



HAL
open science

Synthèses d'hélicènes énantioenrichis et application en catalyse asymétrique

Caleb Medena

► **To cite this version:**

Caleb Medena. Synthèses d'hélicènes énantioenrichis et application en catalyse asymétrique. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2017. Français. NNT : 2017PA066430 . tel-02324613v2

HAL Id: tel-02324613

<https://theses.hal.science/tel-02324613v2>

Submitted on 29 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité
CHIMIE ORGANIQUE

École Doctorale de Chimie Moléculaire de Paris Centre – ED 406
Instituts Parisien de Chimie Moléculaire / Équipe MACO

**SYNTHÈSES D'HÉLICÈNES ÉNANTIOENRICHIS ET
APPLICATION EN CATALYSE ASYMÉTRIQUE**

Présenté par
M. Caleb MEDENA

Pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie

Soutenance prévue le 20 Octobre 2017 devant un jury composé de :

Dr Valérie ALEZRA	Université Paris Sud	Rapporteur
Dr Arnaud VOITURIEZ	Université Paris-Saclay	Rapporteur
Dr Jeanne CRASSOUS	Université de Rennes	Examineur
Pr Giovanni POLI	Université Pierre et Marie Curie	Examineur
Dr Corinne AUBERT	Université Pierre et Marie Curie	Examineur
Dr Marion BARBAZANGES	Université Pierre et Marie Curie	Examineur

Remerciements

Je tiens à remercier respectueusement les membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger ce travail de thèse : Dr Arnaud Voituriez, directeur de recherche à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, Dr Valérie Alezra, directeur de recherche à l'Université Paris Sud, Dr Jeanne Crassous, directeur de recherche à l'Université de Rennes, et Pr Giovanni Poli, professeur à l'Université Pierre et Marie Curie.

Je remercie le Dr Corinne Aubert pour m'avoir accueilli au sein de l'Institut Parisien de Chimie Moléculaire IPCM et m'avoir permis de travailler dans de bonnes conditions. Merci d'avoir dirigé cette thèse avec beaucoup de compétence et d'efficacité. Merci également pour ton dynamisme et ta bonne humeur constante.

Je remercie le Pr Louis Fensterbank de m'avoir accepté dans son équipe « Méthodes et Applications en Chimie Organique ». Je tiens à te remercier pour tes suggestions au cours de nos réunions. Merci également pour tes conseils ainsi que tes sincères encouragements.

Je souhaite remercier tout particulièrement mon encadrante, Dr Marion Barbazanges pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce sujet de thèse. Merci de m'avoir accordé ta confiance et m'avoir guidé et conseillé tout au long de ces trois années. Merci également pour le temps que tu as consacré à la correction de ce manuscrit.

Je remercie également les collaborateurs qui ont travaillé sur ce projet: Merci à Dr Marc Petit d'avoir apporté ses connaissances, son expertise dans la catalyse au cobalt et aussi pour le temps consacré à la correction de la thèse, Dr Cyril Ollivier pour son savoir dans le domaine de la chimie radicalaire ainsi que la catalyse organométallique, Dr Jamal Moussa pour l'aide apportée à la fonctionnalisation des hélicènes et Dr Etienne Derat pour les calculs de DFT. Un grand merci pour vos disponibilités et l'intérêt que vous avez toujours porté à ce travail m'a permis de mener à bien cette thèse. Vos conseils tout au long de ces trois années m'ont été très précieux.

Je remercie l'Agence Nationale de la Recherche pour avoir financé mon projet de thèse.

Mes remerciements s'adressent également à Mr Geoffrey Gontard, ingénieur d'études à l'IPCM, pour la résolution des structures cristallographiques.

Je souhaite remercier spécialement le Dr Nicolas Vanthuyne, ingénieur de recherche à l'Institut des Sciences Moléculaires de Marseille (iSm2, Aix-Marseille Université) pour les analyses HPLC et la séparation des énantiomères des hélicènes.

Je remercie également tous les permanents de l'équipe MACO pour leur accueil et leurs critiques positives en séminaire. Merci à Dr Muriel Amatore pour son accessibilité, ses conseils, sa bonne humeur, ses encouragements, Dr Marine Desage-El Murr pour sa communication par l'humour et pour avoir signé mes cahiers de laboratoire, Dr Virginie Mouriès-Mansuy pour sa gentillesse et sa bonne humeur, Dr Gilles Lemièrre pour sa sympathie, ses remarques pertinentes et les discussions intéressantes dans le laboratoire.

Je tiens à remercier particulièrement Omar Khaled pour sa disponibilité permanente, sa bonne humeur constante, sa sympathie naturelle. Tu as toujours été présent pour effectuer les analyses HRMS et HPLC chirales, même lorsque tu étais débordé. Un grand merci pour ton écoute, et pour avoir été simplement là pour moi quand je n'étais pas bien à quelque niveau que ce soit. Ton sourire, ta gentillesse, ta joie de vivre, tes encouragements ainsi que ton soutien moral, m'ont grandement aidé pendant ces trois années d'aventures. Merci pour les repas que l'on a partagés, tu es quelqu'un de bien, une personne au grand cœur et sur qui on peut compter. Reste tel que tu es !!

Je tiens à remercier le personnel technique et administratif qui m'a beaucoup aidé lors de ces trois années. Merci aux deux RMNistes Aurélie Bernard et Claire Troufflard pour leur sympathie et leur aide. Merci aux secrétaires Patricia, Sylvie, Florence, Patricia et Dominique pour leur aide dans les commandes de solvants, matériels. Merci à Atika pour ta gentillesse. Merci à Irène pour la gestion de l'ED et du dossier administratif de la soutenance. Merci à Bruno pour avoir réglé pas mal de problèmes informatiques.

Je tiens maintenant à remercier tous mes collègues doctorants et post-doctorants qui m'ont apporté une aide et ont aussi su remonter le moral. Merci particulièrement à Dr. Ludwig Chenneberg pour sa gentillesse, ses conseils et ses aides au début de ma thèse. Un grand merci à l'ensemble des doctorants que j'ai côtoyé au cours de ces trois années.

Mes remerciements s'adressent aussi aux étudiants qui ont travaillé sur le projet : Delphine, Corentin, Soizic et Shiwen. Un grand merci aux équipes des ROCS et GOBS, particulièrement à Fares et Pierre pour leur soutien moral et leur gentillesse.

Pour finir, je tiens à remercier mes amis proches et ma famille. Merci à Mendel May pour son soutien, sa générosité, son écoute et ses précieux conseils. Un grand merci à mes frères, sœurs et ma maman qui, même si ce que je fais reste du domaine de l'abstrait, m'ont toujours soutenu quelles que soient les circonstances. Merci à ma maman de m'avoir donné sa force, son courage, son énergie et son mental de combattant qui m'ont permis de réaliser et d'aller au bout de tout ce que je fais dans la vie. Je vous aime de tout cœur !!!!

Listes des abréviations

Bn	Benzyle
DCM	Dichlorométhane
DFT	Théorie de la fonctionnelle de densité
DMAP	4-diméthylaminopyridine
IR	Infrarouge
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
m.p.	point de fusion
<i>p</i> TsOH	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
R _f	Rapport frontal
RX	Rayon X
TBS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyle
Ac	Acétyle
AIBN	Azobisisobutyronitrile
Ar	Aryle
Bu	Butyle
Cat.	Quantité catalytique
CD	Dichroïsme circulaire
cod	1,5-cyclooctadiène
Cp	Cyclopentadiényle
Cy	Cyclohexyle
dba	Dibenzylidèneacétone
DCE	1,2-dichloroéthane
DIAD	Diisopropylazodicarboxylate
DIPA	Diisopropylamine
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
rd	Rapport diastéréoisomérique
<i>ee</i>	Excès énantiomérique
<i>ed</i>	Excès diastéréoisomérique
<i>éq</i>	Equivalent

Et	Ethyle
dmfu	Diméthylfumarate
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
<i>i</i> -Pr	Isopropyle
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
Cbz	Carbobenzyloxy
MW	Irradiation Micro-onde
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
RMN	Résonance magnétique nucléaire
Ph	Phényle
t.a	Température ambiante
TAPA	Acide α -(2,4,5,7-tétranitro-9-fluorenylidèneaminoxy) propionique
Bu ₄ NF	Fluorure de tétrabutylammonium
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyle
TMS	Triméthylsilyle
VAZO	2,2'-azobis(2-méthylbutyronitrile)
BINAP	2,2'- <i>bis</i> (diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BINOL	1,1'-Bi-2-naphtole
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
DME	1,2-diméthoxyéthane
dppb	1,4- <i>bis</i> (diphénylphosphino)butane
EP	Ether de pétrole
L	Ligand
L*	Ligand chiral
quant.	Quantitative
Ts	Tosyl
XantPhos	4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène
(<i>R</i>)-Segphos	(<i>R</i>)-(+)-5,5'-Bis(diphénylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
TADDOL	α,α',α' -Tétraaryl-1,3-dioxolan-4,5-diméthanol
BSA	<i>N,O</i> -bistriméthylsilylacétamide

UV	Ultraviolet visible
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
CAN	nitrate de cérium et d'ammonium
NHC	Carbènes <i>N</i> -hétérocycliques
DIOP	2,3- <i>O</i> -isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphino)butane
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
Sphos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphenyle
FEP	Fluorinated Ethylene Propylene
<i>d</i> -LCP	Lumière polarisée circulairement droite
<i>g</i> -LCP	Lumière polarisée circulairement gauche
nd	Non déterminé
DMA	Diméthylacétamide
br	Broad

Table des matières

Remerciements.....	3
Listes des abréviations.....	6
Introduction Générale.....	12

Chapitre 1: Hélicènes énantiopurs; état de l'art

I. Introduction.....	15
I.1 Généralité sur les hélicènes.....	15
I.2. Synthèse d'hélicènes énantioenrichis.....	21
1. Première synthèse énantioenrichie du [6]hélicène.....	21
2. Synthèse par voie photochimique : la photocyclodéhydrogénation.....	22
3. Synthèse par réaction de Diels-Alder.....	29
4. Synthèse par couplage benzylique.....	35
5. Synthèse par cyclisation radicalaire.....	38
6. Synthèse par couplage de McMurry.....	40
7. Synthèse par réaction de Friedel-Crafts.....	41
8. Synthèse par réaction métallo-catalysée.....	43
9. Synthèse par réaction organocatalysée.....	63
10. Synthèse par réarrangement asymétrique.....	63
I.3 Utilisation d'hélicènes en catalyse asymétrique.....	65
1. Les hélicènes en organocatalyse asymétrique.....	67
2. Les hélicènes en catalyse organométallique asymétrique.....	72
II. Projet de recherche.....	80
II.1 Objectifs.....	80
II.2 Analyse rétrosynthétique des plateformes d'intérêt.....	83

Chapitre 2: Synthèse d'hélicènes; résultats et discussion

I. Synthèse de carbo[6]hélicènes.....	87
I.1 Synthèse par voie photochimique.....	87
1. Analyse rétrosynthétique.....	87
2. Synthèse des précurseurs d'électrocyclisation.....	87
3. Photocyclisation de stilbène.....	89
4. Catalyse photorédox.....	92
I.2 Synthèse par voie métallo-catalysée.....	95

1. Analyse rétrosynthétique des carbo[6]héliènes.....	96
2. Synthèse des triynes précurseurs	97
3. Réaction de cycloaddition [2+2+2] des triynes.....	100
I.3 Synthèse et caractérisation des Hélixols et le 2-hydroxy[6]héliène.....	107
1. Dédoublent.....	110
2. Dichroïsme circulaire.....	112
3. Pouvoir rotatoire spécifique.....	114
II. Fonctionnalisation des Hélixols.....	115
II.1 Structures hélicoïdales cycliques	115
1. Acide phosphorique cyclique	115
2. Phosphoramidites	118
3. Phosphites	119
4. Elargissement du lien	122
5. Bisphosphinites	124
III. Complexes de métaux portants des ligands phosphinites	128
III.1 Evaluation des propriétés électroniques par formation du complexe sélénié ..	128
III.2 Complexation du bisphosphinite par l'or.....	130

Chapitre 3: Application en catalyse asymétrique

I. Cycloisomérisation d'énynes-1,6 catalysée par un complexe di-or de squelette hélicoïdal	135
I.1 Etat de l'art.....	135
1. Introduction.....	135
2. Cycloisomérisation d'énynes-1,6.....	136
3. Cycloisomérisation et formation d'une unité cyclopropane.....	139
4. Cycloisomérisation en présence d'un nucléophile oxygéné externe	144
I.2 Cycloisomérisation d'énynes-1,6 catalysée par le complexe d'or hélicoïdal	145
1. Etude catalytique en conditions racémiques.....	146
2. Cycloisomérisation asymétrique d'énynes-1,6.....	147
3. Méthoxycyclisation asymétrique.....	148
II. Alkylation allylique asymétrique catalysée au palladium.....	149
II.1 Etat de l'art	149
II.2 Différentes réactions d'alkylation allylique asymétrique (AAA).....	152
1. Réaction asymétrique de type I.....	153
2. Réaction asymétrique de type II	154
II.2 Résultats d'alkylation allylique asymétrique.....	157
1. Protocole expérimental.....	157

2. Résultats	158
3. Etude des espèces en solution	160
4. Criblage des ligands hélicoïdaux disponibles.....	166
5. Conclusion	168
Conclusion générale et perspectives	172
Partie Expérimentale.....	178

Introduction Générale

L'intérêt des chimistes pour les hélicènes énantiomériques s'étend au fur et à mesure que de nouvelles applications pour ce type de composés sont découvertes. Cependant, la recherche dans ce domaine a été limitée par le petit nombre de voies de préparation de ces molécules. De plus, une étape de dédoublement des énantiomères, généralement par HPLC est nécessaire.

Ce projet de thèse propose la synthèse de nouveaux ligands hélicoïdaux énantioselectifs cycliques pour des applications en catalyse asymétrique. Cette thèse est divisée en trois chapitres.

Dans un premier temps, une étude bibliographique sur la synthèse d'hélicènes énantioselectifs ainsi que leurs applications en catalyse asymétrique est présentée.

Le second chapitre développe la synthèse et le dédoublement, ainsi que la fonctionnalisation des hélicènes d'intérêt.

Le troisième chapitre rapporte les résultats obtenus en catalyse organométallique, cycloisomérisation d'énynes-1,6 catalysée à l'or; puis alkylation allylique asymétrique catalysée au palladium.

CHAPITRE 1

Hélicènes énantiopurs : état de l'art

I. Introduction

I.1 Généralité sur les hélicènes

Les hélicènes sont des composés aromatiques polycycliques constitués de noyaux aromatiques *ortho*-fusionnés.¹ Newman et Lednicer ont proposé une nomenclature où il suffit d'ajouter entre crochet le nombre de noyaux aromatiques du squelette :² ainsi, le pentahélicène sera noté [5]hélicène. La numérotation se fait en commençant par le carbone situé à l'extrémité intérieure de l'hélice et chaque carbone ayant un atome d'hydrogène porte un numéro différent. Afin d'identifier tous les carbones, celui qui est en jonction de cycle possède le même numéro que le carbone précédent avec un prime. Les carbohélicènes tels que **1** sont constitués uniquement de cycles benzéniques. Lorsqu'il existe au moins un hétéroatome dans la structure, il s'agit alors d'hétérohélicènes. De ce fait, quand les cycles hétéroaromatiques sont des thiophènes, des pyrroles, des pyridines, ou encore des furanes, ils sont nommés thia[n]hélicène, aza[n]hélicène ou oxa[n]hélicène respectivement (**3** à **5**). Nous appellerons « pseudohélicènes » les composés qui intègrent des cycles non aromatiques et possèdent toutefois une structure hélicoïdale, tels que **6** (Figure 1).

¹ a) Y. Shen, C.-F. Chen, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463; b) M. Gingras, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 958; c) M. Gingras, G. Félix, R. Peresutti, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1007; d) M. Gingras, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1051; e) N. Saleh, C. Shen, J. Crassous. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3680; f) P. Aillard, A. Voituriez, A. Marinetti, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 15263. i) M. J. Narcis, N. Takenaka, *Eur. J. Org. Chem* **2014**, *2014*, 21.

² a) M.S. Newman, D. Lednicer, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4765; b) M. S. Newman, W. B. Lutz, D. Lednicer, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3420.

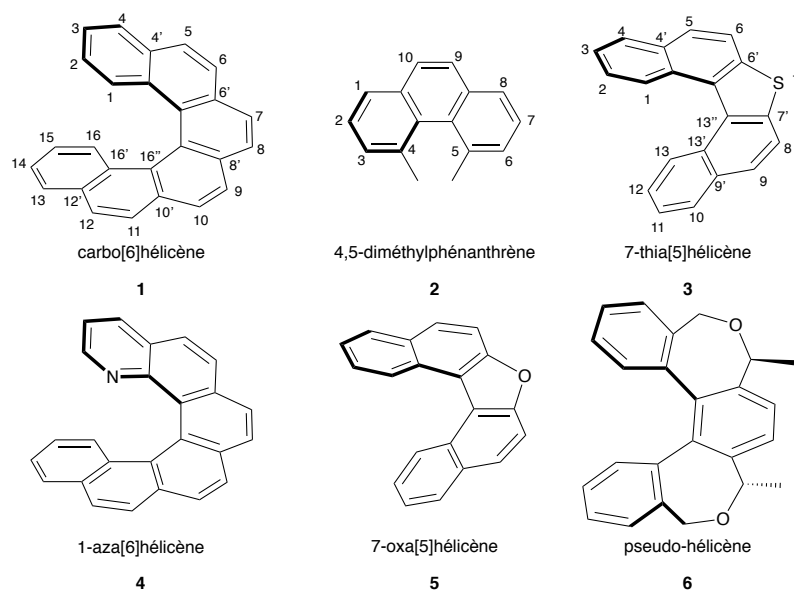


Figure 1 : Exemples d'hélicènes

La principale caractéristique de ces molécules est leur structure hélicoïdale. Dès 1940, Newman propose que les molécules ayant un noyau de type phénanthrène **2** possédant des groupements méthyles en positions 4 et 5 (Figure 1) doivent se déformer. Cette déformation est due à l'encombrement stérique engendré par la proximité des ces groupements.³ Pour expliquer cette déformation, trois hypothèses sont proposées : (1) une répulsion des méthyles qui restent dans le même plan que les cycles aromatiques ; (2) les cycles aromatiques sont distordus pour minimiser la répulsion des groupements méthyles ; (3) les groupements méthyles se positionnent hors du plan des cycles aromatiques.

Puisque le 4,5-diméthylphénanthrène **2** a une activité optique à basse température, seules les options 2 et 3 peuvent être envisagées. Après une étude cristallographique de ce composé, il a été démontré qu'une combinaison des options 2 et 3 était la bonne hypothèse pour expliquer la déformation.

Cette hélicité confère aux hélicènes des propriétés chiroptiques importantes et une chiralité hélicoïdale qui est le 4^{ème} type de chiralité. Selon le sens de l'enroulement de l'hélicène, on distinguera deux énantiomères : le (*M*)-hélicène, ayant un pas d'hélice gauche et le (*P*)-hélicène, ayant un pas d'hélice droit. De manière intéressante, il a été montré

³ M. S. Newman, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2295.

expérimentalement que les énantiomères (*P*) des hélicènes sont dextrogyres alors que les (*M*) sont lévogyres (Figure 2).

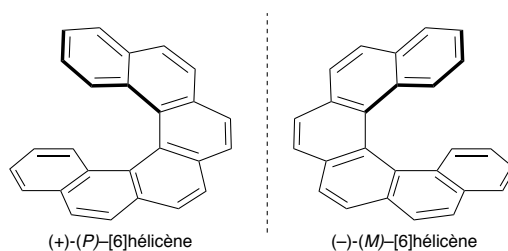


Figure 2 : Enantiomères du [6]helicène

Ces molécules peuvent racémiser, plus ou moins facilement en fonction du nombre de cycles *ortho*-fusionnés, de la présence de substituants et de la température.⁴

Martin et Marchant ont essayé d'expliquer le processus de racémisation des hélicènes en proposant trois hypothèses.^{4c} La première hypothèse est une rupture complète d'une liaison C–C avec la formation d'un di-radical non stabilisé. Cette hypothèse n'est pas compatible avec les résultats cinétiques (tableau 1). La deuxième hypothèse décrite dans le schéma 1 est une réaction de Diels-Alder impliquant les deux cycles aromatiques terminaux. Dans le cas du [6]helicène, l'inversion de l'hélice par cette réaction devrait être accompagnée par une permutation du (D)H–C¹–C²H(D) vs H–C¹⁶–C¹⁵–H. Cependant, ceci n'a pas été observé expérimentalement.

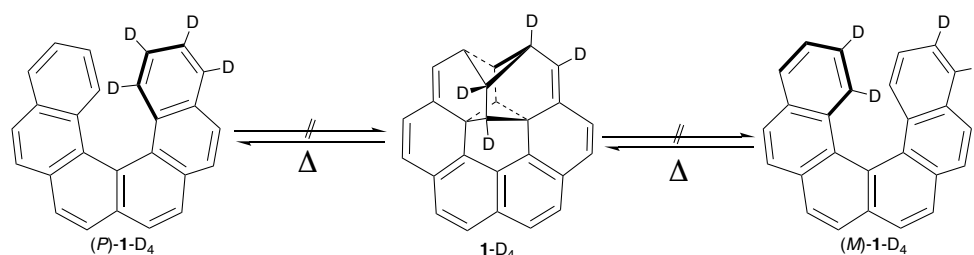


Schéma 1 : Hypothèse de racémisation par réaction de Diels-Alder

La troisième hypothèse qui est celle retenue, est décrite dans la figure 3 et se base sur la flexibilité des hélicènes. A l'état de transition, l'helicène adopte une géométrie extrêmement distordue où les aromatiques terminaux se positionnent face à face, perpendiculairement au reste de la molécule.

⁴ a) A. Rajca, M. Miyasaka, *Functional Organic Materials. Syntheses, Strategies and Applications*. Wiley-VCH, 2007; b) R. H. Janke, G. Haufe, E. U. Würthwein, J. H. Borkent, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6031 ; c) R. H. Martin, M. J. Marchant, *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 347.

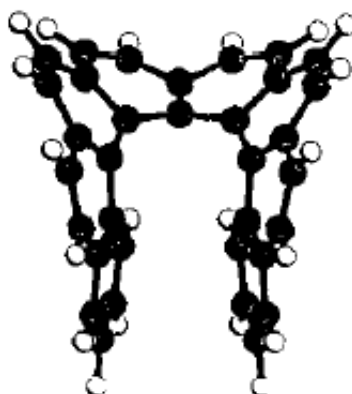


Figure 3 : Etat de transition d'un énantiomère de [8]hélicène lors de la racémisation^{4b}

Avec une barrière d'inversion de 24,1 kcal/mol, le [5]hélicène non substitué racémise à 21 °C et ne sera donc pas stable à température ambiante. (Tableau 1, entrée 1). Les [n]hélicènes avec $n \geq 6$ ont une barrière de racémisation supérieure à 36 kcal/mol et leur configuration sera donc stable dans les conditions réactionnelles classiques (entrées 2-9). Néanmoins on constate qu'à partir de $n = 7$, la barrière de racémisation n'évolue plus et tend à se stabiliser (entrées 3-5).

Comme attendu, la barrière de racémisation des hélicènes substitués par des méthyles en position 1 et 16 est plus élevée que celle des hélicènes équivalents non substitués (entrées 6-8). Par exemple pour le [5]hélicène, l'introduction d'un méthyle en position 1 le rend configurationnellement stable à température ambiante (entrée 6 vs entrée 1). La présence de l'atome de soufre a un impact sur la barrière de racémisation du [6]hélicène (entrée 9 vs entrée 2).⁵

Entrées	Hélicènes	ΔG_{rac} [kcal/mol]	T(° K)	$t_{1/2}$ (min)
1	[5]-hélicène	24.1	293	62.7 (330 K)
2	[6]-hélicène	36.2	300	13.4 (495 K)
3	[7]-hélicène	41.7	542	13.4 (568 K)
4	[8]-hélicène	42.4	543	3.1 (566 K)
5	[9]-hélicène	43.5	543	12.3 (566 K)

⁵ a) K. Yamada, H. Nakagawa, H. Kawazura, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1986**, 59, 2429; b) I. Navaza, G. Tsoucaris, G. Le Bas, A. Navaza, C. de Rango, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1979**, 88, 863; c) H. Wynberg, M. B. Groen, *J. Chem. Soc. D* **1969**, 964.

6	1-méthyl[5]hélicène	38.7	473	-
7	1-méthyl[6]hélicène	43.8	542	231 (541 K)
8	1,16-diméthyl[6]hélicène	43.7	543	444 (542 K)
9	[6]thiahélicène	22	298	13 (298 K)

Tableau 1 : Barrières de racémisation de quelques hélicènes.

Contrairement aux molécules chirales à chiralité centrée, les [n]hélicènes possèdent une chiralité hélicoïdale inhérente à leur squelette. Ceci confère aux hélicènes des propriétés chiroptiques importantes notamment des pouvoirs rotatoires spécifiques $[\alpha]_D^{25}$ extrêmement élevés. Le tableau 2 ci-dessous regroupe le pouvoir rotatoire à $\lambda = 579$ nm et à 25 °C, de quelques [n]hélicènes énantionpurs. On constate que le pouvoir rotatoire spécifique augmente significativement avec la taille de l'hélice.^{6,2b}

(-)-[n]hélicène	Solvant	c (g/100 mL)	$[\alpha]$
5	Isooctane	<i>non précisé</i>	-1670
6	chloroforme	0.098	-3460
7	chloroforme	0.06	-5900
8	chloroforme	0.043	-6900
9	chloroforme	0.0607	-8100
10	-	<i>non précisé</i>	-8940
11	-	<i>non précisé</i>	-9310
13	-	<i>non précisé</i>	-9620

Tableau 2 : Pouvoir rotatoire de quelques [n]hélicènes énantionpurs ($\lambda = 579$ nm, 25 °C)

Le dichroïsme circulaire (CD) est également utilisé pour caractériser les propriétés chiroptiques des hélicènes. Cette technique d'analyse est une spectroscopie d'absorption qui s'appuie sur la capacité des molécules chirales à absorber différemment la lumière polarisée circulairement droite (*d*-LCP) et la lumière polarisée circulairement gauche (*g*-LCP). La loi de Beer-Lambert appliquée au CD donne l'équation suivante :

$$\Delta A = \Delta \epsilon \cdot l \cdot c$$

⁶ a) C. Goedicke, H. Stegemeyer, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 937; b) W. H. Laarhoven, W. J. C. Prinsen, *SpringerLink* **1984**, 63–130; c) R. H. Martin, M. J. Marchant, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 343.

ΔA : Différence d'absorption mesurée

$\Delta \epsilon$: Différence de coefficient d'absorption molaire en $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$

l : Longueur de la cuve en cm

c : Concentration de la solution en $mol \cdot L^{-1}$

Avec

$$\Delta \epsilon = \epsilon_G - \epsilon_D$$

ϵ_G : Coefficient d'extinction molaire de la *g*-LCP

ϵ_D : Coefficient d'extinction molaire de la *d*-LCP

De nombreux travaux sur le dichroïsme circulaire des [n]hélicènes ($n = 5, 6, 7, 8, \text{etc.}$) et des hétérohélicènes ont été rapportés dans la littérature.⁷ Il a été montré de manière empirique que les spectres CD des [n]hélicènes et hétérohélicènes permettent de déterminer la configuration absolue de l'hélicité. En effet les [n]hélicènes de même n et de même configuration (*P* ou *M*) ont la même signature en dichroïsme circulaire. Les courbes de deux énantiomères sont toujours opposées et symétriques. Par exemple, le spectre CD du [6]carbohélicène (Figure 4) de configuration (*P*) présente deux bandes consécutives de signe opposé : Une bande positive vers 330 nm et une bande négative vers 250 nm. Le [6]carbohélicène de configuration (*M*) présente des signaux opposés.

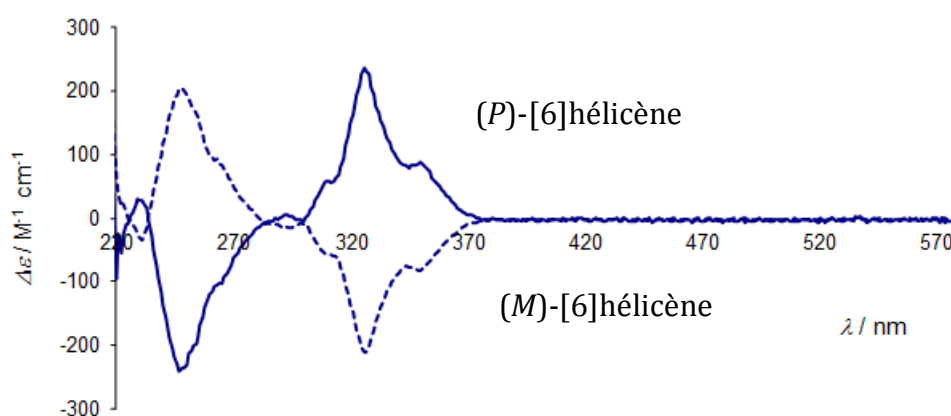


Figure 4 : Spectre du CD caractéristique du [6]carbohélicène

⁷ a) A. Brown, C. M. Kemp, S. F. Mason, *J. Chem. Soc. A* **1971**, 751; b) S. Abbate, C. Bazzini, T. Caronna, F. Fontana, F. Gangemi, F. Lebon, G. Longhi, A. Mele, I. Natali Sora, *Inorganica Chimica Acta* **2007**, 360, 908; c) W. S. Brickell, A. Brown, C. M. Kemp, S. F. Mason, *J. Chem. Soc. A* **1971**, 756; d) R. H. Janke, G. Haufe, E.-U. Würthwein, J. H. Borkent, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6031; e) J. Mišek, F. Teplý, I. G. Stará, M. Tichý, D. Šaman, I. Císařová, P. Vojtíšek, I. Starý, *Ang. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3188.

Dans la suite de cette section nous allons aborder les grandes méthodes de synthèse mises au point pour la préparation d'hélicènes énantioenrichis. Nous avons vu précédemment que les [5]hélicènes non substitués en position 1 racémisent à température ambiante. Nous nous concentrerons donc sur les [n]hélicènes avec $n \geq 6$.

I.2. Synthèse d'hélicènes énantioenrichis

Pour beaucoup d'applications, par exemple comme ligands en catalyse organométallique énantiosélective, les hélicènes doivent être obtenus sous forme optiquement pure.⁸ Il existe trois grandes méthodes pour obtenir des hélicènes énantioenrichis : une synthèse racémique suivie d'un dédoublement, une synthèse diastéréosélective ou une synthèse énantiosélective.⁹

1. Première synthèse énantioenrichie du [6]hélicène

L'intérêt des chimistes pour les hélicènes commence au début du vingtième siècle avec la découverte du [5]azahélicène en 1903 et du [4]hélicène en 1913.¹⁰ La première synthèse du [6]hélicène et son dédoublement sont rapportés par Newman et *al.* en 1955 et 1956.² Cette synthèse repose sur une acylation de Friedel-Crafts du chlorure d'acyle **7** en présence de SnCl₄ comme acide de Lewis (55 %, Schéma 2). La transformation en [6]hélicène **1** s'effectue ensuite en deux étapes : une réduction de la cétone avec l'hydrazine en milieu basique suivie d'une aromatisation en présence de rhodium sur alumine. Le dédoublement de cet hélicène est ensuite effectué en présence d'un agent complexant énantio pur, l'acide (-)-2-(2,4,5,7-tétranitro-fluorényl-indénaminooxy) propionique (TAPA). Cet agent chiral, pauvre en électrons, forme avec l'hélicène, riche en électrons, un complexe à transfert de charge. Les diastéréoisomères sont ensuite séparés par recristallisation dans l'éthanol. Ces travaux ont ouvert la voie à l'étude des propriétés optiques des hélicènes.

⁸ A. Rajca, M. Miyasaka, (2007) *Functional Organic Materials: Syntheses, Strategies and Applications*. John Wiley & Sons.

⁹ A. Urbano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3986.

¹⁰ a) J. Meisenheimer, J. Witte, K. *Chem. Ber.* **1903**, *36*, 4153 ; b) R. Weitzenbock, Klingler, A. *Monatsh. Chem.* **1918**, *39*, 315.

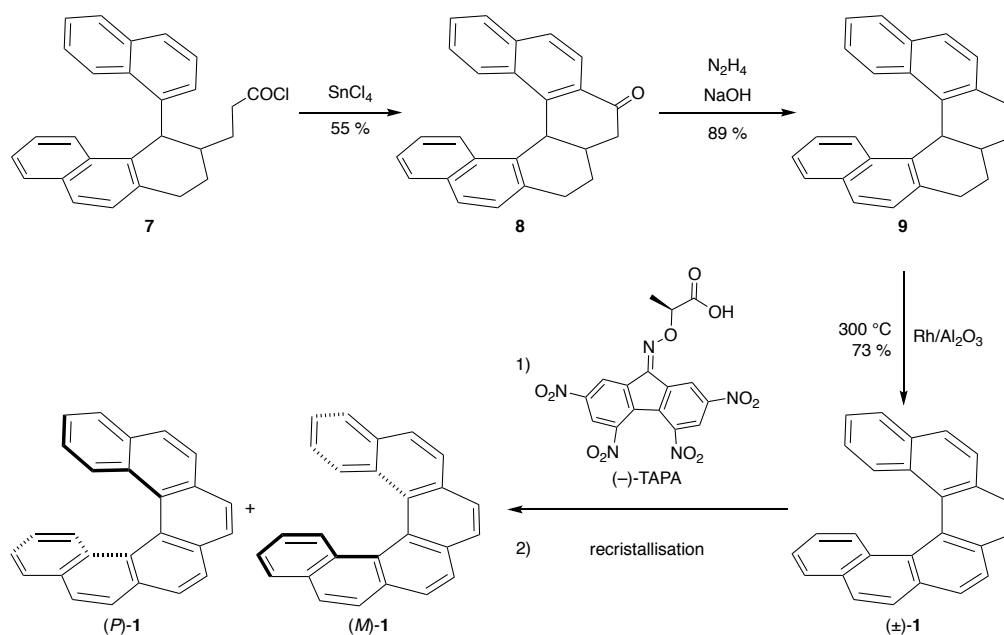


Schéma 2 : Synthèse et dédoublement du [6]helicène par acylation de Friedel-Crafts

2. Synthèse par voie photochimique : la photocyclodéhydrogénation

En 1967, Martin *et al.* rapportent la première synthèse du [7]helicène (\pm)-**11** par photocyclisation sous irradiation à la lampe de mercure dans le benzène, en présence d'une quantité catalytique d'un oxydant comme le diiode (Schéma 3).¹¹ La synthèse d'helicènes par voie photochimique est devenue une des principales méthodes pour l'accès à des helicènes de taille supérieure, incluant un [16]helicène.¹² En effet, les précurseurs de type stilbènes sont facilement préparés par oléfination de Wittig et les helicènes sont ainsi obtenus en un nombre réduit d'étapes. Cependant, cette stratégie possède des inconvénients. En effet, elle nécessite une dilution élevée (10^{-3} M) afin d'éviter des couplages intermoléculaires. En outre, d'autres produits peuvent se former tels que des isomères linéaires.¹³ Elle est également incompatible avec certains groupes fonctionnels tels que les groupements iodo, amino, acétyle et nitro.¹⁴

¹¹ M. Flammang, J. Nasielsk, R. H. Martin, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 8, 743.

¹² K. Mori, T. Murase, M. Fujita, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2015**, 54, 6847

¹³ W. H. Laarhoven, T. J. H. Cuppen, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 5003.

¹⁴ a) W. H. Laarhoven, T. J. H. Cuppen, R.J.F. Nivard, *Tetrahedron* **1970**, 26, 1069, et 4865 ; b) F. B. Mallory, C. W. Mallory, (2004) Photocyclization of Stilbenes and Related Molecules. *Organic Reactions*. John Wiley & Sons; c) K. B. Jorgensen, *Molecules* **2010**, 15, 4334.

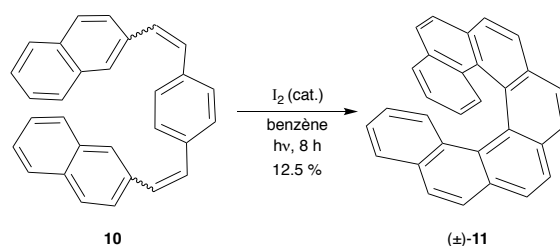


Schéma 3 : Synthèse du [7]hélicène par photocyclisation

Les travaux de Laarhoven dans ce domaine ont permis une compréhension des aspects mécanistiques pour la synthèse des hydrocarbures polyaromatiques en général, et des carbohélicènes en particulier.¹⁵ Cette réaction photochimique se déroule en plusieurs étapes. Dans un premier temps, sous irradiation ultraviolette se produit l'isomérisation *cis/trans* du dérivé stilbène, puis l'électrocyclisation intramoléculaire de l'isomère *cis*, suivie de l'aromatisation en présence de l'oxydant.¹⁶ Afin d'améliorer l'efficacité de la réaction, une méthode très utile est développée par Kart et *al.* dans laquelle est employé un excès de diiode grâce à l'oxyde de propylène pour piéger l'iodure d'hydrogène formé.¹⁷

De manière intéressante, dans les années 1970, Kagan puis Calvin et ses collègues ont examiné la synthèse asymétrique d'hélicènes par photocyclisation en présence de lumière circulaire polarisée (LCP) (Schéma 4).¹⁸ Les hélicènes obtenus se sont révélés actifs vis-à-vis de la lumière polarisée, cependant les excès énantiomériques déduits des pouvoirs rotatoires observés étaient très faibles ($ee \leq 0.2\%$). Cette faible activité optique peut être détectée car les hélicènes ont l'avantage d'avoir des pouvoirs rotatoires très élevés.

