemical products were obtained from Sigma-Aldrich Chemical Company or Strem Chemicals and were reagent quality. These products were used without further purification. Catalyst **4** was prepared according to a literature procedure.⁸¹ Basic solvents were obtained from VWR. Anhydrous solvents (CH₂Cl₂, Et₂O, THF, toluene, DMF and hexanes) were dried and deoxygenated using a GlassContour system (Irvine, CA). Isolated yields reflect the mass obtained following flash column silica gel chromatography using the method reported by W. C. Still⁸² and used silica gel obtained from Silicycle (40-63 nm; 230-240 mesh). Thin layer chromatography (TLC) was performed using glass backed silica gel plates (Merck GF-UV254, 0.25 mm) coated with a fluorescence indicator. Following plate development, the products were detected using a UV lamp.

^[80]Shriver, D. F.; Drezdon, M. A. *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; 2^e Édition, éd.; Wiley: New York, 1986.

^[81]Bujok, R.; Bieniek, M.; Masnyk, M.; Michrowska, A.; Sarosiek, A.; Stepowska, H.; Arlt, D.; Grela, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6894. See also : a) Wakamatsu, H.; Blechert, S., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2403. b) Dunne, A. M.; Mix, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2733.

^[82]Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

All nuclear magnetic resonance (NMR) experiments (^1H , ^{13}C) were performed using a Bruker AMX-300 and AV-300 (300 MHz, 75 MHz and 70.6 MHz) and Bruker ARX-400 and AV-400 (400 MHz and 100 MHz and 94.1 MHz) instruments. Chemical shifts are expressed in ppm and referenced via a deuterated solvent. The multiplicity of the signals are described as: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet and br = broad.

X-ray diffraction experiments were performed using Ebraf-Nonius CAD-3 and CAD-4 instruments at the « Laboratoire de diffraction des rayons X » at the University of Montréal.

High and low resolution mass spectrometry was performed at the « Laboratoire de spectrométrie de masse » at the University of Montréal using electrospray ionization techniques.

Additional detail of catalyst optimization :

Investigations began with converting 2,2'-binaphthol to its corresponding di-vinyl precursor **5** and subjected to various olefin metathesis catalysts (Table 1). No conversion of **5** to [5]-helicene was observed using Grubbs' 1st generation catalyst. However, traces of [5]-helicene were observed using Grubbs' 2nd generation catalyst and performing the reaction at elevated temperatures afforded the product in 60-69 % yield (Table 1, Entries 2 and 3). When conventional heating was replaced with microwave heating, a 41 % yield could be isolated after only five minutes (Entry 4). Subsequent optimization resulted in an isolated and reproducible yield of 88 % for [5]-helicene after 25 minutes in CH_2Cl_2 at 100 °C.

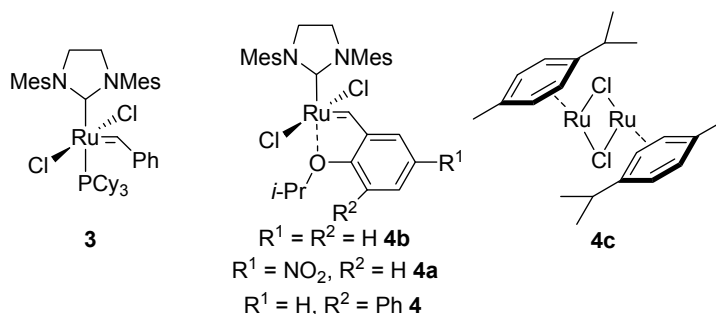
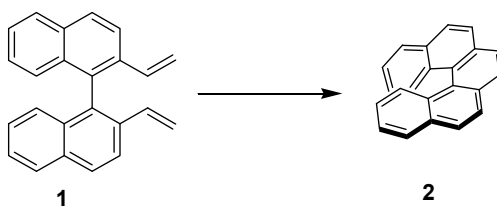


Table 1. Optimization of the formation of [5]-helicene via olefin metathesis.

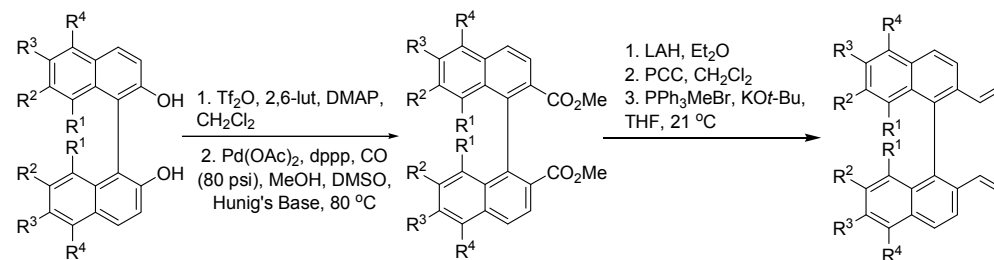


Entry	Catalyst	Conditions ^[a]	Isolated Yield (%)
1	Grubbs 1	40 °C, CH ₂ Cl ₂ , 24 h	0
2	Grubbs 2	21 °C, PhH, 24 h	10
3	Grubbs 2	Δ, PhH, 24 h	60-69
4	Grubbs 2	150 °C (microwave), PhH, 5 min.	41
5	Grubbs 2	110 °C (microwave), PhH, 25 min.	75
6	Grubbs 2	100 °C (microwave), CH ₂ Cl ₂ , 25 min.	88
7	4b	21 °C, PhH, 10 d	10
8	4b	40 °C, PhH, 48 h	50
9	4b	80 °C, PhH, 24 h	90
10	4a	40 °C, PhH, 24 h	60
11	4	40 °C, PhH, 24 h	78-93
12	4	21 °C, PhH, 48 h	48
13	4c	40 °C, PhH, 24 h (1,1-diphenyl-2-propyn-1-ol, IMesHCl, AgOTf, Cs ₂ CO ₃)	0

Although this protocol is extremely rapid, we sought to decrease the reaction temperature through the use of alternative Ru-based metathesis catalysts. Consequently, **5** was treated with Grubbs-Hoveyda catalyst **4b** at room temperature but only 10 % of the product could be isolated and the remainder of **5** was recovered (Entry 7). Gratifyingly, heating **5** at reflux in the presence of **4b** led to a 90 % yield of [5]-helicene (Entry 9). Unfortunately, a reduction in the reaction temperature to 40 °C also led to a drop in yield to 50 % (Entry 8). Maintaining the reaction temperature but exchanging **4b** for the nitro-substituted catalyst **4a** provided a slight increase in yield to 60 % (Entry 10), however the largest increase was observed using catalyst **4**. Isolated yields of 78-93 % of [5]-helicene could be obtained at 40 °C and **4** showed significant activity at room temperature, providing **5** in 48 % yield after 48 h (Entries 11 and 12

respectively). No ring closing of **5** was observed with cationic Ru-based catalyst derived from $[\text{Ru}(p\text{-cymeme})\text{Cl}_2]_2$ (Entry 13).

Preparation of di-vinyl precursors.



General procedure: All 2,2'-binaphthols were converted to the corresponding ditriflates according to literature procedures.⁸³ The subsequent carboxymethylation is performed according to an established protocol.⁸⁴ The diester is then subjected to a three step protocol to convert the diester to the corresponding di-vinyl precursor. These three steps are all performed in the same day and the crude product of each step is carried forth. The di-vinyl precursor is then fully characterized and spectral data is described below. The reduction (LAH, Et_2O) and oxidation (PCC, CH_2Cl_2) on 2,2'-binaphthyl esters has been previously reported.⁸⁵ A general protocol for the Wittig reaction is as follows:

General procedure for Wittig reaction: In a flame dried round bottom flask equipped with a magnetic stirrer, was placed methylenetriphenylphosphonium bromide (1.17 g, 3.26 mmol). Anhydrous THF (10 mL) is added and the mixture is cooled to 0°C in an ice bath. Following addition of potassium *tert*-butoxide (367 mg, 3.27 mmol), the

^[83]Zhang, W.; Xu, Q.; Shi, M. *Tetrahedron: Asym.* **2004**, *15*, 3161.

^[84] For the carboxymethylation of BINOL see: Seki, M.; Yamada, S.-I.; Kuroda, T.; Imashiro, R.; Shimizu, T. *Synthesis* **2000**, *12*, 1677. For additional examples of carboxymethylation of 2,2'-binaphthyls see: Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4576.

^[85]An, D. L.; Nakano, T.; Orita, A.; Otera, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 171.

crude aldehyde (353 mg, 0.817 mmol) is added via canula as a solution of THF (5 mL). The solution is stirred for 15 minutes and quenched by the addition of water (10 mL). The organic phase is separated, dried (MgSO₄) and the di-vinyl product **1** is purified by flash column silica gel chromatography to afford the product.

2,2'-divinyl-1,1'-binaphthyl (1)^{3,4} : Purification by flash column silica gel chromatography (5:1 Hex's-EtOAc) afforded the product as an off-white solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 – 7.93 (m, 6H), 7.47 (*apparent t*, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.53 (*apparent t*, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.35 (dd, *J* = 17.5, 11.0 Hz, 2H), 5.84 (d, *J* = 17.5 Hz, 2H), 5.12 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 135.4, 134.7, 134.5, 133.8, 133.6, 128.6, 128.4, 127.2, 127.0, 126.4, 122.9, 115.6; HRMS (ESI⁺) *m/z* 307.1481 (307.1484 calcd for C₂₄H₁₉ [M+H]⁺).

6,6'-di-*p*-tolyl-2,2'-divinyl-1,1'-binaphthyl (5) : Purification by flash column silica gel chromatography (5:1 Hex's-EtOAc) afforded the product as an off-white solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.56 (m, 4H), 7.48 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 4H), 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.29 (dd, *J* = 17.5, 11.0 Hz, 2H), 5.80 (d, *J* = 17.5 Hz, 2H), 5.08 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.4, 137.7, 137.1, 134.7, 134.0, 133.8, 133.5, 132.2, 129.5, 128.3, 127.2, 127.0, 126.0, 125.3, 122.7, 115.0, 21.0; HRMS (ESI⁺) *m/z* 593.1392 (593.1386 calcd for C₃₈H₃₀Ag [M+Ag]⁺).

7,7'-dimethoxy-2,2'-divinyl-1,1'-binaphthyl (7):⁸⁶ Purification by flash column silica gel chromatography (5:1 Hex's-EtOAc) afforded the product as an off-white solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.82(d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 2H), 6.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.35 (dd, *J* = 17.3, 12.0 Hz, 2H), 5.80 (dd, *J* = 17.3, 1.2 Hz, 2H), 5.09 (dd, *J* = 12.0, 1.2 Hz, 2H), 3.51 (s, 6H); ¹³C NMR

^[86] For more info on previously isolated and characterized intermediates see: Yuan, W.-C.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 509.

(75 MHz, CDCl₃) δ 158.0, 135.1, 134.6, 134.3, 129.3, 128.5, 127.8, 120.1, 17.9, 114.9, 105.5, 54.9; HRMS (ESI⁺) m/z 473.0665 (calcd 473.0668 for C₂₆H₂₂O₂Ag [M]⁺).

7-7'- bis(benzyloxy)-2,2'- divinyl -1,1'-binaphthalene (9):⁸⁷ Purification by flash column silica gel chromatography (5:1 Hex's-EtOAc) afforded the product as an off-white solid: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.9, 2H), 7.80 (d, J = 8.6, 2H), 7.23-7.18 (m, 10H), 7.13 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.12-6.40 (m, 2H), 5.73 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 12.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ 157.4, 136.93, 135.5, 135.0, 134.6, 133.5, 129.8, 129.1, 128.8, 128.2, 128.0, 120.8, 119.2, 115.4, 107.4, 70.082; HRMS (ESI⁺) m/z 625.1292 (625.1290 calcd for C₃₈H₃₀O₂Ag [M+Ag]⁺).

5,5'-6,6'-7,7'-8,8'-octahydro-2,2'-divinyl-1,1'-binaphthyl (11)⁸⁸ : Purification by flash column silica gel chromatography (5:1 Hex's-EtOAc) afforded the product as an off-white solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.12 (ddd, J = 15.2, 11.0, 0.4 Hz, 2H), 5.53 (dd, J = 15.2, 0.4 Hz, 4H), 4.94 (dd, J = 11.0, 0.4 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 2.17 – 1.95 (m, 4H), 1.75 – 1.58 (m, 8H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.9, 137.0, 134.9, 133.1, 128.4, 128.3, 121.7, 113.2, 29.9, 27.3, 23.2, 22.7; HRMS (ESI⁺) m/z 421.1079 (421.1081 calcd for C₂₄H₂₆Ag [M+Ag]⁺).

2,2'-divinyl-1,1'-biphenanthryl (13):⁸⁹ Purification by flash column silica gel chromatography (5:1 Hex's-EtOAc) afforded the product as an off-white solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.69

^[87] For more info on previously isolated and characterized intermediates see: a) Che, D.; Andersen, N. G.; Lau, S. Y. W.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Tetrahedron*. **2000**, *11*, 1919. b) Roth, G.P.; Thomas, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1959.

^[88] For more info on previously isolated and characterized intermediates see: Unni, A. K.; Takenaka, N.; Yamamoto, H.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336.

^[89] For more info on previously isolated and characterized intermediates see Hattori, T.; Sakurai, K.; Koike, N.; Miyano, S.; Goto, H.; Ishiya, F.; Harada, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9086.

(dt, $J = 9.5, 1.8$ Hz, 2H), 7.58 (dt, $J = 10.5, 1.3$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 6.35 (dd, $J = 23.4, 14.7$ Hz, 2H), 5.85 (dd, $J = 23.3, 1.1$ Hz, 2H), 5.09 (dd, $J = 14.7, 1.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 135.1, 134.9, 134.6, 131.7, 131.5, 130.1, 129.8, 128.4, 127.4, 126.7, 126.6, 124.9, 123.0, 122.7 (2 C's overlap), 115.3; HRMS (ESI⁺) m/z 513.0772(513.07669 calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{Ag}$ [M+Ag]⁺).

3-vinyl-4-(2-vinylnaphthalen-1-yl)phenanthrene (15): Purification by flash column silica gel chromatography (5:1 Hex's-EtOAc) afforded the product as an off-white solid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (m, 3H), 7.94 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.42 (ddd, $J = 10.5, 7.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.87 (ddd, $J = 7.9, 7.8, 1.5$ Hz, 2H), 6.41 (dd, $J = 17.5, 11.0$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 17.4, 11.0$ Hz, 1H), 5.77 (ddd, $J = 17.5, 7.9, 1.1$ Hz, 2H), 5.03 (ddd, $J = 11.2, 2.8, 0.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 137.8, 136.8, 135.4, 134.5, 134.0, 133.5, 133.4 (2 C's overlap), 133.1, 132.6, 130.8, 129.7, 129.3, 128.6, 128.4, 128.2, 127.9, 127.6, 126.7, 126.4, 126.3, 126.2, 125.9, 125.7, 123.8, 122.9, 115.4, 115.2; HRMS (ESI⁺) m/z 463.0597(463.0616 calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{Ag}$ [M+Ag]⁺).

2,2'-divinyl-1,1'-biphenanthryl (17):⁹⁰ Purification by flash column silica gel chromatography (5:1 Hex's-EtOAc) afforded the product as an off-white solid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.75 (app d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.65 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.82 (ddd, $J = 9.4, 7.4, 1.5$ Hz, 2H), 5.99 (dd, $J = 18.0, 9.0$ Hz, 2H), 5.48 (d, $J = 18.0$ Hz, 2H), 4.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.39 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 137.9, 135.7, 135.0, 133.5,

^[90] For more info on previously isolated and characterized intermediates see: a) Yamamura, K.; Ono, S.; Ogoshi, H.; Masuda, H.; Kuroda, Y. *Synlett* **1989**, 1, 18. b) Gingras, M.; Dubois, F.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1309. c) Hayashi, T.; Iwamura, H.; Uozumi, Y.; Matsumoto, Y.; Ozawa, F. *Synthesis* **1994**, 5, 526.

133.4, 131.0, 129.5, 129.2, 128.5, 128.0, 127.4, 126.2, 125.9, 125.8, 124.7, 115.4; HRMS (ESI⁺) m/z 513.0773(513.07669 calcd for C₃₂H₂₂Ag [M+Ag]⁺).

Preparation of helicenes.

General procedure using microwave irradiation and catalyst 3: In a flame dried microwave vessel, equipped with a magnetic stirrer, is charged with 2,2'-divinyl-1,1'-biphenanthryl **17** (10 mg, 24.6 mmol). Anhydrous methylene chloride (1.4 mL) is added and the mixture is stirred until dissolution of all the substrate. Grubbs catalyst **3** (3.0 mg, 3.6 mmol) is added, the tube is sealed and the reaction vessel is irradiated in a microwave at 100 °C for 60 minutes. The reaction mixture is concentrated in vacuo and purified by flash column silica gel chromatography (30:1 Hex's-EtOAc) to afford 8.1 mg of [7]-helicene **18** (81 %) as an off-white solid.

General procedure using a sealed tube reaction vessel and catalyst 4: In a glovebox, a flame dried 100 mL sealed tube, equipped with a magnetic stirrer, is charged with 2,2'-divinyl-1,1'-biphenanthryl **17** (10 mg, 24.6 mmol). Anhydrous benzene (1.7 mL) is added and the mixture is stirred until dissolution of all the substrate. Grubbs-Hoveyda catalyst **4** (3.0 mg, 3.7 mmol) is added, the tube is sealed and the reaction vessel is immersed in a pre-heated 40 °C oil bath for 24h. The reaction mixture is concentrated in vacuo and purifies by flash column silica gel chromatography (30:1 Hex's-EtOAc) to afford 8.0 mg of [7]-helicene **18** (80%) as an off-white solid.

[7]-helicene (18):⁹¹ Purification by flash column silica gel chromatography (30:1 Hex's-EtOAc) afforded [7]-helicene as an off-white solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (dd, *J* = 8.2, 0.6 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.38 (ddd, *J* = 8.2, 5.9, 0.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 132.8, 132.5, 131.6, 130.3, 129.1, 128.3, 128.1, 127.6 (2 C's overlap), 127.4, 126.6, 126.0, 125.8,

^[91] a) El Abed, R.; Ben Hassine, B.; Genet, J.-P.; Gorsane, M.; Marinetti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 7, 1517. b) Teply, F.; Stara, I. G.; Stary, I.; Kollarovic, A.; Saman, D.; Rulisek, L.; Fiedler, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9175. c) Gingras, M.; Dubois, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1309.

125.0, 124.4; HRMS (ESI⁺) *m/z* 485.0454 (485.0439 calcd for C₃₀H₁₈Ag [M+Ag]⁺).

[5]-helicene (2):⁹² Purification by flash column silica gel chromatography (5:1 Hex's-EtOAc) afforded the product as an off-white solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.98 – 7.87 (m, 8H), 7.53 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.0 Hz, 2H), 7.28 (ddd, *J* = 9.9, 6.9, 1.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 132.6, 132.3, 130.8, 129.0, 127.8, 127.5, 127.3, 127.0, 126.4, 126.3, 124.4; HRMS (ESI⁺) *m/z* 279.1168 (279.1169 calcd for C₂₂H₁₅ [M+H]⁺).

2,13-di-*p*-tolyl-[5]-helicene (6): Purification by flash column silica gel chromatography (5:1 Hex's-EtOAc) afforded **10** (90%) as an off-white solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.14(d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.54 (dd, *J* = 9.4, 2.7 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.5, 137.6, 137.2, 132.9, 132.2, 129.7, 129.5, 129.3, 127.6, 127.0, 126.9, 126.8, 126.6, 125.0, 123.4, 21.0; HRMS (ESI⁺) *m/z* 565.1079 (565.1080 calcd for C₃₆H₂₆Ag [M]⁺). The product can be recrystallized by slow evaporation of a solution of **6** in CH₂Cl₂ (see Figure S1 below).⁹³

^[92] a) Pathak, R.; Vandayar, K.; van Otterlo, W. A. L.; Michael, J. P.; Fernandes, M. A.; de Koning, C. B. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3504. b) Harrowven, D. C.; Nunn, M. I. T.; Fenwick, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7345.

⁹³ Crystallographic data (excluding structure factors) for the structures reported in this supporting information have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication nos. CCDC-297971 (**6**) and CCDC-297972 (**12**). Copies of the data can be obtained free of charge on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (fax (+44)1223-336-033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

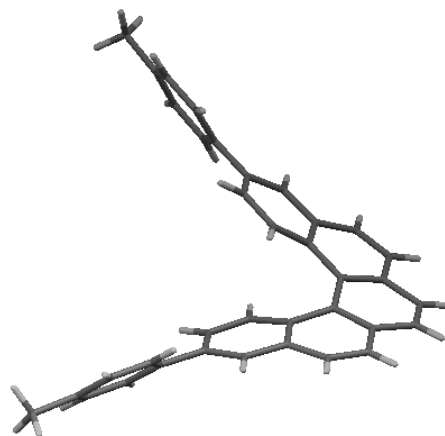


Figure S1: X-ray crystallographic analysis of 2,13-di-*p*-tolyl-[5]-helicene

(6).

2,13-dimethoxy-[5]-helicene (8): Purification by flash column silica gel chromatography (5:1 Hex's-EtOAc) afforded **10** (90%) as an off-white solid (*NOTE: The product and the starting material are extremely difficult to separate by chromatography. Consequently, minor amounts of the starting material are observed in the ¹H NMR spectrum (< 10%):* ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.14(d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.54 (dd, *J* = 9.4, 2.7 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.5, 137.6, 137.2, 132.9, 132.2, 129.7, 129.5, 129.3, 127.6, 127.0, 126.9, 126.8, 126.6, 125.0, 123.4, 21.0; HRMS (ESI⁺) *m/z* 339.1379 (calcd 339.1370 for C₂₄H₁₉O₂ [M+H]⁺).

2,13-dibenzyloxy-[5]-helicene : Purification by flash column silica gel chromatography (5:1 Hex's-EtOAc) afforded the product as a pale yellow liquid: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (m, 10H) 7.26 (dd, *J* = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 4.90 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 4.74 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ 156.2, 137.1, 133.1, 131.6, 129.9, 128.9, 128.4, 128.3, 128.2, 127.8, 127.3, 126.7, 124.8, 118.7,

111.6, 77.0, 70.5, 30.2. HRMS (ESI⁺) m/z 597.0978 (597.0976 calcd for C₃₆H₂₆O₂Ag [M+Ag]⁺).

1,2,3,4,11,12,13,14-octahydro-[5]-helicene (12) : Purification by flash column silica gel chromatography (5:1 Hex's-EtOAc) afforded the product as an off-white solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.69 (dt, J = 8.2, 3.5 Hz, 2H), 1.90 - 1.85 (m, 4H), 1.75 - 1.60 (m, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 135.4, 133.7, 129.5, 126.4, 126.1, 124.7, 123.0, 122.0, 27.5, 26.4, 19.9, 18.9; HRMS (ESI⁺) m/z 393.0778 (393.0766 calcd for C₂₂H₂₂Ag [M+Ag]⁺). The product can be recrystallized by slow evaporation of a solution of **12** in EtOAc (see Figure S2 below).¹⁵⁵

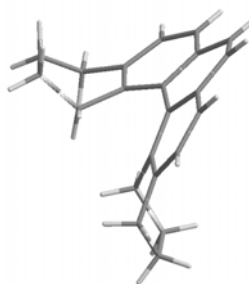


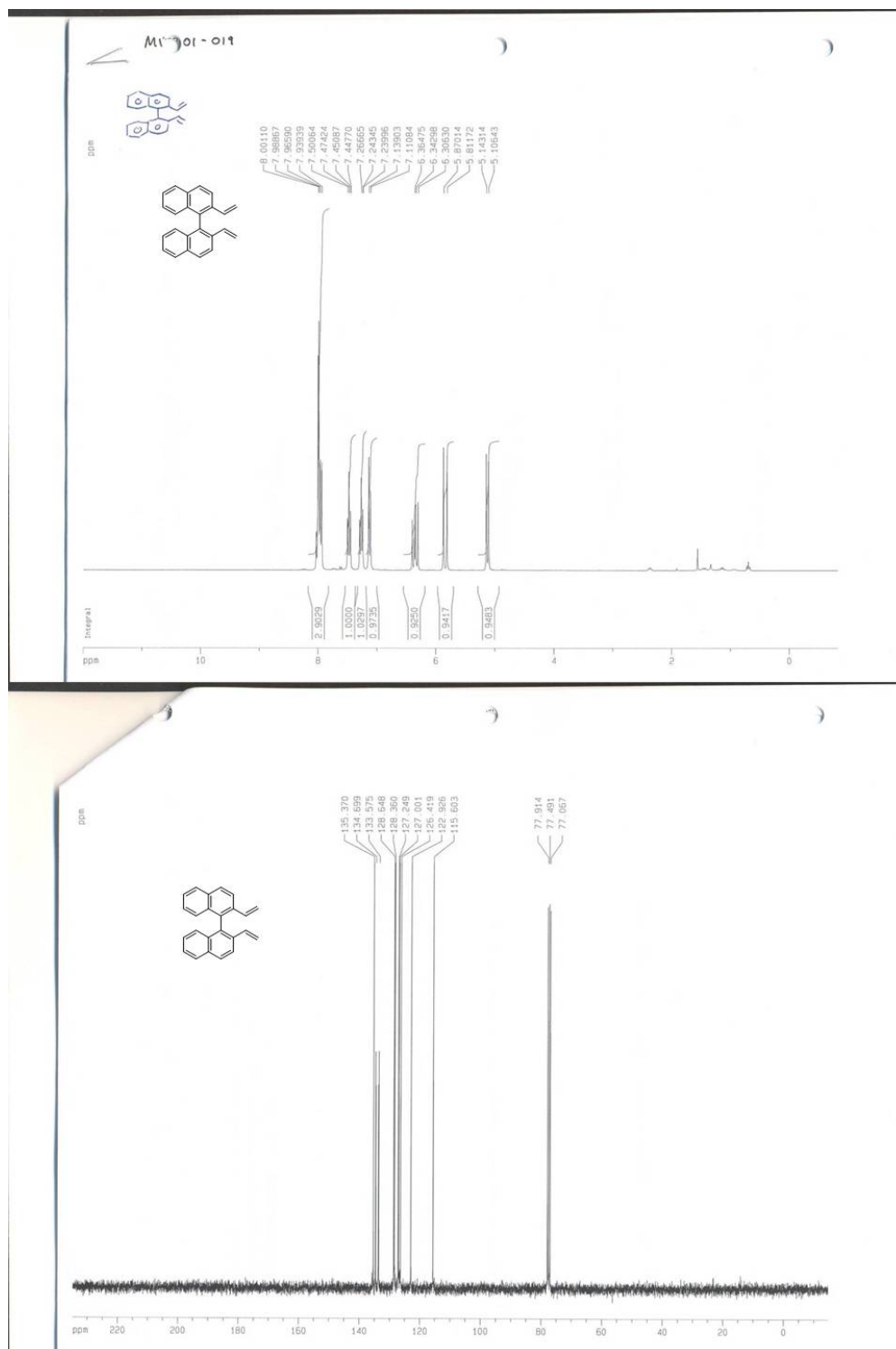
Figure S2: X-ray crystallographic analysis of 1,2,3,4,11,12,13,14-octahydro-[5]-helicene (**12**)

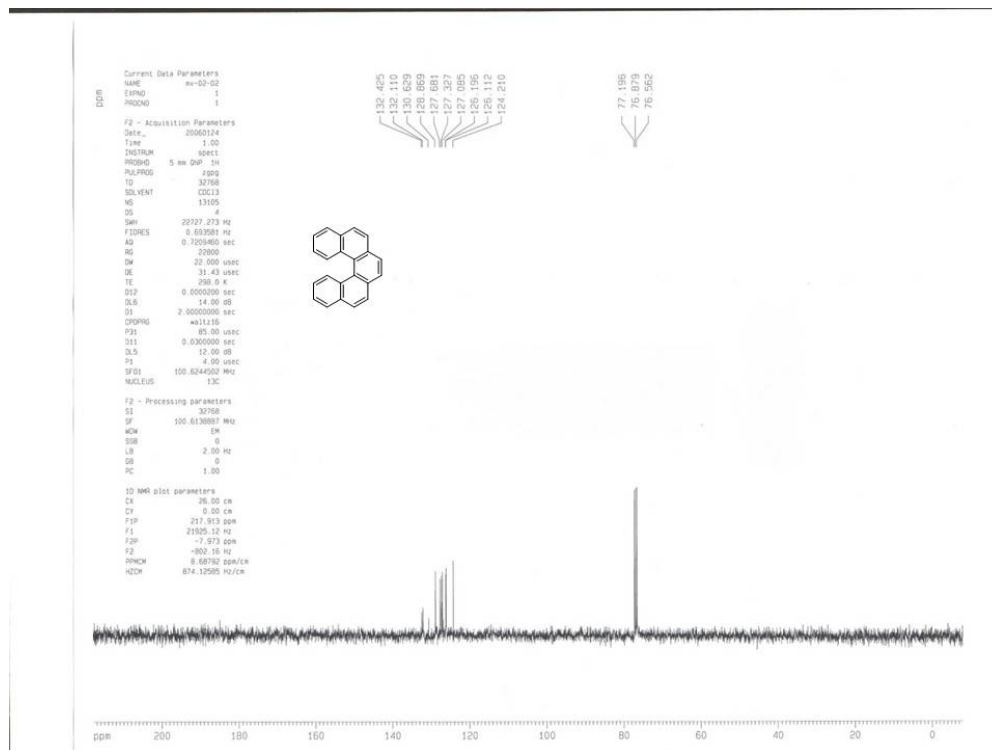
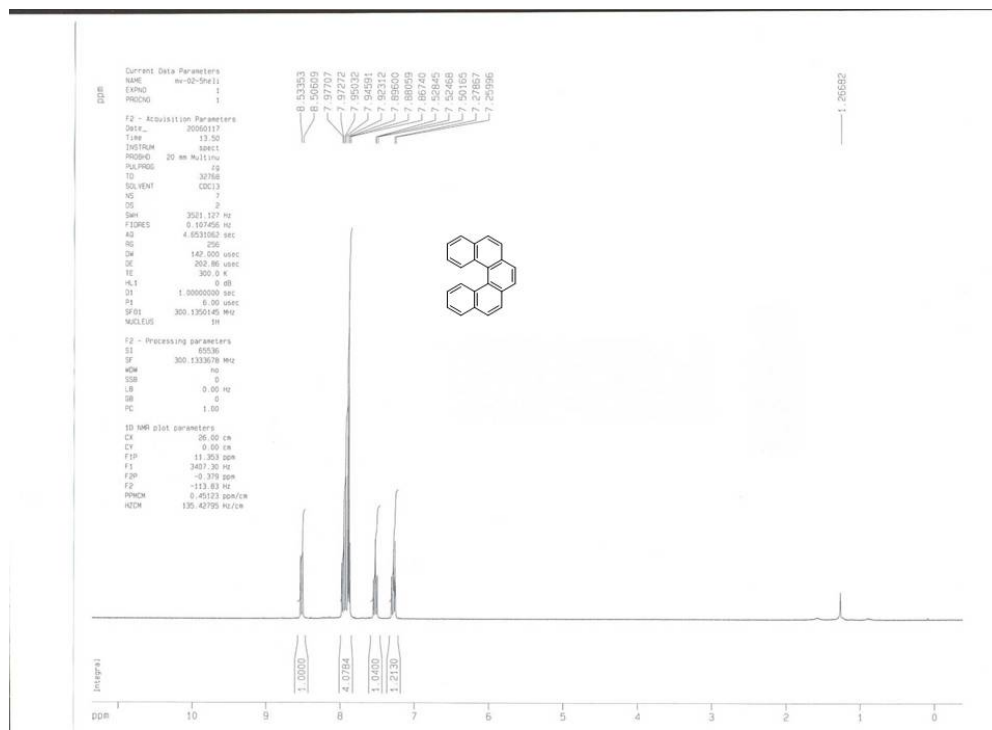
Helicene (14): Purification by flash column silica gel chromatography (30:1 Hex's-EtOAc) afforded 8.0 mg of **14** (55% brsm, 45% conversion) as an off-white solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.73 (dt, J = 8.2, 1.3 Hz, 2H), 7.64 (dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 9.1, Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 133.1, 132.8, 131.2, 130.2, 129.1, 129.4, 128.9, 128., 127.5 (2 C's overlap), 127.4 (2 C's overlap), 125.8, 124.3, 123.1.; HRMS (ESI⁺) m/z 485.0447 (485.0439 calcd for C₃₀H₁₈Ag [M+Ag]⁺).

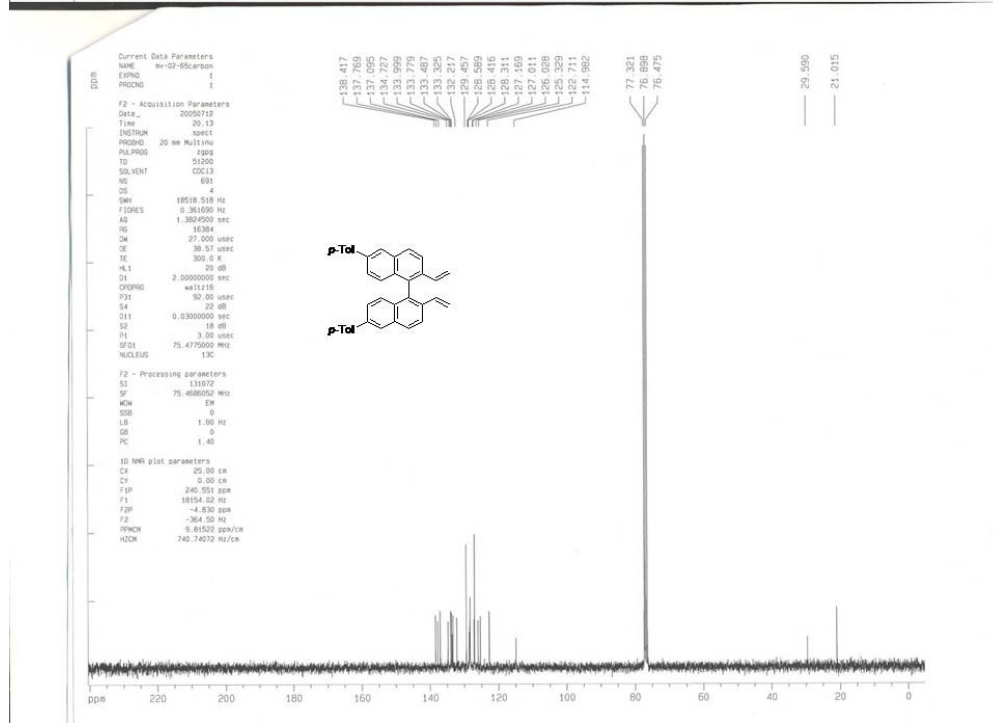
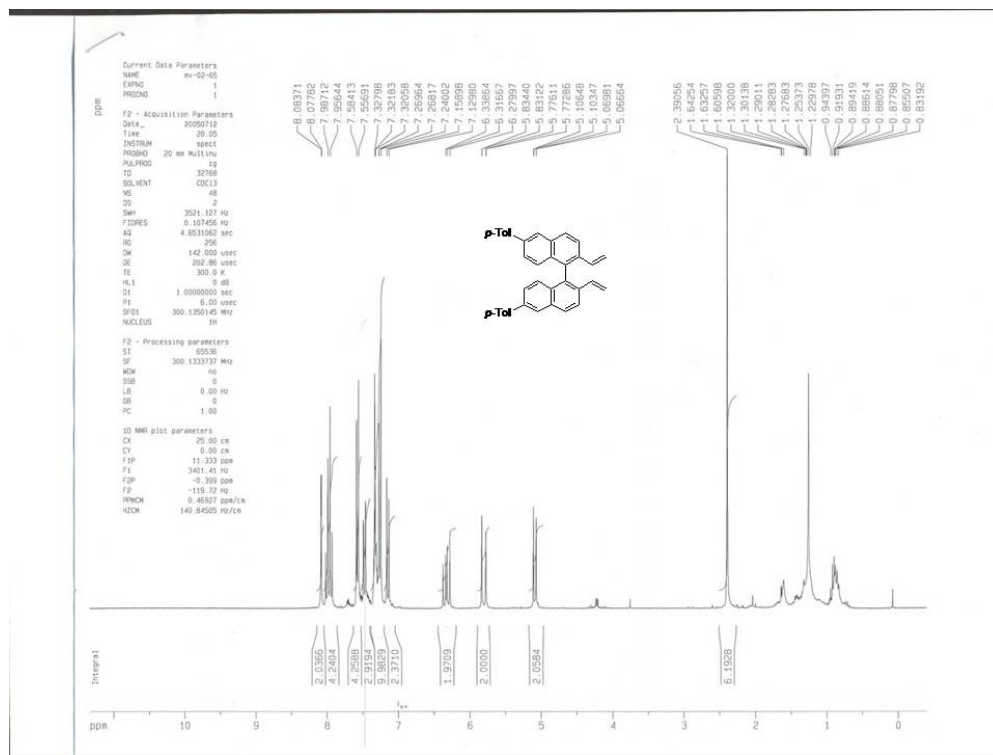
[6]-helicene (16):⁹⁴ Purification by flash column silica gel chromatography (30:1 Hex's-EtOAc) afforded [6]-helicene (70%) as an off-white solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 2.7 Hz, 4H), 7.92 (d, *J* = 1.5 Hz, 4H), 7.82 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (ddd, *J* = 14.9, 7.47, 1.1 Hz, 2H), 6.66 (ddd, *J* = 10.8, 7.8, 1.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 133.9, 132.6, 132.1, 130.7, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.1, 127.7, 127.0, 126.4, 125.5; HRMS (ESI⁺) *m/z* 329.1335 (329.13247 calcd for C₂₆H₁₇ [M+H]⁺).

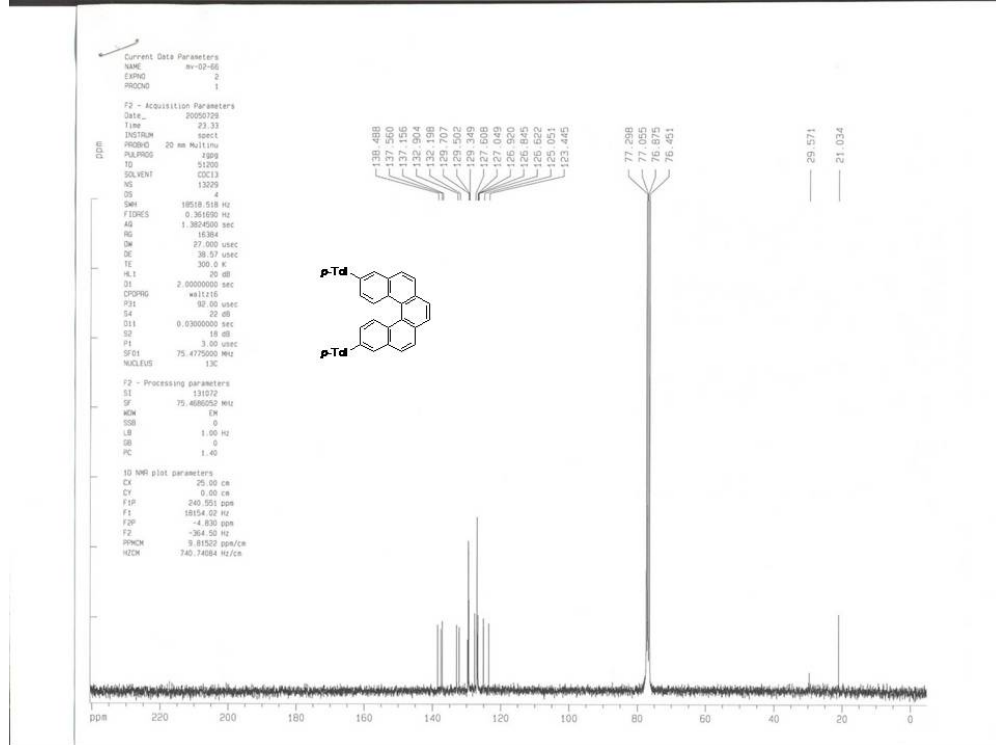
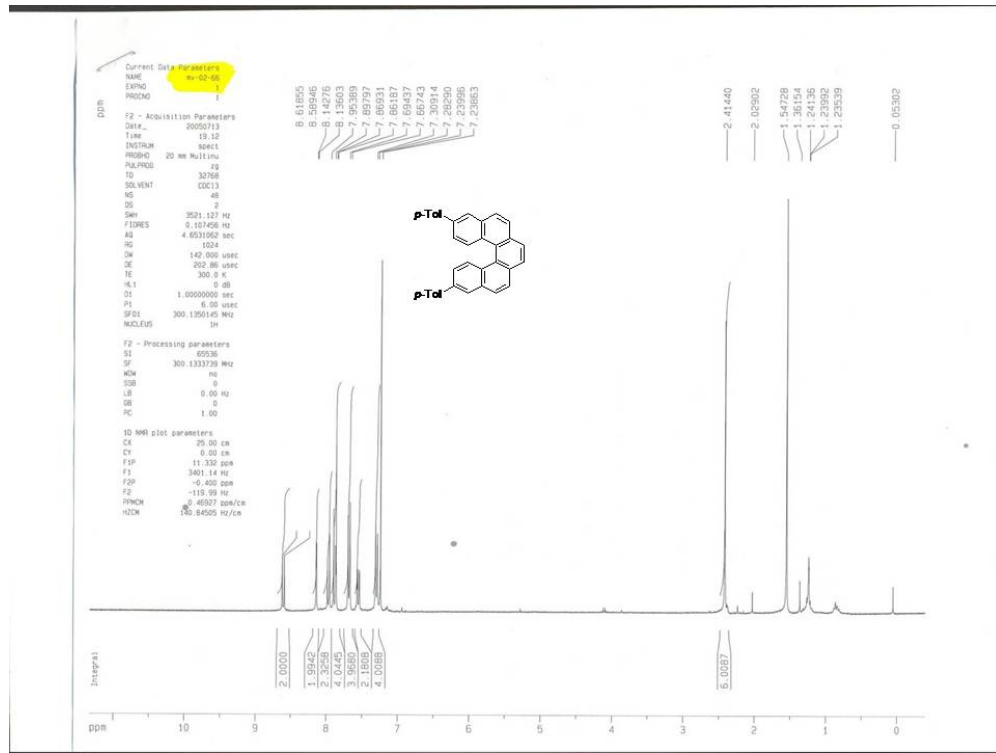
^[94]Teply, F.; Stara, I. G.; Sary, I.; Kollarovic, A.; Saman, D.; Rulisek, L.; Fiedler, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9175.

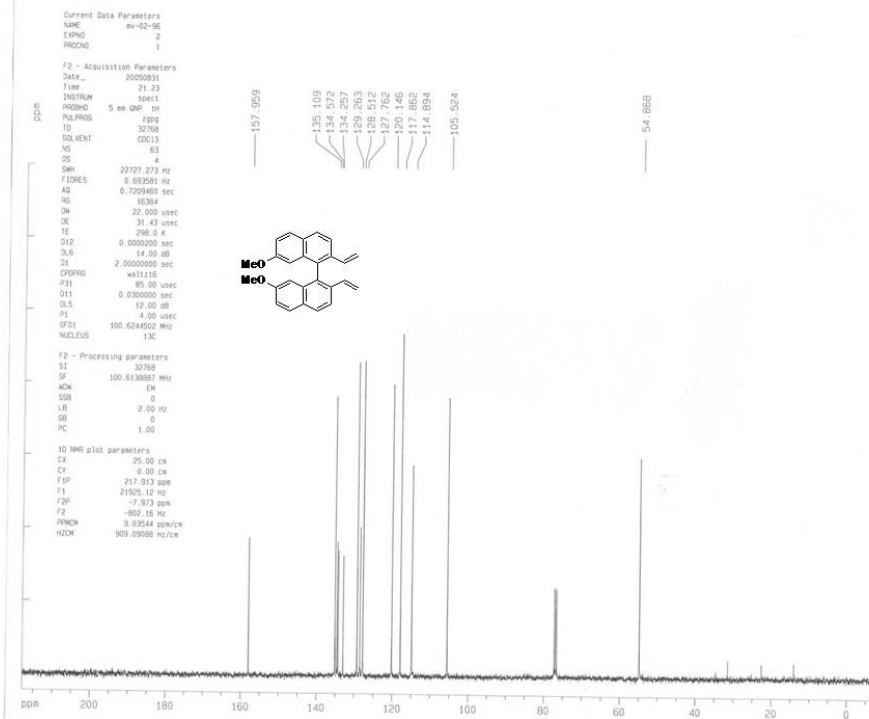
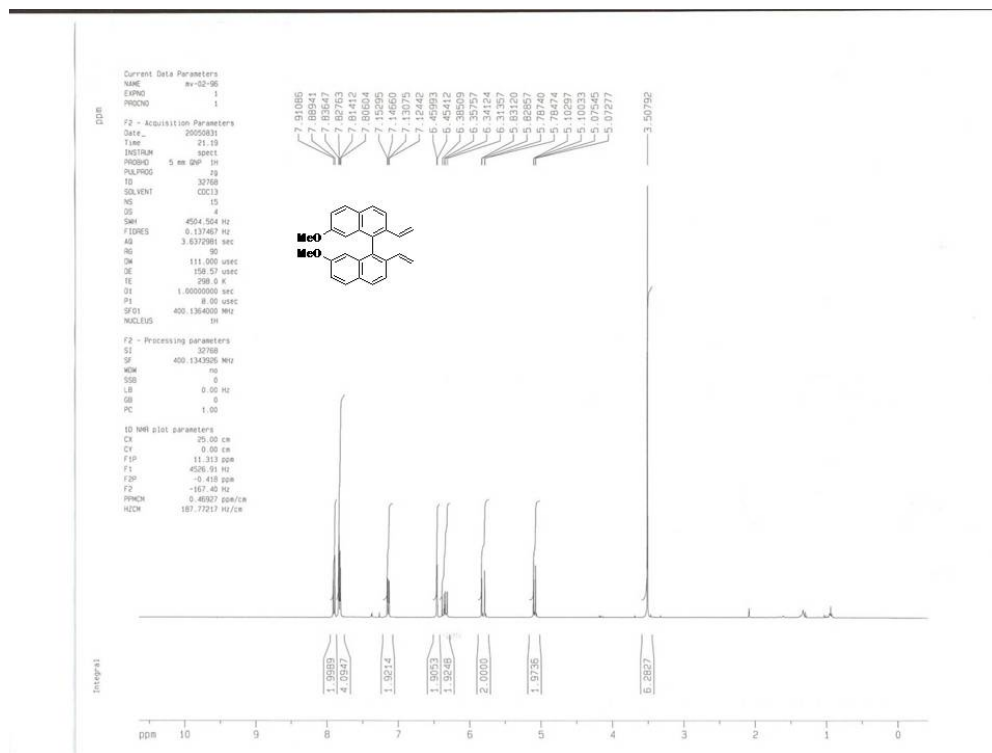
Spectra

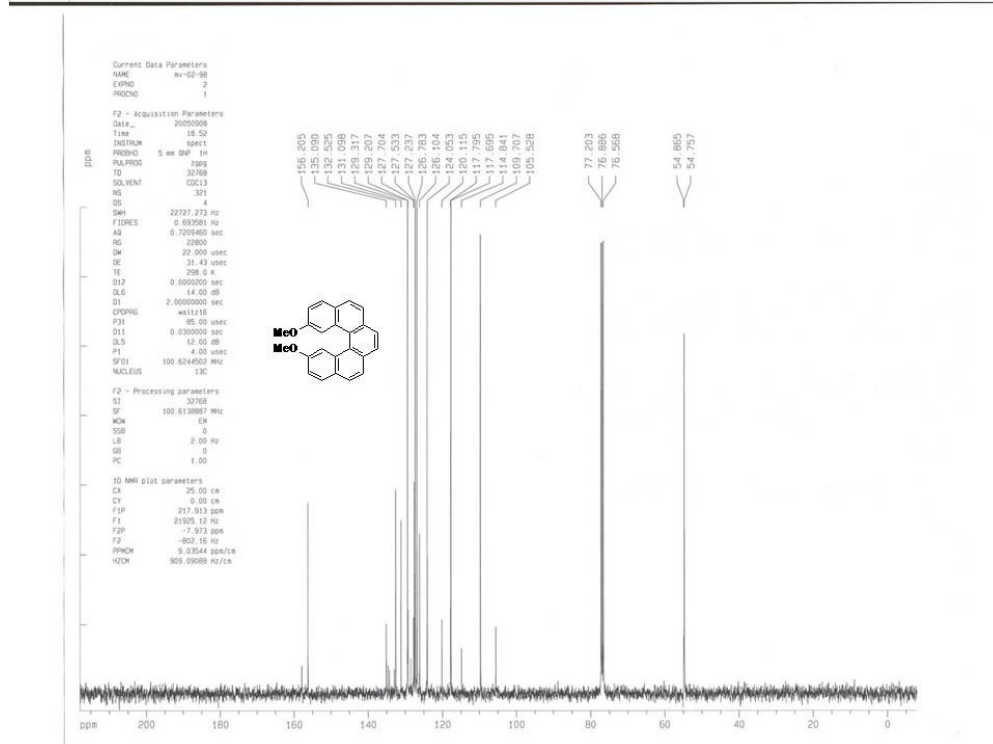
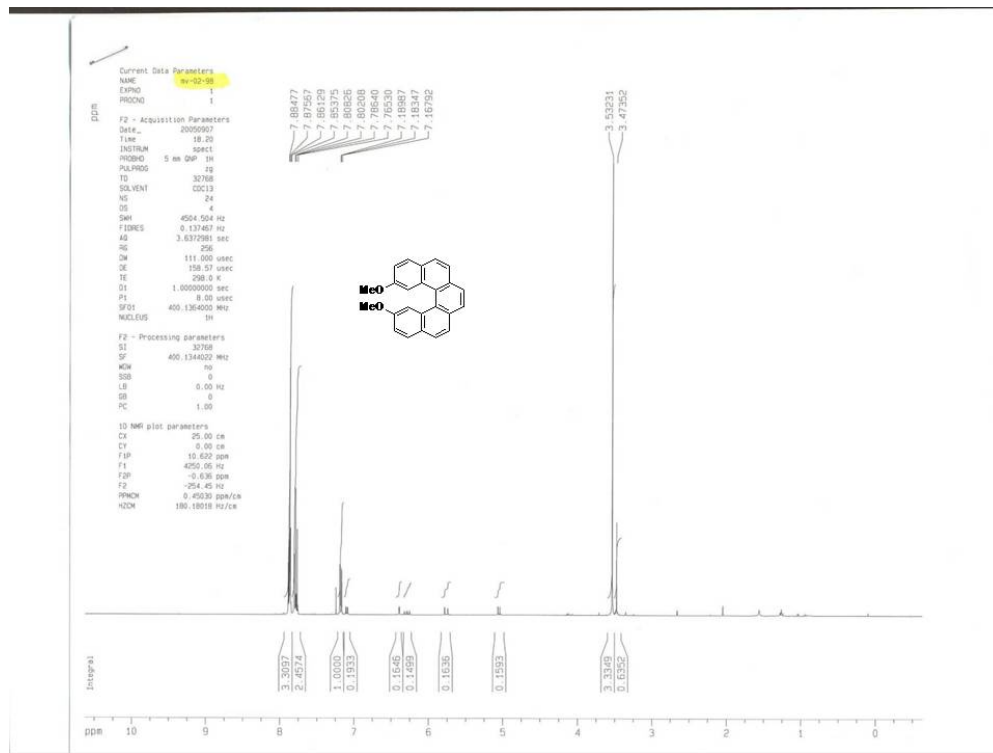


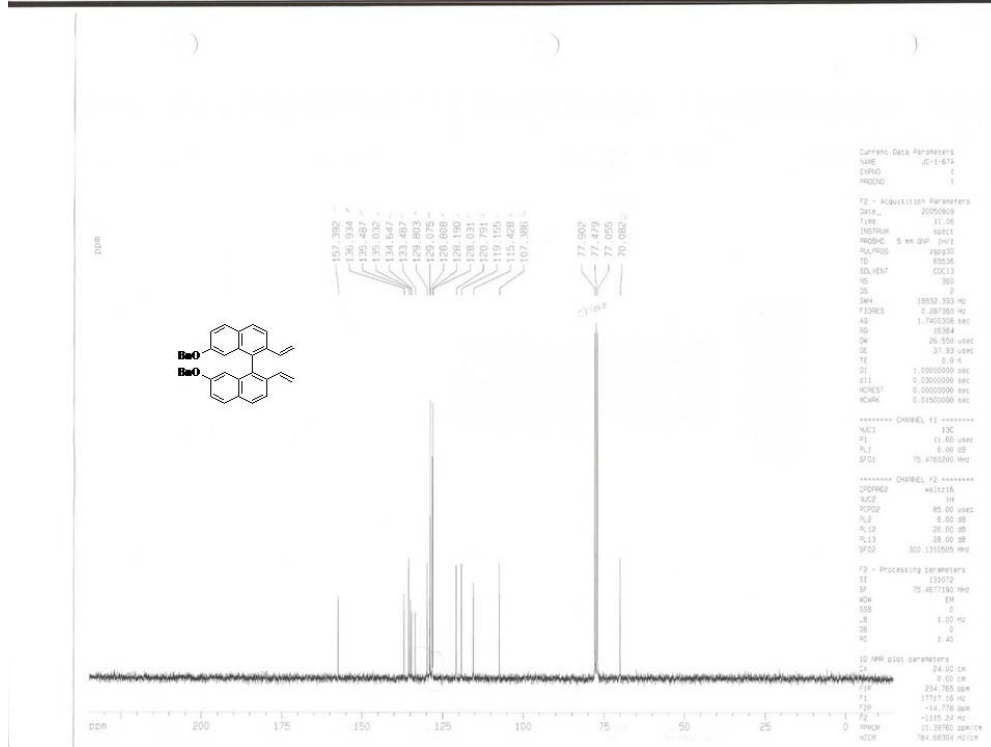
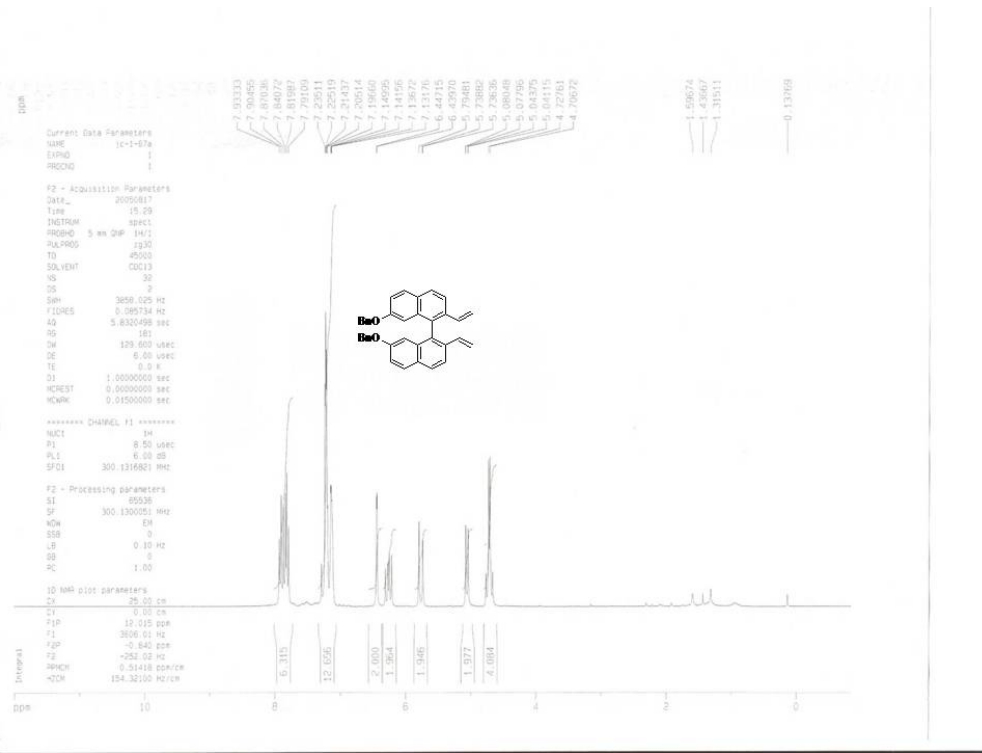


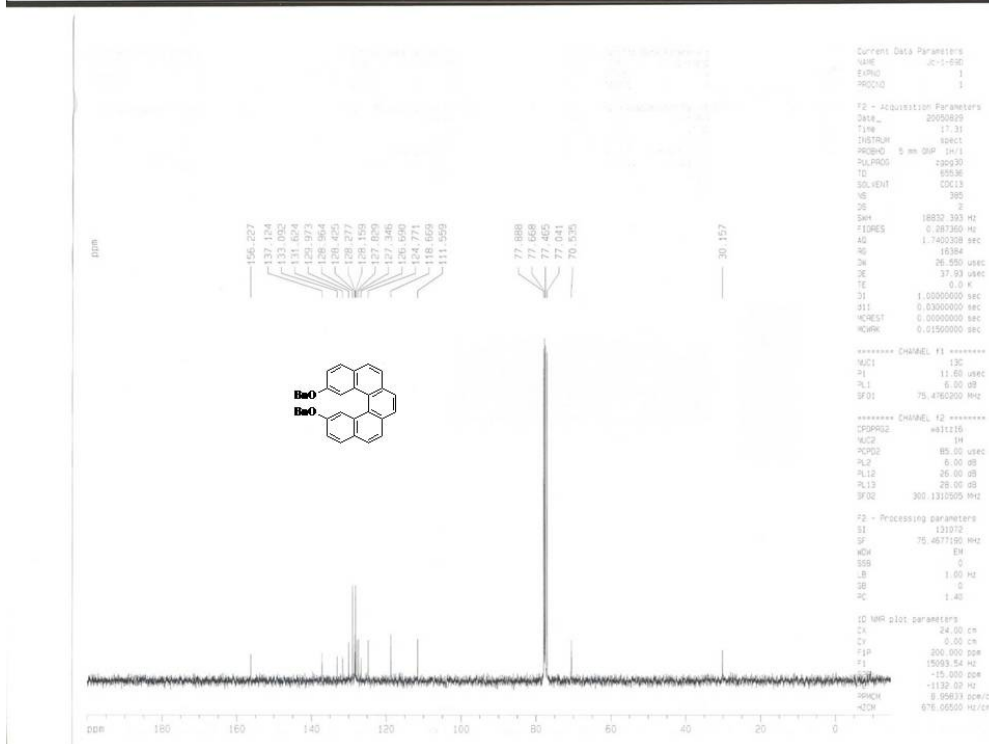
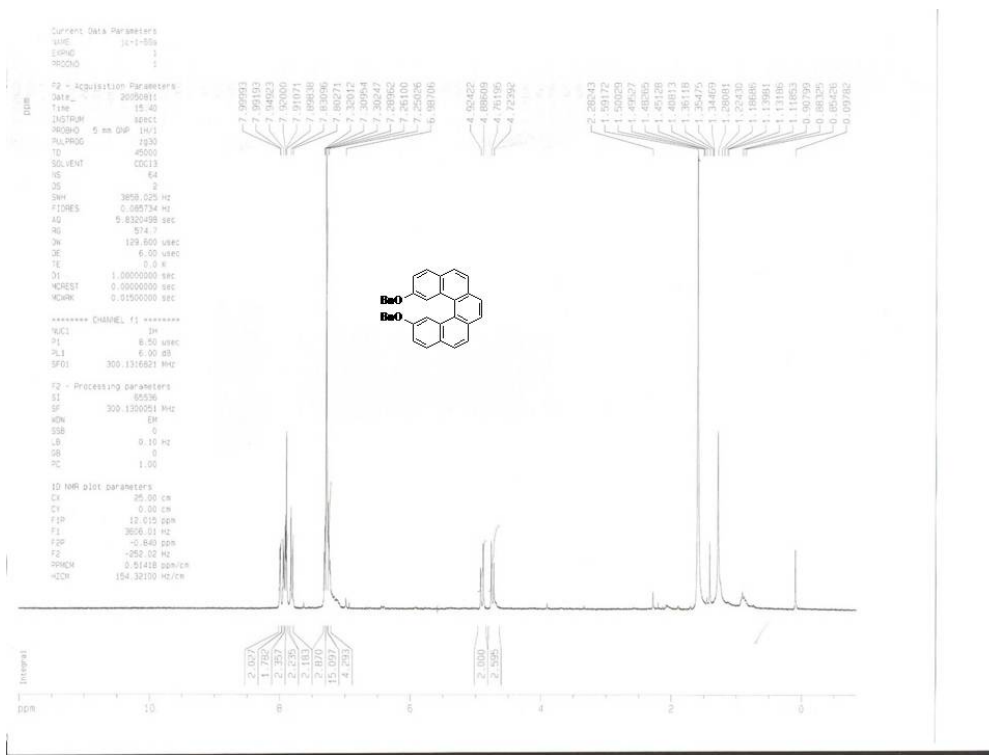


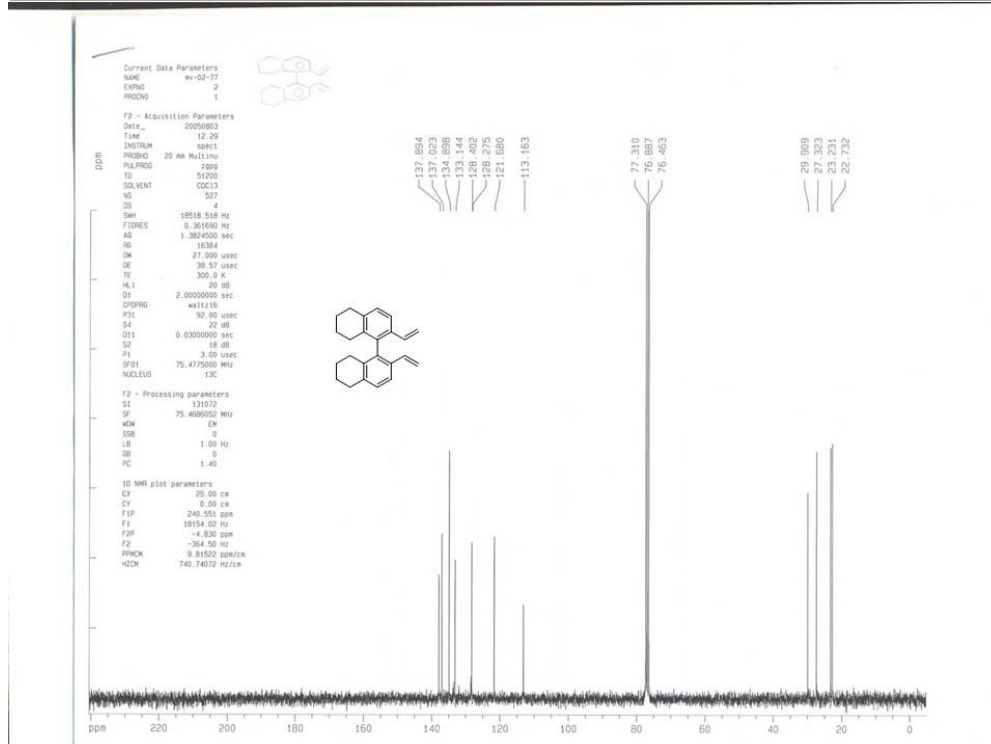
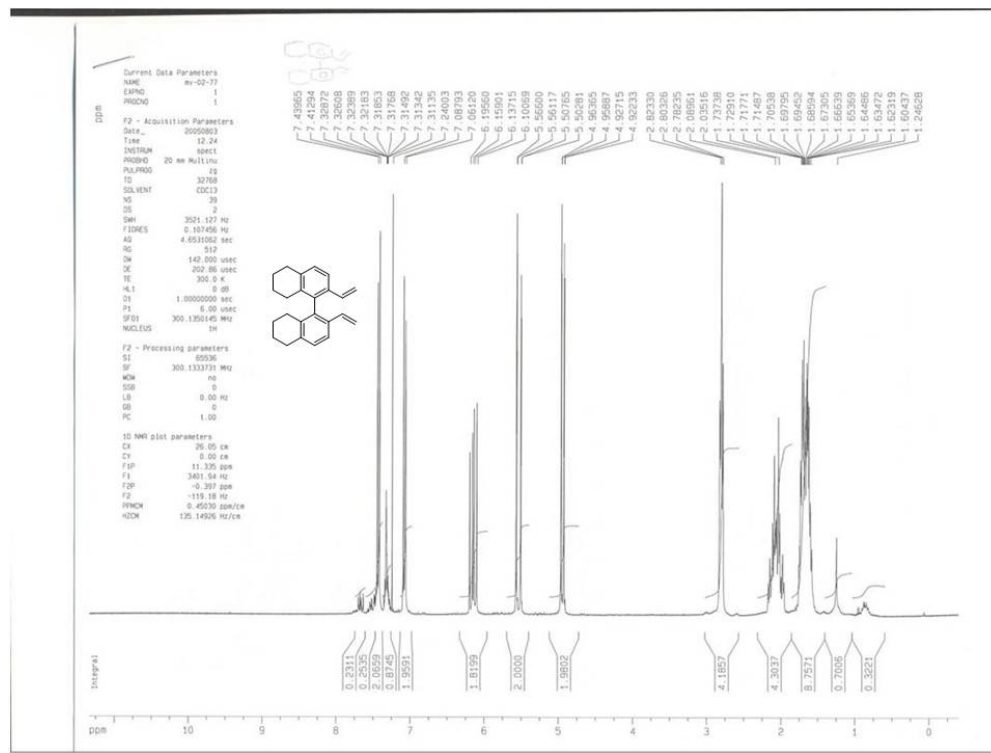


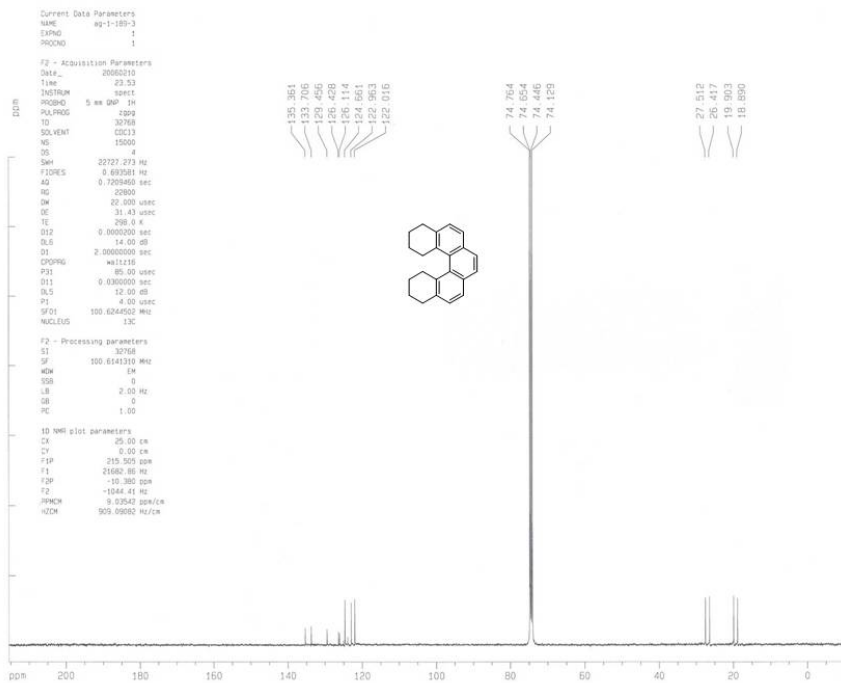
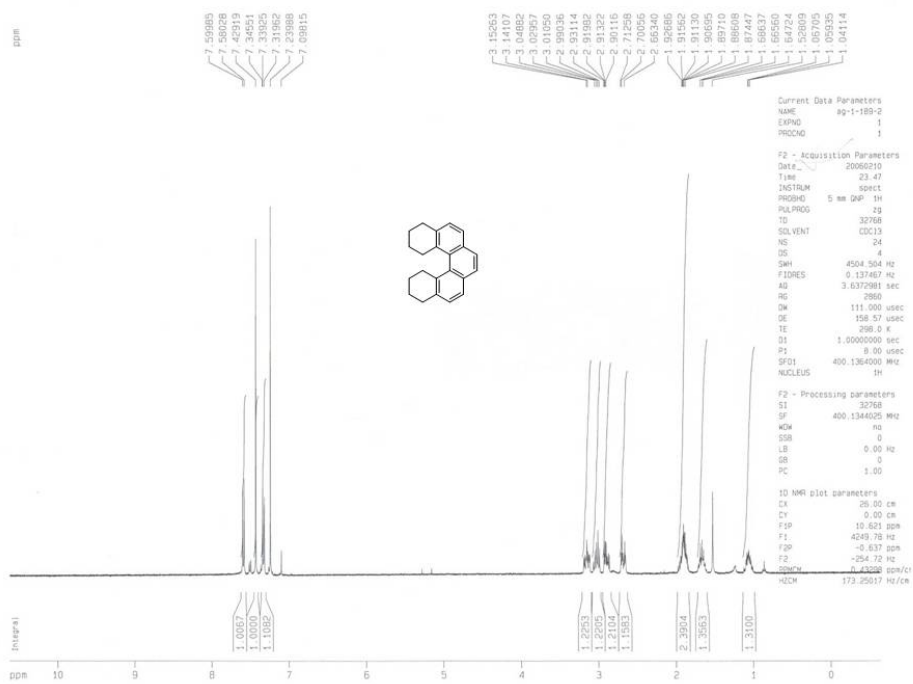


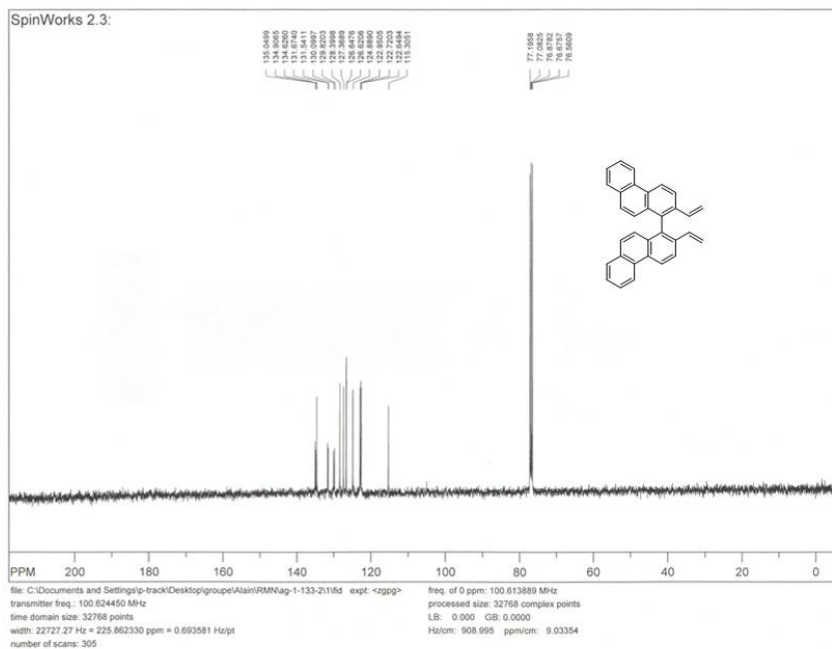
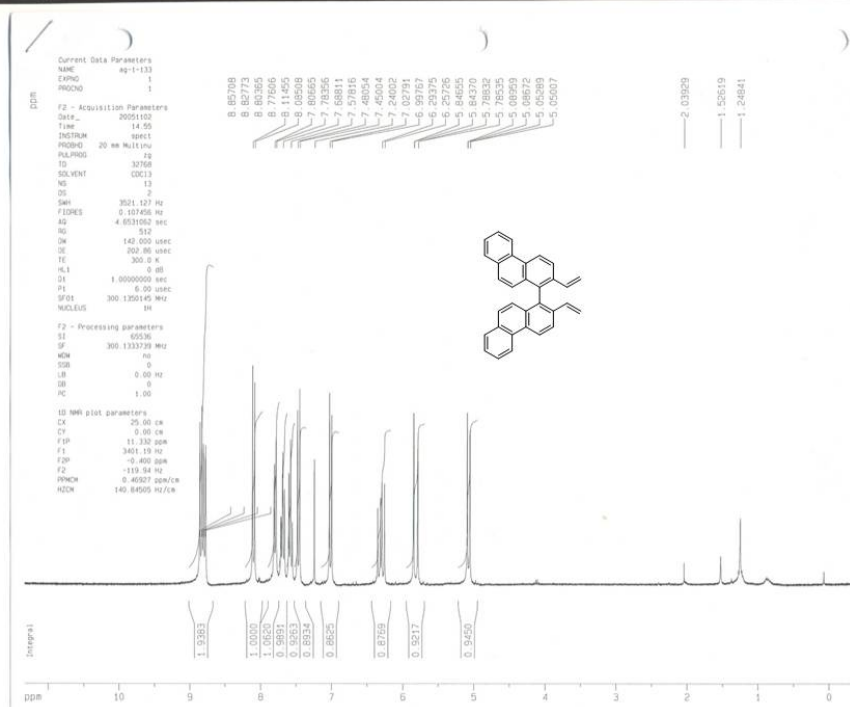




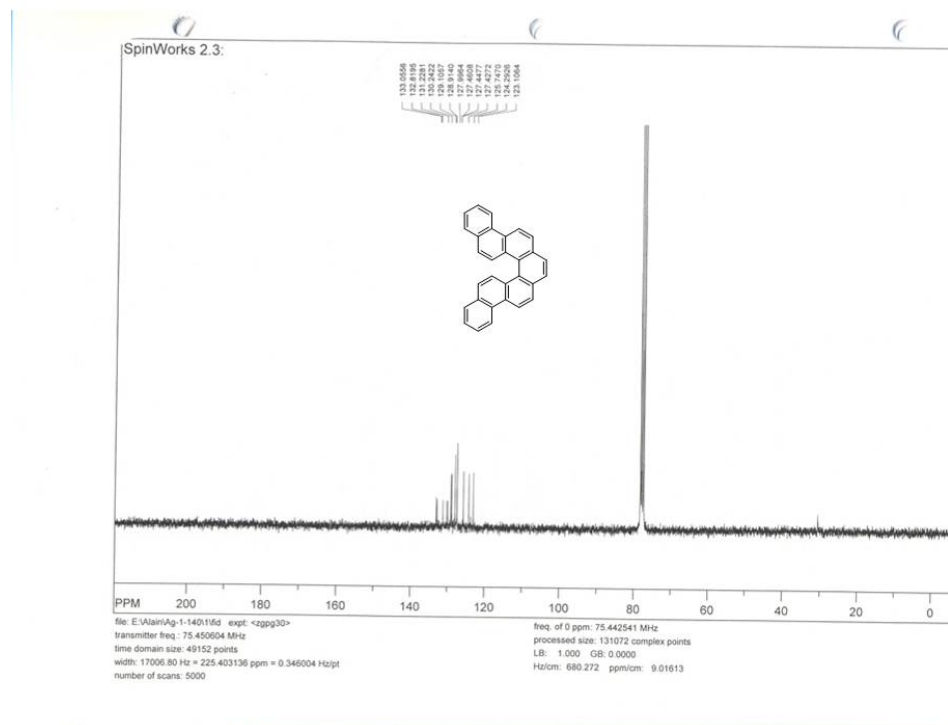
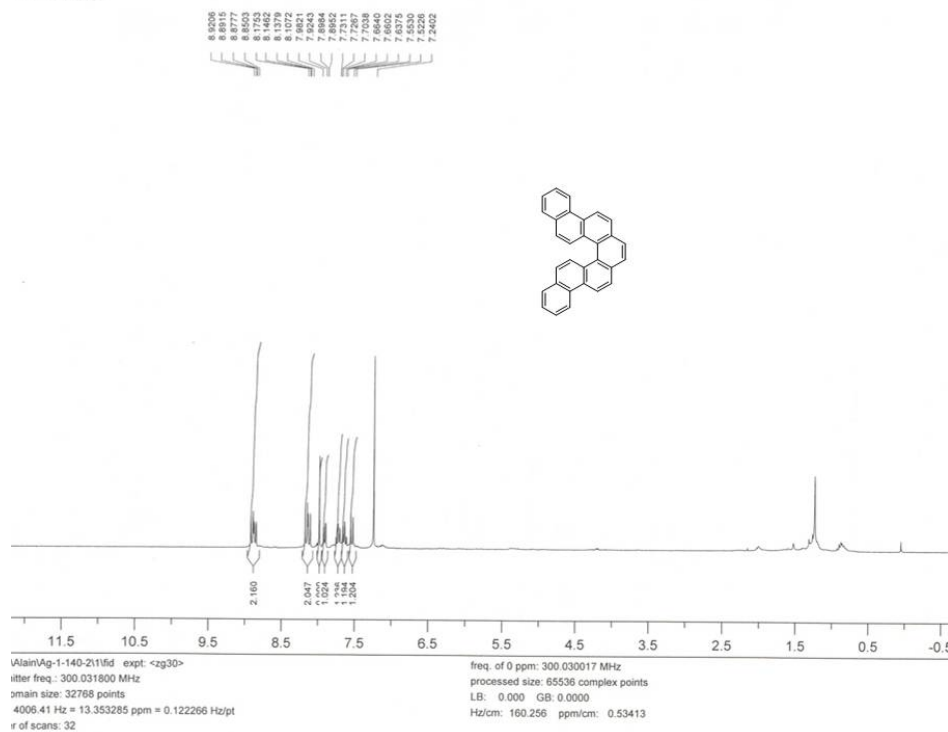


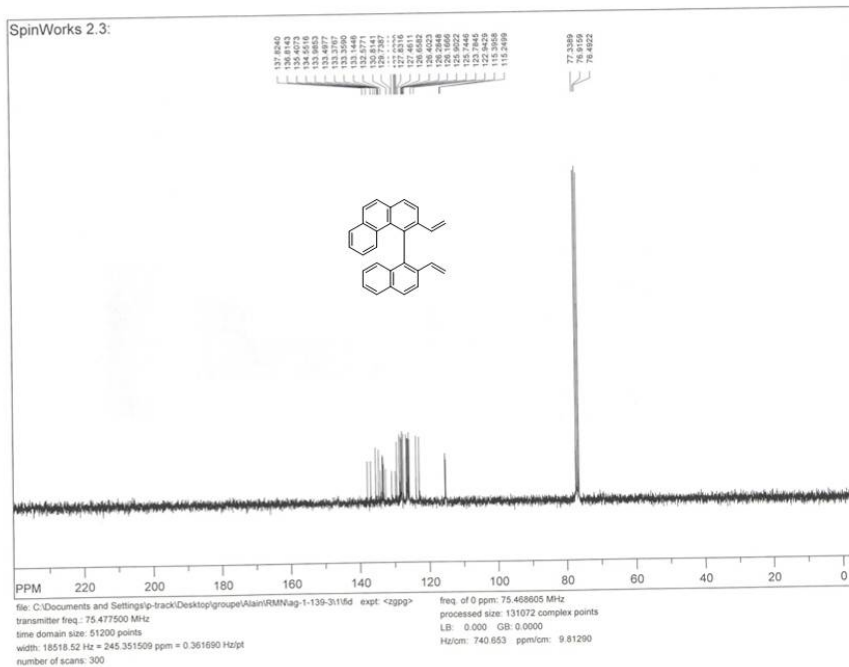
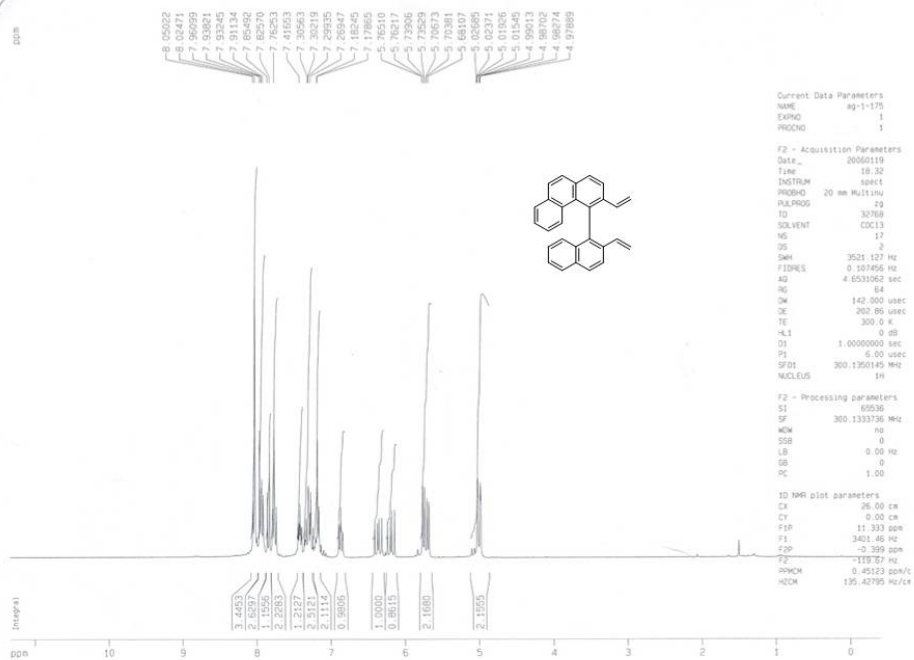


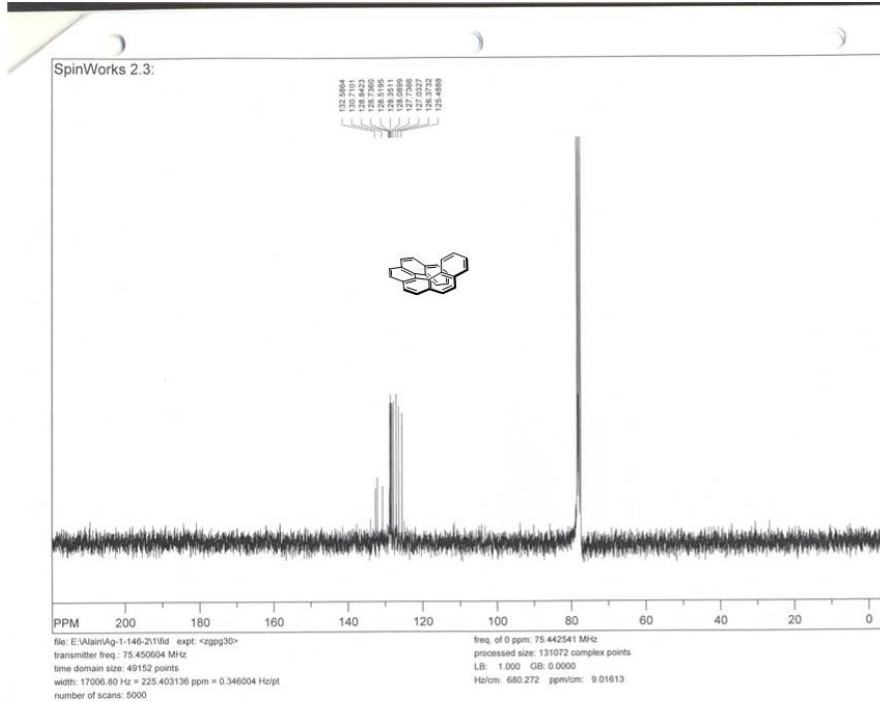
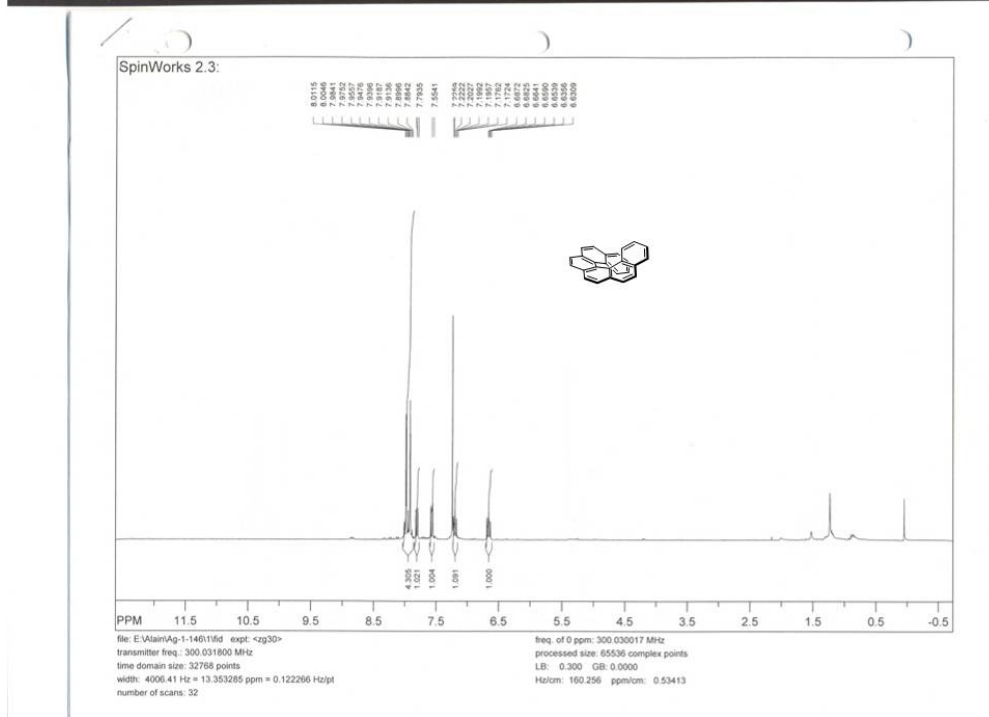


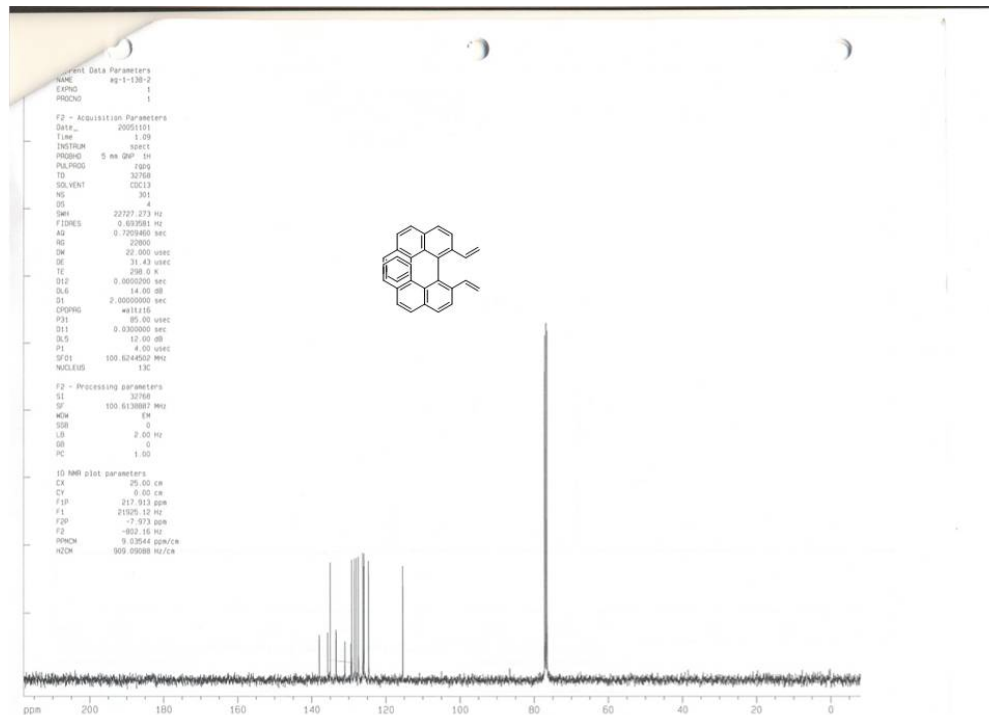
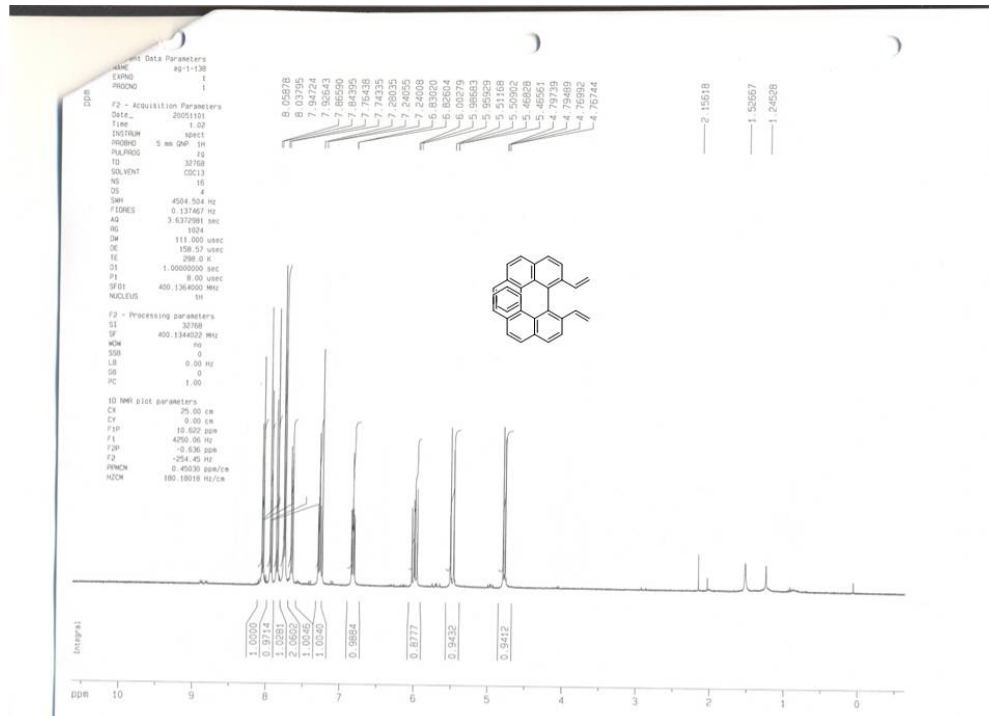


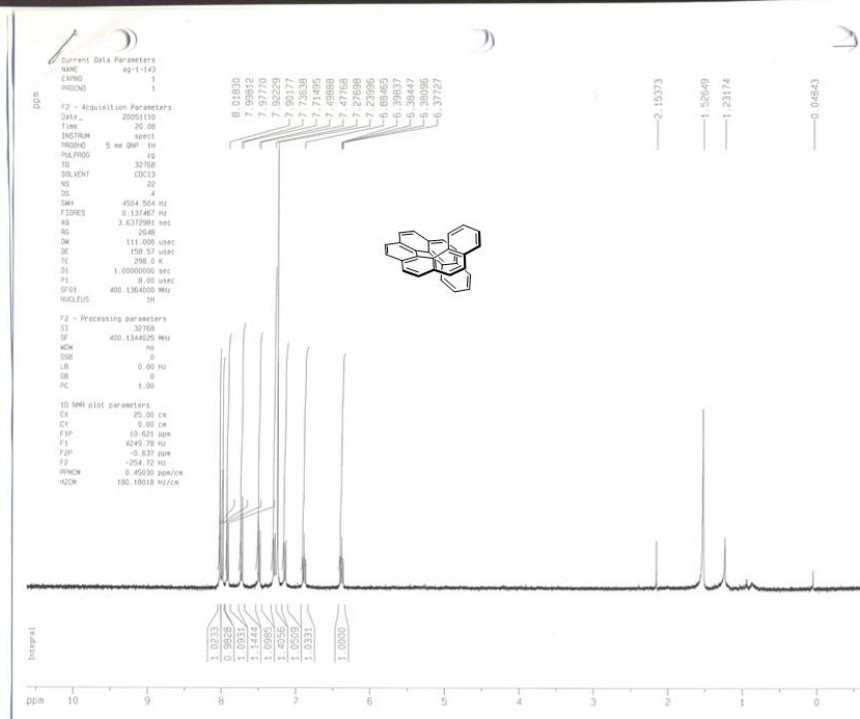
SpinWorks 2.3:



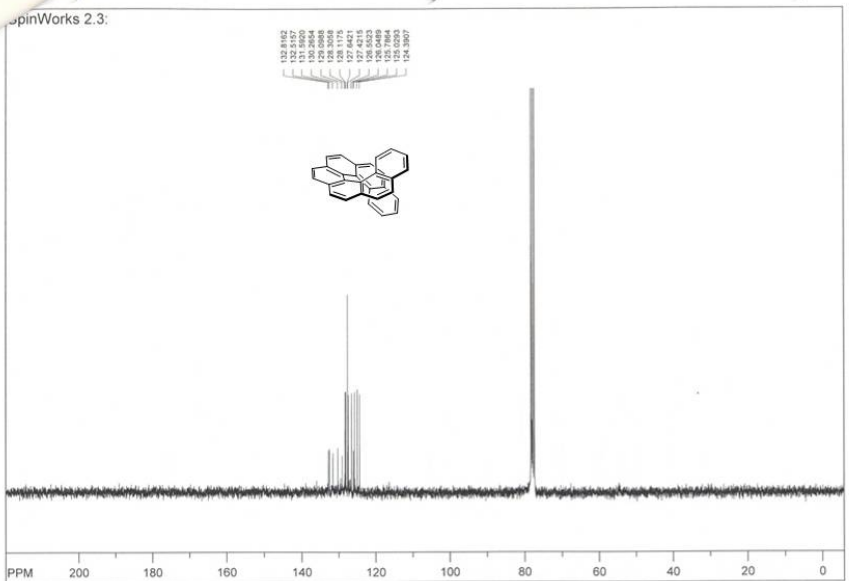








spinWorks 2.3:



file: E:\Main\ag-1-143-2\116d exp1: <zgpg30>
transmitter freq.: 75.450604 MHz
time domain size: 49152 points
width: 17006.80 Hz = 225.403136 ppm = 0.346004 Hz/pt
number of scans: 5000

freq. of 0 ppm: 75.442541 MHz
processed size: 131072 complex points
LB: 1.000 GB: 0.0000
Hz/cm: 680.272 ppm/cm: 9.01613

Chapitre 4: Synthèse asymétrique d'hélicènes via la réaction de métathèse d'oléfine

4.1 Article 2

Alain Grandbois and Shawn K. Collins

Enantioselective Synthesis of [7]Helicene: Dramatic Effects of Olefin Additives and Aromatic Solvents in Asymmetric Olefin Metathesis.