¹⁵ a) W. H. Laarhoven, T. J. H. M. Cuppen, R. J. F. Nivard, *Tetrahedron* **1970**, 26, 1069; b) W. H. Laarhoven, T. J. H. M. Cuppen, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 163.

¹⁶ a) R.H. Martin, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, 13, 649 ; b) W.H. Laarhoven, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1983**, 102, 241; c) A.G. Neo, C. Lopez, V. Romero, B. Antelo, J. Delamano, A. Perez, D. Fernandez, J. F. Almeida, L. Castedo, G. Tojo, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6764; d) L. Liu, B. Yang, T.J. Katz, M. K. Poindexter, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3769.

¹⁷ L. Liu, B. Yang, T.J. Katz, M.K. Poindexter, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3769.

¹⁸ a) H. Kagan, A. Moradpou, J. F. Nicoud, G. Balavoïn, R. H. Martin, J. P. Cosyn, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 2479; b) A. Moradpou, J. F. Nicoud, G. Balavoïn, H. Kagan, G. Tsoucaris, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 2353; c) W. J. Bernstein, M. Calvin, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2195. d) W. J. Bernstein, M. Calvin, O. Buchardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 494; e) W.J. Bernstein, M. Calvin, O. Buchardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 527.

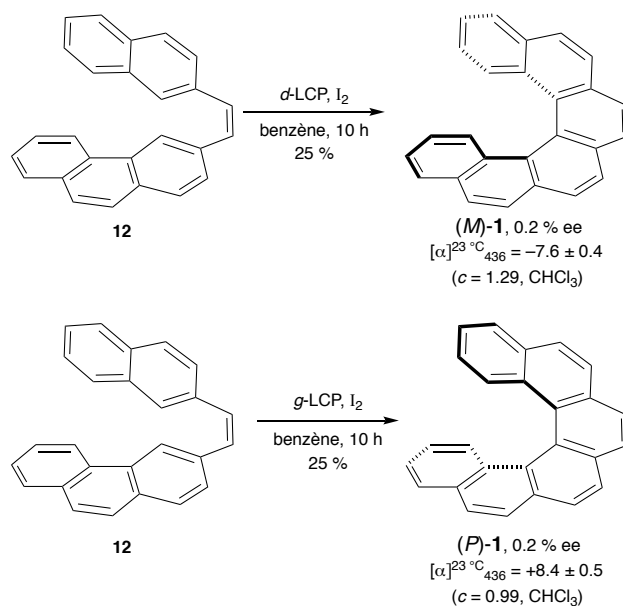


Schéma 4 : Synthèse du [6]hélicène par photocyclisation asymétrique

La voie de synthèse photochimique a notamment été utilisée pour obtenir les hélicènes mono- et diphosphines **13** et **14**, qui sont devenus d'importants auxiliaires en catalyse asymétrique (Figure 5).

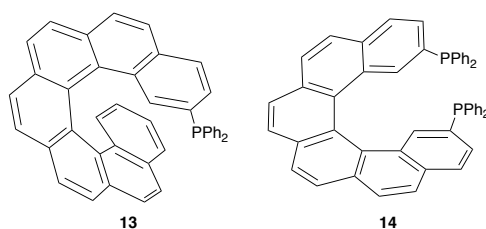


Figure 5 : Phosphines hélicènes

Le dédoublement de la 2-monophosphine hélicoïdale (\pm)-**13** a été effectué par complexation sur un complexe de palladium énantio-pur (*R*)-**15** (Schéma 5).¹⁹ Le mélange des deux diastéréoisomères formés est séparé par chromatographie sur gel de silice avec 75 % et 60 % de rendement pour le (*R,M*)-**16a** et (*R,P*)-**16b** respectivement. Après décomplexation par traitement par le bis(diphénylphosphino)éthane (dppe), la monophosphine **13** énantioenrichie est obtenue quantitativement.

¹⁹ R. El Abed, F. Aloui, J.-P. Genêt, B. Ben Hassine, A. Marinetti, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, 692, 1156.

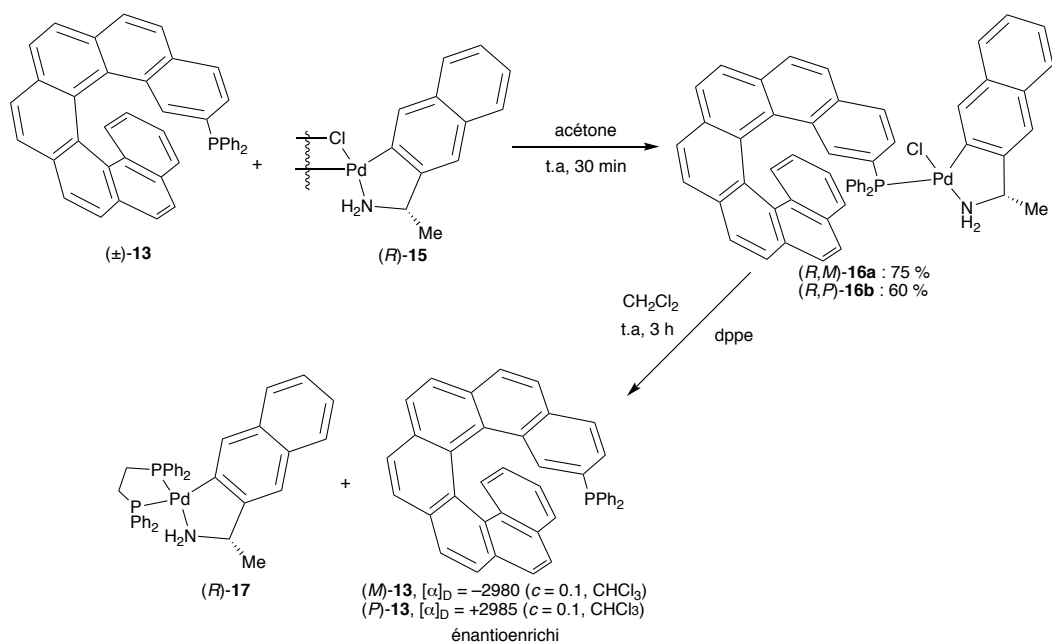


Schéma 5 : Complexe énantiopur de Pd utilisé pour le dédoublement d'hélicène

Le dédoublement de la diphosphine hélicoïdale (\pm)-14 a été effectué exclusivement par HPLC sur phase stationnaire chirale.²⁰ A l'heure actuelle, cette méthode est la plus utilisée mais elle reste très coûteuse.

Les travaux pionniers de Wynberg dans le domaine de la photocyclisation ont permis de synthétiser des hétérohélicènes, en particulier des thiahélicènes.²¹ Ainsi par exemple, Tanaka et *al.* ont rapporté la synthèse photoinduite du thia[7]hélicène **18** ainsi que son dédoublement enzymatique catalysé par une lipase (*Pseudomonas cepacia* et *Candida antarctica*) (Schéma 6).²² Le thia[7]hélicène (\pm)-**18** est transformé en (M)-acétate (48 %, 77 % ee) et (M)-diacétate (13 %, 94 % ee) en présence de *P. cepacia* et d'acétate de vinyle, permettant de récupérer l'énantiomère (P)-**18** n'ayant pas réagi avec 98 % d'excès énantiomérique. L'énantiomère (M)-**18** est ensuite obtenu par hydrolyse des fonctions acétates. L'utilisation de la lipase *C. antarctica* pour la même réaction permet d'isoler (M)-**18** avec 92 % ee.

²⁰ a) Z, Alexandrová, P, Sehnal, I. G, Stará, I, Starý, D, Šaman, S. G, Urquhart, E, Otero, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2006**, *71*, 1256; b) J. Guin, C. Besnard, J. Lacour, *J. Org. Lett.* **2010**, *12*, 1748; c) Y. H. Kim, A. Tishbee, E. Gil-Av, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5915; d) Y. H. Kim, A. Tishbee, E. Gil-Av, *Science* **1981**, *213*, 1379.

²¹ a) H. Wynberg, M. B. Groen, *J. Chem. Soc. D* **1969**, 964; b) H. Wynberg, M. B. Groen, G. Stulen, G. J. Visser, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7218; c) H. Wynberg, M. B. Groen, H. Schadenberg, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2797.

²² K, Tanaka, Y, Shogase, H, Osuga, H, Suzuki, K, Nakamura, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1675.

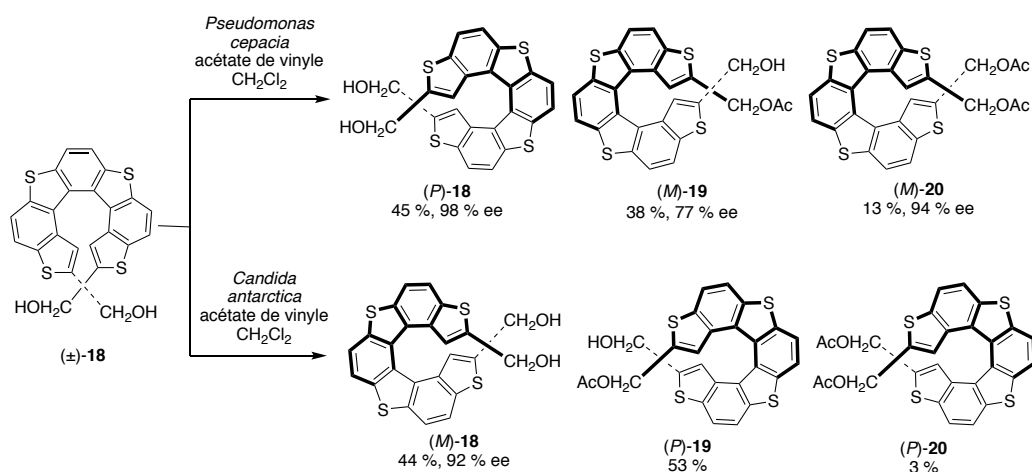
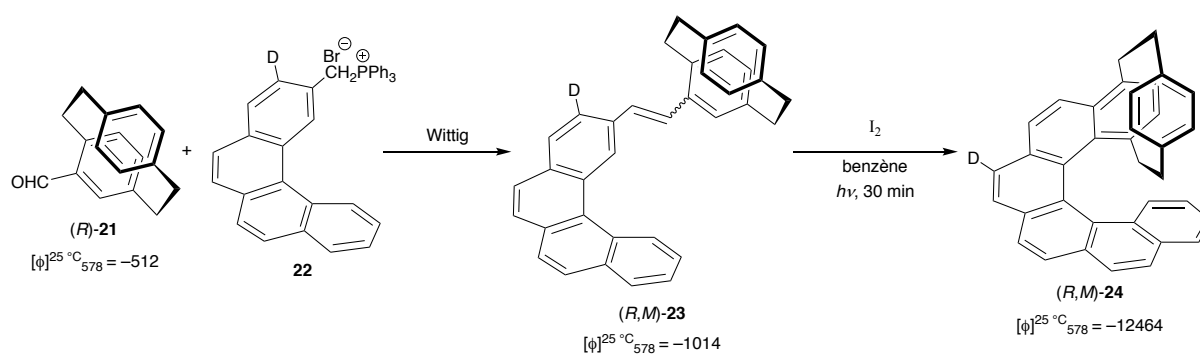


Schéma 6 : Dédoublage enzymatique de thia[7]hélicène

En 1972, Martin, Wynberg *et al.* ont rapporté le premier exemple de photocyclisation asymétrique diastéréosélective, se servant d'un réactif à chiralité planaire pour contrôler la diastéréosélectivité de la réaction.²³ Le précurseur stilbène deutéré (-)-(M)-**23** est obtenu par oléfination de Wittig entre le [2,2]-*para*-cyclophane énantiopur (R)-**21** et l'hélicène **22** (Schéma 7). Une photocyclisation oxydante du stilbène (M)-(-)-**23** en présence de diiode dans le benzène a fourni uniquement l'hélicénophane deutéré (-)-(M)-**24**. Le rendement de cette photocyclisation n'a pas été rapporté. L'obtention de l'hélicène deutéré confirme la régiosélectivité de la réaction photochimique.


 Schéma 7 : Synthèse de l'hélicénophane (R,M)-**24** par photocyclisation diastéréosélective

Plusieurs autres exemples de synthèse diastéréosélective ont été rapportés dans la littérature.²⁴ Par exemple, l'équipe de recherche de Marinetti a publié une stratégie élégante

²³ J. Tribout, R. H. Martin, M. Doyle, H. Wynberg, *Tetrahedron Letters* **1972**, 13, 2839.

²⁴ a) K. Yamamoto, T. Ikeda, T. Kitsuki, Y. Okamoto, H. Chikamatsu, M. Nakazaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 271; b) M. Nakazaki, K. Yamamoto, T. Ikeda, T. Kitsuki, Y. Okamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 787; c) H. Meier, M. Schwertel, D. Schollmeyer, *Ang. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2110; d) M. T. Reetz, S. Sostmann, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2515.

basée sur la photocyclisation oxydante d'un macrocyle bis-stilbène (*S,S*)-**25** incorporant un lien chiral.²⁵ L'hélicénophane (*S,S,P*)-**26** a été uniquement obtenu avec 63 % de rendement (Schéma 8).

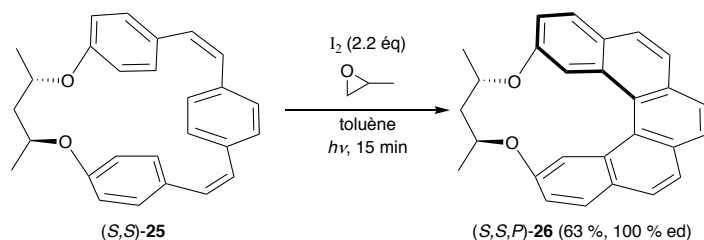


Schéma 8 : Synthèse du (*S,S,P*)-**26** par photocyclisation diastéréosélective

En 2009, Carbery et Pearson ont réalisé la photocyclisation diastéréosélective d'un bis-stilbène portant un auxiliaire chiral.²⁶ Le bis-stilbène **29** est obtenu par double oléfination de Wittig en utilisant le dibromure de bis-phosphonium **27** et l'aldéhyde (–)-**28** et (Schéma 9). La photocyclisation du bis-stilbène **29** en présence de diiode et d'oxyde de propylène dans les hexanes conduit à la formation du [5]hélicène **30** (35 %) sous la forme d'un mélange 70/30 des deux diastéréomères. Notons que si un seul auxiliaire chiral est incorporé dans le bis-stilbène de départ, une diminution de diastéréosélectivité est observée.

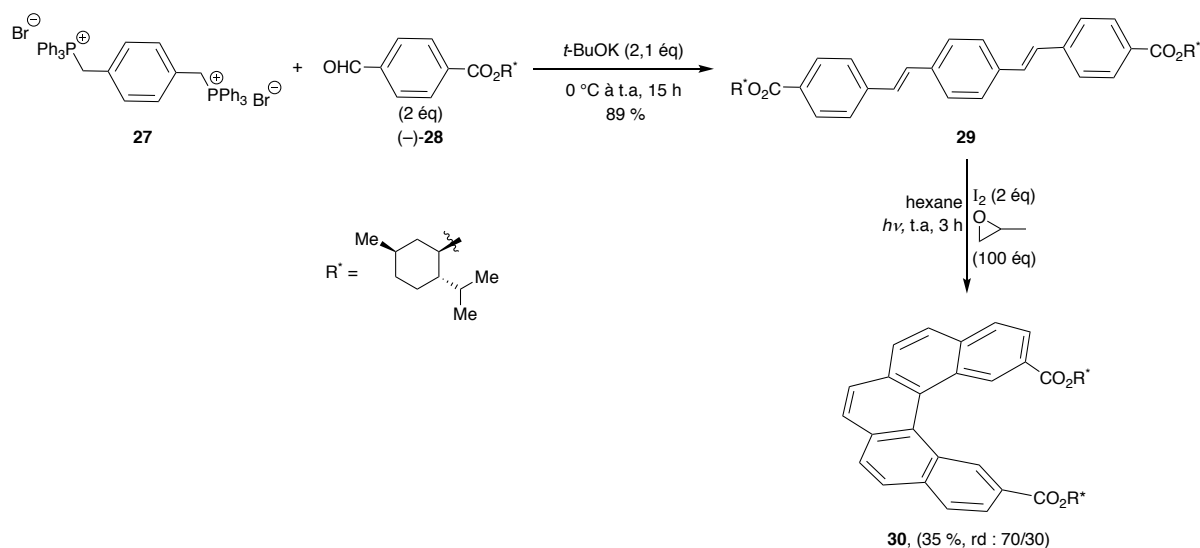


Schéma 9 : Synthèse du [5]hélicène **30** par photocyclisation diastéréosélective

²⁵ R. E. Abed, B. B. Hassine, J.-P. Genêt, M. Gorsane, J. Madec, L. Ricard, A. Marinetti, *Synthesis* **2004**, 2004, 2513.

²⁶ M. S. M. Pearson, D. R. Carbery, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5320.

Récemment, Marinetti, Voituriez et *al* ont également utilisé la photocyclisation diastéréosélective lors de la synthèse du phosphindole hélicène (R_p,P)-**34**.²⁷ L'oléfine (R_p)-**33**, obtenue par couplage croisé pallado-catalysé entre le triflate **31** et le vinyl boronate **32**, subit une électrocyclisation pour conduire à l'hélicène désiré dans un rapport diastéréoisomérique 90/10 (Schéma 10).

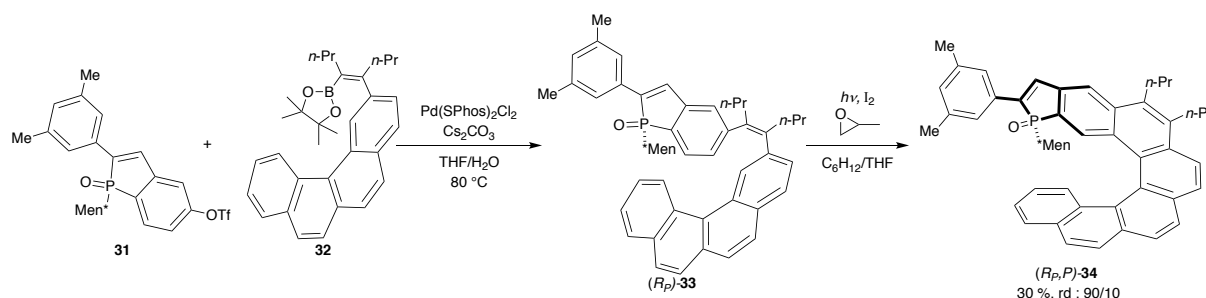


Schéma 10 : Synthèse du phosphindole [6]hélicène (R_p,P)-**34** par photocyclisation diastéréosélective

A l'heure actuelle, la photocyclisation oxydante est la méthode la plus fréquemment utilisée pour synthétiser divers hélicènes et hétérohélicènes fonctionnalisés, énantioenrichis ou non. Cependant, elle possède des contraintes majeures. Par exemple, la formation de produits secondaires qui peuvent être difficilement séparables; une dilution importante (10^{-3} M); l'utilisation du benzène comme solvant; et enfin les faibles rendements. Afin de surmonter ces limites et permettre la synthèse d'hélicènes à grande échelle par photocyclisation, il est possible d'utiliser la chimie en flux continu.²⁸ Les systèmes de chimie en flux continu sont composés de deux constituants principaux qui sont la pompe et le réacteur (Figure 6). La pompe amène le solvant et les réactifs vers le réacteur. Les tubes utilisés ont de petit diamètre et sont constitués de matériaux de type FEP (Fluorinated Ethylene Propylene), résistants aux produits organiques. La chimie de flux permet d'améliorer l'efficacité d'une réaction en accélérant la conversion ainsi que de monter en échelle plus facilement.²⁹ L'accélération de la réaction permet d'éviter la formation de

²⁷ a) K. Yavari, P. Aillard, Y. Zhang, F. Nuter, P. Retailleau, A. Voituriez, A. Marinetti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *126*, 880; b) K. Yavari, S. Moussa, B. Ben Hassine, P. Retailleau, A. Voituriez, A. Marinetti, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6748.

²⁸ a) A. C. Hernandez-Perez, A. Vlassova, S. K. Collins, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2988; b) Q. Lefebvre, M. Jentsch, M. Rueping, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1883; c) F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *124*, 1738; d) A. C. Gutierrez, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6414.

²⁹ D. Cambié, C. Bottecchia, N. J. W. Straathof, V. Hessel, T. Noël, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276.

sous-produits et le petit diamètre des tubes augmente la surface d'irradiation améliorant ainsi le rendement de la réaction.

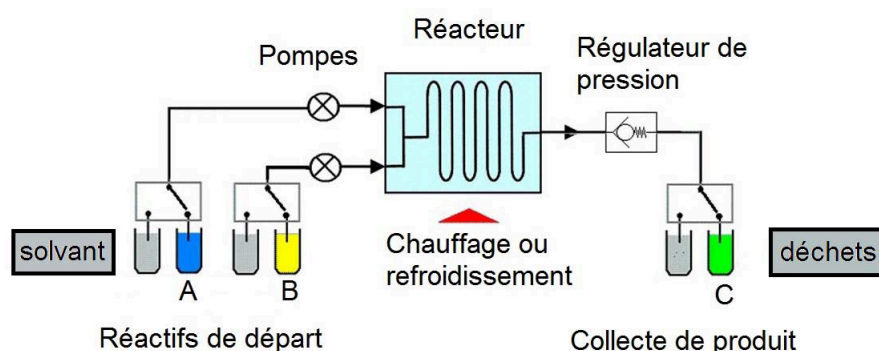


Figure 6 : Représentation simplifiée d'un système en flux continu³⁰

En 2012, Collins et *al.* ont rapporté le premier exemple d'utilisation de cette approche dans le but de réaliser la synthèse du [5]hélicène en grande échelle par photocyclisation oxydante de distilbène.^{28a} En batch, la photocyclisation oxydante du stilbène **35** donne le produit attendu avec 40 % de rendement après 120 h de réaction (Schéma 11). La photochimie de flux permet de réduire significativement le temps d'irradiation. En effet, le produit attendu est alors obtenu avec 42 % de rendement après 10 h de réaction. Les conditions de cette réaction seront discutées dans le chapitre suivant.

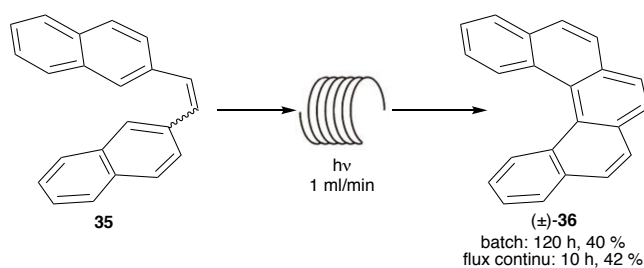


Schéma 11 : Réaction en flux continu vs réaction en batch

3. Synthèse par réaction de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder, découverte en 1928,³¹ est un outil extrêmement puissant en synthèse organique. Weidlich, en 1938,³² puis Newman l'ont utilisée pour préparer le

³⁰ J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 17.

³¹ O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 98, 460.

³² A. H. Weidlich, *Ber.* **1938**, 71, 1203.

coronène.³³ Cependant, cette voie a été peu utilisée, mise à part une amélioration de la synthèse de Newman réalisée par Altman et *al* en 1959 (Schéma 12).³⁴ Cette approche repose sur l'utilisation du tétrahydro-binaphthyle **37**, fonctionnalisé ou non, comme diène, en présence d'anhydride maléique comme diénoophile. L'hélicène (\pm)-**38** est isolé avec un rendement de 75 %. Le [5]hélicène (\pm)-**36** est ensuite obtenu par décarboxylation oxydante puis bromation-déhydrobromation, et isolé avec un rendement global de 23 % sur ces 4 étapes.

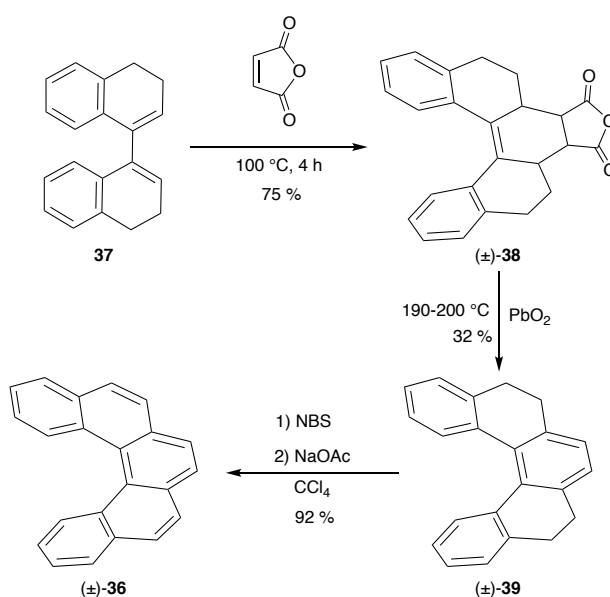


Schéma 12 : Synthèse du [5]hélicène par réaction de Diels-Alder

Les travaux de Minuti³⁵ et Mandal³⁶ ont permis d'étendre le domaine d'application de la synthèse d'hélicènes par Diels-Alder, grâce à l'utilisation de diénoophiles variés permettant de préparer des [5]hélicènes fonctionnalisés. Cependant, cette approche est limitée à la synthèse de [5]hélicènes. Afin d'augmenter le nombre de cycles *ortho*-fusionnés, une autre approche développée par Katz et Liu en 1990 a été mise en œuvre.³⁷

L'approche développée par Katz et Liu a consisté à utiliser des quinones telles que (**40**) comme diénoophile avec des *p*-vinyl styrènes tels que (**41**) comme bis-diène. Par

³³ M. S. Newman, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1683.

³⁴ Y. Altman, D. Ginsburg, *J. Chem. Soc.* **1959**, 466.

³⁵ a) L. Minuti, A. Taticchi, A. Marrocchi, E. Gacs-Baitz, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6873; b) L. Minuti, A. Taticchi, A. Marrocchi, E. Gacs-Baitz, R. Galeazzi, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 3155.

³⁶ a) T. Sooksimuang, S. J. Behroozi, B. K. Mandal, *J. Porphyr. Phthalocya.* **2002**, *6*, 544; b) C. H. Chen, T. Sooksimuang, S. J. Behroozi, B. K. Mandal, *J. Porphyr. Phthalocya.* **2006**, *10*, 135.

³⁷ L.B. Liu, T. J. Katz, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3983.

traitement avec une quantité catalytique d'acide trichloroacétique au reflux du toluène, le [5]hélicène **43** est isolé avec un faible rendement de 17 %.³⁸ Les modestes rendements (20-50 %) de la cyclisation sont compensés par la simplicité de la synthèse et le faible coût des réactifs de départ qui sont commerciaux. Diverses améliorations ont été apportées, notamment en jouant sur la densité électronique des *p*-vinyl styrènes. En effet, lorsque l'éther d'énol silylé (**42**) est utilisé comme bis-diène, l'hélicène **44** correspondant est obtenu avec un rendement de 74 % (Schéma 13).

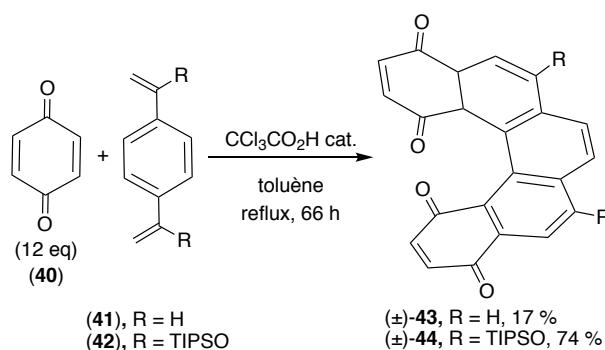


Schéma 13 : Synthèse d'hélicène par réaction de Diels-Alder

Cette approche a aussi été utilisée pour préparer des carbohélicènes et des hétérohélicènes de taille supérieure. Cependant, avec la présence d'un hétéroatome dans le cycle aromatique qui modifie sa densité électronique, les hétérohélicènes sont obtenus avec de plus faibles rendements. Ainsi, la double réaction de Diels-Alder entre la quinone (**40**) et les dérivés vinyliques **45** a permis d'obtenir les [7]hélicènes **46-49** avec des rendements de l'ordre de 33–53 %. Lors de ces réactions, les sous-produits majoritairement formés sont les composés linéaires correspondant **50–53** (19–23 %) (Schéma 14).³⁹

³⁸ N. D. Willmore, L. B. Liu, T. J. Katz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1093.

³⁹ S. D. Dreher, D. J. Weix, T. J. Katz, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3671.

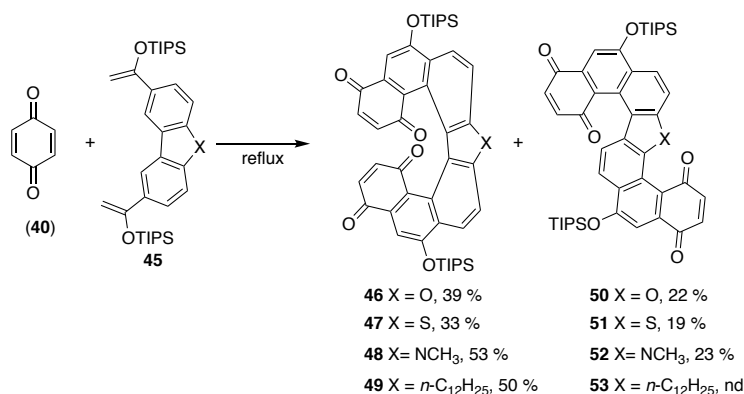


Schéma 14 : Synthèse d'hétéro-hélicène par réaction de Diels-Alder

L'avantage de la synthèse par réaction de Diels-Alder réside dans le fait que les hélicènes peuvent être préparés facilement sur une grande échelle. Ainsi, 32 g d'un [6]hélicène fonctionnalisé ont pu être synthétisés en un seul batch.⁴⁰

De plus, historiquement, cette synthèse est importante dans le dédoublement de ces composés. En effet, en réduisant les quinones en phénol et en les estérifiant par un auxiliaire chiral, le chlorure de (*S*)-camphanoyl, le mélange des diastéréoisomères formés est séparable par chromatographie sur gel de silice. La coupure de l'auxiliaire chiral et la récupération des hélicènes d'intérêt sont réalisées en faisant réagir le (*S,P*)-**54** ou le (*S,M*)-**54** avec MeLi puis avec une quinone, le chloranile. Les hélicènes énantiomères sont ainsi obtenus avec des rendements de 90 %, et des excès énantiomériques supérieurs à 99 % (Schéma 15).⁴¹

⁴⁰ a) J. M. Fox, T. J. Katz, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 302; a) K. Paruch, L. Vyklický, D. Z. Wang, T. J. Katz, C. Incarvito, L. Zakharov, A. L. Rheingold, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8539.

⁴¹ T. Thongpanchang, K. Paruch, T. J. Katz, A. L. Rheingold, K. C. Lam, L. Liable-Sands, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1850.

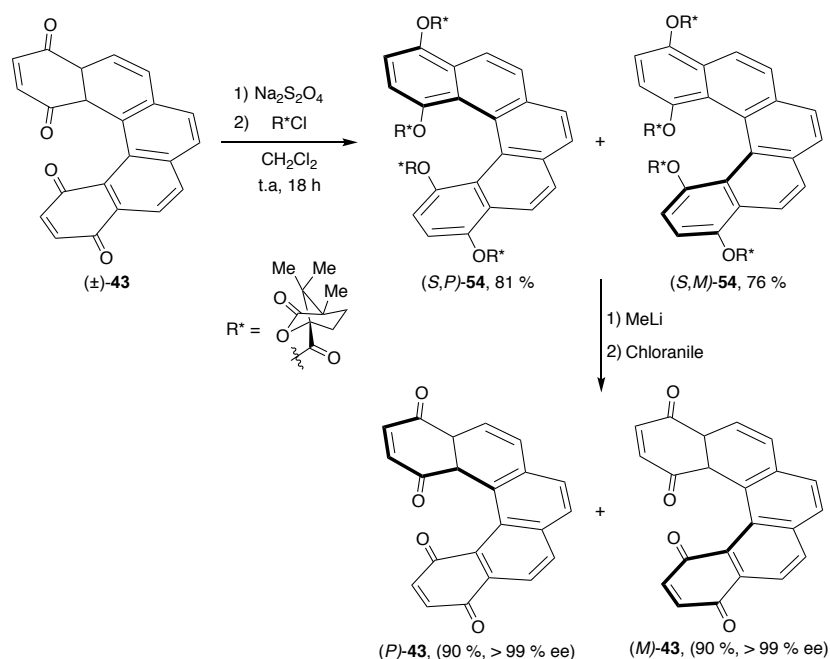


Schéma 15 : Dédoublage d'un hélicène bisquinone avec un dérivé de l'acide camphanique

Ce même auxiliaire chiral a été récemment utilisé pour dédoubler le thia[7]hélicène **55**⁴², le triarylamine hélicène **56**⁴³ et 1-[6]hélicénol **57** (Figure 7).⁴⁴ Cependant, cette technique de dédoublage d'hélicène nécessite une étape supplémentaire pour introduire l'auxiliaire chiral sur le squelette, ainsi qu'une étape de coupure.

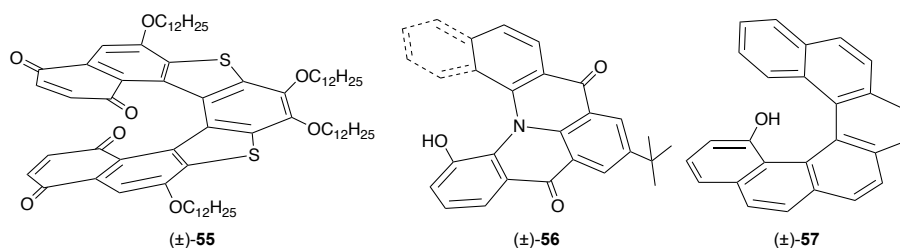


Figure 7 : Structure d'hélicènes dédoublés avec le dérivé de l'acide camphanique

En 1999, Carreño *et al.* ont développé une approche tandem cycloaddition [4+2]/élimination pyrolytique de sulfoxyde chiral en une seule étape pour la synthèse monotopie de bisquinones dihydro[4]hélicène, dihydro[5]hélicène et tétrahydro[7]hélicène énantioenrichis.⁴⁵ La réaction de cycloaddition entre le bis-vinyl dihydrophénanthrène **58** et le

⁴² K. E. S. Phillips, T. J. Katz, S. Jockusch, A. J. Lovinger, N. J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11899.

⁴³ J. E. Field, G. Muller, J. P. Riehl, D. Venkataraman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11808.

⁴⁴ T. Tsujihara, N. I. Nozaki, T. Takehara, D. Y. Zhou, T. Suzuki, T. Kawano, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *29*, 4948.

⁴⁵ M. C. Carreño, R. Hernández-Sánchez, J. Mahugo, A. Urbano, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1387.

(*S*)-(+)-(2-*p*-tolylsulfinyl)-1,4-benzoquinone (*S*)-**59** dans le dichlorométhane à 4 Kbars pendant sept jours a donné le (*M*)-**60** avec 47 % de rendement et 96 % ee. Après une étape d'aromatisation avec le DDQ, le bisquinone [7]hélicène (*M*)-**61** est obtenu avec 96 % ee (Schéma 16).⁴⁶ Leurs études ont démontré que le sulfoxyde énantio pur contrôlait la diastéréosélectivité de la réaction (approche *endo*). Au cours de la Diels-Alder, les auteurs ont observé la coupure du sulfoxyde chiral.⁴⁷

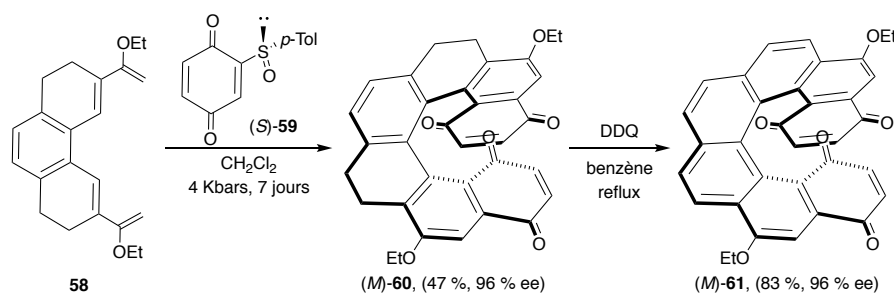


Schéma 16 : Réaction de Diels-Alder asymétrique

De manière intéressante, il est possible d'obtenir l'énantiomère (*P*) ou (*M*) du bisquinone hélicène **64** à partir de l'intermédiaire commun (*R*)-**63** selon l'oxydant utilisé, DDQ ou CAN (Schéma 17).⁴⁸

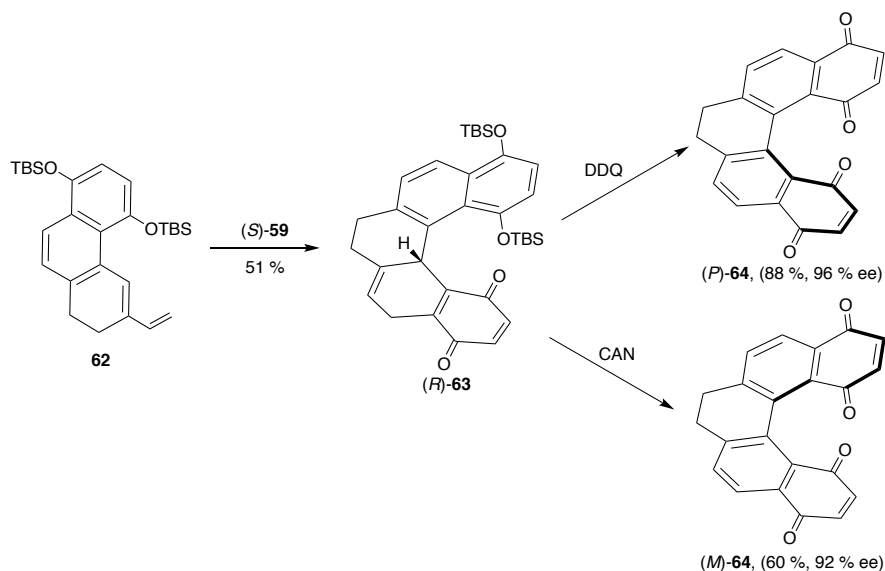


Schéma 17 : Synthèse de quinones [5]hélicènes par réaction de Diels-Alder asymétrique

⁴⁶ a) M. C. Carreño, S. Garcia-Cerrada, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2002**, 1412; b) M. C. Carreño, M. Gonzalez-Lopez, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2005**, 611.

⁴⁷ M. C. Carreno, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717.

⁴⁸ M. C. Carreño, S. García-Cerrada, A. Urbano, *Chem.-Eur. J.* **2003**, 9, 4118.

Malgré les nombreux avantages que présente cette approche, la réalisation à grande échelle reste limitée à cause de la préparation fastidieuse du diène. En effet, celle-ci peut compter jusqu'à 7 étapes. De plus, cette approche est limitée à la synthèse d'hélicènes per-hydroxylés.

Une méthode plus directe pour préparer des hélicènes est d'utiliser les couplages dits « benzyliques » qui permettent d'obtenir les produits en peu d'étapes et dans certains cas, de façon asymétrique.

4. Synthèse par couplage benzylique

En 1944, Kharasch et *al.* ont montré qu'il était possible d'obtenir des phénanthrènes à partir de composés biphenyliques dans des conditions fortement basiques, à savoir KNH₂ dans l'ammoniac liquide.⁴⁹ Ces conditions ont été utilisées par Jenard-De-Koninck pour synthétiser un dérivé du [5]hélicène, le 1,2-3,4-5,6-7,8-tétrabenzophénanthrène (±)-**66** avec un rendement de 37 % (Schéma 18).⁵⁰ Les auteurs ont attribué ce faible rendement à un effet l'encombrement stérique.

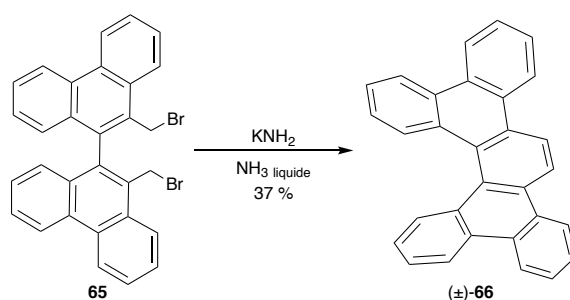


Schéma 18 : Synthèse du [5]hélicène (±)-**66** par réaction de couplage de type benzylique en présence KNH₂

En 1998, Gingras et Dubois ont utilisé cette stratégie pour la synthèse du [5]hélicène non substitué (±)-**36**, en deux étapes à partir d'un substrat commercial, le 2,2'-diméthyl-1,1'-binaphthyle (**67**).⁵¹ Cette synthèse constitue la préparation la plus courte et une des plus efficaces du [5]hélicène. La première étape est une réaction de bromation radicalaire par le

⁴⁹ M. S. Kharasch, W. Nudenberg, E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1276.

⁵⁰ A. Jenard-De-Koninck, N. Defay, R. De Ridder, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1960**, *69*, 558.

⁵¹ F. Dubois, M. Gingras, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5039.

N-bromosuccinimide (NBS) qui conduit à la formation du dibromobinaphthyle **68**. Le traitement par un excès de LiHMDS dans un mélange THF/HMPA à 0 °C, conduit à la formation du bis-carbénolite qui cyclise pour donner le [5]hélicène (±)-**36** désiré avec un rendement de 74 % (Schéma 19). Le même groupe a étendu l'investigation vers la première synthèse non photochimique du [7]hélicène en utilisant les mêmes conditions. Le [7]hélicène (±)-**11** a été obtenu avec un bon rendement (75 %).⁵²

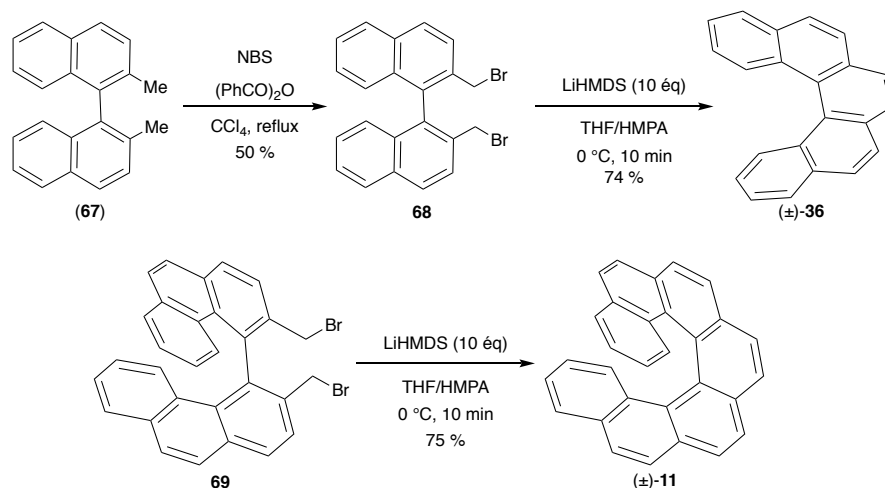


Schéma 19 : Synthèse du [5]- et [7]hélicène par réaction de couplage de type benzylique

Une version asymétrique de cette approche a été développée en partant du bistriflate (**70**) dérivé du (*R*)-BINOL. Ainsi, par traitement avec le phényllithium, un excellent transfert de chiralité (chiralité axiale à chiralité hélicoïdale) est observé et le (*M*)-7,8-dihydro-[5]hélicène (*M*)-**71** est obtenu avec une pureté énantiomérique supérieure à 95 % et un rendement de 80 % (Schéma 20).⁵³ Cette version asymétrique a été entendue par Gringras et *al.* à la synthèse asymétrique du [7]hélicène énantioenrichi.⁵⁴

⁵² M. Gingras, F. Dubois, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1309.

⁵³ D. M. Hall, E. E. Turner, K. E. Howlett, *J. Chem. Soc.* **1955**, 1242.

⁵⁴ V. Terrasson, M. Roy, S. Moutard, M.-P. Lafontaine, G. Pépe, G. Félix, M. Gingras, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 32412.

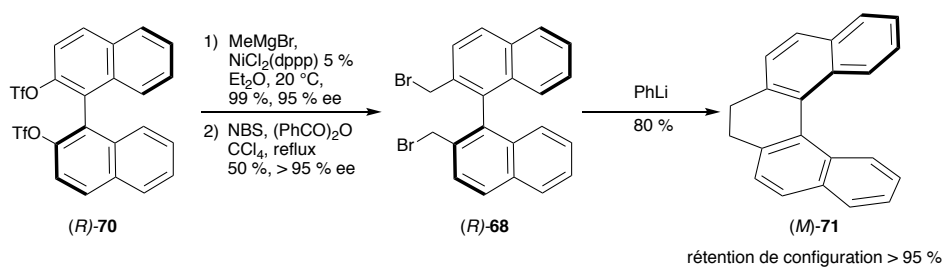
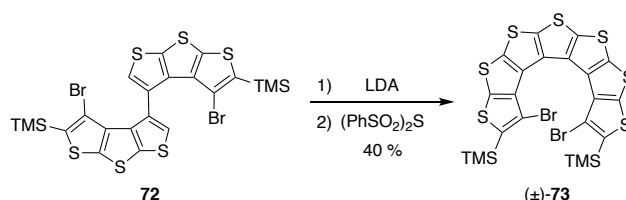


Schéma 20 : Réaction de couplage de type benzylique asymétrique.

Le couplage de type benzylique a permis l'obtention de [5]hélicènes fonctionnalisés et variés avec un nombre restreint d'étapes.⁵⁵ Malgré les avantages que peut présenter cette stratégie, il reste à démontrer son efficacité pour synthétiser des hélicènes fonctionnalisés de taille supérieure.

Une méthode analogue a été développée par Rajca *et al.* afin de préparer des hétérohélicènes. Comme illustré dans le schéma 21, la double déprotonation du thiophène **72** par le diisopropylamidure de lithium (LDA) suivie de la réaction d'annélation en présence du $(\text{PhSO}_2)_2\text{S}$ conduit à la formation du thia[7]hélicène $(\pm)\text{-73}$ avec un rendement 40 % (Schéma 21).⁵⁶

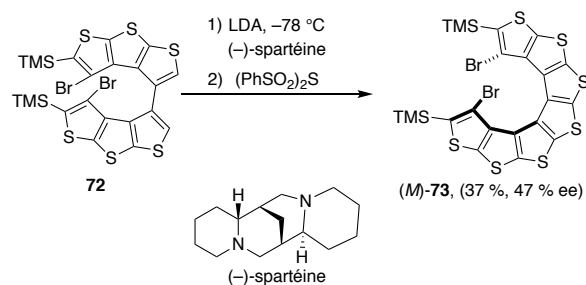

 Schéma 21 : Synthèse du thia[7]hélicène $(\pm)\text{-73}$ par réaction d'annélation

En 2004, Rajca *et al.* ont étendu leur stratégie à la synthèse asymétrique du thia[7]hélicène en utilisant la (-)-spartéine comme additif chiral.⁵⁷ Le thia[7]hélicène **73** est obtenu avec 37 % de rendement et 47 % d'excès énantiomérique en faveur de l'énantiomère lévogyre (Schéma 22). Le rôle de la spartéine n'a pas été totalement clarifié par les auteurs. L'énantiosélectivité pourrait résulter du dédoublement cinétique lors de l'étape de double déprotonation asymétrique ou lors de la réaction d'annélation.

⁵⁵ S. Goretta, C. Tasciotti, S. Mathieu, M. Smet, W. Maes, Y. M. Chabre, W. Dehaen, R. Giasson, J.-M. Raimundo, C. R. Henry, *et al.* *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3846.

⁵⁶ A. Rajca, H. Wang, M. Pink, S. Rajca, *Ang. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4481.

⁵⁷ A. Rajca, M. Miyasaka, M. Pink, H. Wang, S. Rajca, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15211.

Schéma 22 : Synthèse du thia[7]hélicène (*M*)-73 en présence d'additif chiral

D'autres méthodes ont été développées afin de préparer des hélicènes fonctionnalisés de grandes tailles, à savoir la cyclisation radicalaire, la cyclisation électrophile de Friedel-Crafts et les voies organométalliques.

5. Synthèse par cyclisation radicalaire

Harrowven et ses collègues ont décrit une approche radicalaire intramoléculaire pour la synthèse d'hélicènes fonctionnalisés. Lorsque l'iodure d'aryle **76**, obtenu par oléfination de Wittig, est traité par l'hydruure de tributylétain en présence d'AIBN comme amorceur, une réaction de cyclisation radicalaire conduit au [5]hélicène (\pm)-**78** avec un rendement de 52 % (Schéma 23).⁵⁸ L'inconvénient majeur de cette méthode est la formation du régioisomère linéaire **79**, isolé avec un rendement de 17 %, provenant de l'addition du radical en position C(7) de l'intermédiaire **77**.

⁵⁸ D. C. Harrowven, M. I. T. Nunn, D. R. Fenwick, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3189.

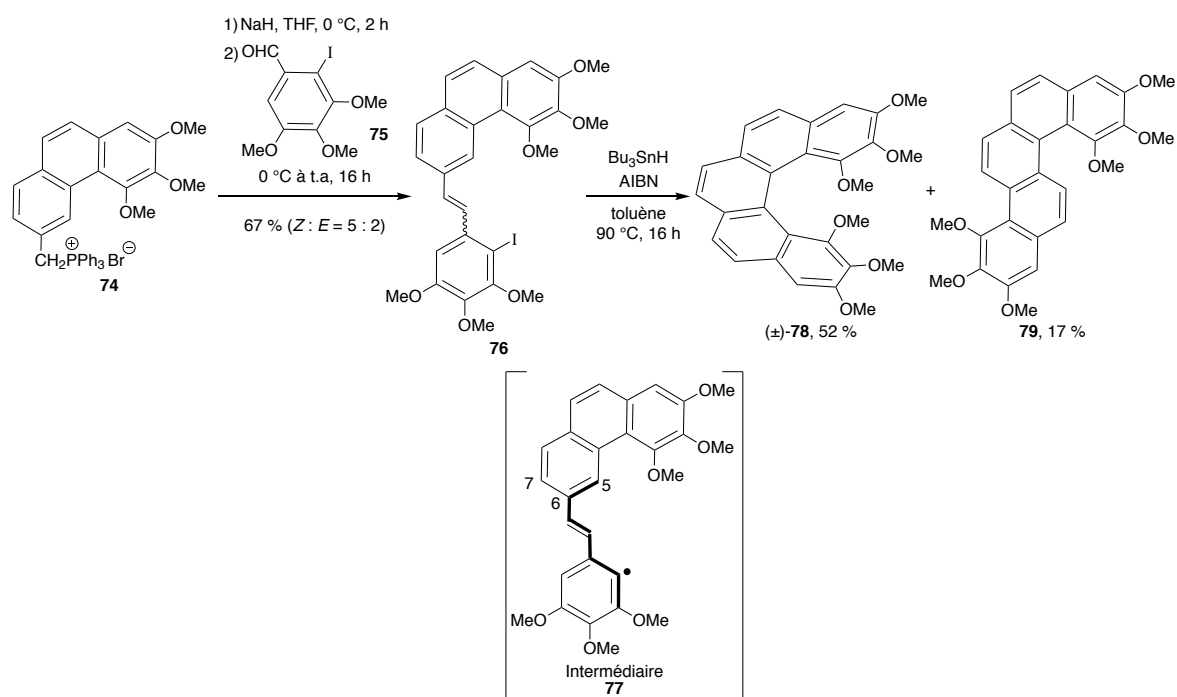


Schéma 23 : Synthèse de [5]hélicène fonctionnalisé par réaction radicalaire

Cette voie de synthèse a été étendue à la synthèse de l'aza-[5]hélicène (±)-**81** et du [7]hélicène substitués (±)-**83**.⁵⁹ Dans ces deux cas, le 1,1'-azobis(cyclohexanecarbonitrile) (VAZO) a été utilisé comme amorceur de radicaux (Schéma 24).

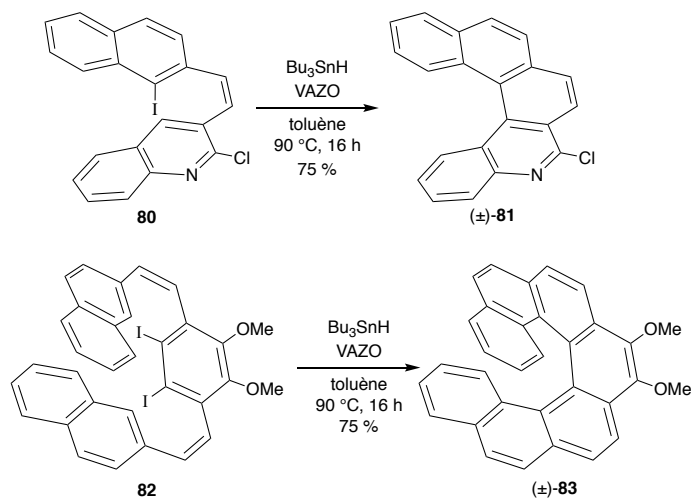


Schéma 24 : Synthèse d'aza[5]hélicène et [7]hélicène substitués par réaction radicalaire

⁵⁹ D. C. Harrowven, I. L. Guy, Nanson, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2242.

Bien que la cyclisation radicalaire soit une approche pratique pour la préparation d'hélicène grâce à la facilité de préparation des précurseurs, elle reste sous-utilisée à cause de sa faible régiosélectivité et sa limitation aux groupes fonctionnels compatibles.

6. Synthèse par couplage de McMurry

L'utilisation du couplage de McMurry permet aussi d'accéder aux hélicènes. Ainsi, grâce à un transfert de chiralité axiale à hélicoïdale, Tanaka et *al.* ont réalisé la synthèse asymétrique du thia[7]hélicène.⁶⁰ Le précurseur (*S,S,S_a*)-**86** est obtenu avec un ratio diastéréoisomérique de 2.9:1 grâce à un couplage de Stille-Kelly entre le bromothiophène **84** et le stannane **85**, portant tous deux un auxiliaire chiral de type oxazoline. La présence de cet auxiliaire chiral joue un rôle clé non seulement dans la diastéréosélectivité du couplage mais aussi pour fournir un biaryl atropoisomérique **86** avec une symétrie *C*₂ stable. Après séparation des diastéréoisomères par chromatographie sur gel de silice, les oxazolines sont converties en aldéhydes qui peuvent alors subir la réaction de couplage McMurry intramoléculaire. Par traitement par TiCl₃ en présence d'un mélange Zn/Cu, le thia[7]hélicène (*P*)-**88** est isolé avec 53 % de rendement sous la forme d'un unique énantiomère (Schéma 25).

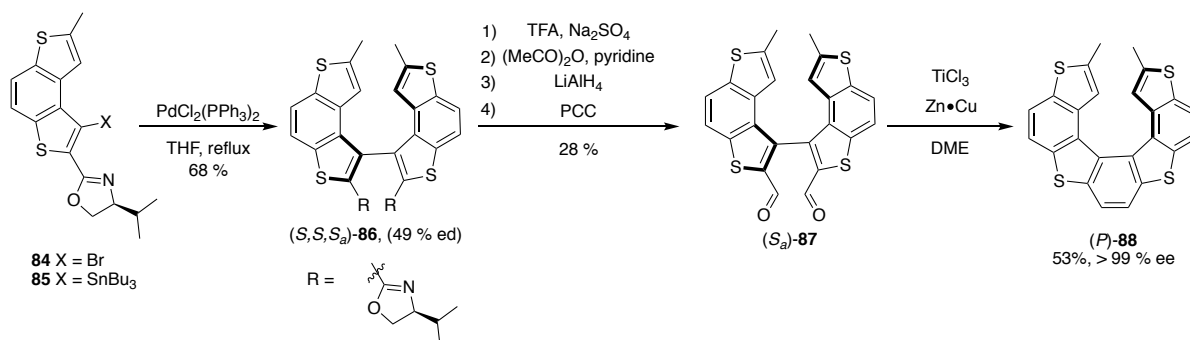


Schéma 25 : Synthèse du thia[7]hélicène (*P*)-**88** par couplage de McMurry

Un an plus tard, Gingras et Dubois ont employé cette méthode pour la préparation du carbohélicène (\pm)-**36**.⁶¹ Après bromation du BINOL (\pm)-**89** par Ph₃PBr₂, le dérivé dibromé est converti en dialdéhyde (\pm)-**90** par échange halogène-métal suivi d'une formylation avec le diméthylformamide (DMF). La réaction de couplage de McMurry est effectuée comme

⁶⁰ a) K. Tanaka, H. Suzuki, H. Osuga, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4465 ; b) K. Tanaka, H. Suzuki, H. Osuga, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 457.

⁶¹ F. Dubois, M. Gingras, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5039.

précédemment en présence du TiCl_3 , d'un mélange Zn/Cu dans le diméthoxyéthane (DME) au reflux. Le [5]hélicène (\pm)-**36** est obtenu avec un rendement de 21 % (Schéma 26).

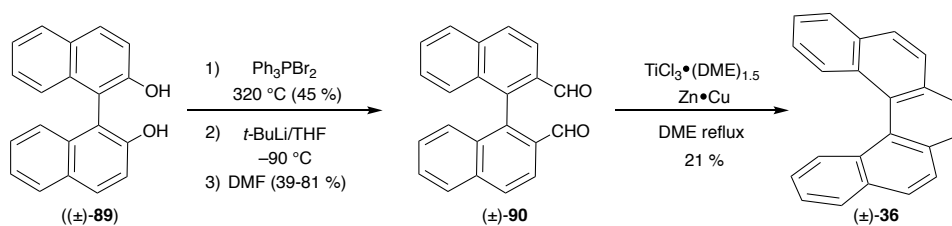


Schéma 26 : Synthèse du [5]hélicène (\pm)-**36** par couplage de McMurry

7. Synthèse par réaction de Friedel-Crafts

En 1996 le groupe de recherche de Yamaguchi a rapporté une approche basée sur la cyclisation électrophile de Friedel-Crafts pour la synthèse de [4]hélicènes disubstitués.⁶² La cyclisation des acides précurseurs **91a-c** en présence d'acide phosphorique conduit aux dicétones **92a-c** avec des rendements compris entre 43 % et 73 % (Schéma 27). Les groupements alkyles R permettent non seulement de diriger l'alkylation mais aussi d'augmenter la barrière de racémisation. Les dicétones sont ensuite traités avec le cyanure de triméthylsilyle puis avec le trichlorure de phosphoryle pour former le dinitrile. Après hydrolyse basique puis acidification, les diacides **93a-c** sont isolés. Ces derniers peuvent être dédoublés, soit par formation des amides diastéréoisomères avec le camphorsultame (1*S*)-(-)-**(94)** ou par recristallisation fractionnée avec la quinine (*R*)-**(95)**.

⁶² a) M. Yamaguchi, H. Okubo, M. Hirama, *Chem. Commun.* **1996**, 1771; b) H. Okubo, M. Yamaguchi, C. Kabuto *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9500.

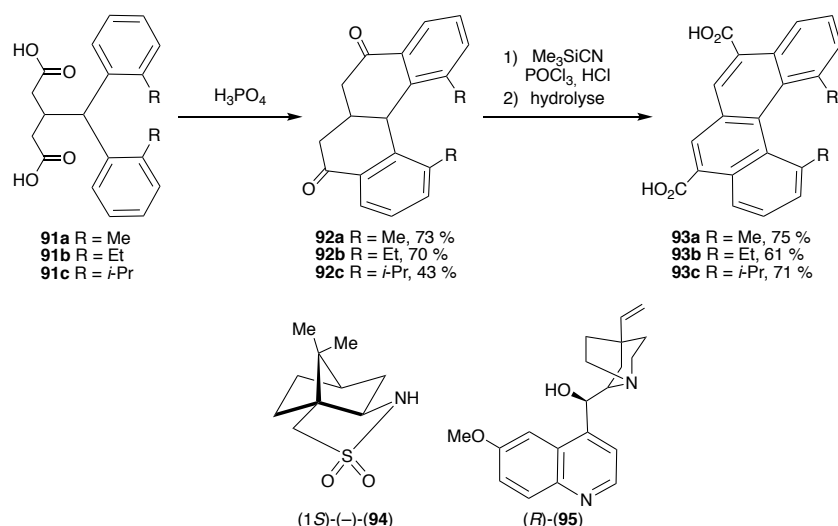
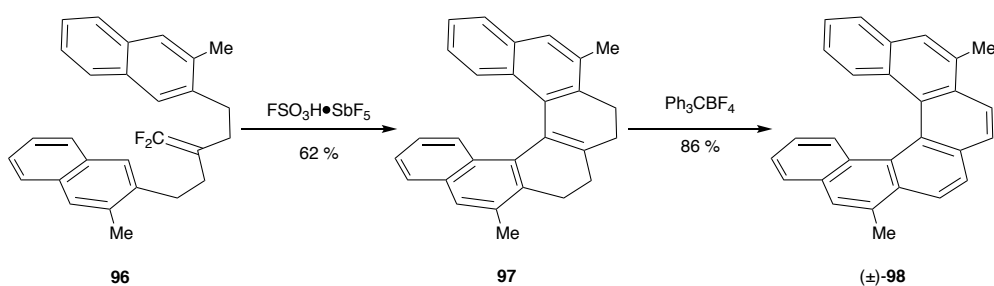


Schéma 27 : Synthèse de [4]hélicène par cyclisation de Friedel-Crafts

Ichikawa et *al.* ont aussi utilisé cette approche pour préparer des [5]- et [6]hélicènes substitués. La cyclisation de Friedel-Crafts du difluoroalcène **96**, effectuée en présence du superacide ($\text{FSO}_3\text{H}\cdot\text{SbF}_5$) conduit au [6]tétrahydrohélicène **97** avec 62 % de rendement. La présence des deux groupements méthyles en *ortho* est importante pour contrôler la régiosélectivité de la cyclisation domino. Après une aromatisation en présence de triphénylcarbénium de tétrafluoroborate (Ph_3CBF_4), le [6]hélicène (\pm)-**98** est obtenu avec 86 % de rendement (schéma 28).⁶³


 Schéma 28 : Synthèse du [6]hélicène substitué (\pm)-**98** par réaction de Friedel-Crafts

Plus récemment, Gaucher et *al.* ont rapporté une approche similaire pour l'obtention du 6,11-diamino-[6]hélicène (\pm)-**101**.⁶⁴ Le dinitrile **100**, obtenu par bromation radicalaire puis substitution nucléophile par le cyanure de potassium, a subi une double cyclisation en présence d'acide phosphorique. Après acétylation des fonctions anilines, le [6]hélicène (\pm)-**101** est isolé avec 40 % de rendement sur les deux étapes (Schéma 29). L'inconvénient

⁶³ J. Ichikawa, M. Yokota, T. Kudo, S. Umezaki, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4870.

⁶⁴ G. Pieters, A. Gaucher, D. Prim, J. Marrot, *Chem. Commun.* **2009**, 4827.

majeur de cette approche est l'utilisation d'un acide fort, limitant les groupes fonctionnels compatibles. De plus, à l'heure actuelle, seuls des hélicènes symétriques ont été synthétisés par cette méthode.

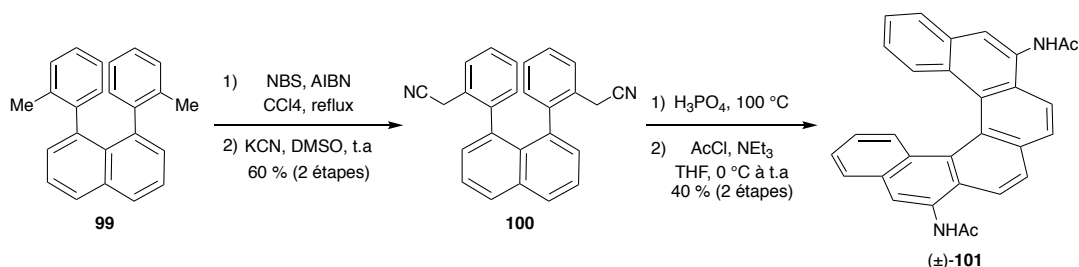


Schéma 29 : Synthèse de [6]hélicène fonctionnalisé par Friedel-Crafts

8. Synthèse par réaction métallo-catalysée

a. Réaction de couplage

De nombreuses stratégies utilisant la catalyse par les métaux de transitions ont été explorées au cours de ces dernières années.

Plusieurs voies de synthèse d'hélicènes par des réactions de couplages catalysée au palladium ont été rapportées dans la littérature. En 2007, Scott et ses collègues ont rapporté l'utilisation d'un double couplage de Stille pour la préparation de [5]hélicènes.⁶⁵ Les auteurs font réagir le distannabinnaphthyle (±)-**103** avec le 1,2-diiodobenzène (**104**) en présence de Pd[P(*t*-Bu)₃]₂ et de fluorure de césium dans le dioxane au micro-onde à 130 °C. Le double couplage de Stille conduit au [5]hélicène (±)-**105** avec 82 % de rendement (Schéma 30).

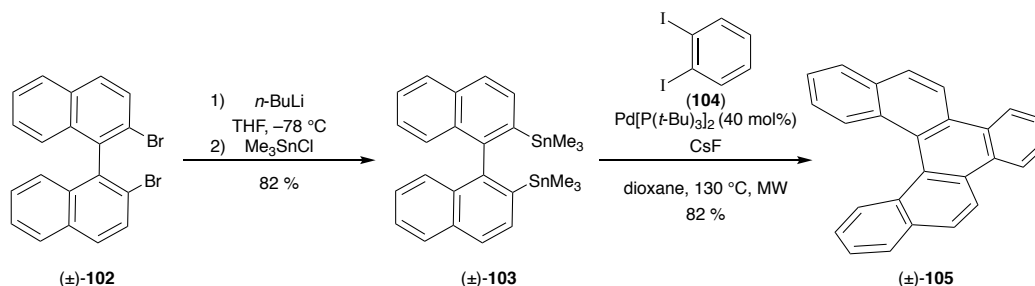


Schéma 30 : Synthèse de [5]hélicène (±)-**105** par couplage Stille

⁶⁵ X. Xue, L. T. Scott, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3937.

Takenaka et *al.* ont exploité cette stratégie afin de développer une synthèse originale de l'aza[5]- et [6]hélicène. Cette approche est basée sur une réaction de Wittig entre le sel de phosphonium **106** et l'aldéhyde **107** suivie d'une réaction de Stille comme étape clé (Schéma 31).⁶⁶ L'hélicène a été obtenu avec un rendement de 55 %.

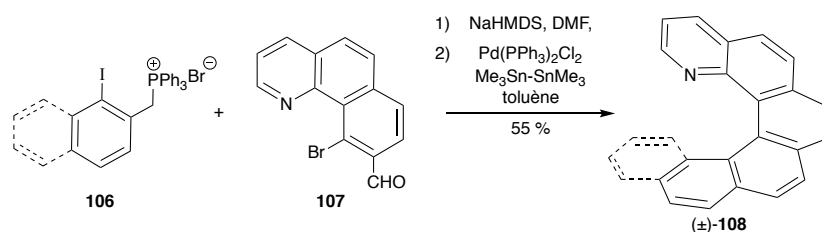


Schéma 31 : Synthèse de l'aza [5]-et [6]hélicène par réaction Stille

Le couplage de Suzuki-Miyaura a lui aussi été étudié pour la préparation de [5]hélicènes par Shimizu et *al.*⁶⁷ Dans cette synthèse, le diborane **109** réagit avec le dibromobinaphtyle (±)-**102** en présence du palladium tétrakis triphénylphosphine [Pd(PPh₃)₄] et de carbonate de potassium comme base, dans un mélange THF/eau. Dans ces conditions, le [5]hélicène (±)-**110** est obtenu avec un rendement modeste de 32 % (Schéma 32).

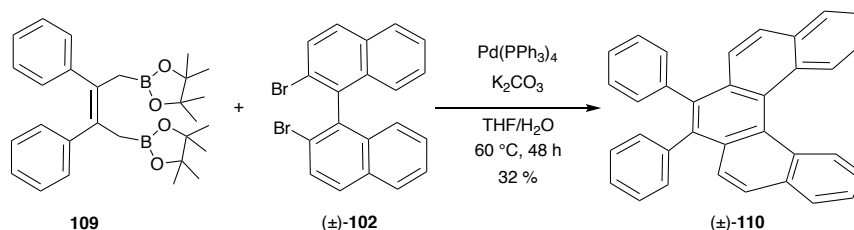


Schéma 32 : Synthèse de [5]hélicène (±)-**110** par couplage de Suzuki-Miyaura

Kamikawa et ses collègues ont utilisé une double arylation C–H catalysée au palladium afin de synthétiser les [5] et [6]hélicènes.⁶⁸ Les (*Z,Z*)-bis-stilbènes **111a-c**, obtenus par oléfination de Wittig, réagissent en présence de Pd(OAc)₂, PCy₃•HBF₄, K₂CO₃ et de Ag₂CO₃ dans le diméthylacétamide (DMA). Les [5]hélicènes **112a** et **112b** ainsi que le [6]hélicène **112c** ont ainsi été obtenus avec des rendements de 48 %, 75 % et 30 % respectivement. Les substrats bromés et iodés sont plus réactifs que les chlorés qui réalisent une seule arylation C–H avec un faible rendement de 8 %. Les deux groupements méthoxy

⁶⁶ a) N. Takenaka, R. S. Sarangthem, B. Captain, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9708; b) N. Takenaka, J. Chen, B. Captain, R. S. Sarangthem, A. Chandrakumar, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4536.

⁶⁷ M. Shimizu, I. Nagao, Y. Tomioka, T. Hiyama, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8096.

⁶⁸ K. Kamikawa, I. Takemoto, S. Takemoto, H. Matsuzaka, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7406.

sont nécessaires pour contrôler la régiosélectivité de l'addition. Il n'a pas été possible d'obtenir les [7]hélicènes par cette méthode, en raison de l'encombrement stérique (Schéma 33).

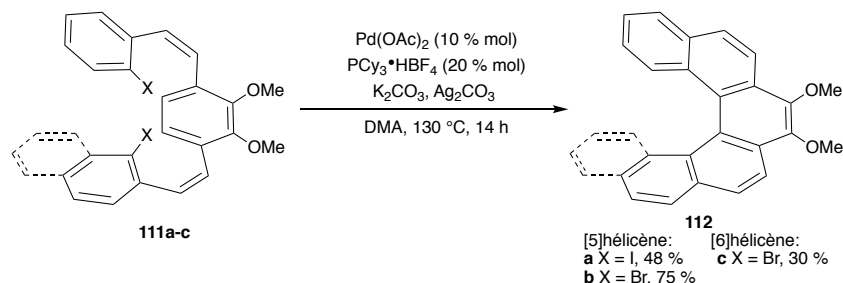


Schéma 33 : Synthèse de [5] et [6]hélicènes par arylation C–H catalysée au palladium

Plus récemment Kamikawa *et al.* ont publié la synthèse d'aza-[5] et [6]hélicène par une réaction d'annélation C–H catalysée au palladium.⁶⁹ Comme illustré dans le schéma 34, le 2-(*Z*)-bromovinyl binaphthyle racémique (\pm)-**113** réagit avec Pd(OAc)_2 , $\text{PCy}_3 \bullet \text{HBF}_4$, K_2CO_3 et Ag_2CO_3 au reflux du toluène pour donner le *N*-oxyde 6-aza-[5]hélicène (\pm)-**115** avec 94 % de rendement. La réaction d'annélation C–H du naphthalène énantio-pur ($-$)-**114** dans les mêmes conditions a fourni le *N*-oxyde 6-aza-[6]hélicène (*P*)-**116** avec 94 % de rendement. Selon les auteurs, l'incorporation de l'atome d'azote dans le substrat améliore la régiosélectivité de la réaction d'annélation C–H désirée. Cependant, il a été nécessaire d'oxyder l'atome d'azote de l'isoquinoline pour augmenter le rendement de la réaction. Dans ce même article, les auteurs ont également publié la fonctionnalisation des aza-hélicènes par activation de la liaison C–H aromatique adjacente au groupe *N*-oxyde. En effet, le *N*-oxyde azahélicène (\pm)-**115** a réagit avec le 2-bromo-6-méthoxypyridine (**117**) en présence de Pd(OAc)_2 , SPhos, K_2CO_3 et Ag_2CO_3 au reflux du dioxane pour donner le produit désiré (\pm)-**118** avec 78 % de rendement. En revanche, la fonctionnalisation du [6]hélicène (*P*)-**114** dans les mêmes conditions a donné le produit attendu (*P*)-**119** avec un modeste rendement de 46 %. Les chercheurs ont aussi rapporté la réduction du groupement *N*-oxyde avec du palladium sur charbon en présence de HCO_2NH_4 au reflux du toluène pour obtenir les 6-aza[5]- et [6]hélicènes (\pm)-**120** et (*P*)-**121** avec 47 % de rendement.

⁶⁹ E. Kaneko, Y. Matsumoto, K. Kamikawa, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11837.