Chem. Eur. J. **2008**, *14*, 9323.

**Enantioselective Synthesis of [7]Helicene: Dramatic Effects
of Olefin Additives and Aromatic Solvents in Asymmetric
Olefin Metathesis.**

Alain Grandbois and Shawn K. Collins

Abstract:

The asymmetric synthesis of [7]helicene was accomplished in good ee (80%) using a kinetic resolution *via* asymmetric olefin metathesis. Three key factors contributed to the success of the kinetic resolution: the use of new Ru-based olefin metathesis catalysts bearing C₁-symmetric *N*-heterocyclic carbene ligands, the use of simple olefins as additives to control the nature of the propagating alkylidene and the use of hexafluorobenzene as a solvent.

A. Grandbois, Dr. S. K. Collins

Department of Chemistry

Université de Montréal

C.P. 6128 Station Downtown,, Montréal, Québec, CANADA H3C 3J7

Fax: 1-(514)-343-7586

Introduction :

Helicenes continue to be topics of intense interest as their helically chiral structures have interesting potential optical, electronic and medicinal properties.⁹⁵ Despite the relatively high level of interest in these structures, the synthetic methods available for their preparation remain relatively underdeveloped.⁹⁶ All new synthetic methods that are developed must construct the strained carbon skeletons that result from the ortho-fused aromatic rings.⁹⁷ Consequently, the asymmetric synthesis of helicenes is also challenging. New methods for the asymmetric preparation of heterohelicenes have appeared, and usually involve the enantioselective formation of a carbon-heteroatom bond.⁹⁸ The synthetic challenge associated with an asymmetric synthesis of carbohelicenes is associated with enantioselectively inducing helicity while forming a carbon-carbon bond. Herein, we report a novel catalytic and enantioselective synthetic

⁹⁵ For some examples of optical or electronic properties of helicenes see: a) T. J. Katz, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1997 – 1999; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1921-1923. b) S. Grimme, L. Harren, A. Sobanski, F. Vögtle, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1491 – 1509. For examples of medicinal properties see: c) S. Honzawa, H. Okubo, S. Anzai, M. Yamaguchi, K. Tsumoto, I. Kumagai, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3213; d) Y. Xu, X. Y. Zhang, H. Sugiyama, T. Umamo, H. Osuga, K. Tanaka, K. J. Am. Chem. Soc. **2004**, *126*, 6566.

⁹⁶ For a recent review of helicene synthesis see: a) A. Urbano, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4116 – 4119; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3986-3989. For other recent examples see: b) M. C. Carreno, S. Garcia-Cerrada, A. Urbano, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4118-4131. c) F. Teply, I. G. Stara, I. Stary, A. Kollarovic, D. Saman, L. Rulisek, P. Fiedler, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9175-9180. d) D. C. Harrowven, I. L. Guy, L. Nanson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 429-432.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2242-2245.; e) F. Dubois, M. Gingras, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5039-5040; f) K. Kamikawa, I. Takemoto, S. Takemoto, H. Matsuzaka, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7406-7408; g) P. Sehnal, Z. Krausova, F. Teply, I. G. Stara, I. Stary, L. Rulisek, D. Saman, I. Cisarova, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2074-2082; h) Y. Zhang, J. L. Petersen, K. K. Wang, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1285-1293; i) M. C. Carreno, A. Enriquez, S. Garcia-Cerrada, M. J. Sanz-Cuesta, A. Urbano, F. Maseras, A. Nonell-Canals, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 603-620; j) A. Rajca, S. Rajca, M. Pink, M. Miyasaka, *Synlett* **2007**, 1799-1822; k) J. Ichikawa, M. Yokota, T. Kudo, S. Umezaki, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4948-4951.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4870-4873.

⁹⁷ C. Schmuck, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2552 - 2556; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2448-2452. b) H. Hopf, *Classics in Hydrocarbon Chemistry*, Wiler-VCH, Weinheim, **2000**, p. 321-330; c) F. Vögtle, *Fascinating Molecules in Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1992**, p. 156-180; d) K. P. Meurer, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1985**, *127*, 1-76; e) R. H. Martin, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 727-738; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 649.

⁹⁸ a) A. Rajca, M. Miyasaka, M. Pink, H. Wang, S. Rajca, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15211-15222. b) K. Nakano, Y. Hidehira, K. Takahashi, T. Hiyama, K. Nozaki, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7298-7300.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7136-7138. c) G. Lamanna, C. Faggi, F. Gasparri, A. Ciogli, C. Villani, P. J. Stephens, F. J. Devlin, S. Menichetti, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5747-5750. For another strategy involving C-C bond formation see: d) J. Míšek, F. Teplý, I. G. Stará, M. Tichý, D. Šaman, I. Čiřářová, P. Vojtíšek, I. Starý, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3232-3235.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3188-3191.

protocol for the formation of [7]helicene using a kinetic resolution via asymmetric ring-closing metathesis (ARCM) that exploits the use of olefin additives.

Enantioenriched carbohelicenes can be obtained via resolution on chiral stationary phases but the development of a practical asymmetric synthesis of enantioenriched all-carbon helicenes remains of interest.⁹⁹ The first attempt to prepare enantioenriched all-carbon helicenes was reported by Martin, Kagan and co-workers more than 30 years ago.^{55a} Unfortunately, enantioinduction via photocyclization using circularly polarized light failed to afford significant levels of enantioexcess. In the past decade, an efficient method to access enantiopure helicenes was developed that employs an asymmetric Diels-Alder reaction of quinones bearing enantioenriched sulfoxides as chiral auxiliaries.¹⁰⁰ In the late 90's, Starý and co-workers reported the first catalytic and asymmetric approach to helicenes consisting of an imaginative [2+2+2] cyclotrimerization of alkynes which yielded tetrahydro-[6]helicenes in moderate levels of ee (42-48 % ee).¹⁰¹ Although the racemic tetrahydrohelicenes prepared in this manner could be subsequently oxidized to the corresponding [6]helicene, elevated temperatures were required and no mention of whether the enantioenriched tetrahydrohelicenes retained their enantiomeric excess was reported. In 2007, Tanaka and co-workers revisited this cyclotrimerization approach and prepared oxygen containing dihydroheterohelicenes and some related helically chiral molecules using a cationic Rh(I)/modified BINAP complex.^{57c}

⁹⁹ For the first asymmetric synthesis of helicenes using circularly polarized light see: a) H. Kagan, A. Moradpour, J. F. Nicoud, G. Balavoine, R. H. Martin, J. P. Cosyn, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 27, 2479-82. For more recent approaches see: b) I. Starý, I. G. Stara, Z. Alexandrova, P. Sehnal, F. Teplý, D. Šaman, L. Rulisek, *Pure App. Chem.* **2006**, 78, 495-499. c) I. G. Stara, Z. Alexandrova, F. Teplý, P. Sehnal, I. Starý, D. Šaman, M. Budesinsky, J. Cvacka, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2547-2550. d) C. M. Carreno, M. Gonzalez-Lopez, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2005**, 5, 611-613.

¹⁰⁰ a) N. D. Willmore, L. Liu, T. J. Katz, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1081-1082.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, 31, 1093-1095. b) M. C. Carreno, S. Garcia-Cerrada, A. Urbano, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4118-4131. c) M. C. Carreno, S. Garcia-Cerrada, A. Urbano, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7929-7930.

¹⁰¹ a) I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovic, F. Teplý, Š. Vyskočil, D. Šaman, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1993-1996. b) F. Teplý, I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovic, D. Šaman, L. Rulíšek, P. Fiedler, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9175-9180. Recently another report of the formation of helical molecules via a [2+2+2] cycloaddition approach has been reported: c) K. Tanaka, A. Kamisawa, T. Suda, K. Noguchi, M. Hirano, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12078-12079.

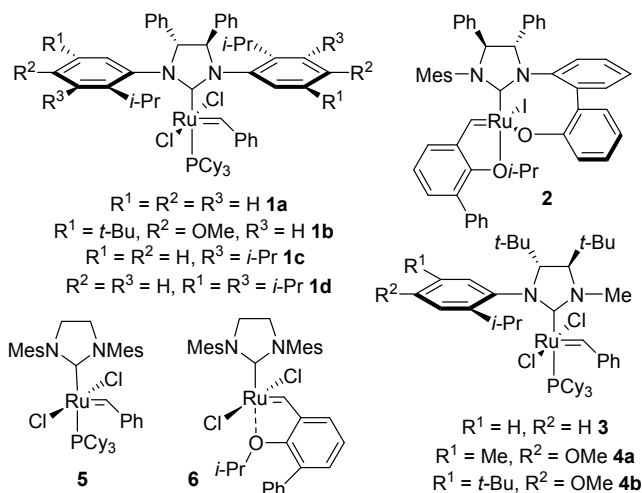
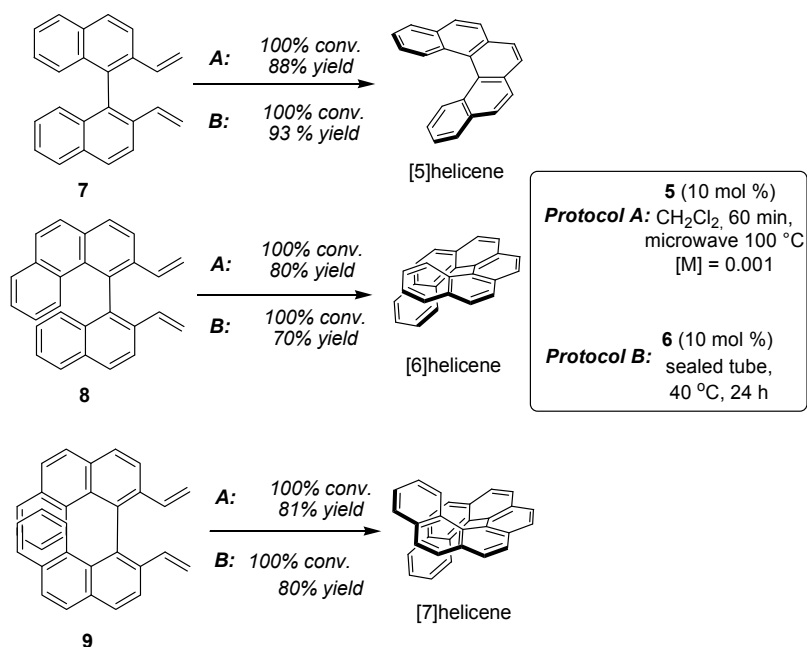


Figure 1. Chiral and achiral Ru-based olefin metathesis catalysts.

Our laboratories have been developing new protocols to access strained molecules via olefin metathesis. In 2006, our group published a new synthetic route to various substituted [5]helicenes as well as [6]- and [7]helicene using ring closing olefin metathesis (Scheme 1).¹⁰² Two separate olefin metathesis protocols were developed using either Grubbs' 2nd generation catalyst **5** in CH₂Cl₂ at 100 °C under microwave irradiation. A second protocol was also developed using the Blechert catalyst **6** at 40 °C in a sealed tube vessel. Under the optimized conditions employing microwave irradiation, [6]helicene could be prepared in excellent conversion (100 %) and isolated yield (80 %). [7]Helicene could also be prepared and similar yields were obtained using either of the optimized synthetic protocols (81 and 80 % isolated yield).

¹⁰² S. K. Collins, A. Grandbois, M. P. Vachon, J. Côté, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2989-2992.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2923-2926.



Scheme 1. Olefin metathesis as a route to [5]-, [6]-, and [7]helicene.

An obvious advantage to using olefin metathesis to form these structures was the possibility of using a mild transition metal complex controlled process to effect an asymmetric synthesis of helicenes. Asymmetric olefin metathesis represents a novel and potentially powerful method for the formation of enantiomerically enriched helicenes as it constructs carbon-carbon bonds under relatively mild reaction conditions.¹⁰³ To date, chiral Ru-based olefin metathesis catalysts **1** have been developed that can afford both enantioenriched cyclic or acyclic products through asymmetric ring-closing desymmetrization and asymmetric cross metathesis.¹⁰⁴ Both catalysts **1** and **2** have been shown to be effective for tandem asymmetric ring opening/cross metathesis processes (AROM/CM).¹⁰⁵ In cases where catalysts **1** and **2** were not

¹⁰³ 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.

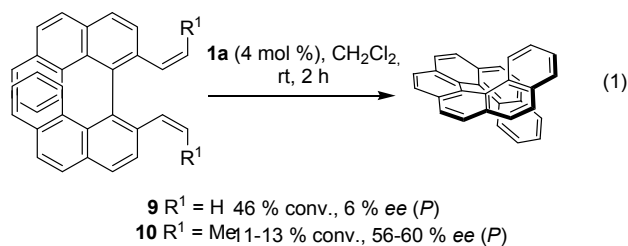
¹⁰⁴ a) T. J. Seiders, D. W. Ward, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225-3228. b) T. W. Funk, J. M. Berlin, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1840-1846. c) J. M. Berlin, S. D. Goldberg, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7753-7757; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7591-7595.

¹⁰⁵ For a review of other Ru-based metathesis catalysts from the Hoveyda group see: a) A. H. Hoveyda, D. G. Gillingham, J. J. Van Veldhuizen, O. Kataoka, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, J. P. A.

highly selective for ARCM, modification of the alkene structure or the use of halide additives can help to increase enantioselection.^{60a,60b,61} Recently, Hoveyda and Giudici reported a novel method of increasing enantioselection in the AROM/CM of cyclopropenes with catalyst **2** that uses enoate or ynoate motifs as directing groups.¹⁰⁶

Results and Discussion

We were concerned that the elevated temperatures associated with the previously developed olefin metathesis protocols could be detrimental to inducing significant levels of enantioexcess. As such, we investigated the rate of ring closing metathesis of **7** and **9** at room temperature using catalyst **5**. We found that **9** would undergo complete ring closure to afford [7]helicene in approximately 4 h. This is in stark contrast to the formation of [5]helicene from **7**, in which only traces of helicene can be observed under identical conditions after two weeks. While the origin of the increased rate of ring closure of **9** vs. **7** are still under study, the fact that the ring closing metathesis reaction of **9** could be conducted at room temperature with catalyst **5** implied that catalysts **1a-d** would likely be potential catalysts for the study of a kinetic resolution to form [7]helicene. Consequently, our initial investigations into a novel catalytic and enantioselective synthesis of [7]helicene began with treating the di-vinyl precursor **9** with catalyst **1a**.

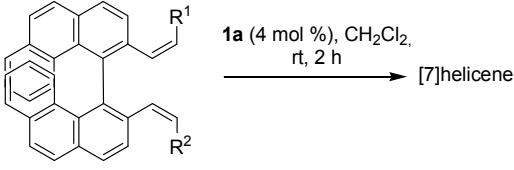




Harrity, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 8-23. For some other recent applications of **2** see: b) A. G. Cortez, C. A. Baxter, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2871-2874. c) D. G. Gillingham, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3934-3938.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3860-3864. d) J. J. Van Veldhuizen, J. E. Campbell, R. E. Giudici, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6877-6882.

¹⁰⁶ R. E. Giudici, A. H. Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3824-3825.

Upon treatment of the di-vinyl precursor **9** with catalyst **1a**, good conversions to [7]helicene were obtained, however only 6 % ee was observed (Equation 1). In an effort to boost the enantioselectivity of the process, we turned to substrate modification. In asymmetric ring closing metathesis reactions, the substitution pattern of the olefins in the substrates often plays a large role in determining the overall enantioselectivity of the process.^{60a,63a} Consequently, we prepared the di-vinyl precursor **10**. A significant increase in enantioselectivity was observed (6 % ee → 56-60 % ee), however, low conversions were obtained (11-13 %). Analysis of the reaction mixture revealed that the olefins of starting material **10** had completely isomerized to the *trans*-configuration. All attempts to coerce this *trans* isomer to undergo ring closure, including excessive heating in a microwave reactor failed.¹⁰⁷

¹⁰⁷ Initially, it was believed that 2-butene, formed during the catalytic cycle, may be responsible for isomerisation. However, reactions performed in ODCB under high vacuum did not result in any change in the isomerisation behaviour of the reaction. Hoveyda and Grubbs have reported on the different behaviour of *cis* and *trans* olefins in asymmetric metathesis, see reference 10a and a) J. J. Van Veldhuizen, D. G. Gillingham, S. B. Garber, O. Kataoka, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502-12508.

Table 1. Kinetic Resolution to Afford [7]Helicene^[a]


di-vinyl ^[a]	R ¹	R ² ^[b]	ee (%), conf. ^[b]	conv (%) ^[c]
9	H	H	6 (<i>P</i>)	46
11	H	Me	22 (<i>P</i>)	15
12	H	Et	30 (<i>P</i>)	4
13	H	Ph	17 (<i>M</i>)	21
14	Ph	Ph	-	NR
15	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	-	NR
16			17 (<i>M</i>)	53

[a] Reaction concentration [M] = 0.012. [b] Enantiomeric excesses determined by chiral HPLC: see Supporting Information for chromatograms. [c] Determined by ¹H NMR spectrum of crude reaction mixture: see Supporting Information. NR = no reaction.

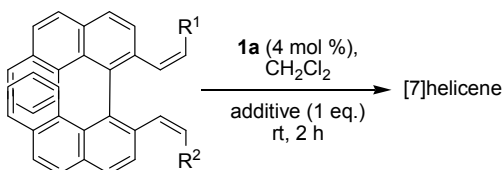
In an effort to boost enantioselection and avoid problematic isomerization, we continued to study the effects of modifying the substrate structure and we prepared a series of substituted di-vinyl precursors (Table 1). The propenyl derivative **11**, butenyl derivative **12** or styrenyl derivative **13** afforded higher ee's (17-30 % ee) than had been previously obtained with **9** (6 % ee). Unfortunately, once again the level of conversion remained problematic and increasing the reaction time had no beneficial effect. We then evaluated symmetric di-vinyl precursors such as **14** and **15**, however, these substrates were not reactive. We also evaluated the precursor **16** containing relay ring closing metathesis sidechains.¹⁰⁸ While the conversions could then be improved, the

¹⁰⁸ For a representative example see : T. R. Hoyer, C. S. Jeffrey, M. A. Tennakoon, J. Wang, H. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210-10211.

stereoselectivity of the process had once again dropped (17-25 % *ee*) below that obtained with substrate **10** (56-60 % *ee*).

Thwarted by our efforts to use substrate modification to improve the selectivities and conversions, we next turned our attention to the use of halide additives. When **1a** is treated with NaI in THF, an exchange of the chloride ligands in **1a** for iodides is observed. The use of NaI in particular as an additive has been well documented; in desymmetrization reactions significant increases (>50 % *ee*) in enantioselectivity have been observed^{60a,60b} When **9** was treated with catalyst **1a** in CH₂Cl₂ with either NaBr or NaI as additive, only minimal increases in enantioselectivity were observed (Table 2). In addition, performing the kinetic resolution of **10** using **1a** in CH₂Cl₂ in the presence of NaI resulted in even lower levels of conversion of to desired helicene and only isomerisation was observed. The reaction of the relay sidechain containing substrate **16** with NaI as an additive also failed to produce significant increases in selectivity and a noticeable drop in conversion was once again observed.

Table 2. Kinetic Resolution to Afford [7]Helicene Using Halide Additives^[a]



di-vinyl	Additive ^[b]	ee (%), conf. ^[b]	conv (%) ^[c]
	None	6 (<i>P</i>)	46
9	NaBr	8 (<i>P</i>)	30
	NaI	14 (<i>P</i>)	48
10	None	56-60 (<i>P</i>)	11-13
	NaBr	61 (<i>P</i>)	<5
	NaI	61 (<i>P</i>)	<5
16	NaI	22 (<i>M</i>)	10 ^[d]

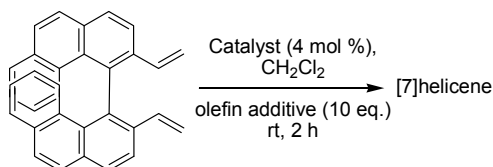
[a] Reaction concentration [M] = 0.012. [b] Enantiomeric excesses determined by chiral HPLC: see Supporting Information for chromatograms. [c] Determined by ¹H NMR spectrum of crude reaction mixture: see Supporting Information. [d] Reaction conducted in THF. NR = no reaction.

We began to suspect that the enantiodetermining step in the catalytic cycle may be the first metathesis sequence which leads to the binding of the substrate to the catalyst. Hence, we believed the nature of the propagating carbene would play an influential role as is the case in asymmetric cross metathesis (ACM) processes, where control over unwanted dimerization pathways is essential.^{60c} In the kinetic resolution of **9**, a Ru-methylidene is the expected propagating species. With substrate **10**, a Ru-ethylidene would be the propagating species and would likely be responsible for the observed isomerization. We envisioned controlling the nature of the propagating carbene in our kinetic resolution to form helicenes through the addition of achiral olefins to the reaction mixture.

Following ring closure, the resulting carbene would react primarily with the terminal olefin of the additive instead of the sterically encumbered di-vinyl substrate **9**. This is in contrast to ACM, where the carbene is eventually incorporated into the product.

Potential olefin additives must not engage in a productive cross metathesis reaction with the substrate. As none of the metathesis reactions described in Tables 1 and 2 ever produced a cross metathesis product between the substrates, such as **9**, and the residual styrene produced from the precatalyst during the first catalytic cycle, styrenes emerged as potential additive candidates. Vinyl cyclohexane was also selected due to its steric similarity to styrene. We also investigated 1-hexene and 4-methylpentene as additives, as they would afford propagating alkylidenes structurally similar to the ethylidene that afforded a good ee with catalyst **1a** and substrate **10** (Equation 1). In addition to testing the catalyst **1a**, we also screened several new chiral Ru-based catalysts (**3**, **4a** and **4b**) developed in our group that have displayed improved reactivity profiles and enantioselectivities in desymmetrization reactions.¹⁰⁹

¹⁰⁹ P.-A. Fournier, J. Savoie, M. Bédard, B. Stenne, A. Grandbois, S. K. Collins, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8690.

Table 3. Additive Effects on Kinetic Resolution.^[a]

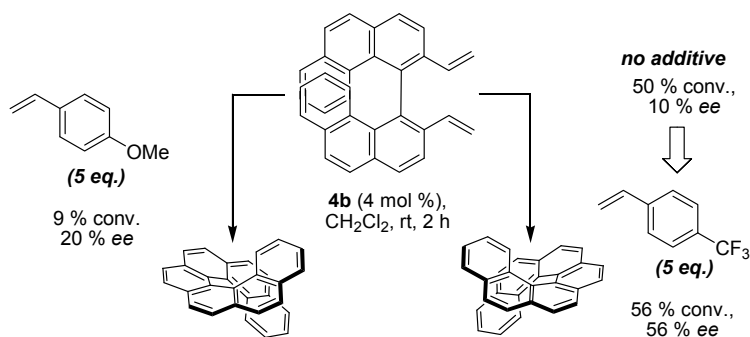
Cat. ^[a]	additive	ee (%), conf. ^[b]	Conv. (%) ^[c]
1a	None	6 (<i>P</i>)	46
	1-hexene	12 (<i>P</i>)	30
3	None	7 (<i>P</i>)	55
	1-hexene	35 (<i>M</i>)	55
4a	None	rac	48
	1-hexene	30 (<i>M</i>)	54
4b	None	10 (<i>M</i>)	50
	1-hexene	48 (<i>M</i>)	40
	vinylcyclohexane	53 (<i>M</i>)	43 ^[d]
	Styrene	55 (<i>M</i>)	25
	2-methylstyrene	26 (<i>M</i>)	45
	3-methylstyrene	55 (<i>M</i>)	12
	1,2-divinylbenzene	-	-
	<i>p</i> -CF ₃ -styrene	56 (<i>M</i>)	56
	<i>p</i> -methoxystyrene	20 (<i>P</i>)	9
	vinyl boronic acid pinacolic ester	-	-
4-methylpentene	44 (<i>M</i>)	54	

[a] Reactions at, [M] = 0.012. [b] Enantiomeric excesses determined by chiral HPLC: see Supporting Information for chromatograms. [c] Determined by ¹H NMR spectrum of crude reaction mixture: see Supporting Information. [d] The starting material **5** was obtained in 51 ee. rac = racemic

When 10 equivalents of 1-hexene was added to substrate **9** in the presence of catalyst **1a**, a small increase in enantioselectivity from 6 % ee to 12 % ee was observed (Table 3). Larger quantities of additive (> 25 eq.) resulted in significantly lower conversions and longer reaction times and lower quantities (<5 eq.) provided little effect on the ee of the process. Using catalyst **3** with substrate **9**, the ee increased from 7 % ee to 35 % ee when using 1-hexene as an additive. Interestingly, the addition of the olefin additive resulted in the *M*-isomer being favored over the *P*-isomer. When 1-hexene was used as an additive in the kinetic resolution using catalyst **4a**, a 30 % ee was obtained where the product had been obtained as a racemic mixture in the absence of additive. The greatest increase in enantioselectivity came from using catalyst **4b**, where the ee increased from 10 % to 48 % when 1-hexene was added to the reaction mixture. Upon identifying catalyst **4b** as the optimal catalyst, we screened other additive types. The use of 4-methylpentene gave similar results as were obtained with 1-hexene. In terms of both ee and conversion, vinylcyclohexane was observed to provide modest ee (53 %) and good conversion (43 %). Using excess styrene as an additive resulted in a 55 % ee but the reaction was sluggish and only 25 % conversion was obtained after 2 hours. More exotic olefin additives, such as a vinyl boronate was ineffective.

We also tested various styrene derivatives as additives to probe subtle steric and electronic effects. As such, 4-methoxystyrene caused a significant inhibition of the reaction as the conversion dropped to 9 % and ee decreased to 20 %. However, replacement of the MeO group with an electron withdrawing CF₃ group restored the high conversions and pushed the ee to 56 %. Interestingly, the switch in the electronic properties caused a switch in the enantiomeric preference: 4-methoxystyrene afforded the *P*-enantiomer while 4-trifluoromethylstyrene preferred the *M*-enantiomer. The influence of the steric properties of the additives on the kinetic resolution was also investigated. The use of *o*-methylstyrene caused the ee to decrease relative to styrene (55 % ee → 26 % ee) while *m*-methylstyrene provided similar ee's and conversions as compared to styrene. We were also intrigued whether a "bidentate" additive could be

applied. Unfortunately, when **9** was treated with catalyst **4b** and allyl methacrylate as an additive, the kinetic resolution afforded low conversions (<5%).¹¹⁰ We also investigated 1,2-divinylbenzene as an additive. Grubbs and co-workers recently reported that x-ray crystal structures obtained for the reaction of 1,2-divinylbenzene with Grubbs' 2nd generation catalyst revealed that one of the vinyl groups was bound in a "side-on" fashion.¹¹¹ Given that a similar mode of binding was proposed by Hoveyda for catalyst **2** with allyl methacrylate, we investigated 1,2-divinylbenzene as an additive. Unfortunately, the use of 1,2-divinylbenzene results in a complete inhibition of the reaction and no RCM is observed, even under forcing conditions.



Scheme 2. Choice of additive provides access to either stereoisomer of [7]helicene.

The olefin additives could play two roles. The first possibility is that the olefin additive acts to enable reversible binding of the substrate to catalyst (Figure 2, A). In the absence of simple olefins in solution, once the catalyst has bound to substrate, the reverse reaction is likely slow. The reverse reaction would require a cross metathesis with another olefin in solution, either from another molecule of the starting material **9** or residual styrene formed from the first catalytic cycle of the precatalyst itself.¹¹²

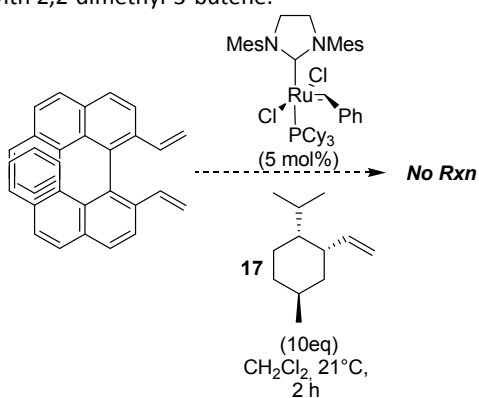
¹¹⁰ After 2h at room temperature, approximately 50 % of the allyl methacrylate added has been dimerized with catalyst **4b**. We believe that the low conversions are due to the fact that cross metathesis of allyl methacrylate is still faster than metathesis with **5**. The slow metathesis with **5** may be due to the "bidentate nature" of allyl methacrylate with Ru-catalysts. However, this is purely speculative at this junction.

¹¹¹ D. R. Anderson, D. D. Hickstein, D. J. O'Leary, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8386-8387.

¹¹² The use of ethylene as an additive completely shut down the reaction.

Therefore, the olefin additive may act to facilitate this reverse reaction and therefore aid in the enantioselection of the catalyst.¹¹³

¹¹³ Reaction of **9** with either **4b** or **5** and a chiral version of vinylcyclohexane, olefin **17**, unfortunately yielded no reaction. This is most likely due to the sterically demanding **17**, as similar results are seen with 2,2-dimethyl-3-butene.



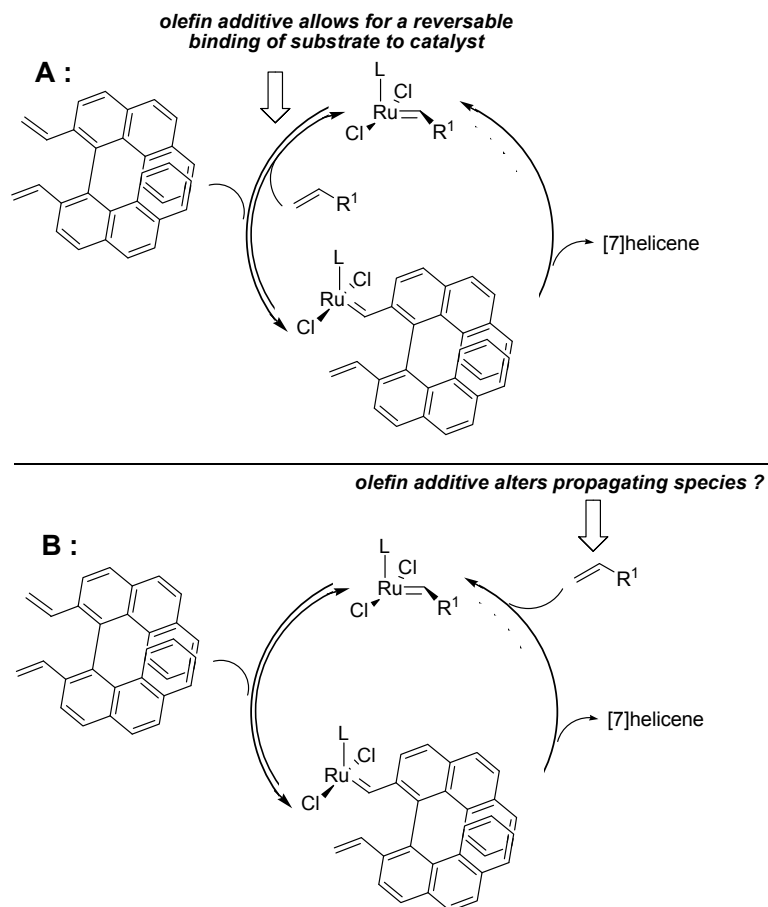
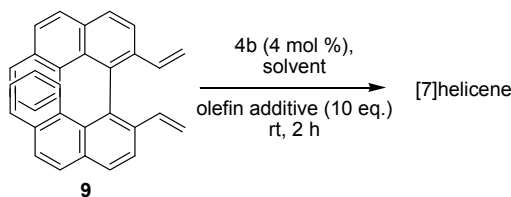


Figure 2. Possible dual role of olefin additives in the kinetic resolution to form [7]helicene.

The second possible role is to alter the propagating carbene species in the catalytic cycle (Figure 2, B). Not only would this likely increase the stability of the propagating species and hence conversions but it is also likely to exert an influence on the ee of the overall process. This is similar to what was observed by Hoveyda and Giudici.⁴ We believe this mechanism is likely due to the results obtained with the electronically different styrene additives. It is obvious that these olefins play a large role in enantioselection as modification of the electronic characteristics of the styrene change the preference for either the *P*- or *M*-isomer. In the enantioselective AROM/CM processes reported by Hoveyda and Giudici enantioselection is believed to be augmented through coordination of the

ynoate or enoate moiety with the Ru catalyst resulting in diastereomeric carbenes. In the AROM/CM process, the ynoate or enoate groups are eventually incorporated in the final product. *The achiral olefins presented herein are used solely as inexpensive additives that are not incorporated into the metathesis products.*

Table 4. Solvent Effects on Kinetic Resolution.^[a]



Substrate. ^[a]	additive	Solvent	ee (%), conf. ^[b]	conv (%) ^[c]
9	vinylcyclohexane	CH ₂ Cl ₂	53 (<i>M</i>)	43
	vinylcyclohexane	PhH	65 (<i>M</i>)	32
	vinylcyclohexane	trifluorotoluene	70 (<i>M</i>)	15
	vinylcyclohexane	C ₆ F ₆	80 (<i>M</i>)	38
	vinylcyclohexane	C ₆ F ₆ /CH ₂ Cl ₂	60 (<i>M</i>)	26
	none	C ₆ F ₆	33 (<i>M</i>)	<5

[a] Reactions at, [M] = 0.012. [b] Enantiomeric excesses determined by chiral HPLC: see Supporting Information for chromatograms. [c] Determined by ¹H NMR spectrum of crude reaction mixture: see Supporting Information. rac = racemic

Following the optimization of the olefin additive, we tried to fine tune the enantioselectivity of the kinetic resolution protocol by examining different solvents. We choose to examine the effects of aromatic solvents based upon two key factors: it has been reported that aromatic solvents can interact with the *N*-aryl groups of the *N*-heterocyclic carbene ligands in Ru-based olefin metathesis catalysts,¹¹⁴ and the large π -surface of **9** could potentially interact with aromatic solvents. Using catalyst **4b** and switching

¹¹⁴ a) B. Wang, C. J. Forsyth, Craig J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5223-5226; b) A. Correa, L. Cavallo, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13352-13353; c) M. A. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543-6554; d) S. Leuthäuser, V. Schmidts, C. M. Thiele, H. Plenio *Chem Eur. J.* **2008**, *Early View*.

from CH₂Cl₂ to benzene as solvent produced a modest increase in ee (53 % ee → 65 % ee), and a further increase was observed using trifluorotoluene (65 % ee in PhH → 70 % ee in PhCF₃). The conversions also begin to decrease due to the lesser solubility of **9**. Using hexafluorobenzene allowed for the highest ee of [7]helicene achieved to date (80% ee, 38 % conv.), which was surprising since **9** appears to be sparingly soluble in C₆F₆. Trying to obtain a homogeneous solution by conducting the reaction in a 1:1 mixture of CH₂Cl₂ and C₆F₆ resulted in a decrease in ee and conversion. Despite the poor solubility, the solvent effect is apparent even in the absence of olefin additive, as the ee obtained was 33 % (compared to 10 % in CH₂Cl₂). These results suggest that the additive and solvent effects work in tandem to afford the observed enantioselectivity. While it is clear that the solvent plays an important role in the preparation of [7]helicene, it is unclear if this is due to interactions with the *N*-aryl group of the catalyst. The *N*-aryl group of catalyst **4b** is highly substituted and in a sterically crowded environment, likely making π interactions with the solvent difficult. Considering the large π-surface of substrate **9**, it is more likely that the solvent is interacting with the substrate.

Conclusion:

In summary, we have reported that the combination of simple achiral olefins can be used as additives and hexafluorobenzene as a solvent to improve asymmetric olefin metathesis reactions and has been applied in a novel protocol for the synthesis of enantioenriched [7]helicene. The kinetic resolution reported herein is noteworthy in that a) it illustrates that control of the propagating alkylidene can be an effective method for improving enantioselection in ARCM processes and can at times be more effective than the use of halide additives that can result in lower catalyst reactivity, b) it represents a rare example of an asymmetric and catalytic preparation of [7]helicene and, c) it is the first reported application of asymmetric olefin metathesis towards helically chiral molecules and d) demonstrates the importance of solvent in olefin metathesis reactions.

This work also highlights the effectiveness of chiral Ru-based olefin metathesis catalysts bearing C₁-symmetric NHC ligands. The mild reaction conditions suggest that this method could be used for the preparation of heterohelicenes for both materials and medicinal applications. Further catalyst development, investigation of the use of chiral olefins and solvent effects in ARCM⁶⁹ and asymmetric preparation of heterohelicenes are currently underway in our laboratories.

Experimental Section

All experimental procedures and characterisation data for all new compounds can be found in the Supporting Information. A general procedure for the kinetic resolution to form [7]helicene using olefin additives is as follows: In a glove box, in a flame dried sealed tube is added 3,3'-divinyl-4,4'-biphenanthryl **5** (10 mg, 0.025 mmol), and vinylcyclohexane (27 mg, 10 eq, 0.25 mmol) and suspended in hexafluorobenzene (1 mL). A stock solution of ruthenium catalyst (**4b**) (1 mL of a 1.0 mg/mL solution in hexafluorobenzene, 0.05 eq, 0.0013 mmol) is then added, the tube is sealed and the reaction mixture is stirred at rt. for 2 hours. The reaction mixture is then filtered through a silica pad (CH₂Cl₂) and the solvent is evaporated under vacuum. Conversions are measured directly by ¹H NMR and enantiomeric excess are measured by chiral HPLC (ChiralCel OD (0.46cm x 25cm), 90% Hexanes, 10% *i*-PrOH, 1 mL/min, 23°C, 10 min runtime, retention time = 5.34 min (*M*) and 6.57 min (*P*). The [7]helicene and residual **5** can also be purified on a preparative scale by HPLC using a Chiralcel OD preparative column.

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.

4.2 Informations supplémentaires de l'article 2.

Enantioselective Synthesis of [7]Helicene: Simple Olefins as Additives in Asymmetric Olefin Metathesis.

Alain Grandbois 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.^[115] 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 racemic [7]helicene has been described.^[116] The synthesis of catalysts **3**,^[117] **4a** and **4b** were prepared as previously reported.^[118] Olefin additive **15**^[119] and 1,2-divinylbenzene^[120]

^[115] Shriver, D. F.; Drezdon M. A. in *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; Wiley-VCH: New York, 1986.

^[116] Collins, S. K.; Grandbois, A.; Vachon, M. P.; Côté, J. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2989.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2923.

^[117] Fournier, P.-A.; Collins, S. K. *Organometallics* **2007**, *26*, 2945.

^[118] Fournier, P.-A.; Savoie, J.; Bédard, M.; Stenne, B.; Grandbois, A.; Collins, S. K. *Chem. Eur. J. Submitted for publication*

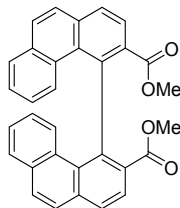
^[119] Boisvert, L.; Beaumier, F.; Spino, C. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 1290.

^[120] Mitchell, R. H.; Ghose, B.N.; Williams, M.E. *Can. J. Chem.*, **1977**, *55*, 210.

were prepared as previously reported. All other olefin additives are commercially available. Technical solvents were obtained from VWR International Co. Anhydrous solvents (CH_2Cl_2 , Et_2O , THF, Toluene, DMF 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^[121] 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 KMnO_4 stains. All mixed solvent eluents are reported as v/v solutions. Concentration refers to removal of volatiles at low pressure on a rotary evaporator. Enantiomeric excesses were determined by chiral HPLC (Chiralcel OD) and were compared to racemic samples. 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, AMX 300 and AMX 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 ^{13}C 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

[¹²¹] Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

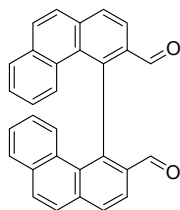
the Département de Chimie, Université de Montréal from an Agilent LC-MSD TOF system using ESI mode of ionization.



3,3'-dimethyl-4,4'-biphenanthryl-3,3'-dicarboxylate (S1) : In a flame dried 250 mL round bottom flask is added anhydrous dimethylsulfoxide (24.5 mL), methanol (9.1 mL) and freshly distilled *N*-ethyl- *N*-diisopropylamine (3.5 mL). The solvent mixture is degassed by 3 freeze thaw cycles. In a high pressure reaction vessel is added 3,3'-bistrifluoromethanesulfonate-4,4'-biphenanthryl¹²² (3.00 g, 1.0 eq, 4.61 mmol), palladium acetate (207 mg, 0.2 eq, 0.92 mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane and the previously degassed solvent mixture. The reaction vessel is sealed and purged three times with carbon monoxide. The reaction vessel is then pressurized with carbon monoxide (130 psi) and heated in an oil bath at 120°C for 72h. The reaction vessel is then cooled to rt and water (75 mL) is added to the reaction mixture. The reaction mixture is then extracted 3 times with ether (75 mL). The organic phases are then combined, dried over sodium sulphate and concentrated under vacuum. Ether (75 mL) is then added to the resulting yellow solid and heated to reflux for 2h. The suspension is then cooled to rt, filtered and the filter cake is washed with cold ether. The resulting solid is pure enough to proceed to the next step. For an analytical sample for characterisation, the product can be purified by silica gel column chromatography (Hexanes: Ethyl Acetate 3:1) to afford pure 3,3'-dimethyl-4,4'-biphenanthryl-3,3'-dicarboxylate (1,5 g, 70%) as an off-white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (dd, *J* = 7.8,

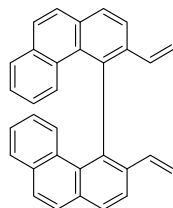
[¹²²] Hayashi, T.H.; Uozumi, I.Y.; Matsumoto, Y.; Ozawa, F. *Synthesis* **1994**, 526.