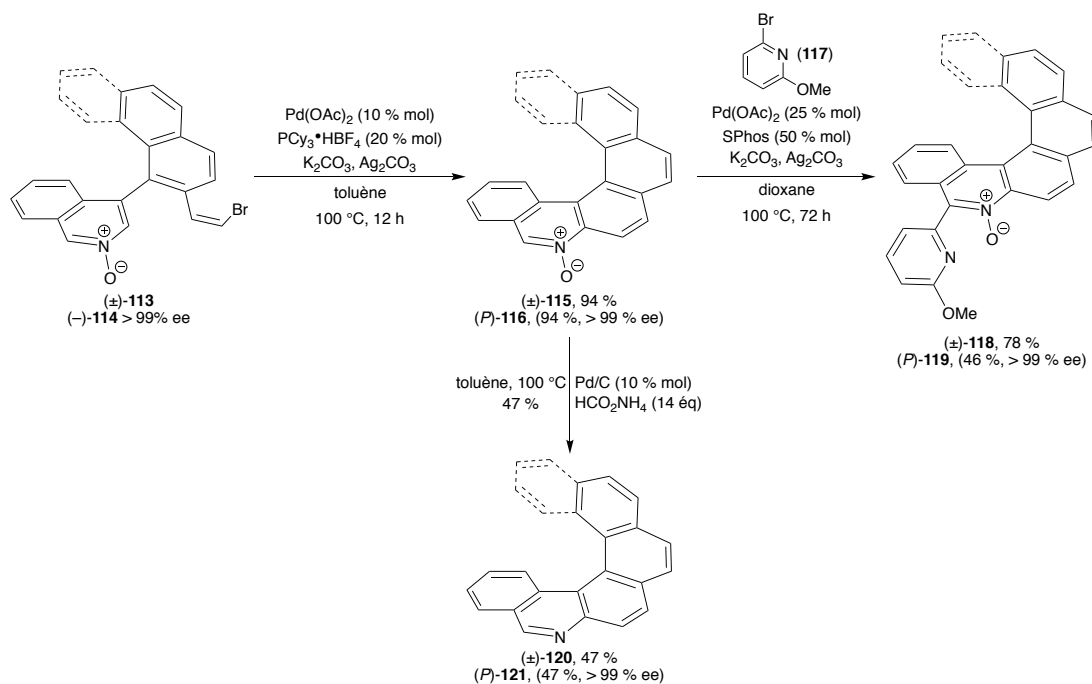


Schéma 34 : Synthèse d'aza-[5] et [6]hélicènes par réaction d'annélation C-H catalysée au palladium

De plus, Kamikawa et *al.* ont réussi la synthèse monotopie d'azahélicène fonctionnalisé via une double réaction de couplage C-H intra- et intermoléculaire catalysée au palladium en utilisant le SPhos comme ligand (Schéma 35). La réaction réalisée avec le 2-(*Z*)-bromovinyl binaphthyle racémique (±)-113 et le *para*-méthoxy-bromobenzène (122) a fourni le produit (±)-123 avec 56 % de rendement.⁶⁹

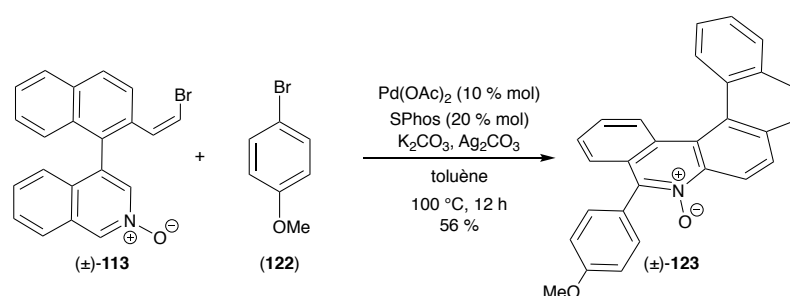


Schéma 35 : Synthèse de l'aza-[5]hélicène (±)-123 par réaction de couplage C-H catalysée au palladium

Récemment, l'équipe de recherche de Dong a publié la synthèse d'aza[5]hélicène en une seule étape par C-H activation catalysée au rhodium.⁷⁰ Lorsque le 7-azaindole **124** et

⁷⁰ S.-S. Li, C.-F. Liu, G.-T. Zhang, Y.-Q. Xia, W.-H. Li, L. Dong, *Chem. Asian J.* **2017**, *12*, 415.

l'alcyne **125** sont mis en présence d'un complexe de rhodium (III) cationique $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{CH}_3\text{CN})_3][\text{SbF}_6]_2$, d'acétate de cuivre monohydraté et d'acide pivalique comme additif, dans l'acétonitrile en tube scellé à haute température, l'aza[5]hélicène (\pm)-**126** est obtenu avec 83 % de rendement. Deux sous-produits ont aussi été détectés : **127** (14 %), qui ne peut pas être transformé en hélicène, et des traces de l'intermédiaire réactionnel **128**, (Schéma 36).

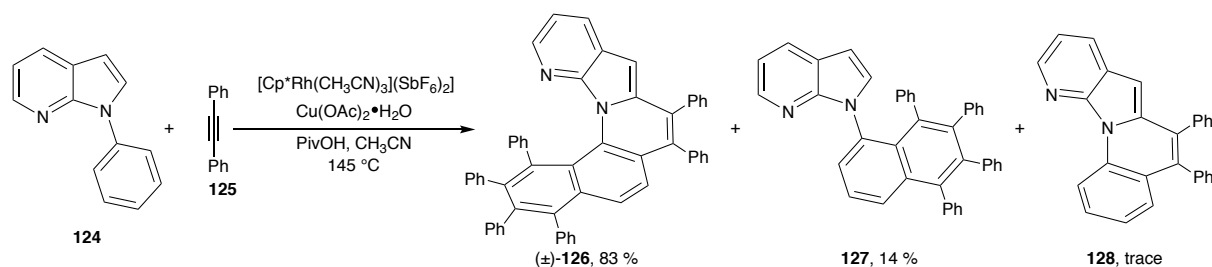


Schéma 36 : Synthèse du thia[5]hélicène par arylation C-H catalysée au rhodium

Bien que les précurseurs de ces couplages pallado-catalysés soient facilement obtenus, l'application de ces couplages reste limitée aux [5] et [6]hélicènes.

b. Réaction de métathèse cyclisante

En 2006, le groupe de Collins a rapporté la synthèse de carbo- et d'hétéro[5]-, [6]- et [7]hélicènes par réaction de métathèse cyclisante d'oléfines. Deux protocoles efficaces ont été trouvés pour la conversion de bis-vinylbinaphyle (\pm)-**129**. Le premier consiste à faire réagir (\pm)-**129** avec le catalyseur de Grubbs de deuxième génération (**130**) dans le dichlorométhane au micro-onde à $100\text{ }^\circ\text{C}$ pour donner le [5]hélicène (\pm)-**36** avec un rendement de 88 % (*Voie a*). Un second protocole permettant d'abaisser la température de la réaction a été développé en utilisant le catalyseur du Grubbs-Hoveyda (**131**) dans le dichlorométhane à $40\text{ }^\circ\text{C}$ cette fois-ci, en tube scellé pendant 24 h (*Voie b*). L'hélicène est ainsi obtenu avec des rendements compris entre 78 et 93 % (Schéma 37).⁷¹

⁷¹ S. K. Collins, A. Grandbois, M. P. Vachon, J. Côté, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2923.

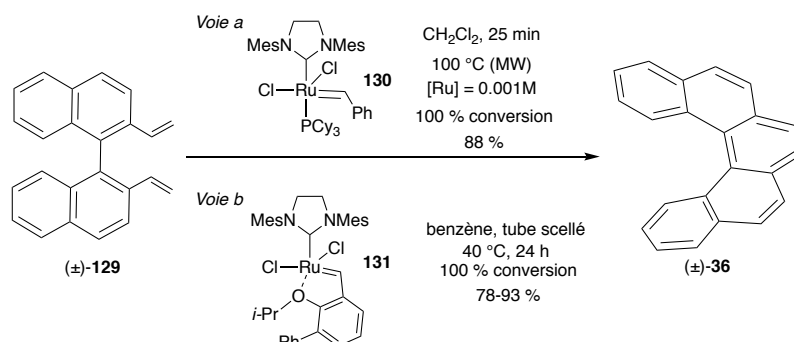
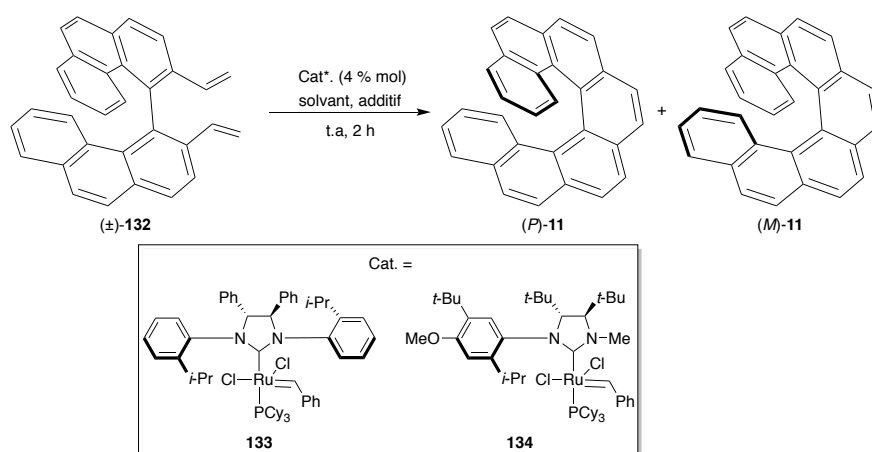


Schéma 37 : Synthèse du [5]hélicène par métathèse cyclisante d'oléfine

Une version énantiosélective de cette réaction a été développée par dédoublement cinétique et a permis de préparer des [7]hélicènes énantioenrichis.⁷² Dans leur étude exploratoire, Collins et *al.* ont réalisé la cyclisation du diène (±)-132 en présence d'une quantité catalytique d'un complexe de Grubbs modifié par l'introduction de ligands NHC chiraux (Tableau 3). L'influence de l'ajout de sels inorganiques ou d'oléfines a été testée pour améliorer la conversion et l'excès énantiomérique, avec un succès limité : 6 à 53 %. Finalement, c'est l'utilisation du vinylcyclohexane comme additif dans l'hexafluorobenzène comme solvant qui a conduit aux meilleurs résultats, [7]hélicène étant obtenu avec 80 % ee et 38 % de conversion.



Catalyseur	Solvant	additif	Conversion	ee (conf.)
133	CH ₂ Cl ₂	aucun	46 %	6 % (<i>P</i>)
133	CH ₂ Cl ₂	NaBr	30 %	8 % (<i>P</i>)
133	CH ₂ Cl ₂	NaI	48 %	14 % (<i>P</i>)
133	CH ₂ Cl ₂	1-hexène	30 %	12 % (<i>P</i>)

⁷² A. Grandbois, S. K. Collins, *Chem.Eur. J.* **2008**, *14*, 9323.

134	CH ₂ Cl ₂	1-hexène	40 %	48 % (M)
134	CH ₂ Cl ₂	styrène	25 %	55 % (M)
134	CH ₂ Cl ₂	vinylcyclohexane	43 %	53 % (M)
134	benzène	vinylcyclohexane	32 %	65 % (M)
134	C ₆ F ₆	vinylcyclohexane	38 %	80 % (M)

Tableau 3 : Synthèse d'hélicène par réaction de métathèse d'oléfine asymétrique

c. Cycloaddition [2+2+2]

S'inspirant de la méthodologie de Vollhardt pour la synthèse de composés polycycliques,⁷³ Stary et Stara ont mis en place une stratégie pour la synthèse d'hélicènes par cycloisomérisation [2+2+2] intramoléculaire catalysée au cobalt ou au nickel. En 1998 ils ont publié la cycloaddition des triynes **135a-c** en présence d'une quantité catalytique de cobalt(I) CpCo(CO)₂ comme catalyseur (20 % mol) et de triphénylphosphine comme additif, dans le décane, sous irradiation à 140 °C. Les pseudohélicènes (±)-**136a-c** sont obtenus avec des rendements compris entre 70 % et 89 % (Schéma 38).⁷⁴

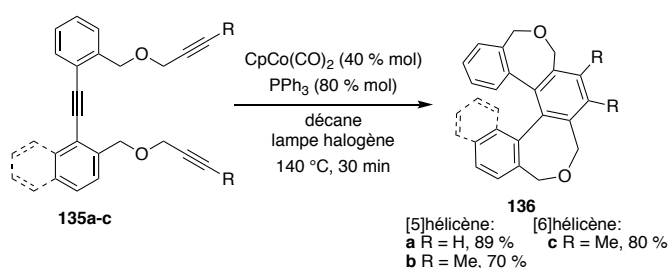


Schéma 38 : Cycloisomérisation [2+2+2] catalysée au cobalt

Ces conditions ont également été exploitées pour la synthèse des carbohélicènes, fonctionnalisés ou non (Schéma 39).⁷⁵ La déshydrogénation des tétrahydrohélicènes peut alors être effectuée en présence de DDQ ou de Ph₃CBF₄.

⁷³ K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 539.

⁷⁴ I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, F. Teplý, D. Šaman, M. Tichý, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4046.

⁷⁵ a) I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, F. Teplý, Š. Vyskočil, D. Šaman, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1993; b) P. Sehnal, I. G. Stará, D. Šaman, M. Tichý, J. Míšek, J. Cvačka, L. Rulišek, J. Chocholousova, J. Vacek, G. Goryl, M. Szymonski, I. Císařová, I. Starý, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, 106, 13169; c) J. Míšek, F. Teplý, I. G. Stará, M. Tichý, D. Šaman, I. Císařová, P. Vojtíšek, I. Starý, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 3188; d) O. Songis, J. Míšek, M. B. Schmid, A. Kollárovič, I. G. Stará, D. Šaman, I. Císařová, I. Starý, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6889; e) F. Teplý, I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, D. Lustinec, Z. Krausová, D. Šaman, P. Fiedler, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4244.

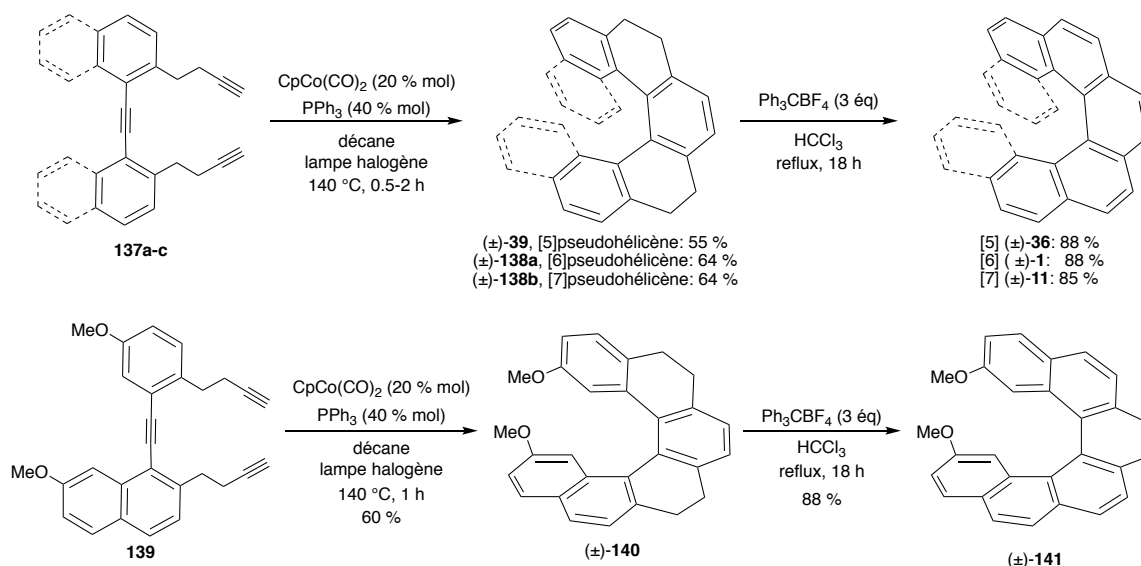


Schéma 39 : Synthèse d'hélicènes, par cycloisomérisation [2+2+2] catalysée au cobalt

Notons qu'en 2002, Vollhardt a exploité cette cycloaddition [2+2+2] pour la synthèse d'héliphènes. Ainsi, la cycloaddition du nonayne **142**, réalisée en présence de 5 équivalents de CpCo(CO)_2 dans le *m*-xylène sous irradiation, conduit au [7]héliphène (±)-**143** avec un rendement de 2 % (Schéma 40).⁷⁶

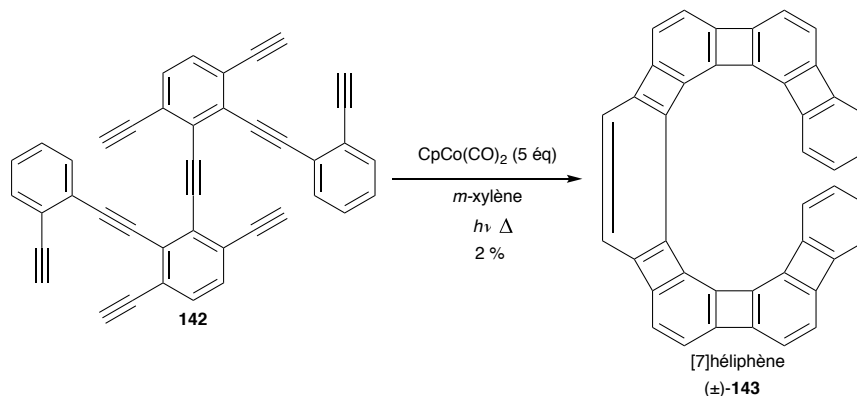


Schéma 40 : Synthèse du [7]héliphène, par cycloaddition [2+2+2] catalysée au cobalt

Lorsqu'un centre stéréogène est introduit sur le squelette du triyne, Starý et Stará ont montré que la configuration de l'hélicène était dirigée par la stéréochimie de ce centre.⁷⁷ En

⁷⁶ a) S. D. Han, A. D. Bond, R. L. Disch, D. Holmes, J. M. Schulman, S. J. Teat, K. P. C. Vollhardt, G. D. Whitener, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3223 b) S. D. Han, D. R. Anderson, A. D. Bond, H. V. Chu, R. L. Disch, D. Holmes, J. M. Schulman, S. J. Teat, K. P. C. Vollhardt, G. D. Whitener, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3227.

⁷⁷ a) P. Sehnal, Z. Krausová, F. Teplý, I. G. Stará, I. Starý, L. Rulišek, D. Šaman, I. Cisařová, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2074; b) J. Žádný, A. Jančařík, A. Andronova, M. Šámal, J. Vacek Chocholoušová, J. Vacek, R. Pohl, D. Šaman, I. Cisařová, I. G. Stará, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5857.

effet, à haute température, les stéréoisomères isomérisent et la composition du mélange réactionnel est contrôlée par des facteurs thermodynamiques. Ainsi, le pseudohélicène ayant la plus faible énergie est obtenu majoritairement. Le triyne **144** énantio-pur possédant des alcynes vrais, conduit au diastéréoisomère (*M,S*)-**146** avec un rapport diastéréoisomérique de 92:8. En revanche, le triyne **145** substitué conduit exclusivement à la formation du diastéréoisomère (*P,S*)-**147** (Schéma 41).⁷⁸

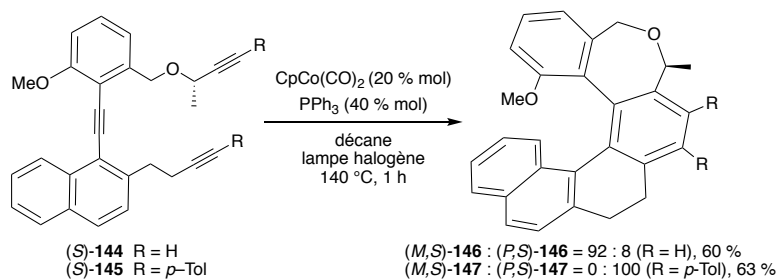


Schéma 41 : Synthèse de l'oxo-[6]hélicène par cycloaddition [2+2+2] diastéréosélective catalysée par CpCo(CO)_2

Plus récemment, Starý et Stará *et al.* ont rapporté la cycloisomérisation asymétrique du triyne (*RS,R*)-**148** catalysée par le complexe CpCo(CO)(dmfu) en présence du sel d'imidazolium (**149**) dans le THF sous irradiation micro-onde (Schéma 42).⁷⁹ Le pseudohélicène (*P,RS,R*)-**150** est obtenu avec 81 % de rendement. Le [6]carbohélicène (*P*)-**151** est obtenu après aromatisation en présence de *p*-TsOH, avec 88 % de rendement et 99 % ee.

⁷⁸ I. Starý, I. G. Stará, Z. Alexandrová, P. Sehnal, F. Teplý, D. Šaman, L. Rulíšek, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 495.

⁷⁹ M. Šámal, S. Chercheja, J. Rybáček, J. Vacek Chocholoušová, J. Vacek, L. Bednářová, D. Šaman, I. G. Stará, I. Starý, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8469.

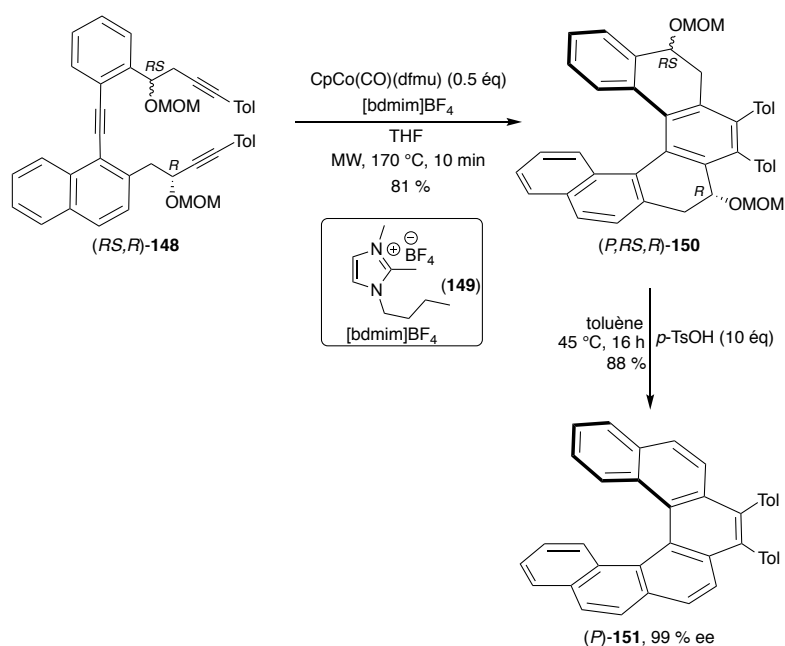


Schéma 42 : Synthèse du [6]hélicène (*P*)-151 par cycloaddition [2+2+2] diastéréosélective catalysée par CpCo(CO)(dmfu)

Cette méthode a permis également la synthèse asymétrique du [11]hélicène (*P*)-153 *via* une double réaction de cycloaddition [2+2+2] à partir de l'hexayne (*S,S*)-152.⁸⁰ Ainsi, Starý et Stará ont pu réaliser la synthèse de ce long hélicène sans avoir recours à une réaction photochimique. Cependant, cette réaction nécessite un excès de catalyseur de cobalt (2,4 équivalent) et de triphénylphosphine (5 équivalent) pour avoir un modeste rendement de 25 % et un rapport diastéréoisomérique de 83:17 en faveur du (*P*)-153 (Schéma 43). L'hélicène entièrement aromatisé est obtenu après élimination des fonctions acétates en milieu acide suivie d'une déshydrogénation en présence de Ph_3CBF_4 .

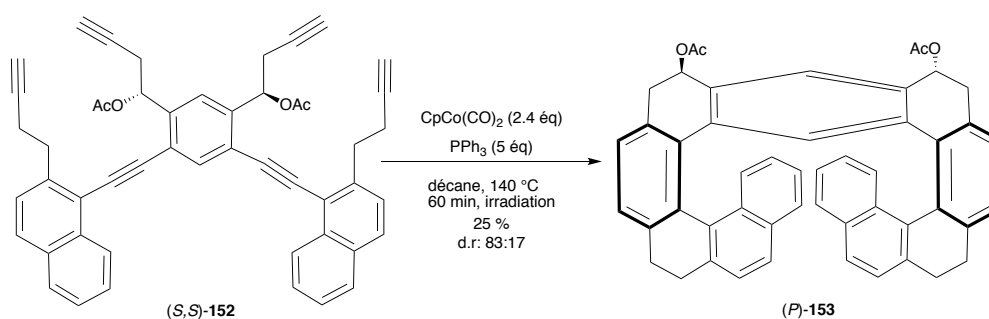


Schéma 43 : Synthèse asymétrique du [11]hélicène

⁸⁰ P. Sehnal, I. G. Stará, D. Šaman, M. Tichý, J. Mišek, J. Cvačka, L. Rulíšek, J. Chocholoušová, J. Vacek, G. Goryl, et al., *PNAS* **2009**, *106*, 13169.

Stará et Heller ont rapporté pour la première fois en 2013 l'utilisation d'un catalyseur de cobalt(I) portant des ligands cyclopentadiényle/indényle chiraux (–)-**155** pour la réaction de cycloaddition du triyne **154** sous irradiation (Schéma 44).⁸¹ Dans ces conditions, l'hélicène d'intérêt (*P*)-**156** est formé avec un rendement de 81 % mais un excès énantiomérique faible de 25 %.

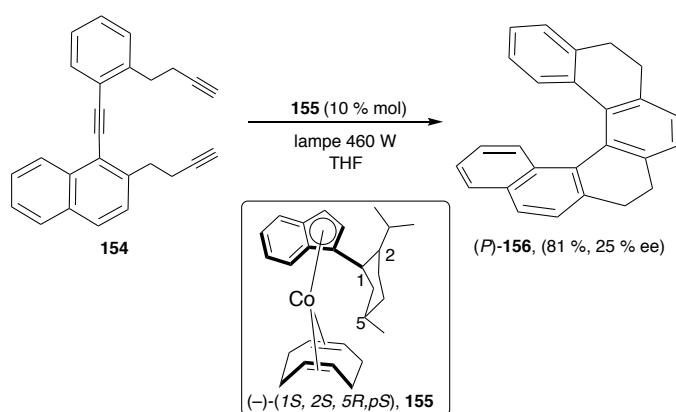


Schéma 44 : Cycloaddition [2+2+2] asymétrique catalysée au Co(I)

Cette méthode est très pratique, non seulement grâce à sa haute efficacité (100 % économie d'atome et réaction rapide), mais aussi grâce à l'accès à une grande librairie d'hélicènes fonctionnalisés. Elle présente toutefois quelques inconvénients. En effet, elle nécessite une charge catalytique élevée (20 ou 40 % mol), un chauffage élevé et une activation par irradiation. De plus, l'utilisation d'un solvant apolaire implique que les substrats soient solubles dedans.

L'utilisation du système catalytique Ni(cod)₂/PPh₃ dans le THF permet de réaliser la même réaction à température ambiante sans irradiation. En outre, les [5]-, [6]-, et [7]hélicènes peuvent alors être synthétisés en une seule d'étape par la cycloaddition [2+2+2] des triynes **157** en présence de catalyseur de Ni(0) (Schéma 45).⁸²

⁸¹ B. Heller, M. Hapke, C. Fischer, A. Andronova, I. Starý, I. G. Stará, *J. Org. Chem.*, **2013**, 723, 98.

⁸² F. Teplý, I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, D. Šaman, L. Rulišek, P. Fiedler, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9175.

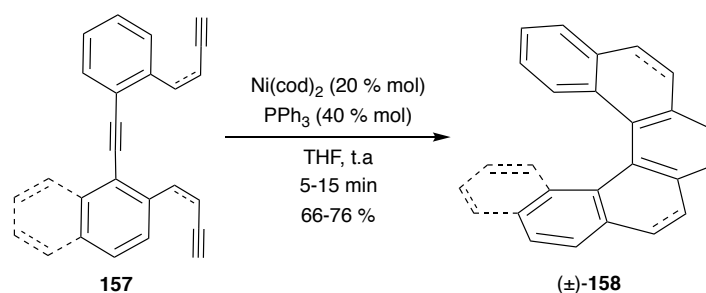
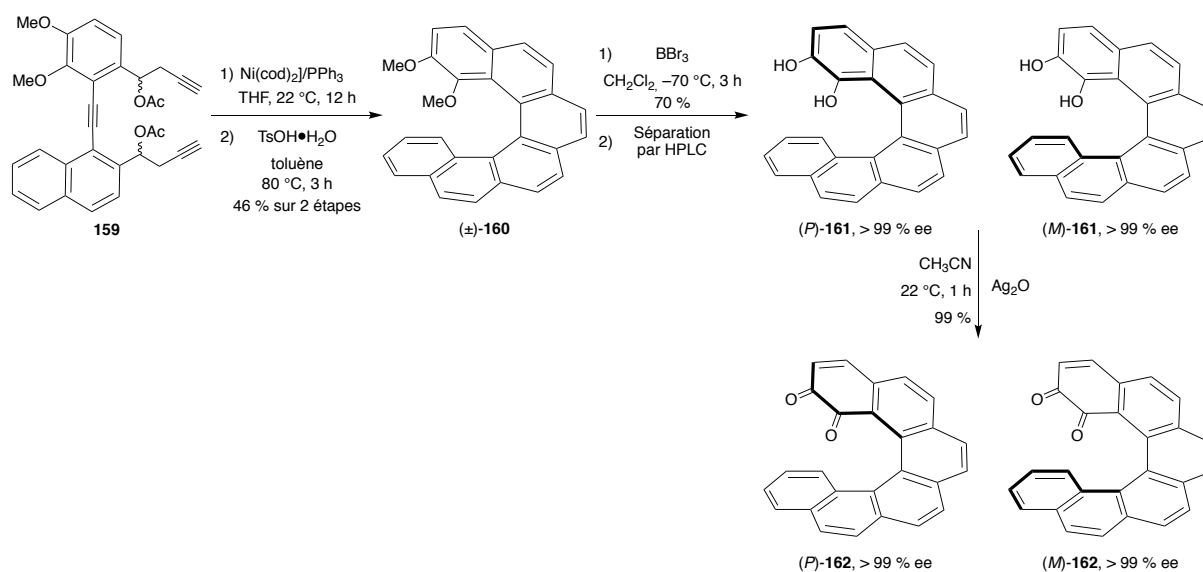


Schéma 45 : Synthèse d'hélicènes par cycloaddition [2+2+2] catalysée au nickel

Diederich, Crassous *et al.* ont rapporté la synthèse de l'*ortho*-quinone-[6]hélicène énantio-pur **162** (Schéma 46).⁸³ L'étape clé de cette synthèse est la cycloaddition [2+2+2] du triène **159** catalysée par $\text{Ni(cod)}_2/\text{PPh}_3$, l'hélicène totalement aromatisé est obtenu après traitement avec l'acide *para*-toluène sulfonique au reflux du toluène. Après deméthylation par action avec de BBr_3 et séparation par HPLC chirale, les énantiomères des hélicènes sont obtenus avec des excès énantiomériques supérieurs à 99 %. Le traitement de l'*ortho*-dihydroxy-[6]hélicène **161** avec l'oxyde d'argent a fourni les *ortho*-quinone [6]hélicène (*P*)- et (*M*)-**162** avec d'excellents rendement dans les deux cas (99 %, 99 % ee).


 Schéma 46 : Synthèse de l'*ortho*-quinone [6]hélicène **162** par cycloaddition [2+2+2] catalysée au nickel

Récemment, Marinetti, Voituriez *et al.* ont utilisé un transfert de chiralité centrée à hélicoïdale lors de la synthèse du phosphahélicène **164**, la chiralité étant centrée sur l'atome

⁸³ D. Schweinfurth, M. Zalibera, M. Kathan, C. Shen, M. Mazzolini, N. Trapp, J. Crassous, G. Gescheidt, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13045.

de phosphore.⁸⁴ La réaction de cycloaddition [2+2+2] du triyne (+)-**163** effectuée avec le système catalytique Ni(cod)₂/PPh₃ produit les deux diastéréomères (*M*)-**164** et (*P*)-**164** dans un rapport 40:60 en faveur du diastéréoisomère (*P*)-**164** (96 %) (Schéma 47).

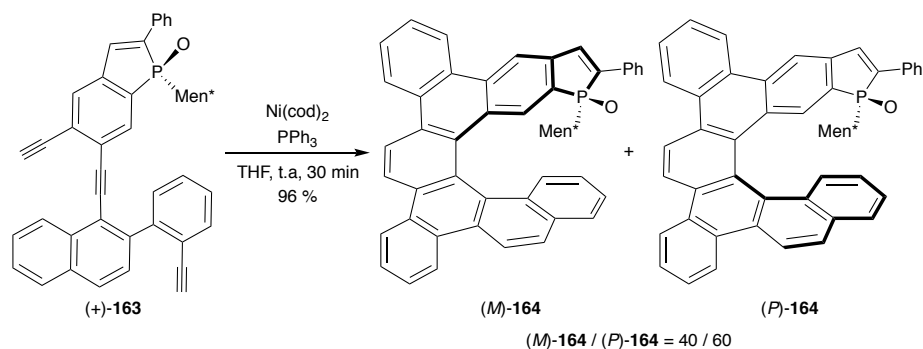


Schéma 47 : Cyclotrimérisation diastéréosélective

Après avoir étendu leur stratégie à l'utilisation d'un catalyseur de nickel(0), le groupe de Starý et Stará a publié une version énantiosélective de cette transformation grâce à l'introduction d'un ligand chiral. La cycloisomérisation du triyne **154**, effectuée en présence de Ni(cod)₂ (20 % mol) et du ligand chiral (*S*)-MOP **165** (40 % mol), donne le [5]tétrahydrohélicène **156** avec un rendement de 53 % et un excès énantiomérique de 48 % en faveur de l'énantiomère dextrogyre (+) (Schéma 48).⁸⁵ En 2013, ce résultat est amélioré à 99 % de rendement et 64 % ee, grâce à l'utilisation du (–)-(*aS*)-NAPHEP **166** comme ligand chiral.⁸¹

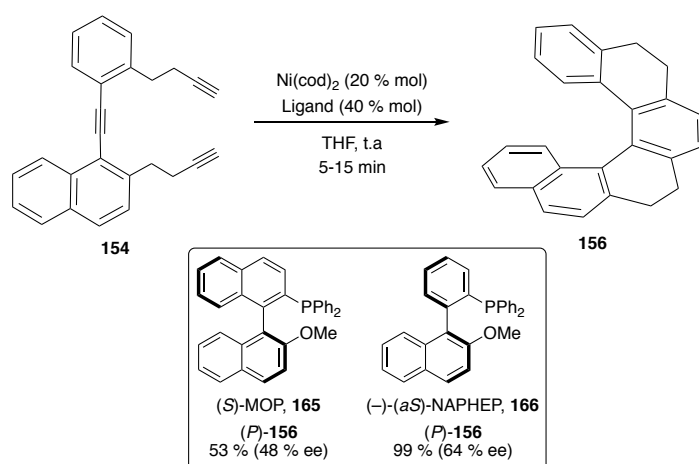


Schéma 48 : Réaction de cycloaddition [2+2+2] asymétrique catalysée au Ni(0)

⁸⁴ P. Aillard, P. Retailleau, A. Voituriez, A. Marinetti, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11989.

⁸⁵ I. G. Stara, I. Stary, A. Kollarovic, F. Teplý, S. Vyskocil, D. Saman, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1993.

Cette stratégie a été également utilisée pour la préparation de dibenzo[6]héliène énantioenrichi.⁸⁶ En effet, la cycloisomérisation du triyne aryle **167** en présence de 20 % mol de Ni(cod)₂ et 40 % mol de (*R*)-Quinap **168**, conduit à (*P*)-**169** avec 80 % de rendement et 85 % d'excès énantiomérique (Schéma 49).

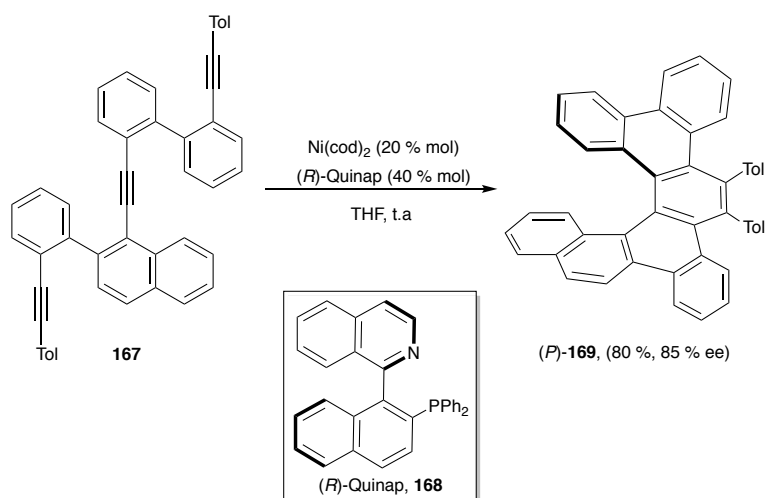


Schéma 49 : Synthèse du dibenzo[6]héliène par la cycloaddition [2+2+2] asymétrique catalysée au Ni(0)

L'équipe de Carbery a développé la synthèse d'un analogue hélicoïdal de la DMAP par cycloaddition [2+2+2] catalysée cette fois-ci au rhodium.⁸⁷ La cycloisomérisation du triyne **170** effectuée en présence de 5 % mol du complexe de Wilkinson dans le dioxane à 100 °C conduit à la formation de (±)-**171** avec 74 % de rendement (Schéma 50). Le dédoublement de cet héliène a été réalisé par HPLC chirale semi-préparative.

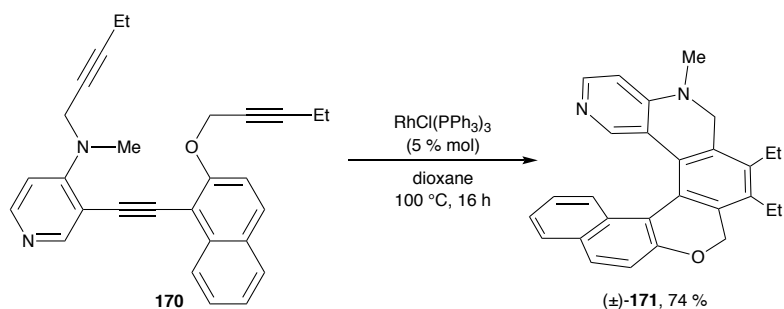
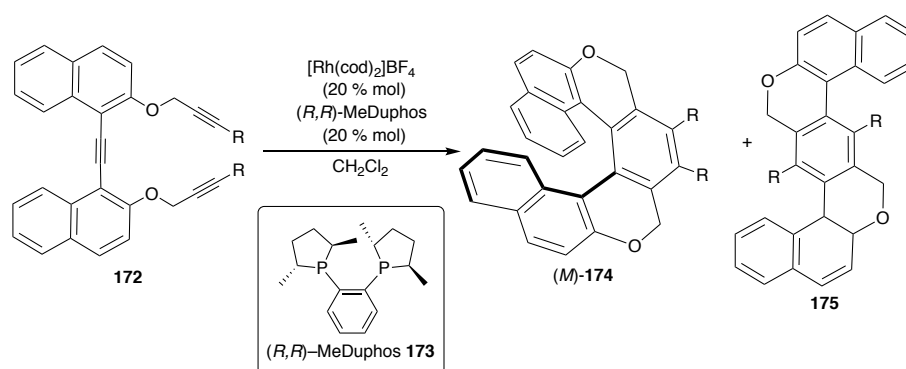


Schéma 50 : Cycloaddition [2+2+2] catalysée au rhodium

⁸⁶ A. Jančařík, J. Rybáček, K. Cocq, J. Vacek Chocholoušová, J. Vacek, R. Pohl, L. Bednárová, P. Fiedler, I. Císařová, I. G. Stará, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9970.