1.4 Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.33 (ddd, $J = 7.8, 7.0, 1.0$ Hz, 2H), 6.87 (ddd, $J = 8.6, 7.0, 1.5$ Hz, 2H), 3.17 (s, 6H): ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 139.7, 134.7, 132.9, 130.2 (2c's), 129.3, 129.1, 128.4, 128.1, 126.7, 126.5, 126.2, 125.8, 125.6, 52.2; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 493.14103, found 493.14230.

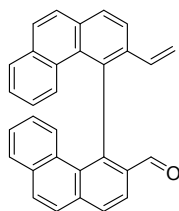


3,3'-dicarboxaldehyde-4,4'-biphenanthryl (S2): In a flame dried 100mL round bottom flask is added 3,3'-dimethyl-4,4'-biphenanthryl-3,3'-dicarboxylate (**XX**) (600 mg, 1.0 eq, 1.28 mmol). Anhydrous tetrahydrofuran (20 mL) is added and the mixture is stirred until dissolution of the substrate. The solution is cooled to 0°C . Lithium aluminium hydride (125 mg, 2.5 eq, 3.19 mmol) is added to the diester solution in small portions. The grey suspension is warmed at rt and stirred overnight. 1N HCl (50 mL) is slowly added and the reaction mixture is stirred until total dissolution of the aluminium salts. Dichloromethane (50 mL) is added to the yellow suspension. The phases are separated and the aqueous phase is extracted two times with dichloromethane. The organic phases are combined, dried over sodium sulphate and concentrated under vacuum. Pyridinium chlorochromate (PCC) (700 mg, 2.5 eq, 3.2 mmol) and anhydrous dichloromethane (12 mL) are added to the resulting solid. The solution is stirred at rt for 3h. The solution is then filtered through celite and washed with dichloromethane. The filtrate is then concentrated under vacuum and the resulting solid is purified by silica gel column chromatography (3:1 Hexanes:Ethyl Acetate) to obtain pure 3,3'-dicarboxaldehyde-4,4'-biphenanthryl as a light yellow solid (500 mg, 95%) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.21 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 8.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 8.23 (dd, $J = 8.3, 0.7$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.89 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.7, 0.4$ Hz, 2H),

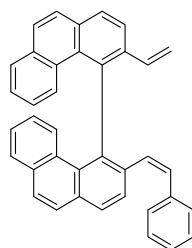
7.41 (ddd, $J = 7.9, 7.0, 1.0$ Hz, 2H), 6.98 (ddd, $J = 8.7, 7.1, 1.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 191.1, 141.9, 137.2, 134.3, 133.3, 132.1, 130.7, 130.5, 130.4, 129.7, 127.5, 127.3, 127.2, 126.9, 125.2; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Ag}$ $[\text{M}+\text{Ag}]^+$, 517, 03522, found 517.03520.



3,3'-Divinyl-4,4'-biphenanthryl (5): A flame dried round bottom flask is charged with 3,3'-dicarboxaldehyde-4,4'-biphenanthryl **S2** (200 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.). Anhydrous tetrahydrofuran (20 mL) is added and the mixture is stirred until dissolution of the substrate. The solution is cooled down to -78 °C. A second flame dried round bottom flask is charged methyltriphenylphosphonium bromide (700 mg, 1.96 mmol, 4.0 eq.). Anhydrous tetrahydrofuran (20 mL) is added and the suspension is cooled down to -78 °C. *n*-Butyllithium (3.8 eq, 1.86 mmol, 0.75 mL of a 2.5M solution in hexanes) is added to the suspension of the phosphonium salt. The orange solution is warmed to rt for 10 min. and then cooled back to -78 °C. The orange solution of phosphorus ylide is slowly transferred via canula to the solution of **S2**. The reaction mixture is warmed to rt and stirred for 1 hour. Silica gel is directly added to the reaction mixture and the solvent is evaporated under vacuum. The product is dry packed and purified by silica gel column chromatography (15:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford pure 3,3'-divinyl-4,4'-biphenanthryl (190 mg, 94 %) as an off-white solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.75 (app d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.65 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.82 (ddd, $J = 9.4, 7.4, 1.5$ Hz, 2H), 5.99 (dd, $J = 18.0, 9.0$ Hz, 2H), 5.48 (d, $J = 18.0$ Hz, 2H), 4.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 137.9, 135.7, 135.0, 133.5, 133.4, 131.0, 129.5, 129.2, 128.5, 128.0, 127.4, 126.2, 125.9, 125.8, 124.7, 115.4; HRMS (ESI $^+$) m/z calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{Ag}$ $[\text{M}+\text{Ag}]^+$, 513.0773, found 513.07669.

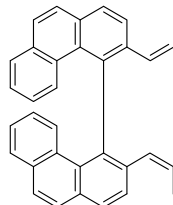


3-Carboxaldehyde-3'-vinyl-4,4'-biphenanthryl (S2): To a flame dried round bottom flask was added 3,3'-dicarboxaldehyde-4,4'-biphenanthryl **S2** (120 mg, 1.0 eq, 0.29 mmol). Anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) is added and the mixture is stirred until dissolution of the substrate and the solution is cooled down to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. To a second flame dried round bottom flask was added methyltriphenylphosphonium bromide (0.22 mmol, 0.75 eq, 79 mg). Anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) was added and the suspension was cooled down to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. *n*-Butyllithium (0.21 mmol, 0.7 eq, 0.1 mL of a 2.5M solution in hexanes) was added to the suspension of the phosphonium salt. The orange solution was warmed to rt for 10 min. and then cooled back to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The orange solution of phosphorus ylide was slowly transferred via canula to the solution of 3,3'-dicarboxaldehyde-4,4'-biphenanthryl. The reaction mixture was warmed to rt and stirred for 1 hour. Silica gel is directly added to the reaction mixture and the solvent is evaporated under vacuum. The product is dry packed and purified by silica gel column chromatography (4:1 Hexanes:Ethyl Acetate) to afford pure 3-carboxaldehyde-3'-vinyl-4,4'-biphenanthryl (40 mg, 34 %) as an off-white solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.19 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.97-7.79 (m, 8H), 7.52 (dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz, 1H), 7.39 (ddd, $J = 7.8, 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J = 7.9, 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.96 (ddd, $J = 8.8, 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 8.9, 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 5.94 (dd, $J = 17.3, 11.0$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 17.3, 0.9$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J = 11.0, 1.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 192.3, 145.7, 137.5, 136.8, 135.0, 134.6, 134.2, 133.7, 133.5, 132.9, 131.5, 131.4, 130.5, 130.4, 130.3, 130.0, 129.7, 129.2 (2 c's), 128.9, 127.6 (2 c's), 127.1, 127.0, 126.9, 126.4 (3 c's), 125.2, 124.8, 116.9; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{20}\text{OAg}$ $[\text{M}+\text{Ag}]^+$, 515.05664, found 515.05596.



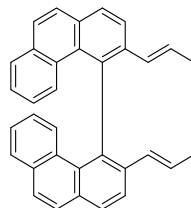
(Z)-3-styryl-3'-vinyl-4,4'-biphenanthryl (9): In a flame dried round bottom flask, is added 3-carboxaldehyde-3'-vinyl-4,4'-biphenanthryl **S3** (30 mg, 1.0 eq, 0.073 mmol). Anhydrous THF (5 mL) is added and the mixture is stirred until dissolution of the substrate. The solution is cooled down to -78 °C. In a second flame dried round bottom flask, is added benzyltriphenylphosphonium chloride (0.11 mmol, 1.5 eq, 43 mg). Anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) is added and the suspension is cooled down to -78 °C. *n*-Butyllithium (0.10 mmol, 1.4 eq, 0.04 mL of a 2.5M solution in hexanes) is added to the suspension of the phosphonium salt. The dark orange solution is warmed to rt for 10 min. and then cooled back to -78 °C. The solution of phosphorus ylide is slowly transferred via canula to the solution of 3-carboxaldehyde-3'-vinyl-4,4'-biphenanthryl. The reaction mixture is warmed to rt and stirred for 16 hours. Silica gel is added to the reaction mixture and the solvent is evaporated under vacuum. The resulting solid is dry packed and purified by silica gel column chromatography (15:1 Hexanes:Ethyl Acetate) to afford (Z)-3-styryl-3'-vinyl-4,4'-biphenanthryl (26 mg, 75 %) as an off-white solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.13-7.70 (m, 11H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.12-7.02 (m, 3H), 6.96-6.83 (m, 4H), 6.18 (dd, *J* = 17.4, 11.0 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 17.2, 1.1 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.85 (dd, *J* = 11.0, 1.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.9, 138.1, 136.2, 135.4, 134.7, 134.6, 133.2, 133.1, 133.0, 130.6, 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 129.0, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 127.9, 127.7, 127.6, 127.3, 127.2, 127.1, 126.5, 126.2, 126.0, 125.8, 125.7, 125.6 (2c),

124.5, 115.6, 77.4; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{38}H_{27}$ $[M+H]^+$, 483.20883, found 483.2107.

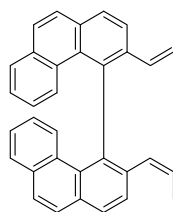


3,3'-bis(propen-1-yl)-4,4'-biphenanthryl (6): In a flame dried round bottom flask is added 3,3'-biscarboxaldehyde-4,4'-biphenanthryl **S2** (30 mg, 1.0 eq, 0.073 mmol). Anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) is added and the mixture is stirred until dissolution of **S2**. The solution is cooled down to -78°C . In a second flame dried round bottom flask is added ethyltriphenylphosphonium bromide (55 mg, 2.0 eq., 0.15 mmol). Anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) is added and the suspension is cooled down to -78°C . *n*-Butyllithium (0.14 mmol, 1.4 eq, 0.06 mL of a 2.3M solution in hexanes) is added to the suspension of the phosphonium salt. The orange solution is warmed to rt. for 10 min. and cooled back to -78°C . The solution of phosphorus ylide is slowly transferred via canula to the solution of 3,3'-biscarboxaldehyde-4,4'-biphenanthryl. The reaction mixture is warmed to rt. and stirred for 16 hours. Silica gel is directly added to the reaction mixture and the solvent is evaporated under vacuum. The product is dry packed and purified by silica gel column chromatography (30:1 Hexanes:Ethyl Acetate) to afford a mixture of *Z*:*E* isomers of 3,3'-bis(propen-1-yl)-4,4'-biphenanthryl (15 mg, 49 %) as an off-white solid.: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07-7.98 (m, 1.0H), 7.92-7.67 (m, 4.2H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.8H), 7.36-7.26 (m, 1.4H), 6.89 (ddd, $J = 8.6, 7.0, 1.5$ Hz, 0.8H), 6.91-6.83 (m, 0.1H), 6.04-5.96 (m, 0.1H), 5.78-5.72 (m, 0.1H), 5.59 (dd, $J = 11.5, 1.7$ Hz, 0.7H), 5.19-5.10 (m, 0.7H), 1.43 (dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 3.0H) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 139.9, 139.6, 138.0, 136.5, 135.6, 134.0, 133.8, 133.6, 133.5, 133.1 (2 c's), 132.9,

131.5, 129.9, 129.8, 129.7 (2 c's), 129.3, 129.1, 128.9, 128.7 (2 c's), 128.6, 128.5, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 126.6, 126.2, 126.0 (2 c's), 125.9, 125.8, 125.3, 18.9, 18.8, 14.0 (2 c's); HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{38}H_{27}Ag$ $[M+Ag]^+$, 541.10800, found 541.10777.

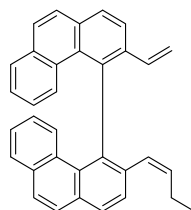


3,3'-di-((*E*)-prop-1-enyl)-4,4'-biphenanthryl (S4) :In a flame dried sealed tube is added 3,3'-bis(propen-1-yl)-4,4'-biphenanthryl (10 mg, 1.0 eq, 0.023 mmol), Grubbs' second generation catalyst (1 mg, 0.05 eq, 0.001 mmol) and dichloromethane (3 mL). The reaction mixture is stirred at rt. for 2h. Silica gel is added to the reaction mixture and the solvent is evaporated under vacuum. The resulting solid is dry packed and purified by silica gel chromatography (30:1 Hexanes: Ethyl acetate) to afford (*E*)-3,3'-bis(propen-1-yl)-4,4'-biphenanthryl (7 mg, 70 %) as an off-white solid. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.75-7.70 (m, 4H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (ddd, J = 9.3, 7.9, 1.0 Hz, 2H), 6.80 (ddd, J = 8.8, 7.1, 1.5 Hz, 2H), 5.99 (dq, J = 15.6, 6.6 Hz, 2H), 5.70 (dq, J = 15.6, 1.6 Hz), 1.41 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 137.6, 136.5, 133.8, 133.1, 131.5, 129.9, 129.7, 129.3, 128.7, 127.8, 127.7, 127.6, 126.6, 126.0, 125.9, 125.3, 18.9; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{34}H_{26} Ag$ $[M+Ag]^+$, 541.10800, found 541.10728



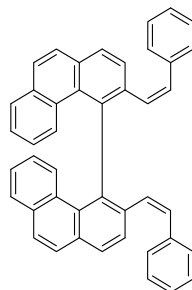
3-(prop-1-enyl)-3'-vinyl-4,4'-biphenanthryl (7): In a flame dried round bottom flask, is added 3-carboxaldehyde-3'-vinyl-4,4'-biphenanthryl **S3** (70 mg, 1.0 eq, 0.17 mmol). Anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) is added and the mixture is stirred until dissolution of the substrate. The solution is cooled down to -78°C . In a second flame dried round bottom flask is added ethyltriphenylphosphonium bromide (95 mg, 1.5 eq., 0.26 mmol). Anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) is added and the suspension is cooled down to -78°C . *n*-Butyllithium (0.10 mmol, 1.4 eq, 0.04 mL of a 2.5M solution in hexanes) is added to the suspension of the phosphonium salt. The orange solution is warmed to rt for 10 min. and cooled back to -78°C . The solution of the phosphorus ylide is slowly transferred via canula to the solution of 3-carboxaldehyde-3'-vinyl-4,4'-biphenanthryl. The reaction mixture is warmed to rt and stirred for 16 hours. Silica gel is added to the reaction mixture and the solvent is evaporated under vacuum. The resulting solid is dry packed and purified by silica gel column chromatography (15:1 Hexanes:Ethyl Acetate) to afford a mixture of isomers of 3-(prop-1-enyl)-3'-vinyl-4,4'-biphenanthryl (33 mg, 47 %) as an off-white solid. (*Note: all peaks appearing on the spectrum are listed below.*) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.13-7.57 (m, 12.2H), 7.38-7.22 (m, 2.4H), 6.95-6.78 (m, 2H), 6.15-5.92 (m, 1.3H), 5.68 (dd, $J = 15.6, 1.6$ Hz, 0.4H), 5.59-5.40 (m, 1.6H), 5.13 (qd, $J = 11.5, 7.0$ Hz, 0.7H), 4.81 (dd, $J = 11.0, 1.2$ Hz, 0.3H), 4.79 (dd, $J = 11.0, 1.2$ Hz, 0.7H), 1.41 (dd, $J = 6.6, 1.6$ Hz, 1.1H), 1.35 (dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 2H) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 139.2, 139.0, 138.7, 137.3, 136.5, 136.4, 136.1, 135.6, 135.5, 135.4, 133.8 (2 c's), 133.7 (2 c's), 133.6, 133.1, 132.9, 131.5, 131.4, 131.3, 129.9 (2 c's), 129.8, 129.7, 129.5, 129.4, 129.2, 128.8, 128.7, 128.6, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8 (2 c's), 127.7, 126.7, 126.6, 126.4, 126.3,

126.2 (2 c's), 126.1, 126.0, 125.9, 125.4, 125.0, 124.9, 115.6, 115.5, 18.9, 14.0 HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{33}H_{24}Ag$ $[M+Ag]^+$, 527.09235, found 527.09216.



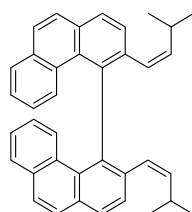
(Z)-3-(but-1-enyl)-3'-vinyl-4,4'-biphenanthryl (8): In a flame dried round bottom flask is added 3-carboxaldehyde-3'-vinyl-4,4'-biphenanthryl **S3** (30 mg, 1.0 eq, 0.073 mmol). Anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) is added and the mixture is stirred until dissolution of the substrate. The solution is cooled down to $-78^{\circ}C$. In a second flame dried round bottom flask, is added *n*-propyltriphenylphosphonium bromide (43 mg, 1.5 eq., 0.11 mmol). Anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) is added and the suspension is cooled down to $-78^{\circ}C$. *n*-Butyllithium (0.10 mmol, 1.4 eq, 0.04 mL of a 2.5M solution in hexanes) is added to the suspension of the phosphonium salt. The orange solution is warmed to rt for 10 min. and cooled back to $-78^{\circ}C$. The solution of the phosphorus ylide is slowly transferred via canula to the solution of 3-carboxaldehyde-3'-vinyl-4,4'-biphenanthryl. The reaction mixture is warmed to rt and stirred for 16 hours. Silica gel is added to the reaction mixture and the solvent is evaporated under vacuum. The resulting solid is dry packed and purified by silica gel column chromatography (15:1 Hexanes:Ethyl Acetate) to afford pure (Z)-3-(but-1-enyl)-3'-vinyl-4,4'-biphenanthryl (15 mg, 50 %) as an off-white solid. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.14-7.66 (m, 13.5H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.5H), 7.41-7.21 (m, 2.6H), 6.97-6.75 (m, 2.3H), 6.07 (dd, $J = 17.4$, 11.0 Hz, 1.0H), 5.92 (td, $J = 15.7$, 6.5, 6.5 Hz, 0.7H), 5.70-5.35 (m, 2H), 4.99 (td, $J = 11.4$, 7.4, 7.4 Hz, 0.3H), 4.80 (dd, $J = 11.0$, 1.2 Hz, 0.7H), 4.79 (dd, $J = 11.0$, 1.2 Hz, 0.3H), 2.07-1.84 (m, 0.4H), 1.83-1.58 (m, 2.1H), 0.55 (t, $J = 7.4$, 7.4 Hz, 2.0H), 0.51 (t, $J = 7.5$, 7.5 Hz, 1.0H) ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 139.1, 139.0, 138.7, 137.4, 136.7, 136.6, 136.0,

135.6, 135.4, 135.3, 134.8, 134.1, 133.8, 133.7 (2 c's), 133.0 (2 c's), 131.5, 131.4, 131.3, 130.0 (2 c's), 129.8, 129.4, 129.3, 129.2, 128.8, 128.7, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0 (2 c's), 127.9, 127.8, 127.7 (2 c's), 127.6, 127.5, 126.6 (2 c's), 126.5 (2 c's), 126.4, 126.3 (2 c's), 126.2 (2 c's), 126.1 (3 c's), 126.0, 125.6, 124.9 (2 c's), 115.5 (2 c's), 26.1, 21.8, 14.2, 13.4. HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{34}H_{26}Ag$ $[M+Ag]^+$, 541.1080, found 541.1095.



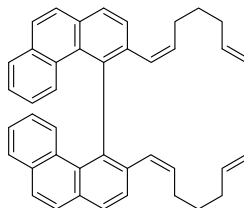
(3,3'-di-((Z)styryl)-4,4'-biphenanthryl (10): In a flame dried round bottom flask is added 3,3'-biscarboxaldehyde-4,4'-biphenanthryl **S 2** (30 mg, 1.0 eq, 0.073 mmol). Anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) is added and the mixture is stirred until dissolution of the substrate. The solution is cooled down to -78°C . In a second flame dried round bottom flask, is added benzyltriphenylphosphonium chloride (35 mg, 3.0 eq., 0.22mmol). Anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) is added and the suspension is cooled down to -78°C . *n*-Butyllithium (0.18 mmol, 2.5 eq, 0.08 mL of a 2.3M solution in hexanes) is added to the suspension of the phosphonium salt. The orange solution is warmed to rt. for 10 min. and cooled back to -78°C . The solution of phosphorus ylide is slowly transferred via canula to the solution of 3,3'-biscarboxaldehyde-4,4'-biphenanthryl. The reaction mixture is warmed to rt. and stirred for 16 hour. Silica gel is directly added to the reaction mixture and the solvent is evaporated under vacuum. The product is dry packed and purified by silica gel column chromatography (30:1 Hexanes:Ethyl Acetate) to afford pure 3,3'-di-((Z)styryl)-4,4'-biphenanthryl (30 mg, 73%) as an off-white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.83-7.73 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.11-7.00 (m, 1H), 6.97 (ddd, $J = 8.5, 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H) ^{13}C NMR

(100 MHz, CDCl₃) δ 140.2, 136.9, 135.5, 133.7, 133.4, 131.3, 130.6, 130.1, 129.8, 129.7, 129.2, 128.9, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.2, 126.6, 126.4, 126.3; HRMS (ESI) m/z calculated for C₄₄H₃₀Ag [M+Ag]⁺, 665.1391, found 665.1393.



3,3'-di(3-methylbut-1-enyl)-4,4'-biphenanthryl (11): In a flame dried round bottom flask is added 3,3'-biscarboxaldehyde-4,4'-biphenanthryl **S2** (30 mg, 1.0 eq, 0.073 mmol). Anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) is added and the mixture is stirred until dissolution of the substrate. The solution is cooled down to -78°C. In a second flame dried round bottom flask, is added isobutyltriphenylphosphonium bromide (0.22mmol, 3.0 eq, 88 mg). Anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) is added and the suspension is cooled down to -78°C. *n*-Butyllithium (0.18 mmol, 2.5 eq, 0.08 mL of a 2.3M solution in hexanes) is added to the suspension of the phosphonium salt. The orange solution is warmed to rt. for 10 min. and cooled back to -78°C. The solution of phosphorus ylide is slowly transferred via canula to the solution of 3,3'-biscarboxaldehyde-4,4'-biphenanthryl. The reaction mixture is warmed to rt. and stirred for 16 hours. Silica gel is directly added to the reaction mixture and the solvent is evaporated under vacuum. The product is dry packed and purified by silica gel column chromatography (20:1 Hexanes:Ethyl Acetate) to afford a mixture of isomers of 3,3'-di(3-methylbut-1-enyl)-4,4'-biphenanthryl (11 mg, 30%) as an off-white solid. (*Note: all peaks appearing on the spectrum are listed below.*) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.01-7.71 (m, 14.3H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 6.7 Hz, 2.2H), 6.89-6.82 (m, 2.5H), 5.75 (d, J = 6.5 Hz, 0.3H), 5.70 (dd, J = 6.5, 1.0 Hz, 0.8H), 5.64 (d, J = 6.6 Hz, 0.8H), 5.47 (d, J = 15.9 Hz, 1.6H), 5.34 (dd, J = 11.5, 4.5 Hz, 0.9H), 4.76 (t, J = 11 Hz, 1H), 2.46-2.35 (m, 1.1H), 1.90-1.76 (m, 1.9H), 0.83 (dd, J = 13.3,

6.6, 2.9H), 0.55 (d, $J = 6.7$ Hz, 4.1H), 0.45 (d, $J = 6.7$ Hz, 3.9H), 0.23 (d, $J = 6.5$ Hz, 1.1H), 0.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 1.1H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 139.5 (2 c), 139.4, 139.2 (2 c), 139.1, 138.0, 137.4, 136.3, 136.1, 135.5, 135.3, 133.4, 133.2, 132.6, 132.5 (2 c), 131.3, 131.2 (2 c), 131.1, 130.0, 129.8, 129.7, 129.5, 129.2, 128.6 (2 c), 128.3, 128.2, 128.0, 127.4 (2 c), 127.2, 126.4, 126.3 (2 c), 126.2, 126.0, 125.9 (2 c), 125.7, 125.6, 125.5, 125.4, 125.3, 31.0, 30.9, 27.2, 23.3, 23.2, 22.4 (2 c), 22.0, 21.8, 21.7, 21.6; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{Ag}$ $[\text{M}+\text{Ag}]^+$, 597.17060, found 597.17013



3,3'-(5-hexenyl)-4,4'-biphenanthryl (12): In a flame dried round bottom flask is added 3,3'-biscarboxaldehyde-4,4'-biphenanthryl **S2** (100 mg, 1.0 eq, 0.24 mmol). Anhydrous tetrahydrofuran (10 mL) is added and the mixture is stirred until dissolution of the substrate. The solution is cooled down to -78°C . In a second flame dried round bottom flask is added 5-hexenyltriphenylphosphonium bromide (260 mg, 2.5 eq., 0.61 mmol). Anhydrous tetrahydrofuran (10 mL) is added and the suspension is cooled down to -78°C . *n*-Butyllithium (0.54 mmol, 2.2 eq, 0.22 mL of a 2.5M solution in hexanes) is added to the suspension of the phosphonium salt. The orange solution is warmed to rt. for 10 min. and cooled back to -78°C . The orange solution of phosphorus ylide is slowly transferred via canula to the solution of 3,3'-biscarboxaldehyde-4,4'-biphenanthryl. The reaction mixture is warmed to r.t. and stirred for 16 hours. Silica gel is directly added to the reaction mixture and the solvent is evaporated under vacuum. The product is dry packed and purified by silica gel column chromatography (15:1 Hexanes:Ethyl Acetate) to afford a mixture of

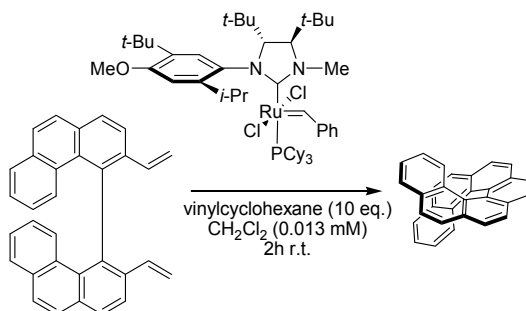
isomers of 3,3'-(5-hexenyl)-4,4'-biphenanthryl (95 mg, 72 %) as an off-white solid. (Note: all peaks appearing on the spectrum are listed below.) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.08-7.93 (m, 2.0H), 7.93-7.71 (m, 4.0H), 7.61 (d, $J = 7.98$ Hz, 0.3H), 7.60 (d, $J = 8.07$ Hz, 0.6H), 7.40-7.27 (m, 1.1H), 6.97-6.80 (m, 1.0H), 6.04-5.77 (m, 0.1H), 5.74-5.54 (m, 1.0H), 5.51 (d, $J = 11.55$ Hz, 0.9H), 5.06-4.94 (m, 0.8H), 4.94-4.86 (m, 1.6H), 4.83 (m, 0.2H), 4.80-4.71 (m, 0.2H), 2.29-1.89 (m, 0.8H), 1.85-1.63 (m, 3.2H), 1.61-1.48 (m, 0.6H), 1.18-0.92 (m, 1.3H), 0.74 (m, 0.7H) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 139.8, 139.5, 138.9, 138.8, 136.2, 135.4, 133.7 (2 c's), 133.5, 133.1, 132.9, 132.5, 132.0, 131.9, 131.5, 131.4, 130.1 (2 c's), 129.7, 129.6, 129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 127.6, 126.6 (2 c's), 126.2, 126.1, 126.0, 125.9, 125.8, 125.5, 114.4, 33.6, 32.6, 32.3, 29.1, 29.0, 28.2 (2 c's), 28.1, 7.8; HRMS (ESI) calculated for m/z $\text{C}_{42}\text{H}_{39}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 543.30463, found 543.30222.

General procedure for the kinetic resolution to form [7]helicene :

In a glovebox, in a flame dried sealed tube is added precursor 3,3'-divinyl-4,4'-biphenanthryl **5** (10 mg, 0.025 mmol) and dichloromethane (1 mL). A stock solution of ruthenium catalyst (**4b**) (1 mL of a 1.0 mg/mL solution, 0.05 eq, 0.0013 mmol) is then added, the tube is sealed, removed from the glovebox and the reaction mixture is stirred at rt. for 2 hours. The reaction mixture is then filtered through a silica pad (CH_2Cl_2) and the solvent is evaporated under vacuum to afford a mixture of [7]helicene and starting material in quantitative yield. Conversions are measured directly by ^1H NMR and enantiomeric excess are measured by chiral HPCL (Chiralcel OD). The [7]helicene can also be purified on a preparative scale by HPLC using a Chiralcel OD preparative column.

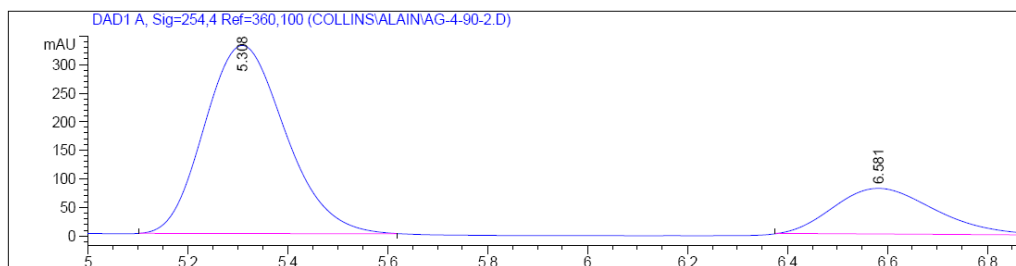
General procedure for the kinetic resolution to form [7]helicene using olefin additives:

In a glove box, in a flame dried sealed tube is added the precursor 3,3'-divinyl-4,4'-biphenanthryl **5** (10 mg, 0.025 mmol), vinylcyclohexane (27 mg, 10 eq, 0.25 mmol) and dichloromethane (1 mL). A stock solution of ruthenium catalyst (**4b**) (1 mL of a 1.0 mg/mL solution, 0.05 eq, 0.0013 mmol) is then added, the tube is sealed and the reaction mixture is stirred at rt. for 2 hours. The reaction mixture is then filtered through a silica pad (CH₂Cl₂) and the solvent is evaporated under vacuum. Conversions are measured directly by ¹H NMR and enantiomeric excess are measured by chiral HPCL (Chiralcel OD). The [7]helicene can also be purified on a preparative scale by HPLC using a Chiralcel OD preparative column.



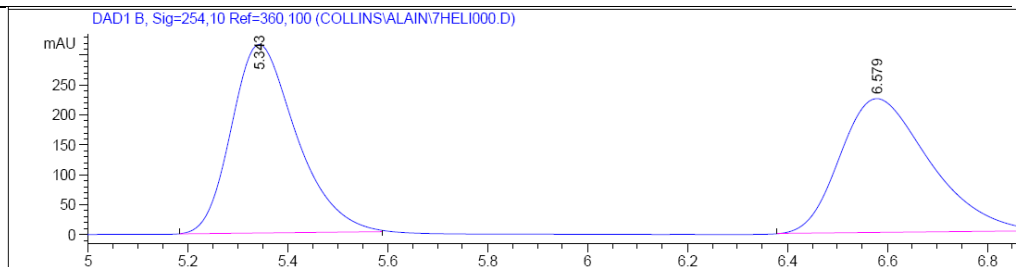
**ChiralCel OD (0.46cm ø x 25cm), 90% Hexanes, 10%
i-PrOH, 1 mL/min, 23°C, 10 min, 53% ee (*M*)**

[7]helicene



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

Peak #	RetTime [min.]	Type	Width [min.]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.308	BB	0.1774	3717.51514	330.02524	76.5497
2	6.581	BB	0.2214	1138.82532	80.34509	23.4503



Signal 2: DAD1 B, Sig=254,10 Ref=360,100

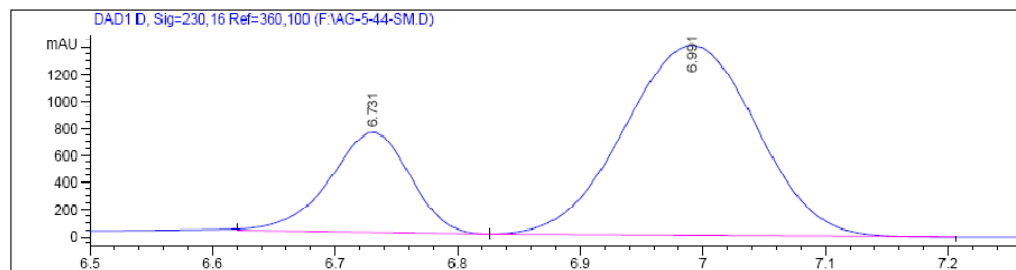
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.343	BB	0.1375	2854.48169	315.56000	50.4726
2	6.579	BB	0.1918	2801.02783	224.10204	49.5274

ChiralPAK AD (0.46cm ø x 25cm),

98% Hexanes, 2% *i*-PrOH, 0.8 mL/min, 23°C, 10 min,

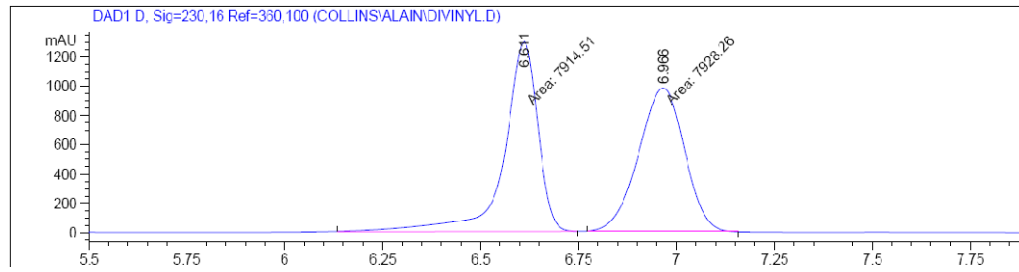
51% ee

Starting Material (5)



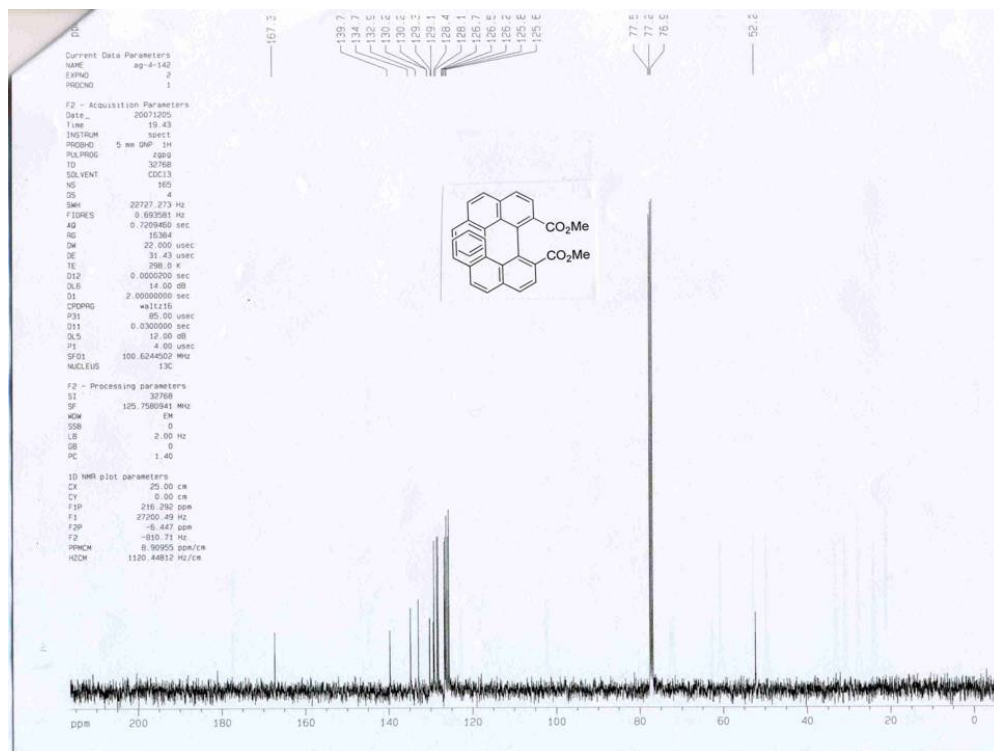
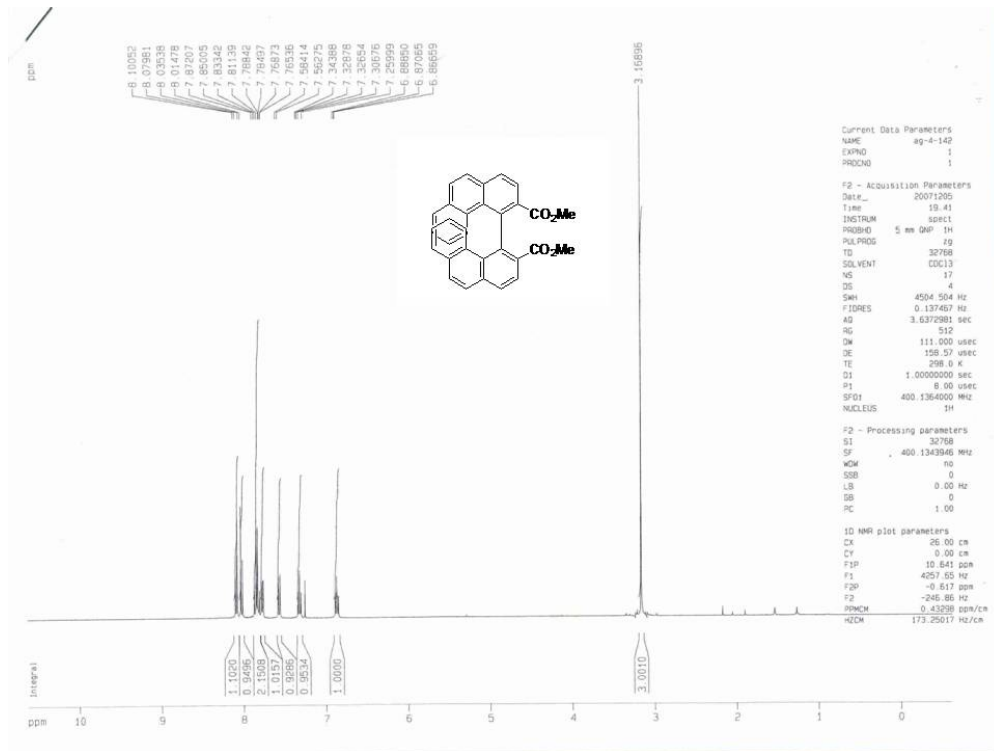
Signal 4: DAD1 D, Sig=230,16 Ref=360,100

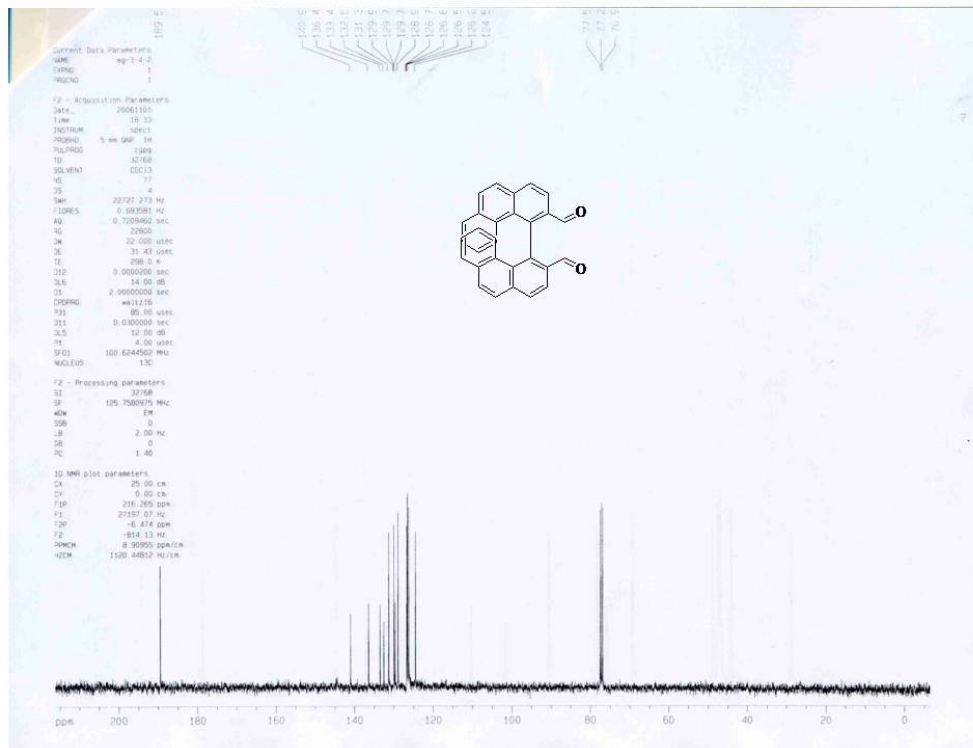
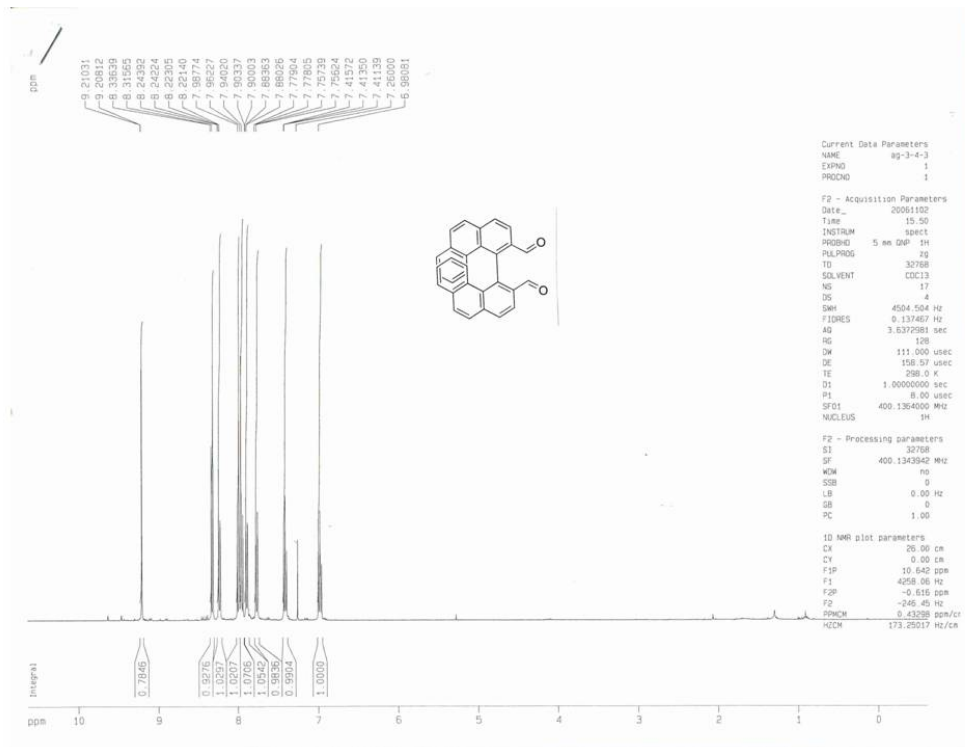
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.731	BV	0.0687	3348.76099	740.90955	24.2801
2	6.991	VB	0.1191	1.04435e4	1398.99451	75.7199