⁸⁷ M. R. Crittall, H. S. Rzepa, D. R. Carbery, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1250.

En utilisant des complexes de rhodium(I) cationiques chiraux, le groupe de Tanaka a réalisé la synthèse d'oxa-[5]-, [6]- et [7]-hélicènes énantioenrichis.⁸⁸ Dans les conditions optimisées (Tableau 4, entrée 3), l'utilisation du (*R,R*)-Me-Duphos **173** comme ligand chiral conduit à la formation de (*M*)-**174** avec 71 % de rendement et 85 % ee.⁸⁹ Cependant les auteurs ont observé la formation concomitante de 10 % de l'isomère linéaire **175**. Cet isomère, qui n'est pas observé lorsque la réaction est conduite à température ambiante (Tableau 4, entrées 1 et 2), pourrait provenir de la cyclisation formelle [2+1+2+1]. Le second inconvénient de cette stratégie est l'utilisation d'une grande quantité de catalyseur (20 % mol). Récemment, la même équipe a étendu cette réaction à la synthèse énantiosélective de l'oxa-[9]- et [11]hélicènes avec 88 % et 91 % ee, respectivement,⁹⁰ mais avec des rendements modestes (10 % et 22 %).



Entrées	R =	Température, durée	(<i>M</i>)- 174	ee	175
1	CO ₂ Me	t.a, 15 h	80 %	71 %	<1 %
2	CO ₂ <i>n</i> -Bu	t.a, 15 h	71 %	77 %	<1 %
3	<i>n</i> -Bu	40 °C, 140 h	71 %	85 %	10 %

Tableau 4 : Cycloaddition [2+2+2] asymétrique catalysée au rhodium

En 2012, Tanaka et *al.* ont étendu cette approche à la synthèse de carbohelicènes.⁹¹ La double cycloaddition [2+2+2] du tétrayne **176** avec la cétone bisacétylénique **177** est réalisée

⁸⁸ a) T. Kaseyama, S. Furumi, X. Zhang, K. Tanaka, M. Takeuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3684; b) H. Osuga, K. Tanaka, *J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **2002**, *60*, 593; c) H. Osuga, K. Tanaka, Y. Kitahara, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1795; d) K. Tanaka, N. Fukawa, T. Suda, K. Noguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5470.

⁸⁹ K. Tanaka, A. Kamisawa, T. Suda, K. Noguchi, M. Hirano, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12078.

⁹⁰ a) R. Yamano, J. Hara, K. Murayama, H. Sugiyama, K. Teraoka, H. Uekusa, S. Kawauchi, Y. Shibata, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 42; b) Y. Kimura, N. Fukawa, Y. Miyauchi, K. Noguchi, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8480.

⁹¹ Y. Sawada, S. Furumi, A. Takai, M. Takeuchi, K. Noguchi, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4080.

en présence de $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ et le (*S*)-xyl-Segphos comme ligand dans le dichloroéthane à température ambiante. La fluorénone hélicoïdale (*P*)-**179** est obtenue avec 63 % de rendement et 91 % d'excès énantiomérique (Schéma 51). L'hydrogénation de **179** en présence de palladium sur charbon et d'acide chlorhydrique conduit à la formation du fluorène hélicoïdal (*P*)-**181** avec 70 % de rendement. Les auteurs ont également effectué l'arylation de **179** avec l'anion provenant du 2-bromodiphényle (**182**). Après déshydratation, le spirofluorène hélicoïdal (*P*)-**183** est isolé avec 71 % de rendement. Lors de cette étude, les chercheurs ont aussi effectué la synthèse asymétrique du phosphafleurène hélicoïdal (*P*)-**180** *via* la double cycloaddition [2+2+2] du tétrayne **176** avec l'oxyde de phosphine dialcynyle **178**, catalysée au complexe de rhodium cationique (46 %, 68 % ee).

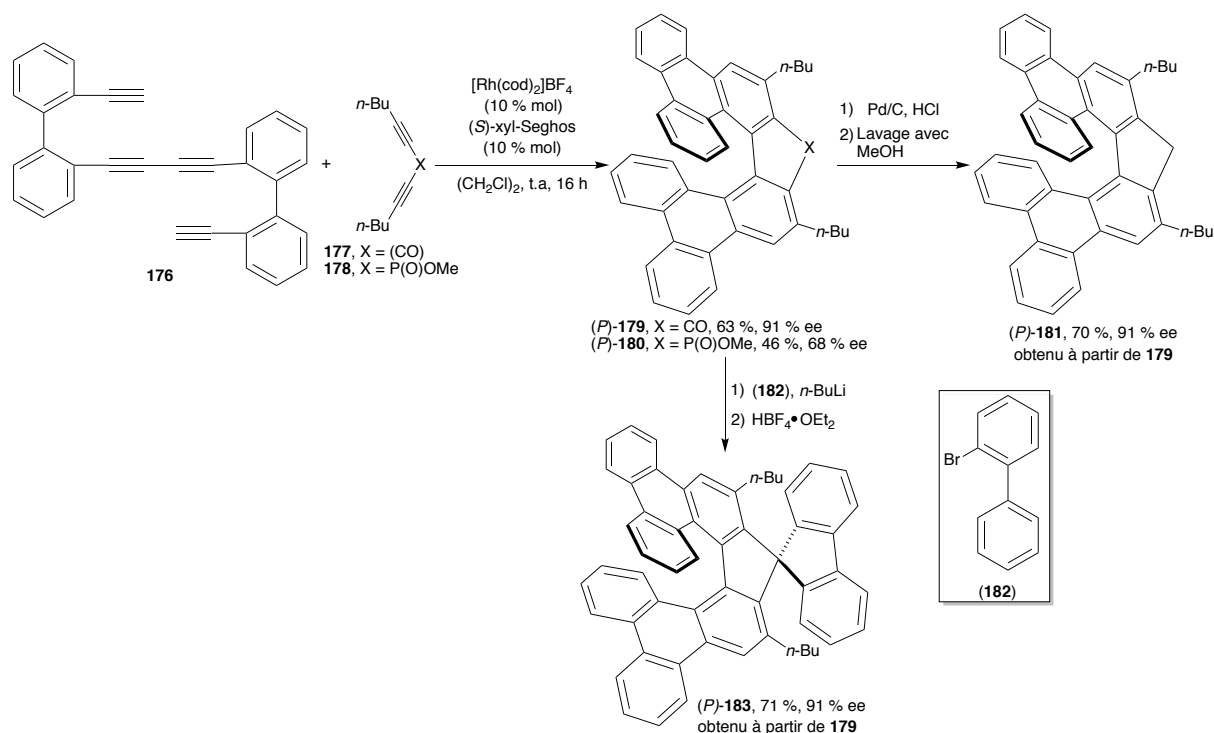


Schéma 51 : Cycloaddition [2+2+2] asymétrique catalysée au rhodium

Guitián a montré que le palladium peut aussi être utilisé pour réaliser la cycloaddition [2+2+2] asymétrique d'alcynes. Cette réaction implique la génération *in situ* d'un aryne. Ainsi, dans cet exemple, l'aryne **186** provient de l'action d'ion fluorures sur le groupement triméthylsilyle, permettant l'élimination du groupement triflate en α . Une trimérisation a alors lieu en présence de palladium(0). L'introduction de ligands chiraux permet d'isoler le

[5]hélicène (*M*)-**187** avec 60 % d'excès énantiomérique mais un rendement modeste de 18 % (Schéma 52).⁹²

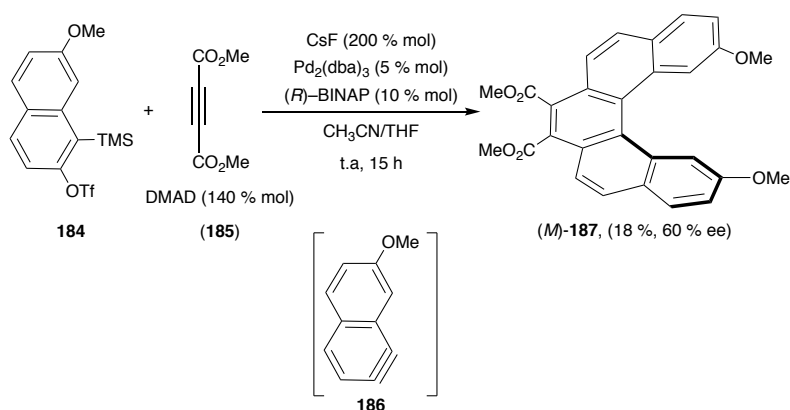


Schéma 52 : Cycloaddition [2+2+2] asymétrique catalysée au palladium

Cette méthodologie présente l'avantage de préparer divers hélicènes longs et d'être énantio ou diastéréosélective, tout en ayant une certaine tolérance vis-à-vis des groupes fonctionnels. En revanche, la préparation des précurseurs de la cycloisomérisation peut être longue et fastidieuse, nécessitant beaucoup d'étapes de synthèses.

d. Réaction de cycloisomérisation

L'utilisation du platine comme métal électrophile a aussi conduit à des résultats intéressants. Fürstner et *al.* ont en effet montré que le platine, et plus particulièrement PtCl_2 , était capable de catalyser la réaction de cycloisomérisation du binatphyl acétylène **188** dans le toluène à 80 °C. Dans ces conditions les [4]- et [5]hélicènes (\pm)-**189** et (\pm)-**36** sont formés avec 65 % et 56 % de rendement respectivement (Schéma 53).⁹³

⁹² J. Caeiro, D. Peña, A. Cobas, D. Pérez, E. Guitián, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2466.

⁹³ a) V. Mamane, P. Hannen, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556; b) J. Storch, J. Sýkora, J. Čermák, J. Karban, I. Císařová, A. Růžička, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3090.

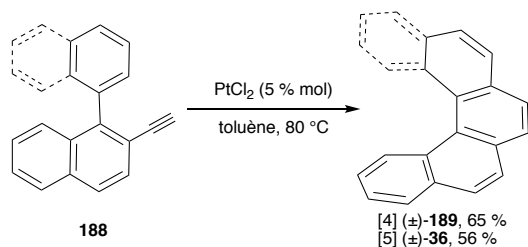
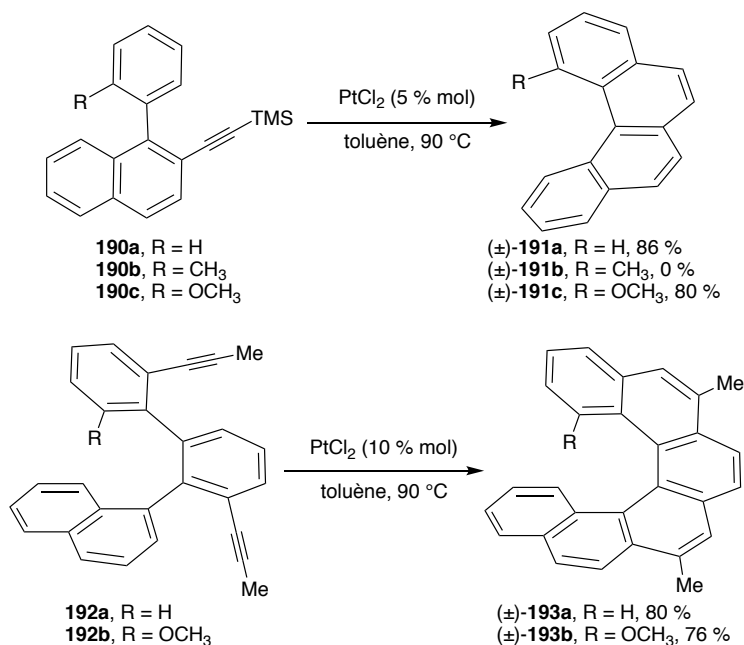


Schéma 53 : Synthèse d'hélicènes par cycloisomérisation au Pt

En 2007, d'autres exemples d'hélicènes fonctionnalisés ont été obtenus par Storch *et al.* via la cycloisomérisation catalysée au platine. La carbocyclisation 6-endo de **190a-c** catalysée par PtCl_2 , se produisant avec coupure concomitante du groupe triméthylsilyle, a conduit à la formation des [4]hélicènes **191a** et **191c** avec 80 % et 86 % de rendement, respectivement (Schéma 54).⁹⁴ Les auteurs proposent que la coupure du TMS durant la réaction soit probablement due à la présence de $\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$. Les traces d'acide pourraient éventuellement provenir de la synthèse du catalyseur à partir de H_2PtCl_6 et l'eau proviendrait du toluène. Curieusement, aucune conversion n'a été observée lorsque le phénylnaphthalène **190b** est substitué par un groupe méthyle. La même stratégie a été utilisée pour réaliser la synthèse des [6]hélicènes fonctionnalisés, par double cycloisomérisation. Les [6]hélicènes **193a** et **193b** ont été obtenus avec des rendements de 80 % et 76 %, respectivement.⁹⁵


 Schéma 54 : Synthèse de [4]hélicènes fonctionnalisés par une catalyse avec PtCl_2

⁹⁴ J. Storch, J. Čermák, J. Karban, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6814.

⁹⁵ J. Storch, J. Sýkora, J. Čermák, J. Karban, I. Císařová, A. Růžička, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3090.

Usui *et al* ont employé cette stratégie pour la synthèse d'autres [5]hélicènes qui ont été ensuite dédoublés par dédoublement enzymatique.⁹⁶

Scott et Donovan ont décrit, en 2004, l'utilisation d'une double cycloisomérisation catalysée au ruthénium pour la synthèse de [4]hélicènes.⁹⁷ Le précurseur insaturé de la cyclisation est obtenu à partir des cétones **194a** et **194b** par une séquence oléfination de Corey-Fuchs/couplage de Sonogashira/désilylation. La cycloisomérisation des précurseurs **197a** et **197b** ainsi obtenus est effectuée en présence d'une quantité catalytique de $(\text{Ph}_3\text{P})\text{Ru}(\text{cymène})\text{Cl}_2$ (**198**) et de NH_4PF_6 (1:2). Les [4]hélicènes **199a** et **199b** sont isolés avec 60 % de rendement (Schéma 55).

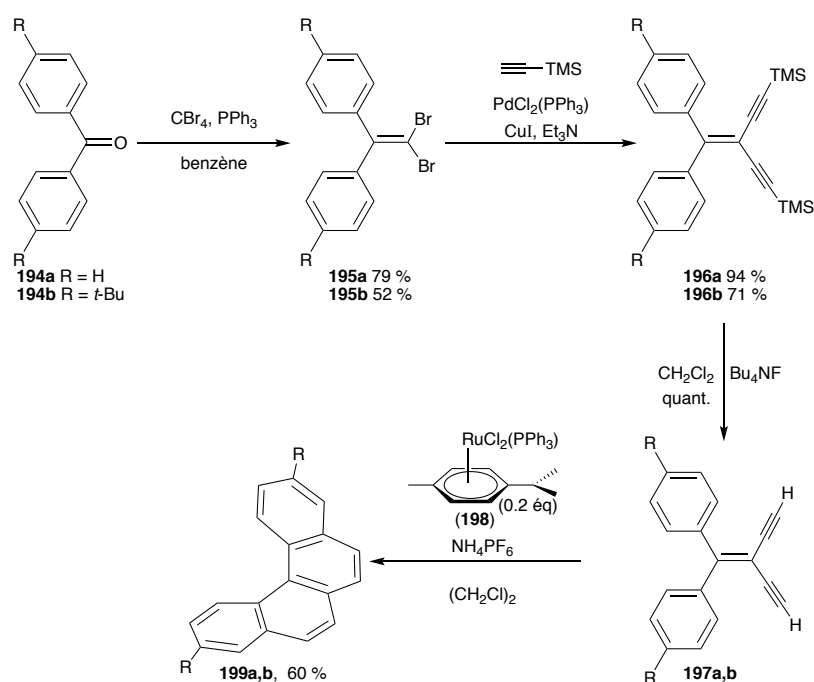


Schéma 55 : Synthèse de [4]hélicènes par cycloisomérisation au ruthénium

Enfin, Tanaka *et al* ont publié l'utilisation d'une hydroarylation de diynes intramoléculaire catalysée à l'or pour préparer des azahélicènes.⁹⁸ Dans cette transformation, le diyne **200** réagit avec le complexe $\text{AuCl}(\text{SMe}_2)$ en présence d' AgOTf et (*R*)-BINAP pour

⁹⁶ K. Usui, K. Yamamoto, T. Shimizu, M. Okazumi, B. Mei, Y. Demizu, M. Kurihara, H. Suemune, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6502.

⁹⁷ P. M. Donovan, L. T. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3108.

⁹⁸ K. Nakamura, S. Furumi, M. Takeuchi, T. Shibuya, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5555.

donner (*M*)-**201** avec 96 % de rendement et 69 % ee (Schéma 56). Un excès de sel d'argent est nécessaire afin de former le produit désiré.

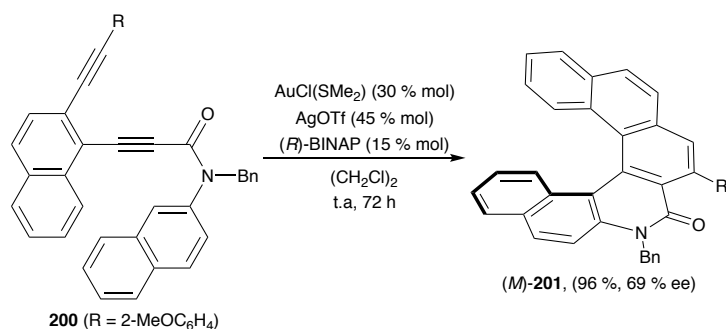


Schéma 56 : Synthèse de l'aza-[6]hélicène (*M*)-**201** par hydroarylation catalysée à l'or

Plus récemment, cette approche a été utilisée par Alcarazo *et al.* pour la synthèse asymétrique de [6]carbohéliènes fonctionnalisés.⁹⁹ La réaction d'hydroarylation du diène **202** catalysée par le complexe d'or cationique (*R,R*)-**203** portant un ligand phosphite chiral dérivé du TADDOL, a donné le [6]carbohéliène (*P*)-**204** avec 88 % de rendement et 91 % ee (Schéma 57).

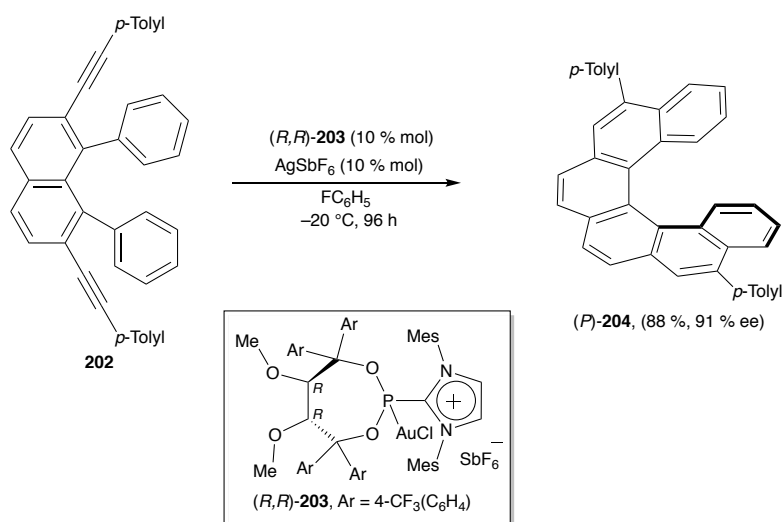


Schéma 57 : Synthèse du [6]carbohéliène (*P*)-**204** par hydroarylation catalysée par (*R,R*)-**203**

⁹⁹ E. González-Fernández, L. D. M. Nicholls, L. D. Schaaf, C. Farès, C. W. Lehmann, M. Alcarazo, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1428.

Dans cette sous-section, nous avons discuté différents types de cyclisation métallo-catalysée, dont la plupart utilise des métaux onéreux. Ces cyclisations permettent non seulement d'avoir accès à des hélicènes énantioenrichis avec de bon rendement et une bonne tolérance aux groupes fonctionnels, mais aussi de préparer une variété d'hélicènes de différentes tailles. Particulièrement, la cycloisomérisation [2+2+2] a été considérée comme la stratégie générale pour synthétiser des hélicènes.

9. Synthèse par réaction organocatalysée

En 2014, List *et al.* ont rapporté le premier exemple de synthèse d'aza-[6]hélicènes asymétrique via une réaction d'indolisation de Fischer organocatalysée.¹⁰⁰ Dans cette transformation, l'hydrazine (**205**) réagit avec la cétone polyaromatique (**206**) en présence de l'acide phosphorique de Brønsted énantio-pur (*S*)-**207** et la résine Amberlite CG50 pour former l'aza-[6]hélicène (*M*)-**208** avec 91 % ee (Schéma 58).

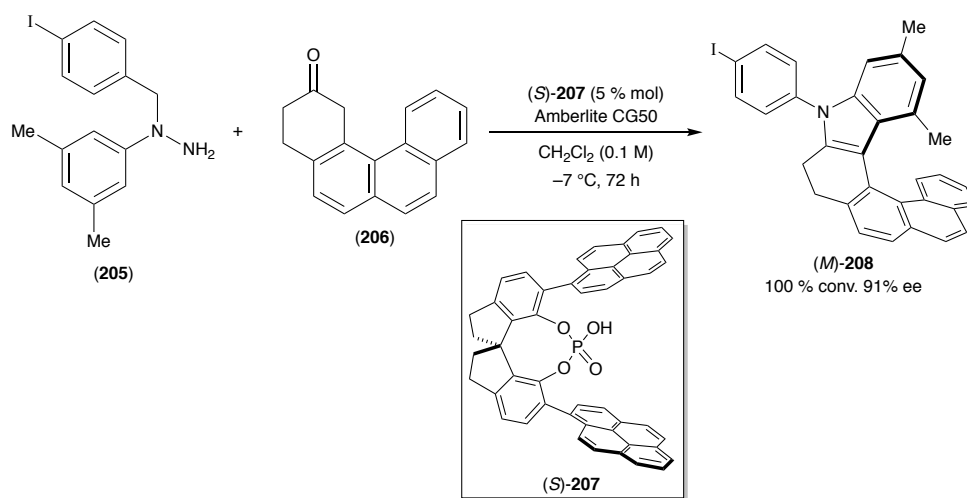


Schéma 58 : Synthèse de l'aza-[6]hélicène (*M*)-**208** par réaction de Fischer asymétrique

10. Synthèse par réarrangement asymétrique

En 1994, Zavada *et al.* ont utilisé un réarrangement de Stevens pour la synthèse du pentahélicène (*P*)-**36**.¹⁰¹ Comme illustré dans le schéma 59, le sel d'ammonium quaternaire

¹⁰⁰ L. Kötzner, M. J. Webber, A. Martínez, C. De Fusco, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5202.

¹⁰¹ I. G. Stara, I. Stary, M. Tichy, J. Zavada, V. Hanus, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5084.

(*S*)-**209** dérivé du (*S*)-binaphtol est transformé en amine **210** par déprotonation avec *n*-BuLi suivi d'un réarrangement de Stevens. Cette amine, obtenue sous la forme d'un unique diastéréoisomère, s'élimine pour donner le [5]hélicène (*P*)-**36** d'intérêt avec un rendement de 83 % et un excès énantiomérique supérieur à 99 %. Notons que cette réaction est effectuée à basse température ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) car le [5]hélicène formé n'est pas optiquement stable à température ambiante.

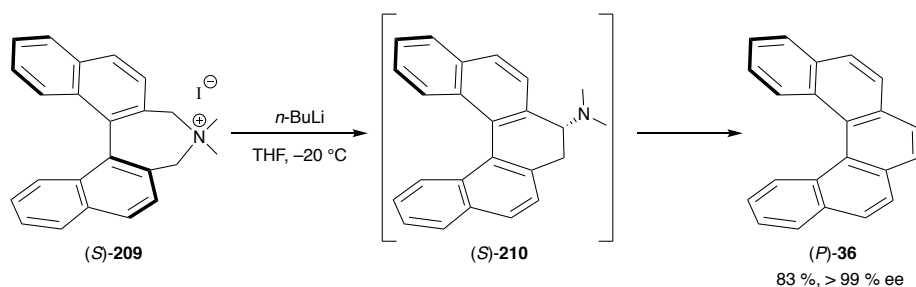
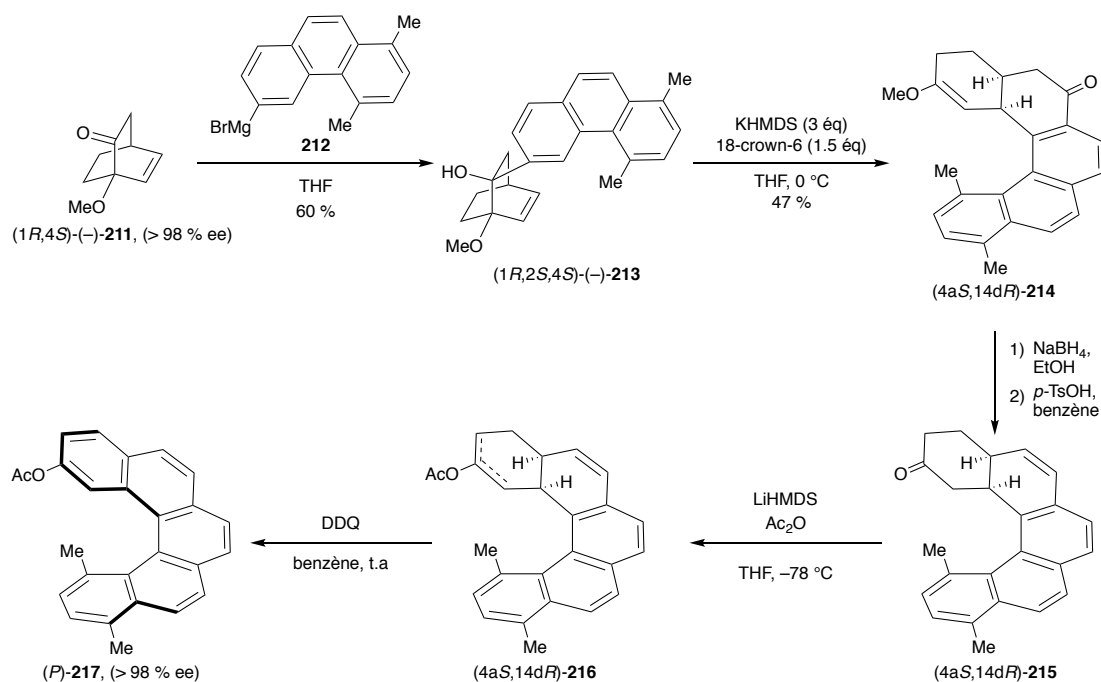


Schéma 59 : Synthèse de [5]hélicène par réarrangement de Stevens.

La transposition d'oxy-Cope peut aussi être utilisée pour conduire aux hélicènes énantioenrichis. Ainsi, Karikomi *et al.* ont récemment appliqué ce réarrangement à la synthèse diastéréosélective du [5]hélicène fonctionnalisé (*P*)-**217**.¹⁰² Le précurseur de réarrangement est obtenu par alkylation de la cétone bicyclique (–)-**211** par le Grignard **212**. Le réarrangement aromatique d'oxy-Cope est réalisé en présence de KHMDS et 18-couronne-6 dans le THF et conduit au composé *ortho*-fusionné (4*aS*,14*dR*)-**214** avec 47 % de rendement. La réduction de la fonction cétone avec le borohydrure de sodium fournit l'alcool, qui, en conditions acides, est converti en (4*aS*,14*dR*)-**215**. Après énolisation de la cétone et piégeage sous la forme d'un acétate vinylique, la réaromatisation en présence de DDQ permet d'obtenir le [5]hélicène (*P*)-**217** avec 28 % de rendement global sur ces quatre derniers étapes et un excès énantiomérique supérieur à 98 % (Schéma 60).

¹⁰² a) Y. Ogawa, T. Ueno, M. Karikomi, K. Seki, K. Haga, T. Uyehara, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7827; b) Y. Ogawa, M. Toyama, M. Karikomi, K. Seki, K. Haga, T. Uyehara, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2167.



Sch\u00e9ma 60 : Synth\u00e8se de [6]h\u00e9lic\u00e8ne par r\u00e9arrangement d'oxy-Cope.

Les voies de synth\u00e8ses des h\u00e9lic\u00e8nes sont donc diverses et font appel \u00e0 tous les domaines de la chimie. Les m\u00e9thodes simples telles que celles de Diels-Alder ou le couplage benzylique ont permis d'obtenir rapidement de grandes quantit\u00e9s de produit. La photocyclisation est aussi tr\u00e8s souvent utilis\u00e9e en raison de la facilit\u00e9 d'acc\u00e8s aux pr\u00e9curseurs n\u00e9cessaires. Enfin, la catalyse organom\u00e9tallique est une m\u00e9thode tr\u00e8s prometteuse car elle donne la possibilit\u00e9 d'une catalyse asym\u00e9trique et permet aussi d'avoir acc\u00e8s aux h\u00e9lic\u00e8nes de grande taille.

I.3 Utilisation d'h\u00e9lic\u00e8nes en catalyse asym\u00e9trique

Nous avons vu pr\u00e9c\u00e9demment que les [5]h\u00e9lic\u00e8nes substitu\u00e9s en position 1 ainsi que les analogues ayant au moins six cycles *ortho*-fusionn\u00e9s sont configurationnellement stables \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. De plus, les h\u00e9lic\u00e8nes peuvent \u00eatre obtenus sous forme \u00e9nantioenrichis, soit par d\u00e9doublement de rac\u00e9miques, soit par synth\u00e8se dia- ou \u00e9nantios\u00e9lective. C'est donc tout naturellement que ces h\u00e9lic\u00e8nes ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9s comme r\u00e9actif, additif, auxiliaire ou encore ligand ou organocatalyseur chiral en catalyse asym\u00e9trique.

En 1986, le groupe de Martin rapporte le premier exemple d'utilisation d'un hélicène énantio pur, le 2-cyano[7]hélicène (*P*)-**219**, comme additif chiral dans l'époxydation diastéréosélective d'alcènes (Schéma 61).¹⁰³ Les auteurs ont fait réagir le (*E*)-stilbène (**218**) avec un équivalent du nitrile (*P*)-**219** en présence de peroxyde d'hydrogène et d'hydrogénocarbonate de potassium comme base. Dans ces conditions, L'époxyde **221** a été obtenu avec 92 % de rendement et plus de 99 % d'excès énantiomérique en faveur de l'époxyde (*R,R*). Le 2-cyano-[7]hélicène énantio pur permet de générer *in situ* un hydroperoxyimine (*P*)-**220** à chiralité axiale, plus réactif que le peroxyde d'hydrogène. On a ainsi un transfert de chiralité hélicoïdale à chiralité centrée extrêmement efficace. Notons de plus que l'hélicène peut être recyclé en fin de réaction par simple action du chlorure de thionyle à reflux.

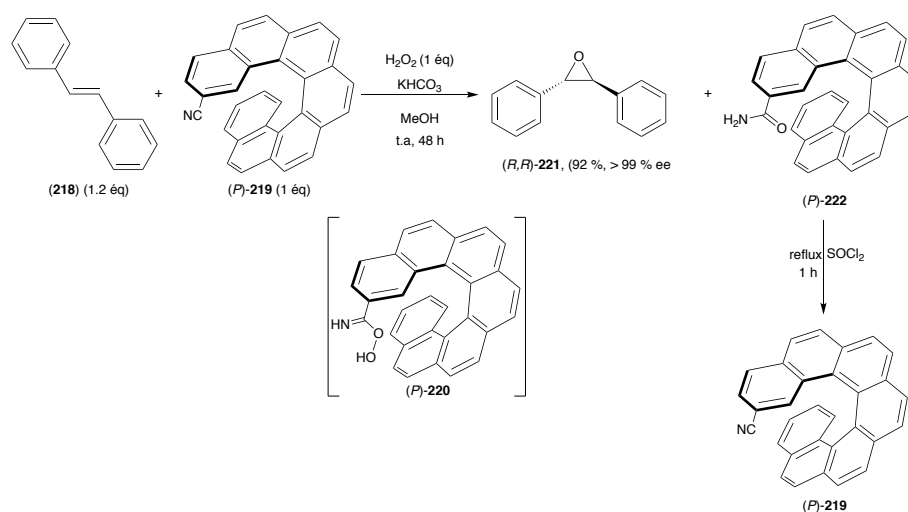


Schéma 61 : Epoxydation asymétrique d'alcènes

Le même groupe a décrit également d'autres exemples d'utilisation de [7]hélicènes substitués comme auxiliaires ou réactifs chiraux dans des réactions telles que la réduction diastéréosélective d' α -cétosters¹⁰⁴ ou l'hydroxyamination d'oléfines.¹⁰⁵ Par la suite, d'autres équipes se sont intéressées à l'utilisation des hélicènes introduits en quantité substœchiométrique pour la catalyse asymétrique. Néanmoins, ce domaine reste relativement peu exploré, principalement à cause de la difficulté d'obtenir les hélicènes fonctionnalisés énantioenrichis nécessaires.

¹⁰³ B. Benhassine, M. Gorsane, J. Pecher, R. H. Martin, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 547.

¹⁰⁴ B. Benhassine, M. Gorsane, J. Pecher, R. H. Martin, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, *94*, 597.

¹⁰⁵ B. B. Hassine, M. Gorsane, J. Pecher, R. H. Martin, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, *94*, 759.

1. Les hélicènes en organocatalyse asymétrique

En 2009, Starý et Stará *et al.* ont utilisé les pyridines hélicoïdales (*P*)-1-aza- et (*M*)-2-aza[6]hélicènes comme organocatalyseurs dans une réaction de transfert d'acyle asymétrique conduisant au dédoublement cinétique d'alcools racémiques (Schéma 62).¹⁰⁶ Le 1-phényléthanol racémique (\pm)-**223** est traité avec l'anhydride isobutyrique en présence de 10 % mol d'azahélicène et diisopropyléthylamine comme base dans le chloroforme à 40 °C. Les auteurs ont montré qu'alors que le (*P*)-1-aza-hélicène **224** a une faible activité (conversion < 5 %), ce qui s'explique par l'accessibilité limitée de l'atome d'azote en position 1, le (*M*)-2-aza[6]hélicène (*M*)-**225** contrôlait efficacement l'étape de transfert d'acyle. En effet, dans ces conditions, le substrat (*R*)-**223** est récupéré sous la forme d'un unique énantiomère lorsque la conversion atteint 70 %. L'excès énantiomérique de l'ester (*S*)-**226** n'a pas été rapporté.

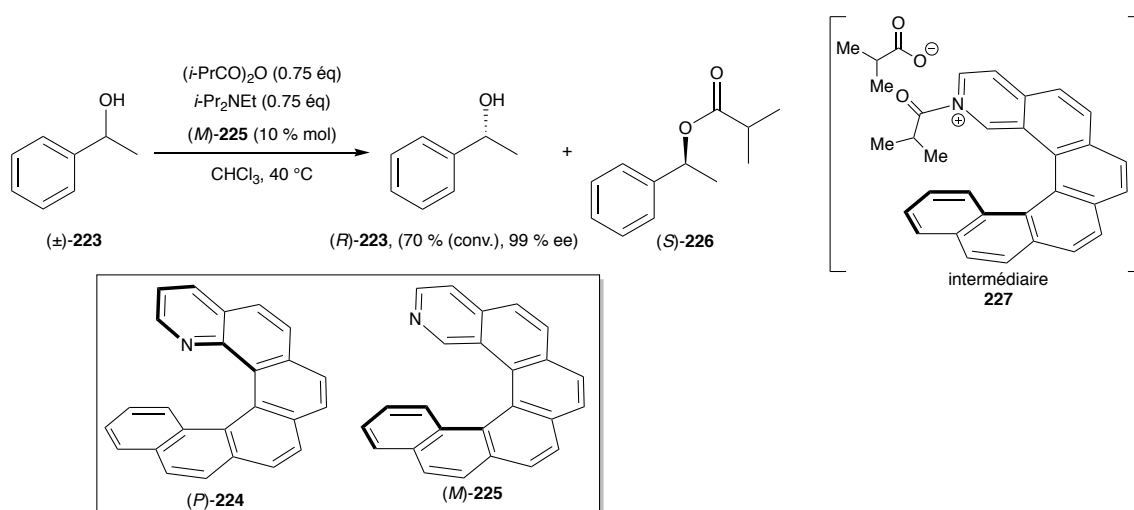


Schéma 62 : Réaction de transfert d'acyle asymétrique

Le groupe de recherche de Carbery a récemment réexaminé cette dédoublement cinétique des alcools secondaires racémiques en utilisant un analogue hélicoïdal de la DMAP (*P*)-**171** comme organocatalyseur qui a montré une excellente réactivité et sélectivité ($s > 116$). En effet, lorsque l'alcool secondaire racémique (\pm)-**228** est traité par l'anhydride isobutyrique en présence de 0.05 % mol d'azahélicène et de triéthylamine comme base dans l'alcool *tert*-amylique à 0 °C, l'ester (*S*)-**229** est obtenu avec 92 % d'excès énantiomérique et l'alcool de départ (*R*)-**228** est récupéré avec 98 % ee (Schéma 63).⁸⁷

¹⁰⁶ M. Šámal, J. Míšek, I. G. Stará, I. Starý, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2009**, *74*, 1151.