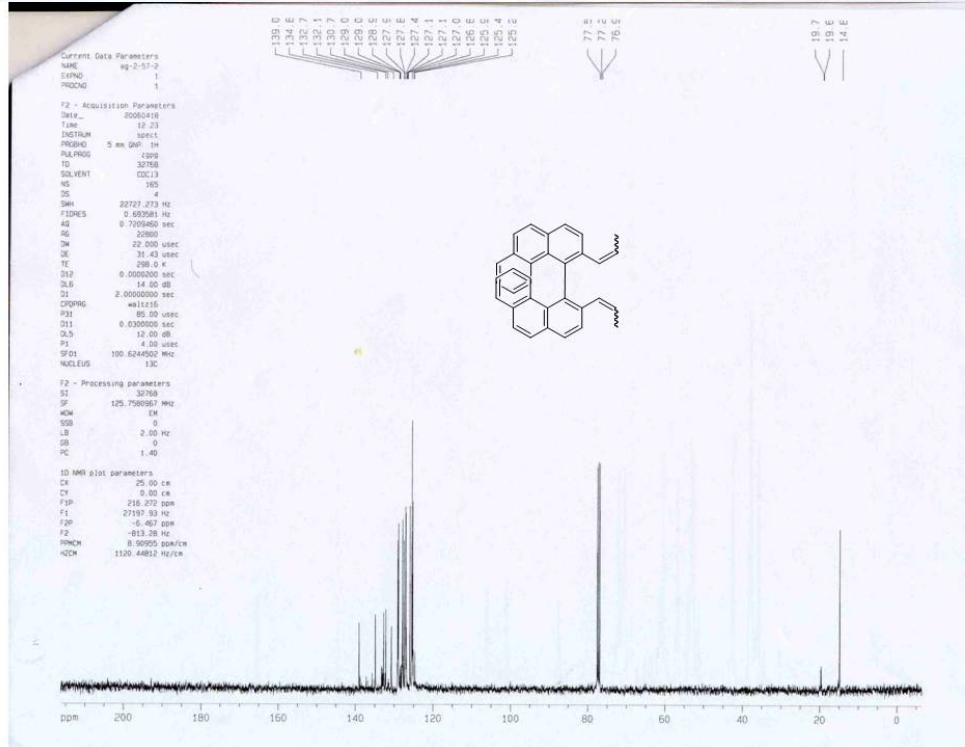
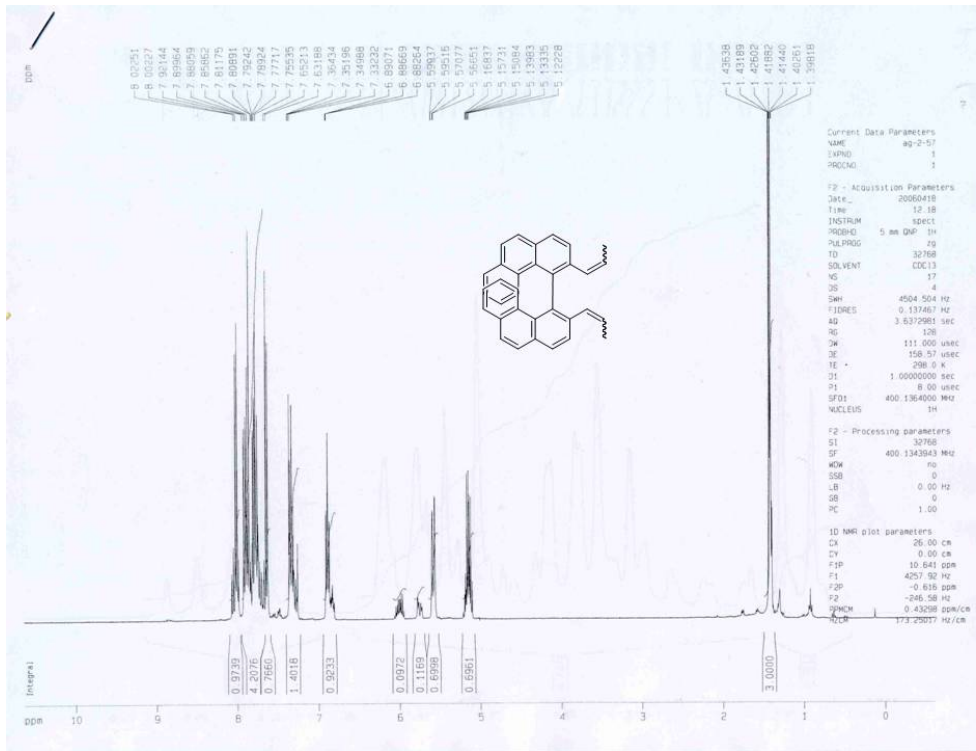


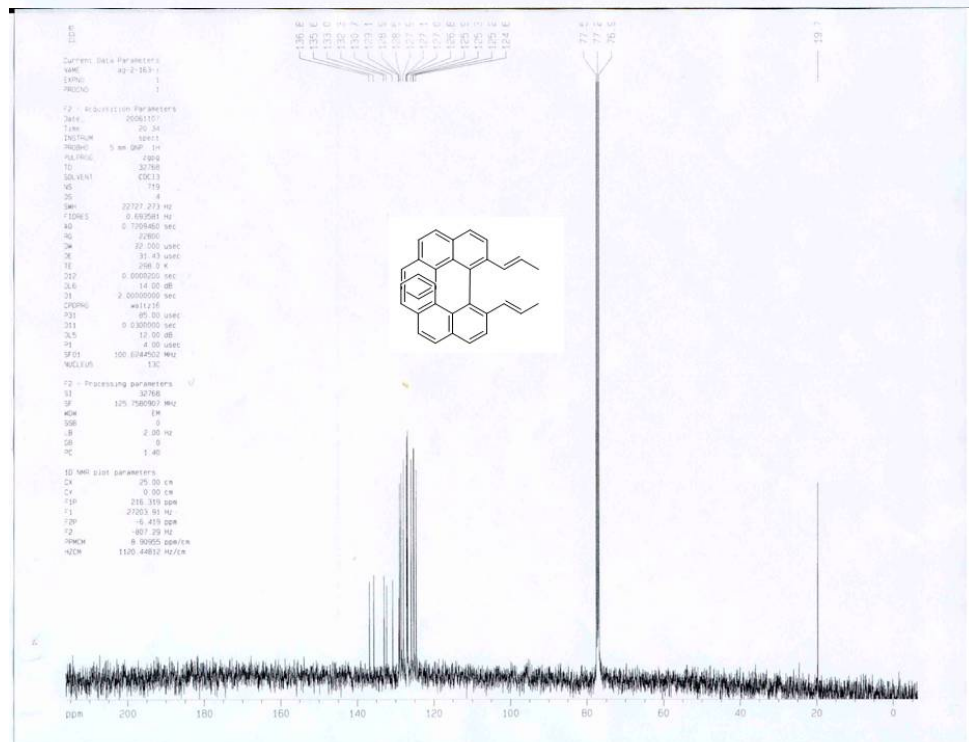
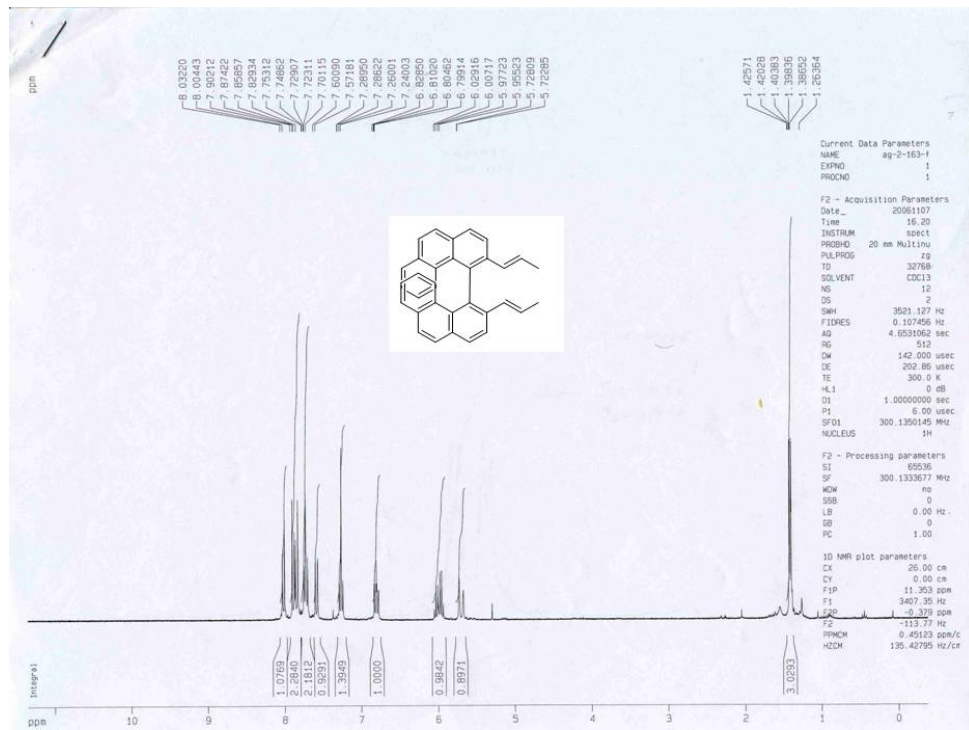
Signal 4: DAD1 D, Sig=230,16 Ref=360,100

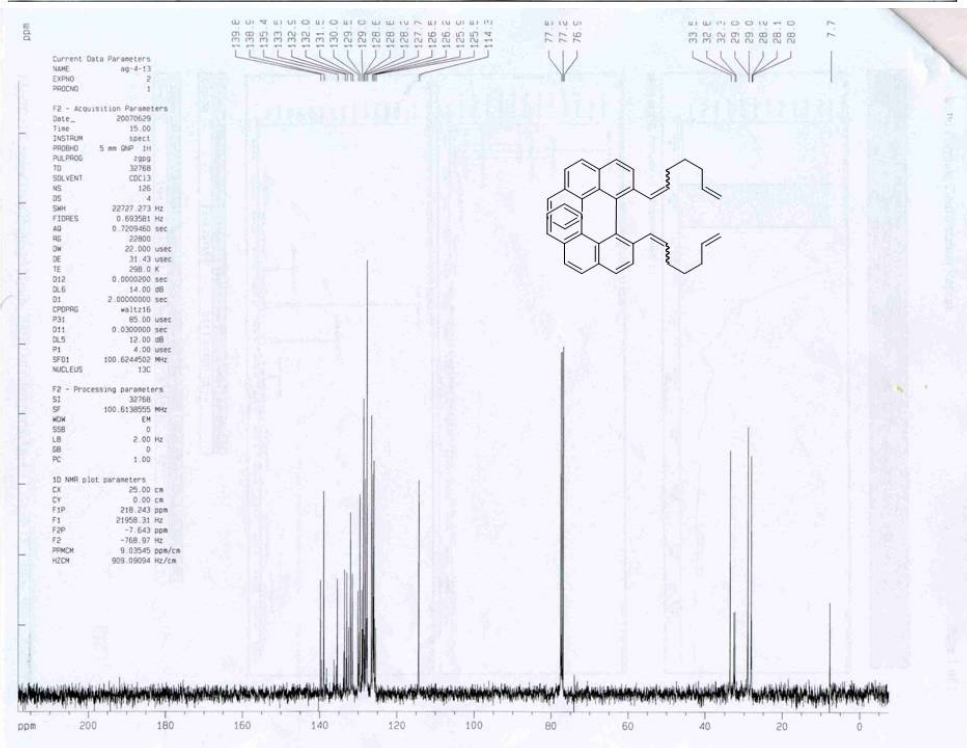
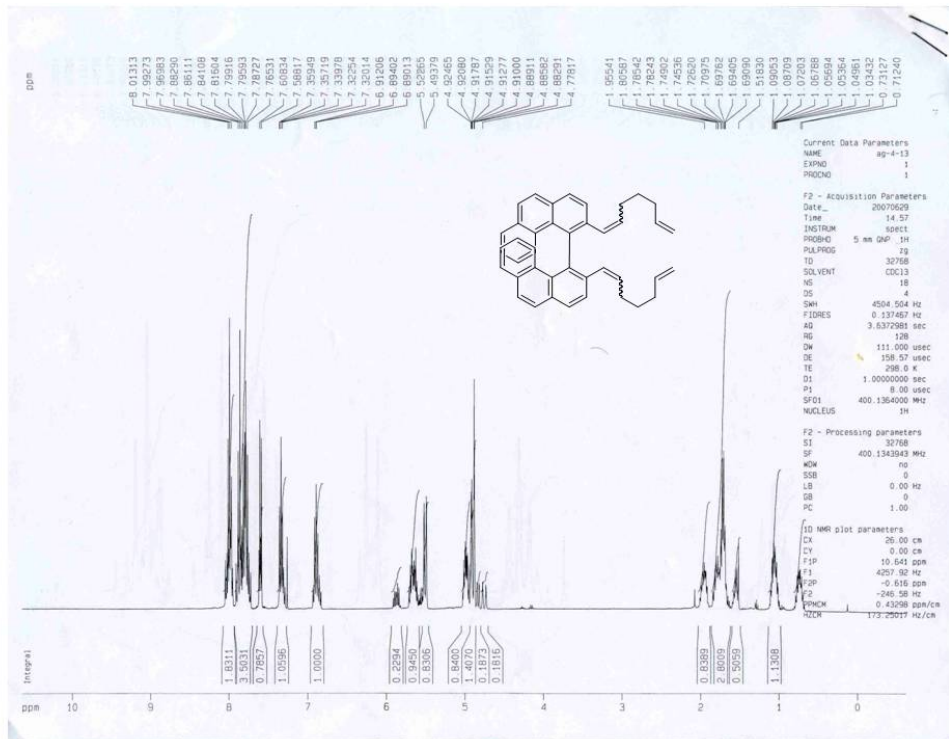
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.611	MM	0.1013	7914.51123	1302.53357	49.9566
2	6.966	MM	0.1350	7928.26318	979.15698	50.0434

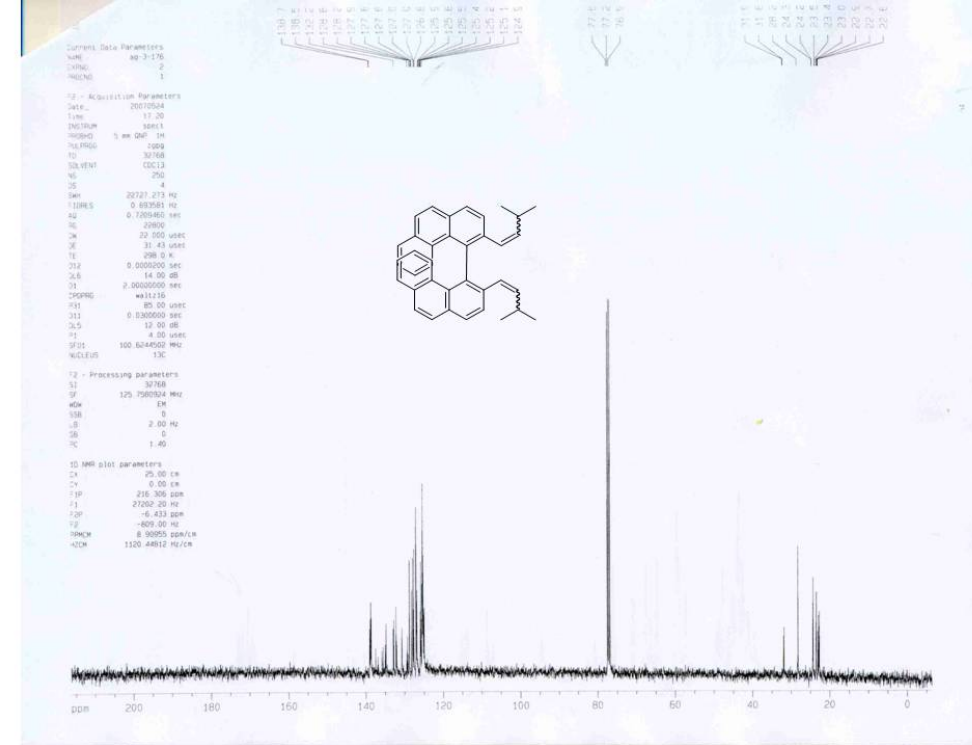
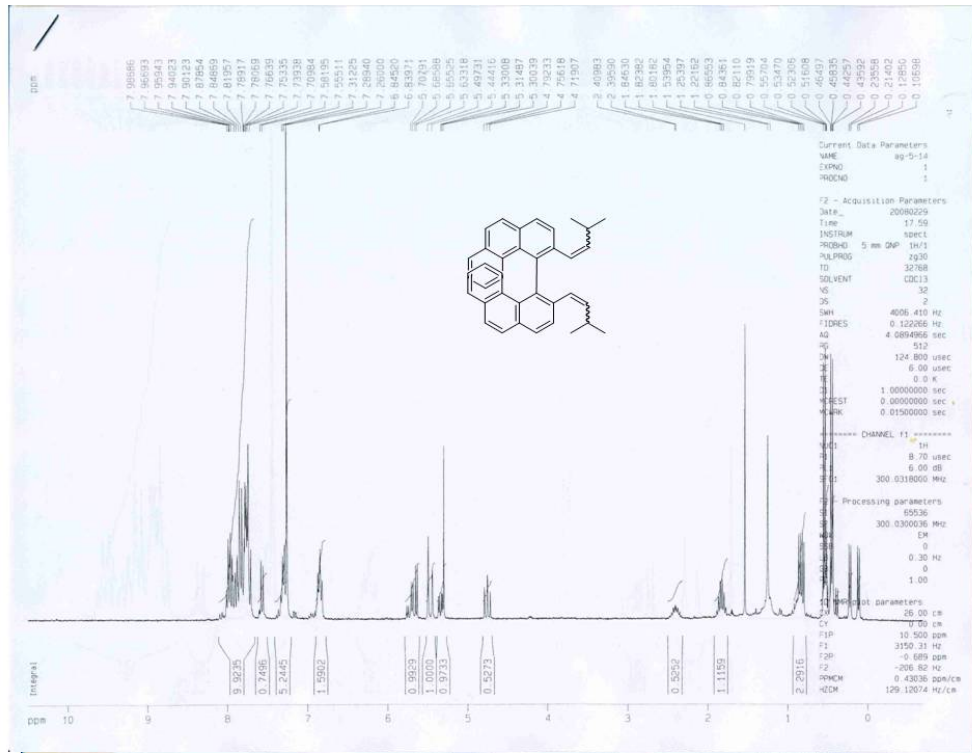


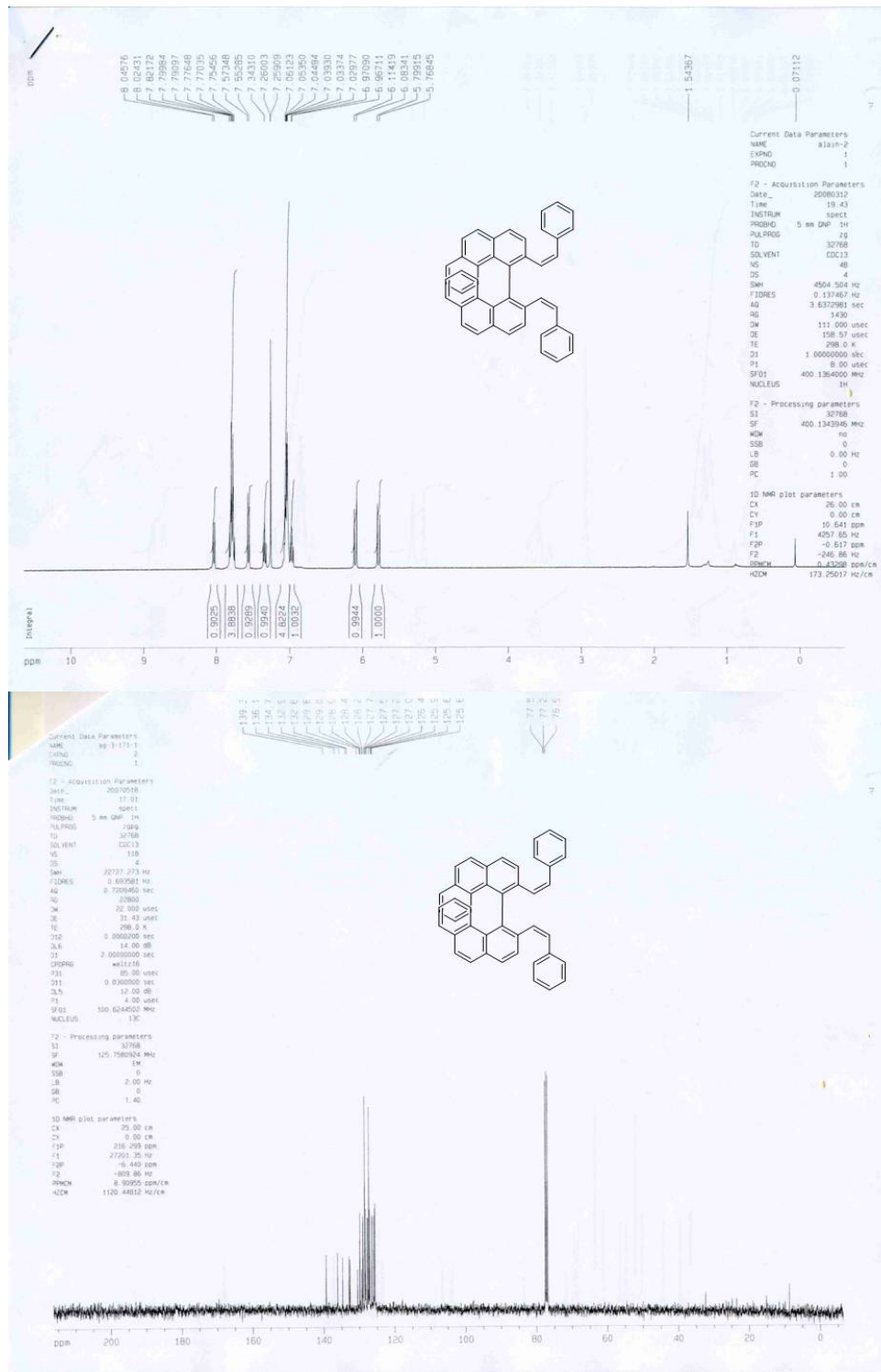


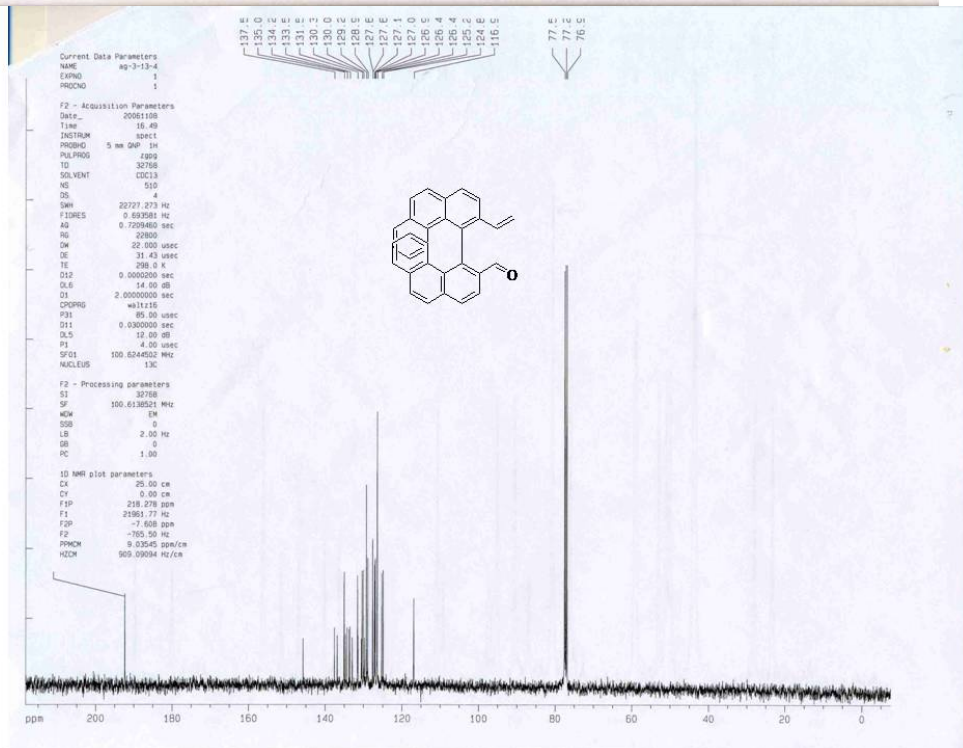
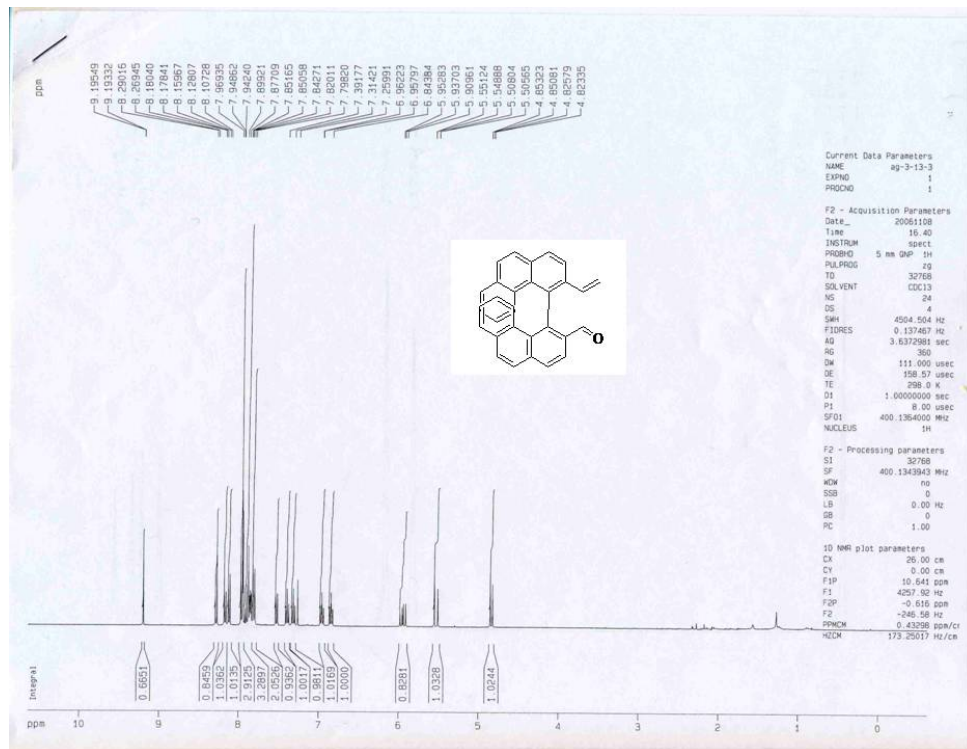


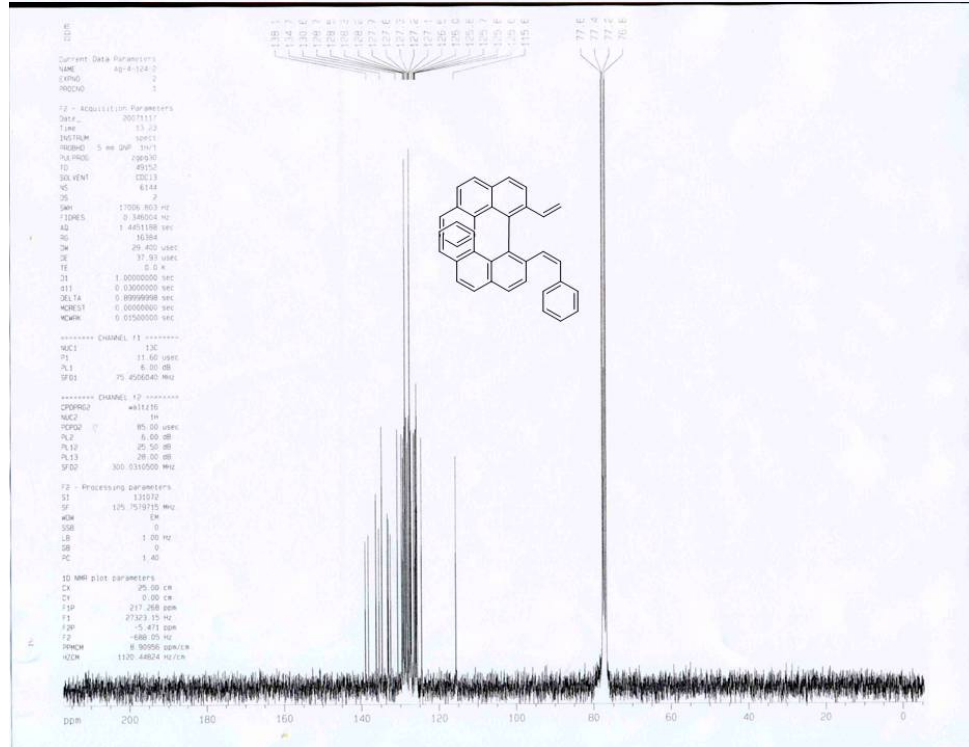
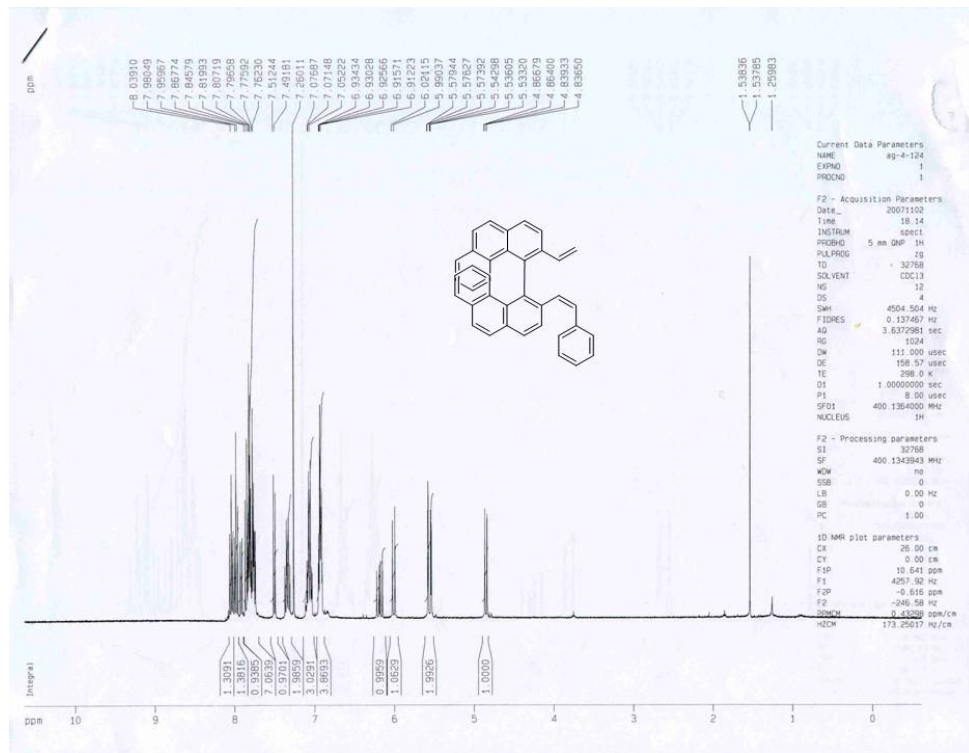


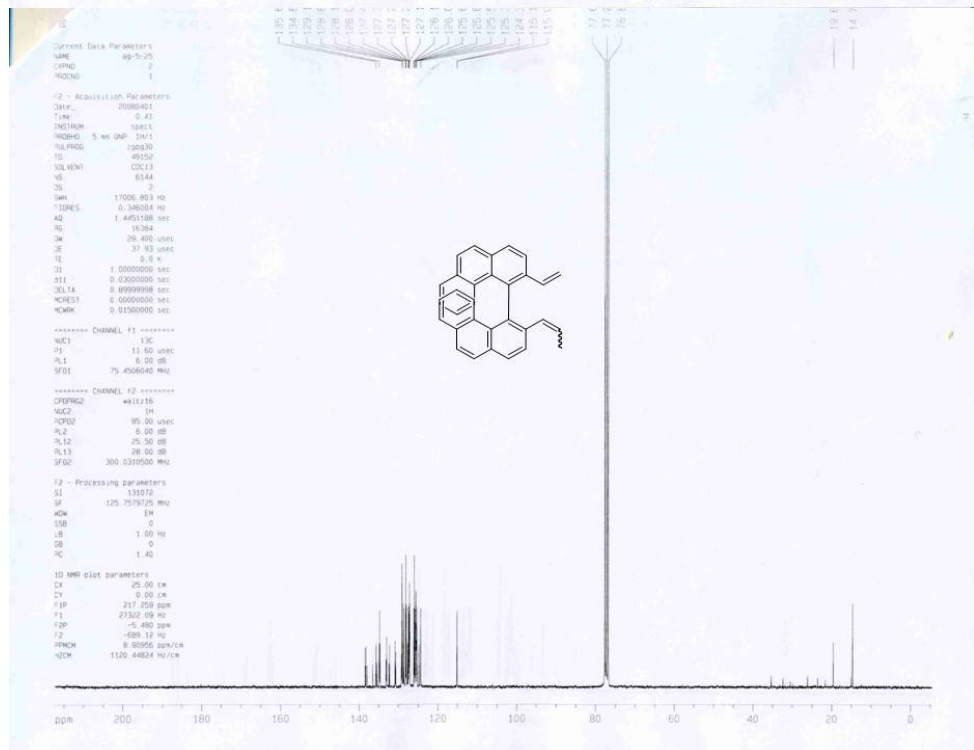
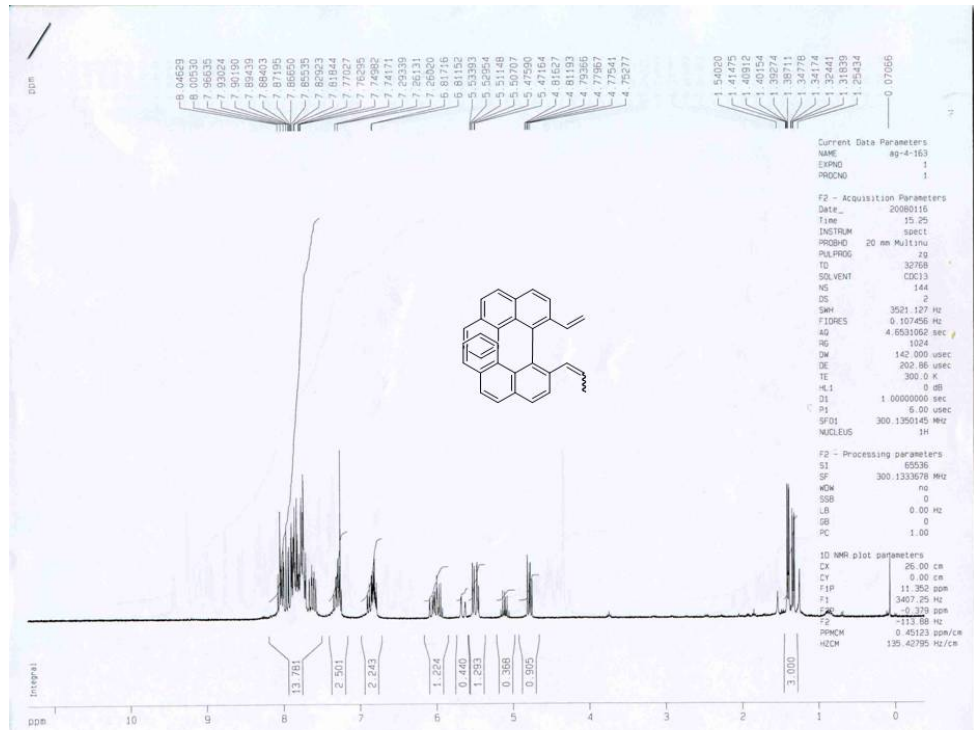


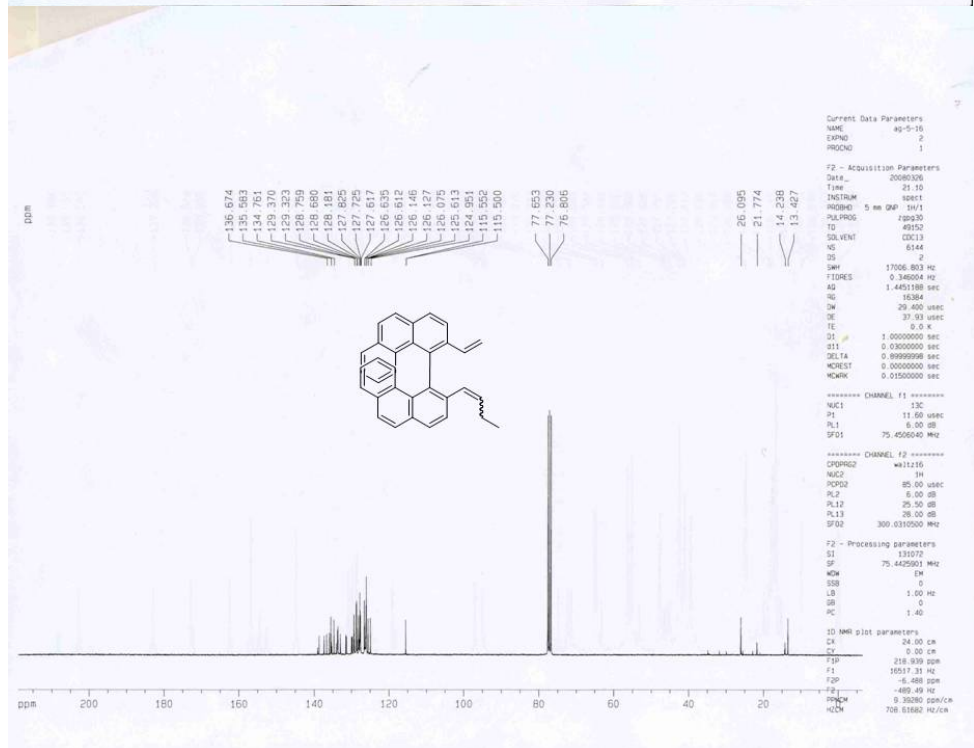
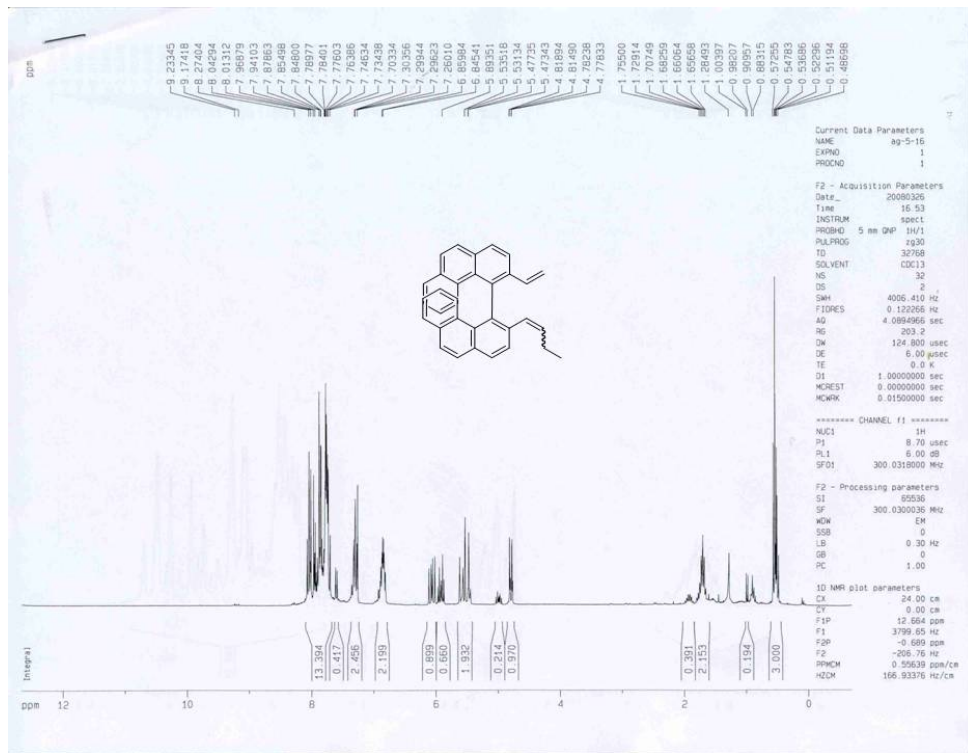












4.3 Expériences additionnelles

Dans le but d'augmenter encore plus la sélectivité de la réaction, nous avons exploré la possibilité d'installer des substituants en positions 3,3' du précurseur **127** de l'hélicène **128** (Schéma 38). Ainsi, en augmentant l'encombrement stérique autour des oléfines, nous voulions vérifier l'effet sur la sélectivité du catalyseur.

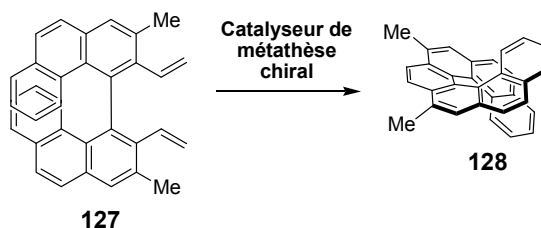


Schéma 38 : Augmentation de la sélectivité de la fermeture du cycle asymétrique par métathèse d'oléfine par l'ajout de substituant en positions 3,3' du précurseur 127.

Nous avons exploré différentes voies de synthèse pour arriver à **127**. Une première voie de synthèse a été explorée par Martin Vachon et consiste à installer les substituants en positions 3,3' dès le début de la synthèse. (Schéma 39).

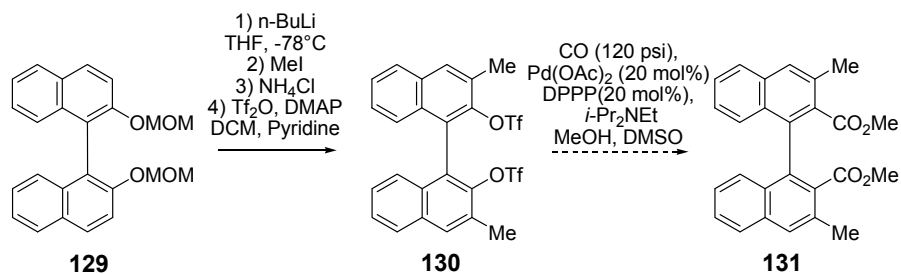


Schéma 39 : Installation de substituants en positions 3,3' du binaphtol 129.

Cette voie de synthèse consiste à utiliser un dérivé binaphtol **129** protégé à l'aide du groupement protecteur MOM. Une déprotonation en positions 3 et 3' à l'aide du butyllithium suivie d'un parachèvement à l'aide du iodométhane¹²³, d'une déprotection en milieu acide et d'une

¹²³ a) Wu, T.R.; Shen, L.; Chong, J.M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2701. b) Da, C.S.; Wang, J.R.; Yin, X.-G.; Fan, X.Y.; Liu, Y.; Yu, S.-L. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 5578.

transformation des fonctions phénols en triflate nous a permis d'obtenir le composé **130**. La stratégie à employer ensuite aurait été de former une liaison carbone-carbone en utilisant une réaction de carboxyméthylation dans le but d'arriver à **131**. Cette stratégie s'est montrée efficace dans le cas de molécules ne possédant pas de substituants en positions 3,3', mais totalement incompatible dans le cas présent. Nous avons émis l'hypothèse que l'encombrement stérique autour du site réactionnel empêche le catalyseur de s'insérer dans le lien C-O.

Nous avons donc décidé de réorganiser la synthèse du composé **127** en effectuant la réaction de carboxyméthylation en premier suivie de l'installation des substituants en positions 3,3' (Schéma 40). Nous avons donc utilisé l'ester **132** que nous avons hydrolysé pour obtenir le diacide **133**.

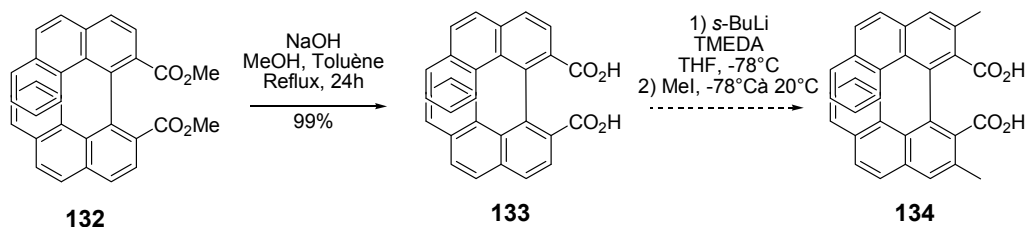


Schéma 40 : Installation de substituants en positions 3,3' de 132.

Par la suite, nous avons mis le diacide **133** en présence d'un excès de *s*-butyllithium dans le but d'effectuer la déprotonation des fonctions acides et des positions 3 et 3'¹²⁴. Par la suite, un parachèvement à l'iodométhane nous aurait permis d'obtenir le composé **134** portant les groupements méthyles désirés. Par contre, des résultats non-reproductibles nous ont forcés à abandonner cette voie de synthèse et à nous tourner vers l'utilisation d'une autre base pour effectuer la déprotonation désirée.

La troisième voie de synthèse proposée fait appel à une base de type amidure pour effectuer la déprotonation (Schéma 41)¹²⁵. Le diacide **133** a été transformé en ester de diisopropyle **135**. Celui-ci a été mis en

¹²⁴ Yang, D.; Wong, M.-K.; Yip, Y.-C.; Wang, X.-C.; Tang, M.-W.; Zheng, J.-H.; Cheung, K.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5943.

¹²⁵ Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4576.

présence de $\text{Mg}(\text{TMP})_2$ dans le but d'effectuer la déprotonation en position 3,3'. Un parachèvement avec l'iodométhane dans le but d'obtenir **136** n'a donné que le produit reproté **135**. Par contre, un parachèvement à l'iode suivi d'un couplage de Stille¹²⁶ a permis d'obtenir le produit désiré, **138**, dans un rendement combiné de 32%. Avec ce produit en main, il ne restait plus qu'à réduire les esters en alcool, à oxyder ceux-ci en aldéhyde et effectuer une oléfination de Wittig pour obtenir **127** et ainsi effectuer la réaction de métathèse. Malheureusement, la réduction des esters n'a pu être effectuée en raison de l'encombrement stérique autour des carbonyles.