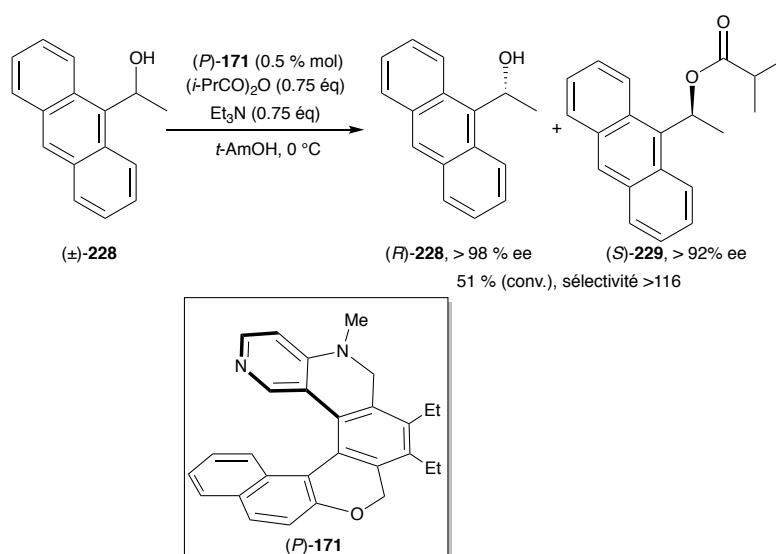
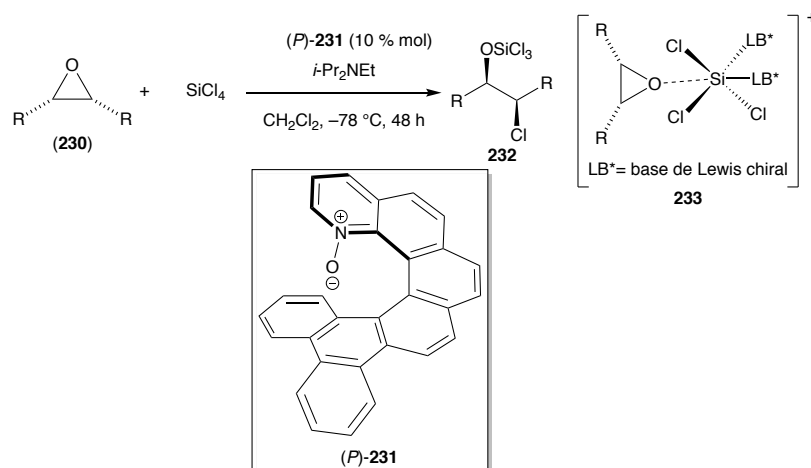


Schéma 63 : Dédoublage cinétique d'alcool secondaire

En 2008, Takenaka et ses collaborateurs ont rapporté l'utilisation d'azahélicènes *N*-oxydes tels que $(P)\text{-231}$ comme organocatalyseurs de type base de Lewis dans une réaction de désymétrisation d'époxydes *meso*, par traitement par SiCl_4 (CH_2Cl_2 , -78 °C).¹⁰⁷ Cette réaction implique une chloro-trichlorosilanisation des époxydes *meso* (**230**) via un probable intermédiaire de type silicate bipyramidal à base carrée **233**, conduisant à la formation du 1-chloro,2-trichloroalcoxysilane **232**. Parmi les meilleurs résultats obtenus, l'oxyde *cis*-stilbène a donné 77-80 % de rendement avec 92-94 % d'excès énantiomérique (Tableau, entrée 1). L'ouverture du cycle des substrats ayant des substituants aromatiques a donné une meilleure énantiosélectivité que pour ceux portant des groupements alkyles (Tableau 5 entrées 1 et 2 versus 3 et 4).

¹⁰⁷ N. Takenaka, R. S. Sarangthem, B. Captain, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 9708.



Entrées	Substrats	 232
1		77 %, 94 % ee
2	 Ar = 2-naphtyl	76 %, 92 % ee
3	 R = BnOCH ₂	72 %, 65 %
4		74 %, 33 % ee

 Tableau 5 : Réaction de désymétrisation d'époxydes *meso*

Le même catalyseur $(P)\text{-231}$ a été évalué dans la réaction de propargylation asymétrique d'aldéhydes en présence de l'allényltrichlorosilane (**235**) (Schéma 64).¹⁰⁸ L'excès énantiomérique de l'alcool homopropargylique **237a** obtenu est prometteur (68 % ee). Celui-ci a été amélioré grâce à l'utilisation du 2-pyridyl-azahélicène $(P)\text{-236}$ comme catalyseur. Divers aldéhydes aromatiques ont ainsi été convertis en alcools homopropargylique avec de bons rendements (78-95 %) et des excès énantiomériques compris entre 74 et 96 %. Notons toutefois que lorsqu'un aldéhyde non aromatique est utilisé comme substrat, une érosion de la sélectivité est observée (R = Cy, **237f**, 59% ee).

¹⁰⁸ J. Chen, B. Captain, N. Takenaka, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1654.

L'homopropargylation d'analogues de type acylhydrazone **238** a été réalisée avec succès, et les hydrazines homopropargyliques ont été obtenues avec 78 % ee et 53 % de rendement.

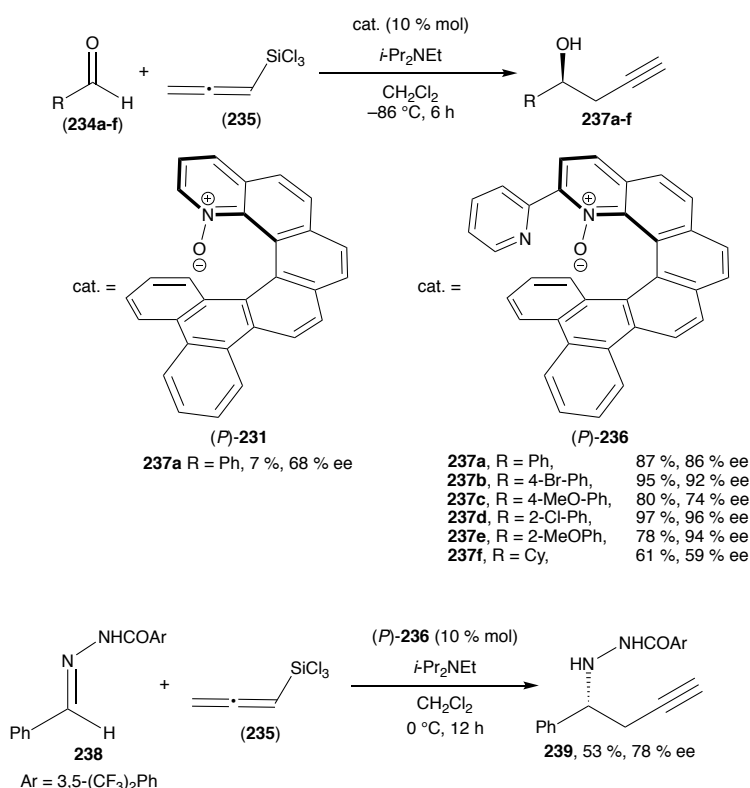


Schéma 64 : Réaction de propargylation asymétrique d'aldéhydes et d'acylhydrazone

Takenaka et *al.* ont également rapporté l'utilisation d'un acide de Brønsted comme organocatalyseur dans une réaction d'addition-1,4 asymétrique de 4,7-dihydroindoles **240a-c** sur des nitrooléfines **241a-d**.¹⁰⁹ Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le [6]hélicène (*P*)-**242** qui incorpore une unité 1-aminoadamantyle. L'encombrement stérique de ce groupement est crucial pour augmenter l'énantiosélectivité. Après aromatisation avec la *p*-benzoquinone, les produits **243a-f** sont obtenus avec 65-90 % de rendement et 80-96 % d'excès énantiomériques (Schéma 65).

¹⁰⁹ N, Takenaka, J. S, Chen, B, Captain, R. S, Sarangthem, A, Chandrakumar, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4536.

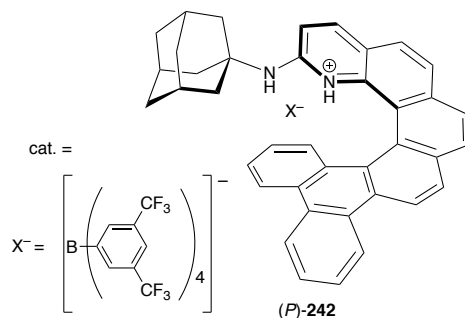
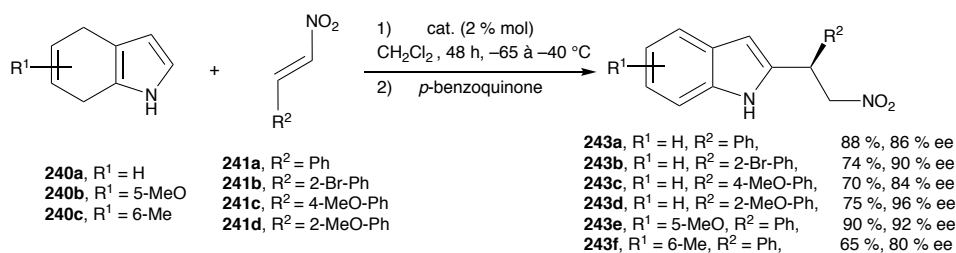


Schéma 65 : Réaction d'addition-1,4 asymétrique

Ces acides de Brønsted hélicoïdaux ont été également testés en réaction de Diels-Alder asymétrique. En présence de cet ion 2-aminopyridinium hélicoïdal (P)-246 (10 % mol), la cycloaddition entre les cyclopentadiènes **244a-c** et le nitroéthylène (**245**), réalisée dans le dichlorométhane à -78 °C, conduit sélectivement aux norbornènes attendus **247a-c** avec une totale sélectivité *endo* mais des excès énantiomériques modérés (30 - 40%) (Schéma 66).¹¹⁰

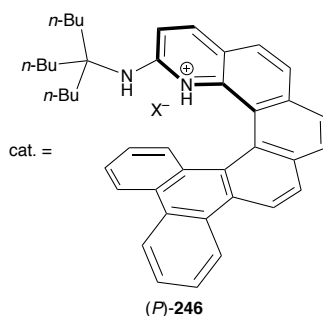
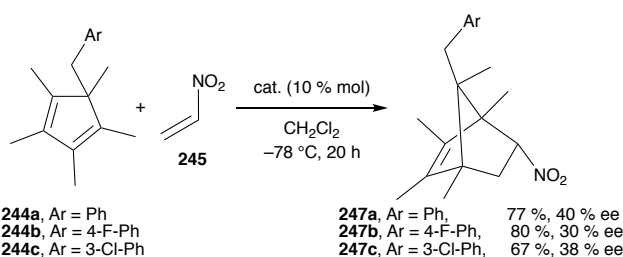


Schéma 66 : Réaction de Diels-Alder énantiosélective

¹¹⁰ M. J. Narcis, D. J. Sprague, B. Captain, N. Takenaka, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9134.

2. Les hélicènes en catalyse organométallique asymétrique

a. Réactions d'hydrogénation et d'hydroformylation asymétrique catalysées au rhodium

Divers hélicènes chiraux ont été étudiés comme ligands dans la réaction d'hydrogénation d'oléfines fonctionnalisées, catalysée au rhodium.

En 1997, Reetz et ses collaborateurs ont utilisé pour la première fois une diphosphine chirale hélicoïdale, le [6]hélicène (*M*)-**14** PHélix, substitué en positions 2 et 15, comme ligand pour réaliser une hydrogénation asymétrique (Schéma 67).¹¹¹ L'espèce catalytique a été synthétisée *in situ* par réaction stœchiométrique entre le (*M*)- **14** PHélix et un complexe de rhodium cationique, [Rh(cod)₂]BF₄. Lorsque l'itaconate de diméthyle (**248**) est traité par cette espèce catalytique (0.1 % mol) sous atmosphère d'hydrogène dans le dichlorométhane à température ambiante, l'alcane correspondant est isolé avec un rendement de 54 % et un excès énantiomérique de 39 % en faveur de l'énantiomère (*S*). Par diffraction des rayons X, les auteurs ont montré que les deux atomes de phosphore étaient trop éloignés l'un de l'autre ($d = 6.481 \text{ \AA}$) pour prendre en pince le métal. Il est donc probable qu'une espèce oligomérique de rhodium soit formée lors de la synthèse de l'espèce catalytique.

En 2011, l'hydrogénation de l'ester itaconique (**248**) et du 2-méthyl-acétamidoacrylate (**250**) ont été étudiées par Licandro, Forni et *al.* en utilisant cette fois-ci une diphosphine dérivée d'un thiahélicène, (*P*)-**252**, comme ligand chiral.¹¹² En utilisant ce squelette thiahélicène, les auteurs avaient pour but de rapprocher les deux atomes de phosphore pour pouvoir prendre le rhodium en pince. Des calculs DFT réalisés sur ces hélicènes ont montré la viabilité de cette assertion. Toutefois les auteurs n'ont aucune preuve physique de l'obtention d'un hélicène cyclique. Dans ces conditions, et sous pression d'hydrogène (5 bars), les alcanes désirés ont été obtenus avec des excès énantiomériques de 31 % et 40 %, respectivement (Schéma 67).

Finalement, les excès énantiomériques les plus élevés en hydrogénation asymétrique ont été rapportés par le groupe de Yamaguchi et Nakano en 2003, grâce à l'utilisation d'un

¹¹¹ M. T. Reetz, E. W. Beuttenmüller, R. Goddard, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3211.

¹¹² M. Monteforte, S. Cauteruccio, S. Maiorana, T. Benincori, A. Forni, L. Raimondi, C. Graiff, A. Tiripicchio, G. R. Stephenson, E. Licandro, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 5649.

phosphite combinant trois type de chiralité : centrée, axiale et hélicoïdale (Schéma 67).¹¹³ Lorsque **(248)** est traité par le $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (0.2 % mol) en présence de ce ligand phosphite bishélicénol (*M,M,S,1R,2S,5R*)-**253** sous pression d'hydrogène (90 bars), (CH_2Cl_2 , ta), l'alcane (*S*)-**251** est obtenu quantitativement et avec un excellent excès énantiomérique de 96 %. Si la configuration du groupe menthyle n'a pas une influence significative sur la stéréosélectivité de la réaction, les auteurs ont en revanche démontré qu'un phénomène de type paire appariée/paire désappariée entre la configuration des hélicènes et celle de l'axe de chiralité jouait un rôle crucial dans l'induction asymétrique. Ces études ont aussi montré que la pression d'hydrogène avait une forte influence sur l'énantiosélectivité de la réaction. En effet, lorsque la réaction est effectuée à 40 atm, l'excès énantiomérique diminue à 77 %. Les auteurs n'ont pas rapporté d'explications sur la diminution de l'excès énantiomérique lorsque la réaction est réalisée à 40 atm.

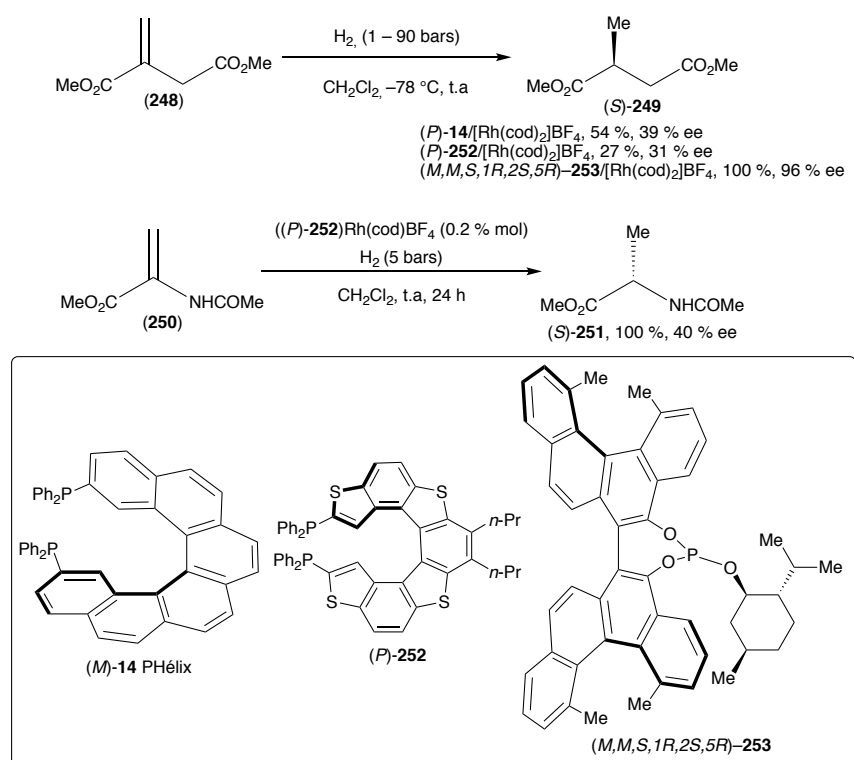


Schéma 67 : Hydrogénation du diméthylitaconate

En 2011, Starý et ces collègues ont appliqué à l'hydroformylation asymétrique d'alcènes l'utilisation d'un phosphite dérivé de [6]hélicène (Schéma 68).¹¹⁴ Ils ont montré

¹¹³ D. Nakano, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4969.

¹¹⁴ Z. Krausová, P. Sehnal, B. P. Bondzic, S. Chercheja, P. Eilbracht, I. G. Stará, D. Šaman, I. Starý, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3849.

que, en présence du phosphite (*P*)-**255** et lorsque le Rh(acac)(CO)₂ (1 % mol) est utilisé comme source de rhodium sous pression d'un mélange de monoxyde de carbone et d'hydrogène (1 : 1, 20 bars), le styrène (**254**) est converti en aldéhyde **256** (toluène, 50 °C). Bien que la régiosélectivité de l'addition soit satisfaisante (*b*-**256**/*l*-**256** = 93/7), l'excès énantiomérique mesuré pour *b*-**256** plafonne à 29 % dans le meilleur des cas, quelque soit l'encombrement du ligand hélicoïdal utilisé. Des excès énantiomériques similaires ont été obtenus pour l'hydroformylation du *p*-chlorostyrène et de l'acétate de vinyle (<20-25 % ee).

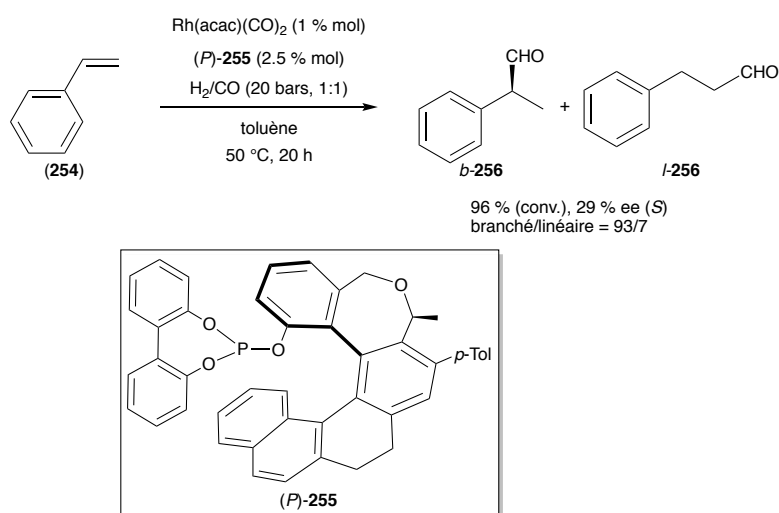


Schéma 68 : Hydroformylation du styrène catalysée au rhodium

b. Allylation de Tsuji-Trost

En 2000, Reetz et Sostmann ont rapporté la première utilisation de phosphine hélicoïdale en catalyse énantiosélective. Ils ont montré que le PHélix (*P*)-**14**, associé à un complexe de palladium, était capable de réaliser un dédoublement cinétique dynamique par allylation de Tsuji-Trost.¹¹⁵

Ainsi, les auteurs ont démontré que l'utilisation d'une quantité catalytique d'un mélange (*P*)-PHélix/[(η^3 -C₃H₅)PdCl]₂ (4/1, soit 4 unités phosphines pour un atome de palladium) en présence de 3 équivalents de *N,O*-bis(triméthylsilyl)acetamide (BSA) et d'une quantité catalytique d'acétate de potassium permettait l'allylation du diméthyle malonate (**258**) par l'acétate de 1,3-diphénylpropényle ((±)-**257**). Ainsi, une conversion totale est

¹¹⁵ M. T. Reetz, S. Sostmann, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 603, 105.

obtenue après 4 heures et le produit désiré **259** est isolé avec 81 % d'excès énantiomérique. Des études RMN ^{31}P du mélange catalytique (*P*)-PHélix/ $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$ ont démontré que plusieurs espèces étaient présentes en solution, et ce quelque soit la stœchiométrie des deux espèces. De plus, ils ont montré que le rapport ligand/Pd n'avait pas un effet significatif sur l'énantiosélectivité de la réaction. Ils en ont donc conclu que le (*P*)-PHélix se comportait comme un ligand monodente. Enfin, les auteurs ont confirmé le dédoublement cinétique dynamique¹¹⁶ ainsi que l'addition nucléophile asymétrique grâce à l'analyse de l'évolution de l'excès énantiomérique de l'allylacétate de départ (**257**) et du produit de la réaction **259**, respectivement. Les différents prélèvements du mélange réactionnel ont montré que l'excès énantiomérique du produit **259** reste constant. En revanche, l'excès énantiomérique du substrat restant augmente durant la réaction catalytique, jusqu'à atteindre 97 % ee dès 60 % de conversion. Un comportement similaire a été observé lorsque le benzoate de 1,3-diphénylpropényle est utilisé comme substrat.

En 2016, Tsujihara et *al.* ont montré que les phosphinites hélicoïdaux **260a** et **260b** conduisaient eux aussi au produit d'allylation **259** avec 90 % et 84 % d'excès, respectivement. Dans ce cas, le ratio unité phosphinite/atome de palladium sélectionné est de 2/1.⁴⁴ Ces résultats récents ont démontré le potentiel de ces phosphinites hélicoïdaux **260** comme ligand chiral en catalyse asymétrique.

Récemment, le groupe d'Usui a examiné dans cette même réaction l'utilisation des phosphines [5]hélicènes **261a** et **261b**, substituées en position 1 (ratio unité phosphine/atome palladium 1/1).¹¹⁷ En présence de carbonate de césium comme base, des résultats similaires ont été observés : le [5]pseudohélicène **261a** conduit à un meilleur excès énantiomérique que l'analogue [5]hélicènes **261b** totalement aromatique (94 % ee vs 71 % ee, respectivement). Les auteurs proposent que l'excellente sélectivité de la réaction reposerait sur une interaction métal- π , possible grâce à la substitution de l'hélicène en position 1.

¹¹⁶ Trost préfère parler de "DYKAT" pour « DYnamic KInetic Asymmetric Transformation », car cette transformation ne permet pas de séparer les énantiomères de départ et n'est donc pas, à proprement parler, un dédoublement cinétique dynamique.

¹¹⁷ K. Yamamoto, T. Shimizu, K. Igawa, K. Tomooka, G. Hirai, H. Suemune, K. Usui, *Scientific Reports* **2016**, 6, 36211.

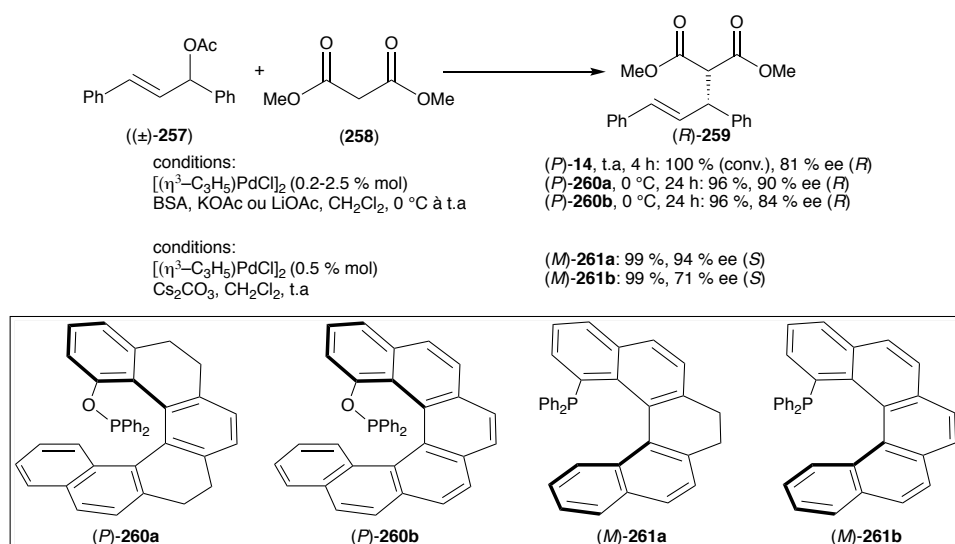


Schéma 69 : Ligands hélicoïdaux dans l'alkylation allylique asymétrique catalysée au palladium

Les excellents résultats obtenus avec **261a** dans cette réaction modèle ont encouragé les auteurs à étendre leur étude à d'autres allylations. Des indoles et des alcools ont été utilisés comme nucléophiles dans la réaction avec l'acétate de 1,3-diphénylpropényle en présence du mélange catalytique Pd(II)/**261a**. Comme illustré dans le schéma 70, d'excellents rendements et excès énantiomériques (compris entre 84 % et 99 %) ont été obtenus.

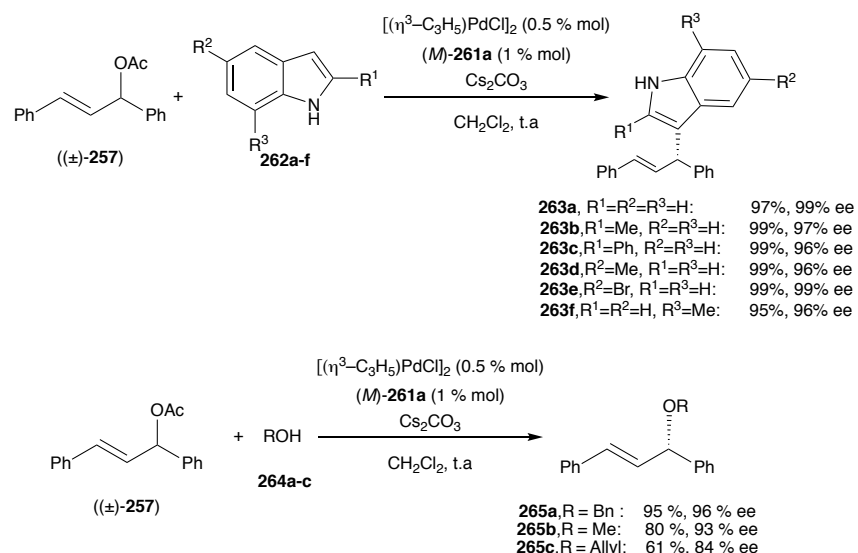


Schéma 70 : Substitution allylique catalysée au palladium sur le diphenylpropényl acétate avec des indoles et alcools comme nucléophiles

c. Réaction de couplage Suzuki-Miyaura asymétrique catalysée au palladium

Le groupe de recherche d'Usui s'est ensuite penché sur le couplage asymétrique de Suzuki-Miyaura, qui est un des challenges actuels de la catalyse organométallique énantiosélective. Ils ont montré qu'en présence d'une quantité catalytique d'acétate de palladium et des [5]hélicènes (*P*)-**261a** ou (*P*)-**261b** (ratio unité phosphine/atome de palladium = 1/1), il était possible de réaliser le couplage entre divers 1-bromo-2-naphthylphosphonates et une librairie d'acides arylboroniques (Schéma 71). Les bisaryles à chiralité axiale sont obtenus avec d'excellents excès énantiomériques (tous supérieurs à 81 %). Notons toutefois que dans ce cas, le ligand totalement aromatique (*P*)-**261b** donne de meilleurs excès énantiomériques que son analogue (*P*)-**261a**.

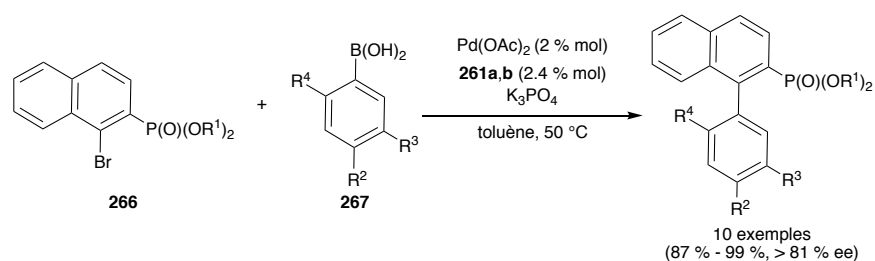
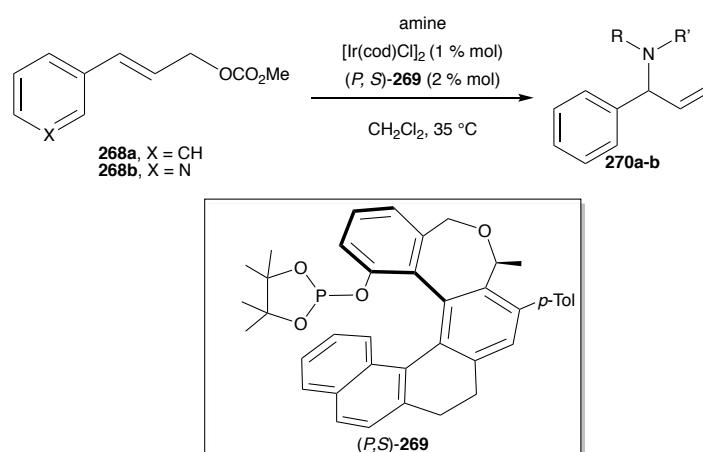


Schéma 71 : Réaction de couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique

d. Réaction d'amination allylique asymétrique catalysée à l'iridium

Starý et Stará ont étudié la réaction d'amination allylique des carbonates d'allyle avec des amines secondaires, catalysée à l'iridium, en utilisant des phosphites hélicoïdaux comme ligands chiraux (Tableau 6).¹¹⁸ Quatre phosphites ont été testés et les meilleurs résultats ont été obtenus avec le phosphite (*P,S*)-**269** qui contient une unité tétraméthyl-1,3,2-dioxaphospholane, en présence de $[\text{Ir}(\text{cod})]_2$ comme précatalyseur (CH_2Cl_2 , 35 °C). Soulignons qu'ici les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant un ratio 1/1 unité phosphite/atome d'iridium. Les amines allyliques sont obtenues avec une excellente régiosélectivité en faveur des produits branchés et des excès énantiomériques élevés (90-94 % ee).

¹¹⁸ Z, Krausová, P, Sehnal, B. P, Bondzic, S, Chercheja, P, Eilbracht, I, G, Stará, D, Šaman, I, Starý, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3849.



Substrats	Amine	conversion (%)	Branché/linéaire	ee (%)
268a	PhCH ₂ NH ₂	95	>97/3	90 (+)
268a	Pyrrolidine	60	>99/1	92 (+)
268a	Morpholine	69	>95/5	91 (+)
268b	Pipéridine	70	>99/1	94 (+)

Tableau 6 : Amination allylique catalysée à d'iridium

e. Réactions de cycloisomérisation énantiosélectives

Marinetti, Voituriez *et al.* ont rapporté le premier exemple d'utilisation d'un complexe d'or portant un ligand hélicoïdal énantioenrichi $(P)\text{-272a}$, dans des réactions de cycloisomérisation asymétrique.^{27a}

Ainsi, lorsqu'un ényne-1,6 tel que **271**, est traité par une quantité catalytique du complexe d'or $(R_P,P)\text{-272a}$ (4 % mol), en présence de AgBF₄ (8 % mol) comme sel d'argent pour le cationiser (toluène, ta), le 3-azabicyclo[4.1.0]heptène correspondant $(1R,6S)\text{-273}$ est isolé avec 84 % d'excès énantiomérique et 95 % de conversion (Schéma 72).

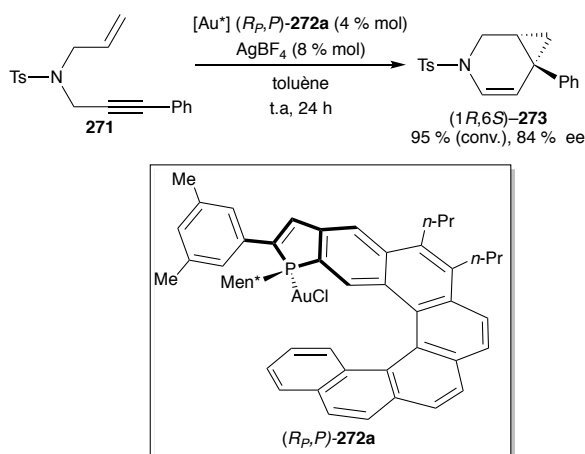


Schéma 72 : Cycloisomérisation en présence d'un complexe d'or hélicoïdal

En présence du complexe d'or $(R_P,P)\text{-272b}$, les auteurs ont également étudié l'alcoxycyclisation asymétrique d'ène-allènes variés tel que **274** (DCE, ta).⁸⁴ Dans ces conditions, la réaction s'avère totalement diastéréosélective, le cyclopentane **275** étant isolé comme unique produit avec 81 % de rendement et 90 % d'excès énantiomérique (Schéma 73).

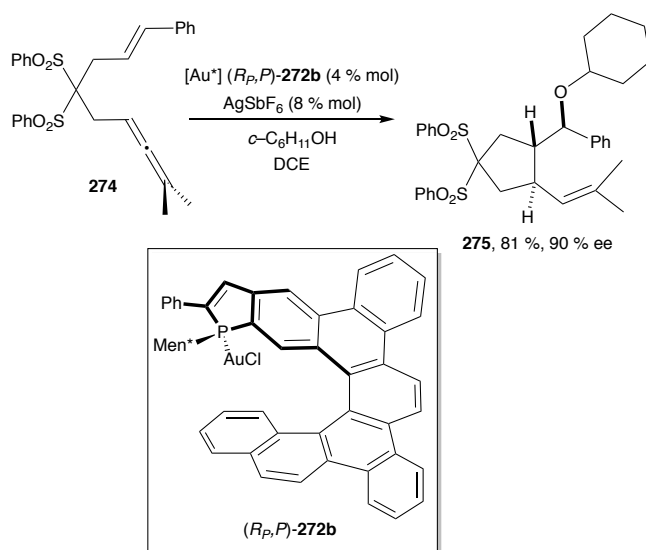


Schéma 73 : Alcoxycyclisation d'ène-allènes en présence de complexe d'or hélicoïdal

II. Projet de recherche

II.1 Objectifs

Nous avons vu précédemment que les [5]héliènes ayant un substituant en position 1 et les héliènes ayant au moins six cycles *ortho*-fusionnés sont configurationnellement stables à haute température. Nous avons aussi souligné le fort potentiel des ligands hélicoïdaux en catalyse asymétrique. L'objectif de cette thèse est de synthétiser de nouveaux objets hélicoïdaux cycliques pour rapprocher au maximum le lieu de la réaction de la cavité hélicoïdale et ainsi optimiser l'induction asymétrique.

Ces héliènes auront dans leur environnement chiral (positions substituées 1, 2, 15 ou 16) deux ancrages afin de chélater un métal ou d'insérer un lien cyclique entre les deux extrémités de l'héliène (Figure 8). Ceci nous permettra de rapprocher le site de la réaction de l'environnement chiral du squelette hélicoïdal, afin d'augmenter l'induction chirale. Ces ancrages pourraient provenir des petits groupes fonctionnels tels qu'un éther ou un ester qui pourront être fonctionnalisés après déprotection.

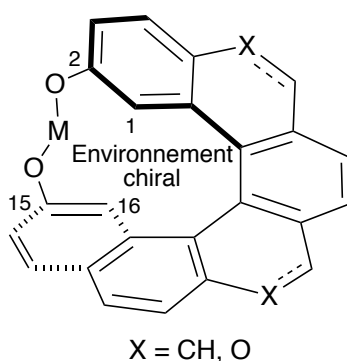


Figure 8 : Plateformes ciblées

Pour débiter notre étude, nous envisageons de préparer des [6]carbohéliènes de type A_1 ou des [6]hétérohéliènes A_2 énantiénrichis (Figure 9). Nous avons choisi les

[6]carbohéliènes de type **A₁** car leurs synthèses ont été rapportées dans la littérature soit par la cycloaddition [2+2+2] ou par la photocyclisation oxydante.^{75e,119}

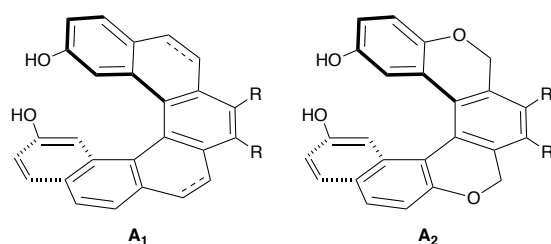


Figure 9 : Héliènes ciblés

Nous transformerons ensuite ces plateformes en acide phosphorique **B**, phosphite **C** ou encore en phosphoramidite cyclique **D** (Figure 10). Le traitement consécutif avec un complexe métallique nous permettra ainsi d'avoir des complexes hélicoïdaux cycliques qui seront utilisés comme catalyseurs ou contre-ions chiraux dans diverses réactions de cycloisomérisation métallocatalysée ou encore dans des réactions d'alkylation de Tsuji-Trost.