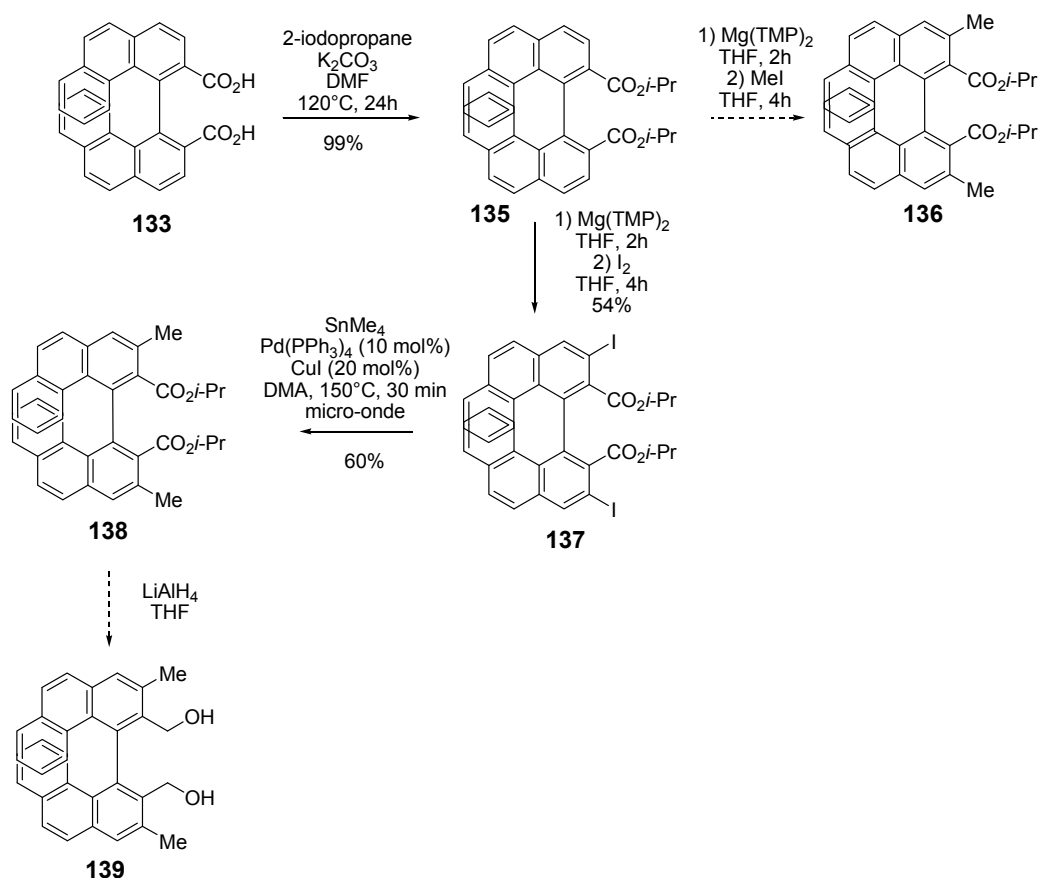


Schéma 41 : Installation de substituants en positions 3,3' de 132 à l'aide d'une base de type amidure.

Étant donné que l'encombrement stérique autour des carbonyles empêchait de terminer la synthèse, nous avons décidé de remplacer les

¹²⁶ Hashimoto, T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10054.

groupements isopropyles par des groupements qui pourraient être enlevés par une stratégie n'impliquant pas une attaque sur les carbonyles. Donc, nous avons opté pour des groupement esters de 2-(triméthylsilyl)éthyle. De cette façon, le groupement TMS pourra être retiré avec une source de fluor. En enlevant ce groupement, une élimination E₂ devrait se produire et libérer le carboxylate (Schéma 42).

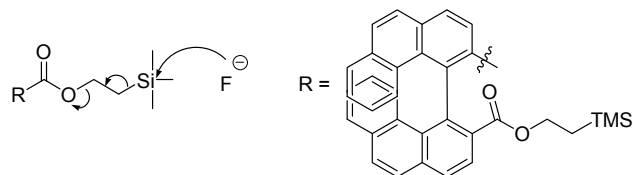


Schéma 42 : Élimination E₂ à l'aide d'une source de fluor.

La synthèse du composé **140** a été effectuée grâce à une réaction de Mitsunobu entre le diacide **133** et le triméthylsilyléthanol (Schéma 43). Le produit **140** a été obtenu avec 54% de rendement. Par contre, l'étape de déprotonation n'a pu être effectuée et seul le produit de départ a pu être récupéré au terme de la réaction.

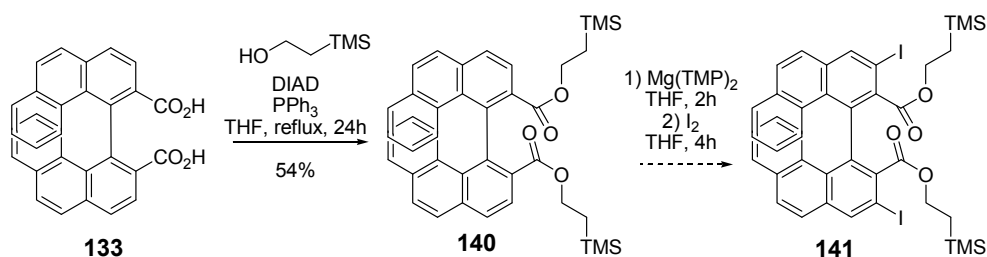


Schéma 43 : Tentative de synthèse de 141.

Étant donné que la synthèse de **127** semblait vouée à l'échec, nous avons réorienté nos efforts vers la synthèse d'un nouveau substrat comportant un alcyne et un alcène comme groupements précurseurs à la métathèse. Nous espérons ainsi effectuer une réaction de métathèse ène-yne afin d'obtenir un héliène fonctionnalisé.

La synthèse de **143** a été réalisée en une seule étape à partir de **142**, un produit déjà obtenu lors de synthèses précédentes (Article 2). En effet, nous avons fait réagir **142** en présence de bromure de 1-bromo-1-(triphenylphosphonium)méthane et de *tert*-butoxyde de potassium

(Schéma 44). Le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 72%. Par contre, au moment d'effectuer la fermeture du cycle par métathèse, aucune réaction n'a été observée et le produit de départ a pu être récupéré comme seul produit de la réaction. Nous avons émis l'hypothèse qu'en raison de la rigidité de la molécule, l'alcyne ne pouvait s'approcher convenablement du catalyseur pour réagir.

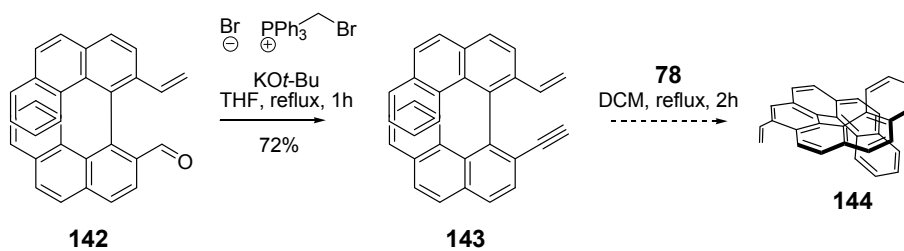


Schéma 44 : Métathèse ène-yne à partir de 143.

Chapitre 5: Synthèse de binaphtols via une réaction de couplage oxydatif.

5.1 Les groupements binaphtols et biphénols

Les groupements binaphtols et biphénols sont présents dans plusieurs produits naturels. Quelques exemples de ces molécules incluent la (-)-corilagine **145**¹²⁷, la sanguine H-5 **146**¹²⁸ et la famille des Pérylènequinones **147**¹²⁹ (Figure 10).

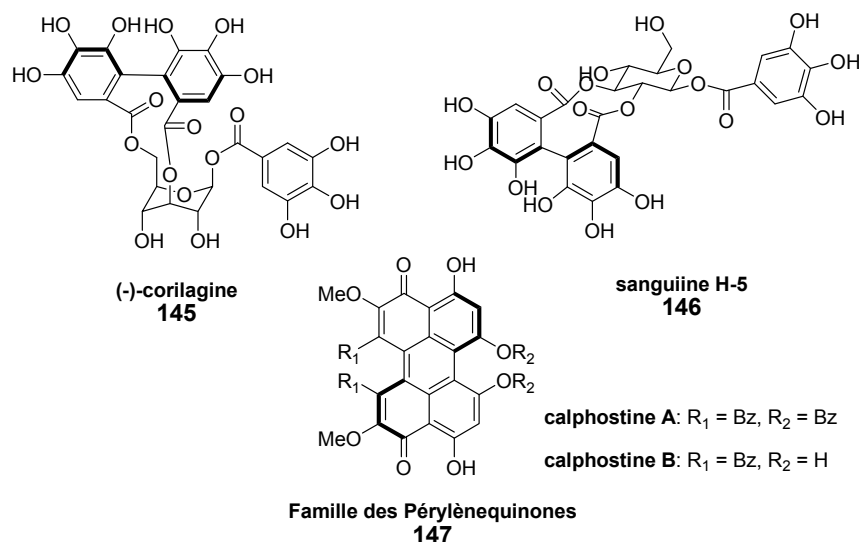


Figure 10 : Produits naturels contenant des groupements biphénols ou binaphtols.

5.2 Les groupements binaphtols en catalyse asymétrique

En plus d'être présents dans la nature, les groupements binaphtols sont aussi couramment utilisés en synthèse organique¹³⁰. Les prochaines sections illustreront quelques exemples d'utilisation de dérivés binaphtols

¹²⁷ Yamada, H.; Nagao, K.; Dokei, K.; Kasai, Y.; Michihata, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7566.

¹²⁸ Su, X.; Surry, D. S.; Spandl, R. J.; Spring, D. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2593.

¹²⁹ a) Mulrooney, C. A.; Li, X.; DiVirgilio, E. S.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6856. b) Merlic, C. A.; Aldrich, C. C.; Albanese-Walker, J.; Saghatelian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3224.

¹³⁰ a) Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155. b) Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345. c) Noyori, R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4259. d) Trost, B.M. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 315. e) Chen, Y.; Yekta, S.; Martyn, L. J. P.; Zheng, J.; Yudin, A.K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3433. f) Yoshikawa, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2569. g) Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3049. i) Ishihara, K.; Kobayashi, J.; Inanaga, K.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, *3*, 394.

en catalyse asymétrique. Il est à noter qu'il existe d'autres réactions dans lesquelles les groupements binaphtols sont utilisés. Malgré cela, cette section de la thèse traitera principalement de l'utilisation de ligands ayant une symétrie de type C_1 puisque ce genre de substrats fera l'objet de l'article 3.

5.2.1 La réaction de Mannich

En 1997, le groupe de Kobayashi¹³¹ rapporta l'utilisation de dérivés de binaphtols comme ligands chiraux pour la réaction de Mannich (Schéma 45).

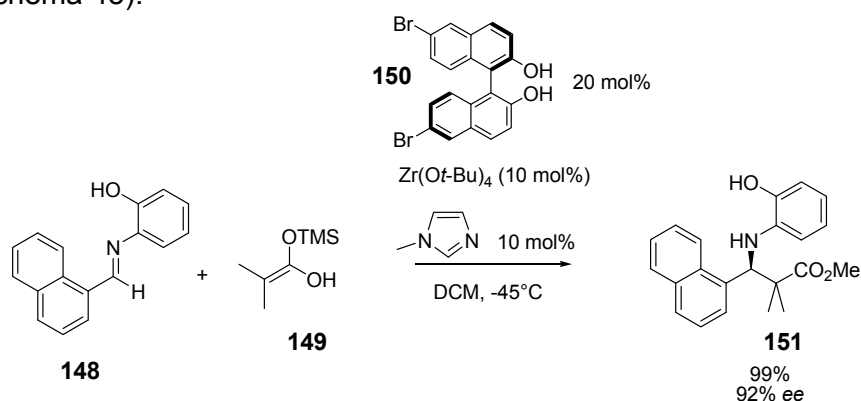


Schéma 45 : Réaction de Mannich catalysée par un acide de Lewis comprenant des ligands binaphtols.

Pour effectuer la réaction, les auteurs utilisent l'imine **148** comme précurseur de la réaction puisque celle-ci peut se coordonner au métal de façon bidentate et former un intermédiaire rigide. Le catalyseur à base de zirconium, qui contient deux unités binaphtols **150** comme ligands, agit comme acide de Lewis lors de la réaction. L'ajout de N-méthylimidazole à la réaction permet au produit **151** de se détacher du métal pour permettre un nouveau cycle catalytique après la réaction. Les auteurs obtiennent le produit **151** de façon quantitative et avec un excès énantiomérique de 92%.

¹³¹ a) Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153. b) Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180. c) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Ueno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 431. d) Kobayashi, S.; Kobayashi, J.; Ishiani, H.; Ueno, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4185.

5.2.2 La réaction de Diels-Alder

En 1986, Kelly¹³² proposa l'utilisation de dérivés binaphtols substitués en positions 3,3' pour induire une chiralité dans la réaction de Diels-Alder (Schéma 46). Les auteurs observèrent un lien direct entre la grosseur des substituants en positions 3,3' du binaphtol et la sélectivité de la réaction. Ainsi, au cours de la réaction de **152** avec **155** en présence du complexe de bore **154** formé à partir de borane et du ligand **153**, les auteurs obtiennent le composé **156** avec un excès énantiomérique de 70% lorsqu'un groupement méthyle est placé en positions 3 et 3'. Lorsqu'un groupement phényle est utilisé à la place du méthyle, la sélectivité de la réaction augmente à 98%.

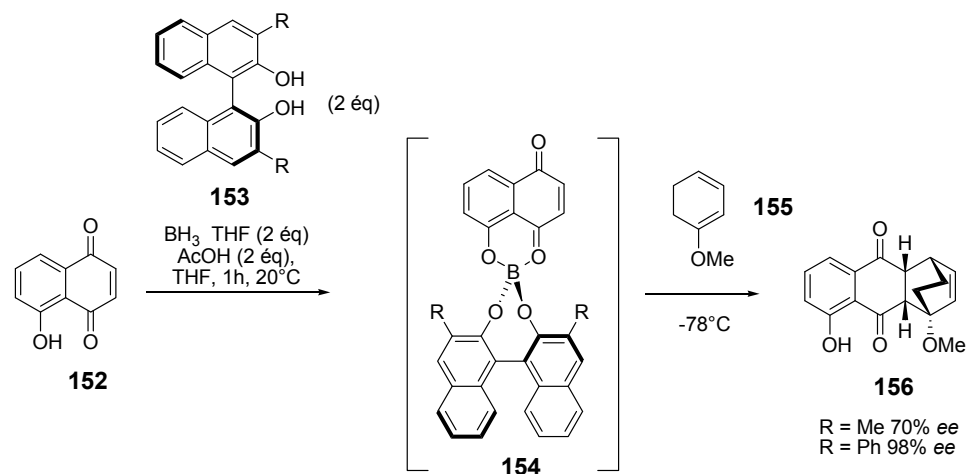


Schéma 46 : Réaction de Diels-Alder catalysée par le complexe 154.

Plus tard, Wipf¹³³ proposa l'utilisation de plus gros substituants dans le but d'augmenter la sélectivité pour les cas où les substituants du diène ne permettaient pas une différenciation adéquate (Schéma 47). Ils ont ainsi pu préparer le composé **158**, intermédiaire important dans la synthèse totale de la diepoxine σ **160**, avec un rendement de 72% et un excès énantiomérique de 94%.

¹³² Kelly, T. R.; Whiting, A.; Chandrakumar, N.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3510.

¹³³ Wipf, P.; Jung, J.-K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6319.

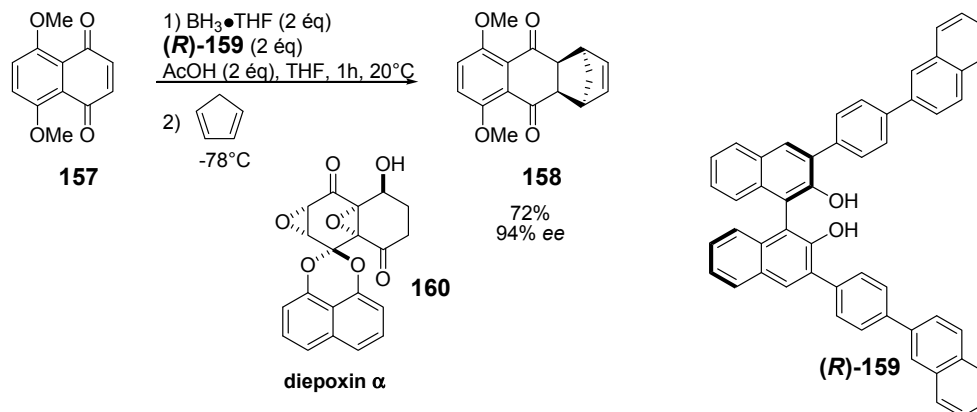


Schéma 47 : Synthèse d'un intermédiaire dans la synthèse totale de la (+)-diepoxin σ .

Parallèlement, le groupe de Yamamoto a utilisé un complexe d'aluminium **161** pour catalyser la réaction de Diels-Alder entre la méthacroléine et le cyclopentadiène (Schéma 48)¹³⁴. Ils ont obtenu le composé **162** avec un rendement de 99% et un excès énantiomérique de 72%. Par ailleurs, les auteurs ont montré que le groupement aryle en position 3 du groupement binaphthol jouait un rôle dans la sélectivité de la réaction. En effet, le catalyseur **161** s'est montré efficace lorsque le substituant était composé d'aryles encombrés. Par contre, lorsque le substituant était trop gros, la formation de l'énantiomère opposé était observée avec une faible sélectivité.

¹³⁴ Ishihara, K.; Kobayashi, J.; Inanaga, K.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, 3, 394.

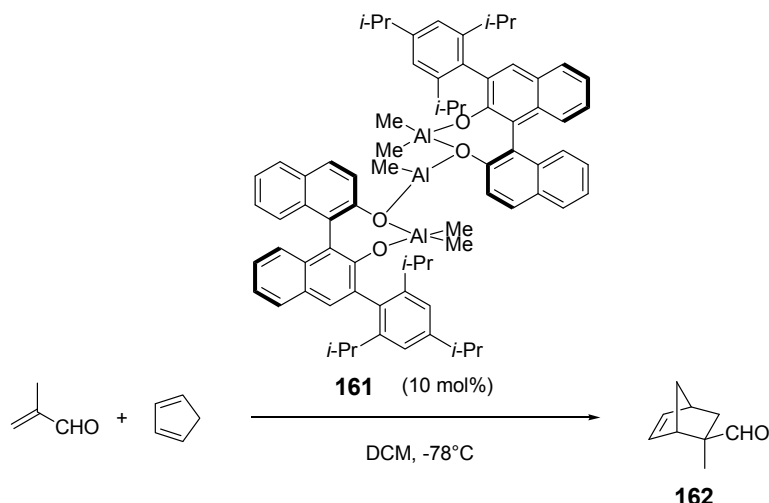


Schéma 48 : Synthèse de 162 via une réaction de Diels-Alder en utilisant le catalyseur 161.

5.2.3 L'addition de Michael

En 2000, Shibasaki¹³⁵ s'est intéressé à l'addition-1,4 de malonates ou de β -cétoesters sur des cycloalcénones de différentes tailles. Pour y arriver, il a fait appel à un catalyseur à base de lanthane comportant un ligand fait à partir de deux unités binaphtols reliées ensemble (Schéma 49).

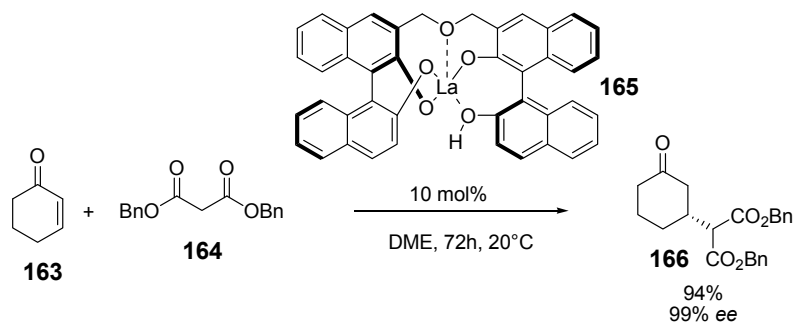


Schéma 49 : Addition 1,4 du malonate 164 sur la cyclohexénone 163 catalysée par le complexe 165.

Ainsi, les auteurs ont été en mesure d'obtenir la molécule **166** avec un rendement de 94% et un excès énantiomérique de 99%. Les auteurs affirment aussi que le catalyseur **165** est stable en présence d'air et d'humidité et qu'il peut être réutilisé dans plusieurs réactions successives.

¹³⁵ Kim, Y. S.; Matsunaga, S.; Das, J.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6506.

Grâce à ce catalyseur, les auteurs ont pu effectuer la synthèse de cycloalcanones dont la grosseur du cycle pouvait varier de 5 à 9 atomes tout en conservant une excellente sélectivité.

5.2.4 La réaction d'aldol

Shibasaki s'est aussi intéressé à la réaction d'aldol¹³⁶. En 2001, il a rapporté la synthèse de **169** à partir de **168** et de l'acétophénone (Schéma 50). Pour ce faire, les auteurs ont utilisé le triisopropoxyde de lanthane en présence du ligand **167** composé de deux groupements binaphtols ayant une symétrie de type C₁ liés ensemble par une chaîne éther. Les auteurs ont obtenu **169** avec 70% de rendement et 60% ee.

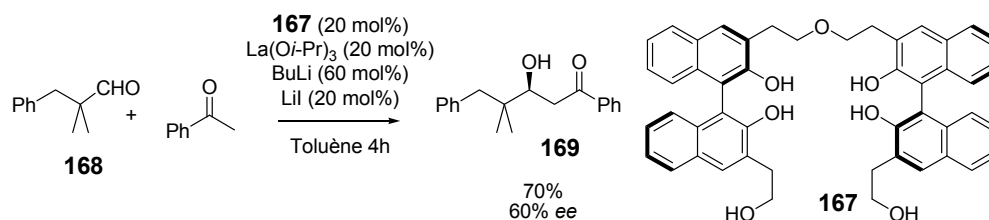


Schéma 50 : Réaction d'aldol entre 168 et l'acétophénone catalysée par le triisopropoxyde de lanthane en présence du ligand 167.

5.2.5 La réaction de métathèse d'oléfine

Les dérivés binaphtols ont aussi été utilisés en tant que ligands pour certains catalyseurs de métathèse d'oléfines. Quelques exemples de ces catalyseurs à base de ruthénium ou de molybdène ont été détaillés au chapitre 2.

¹³⁶ Yoshikawa, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2569.

5.3 La réaction de couplage oxydatif

La synthèse de composés binaphtols s'effectue, la plupart du temps, via une réaction de couplage oxydatif où les dérivés naphthols **170** sont placés en présence d'un catalyseur et d'un oxydant, habituellement l'oxygène (Schéma 51)¹³⁷.

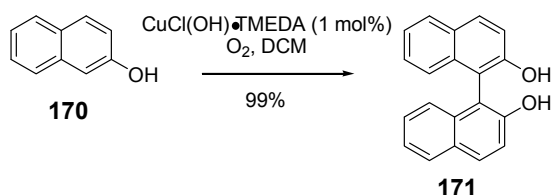


Schéma 51 : Synthèse du 1,1'-binapht-2-ol, BINOL.

Habaue a rapporté¹³⁸ que l'utilisation d'un acide de Lewis au cours de la réaction de couplage oxydatif favorisait la formation d'un produit non-symétrique résultant de la réaction entre un naphthol ayant une densité électronique élevée **170** et un naphthol ayant une densité électronique plus faible **172** (Schéma 52).

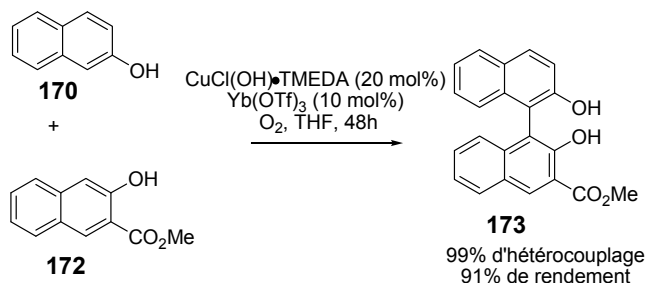


Schéma 52 : Couplage oxydatif en présence d'un acide de Lewis.

¹³⁷ a) Feringa, B.; Wynberg, H. *Bioorg. Chem.* **1978**, *7*, 397. b) Noji, M.; Nakajima, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7983. c) Taylor, W. L.; Butterby, A. R. *Oxidative Coupling of Phenols*, Marcel Dekker, New York, 1967.

¹³⁸ a) Yan, P.; Sugiyama, Y.; Takahashi, Y.; Kinemuchi, H.; Temma, T.; Habaue S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4325. b) Habaue, S.; Temma, T.; Sugiyama, Y.; Yan, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8595. c) Temma, T.; Hatano, B.; Habaue, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8559.

5.3.1 Mécanisme

Le mécanisme généralement proposé pour la réaction de couplage oxydatif de naphthols et de phénols passe via une recombinaison de radicaux.¹³⁹ (Schéma 53). Au cours de la réaction, une molécule de naphtol **170** réagit avec un équivalent du catalyseur à base de cuivre **174**. Cette interaction mène à la formation d'un complexe naphtol-cuivre (II) **175**. Une réaction de transfert d'électrons permet ensuite de réduire l'atome de cuivre tout en oxydant le noyau aromatique du naphtol et de former un complexe radicalaire naphtol-cuivre (I) **176**. Ce complexe restera en solution jusqu'à ce qu'un deuxième radical **176** vienne s'y combiner pour former le binaphthol **177**. La tautomérisation de la forme céto en forme énol de **177** permet de libérer le binaphthol désiré **171**. Une oxydation du cuivre (I) **178** en cuivre (II) **174** à l'aide de l'oxygène permet de régénérer le catalyseur qui pourra ainsi amorcer un deuxième cycle catalytique.

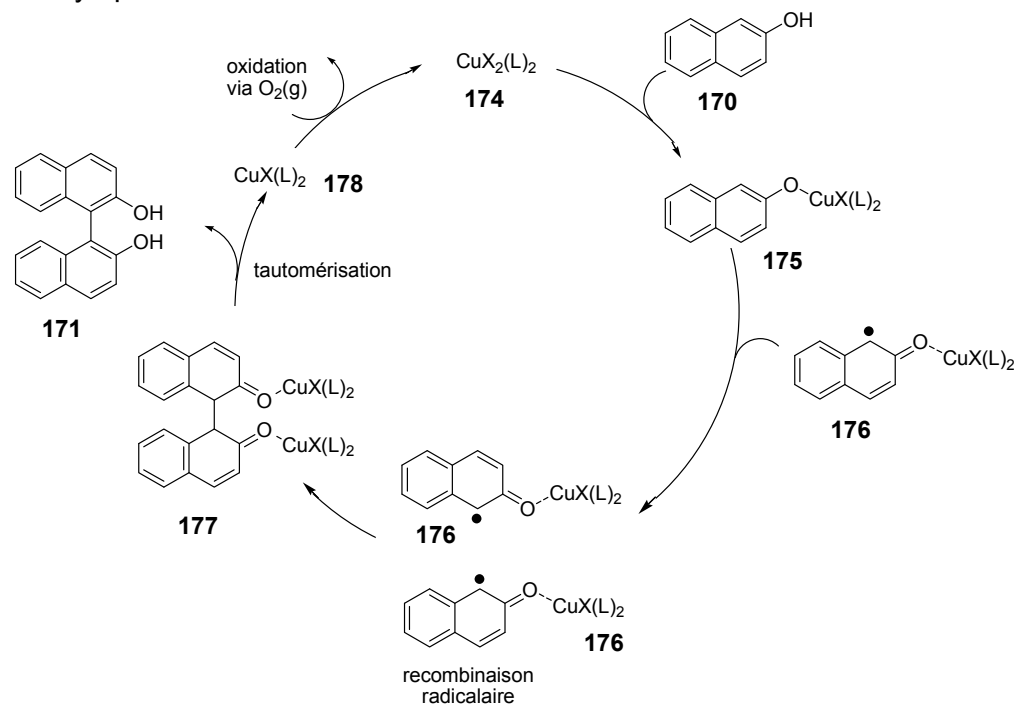


Schéma 53 : Mécanisme de la réaction de couplage oxydatif à l'aide d'un catalyseur de cuivre.

¹³⁹ de Jong, C.R.H.I. *Organic Syntheses by Oxidation with Metal Compounds*; Mijs, W.J., de Jong, C.R.H.I., Eds.; Plenum Press Inc.: New York, 1986; pp 423.

Étant donné que les naphthols ayant une densité électronique élevée seront oxydés plus rapidement que les naphthols ayant une densité électronique faible au cours de cette réaction, la formation de binaphthols non symétriques ne sera pas favorisée. Une réaction d'homocouplage aura d'abord lieu entre les naphthols avec une densité électronique élevée puis, une deuxième réaction entre les naphthols ayant une faible densité électronique aura lieu.

La synthèse de binaphthols non-symétriques peut être favorisée via un mécanisme de couplage oxydatif différent¹⁴⁰ (Schéma 54). L'utilisation d'un acide de Lewis lors du couplage oxydatif entre **170** et **172** permet d'activer l'ester, dont la densité électronique est plus faible, pour former le complexe **179** qui peut alors être attaqué via une addition radicalaire du composé **176**. L'espèce **180**, générée par cette attaque, subit ensuite une tautomérisation pour libérer le binaphthol non-symétrique **173** et relâcher le catalyseur qui sera oxydé par l'oxygène.

¹⁴⁰ a) Hovorka, M.; Gunterova, J.; Zavada, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 413. b) Hovorka, M.; Scigel, R.; Gunterova, J.; Tichy, M.; Zavada, J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9503. c) Smrcina, M.; Lorenc, M.; Hanus, V.; Sedmera, P.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1917. d) Smrcina, M.; Polakova, J.; Vyskocil, S.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4534. e) Smrcina, M.; Vyskocil, S.; Maca, B.; Polasek, M.; Claxton, T. A.; Abbott, A. P.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2156.

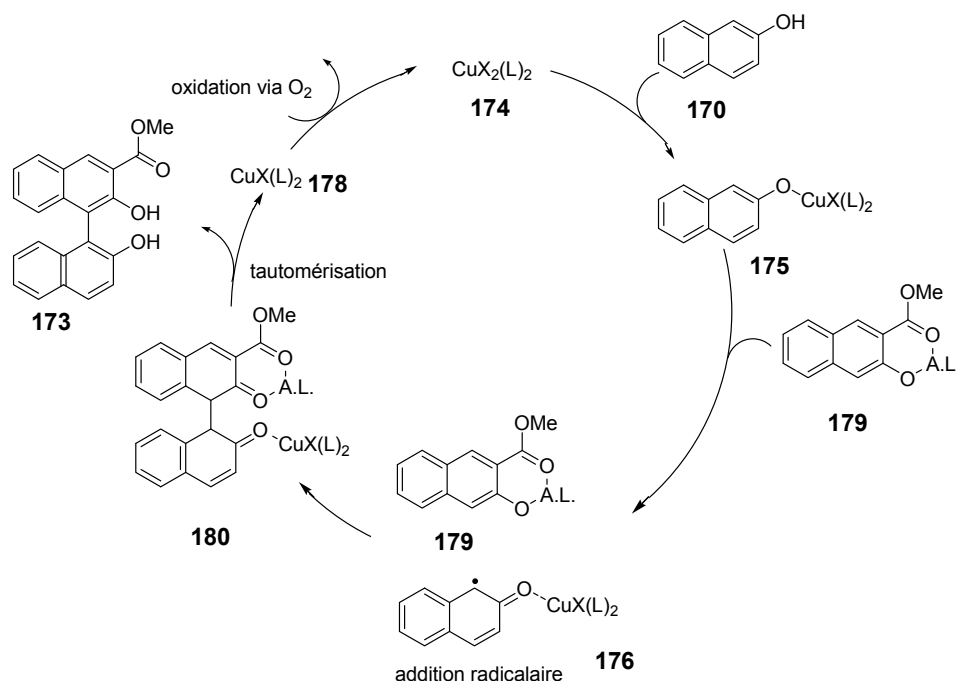


Schéma 54 : Mécanisme de la réaction de couplage oxydatif à l'aide d'un catalyseur de cuivre en présence d'un acide de Lewis.

5.4 Synthèse asymétrique des binaphtols

Tel que mentionné à la section précédente, la synthèse de composés binaphtols s'effectue via une réaction de couplage oxydatif (Schéma 53). L'utilisation de TMEDA, une diamine, comme ligand autour du catalyseur de cuivre ouvre la porte au développement de versions chirales de la réaction de couplage oxydatif.

5.4.1 La synthèse de Smrcina et Kocovsky

La première version asymétrique du couplage oxydatif de naphthols fut introduite par Smrcina et Kocovsky en 1993¹⁴¹ (Schéma 55). Cette première synthèse énantiosélective est une méthode où les réactifs et le métal sont présents en quantités stœchiométriques. Ainsi, les auteurs sont en mesure d'obtenir une série de binaphtols à partir des naphthols correspondant dans des rendements variant de 14% à 99% et des excès énantiomériques variant de 20% à 84%.

¹⁴¹ Smrcina, M.; Polakova, J.; Vyskocil, S.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4534.

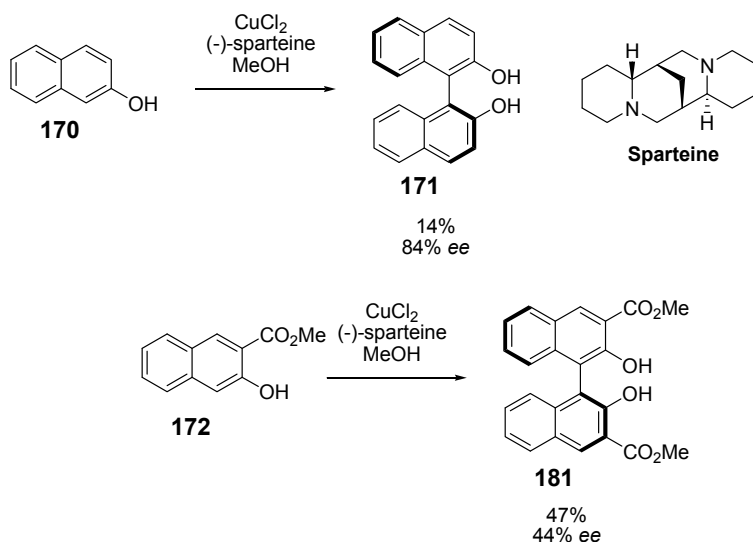


Schéma 55 : Synthèses stœchiométriques de binaphthols en présence d'amines chirales.

L'utilisation de la (-)-sparteine comme ligand lors de la réaction possède l'avantage que celle-ci est peu dispendieuse. Par contre, l'utilisation de la (+)-sparteine est plus compliquée puisque cet énantiomère ne se retrouve pas dans la nature. Les auteurs ont aussi obtenu le binaphthol non-symétrique **181** avec un rendement de 45% et un excès énantiomérique de 71%.

5.4.2 La synthèse de Nakajima

Plus tard, Nakajima¹⁴² proposa une synthèse énantiosélective et catalytique du composé **181** à l'aide d'amines chirales dérivées de la proline (Schéma 56).

¹⁴² a) Nakajima, M.; Kanayama, K.; Miyoshi, I.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9519. b) Nakajima, M.; Miyoshi, I.; Kanayama, K.; Hashimoto, S.; Noji, M.; Koga, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2264.

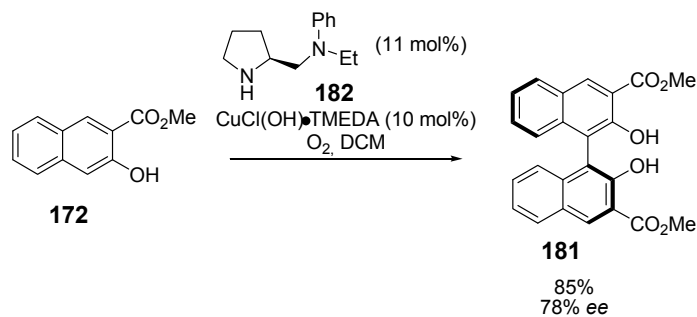


Schéma 56 : Synthèse de binaphtols en présence d'une amine chirale dérivée de la proline.

À l'aide de cette méthode, les auteurs sont en mesure d'obtenir le composé **181** dans un rendement de 85% et un excès énantiomérique de 78%. Les auteurs ont aussi démontré que la présence d'esters en positions 3 et 3' était essentielle pour obtenir une bonne sélectivité lors de la réaction. La présence d'autres groupements tels que des cétones, amides, éthers ou alkyles résultaient en une baisse significative de la sélectivité de la réaction.

5.4.3 La synthèse de Kozlowski

En 2003, le groupe de Kozlowski¹⁴³ rapporta la synthèse d'une série de dérivés du binaphtol en utilisant une diamine chirale dérivée de la 1,5-diaza-*cis*-décaline (Schéma 57).

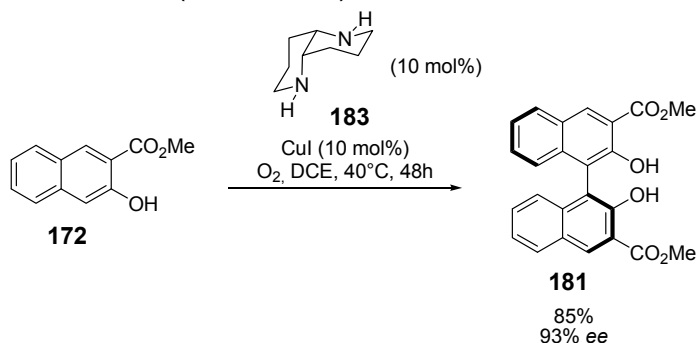


Schéma 57 : Synthèse de binaphtols en présence de l'amine chirale 183.

¹⁴³ a) Li, X.; Yang, J.; Kozlowski, M. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1137. b) Kozlowski, M. C.; Li, X.; Carroll, P. J.; Xu, Z. *Organometallics* **2002**, *21*, 4513.

Les auteurs obtiennent le binaphtol **181** dans un rendement de 85% et un excès énantiomérique de 93%. Tout comme la synthèse de Nakajima, la présence d'esters en positions 3 et 3' est nécessaire pour obtenir une bonne sélectivité lors de la réaction. Par contre, les auteurs obtiennent aussi une bonne sélectivité lorsqu'un groupement électro-attracteur, tel une cétone ou un amide, est présent en positions 3 et 3' à la place des esters.

5.4.4 Les synthèses utilisant un catalyseur de vanadium

Il est important de mentionner que plusieurs catalyseurs chiraux à base de vanadium ont aussi été utilisés de façon très efficace pour effectuer la synthèse asymétrique de binaphtols¹⁴⁴ (Schéma 58).

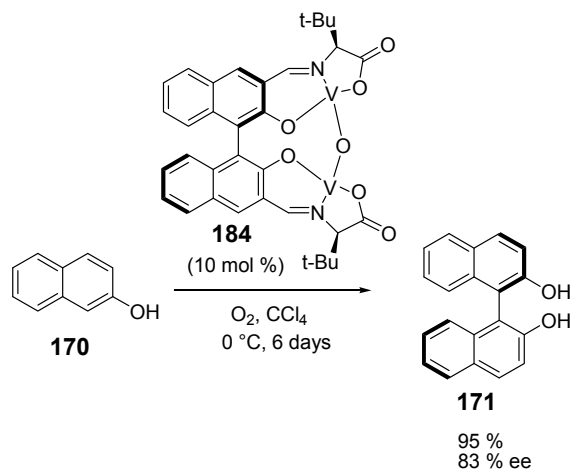


Schéma 58 : Synthèse de binaphtols à l'aide du catalyseur à base de vanadium 184.

Gong^{121a} a obtenu le binaphtol **171** par la réaction de couplage oxydatif à l'aide du catalyseur à base de vanadium **184** après six jours de réaction. Le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 95% et 83% ee.

Les réactions impliquant des catalyseurs de vanadium ont l'inconvénient de ne pas tolérer la présence de substituants en position 3 du naphthol en raison de l'encombrement stérique. Quelques exemples de

¹⁴⁴ a) Luo, Z.; Liu, Q.; Gong, L.; Cui, X.; Mi, A.; Jiang, Y. *Chem. Commun.* **2002**, 914. b) Chu, C.-Y.; Hwang, D.-R.; Wang, S.-K.; Uang, B.-J. *Chem. Commun.* **2001**, 980. c) Hon, S.; Li, C.; Kuo, J.; Barhate, N. B.; Liu, Y.; Wang, Y.; Chen, C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 869.

couplage avec des substituants en position 3 ont été rapportés¹⁴⁵, mais il s'agit souvent d'un seul substrat parmi une longue liste d'échecs.

5.4.5 Les synthèses utilisant un catalyseur de fer

Récemment, Katsuki a rapporté la première réaction de couplage oxydatif énantiosélective catalysée par le fer¹⁴⁶ (Schéma 59).

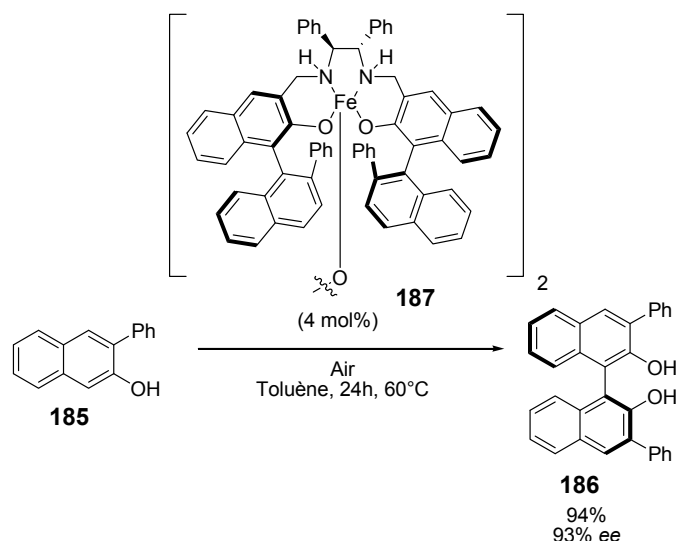


Schéma 59 : Synthèse de binaphtols à l'aide du catalyseur à base de fer 187.

Les auteurs ont rapporté la synthèse du binaphtol **186** avec un rendement de 94% et un excès énantiomérique de 93%. Ils ont démontré que cette méthode permettait d'obtenir les binaphtols substitués en positions 3,3' avec une excellente sélectivité.

¹⁴⁵ Barhate, N.B.; Chen, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2529.

¹⁴⁶ a) Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6082. Pour une version achirale, voir : b) Toda, F.; Tanaka, K.; Iwata, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3007. c) Armengol, E.; Corma, A.; Garcia, H.; Primo, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *191*, 1915. d) Bhor, M.D.; Nandurkar, N.S.; Bhanushali, M.J.; Bhanage, B.M. *Catal. Lett.* **2006**, *112*, 45. e) Wang, K.; Lu, M.; Zhu, A. Y.X.; Wang, Q. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 935.

5.5 Description du projet de recherche

Traditionnellement, les ligands NHC sont utilisés comme substitués aux phosphines en catalyse. Plusieurs exemples illustrent ce propos dont, entre autres, la réaction de métathèse d'oléfines décrite précédemment. Les ligands phosphines peuvent aussi être remplacés par un ligand NHC sur un catalyseur à base de palladium¹⁴⁷ dans de nombreuses réactions (Figure 11).

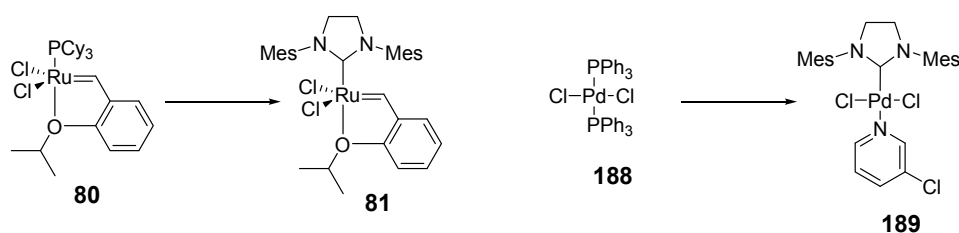


Figure 11 : Remplacement du ligand phosphine par un ligand NHC sur un catalyseur à base de ruthénium 80 et un catalyseur à base de palladium 188.

Le présent projet de recherche porte sur l'utilisation de la réaction de couplage oxydatif de naphthols dans le but de vérifier s'il est aussi possible de remplacer un ligand amine par un ligand NHC. Pour ce faire, nous proposons, dans un premier temps, la synthèse d'un catalyseur de cuivre comportant deux ligands de type NHC puisque la plupart des couplages oxydatifs se font à l'aide d'un catalyseur ayant deux ligands amines ou un ligand bidentate avec deux fonctions amines sur ce ligand. Par la suite, nous testerons l'efficacité de ce nouveau catalyseur dans différentes réactions de couplage oxydatif afin de les comparer avec les réactions équivalentes faisant appel à un catalyseur «classique».

¹⁴⁷ Shore, G.; Morin, S.; Mallik, D.; Organ, M.G. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1351.

Chapitre 6: Synthèse de binaphtols via une réaction de couplage oxydatif.

6.1 Article 3.

Alain Grandbois, Marie-Ève Mayer, Marion Bédard, Shawn K. Collins*^[a]
and Typhène Michel

Synthesis of C₁-Symmetric BINOLs Employing *N*-Heterocyclic Carbene-Copper Complexes.

Chem. Eur. J. **2009**, *15*, 9655.

- La synthèse du catalyseur **3** a été effectuée par l'auteur de cette thèse.
- L'optimisation des conditions de réaction (Table 1) a été effectuée conjointement par l'auteur de cette thèse et Marie-Ève Mayer.
- L'étude de réactivité (Schéma 2) à été réalisée par l'auteur de cette thèse.
- L'étude de réactivité avec les catalyseurs **9** et **10** à été effectuée par Marion Bédard.
- La synthèse du composé **8a** a été effectuée par Typhène Michel.
- La synthèse des produits **7b** et **7c** a été effectuée par Marion Bédard.
- La synthèse des autres composés a été effectuée par l'auteur de cette thèse.
- La caractérisation de tous les composés a été effectuée par l'auteur de cette thèse.