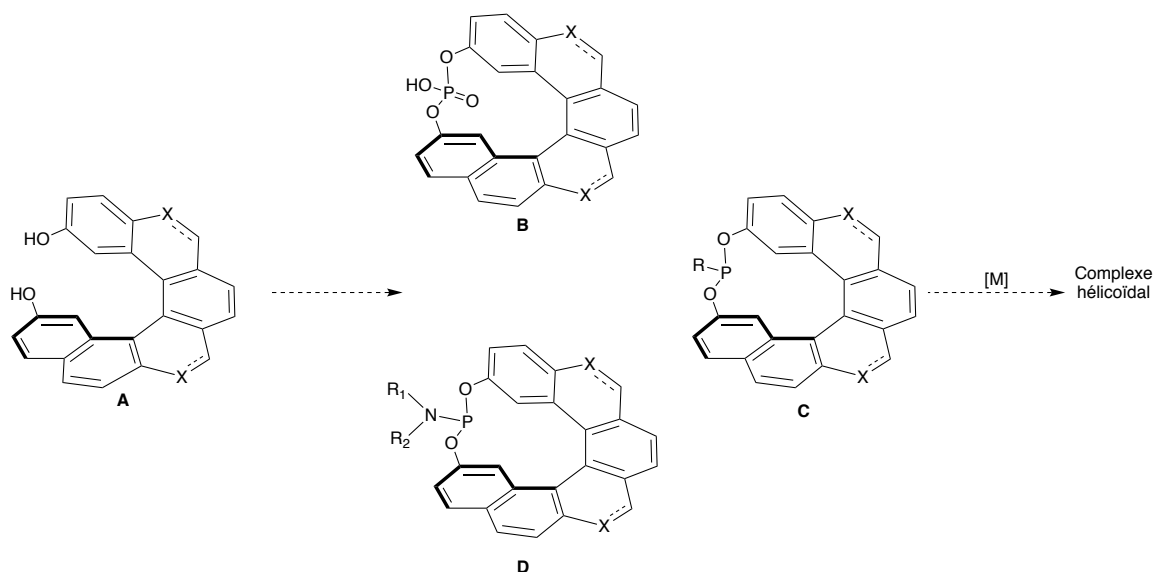


Figure 10 : Structures hélicoïdales cycliques envisagées

Des études théoriques préalables ont été effectuées par le Dr. Etienne Derat (IPCM, UMR-CNRS 8232) pour confirmer la viabilité de ces structures cycliques. Une simulation par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) nous a indiqué que la structure des espèces

¹¹⁹ C. Wachsmann, E. Weber, M. Czugler, W. Seichter, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2863.

cycliques ci-dessus, correspond à l'acide phosphorique **276** et au phosphoramidite **277** (Figure 11).¹²⁰

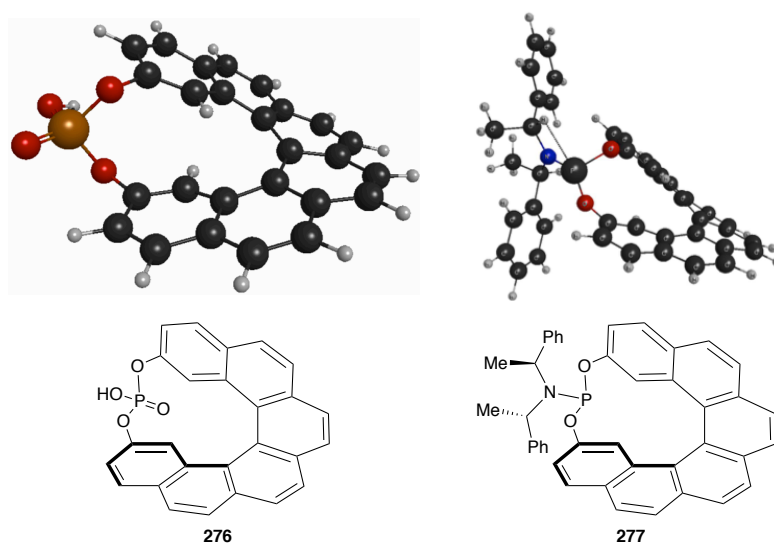


Figure 11 : Calcul de DFT de la structure de l'acide phosphorique **276** et du phosphoramidite **277**

La synthèse de [5]- et [6]carbohéliènes cycliques incorporant un lien entre les deux extrémités a été déjà rapportée dans la littérature par photocyclisation oxydante à partir de bis-stilbène (Figure 12).^{121,25} Les éthers-couronnes hélicoïdaux **278** et **279** énantiopurs ont été examinés dans la reconnaissance chirale de l'hydrochlorure du (\pm)-méthyl phénylglycinate et de la (\pm)-1-phényléthylamine. Les auteurs ont trouvé que le 1,14-diméthyl-2,13-[5]héliénophane (*M*)-**278** a une plus grande sélectivité énantiomérique que le 2,15-[6]héliénophane (*M*)-**279**. Dans le cas du [5]héliénophane (*S,S,P*)-**26**, le lien chiral a été utilisé pour contrôler la configuration absolue de l'héliène par la photocyclisation diastéréosélective.²⁵ La structure du thia[7]héliène cyclique **280** obtenue à partir du 2,13-bis(hydroxyméthyl)[7]thiahéliène a été déterminée sans ambiguïté par l'analyse cristallographique aux rayons-X.¹²²

¹²⁰ Niveau de calcul : B3L4P-D31df2 – SV(P) avec le programme de mécanique quantique Turbomole V6.5.

¹²¹ a) K. Yamamoto, T. Ikeda, T. Kitsuki, Y. Okamoto, H. Chikamatsu, M. Nakazaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 271; b) K. Tanaka, H. Osuga, Y. Kitahara, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1795. c) M. T. Reetz, S. Sostmann, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2515; d) M. Nakazaki, K. Yamamoto, T. Ikeda, T. Kitsuki, Y. Okamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 787; e) H. Meier, M. Schwertel, D. Schollmeyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2110.

¹²² K. Tanaka, H. Osuga, Y. Kitahara, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1795.

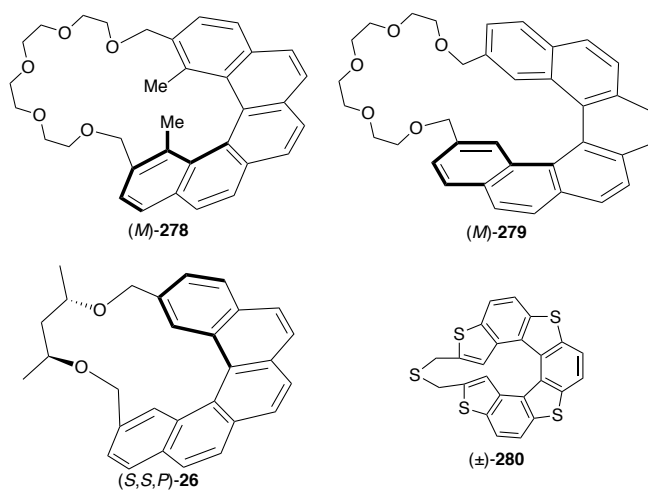


Figure 12 : Hélicènes cycliques

II.2 Analyse rétrosynthétique des plateformes d'intérêt

La synthèse des plateformes d'intérêt **A** a tout d'abord été envisagée par électrocyclisation en condition oxydante du précurseur **281**.¹¹⁹ Ces conditions permettant l'obtention des Hélixols racémiques, une étape consécutive de séparation des énantiomères par colonne HPLC chirale préparative ou par dédoublement par synthèse des esters diastéréoisomères correspondant sera envisagée.

Une seconde voie de synthèse, basée sur la cycloaddition [2+2+2] métallocatalysée des triynes **E** devrait permettre d'obtenir les composés fonctionnalisés énantiorenrichis grâce à l'introduction de ligands chiraux (Figure 13).^{75e}

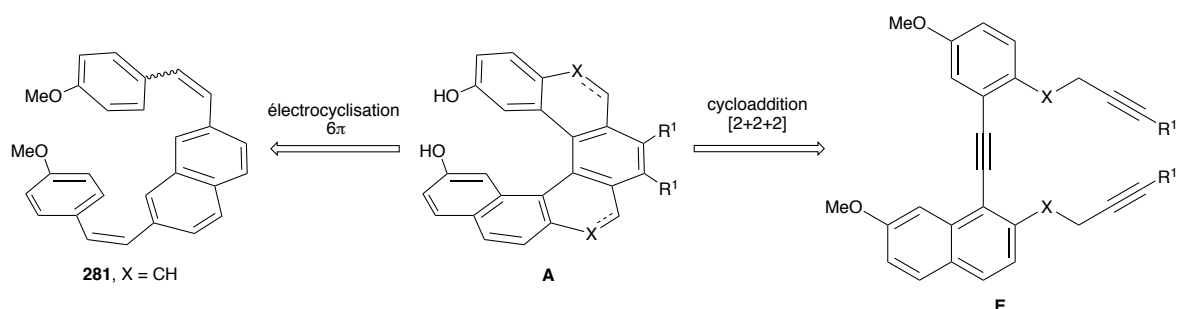


Figure 13 : Rétrosynthèse des cibles envisagées

CHAPITRE 2

Synthèse d'hélicènes :
Résultats et discussion

I. Synthèse de carbo[6]hélicènes

I.1 Synthèse par voie photochimique

1. Analyse rétrosynthétique

La synthèse du carbo[6]hélicène (\pm)-**141** a été tout d'abord envisagée par double électrocyclisation du distilbène **281** (Figure 14), lequel serait obtenu par double réaction de Wittig. Le précurseur **281** proviendrait de l'oléfination de Wittig entre l'ylure provenant du sel de phosphonium **282** et l'aldéhyde (**283**).¹¹⁹

Notons qu'afin d'étudier cette réaction, la synthèse d'un substrat modèle, le stilbène **284**, a aussi été envisagée selon la même voie de synthèse.

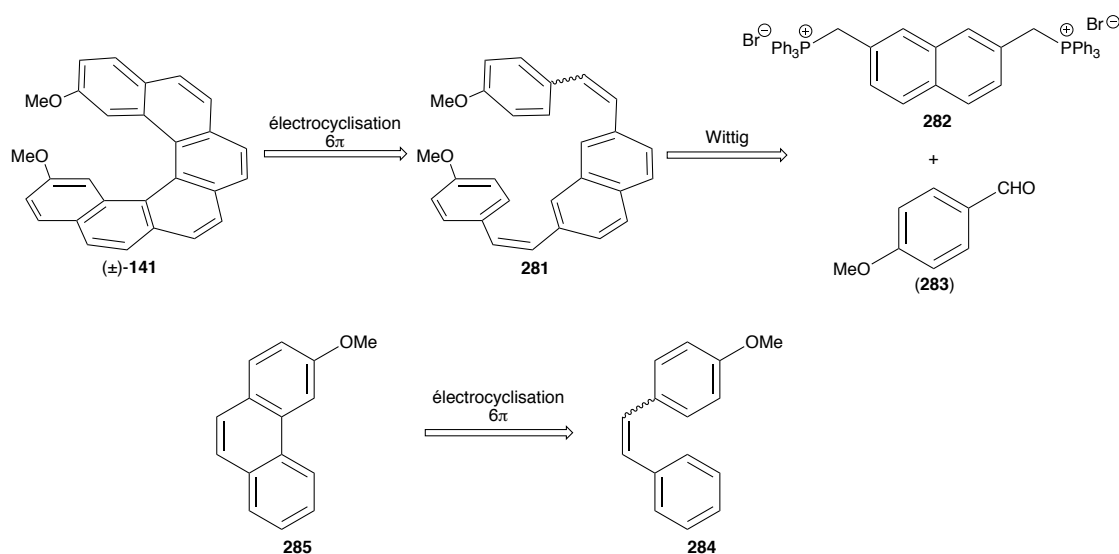


Figure 14 : Voie de synthèse par électrocyclisation

2. Synthèse des précurseurs d'électrocyclisation

La synthèse du stilbène **284** a été effectuée à partir du bromure de benzyle commercial (**286**) par substitution nucléophile de la triphénylphosphine. L'oléfination de Wittig du *p*-anisaldéhyde (**283**) avec l'ylure de phosphore correspondant permet d'obtenir le stilbène

284 avec un rendement de 65 %, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (*Z*)/(*E*) = 69/31 (Schéma 74).

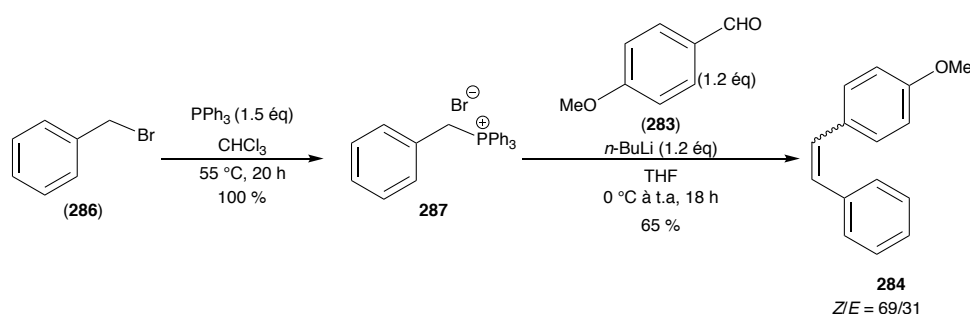
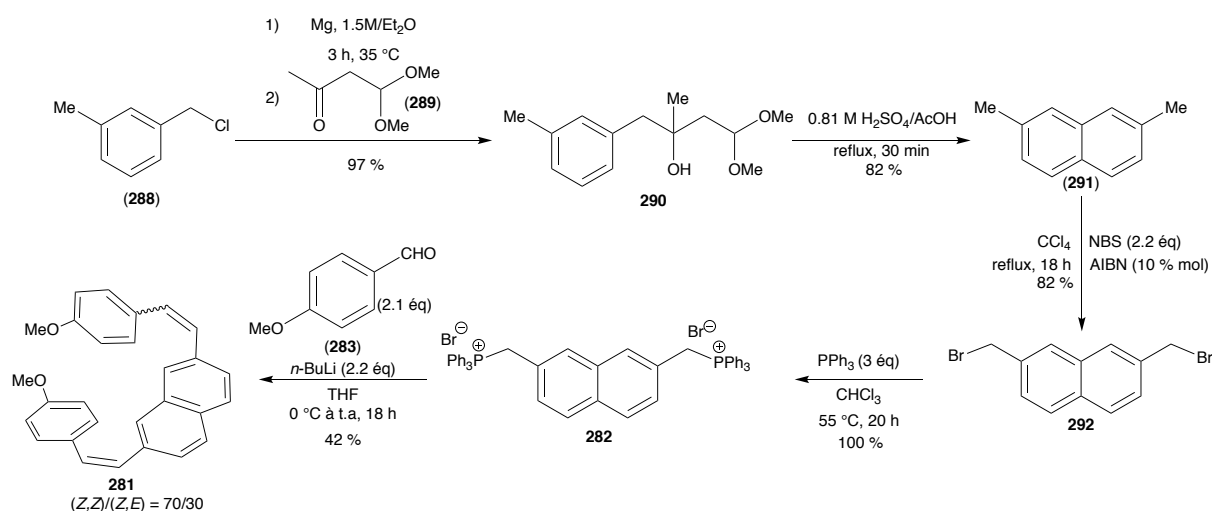


Schéma 74 : Synthèse du stilbène **284**

La synthèse du distilbène **281** a été effectuée en 5 étapes en s'appuyant sur plusieurs travaux décrits dans la littérature (Schéma 75).¹²³ Dans un premier temps, le 2,7-diméthyl-naphtalène (**291**), commercialement disponible mais coûteux, a été obtenu à partir du chlorure de benzyle (**288**) selon une procédure en deux étapes rapportée par le groupe de Siegel.^{123b} Le réactif de Grignard d'intérêt est généré par addition de magnésium sur le chlorure de benzyle (**288**). L'organomagnésien ainsi formé réagit sur la 4,4-diméthyl-2-butanone (**289**) lors d'une réaction d'addition nucléophile pour former l'alcool tertiaire **290** avec 97 % de rendement. Cet alcool tertiaire **290** réagit ensuite avec l'acide sulfurique concentré au reflux de l'acide acétique. Après coupure de l'acétale, l'aldéhyde intermédiairement obtenu subit une substitution électrophile aromatique régiosélective conduisant à la formation d'un second cycle aromatique après réaromatisation. Nous avons ainsi obtenu le naphthalène (**291**) avec 79 % de rendement sur ces deux étapes. La synthèse du dérivé dibromé **292** est ensuite réalisée par réaction de bromation radicalaire. Plusieurs conditions ont été testées pour réaliser cette synthèse. Un essai a été effectué en faisant réagir le composé **291** avec la NBS (2.2 équiv) sous irradiation UV en présence d'une lampe UV au reflux de l'acétone (18 h). Cependant, dans ces conditions, un mélange complexe de produits est obtenu. Finalement, l'utilisation d'une quantité catalytique de AIBN (10 % mol), utilisé comme amorceur radicalaire (CCl₄, reflux) permet de réaliser cette dibromation en présence de NBS. Dans ces conditions, le 2,7-bis(bromométhyl)naphthalène **292** est isolé avec un rendement global de 65 % sur les trois étapes. Celui-ci est ensuite transformé en sel de phosphonium **282** par traitement avec trois équivalents de triphénylphosphine, de manière

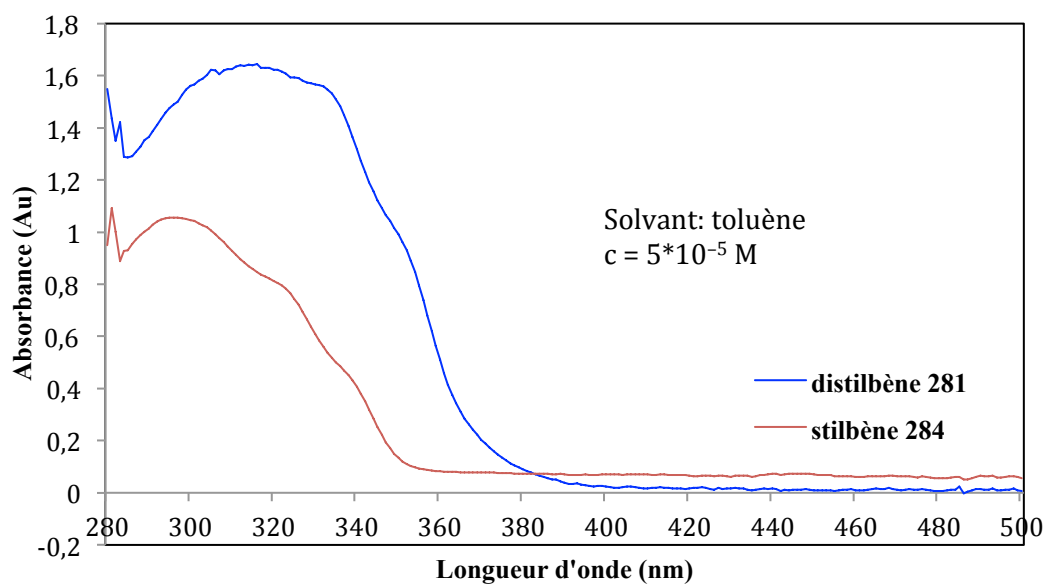
¹²³ a) C. Wachsmann, E. Weber, M. Czugler, W. Seichter, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 2863. b) A. M. Butterfield, B. Gilomen, J. S. Siegel, *Organic Process Research & Development* **2012**, 16, 664.

quantitative. La dernière étape de la synthèse du distilbène **281** est une réaction d'oléfination de Wittig. Après double déprotonation par le *n*-butyllithium, le bis-ylure semi-stabilisé généré est additionné sur le *p*-anisaldéhyde (**283**). Malgré un temps de réaction étendu, le rendement de cette transformation est faible, probablement en raison de l'encombrement stérique. Notons que l'aldéhyde résiduel ne peut pas être séparé du produit par chromatographie sur gel de silice, et qu'une étape supplémentaire de réduction par NaBH₄ est nécessaire pour pouvoir l'éliminer. Ainsi le distilbène **281** est isolé avec un rendement de 42 %, sous la forme d'un mélange de stéréoisomères dans un rapport (*Z,Z*)/(*Z,E*) = 70/30, déterminé par analyse du spectre RMN proton du brut réactionnel. Nous avons été capable d'isoler l'isomère (*Z,Z*) par recristallisation dans le méthanol. Des protocoles alternatifs, en chauffant ou en changeant de base ont été testés mais des résultats similaires ont été obtenus.

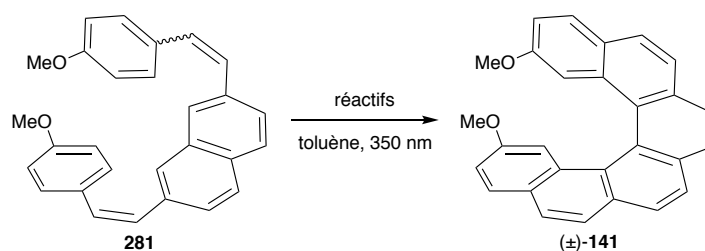
Schéma 75 : Synthèse du distilbène **281**

3. Photocyclisation de stilbène

Avant de réaliser la réaction d'électrocyclisation des stilbènes **281** et **284**, nous avons enregistré leurs spectres d'absorption UV dans le toluène à $5 \cdot 10^{-5}$ M (Figure 15). La longueur d'onde maximale d'absorption a été déterminée (pour **281**, $\lambda_{\max} = 316$ nm et pour **284** $\lambda_{\max} = 296$ nm) puis les coefficients d'extinctions molaires ont été calculés grâce à la loi de Beer-Lambert ($A = \epsilon l C$). Ainsi, pour **281**, $\lambda_{\max} = 316$ nm, $\epsilon = 6580$ L/mol/cm et pour **284**, $\lambda_{\max} = 296$ nm, $\epsilon = 4220$ L/mol/cm.

Figure 15 : Spectre UV des stilbènes **281** et **284**

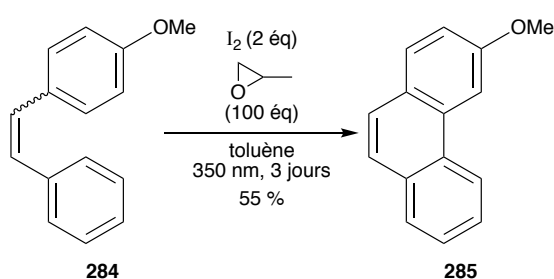
Suite aux résultats de l'analyse UV, nous avons irradié le distilbène **281** à 350 nm. Plusieurs essais de réaction de photocyclisation oxydante ont été réalisés dans un photoréacteur, en utilisant le toluène comme solvant (10^{-3} M). Un premier essai est effectué sur le mélange de stéréoisomères (*Z,Z*)/(*Z,E*)-**281** en présence de 0.15 équivalent de diode pendant 4 heures à température ambiante (Tableau 7, entrée 1). Dans ces conditions, le 2,15-diméthoxy[6]hélicène racémique (\pm)-**141** est isolé avec un faible rendement de 9 % et avec majoritairement la formation de sous-produits non identifiants. Afin de favoriser la formation du produit désiré, nous avons réalisé la réaction avec l'isomère (*Z,Z*) en présence de 2 équivalents de diode et d'un excès d'oxyde de propylène (toluène, 4 h, t.a) (entrée 2). Dans ces conditions, le produit désiré est obtenu avec un rendement de 21 % et toujours avec majoritairement la formation de sous-produits qui sont probablement des intermédiaires de réaction et des polymères. Augmenter le temps de réaction (de 4 h à 24 h, t.a, entrée 3, et à 72 h, entrée 4) a permis d'obtenir le 2,15-diméthoxy[6]hélicène (\pm)-**141** avec des meilleurs rendements de 30 et 47 %, respectivement.



Entrées	281	Réactifs	Temps	Rendement (%)
1	(Z,E)/(Z,Z) = 30/70	I ₂ (0,15 éq)	4 h	9
2	(Z,Z)	I ₂ (2 éq) oxyde de propylène (excès)	4 h	21
3	(Z,E)/(Z,Z) = 30/70	I ₂ (2 éq) oxyde de propylène (excès)	24 h	30
4	(Z,E)/(Z,Z) = 30/70	I ₂ (2 éq) oxyde de propylène (excès)	72 h	47

Tableau 7 : Synthèse du 2,15-diméthoxy[6]hélicène (±)-141

Notons que dans les mêmes conditions, le stilbène **284** (Z/E = 69/31) conduit au méthoxyanthracène **285** avec un rendement similaire de 55 % (Schéma 76).


 Schéma 76 : Synthèse de l'anthracène **285** par électrocyclisation

La photocyclisation oxydante du distilbène **281** nous a permis d'obtenir le 2,15-diméthoxy[6]hélicène (±)-**141** désiré en un nombre succinct d'étapes et un rendement global de 13 % (6 étapes). Il est à noter que l'étape-clé de photocyclisation conduit à des rendements modestes malgré un temps de réaction étendu (47 % après 72 heures de réaction). De plus, cette réaction présente de nombreux désavantages, et notamment l'utilisation de verrerie en quartz, d'équipements de protection et la haute dilution requise pour la réaction (10^{-3} M) qui limite son application à la formation de petites quantités d'hélicène. Enfin, cette réaction n'est pas reproductible. En effet des tentatives avec une même quantité du distilbène **281** n'ont pas donné des rendements similaires. Par conséquent, nous nous sommes intéressés

à une alternative photochimique utilisant la lumière visible comme source lumineuse. Pour tester la faisabilité de cette réaction, nous nous sommes tout d'abord intéressés à l'électrocyclisation du stilbène modèle **284**.

4. Catalyse photorédox

Ces dernières années, les chimistes se sont tournés vers l'utilisation d'une source d'énergie « verte », la lumière visible pour effectuer des réactions de chimie radicalaire.¹²⁴ De façon générale, cette approche s'appuie sur des transferts monoélectroniques qui permettent de générer des radicaux très réactifs à partir des substrats organiques. Plusieurs types de photocatalyseurs peuvent être utilisés : organiques et organométalliques tels que des complexes de ruthénium, d'iridium et de cuivre (Figure 16).

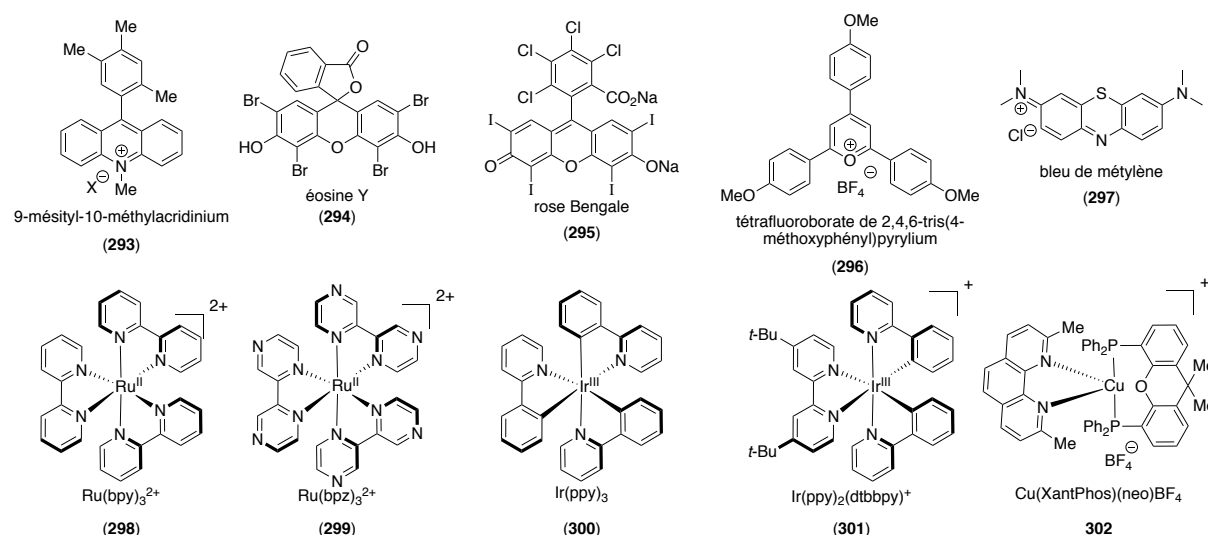


Figure 16 : Quelques photocatalyseurs utilisés pour la catalyse photorédox

La plupart des catalyses photorédox suivent un des deux mécanismes décrits dans la figure 17. Premièrement, le photocatalyseur absorbe la lumière visible pour atteindre son état excité $[\text{Cat}]^*$. En fonction des conditions réactionnelles, deux scénarios sont possibles : Une désactivation réductrice ou une désactivation oxydante. Dans le premier cas, le catalyseur excité peut réagir comme un oxydant et être réduit à $[\text{cat}]^{\bullet-}$ en acceptant un électron du désactivant réductrice **D**. L'espèce $[\text{cat}]^{\bullet-}$ formée, peut donner un électron à un accepteur **A**

¹²⁴ a) M. D. Kärkäs, J. A. Porco, C. R. J. Stephenson, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9683; b) M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J Org Chem* **2016**, *81*, 6898; c) V. Srivastava, P. P. Singh, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 31377; d) N. Hoffmann, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052.

ou au substrat pour revenir à son état stable. Dans le deuxième cas, le catalyseur excité $[\text{Cat}]^*$ peut réagir comme un réducteur et être oxydé à $[\text{cat}]^{\bullet+}$ en donnant un électron au désactivant oxydant **A**. L'intermédiaire oxydé $[\text{cat}]^{\bullet+}$ peut ensuite prendre un électron à **D** ou au substrat afin de revenir à son état stable.^{124a}

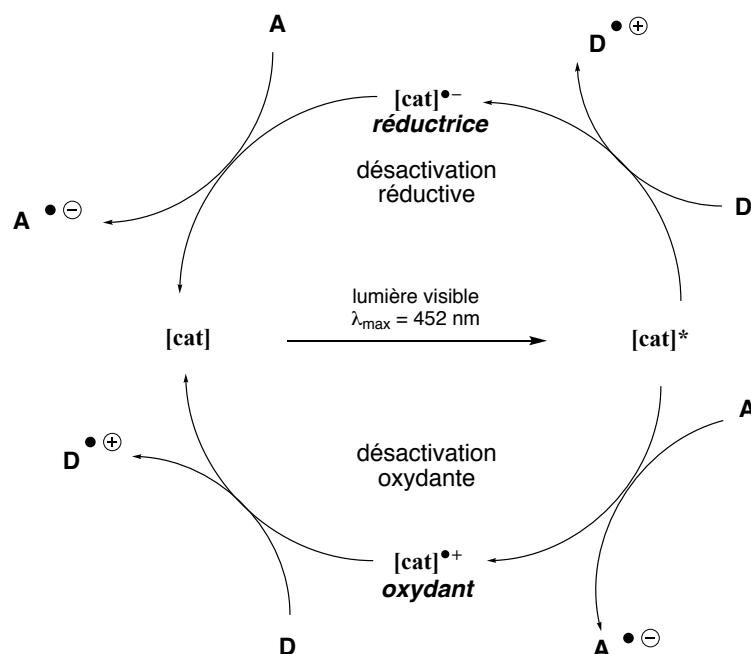
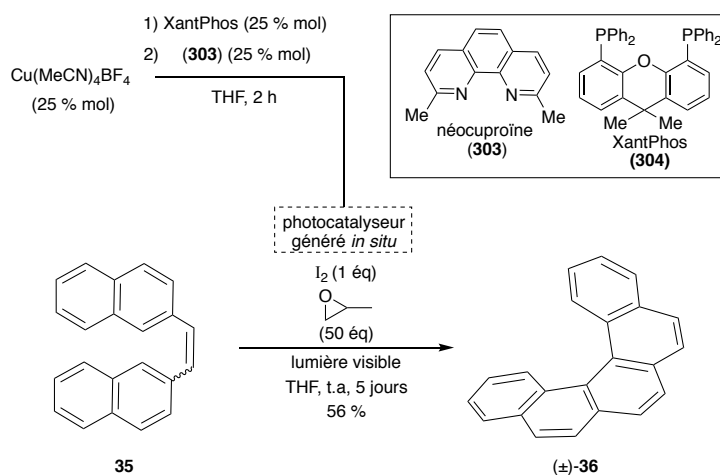


Figure 17 : Mécanisme général de la photocatalyse

En 2012, Collins *et al* ont rapporté le premier exemple de synthèse du [5]hélicène *via* une réaction de photocatalyse.^{28a} Le photocatalyseur est généré *in situ* après la réaction entre le tétrafluoroborate tétrakis(acétonitrile) de cuivre(I), le XantPhos et la néocuproïne (**303**) dans le THF. Le catalyseur **302** ainsi formé est ensuite engagé dans la cyclisation du stilbène **35** en présence d'un équivalent de diiode et un excès d'oxyde de propylène (50 équivalent) sous irradiation d'une lampe 30 W dans le THF pendant cinq jours pour donner le produit désiré (\pm)-**36** avec 56 % de rendement (Schéma 77).

Schéma 77 : Synthèse du [5]hélicène (±)-**36** par photocatalyse

S'inspirant de ce travail, nous avons voulu tester la réaction de photocatalyse du stilbène modelé **284** ((*E*)/(*Z*) = 31/69). Nous avons préparé le photocatalyseur **302** *in situ* en utilisant les conditions réactionnelles décrites (Schéma 78). Dans ces conditions, nous avons obtenu une conversion totale du produit de départ. Le produit désiré n'est pas formé, mais un mélange complexe et inséparable de produits est obtenu.

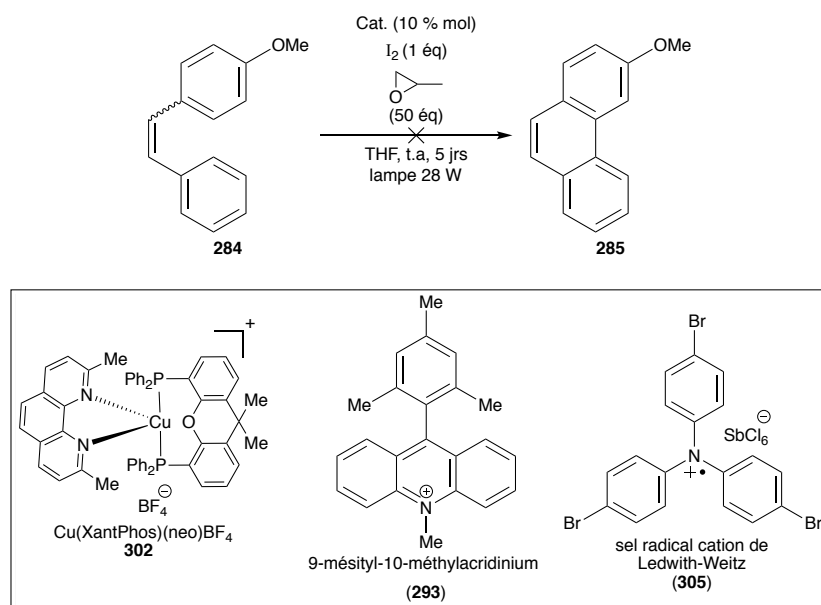
Dans le laboratoire, nous possédons deux photocatalyseurs : le 9-mésityl-10-méthylacridinium (**293**)¹²⁵ et le sel radical cation de Ledwith-Weitz (**305**)¹²⁶ qui ont déjà été utilisés pour réaliser des réactions de cycloaddition d'alcènes avec des alcools allyliques et de cycloaddition de Diels-Alder.

Nous avons testé ces deux photocatalyseurs dans les conditions décrites par Collins *et al.* La réaction réalisée en présence du 9-mésityl-10-méthylacridinium (**293**) conduit à la consommation totale de l'isomère (*Z*)-**284**, mais pas au produit attendu et un mélange complexe de produits est obtenu. Notons que dans ces conditions, l'autre isomère (*E*)-**284** ne réagit pas et peut être récupéré (30 %).

L'utilisation du sel radical cation (**305**) conduit à la consommation totale des deux isomères (*Z*) et (*E*) du stilbène **284**. Le produit désiré n'est toutefois pas observé dans la RMN ¹H du brut réactionnel, et seul un mélange complexe est obtenu.

¹²⁵ D. S. Hamilton, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18577; b) J.-M. M. Grandjean, D. A. Nicewicz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3967; c) T. M. Nguyen, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9588.

¹²⁶ a) D. J. Bellville, D. W. Wirth, N. L. Bauld, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 718; b) S. L. Drew, A. L. Lawrence, M. S. Sherburn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4221.

Schéma 78 : Réaction de photocatalyse du stilbène **284**.

D'autres essais ont été réalisés en variant la dilution mais les mêmes résultats ont été obtenus.

L'irradiation des stilbènes dans un photoréacteur a conduit à la formation des produits cycliques désirés mais avec des rendements modestes. Le problème majeur rencontré par cette voie est la nécessité d'avoir une dilution importante. Afin de surmonter ces limites, il serait intéressant de réaliser la photocyclisation en flux continu. La photorédox est une technique qui permet de réaliser un transfert d'électron *via* un photocatalyseur et connue pour réaliser des réactions de photocycloaddition. Malheureusement, l'utilisation de photocatalyseurs n'a pas permis d'avoir le composé cyclique désiré. Par conséquent, nous nous sommes tournés vers une autre voie de synthèse afin d'augmenter la quantité d'hélicène synthétisé, une synthèse par voie métallo-catalysée.