Synthesis of C₁-Symmetric BINOLs Employing N-Heterocyclic Carbene-Copper Complexes.

Alain Grandbois, Marie-Ève Mayer, Marion Bédard, Shawn K. Collins*^[a]
and Typhène Michel

Abstract:

Bis-NHC Cu complexes can be used for the oxidative coupling of 2-naphthols. Product yields are highest when using electron deficient 2-naphthols. Mixed couplings between electron rich and electron poor 2-naphthols can be conducted to give good yields of the mixed products.

Introduction

The oxidative coupling of phenols and naphthols is a widely used strategy to construct biaryl carbon-carbon bonds. Indeed, the biaryl motifs found in natural products such as the ellagitannins¹⁴⁸ and perylenequinones¹⁴⁹ are formed biosynthetically via oxidative coupling. In addition, organic chemists have exploited the same transformation in the total synthesis of these natural products. One of the most common uses of oxidative coupling is in the synthesis of the axially chiral 1,1'-binaphthalene-2,2'-diol (BINOL), a biaryl motif considered a privileged structure in asymmetric catalysis (Figure 1). The coupling of 2-naphthols commonly employs stoichiometric or catalytic Cu complexes,¹⁵⁰ although a number of transition metal catalyzed systems

¹⁴⁸ (a) H. Yamada, K. Nagao, K. Dokei, Y. Kasai, N. Michihata, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7566–7567. (b) X. Su, D. S. Surry, R. J. Spandl, D. R. Spring, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2593–2596. (c) S. Quideau, M. Jourdes, D. Lefevre, D. Montaudon, C. Saucier, Y. Glories, P. Pardon, P. Pourquier, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6503–6513.

¹⁴⁹ For representative examples see: (a) C. A. Mulrooney, X. Li, E. S. DiVirgilio, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6856–6857. (b) C. A. Merlic, C. C. Aldrich, J. Albaneze-Walker, A. Saghatelian, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3224–3225.

¹⁵⁰ (a) W. L. Taylor, A. R. Butterby, *Oxidative Coupling of Phenols*; Marcel Dekker: New York, 1967. (b) G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1006–1019; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977–991. (c) M. S. Nasir, B. I. Chen, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2482–2494. (d) E. I. Solomon, U. M. Sundaram, T. E. Machonkin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2563–2606.

for oxidative coupling reactions have been developed.¹⁵¹ Both achiral and asymmetric oxidative couplings of phenols and 2-naphthols have been studied using Cu catalysis employing amine based ligand systems which effect coupling via a mechanism which involves the recombination of radical species.¹⁵² Structurally similar copper-amine complexes have been increasingly studied in recent years in an effort to mimic type III copper proteins, and O₂-activating metalloproteins.¹⁵³

Many synthetic methods have been developed to further functionalize BINOL forming a variety of C₂-symmetric ligands structures.^{154a-d} Despite

¹⁵¹ For some recent examples with other metals see: Re: (a) V. B. Sharma, S. L. Jain, B. Sain, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2655-2656. Ru: (b) R. Irie, K. Masutani, T. Katsuki, *Synlett* **2000**, *10*, 1433-1436. (c) M. Matsushita, K. Kamata, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6632-6640. Fe: (d) M. Kantam, M. Lakshmi, B. Kavita, F. Figueras, *Cat. Lett.* **1998**, *51*, 113-115. (e) K. Ding, Y. Wang, L. Zhang, Y. Wu, T. Matsuura, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1005-1010. V: (f) Q.-X. Guo, Z.-J. Wu, Z.-B. Luo, Q.-Z. Liu, J.-L. Ye, S.-W. Luo, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13927-13938. (g) H. Mizuno, H. Sakurai, T. Amaya, T. Hirao, *Chem. Commun.* **2006**, *48*, 5042-5044.

¹⁵² (a) M. Smrcina, J. Polakova, S. Vyskocil, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4534-4538. (b) M. Noji, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7983-7984. (c) M. Nakajima, K. Kanayama, I. Miyoshi, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9519-9520. (d) X. Li, J. B. Hewgley, C. A. Mulrooney, J. Yang, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5500-5511. (e) C. A. Mulrooney, X. Li, E. S. DiVirgilio, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6856-6857. (f) M. C. Kozlowski, X. Li, P. J. Carroll, Z. Xu, *Organometallics* **2002**, *21*, 4513-4522. (g) K. R. Reddy, K. Rajgopal, M. L. Kantam, *Cat. Lett.* **2007**, *114*, 36-40. (h) E. S. DiVirgilio, E. C. Dugan, C. A. Mulrooney, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 385-388. (i) M. Matsushita, K. Kamata, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6632-6640. (j) X. Xie, P.-W. Phuan, M. C. Kozlowski, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2218-2220; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2168-2170.

¹⁵³ (a) K. D. Karlin, Z. Tyeklár, *Bioinorganic Chemistry of Copper*; Chapman & Hall: New York, 1993. (b) N. Kitajima, Y. Moro-oka, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 737-757. (c) K. D. Karlin, S. Kaderli, A. D. Zueberbühler, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 139-147. (d) L. Que Jr., W. B. Tolman, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1160-1185.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1114-1137. (e) T. D. P. Stack, *Dalton Trans.* **2003**, *1*, 1881-1889. (f) L. M. Mirica, X. Ottenwaelder, T. D. P. Stack, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1013-1046. (g) E. A. Lewis, W. B. Tolman, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1047-1076.

¹⁵⁴ For a review on the synthesis of BINOL derivatives and applications see: Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155-3211. For some pertinent reviews of uses in catalysis see: (a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994. (b) R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345-350. (c) R. Noyori, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4259-4292. (d) B. M. Trost, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 315-322. For examples of the use of C₁-symmetric BINOL derivatives in catalysis see: (e) Chen Y.; Yekta, S.; Martyn, L. J. P.; Zheng, J.; Yudin, A. K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3433-3436. (f) Yoshikawa, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2569-2579. (g) Kelly, T. R.; Whiting, A.; Chandrakumar, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3510-3512. (h) Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3049-3050. (i) Ishihara, K.; Kobayashi, J.; Inanaga, K.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, *3*, 394-396.

that fact that a number of C₁-symmetric BINOLs are also useful in catalysis,^{131e-i} the synthetic methods to quickly access these structures are lengthy and tedious because selective oxidative coupling between two different 2-naphthols are rare.^{155,156} We reasoned that a mixed oxidative coupling between two electronically different 2-naphthols to form C₁-symmetric BINOLs would most likely require Cu complexes with electronic properties that differ from the traditional Cu-amine complexes. As NHC ligands are known to affect the electronic properties of their respective transition metal complexes, we reasoned that NHC-Cu complexes warranted further study in oxidative coupling reactions. Indeed, NHC complexes of Cu have recently demonstrated remarkable versatility in a variety of organic transformations.¹⁵⁷ Herein we report on the use of bis-NHC-Cu complexes in the oxidative coupling of 2-naphthols.

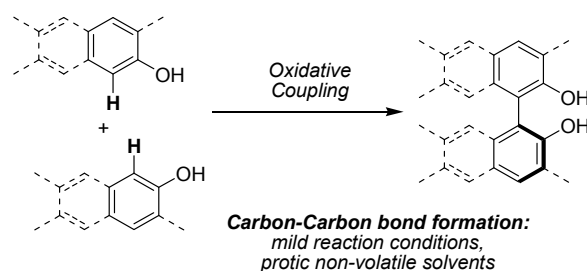


Figure 1. General scheme for oxidative coupling of phenols and 2-naphthols.

¹⁵⁵(a) P. Yan, Y. Sugiyama, Y. Takahashi, H. Kinemuchi, T. Temma, S. Habaue, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4325-4331. (b) S. Habaue, T. Temma, Y. Sugiyama, P. Yan, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8595-8598. (c) T. Temma, B. Hatano, S. Habaue, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8559-8563.

¹⁵⁶ Mixed coupling can be used in the synthesis of NOBIN: (a) K. Ding, X. Li, B. Ji, H. Guo, M. Kitamura, *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 499-545. (b) K. Korber, W. Tang, X. Hu, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7163-7165. (c) S.-W. Hon, C.-H. Li, J.-H. Kuo, N.-B. Barhate, Y.-H.; Liu, Y. Wang, C.-T. Chen, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 869-872.

¹⁵⁷ (a) S. Diez-Gonzalez, S. P. Nolan, *Synlett* **2007**, *14*, 2158-2167. (b) L. H. Gade, S. Bellemin-Laponnaz, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 117-157. (c) R. E. Douthwaite, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 702-717. For some examples in synthesis see: (d) D. G. Gillingham, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3934-3938; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3860-3864. (e) M. K. Brown, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12904-12906. (f) H. Lebel, M. Davi, S. Diez-Gonzalez, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 144-149.

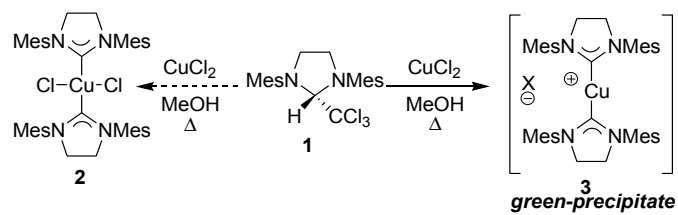
Results and Discussion

Given that Cu(II) salts are often used in oxidative coupling reactions of 2-naphthols, our initial investigations involved the synthesis of Cu(II) complexes bearing *N*-heterocyclic carbene ligands. As relatively few Cu(II) complexes bearing NHC ligands are known in comparison to the analogous Cu(I) complexes, we were unsure whether bis-NHC or mono-NHC complexes of Cu(II) would form.^{158,159}

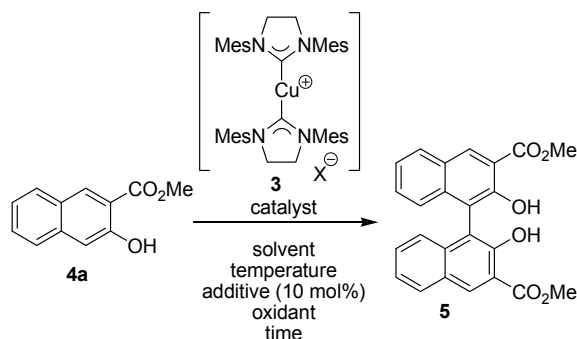
When the chloroform adduct **1** was thermally decomposed in the presence of CuCl₂ at reflux for 15 hours in MeOH, a green precipitate formed (Scheme 1). It was presumed that the precipitate was the structure **2**, but characterization was hampered by the fact that the resulting solid was largely insoluble in all solvents surveyed. However, when the precipitate was placed in MeOH-d₄ in the presence of AgNO₃, partial solubilization was observed. Mass spectrometry revealed the cation **3** as the major constituent in solution. Interestingly, the cation **3** is a Cu(I) species, despite the use of Cu(II) as a starting material. When other Cu(II) sources (Cu(OTf)₂, Cu(OAc)₂, CuSO₄) were treated with **1** in MeOH at reflux, precipitates were also formed that ranged in colour from bright green, dark green and turquoise. The precipitate formed from CuSO₄ was partially soluble in MeOH without the need for Ag salts and subsequent analysis by mass spectrometry revealed the same species **3** to be in solution as was observed when CuCl₂ was used as the copper source. In all cases, it was not possible to determine the structure of the respective counteranion.

¹⁵⁸ (a) Y. Lee, K. Akiyama, D. G. Gillingham, M. K. Brown, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 446-447. (b) P. L. Arnold, M. Rodden, K. M. Davis, A. C. Scarisbrick, A. J. Blake, C. Wilson, *Chem. Commun.* **2004**, *14*, 1612-1613. (c) X. Hu, I. Castro-Rodriguez, K. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12237-12245.

¹⁵⁹ C. P. Newman, R. J. Deeth, G. J. Clarkson, J. P. Rourke, *Organometallics* **2007**, *26*, 6225-6233.



Scheme 1. Synthesis of bis-NHC cationic Cu complex 3.

Table 1. Oxidative coupling of 4a using Cu-NHC complexes.

Entry ^[a]	Solvent	Oxidant ^[b]	Additive	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%) ^[c]
1	MeOH	O ₂	-	21	24	50
2	MeOH ^[d]	O ₂	-	21	24	nd
3	MeOH ^[e]	O ₂	-	65	24	nd
4	EtOH	O ₂	-	78	6	20
5	MeOH	O ₂	-	65	6	62
6	<i>i</i> -PrOH	O ₂	-	82	15	42
7	TFE	O ₂	-	80	48	78
8	DMF	O ₂	-	80	6	65
9	MeOH	Oxone	-	21	15	68
10	MeOH	Oxone	-	65	15	72
11	MeOH	O ₂	-	21	24	50
12	MeOH	Oxone	-	21	15	68
13	MeOH	Oxone	LiCl	21	15	46
14	MeOH	Oxone,	AgNO ₃ ^[f]	21	15	86
15	MeOH	Oxone,	AgSbF ₆ ^[f]	21	15	54
16	MeOH	Oxone	K ₂ CO ₃	21	15	_ ^[g]

[a] The quantity of catalyst (10 mol%) was based on an assumed structure (NHC)₂CuX₂. [b] O₂ was continuously bubbled into the solution. Oxone® (1.1 equiv.) was added in one portion at the same time as **4a**. [c] Represents isolated yields after chromatography. [d] Reaction concentration = [0.01] [e] Catalyst used was derived from Cu(OAc)₂. [f] Catalyst and silver salt were stirred for 15 h in MeOH prior to addition of **4a** and oxidant. [g] Complete decomposition of **4a** was observed. nd = not determined. TFE = 2,2,2-trifluoroethanol

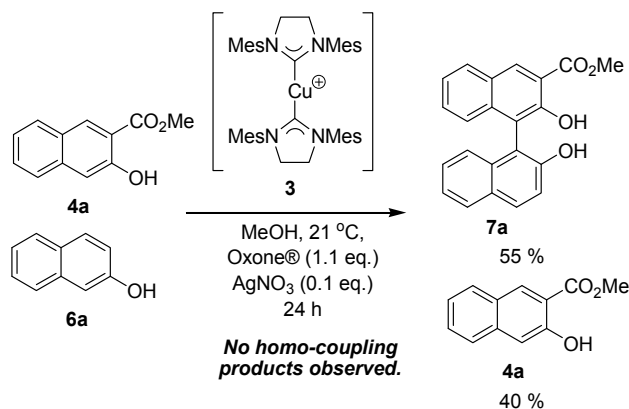
When the green precipitate formed from CuCl₂ was tested as a heterogeneous catalyst in an oxidative coupling of the ester **4a**, employing oxygen as the oxidant and MeOH as the solvent, complete conversion

was observed, although the product diol **5** was obtained in only 50 % yield (Table 1).¹⁶⁰ A number of solvents were surveyed in an attempt to increase the yield of the coupling but MeOH remained the optimal solvent.¹⁶¹ Catalysts prepared from other Cu(II) sources such as Cu(OAc)₂ and Cu(OTf)₂ were largely ineffective. Heating of the reaction led to reduced reaction times and higher yields, where both MeOH and CF₃CH₂OH were effective solvents at reflux (62 % and 78 % isolated yield of **5** respectively). In addition, the use of Oxone® as an oxidant was highly efficient for oxidative coupling at room temperature, producing higher yields of **5** when compared directly with O₂ (68 % vs. 50 % isolated yields respectively). Heating the reaction using Oxone® caused only small improvements.

As mentioned previously, partial solubilization of the catalyst derived from CuCl₂ was possible using silver salts. Consequently, we studied the effects of Ag salts and other additives (10 mol%) on the oxidative coupling (Table 1). The oxidative coupling of **4a** using Oxone® as the oxidant was repeated in the presence of LiCl or K₂CO₃. However, the former resulted in a decreased yield of **5** while the latter completely shut down the reaction. Neither additive seemed to affect the solubility of the catalyst. Mixing of the Cu catalyst **3** with either AgNO₃ or AgSbF₆ had a significant effect. When the oxidative coupling of **4a** using Oxone® was conducted in the presence of Ag salts, the product **5** was isolated in 54% yield when using AgSbF₆ and 86% when using AgNO₃.

¹⁶⁰ The use of the free carboxylic acid of the methyl ester **4a** gave low yields of coupling product (<10%) and the starting material could be recovered in >80% yield. Oxidative coupling with electron-rich substrates such as 2-naphthol, 3-phenanthrol, 9-phenanthrol and 2-aminonaphthalene gave approximately 5-15% yield in all cases. Oxidation of electron rich 2-naphthols to highly polar and colored by-products was observed (see: J. B. Hewgley, S. S. Stahl, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12232-12233 for more details on possible oxidation products and their influence in oxidative coupling reactions).

¹⁶¹ See Supporting Information for more information.



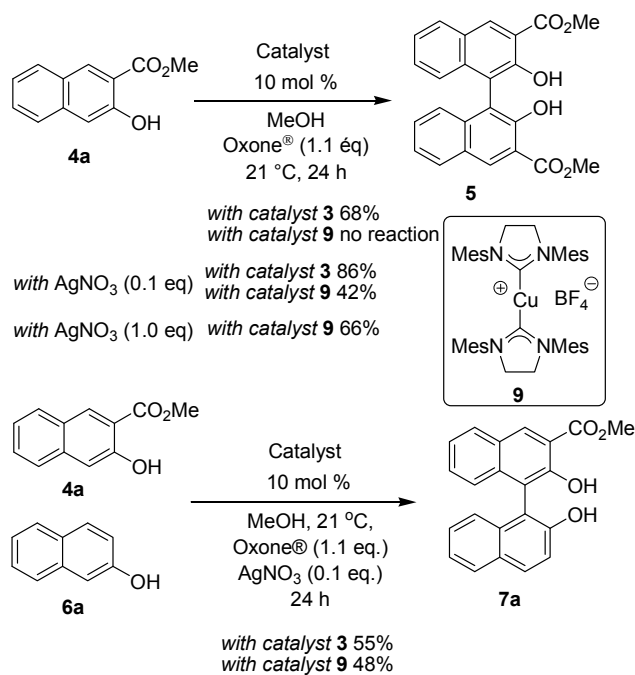
Scheme 2. Mixed oxidative couplings using bis-NHC cationic Cu complex **3**.

In most Cu-promoted oxidative couplings using amine-based ligands, a radical-radical type mechanism has been proposed.^[129,131] To investigate whether catalyst **3** was performing the oxidative coupling of **4a** by a similar mechanism, oxidative coupling was carried out between **4a** and **6a** (Scheme 2). When **4a** (1 equiv.) and **6a** (1 equiv.) were reacted in the presence of **3**, a 55% yield of the product **7a** was isolated, along with recovered **4a**. In mixed couplings between **4a** and **6a**, the radical-radical type mechanism is expected to afford large quantities of the homocoupled products BINOL and **5**. When the identical oxidative coupling reaction showed in Scheme 1 was performed with CuCl₂ no reaction occurred and when using the CuCl(OH)(TMEDA) complex, only small amounts (8-10 %) of BINOL and the homocoupled **5** were isolated. As catalyst **3** shows a preference for a mixed coupling product, it suggests that the oxidative coupling may be occurring via a radical-addition coupling mechanism and not the common radical-radical mechanism traditionally observed with copper catalysis.

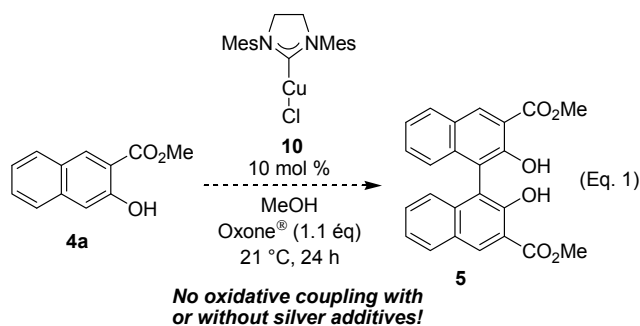
In an effort to try and further elucidate the exact structure of the catalyst in the mixed coupling, we were attracted to recent work by Nolan and co-workers, who prepared a series of Cu(I)(NHC)₂BF₄ complexes.¹⁶² These complexes bear a strong similarity to the structure of **3** observed by mass spectrometry. Consequently, we prepared the Cu complex **9** and tested

¹⁶² S. Diaz-Gonzalez, E. D. Stevens, N. M. Scott, J. L. Petersen, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 158-168.

its reactivity in oxidative couplings (Scheme 3). In the homocoupling of **4a**, the Cu catalyst **9** was unreactive despite the improved solubility of the latter in MeOH (the reaction with **9** is homogenous, while reaction using **3** is heterogenous). Upon the addition of AgNO₃ as an additive, complex **9** now afforded a 42% yield of **5**. When 1 equivalent of AgNO₃ was added, catalyst **9** afforded an increase in yield of **5** (42→66%). When a mixed coupling of **4a** (1 eq.) and **6a** (1 eq.) was studied with catalyst **9**, the results were very similar to that observed for catalyst **3**. Catalyst **9** also showed a preference for the formation of the mixed coupling product **7a** in similar yields as to what was observed with **3** (48 and 55% yield respectively).

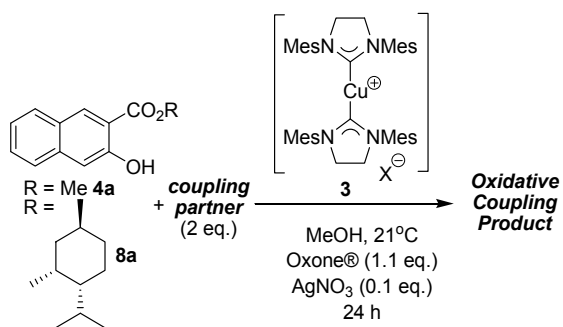


Scheme 3. Comparing catalyst 3 and the structurally similar 9.

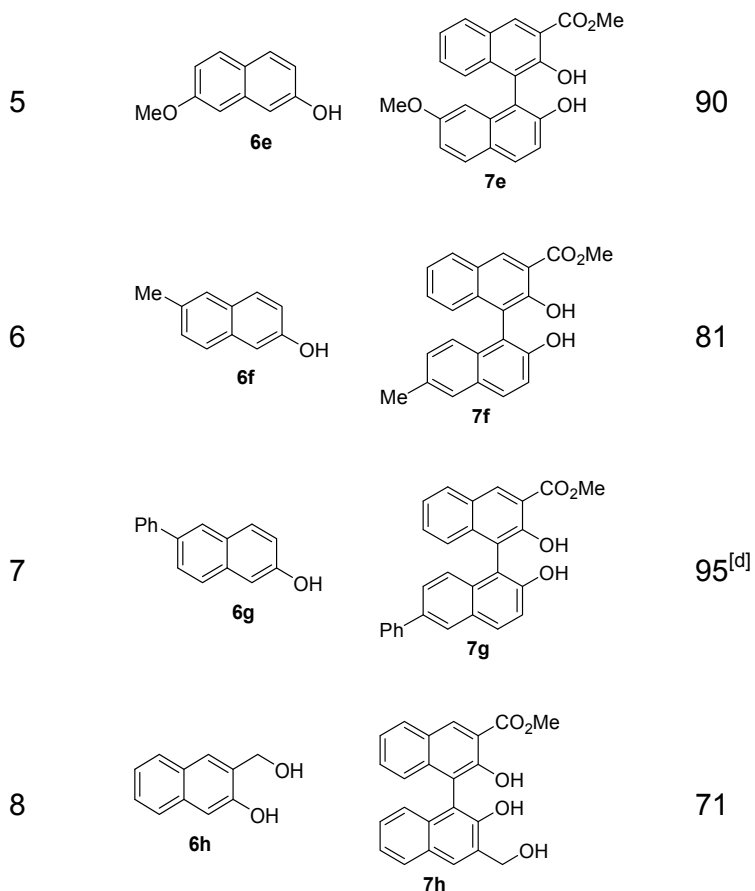


Nolan and co-workers have studied complex **9** in hydrosilylation and have proposed that dissociation of an NHC ligand occurs and a mono-NHC-Cu complex is the active species. Interestingly, when the mono-NHC complex **10** was tested under the oxidative coupling conditions (Eq. 1), no coupling was observed either in the presence or absence of silver additives. The fact that **3** and **9** provide similar reactivity patterns and selectivities suggests a structural similarity between the two catalysts. In addition, the failure of simple Cu salts (CuCl_2 , $\text{CuCl}(\text{OH})(\text{TMEDA})$), or **10**, possessing only a single NHC ligand, to perform the oxidative coupling also supports a bis-NHC-type complex for catalyst **3** as the active species.

Table 2. Mixed oxidative coupling of 4a and 2-naphthols using a Cu-NHC complex.



Entry ^[a]	Naphthol	Product	Yield (%) ^[b]
1	 6a	 7a 8a	80 50 ^[c]
2	 6b	 7b	70
3	 6c	 7c	20
4	 6d	 7d	65



[a] The quantity of catalyst (10 mol%) was based on an assumed structure (SIMes)₂CuCl₂. [b] Represents isolated yields after chromatography. Less than 5% isolated yield of the homocoupling product **5** was obtained in each case. nd = not determined. [c] Only a single diastereomer is observed by ¹H NMR. The absolute stereochemistry of the axially chiral biaryl has not been determined. [d] 4 equivalents of **6g** were used.

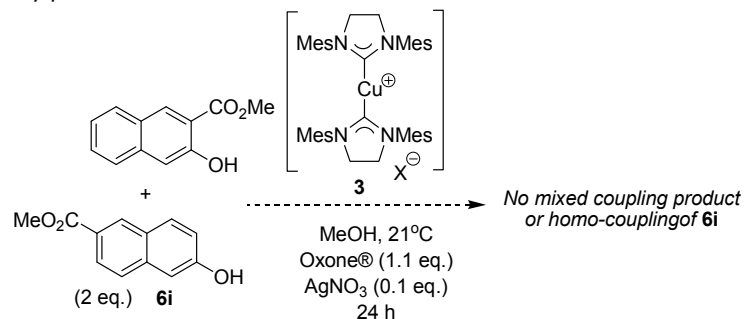
The ability of catalyst **3** to promote mixed couplings of 2-naphthols is intriguing. Indeed, efficient mixed couplings of this type are rare^{132,133} and would be a complementary synthetic tool for the synthesis of highly functionalized binaphthyls with C₁-symmetry. Consequently, mixed oxidative couplings were then investigated using **4a** or **8a** and an excess of an electron-rich 2-naphthol (Table 2). Using a slight excess of the 2-naphthol coupling partner, the mono-ester product **7a** was isolated in 80% yield. The sterically encumbered ester **8a** derived from (1*R*, 2*S*, 5*R*)-menthol did not undergo homocoupling, perhaps due to the bulkiness of the ester substituent. However, **8a** did undergo mixed coupling with **6a** and the product **8b** was isolated in a 50% yield.

Larger phenanthrol groups could also be used in the mixed oxidative couplings. Coupling of **4a** with 3-phenanthrol afforded the product **7b** in 70% isolated yield (Entry 2), however the analogous coupling with 9-phenanthrol was problematic. It seems 9-phenanthrol oxidizes rapidly under the reaction conditions and only a 20% yield of the product **7c** could be isolated. Electronic effects are easily recognized when examining the mixed coupling of ester **4a** with either the electron poor 6-bromo-2-naphthol or electron rich 7-methoxy-2-naphthol. The latter undergoes very efficient coupling to afford the mixed BINOL **7e** in 90% yield while the former undergoes sluggish coupling affording the product **7d** in only 65% isolated yield. Both the 6-methyl- and the 6-phenyl-2-naphthol undergo the mixed coupling with **4a** to afford their corresponding mixed coupling products **7f** and **7g** in 81% and 95% yield respectively. The mixed coupling of **4a** and **6h** afforded an isolated yield of 71% for the mixed coupling product **7h** indicating that substituents in the 3-position of the electron-rich coupling partner are tolerated.¹³⁷

Habaue and co-workers have shown that **4a** can be activated in oxidative coupling reactions via co-ordination with lanthanide triflate catalysts.¹³² If this mechanistic proposal is correct, it suggests that the Cu catalyst **3** plays dual roles in the mixed coupling; it acts as the catalytic oxidant but also as a Lewis acid catalyst activating **4a** for a radical-addition mechanism towards mixed products.¹⁶³

In summary, bis-NHC Cu complexes can be used to effect oxidative couplings of 2-naphthols. Product yields for homocouplings are highest

¹⁶³ The ester was shown to be necessary in the 3-position for efficient coupling to occur as the reaction between **4a** and **6i** did not afford a mixed coupling product. In addition, **6i** was reluctant to undergo homocoupling but could be re-isolated in high yields, suggesting that the ester substituent in the 6-position is sufficiently electron-withdrawing to minimize the oxidation of **6i** to unwanted by-products.



when using electron deficient 2-naphthols. Most importantly, bis-NHC Cu complexes such as **3** and **9** may perform mixed couplings between electron rich and electron poor 2-naphthols to give good yields of the mixed products. This reactivity suggests the oxidative couplings take place via a radical-addition type mechanism, which is thus complementary to the radical-radical type couplings that have been observed with traditional Cu-amine type catalysts. Further elucidation of the structure of the active catalyst and development of homogeneous catalysts continues to be a focus of future work. Given the interesting reactivity shown by the bis-NHC Cu complexes, they may be of interest for study in other oxidation reactions. Given the ease at which the electronic and steric properties of NHC ligands can be modified, it is expected that product yields and selectivities can continue to be fine tuned and that the development of asymmetric variants will be possible.

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. Hélène Lebel for helpful discussions and Mr. Michael Davi for a sample of **10**.

6.2 Informations supplémentaires de l'article 3.**Synthesis of C₁-Symmetric BINOLs Employing
N-Heterocyclic Carbene-Copper Complexes.**

Alain Grandbois, Marie-Eve Mayer, Marion Bédard, Typhène Michel and Shawn

*K. Collins**

Department of Chemistry, Université de Montréal, C.P. 6128 Station Downtown,

Montréal, Québec, CANADA H3C 3J7

SUPPORTING INFORMATION

General

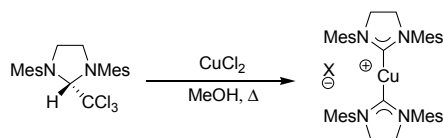
All reactions that were carried out under anhydrous conditions were performed under an inert argon or nitrogen atmosphere in glassware that had previously been dried overnight at 120 °C or had been flame dried and cooled under a stream of argon or nitrogen.¹⁶⁴ All chemical products were obtained from Sigma-Aldrich Chemical Company or Strem Chemicals and were reagent quality. These products were used without further purification. Catalysts **9**¹⁶⁵ were prepared according to known procedures. Technical solvents were obtained from VWR International Co. Anhydrous solvents (DCM, Diethyl Ether, THF, Toluene, DMF 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. Still¹⁶⁶ 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 KMnO₄ 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 CDCl₃ or C₆D₆ using Bruker AV300, AV-400 or Bruker UltraShield Plus 700 MHz instruments (300, 400 or 700MHz, ¹H NMR, respectively, and 75, 100 or 175 MHz, ¹³C NMR, respectively). Signals due to the solvent served as the internal standard (chloroform δ7.26 ppm ¹H, δ77.0 ppm ¹³C; benzene δ7.16 ppm ¹H, δ 128.4 ppm ¹³C). 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

¹⁶⁴ Shriver, D. F.; Drezdon M. A. in *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; Wiley-VCH: New York, 1986.

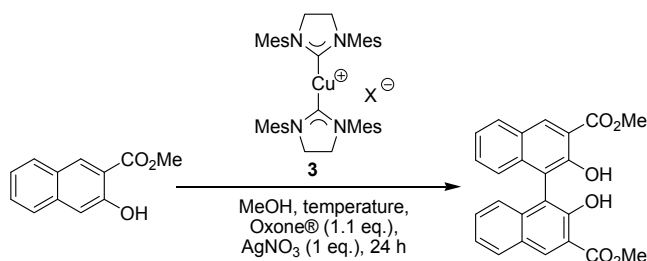
¹⁶⁵ Diez-Gonzalez, S.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Petersen, J. L.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 158.

¹⁶⁶ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

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 ^{13}C NMR assignments were made on the basis of chemical shift and multiplicity and were confirmed, where necessary, by two dimensional correlation experiments (HSQC). Chemical shifts are reported in parts per million (ppm). 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.



Copper Catalyst 3 : In a 100 mL sealed tube was added the chloroform adduct **1**¹⁶⁷ (1.40 g, 3.27 mmol), copper(II) chloride (0.20 g, 1.49 mmol) and methanol (50 mL). The mixture was heated and stirred at 60°C overnight (approx. 18h). The stirring and heated were stopped and the mixture was allowed to settle over 4 hours. The solvent was removed using a Pasteur pipette and the remaining precipitate was again treated with methanol for an hour and the solvent was again removed using a Pasteur pipette. This washing procedure is repeated until the methanol is transparent and colorless. Residual solvent is then removed on a rotary evaporator and the solid is dried under vacuum. HRMS (ESI) calculated for $C_{42}H_{54}N_4Cu [M]^+$, 675.3496, found 675.3482.



General procedure for oxidative couplings (homocoupling) (5): To a suspension of copper catalyst (9 mg, 0.013 mmol, 0.1 eq) in MeOH (3.5 mL) is added silver nitrate (2 mg, 0.013 mmol, 0.1 eq). The green suspension is stirred at room temperature for 18 hours. At this point, 3-methyl-2-hydroxynaphthoate (25 mg, 0.125 mmol, 1 eq) and Oxone® (85 mg, 0.138 mmol, 1.1 eq) were added to the green suspension. The resulting mixture is stirred at room temperature for 18h. Silica gel is added

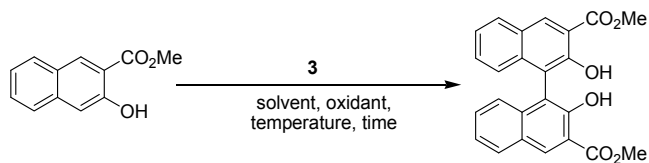
¹⁶⁷ Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Sanford, M. S.; Wilhelm, T. E.; Scholl, M.; Choi, T.-L.; Ding, S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546.

directly to the mixture and the solvent is evaporated under reduced pressure. The crude solid is then purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane: Ethyl Acetate, 4:1) to afford **5** as a yellow solid (21 mg, 86%) whose ¹H and ¹³C spectra and mass spectrometry matched with published data.¹⁶⁸

¹⁶⁸ Cram, D. J.; Helgeson, R. C.; Peacock, S. C.; Kaplan, L. J.; Domeier, L. A.; Moreau, P.; Koga, K.; Mayer, J. M.; Chao, Y. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1930.

For a complete list of optimization experiments in the homocoupling of **4a** see Table S1 below:

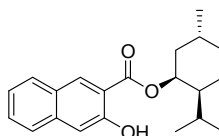
S. Oxidative coupling of **4a** using Cu-NHC complexes.^a



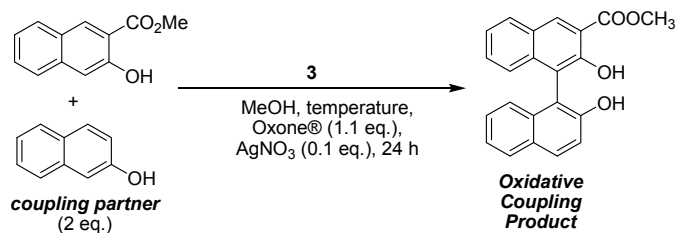
Entry	solvent	oxidant ^b	temp (°C)	time (h)	yield (%) ^c
1	MeOH	O ₂	21	24	50
2	MeOH ^d	O ₂	21	24	0
3	acetone	O ₂	21	24	12
4	CH ₃ CN	O ₂	21	24	27
5	DMF	O ₂	21	24	42
6	THF	O ₂	21	24	38
7	CH ₂ Cl ₂	O ₂	21	24	0
8	H ₂ O	O ₂	21	24	55
9	MeOH ^e	O ₂	21	24	nd
10	MeOH ^f	O ₂	Δ	24	nd
11	EtOH	O ₂	Δ	6	20
12	MeOH	O ₂	Δ	6	62
13	<i>i</i> -PrOH	O ₂	Δ	15	42
14	CF ₃ CH ₂ OH	O ₂	Δ	48	78

15	DMF	O ₂	80	6	65
16	MeOH	Oxone	21	15	68
17	MeOH	Oxone	Δ	15	72

^a The quantity of catalyst (10 mol%) was based on an assumed structure **2**. R ^b O₂ was continuously bubbled into the solution. Oxone® was added in one portion at the same time as **4a**. ^c Represents isolated yields after chromatography. ^d Reaction concentration = [0.01] ^e Catalyst used was derived from Cu(OTf)₂. ^f Catalyst used was derived from Cu(OAc)₂. nd = not determined.

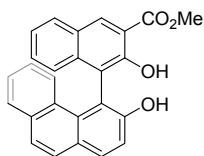


(8a): 3-hydroxy-2-naphthoic acid (1.0 g, 5.8 mmol, 1.0 eq), triphenylphosphine (2.2 g, 8.4 mmol, 1.6 eq) and menthol (1.0 g, 6.4 mmol, 1.2 eq) are dissolved in dry THF. The solution is cooled at 0°C. DIAD (1.6 mL, 8.1 mmol, 1.4 eq) is slowly added to the reaction mixture. The solution is warmed up to r.t. and stirred overnight. Water is added to the reaction mixture and the product is extracted three times with ether. The organic phases are combined, dried over sodium sulphate and evaporated under reduced pressure. The crude solid is then purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane: Ethyl Acetate, 100:1) to afford **8a** as a yellow solid (320 mg, 17 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.44 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.32 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.36 Hz, 1H), 7.57-7.42 (m, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 2.59-2.00 (m, 1H), 2.03-1.43 (m, 5H), 1.30-0.80 (m, 13H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 156.5, 137.7, 131.9, 129.2, 128.9, 126.9, 126.2, 123.7, 114.9, 111.6, 73.0, 46.8, 39.0, 34.7, 29.4, 26.8, 25.4, 22.1, 20.9, 20.7. HRMS (ESI) calculated for C₂₁H₂₆O₃Na [M + Na]⁺, 349.1774, found 349.1768.

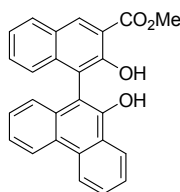


General procedure for the mixed oxidative coupling (7a): To a suspension of copper catalyst (9 mg, 0.013 mmol, 0.1 eq) in MeOH (3.5 mL) is added silver nitrate (2 mg, 0.013 mmol, 0.1 eq). The green suspension is stirred at room temperature for 18 hours. At this point, 2-naphthol (36 mg, 0.25 mmol, 2 eq.), 3-methyl-2-hydroxynaphthoate (25 mg, 0.125 mmol, 1 eq) and Oxone® (192 mg, 0.32 mmol, 2.5 eq) were added to the green suspension. The resulting mixture is stirred at room temperature for 18h. Silica gel is added directly to the mixture and the solvent is evaporated under reduced pressure. The crude solid is then purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane: Ethyl Acetate, 4:1) to afford **7a** as a yellow solid (34 mg, 80%) whose ¹H and ¹³C spectra and mass spectrometry matched with published data.¹⁶⁹

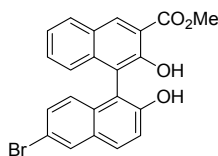
¹⁶⁹ a) Smrcina, M.; Polakova, J.; Vyskocil, S.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4534. b) Hovorka, M.; Gunterova, J.; Zavada, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 413.



3-methyl-2-dihydroxy-1-(3-hydroxyphenanthren-4-yl)-naphthyl-3-carboxylate (7b): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.82 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.84-7.71 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.69$ Hz, 1H), 7.55-7.17 (m, 6H), 6.85 (ddd, $J = 8.55, 6.97, 1.45$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.09 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 154.2, 152.6, 136.6, 134.0, 133.6, 131.3, 130.7, 130.6, 130.4, 129.9, 128.6, 128.3, 127.8 (2 C's), 125.9, 125.5, 125.4, 125.2, 125.0, 124.3, 118.2, 116.6, 115.7, 114.7, 53.0; HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 395.1278, found 395.1290.

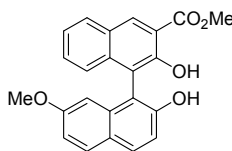


3-methyl-2-dihydroxy-1-(9-hydroxyphenanthren-10-yl)-naphthyl-3-carboxylate (7c): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.86 (s, 1H), 8.80-8.70 (m, 3H), 8.44 (dd, $J = 8.04, 1.23$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 6.66, 2.72$ Hz, 1H), 7.76 (ddd, $J = 8.36, 7.10, 1.52$ Hz, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.49 (ddd, $J = 8.26, 7.02, 1.27$ Hz, 1H), 7.44-7.23 (m, 4H), 7.11 (dd, $J = 8.16, 0.85$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.09 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 155.2, 147.4, 137.5, 134.0, 132.1, 131.6, 130.3, 129.9, 127.4, 127.3, 127.0, 126.8, 126.5, 125.2, 125.1, 124.8, 124.6, 124.1, 123.2, 122.8, 122.6, 114.5, 114.4, 110.2, 52.9; HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 395.12779, found 395.12806.



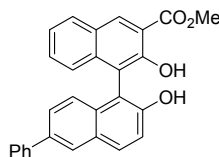
3-methyl-6'-bromo-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl-3-carboxylate (7d):

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.88 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.30 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.08 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 154.9, 151.7, 137.2, 134.1, 132.0, 130.4, 130.3, 130.2, 129.9, 129.8, 129.3, 127.3, 126.4, 124.6, 124.5, 118.8, 117.2, 114.3 (2 C's), 113.7, 53.0; HRMS (ESI) calculated for C₂₂H₁₆BrO₄ [M + H]⁺, 423.0226, found 423.0220.



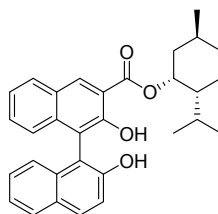
3-methyl-7'-methoxy-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl-3-carboxylate

(7e): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.01-7.88 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.50-7.31 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.51 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 158.4, 154.8, 152.0, 137.3, 134.8, 133.9, 130.1, 130.0, 129.8, 127.4, 124.8, 124.7, 124.5, 115.2, 115.1, 114.6, 114.3, 113.1, 104.1, 77.2, 55.0, 52.9; HRMS (ESI) calculated for C₂₃H₁₉O₅ [M + H]⁺, 375.1227, found 375.1221.



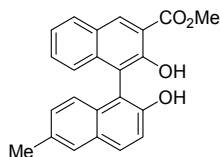
3-methyl-6'-phenyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl-3-carboxylate (7g):

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.88 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 1.81$ Hz, 1H), 8.04-7.92 (m, 2H), 7.75-7.60 (m, 2H), 7.59-7.19 (m, 8H), 7.16 (d, $J = 8.73$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.09 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 154.9, 151.5, 141.2, 137.4, 136.2, 133.9, 132.7, 130.6, 1302.2, 129.9, 129.5, 128.8, 127.3, 127.2, 127.0, 126.3 (2 C's), 125.1, 124.7, 124.6, 118.1, 114.4 (2 C's), 113.9, 52.9; HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 421.1434, found 421.1429.



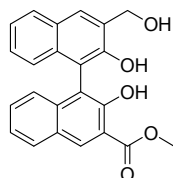
3-(2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl-3-

carboxylate (8b): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.14 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.05-7.85 (m, 3H), 7.51-7.04 (m, 7H), 5.65 (s, 1H), 5.02 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.14-1.50 (m, 4H), 1.38-0.85 (m, 14H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.3, 155.2, 151.4, 137.3, 133.5, 133.4, 130.2, 130.0, 129.9, 129.3, 128.3, 127.3, 126.6, 124.7, 124.6, 124.4, 123.4, 117.7, 115.1, 114.5, 114.1, 73.6, 47.0, 39.1, 34.8, 29.5, 26.9, 25.5, 22.1, 21.0, 20.9 HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 491.21928, found 491.21826.



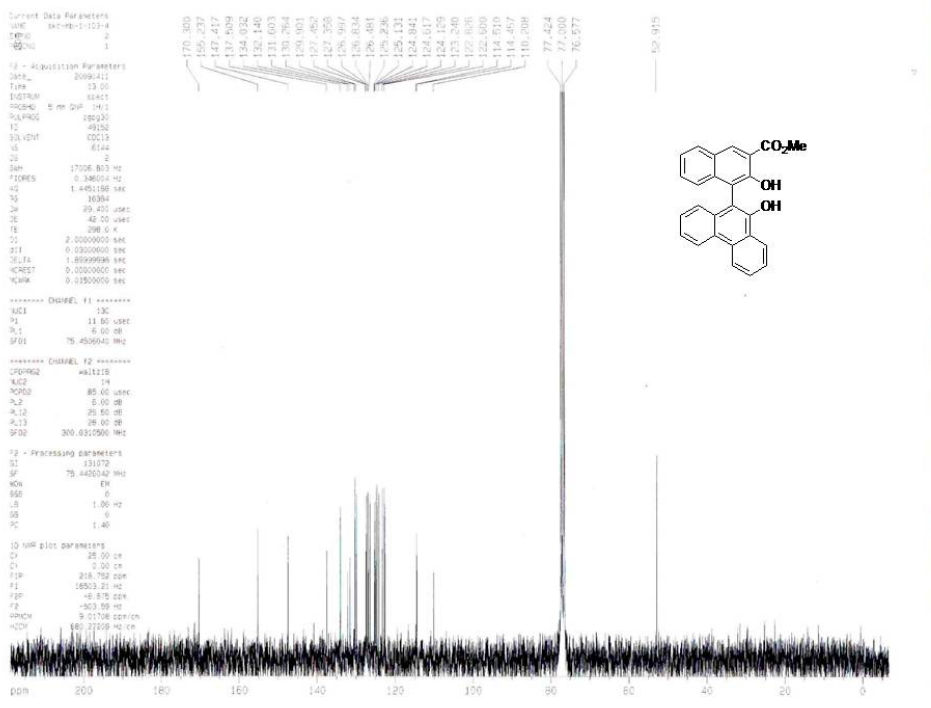
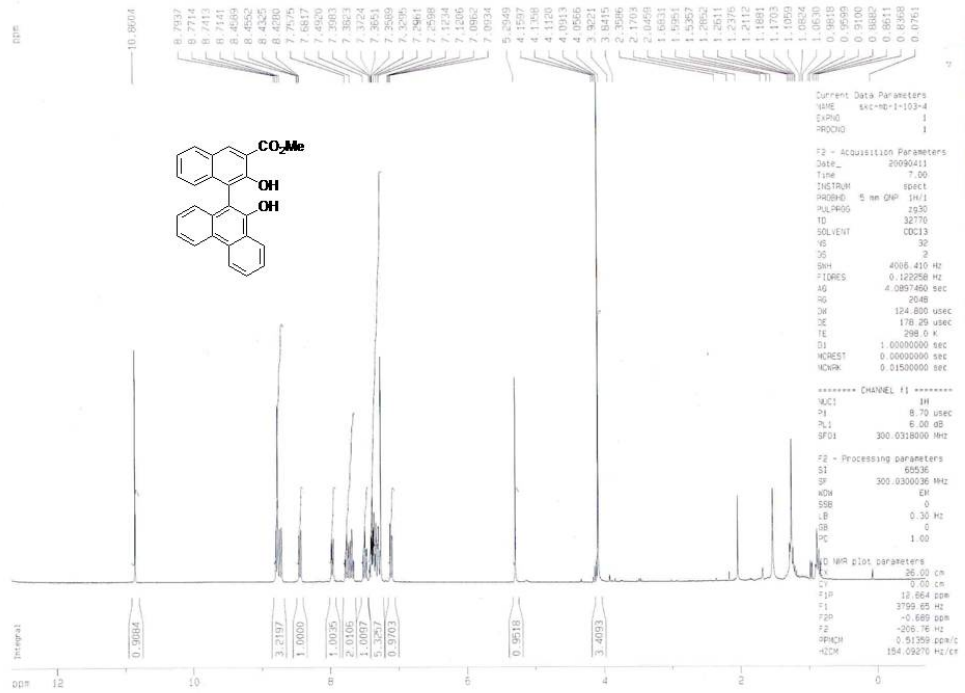
3-methyl-6'-methyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl-3-carboxylate (7f):

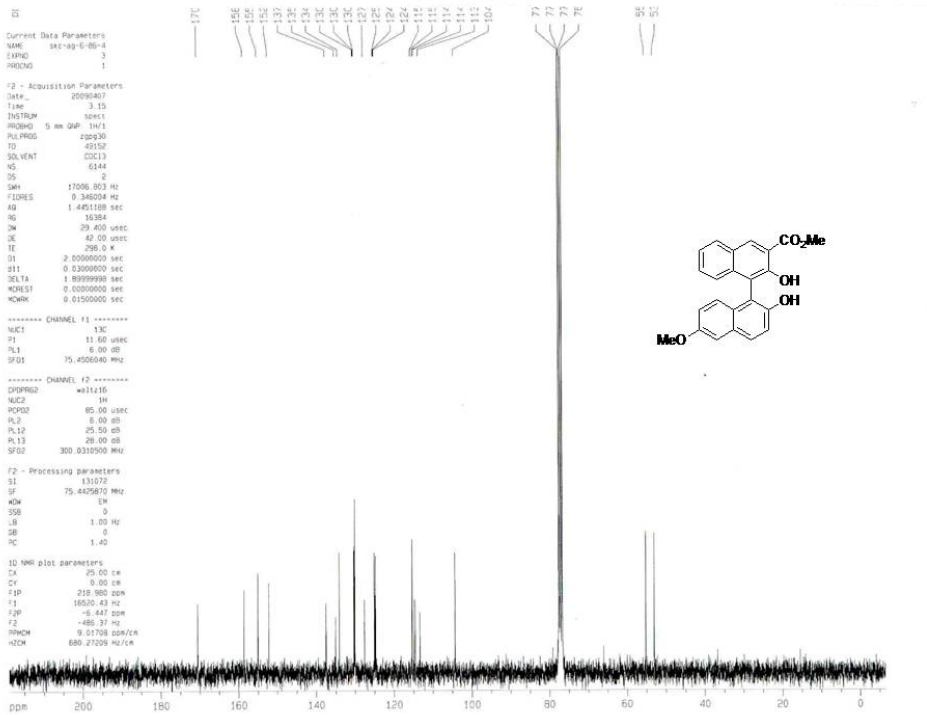
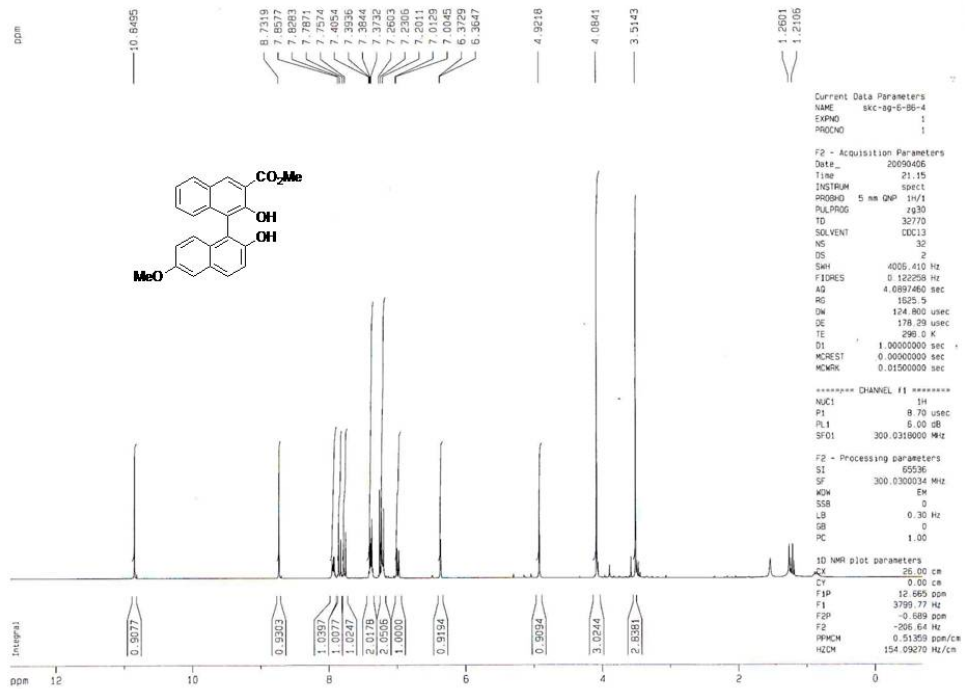
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.82, (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.03-7.90 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46-7.29 (m, 3H), 7.25-7.16 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 154.9, 150.7, 137.4, 133.8 (2 C's), 132.8, 131.6, 130.1, 129.8, 129.5 (2 C's), 128.8, 127.4, 124.8, 124.5, 124.4, 117.7, 114.7, 114.3, 113.9, 52.9, 21.3; HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 359.1277, 359.1271.

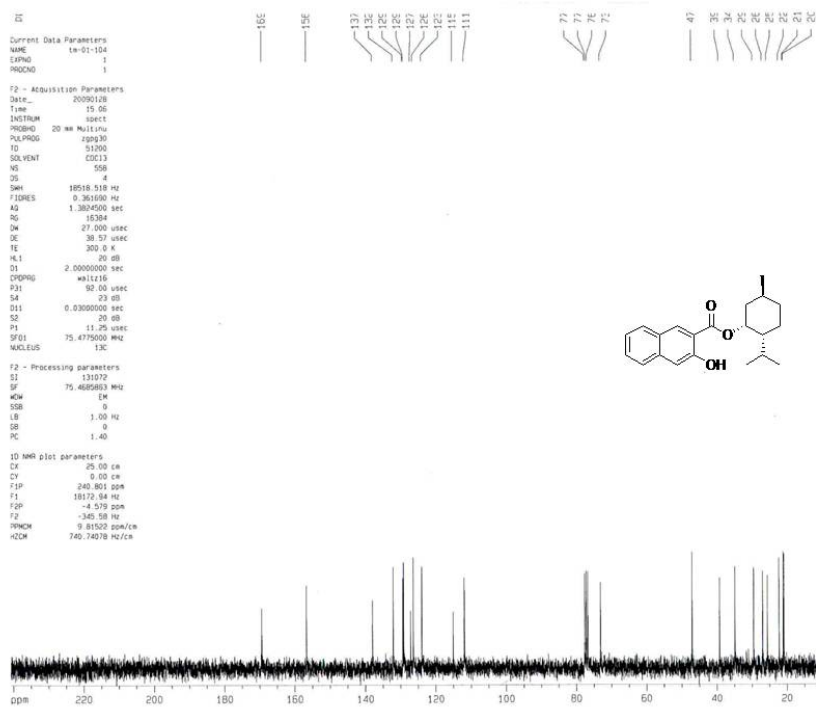
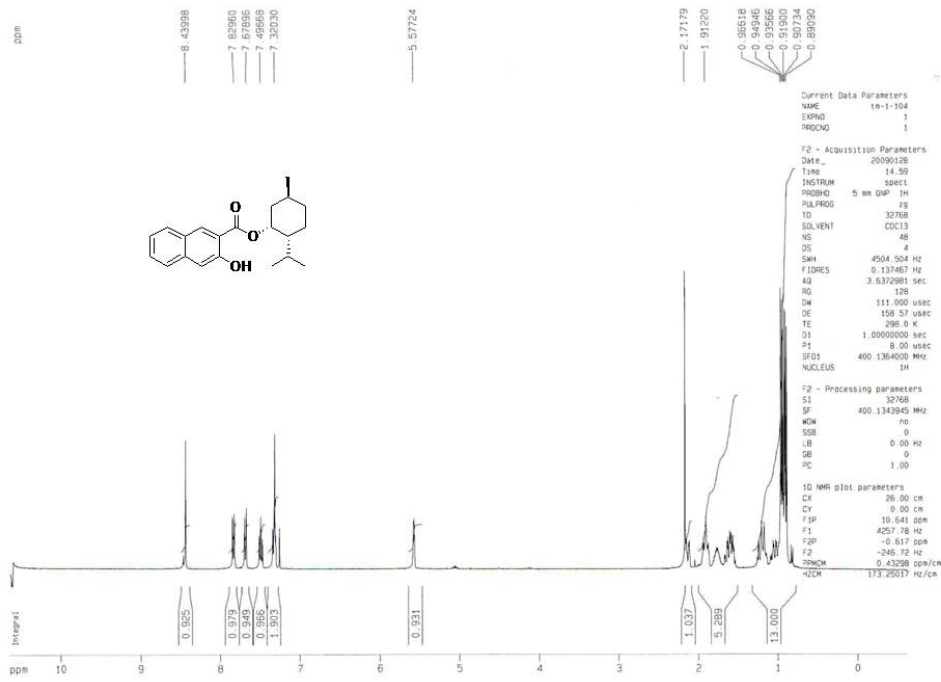


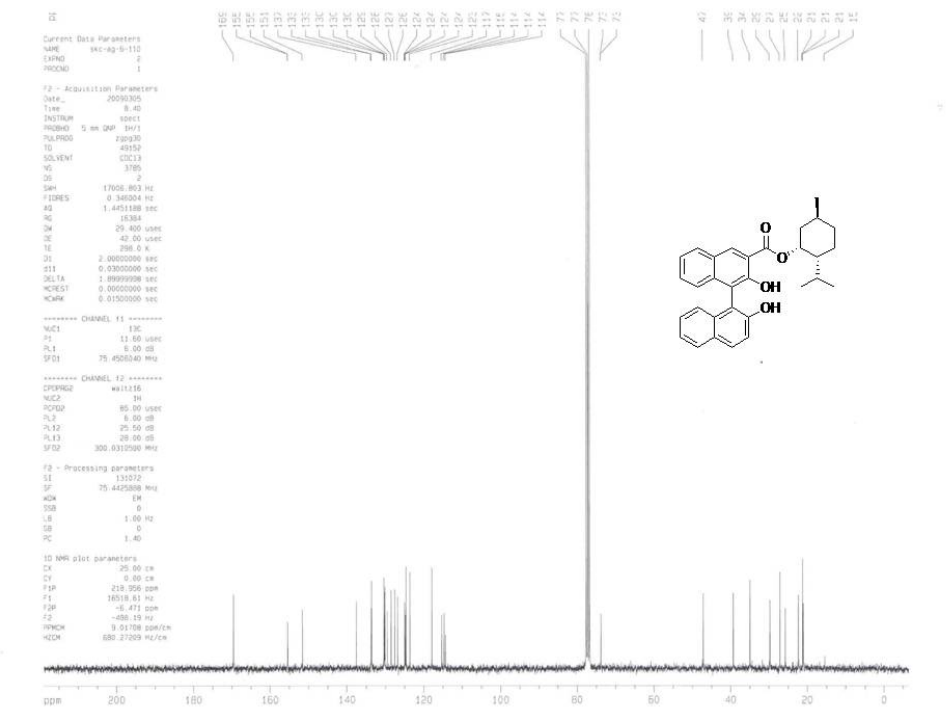
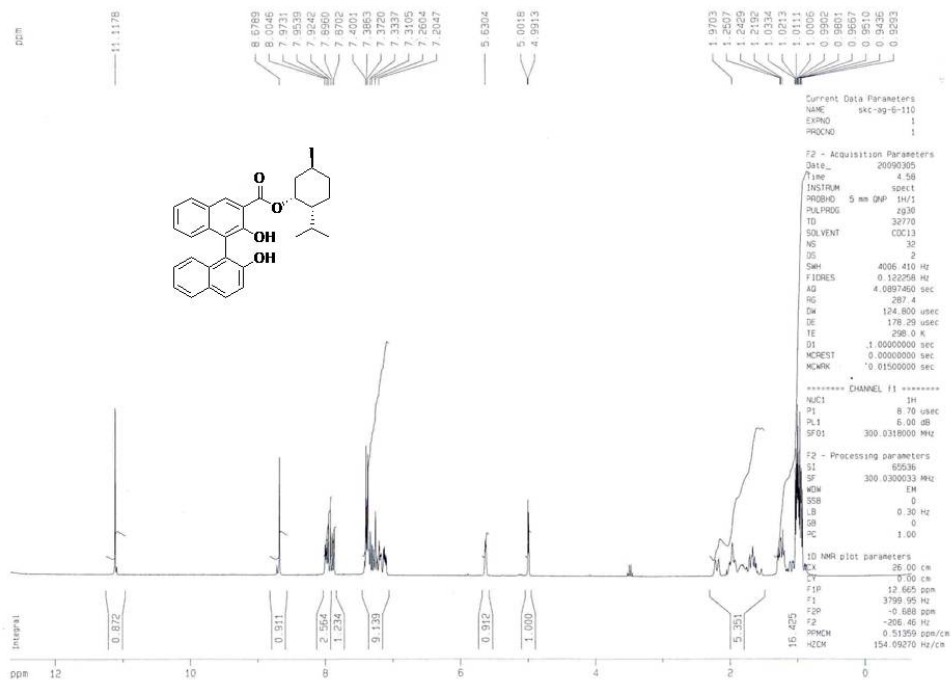
3-methyl-6'-(hydroxymethyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl-3-

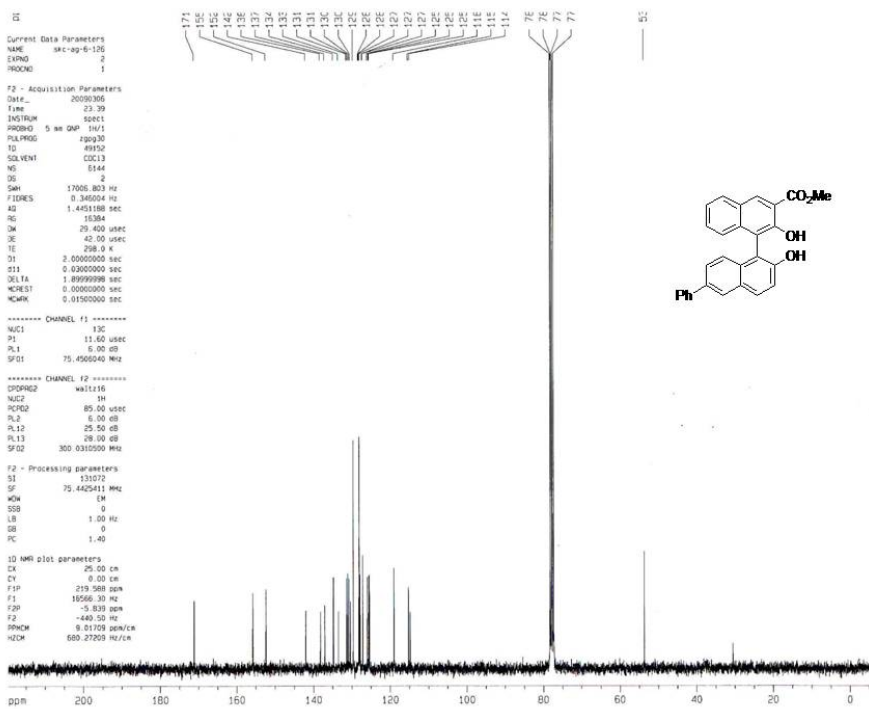
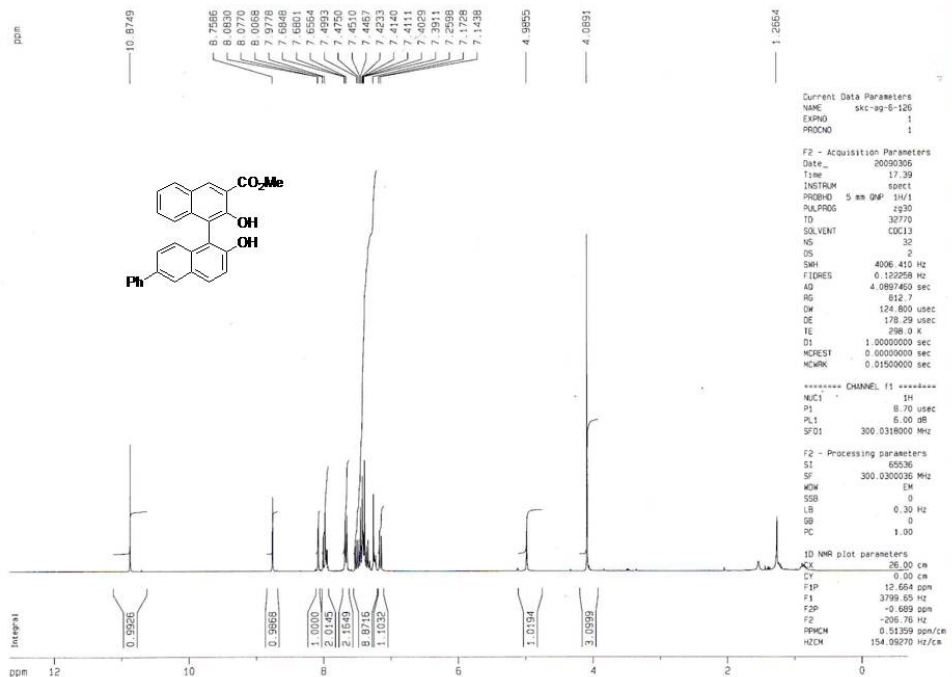
carboxylate (7h): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.84 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.00-7.90 (m, 1H), 7.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.47-7.12 (m, 5H), 7.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.06 (dd, $J = 13.1, 4.9$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J = 12.7, 6.1$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.52 (t, $J = 5.91$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 154.6, 150.4, 137.3, 133.7, 133.3, 130.0, 129.8, 128.9, 128.3, 128.2, 128.0, 127.3, 126.6, 124.8, 124.5, 124.4, 123.7, 115.1, 115.0, 114.2, 63.6, 52.9. HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 397.1046, found 397.1057.

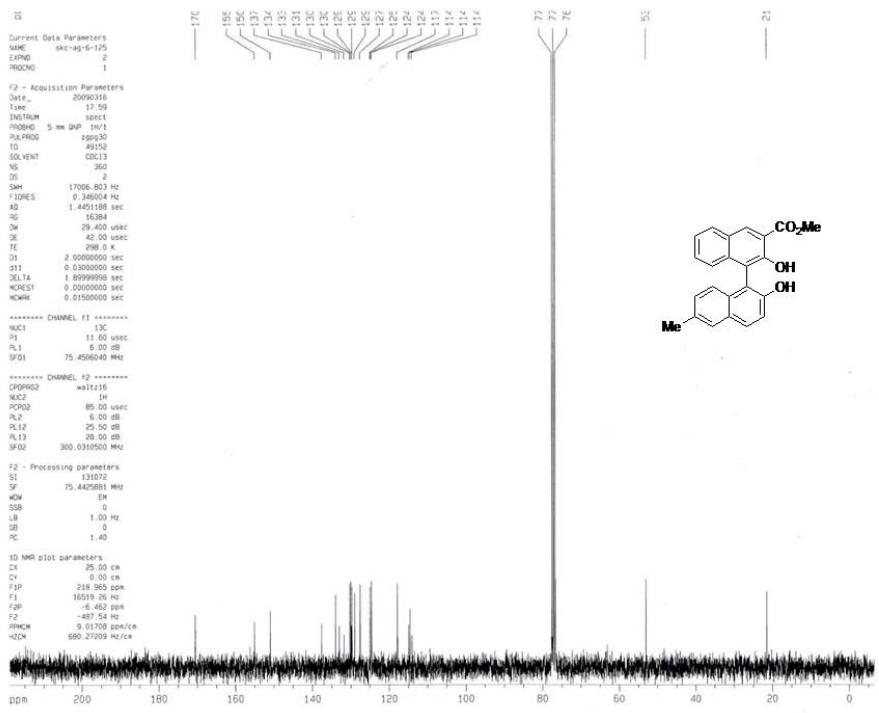
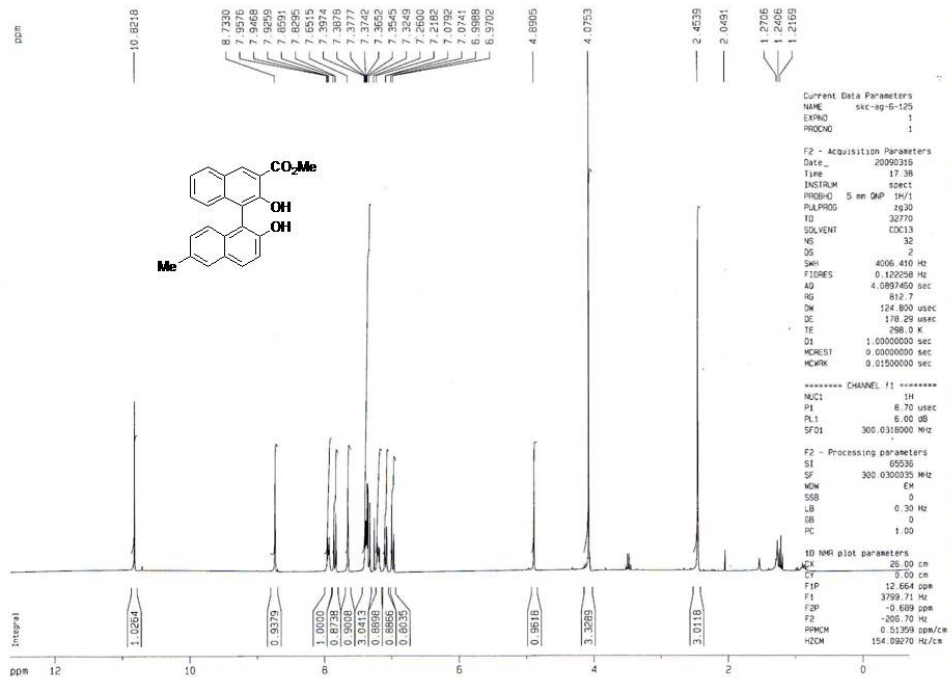


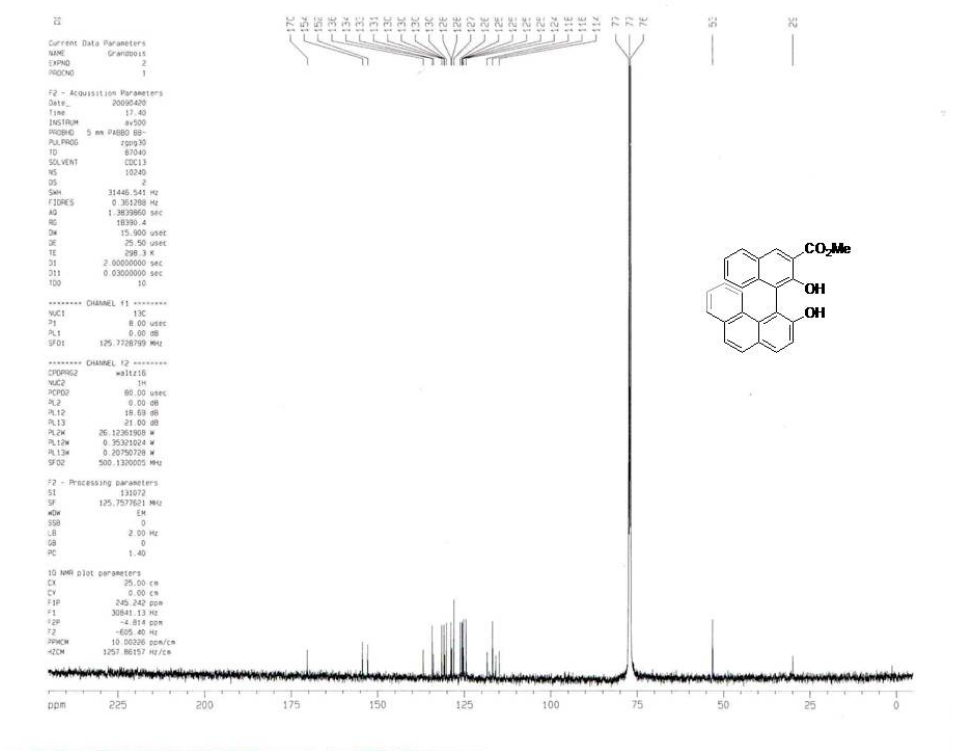
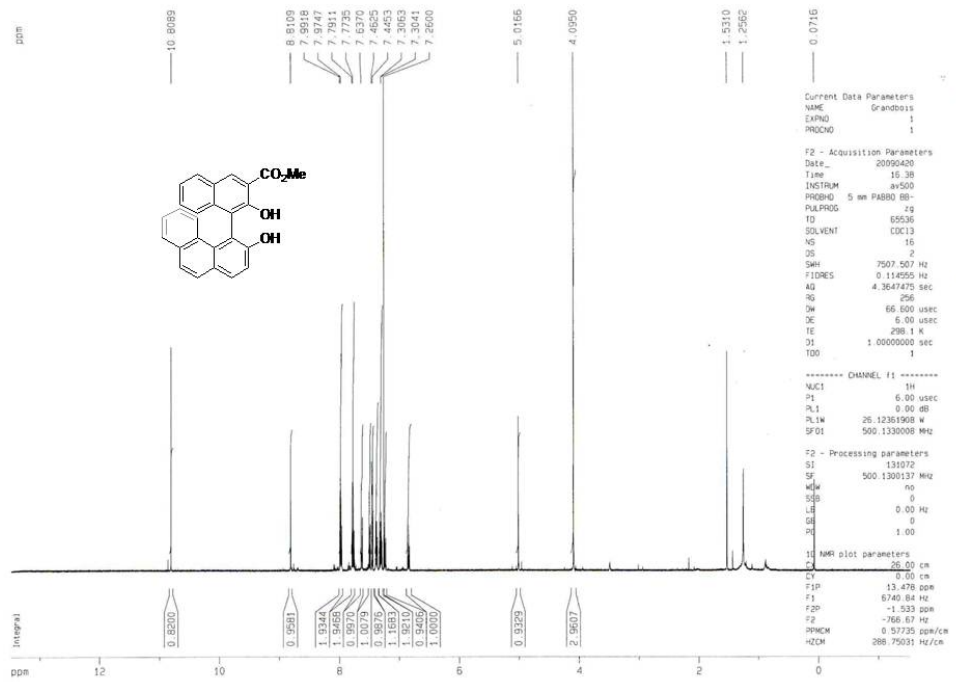


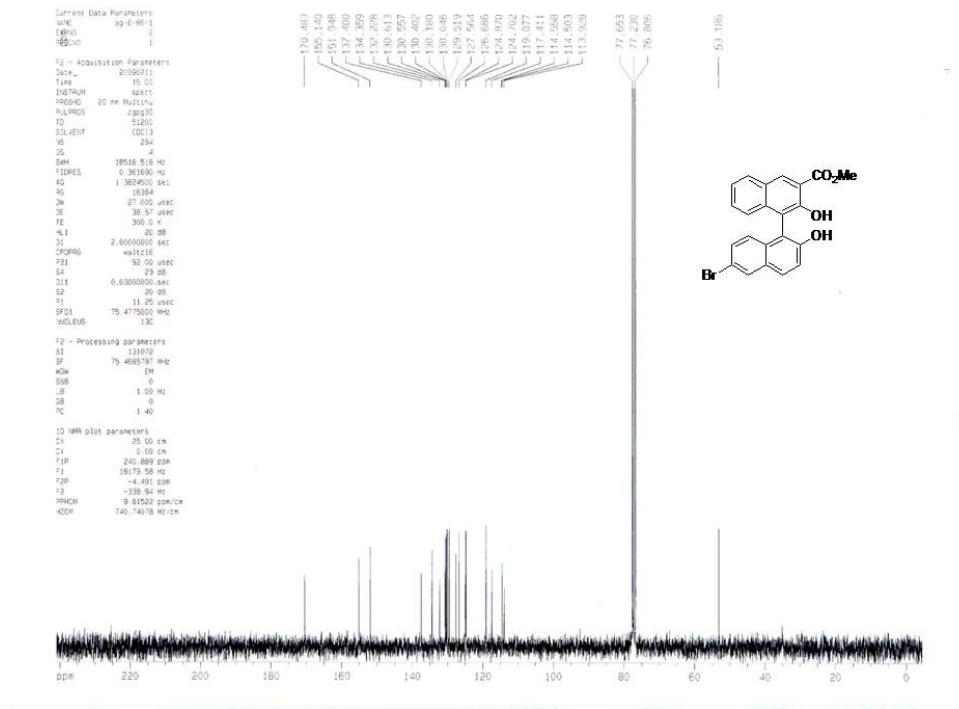
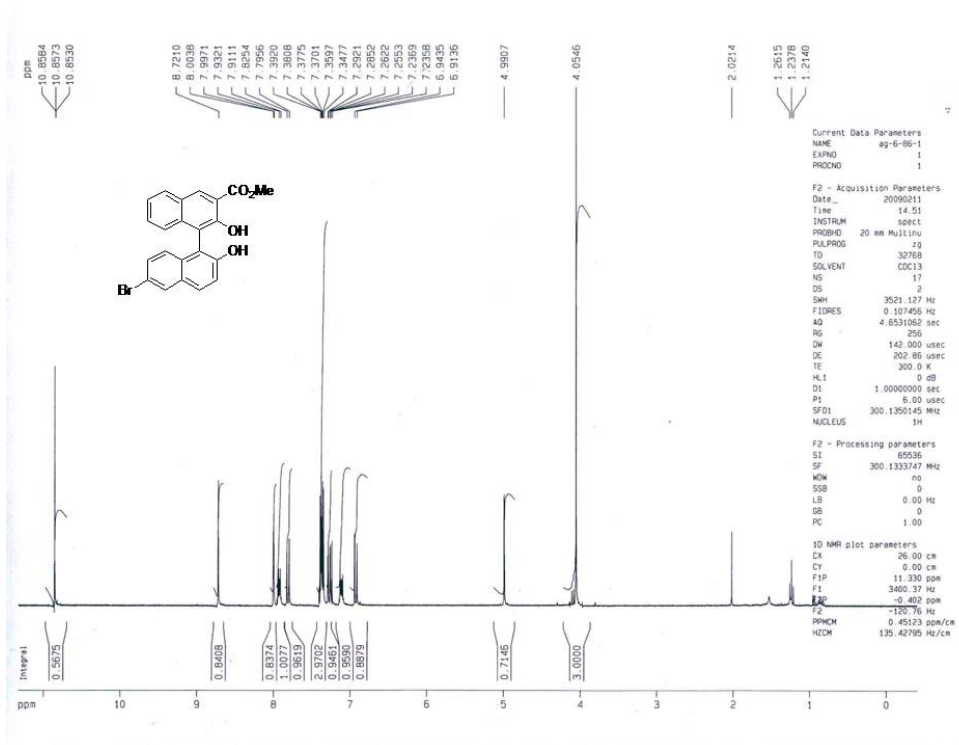


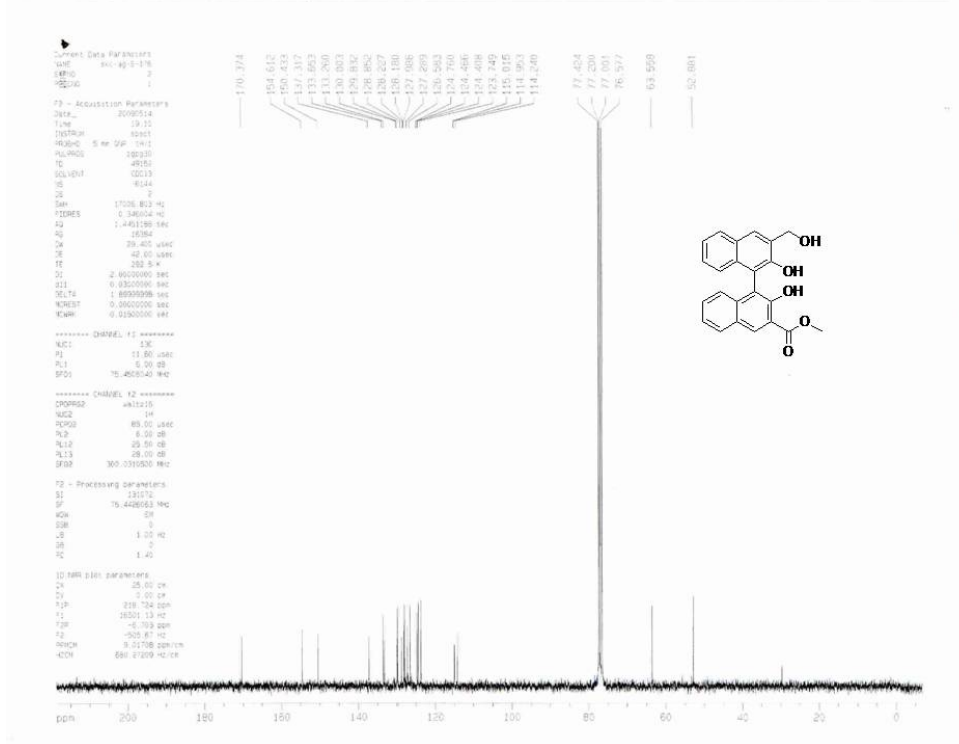
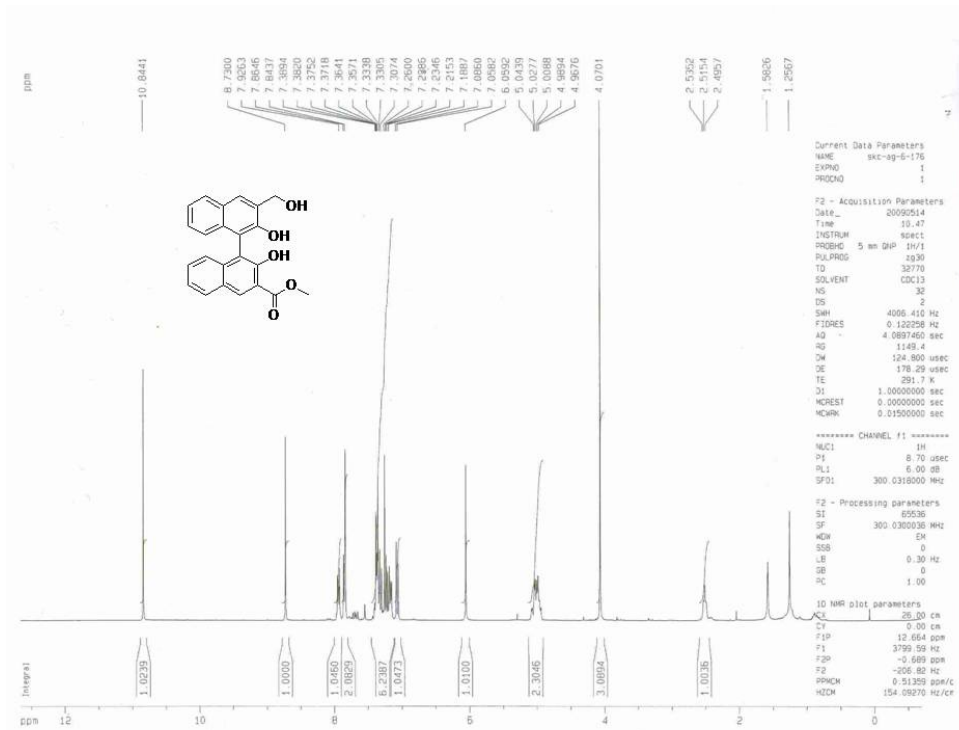












Chapitre 7: Conclusion générale et travaux futurs

7.1 Conclusions

Les travaux effectués au cours de cette thèse nous ont permis de développer une nouvelle synthèse d'hélicènes en utilisant la réaction de métathèse d'oléfines comme réaction clé. Nous avons développé deux protocoles différents. Le premier protocole développé fait appel à un catalyseur disponible au niveau commercial, soit le catalyseur de Grubbs de deuxième génération **78** dans le dichlorométhane sous une irradiation micro-onde. Un second protocole fait appel à un catalyseur plus réactif, soit le catalyseur **82** dans le benzène à 80°C. Ces travaux ont démontré qu'il était possible d'effectuer la réaction de fermeture de cycle malgré la formation d'une molécule très tendue.

Nous avons aussi mis au point un protocole pour effectuer la synthèse asymétrique du [7]hélicène via une résolution cinétique du précurseur racémique. Ce protocole utilise un catalyseur de métathèse chiral développé dans le groupe Collins. Aussi, le substrat est mis en présence de dix équivalents de vinylcyclohexane dans l'hexafluorobenzène. Au terme de cette synthèse, nous avons obtenu le [7]hélicène avec un excès énantiomérique de 80%, ce qui est la meilleure sélectivité observée jusqu'à maintenant pour la synthèse de carbohélicènes.

Au cours de ces travaux, nous avons montré l'importance de la présence d'oléfines en tant qu'additifs à la réaction. En effet, nous avons pu, à l'aide du mécanisme de la réaction, expliquer le double rôle possible de l'oléfine dans l'augmentation de la sélectivité observée. Nous avons également observé une augmentation de la sélectivité en modifiant le solvant.

Les travaux de cette présente thèse nous ont aussi permis de développer une nouvelle méthode de synthèse de binaphtols. Nous avons alors démontré qu'il était possible, au cours de cette réaction, de

remplacer les ligands amines par des ligands NHC. Nous avons observé que le catalyseur favorisait la formation de naphthols non-symétrique.

7.2 Travaux futurs

La synthèse d'hélicènes à l'aide de la réaction de métathèse d'oléfines s'est avérée très efficace. Par contre, la purification des produits demeure une difficulté puisque l'hélicène et le précurseur possèdent une polarité similaire. Une purification par HPLC est souvent nécessaire puisqu'une séparation par chromatographie sur gel de silice ne donne pas des résultats satisfaisants. Le développement d'une méthode de purification demeure donc une priorité pour ce projet.

Il a aussi été démontré que la synthèse énantiosélective d'hélicènes développée au cours de cette thèse était efficace pour la synthèse de carbohélicènes. Par contre, la compatibilité de cette méthode en présence d'hétérohélicènes n'a pas encore été démontrée. Il serait donc intéressant de préparer différents précurseurs comportant des hétéroatomes dans le squelette. puisque certains hétérohélicènes possèdent des propriétés intéressantes tant au niveau médicinal qu'au niveau de la chimie des matériaux. La synthèse de ces nouveaux hélicènes permettrait au groupe de recherche d'explorer un nouveau domaine et de tester l'interaction de ces molécules avec les fonctions biologiques humaines.

Certains travaux ont déjà été entrepris dans le groupe Collins vers la synthèse d'hétérohélicènes¹⁷⁰. Quoique très préliminaires, ces travaux ont permis de démontrer que le bihydroxycarbazole **R-190** (Scéma 60) pouvait interagir avec l'ADN. Il a aussi été démontré que **R-190** pouvait induire la transformation d'ADN de type Z en ADN de type B ; l'énantiomère **S-190** ne démontrant aucune interaction spécifique. Il serait intéressant de comparer les affinités de l'hélicène correspondant **191** avec l'ADN.

¹⁷⁰ Dubois, M.-A.; Grandbois, A.; Collins, S.K.; Schmitzer, A.R. *J. Mol. Recognit.*, **2010**, sous presse.

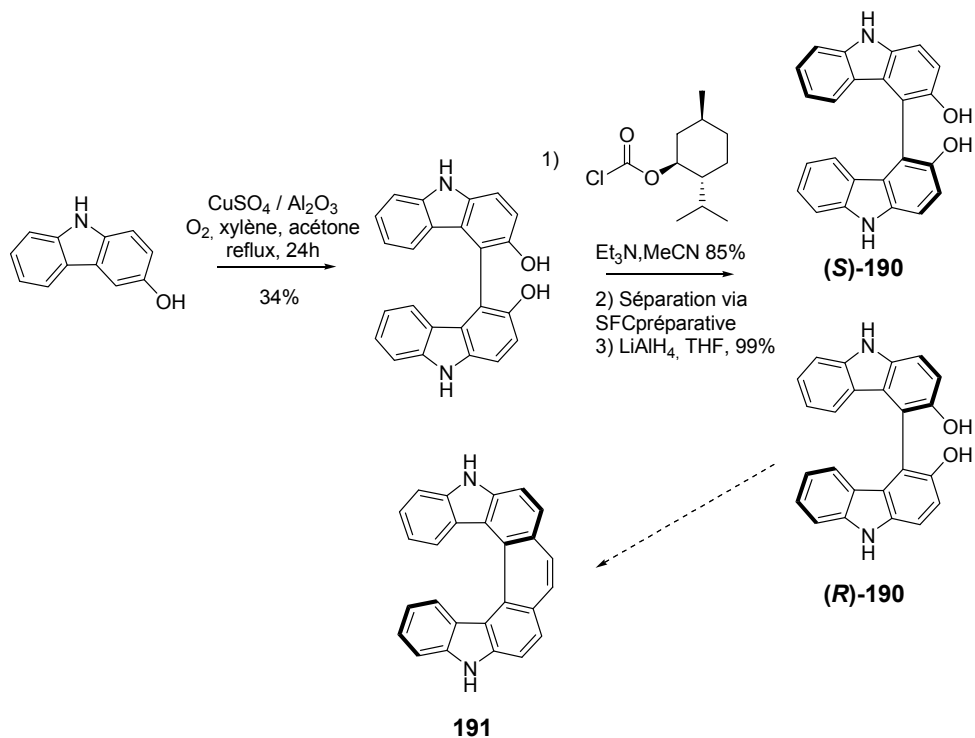


Schéma 60 : Synthèse et résolution du bihydroxycarbazole (R)-190 montrant une interaction spécifique avec l'ADN.

Aussi, les travaux de cette thèse ont permis de développer une nouvelle méthode de synthèse de binaphtols. Par contre, seulement quelques ligands ont été testés au cours de ces travaux et il serait intéressant de développer une version asymétrique de cette réaction (Schéma 61).

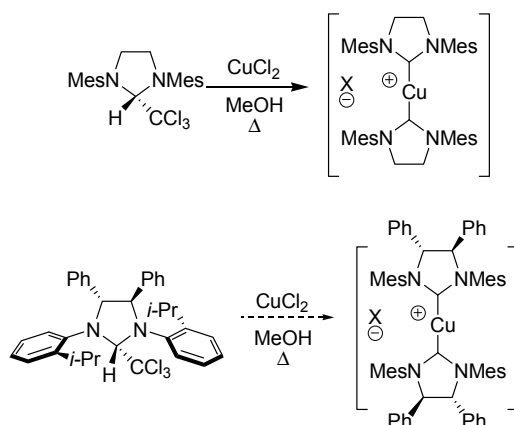


Schéma 61 : Synthèse d'un complexe de cuivre portant deux ligands NHC chiraux.

Pour finir, l'étude de la réaction de couplage oxydatif est aussi limitée par la nature du catalyseur. En effet, les problèmes de solubilité nous ont empêchés d'identifier avec certitude la nature du contre-ion du catalyseur. Une étude par analyse élémentaire pourrait révéler la nature de ce contre-ion.