I.2 Synthèse par voie métallo-catalysée

Une alternative à la photocyclisation consisterait en la cycloaddition [2+2+2] des triynes correspondants. Cette voie de synthèse est d'autant plus intéressante qu'elle permet d'envisager une synthèse énantiosélective grâce à l'utilisation de complexes chiraux (Figure 18).

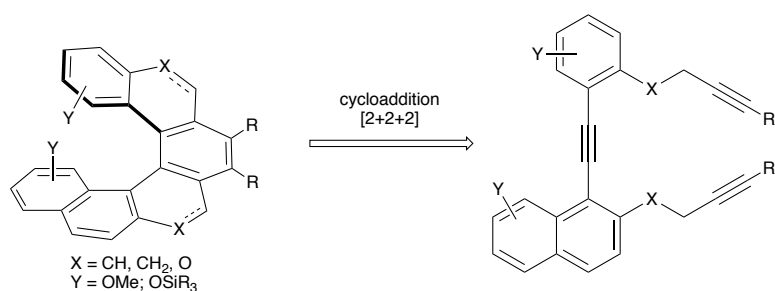


Figure 18 : Voie de synthèse par [2+2+2]

1. Analyse rétrosynthétique des carbo[6]hélicènes

La synthèse du carboHélicol **306** s'effectuerait en s'appuyant sur plusieurs travaux décrits par Stary et Stara (Figure 19).^{75e}

Le carbo[6]hélicène **306** pourrait provenir du triène **139** par réaction de cycloaddition [2+2+2] métallocatalysée. Le triène **139** proviendrait d'un couplage de Sonogashira entre l'iodure aromatique **309**, synthétisé à partir de la 5-méthoxy-2-méthylaniline (**312**) et l'alcyne vrai **311**, issu de la 7-méthoxy-1-tétralone (**314**) (Figure 19). D'une manière similaire, le [6]hélicène **307** comportant une seule accroche hydroxy en position 2, serait synthétisé par cycloaddition [2+2+2] du triène **308**, lequel proviendrait du couplage entre l'alcyne vrai **311** et l'iodure aromatique **310**, synthétisé à partir du iodotoluène (**313**).

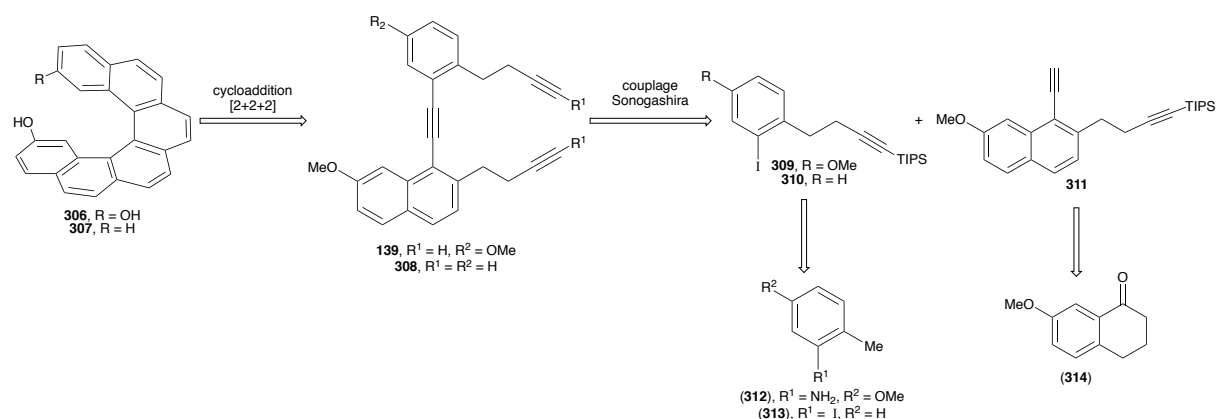


Figure 19 : Analyse rétrosynthétique

2. Synthèse des triynes précurseurs

a. Préparation des fragments iodés

L'aniline (**315**) est transformée en sel de diazonium dans des conditions classiques, puis l'ajout d'iodure de potassium lors de cette réaction de type Sandmeyer permet d'obtenir l'iodure aromatique **316** (Schéma 79). Notons que pour éviter la formation du 5-méthoxy-2-méthylphénol **317**, il est important d'attendre que le dégagement gazeux de diazote soit complètement fini avant de chauffer le mélange réactionnel. Le produit **316** est ainsi obtenu avec 75 % de rendement. Celui-ci subit une réaction de bromation radicalaire par le *N*-bromosuccinimide (NBS) en présence d'AIBN comme amorceur radicalaire et de carbonate de potassium comme base, qui conduit à la formation du bromure de benzyle **318** avec 95 % de rendement. Ce dérivé bromé étant instable, il a été immédiatement engagé dans une réaction de substitution nucléophile avec l'alcynure de lithium **319** pour former le composé **309** avec 75 % de rendement.

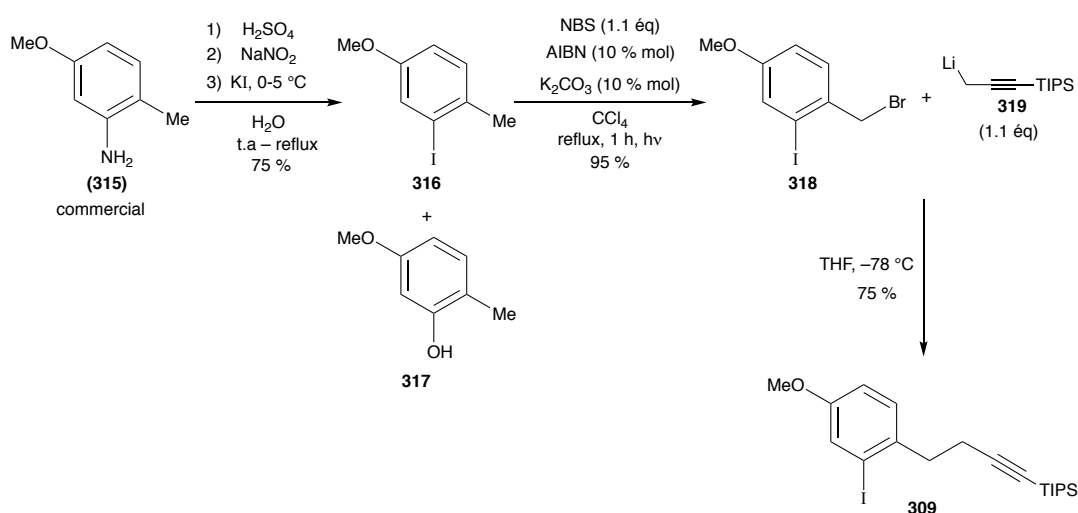
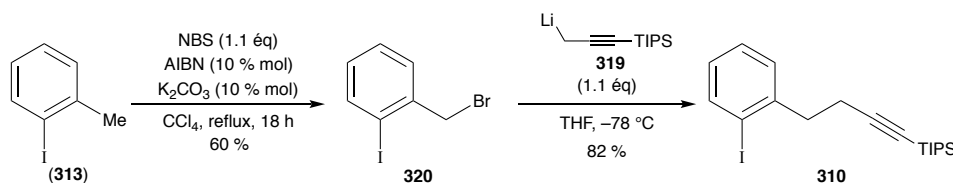


Schéma 79 : Synthèse de l'iodure aromatique **309**

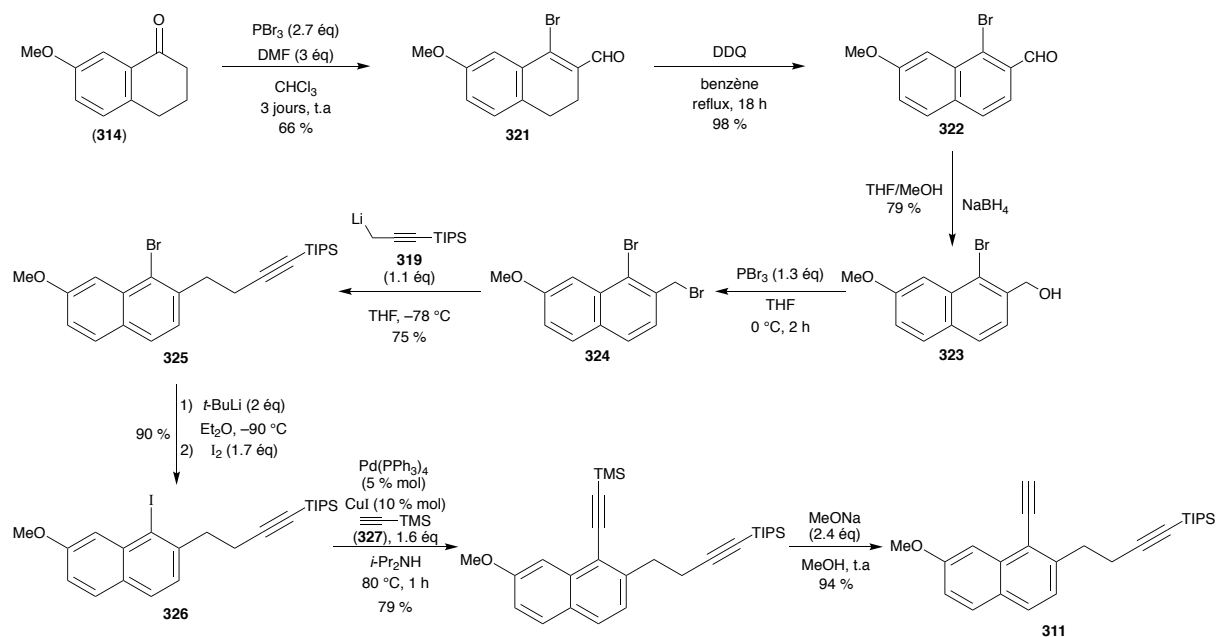
Nous avons réalisé la synthèse du dérivé iodé **310** ne comportant pas l'accroche méthoxy, à partir de l'iodotoluène commercial (**313**), par bromation radicalaire suivie d'une étape d'alkylation par l'alcynure de lithium **319** (Schéma 80). Le produit est obtenu avec un rendement global de 49 % sur ces deux étapes.

Schéma 80 : Synthèse du composé iodé **310**

b. Préparation de l'alcyne **311**

La 7-méthoxy-1-tétralone (**314**) est traitée avec le réactif de Vilsmeier généré *in situ*, pour donner l'aldéhyde **321** avec 66 % de rendement (Schéma 81).¹²⁷ Celui-ci est ensuite oxydé en présence de DDQ pour former le composé aromatique **322** avec des rendements allant de 81 % à 98 % selon la quantité de substrat engagée (1.7 mmol à 37 mmol). L'aldéhyde **322** est réduit en alcool **323** par NaBH₄ dans un mélange THF/méthanol (79 %) puis transformé en bromure de benzyle **324** en présence du tribromure de phosphore dans le THF. Ce dernier étant instable, il a été directement engagé dans la réaction d'alkylation avec 1.1 équivalent d'alcynure de lithium pour produire le composé **325** avec 75 % de rendement. Une réaction d'échange d'halogène brome/iode est alors nécessaire pour le succès du couplage de Sonogashira. Celle-ci est réalisée par échange halogène/métal au *t*-butyllithium (2 équivalent) puis piégeage de l'anion ainsi formé par le diiode (THF, -90 °C). L'iodure aromatique **326** est isolé avec 90 % de rendement. Celui-ci est engagé dans un couplage de Sonogashira avec le triméthylsilylacétylène (**327**), en présence de [Pd(PPh₃)₄] et d'iodure de cuivre dans la diisopropylamine à 80 °C (79 %). Après coupure sélective du groupement triméthylsilyle par traitement avec le méthalonate de sodium, l'alcyne vrai **311** est isolé avec 94 % de rendement.

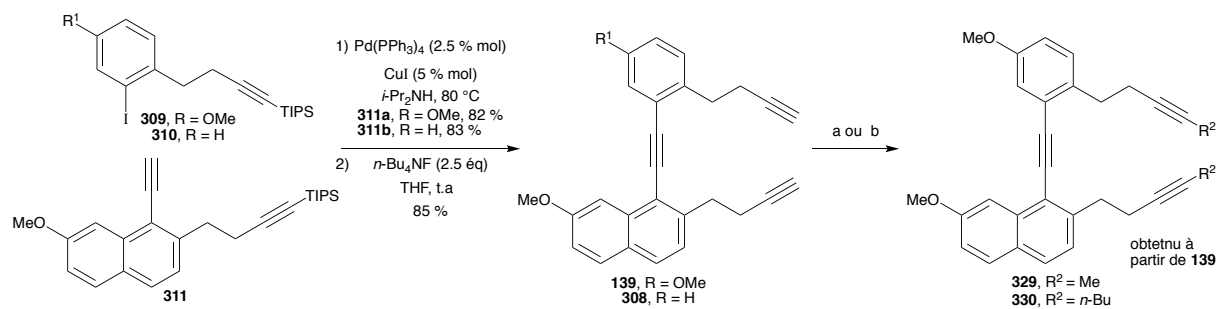
¹²⁷ a) S. Paul, S. Samanta, J. K. Ray, *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 5604 ; b) R. M. Coates, P. D. Senter, W. R. Baker, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3597.


 Schéma 81 : Synthèse de l'alcyne **311**

c. Préparation des triynes

Une réaction de couplage de Sonogashira entre les composés iodés (**309** et **310**) et l'alcyne **311** a été effectuée dans les mêmes conditions que précédemment. Les produits de couplage **311a** et **311b** sont obtenus avec 82 % et 83 % de rendement, respectivement. La réaction de déprotection des alcynes avec le fluorure de tétrabutylammonium conduit aux triynes vrais **139** et **308** avec un rendement de 85 % (Schéma 82).

Afin de faire varier la solubilité des hélicènes, une étape d'alkylation a été réalisée sur le triyne **139**. Le dianion est généré par addition de *n*-BuLi (2.1 équivalent), et après piégeage par l'iodométhane (3 équivalent), l'alcyne bis-méthylé **329** est obtenu avec 80 % de rendement. Cette alkylation a aussi été réalisée avec l'iodobutane en présence d'hexaméthylphosphoramide (HPMA) pour augmenter la réactivité des espèces lithiées, et le produit bis-alkylé **330** est alors obtenu avec un rendement de 63 %.



(a) 1) *n*-BuLi (2.1 éq), THF, -78 °C, 2) MeI, THF, -78 °C à t.a, 80 %

(b) 1) *n*-BuLi (2.05 éq), THF/HMPA (3/1), -78 °C à t.a, 2) Iodobutane (3 éq), THF, -78 °C à t.a, 63 %

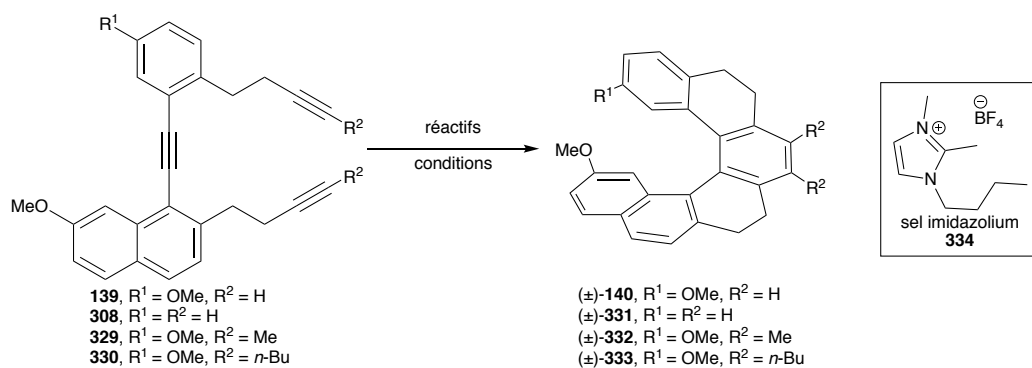
Schéma 82 : Synthèse des précurseurs de la cycloaddition [2+2+2]

Ayant en main les quatre triynes **139**, **308**, **329** et **330**, des réactions de cycloadditions [2+2+2] métallocatalysées ont été effectuées pour la préparation des tétrahydro[6]hélicènes.

3. Réaction de cycloaddition [2+2+2] des triynes

a. Cycloaddition catalysée au de cobalt

L'étape clé de la synthèse des hélicènes est la réaction de cycloaddition [2+2+2] des triynes. Tout d'abord cette cycloaddition a été réalisée dans les conditions classiques décrites dans la littérature.^{75e} Les triynes **139**, **308**, **329** et **330** sont mis en présence de 20 % mol de CpCo(CO)₂ et 40 % mol de triphénylphosphine comme ligand sous irradiation d'une lampe halogène (décane, 140 °C). Les tétrahydro[6]hélicènes d'intérêt (±)-**140**, (±)-**331** – (±)-**333** sont obtenus avec des rendements compris entre 75 % et 87 % (Tableau 8, entrée 1 à 4). Nous avons ensuite testé les conditions décrites par Sary, Stara et al.⁷⁹ Ainsi, lorsque le triyne **308** est traité par une quantité catalytique de CpCo(CO)dmfu (15 % mol) sous irradiation micro-onde à (170 °C, THF, 15 min) en présence d'un sel imidazolium **334** pour augmenter la polarité du milieu, le tétrahydrohélicène (±)-**331** est isolé avec un rendement légèrement plus faible de 60 % (Tableau 8, entrée 5).



Entrées	Triynes	Réactifs	Conditions	Rdt (%)	
1	308	CpCo(CO) ₂ /PPh ₃ (20 % mol / 40 % mol)	décane, 140 °C lampe halogène, 1 h 30	87	
2	139			75	
3	329			77	
4	330			80	
5	308	CpCo(CO)dmfu (15 % mol) / 334	THF, MW, 170 °C, 15 min	60	
6	139	HCo(PMe ₃) ₄ (5 % mol)	THF, t.a, 18 h	0	
7	139		toluène, t.a, 18 h	0	
8	139		THF, 60 °C, 18 h	0	
9	139		toluène, 40°C, 6 h	traces	
10	139		toluène, 80°C, 18 h	67	
11	139		toluène, MW, 180 °C, 1 h	65	
12	139		MeCo(PMe ₃) ₄ (5 % mol)	toluène, 80 °C ,18 h	0
13	139			toluène, MW, 180 °C, 1h	60
14	139		Co(PMe ₃) ₄ (5 % mol)	toluène, 80 °C, 18 h	0
15	139			toluène, MW, 180 °C, 1 h	60
16	139		ClCo(PMe ₃) ₃ (5 % mol)	toluène, 80 °C, 18 h	traces
17	139	ClCo(PPh ₃) ₃ (5 % mol)	toluène, 80 °C, 18 h	0	
18	139	ClCo(PMe ₃) ₃ / NaOMe (1/1.2)	toluène, 80 °C, 18 h	0	
19	139	ClCo(PPh ₃) ₃ / NaOMe (1/1.2)	toluène, 80 °C, 18 h	0	

Tableau 8 : Réaction de cycloaddition des triynes

En 2013, notre équipe a publié l'utilisation d'un nouveau complexe de cobalt(I), l'hydridotétrakis(triméthylphosphine) cobalt(I), dans la cycloaddition [2+2+2] d'enediynes (Schéma 83).¹²⁸ Les produits tricycles **336a-d** ont été obtenus avec de bon rendement (68-86 %). Cette réaction a l'avantage de se faire dans le toluène ou le THF dans des conditions douces. De plus, la charge catalytique utilisée pour réaliser la cycloaddition est faible (5 % mol). Cependant, les substrats utilisés sont fonctionnalisés par des éthers ou esters, qui ont probablement favorisé la réaction de cycloaddition.

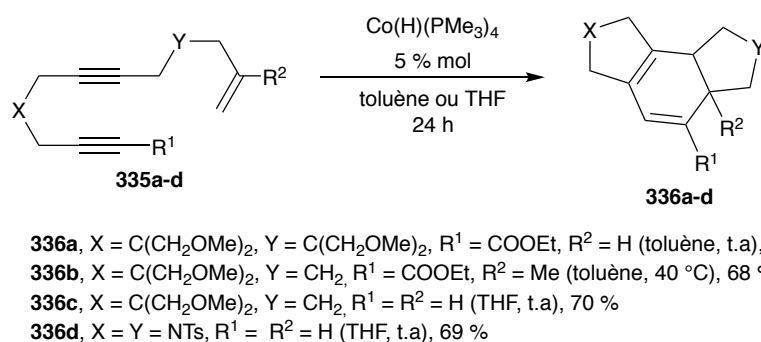


Schéma 83 : Cycloaddition [2+2+2] d'enediynes catalysée par Co(H)(PMe₃)₄

Nous avons voulu étudier l'utilisation du complexe HCo(PMe₃)₄ en présence de ligands chiraux dans la réaction de cycloaddition [2+2+2] asymétrique des triynes. Pour étudier la réactivité du complexe HCo(PMe₃)₄, nous nous sommes concentrés sur la cycloaddition [2+2+2] du triyne **139** (Tableau 8).

Tout d'abord, des essais ont été réalisés avec 5 % mol de HCo(PMe₃)₄ dans le THF et le toluène à t.a pendant 18 h. Dans ces conditions, aucune conversion n'est observée (entrée 6 et 7). Nous avons alors fait varier le solvant et la température. Dans le toluène, si seules des traces d'hélicène sont formées lorsque la réaction est menée à 40 °C (6 h) (entrée 9), augmenter la température à 80 °C (18 h) permet d'isoler le tétrahydrohélicène d'intérêt (±)-**140** avec 67 % de rendement (entrée 10). La réaction a été également testée sous irradiation micro-onde à 180 °C dans le toluène pendant 1 h. Dans ces conditions, le produit est isolé avec un rendement similaire de 65 % (entrée 11).

Un autre complexe de cobalt (I), MeCo(PMe₃)₄, plus riche en électron, a été testé dans le toluène à 80 °C (18 h). Dans ces conditions, aucune conversion n'est observée (entrée 12).

¹²⁸ S. Ventre, C. Simon, F. Rekhroukh, M. Malacria, M. Amatore, C. Aubert, M. Petit, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5830.

En revanche, lorsque la réaction est réalisée sous irradiation micro-onde (180 °C), le produit de cycloaddition est isolé avec un rendement de 60 % (entrée 13). Ces mêmes résultats ont été obtenus lors de l'utilisation de 5 % mol d'un complexe de cobalt(0) $\text{Co}(\text{PMe}_3)_4$ (entrée 14 et 15).

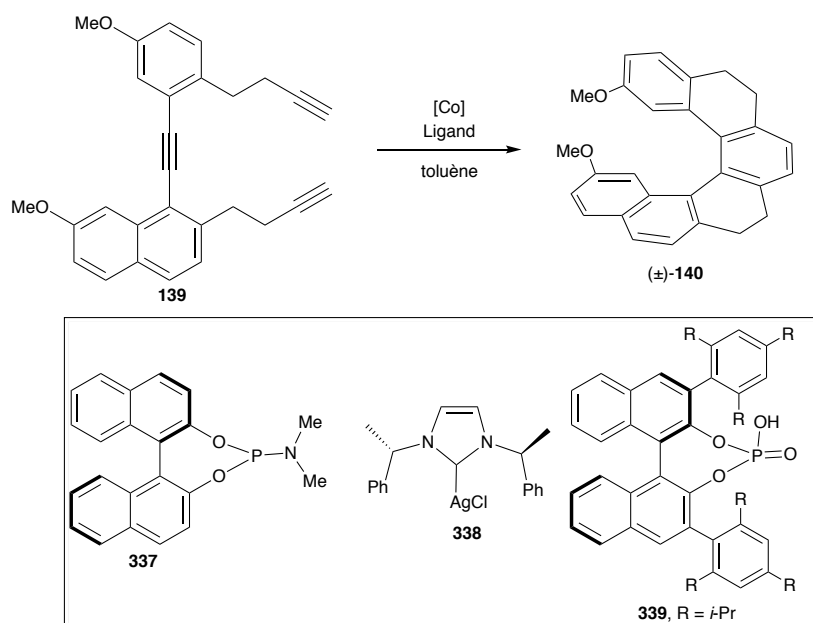
Des complexes de cobalt(I) ($\text{ClCo}(\text{PMe}_3)_3$ et $\text{ClCo}(\text{PPh}_3)_3$),¹²⁹ moins riches en électron, ont été testés (5 % mol, toluène, 80 °C, 18 h), cependant seul des traces du produit sont formés lors de l'utilisation de $\text{ClCo}(\text{PMe}_3)_3$ et aucune conversion n'est observée avec $\text{ClCo}(\text{PPh}_3)_3$ (entrées 16 et 17). Ces complexes de cobalt(I) chloré ont été également testés dans la cycloaddition du triyne **139** en présence du méthanolate de sodium (entrées 18 et 19).¹³⁰ Cependant, les complexes générés *in situ* via la substitution du chlore par le méthalonate, n'ont pas permis d'avoir une conversion du triyne de départ.

Parmi les nouveaux catalyseurs de cobalt utilisés dans la cycloaddition du triyne **139**, le complexe $\text{HCo}(\text{PMe}_3)_4$ a donné les meilleurs résultats. Nous avons voulu donc l'essayer dans la réaction de cycloaddition [2+2+2] du triynes **139** en présence de ligands chiraux.

Cette réaction a été réalisée avec 5 % mol de $\text{HCo}(\text{PMe}_3)_4$ en présence de 5 mol % de (*R*)-BINAP comme ligand chiral bidente, dans le toluène sous irradiation micro-onde (180 °C, 1 h) (Tableau 9, entrée 1). Le produit attendu a été obtenu avec un rendement de 65 % mais avec un excès énantiomérique nul. L'absence de sélectivité pouvant être liée à la température très élevée à laquelle cette réaction est effectuée, nous avons réalisé un second essai dans le toluène à 80 °C (18 h, entrée 2). Dans ces conditions, le produit est obtenu avec un rendement plus modeste de 36 % et à nouveau sans excès énantiomérique. D'autres ligands tels que le (*R*)-Segphos, le phosphoramidite **337** dérivé du (*R*)-BINOL ou encore le carbène *N*-hétérocyclique (NHC) **338** ont été également testés mais sans plus de succès (entrées 3 à 6). L'utilisation d'autres systèmes tels que $\text{ClCo}(\text{PPh}_3)_3/(\text{NHC})$ **338** (1/1.2) et $\text{ClCo}(\text{PPh}_3)_3/$ **339** (1/1.2) n'ont donné aucune conversion du triyne de départ (Tableau 9, entrée 7 et 8).¹³⁰

¹²⁹ H.-Y. Rhyoo, B. Y. Lee, H. K. Bae Yu, Y. K. Chung, *Journal of Molecular Catalysis* **1994**, *92*, 41.

¹³⁰ P. Jungk, F. Fischer, I. Thiel, M. Hapke, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9781.



Entrée	[Co] (% mol) / Ligand (% mol)	Conditions	Rendement (%)	ee (%)
1	HCo(PMe ₃) ₄ (5) / (<i>R</i>)-BINAP (5)	MW, 180 °C, 1 h	65	0
2		80 °C, 18 h	36	0
3	HCo(PMe ₃) ₄ (5) / (<i>R</i>)-Segphos (5)	MW, 180 °C, 1 h	30	0
4		80 °C, 18 h	0	-
5	HCo(PMe ₃) ₄ (5) / Phosphoramidite 337 (10)	80 °C, 18 h	0	-
6	HCo(PMe ₃) ₄ (5) / NHC 338 (6)	80 °C, 18 h	0	-
7	ClCo(PPh ₃) ₃ (5) / NHC 338 (6)	80 °C, 18 h	0	-
8	ClCo(PPh ₃) ₃ (5) / acide 339 (6)	80 °C, 18 h	0	-

 Tableau 9 : Réaction de cycloaddition énantiosélective du triène **139**, catalysée au cobalt (I)

b. Cycloaddition catalysée au complexe de rhodium cationique

Suite aux résultats insatisfaisants de la cycloaddition [2+2+2] asymétrique catalysée au cobalt, nous nous sommes intéressés aux conditions développées par Tanaka et al.⁸⁹ Dans

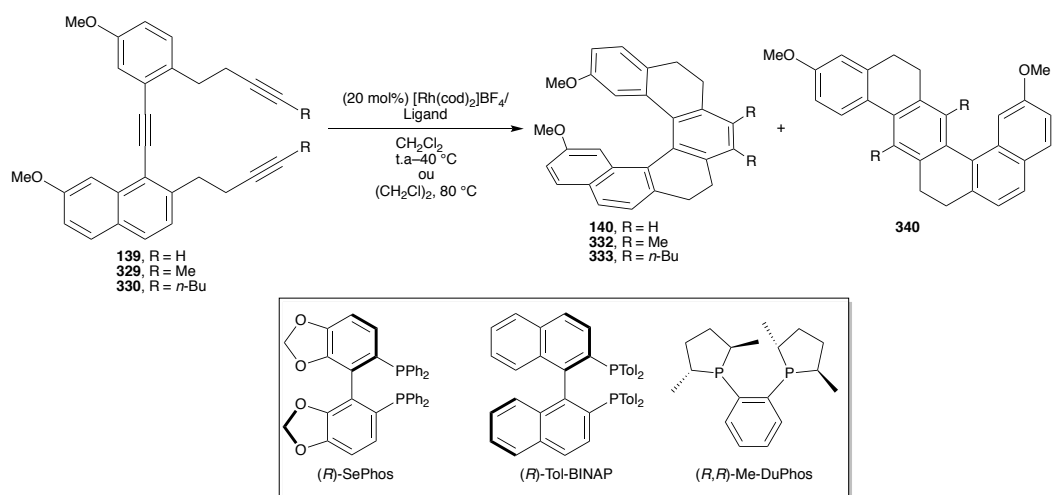
l'entrée 1 du Tableau 10, la cycloaddition du triyne **139** est effectuée dans les conditions optimisées par Tanaka et *al.*, avec 20 % mol de $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ en présence de 20 % mol de (*R*)-Segphos (CH_2Cl_2 , t.a, 24 h). Après purification, un mélange 1/1 d'hélicène **140** et de sous-produit linéaire **340** est isolé avec un rendement de 20 %, avec la formation majoritaire d'autres sous-produits qui sont probablement des polymères. Le composé linéaire **340**, observé par Tanaka dans le cas des alcynes vrais portants des liens oxygénés, serait issu de la cycloaddition [2+1+2+1] formelle.⁸⁹ Soulignons que ces deux produits sont inséparables par purification sur gel de silice. Dans ces conditions, le tétrahydrohélicène **140** d'intérêt est obtenu avec 55 % d'excès énantiomérique.

Lorsque des ligands de type BINAP sont utilisés (entrées 2 et 3), un mélange hélicène/sous-produit linéaire est également obtenu avec des rendements de 25 % ((*R*)-Tol-BINAP) et 40 % ((*S*)-DM-BINAP) mais cette fois-ci sans excès énantiomérique. L'utilisation du (*R,R*)-Me-Duphos (entrée 4) ne conduit à aucune conversion. Nous avons aussi testé le système $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{AgTRIP}/\text{dppb}$ (dichloroéthane, reflux) où AgTRIP est une source de contre-ion chiral.¹³¹ Cependant, aucune conversion n'a été observée.

Afin d'éviter la formation supposée d'espèces polymériques, nous avons réalisé la réaction avec le (*R*)-Segphos, en additionnant lentement le triyne **139** (addition au pousse-seringue sur 5 heures) mais sans amélioration (24 % rendement, 55 % ee). Nous avons donc décidé de tester des triynes fonctionnalisés. Lorsque les alcynes sont substitués par des méthyles (dichlorométhane, reflux, 24 h), en présence de (*R*)-Segphos, le tétrahydrohélicène **140** est obtenu avec 12 % de rendement et 28 % d'excès énantiomérique (entrée 5). Il est intéressant de noter que pour ce triyne substitué, le sous-produit linéaire n'est plus formé. En revanche, les polymères sont à nouveau formés comme produits majoritaires.

L'introduction de groupements *n*-butyles, plus encombrants, conduit à une forte diminution de la réactivité et un mélange inséparable 9/1 triyne/tétrahydrohélicène **139/140** est obtenu après 24 h au reflux du dichloroéthane. L'excès énantiomérique du tétrahydrohélicène formé n'a pas pu être déterminé car le mélange est inséparable par HPLC.

¹³¹ M. Augé, M. Barbazanges, A. T. Tran, A. Simonneau, P. Elley, H. Amouri, C. Aubert, L. Fensterbank, V. Gandon, M. Malacria, *et al.*, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7833.



	Triynes	Ligands	Rendement (%)	Ratio RMN 140/340	ee (%)
1	139	(<i>R</i>)-Segphos	20	1/1	55
2	139	(<i>R</i>)-Tol-BINAP	25	9/1	0
3	139	(<i>S</i>)-DM-BINAP	40	1.3/1	0
4	139	(<i>R,R</i>)-Me-duphos	0	-	-
5	329	(<i>R</i>)-Segphos	12	1/0	28
6	330	(<i>R</i>)-Segphos	10 ^a	1/0	-

(a) ratio RMN du produit de départ et le tétrahydrohélicène

Tableau 10 : Réaction de cycloaddition énantiosélective des triynes catalysée au rhodium

La cycloaddition [2+2+2] des triynes catalysée par $\text{CpCo}(\text{CO})_2/\text{PPh}_3$ ou $\text{CpCo}(\text{CO})\text{dmfu}$ a permis d'obtenir les tétrahydrohélicènes racémiques avec de bons rendements (60 – 87 %). Les cycloadditions réalisées à l'irradiation microonde avec les complexes de cobalt(I) riches en électron développés au sein du laboratoire ($\text{HCo}(\text{PMe}_3)_4$, $\text{MeCo}(\text{PMe}_3)_4$), ont également donné le tétrahydrohélicène racémique désiré avec de bons rendements (60 – 67 %). En présence de ligands chiraux, le complexe $\text{HCo}(\text{PMe}_3)_4$ a formé le produit désiré, cependant aucune énantiosélectivité n'a été observée. L'utilisation de complexe de rhodium chiral conduit également au produit tétrahydrohélicène désiré mais avec de modestes rendements (12 – 40 %) et la formation majoritairement de sous-produits. Plusieurs ligands chiraux ont été testés mais seulement le (*R*)-Segphos a donné une énantiosélectivité (55 % ee). Afin d'éviter la formation de sous-produits lors de la cycloaddition [2+2+2] catalysée au rhodium, le triyne a été alkylé. Seulement le triyne portant des groupements butyl

a permis d'éviter la formation de sous-produits mais une diminution de la réactivité a été observée.

1.3 Synthèse et caractérisation des Hélicols et le 2-hydroxy[6]hélicène

Afin d'obtenir l'hélicène totalement aromatique, les différents tétrahydro[6]hélicènes (\pm)-**140**, (\pm)-**331**–(\pm)-**333** sont traités par trois équivalents de Ph_3CBF_4 pour donner les [6]hélicènes (\pm)-**141**, (\pm)-**341**–(\pm)-**343** avec des rendements compris entre 70 % et 84 %. Il suffit alors de couper les éthers de méthyle avec le tribromure de bore et les Hélicols et le 2-hydroxy[6]hélicène désirés sont obtenus sous leurs formes racémiques avec 91 % à 95 % de rendement (Schéma 84).

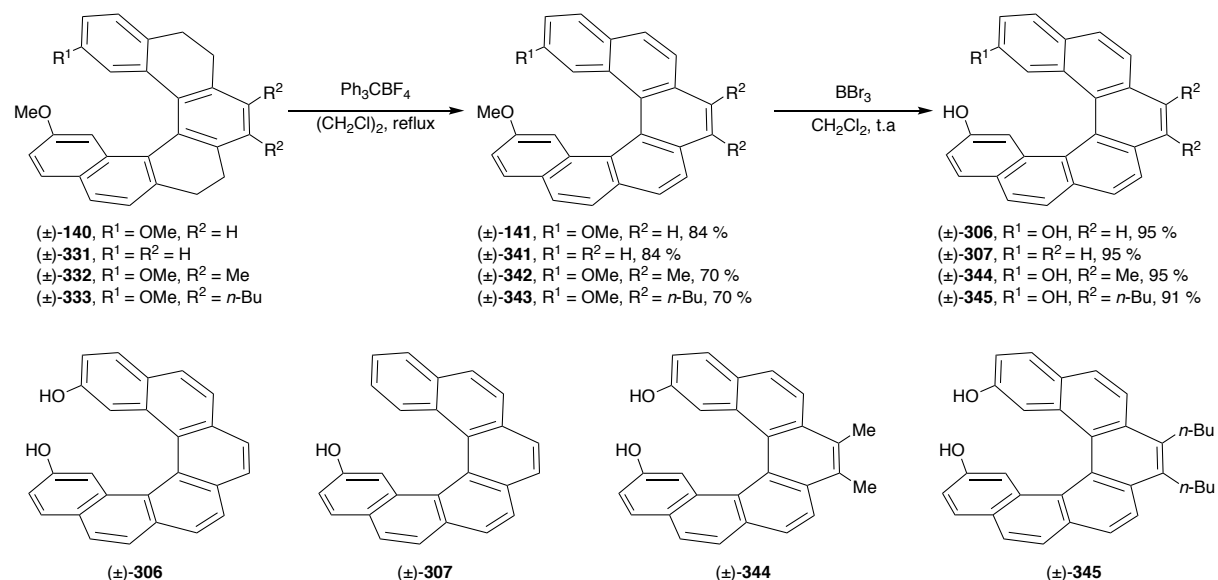


Schéma 84 : Synthèse des Hélicols et le 2-hydroxy[6]hélicène

Nous avons également obtenu le pseudo[6]Hélicol (\pm)-**346** par coupure des éthers de méthyle du tétrahydrohélicène (\pm)-**140** sans aromatisation préalable. Le pseudo[6]Hélicol (\pm)-**346** est obtenu avec un rendement de 95 % (Schéma 85).

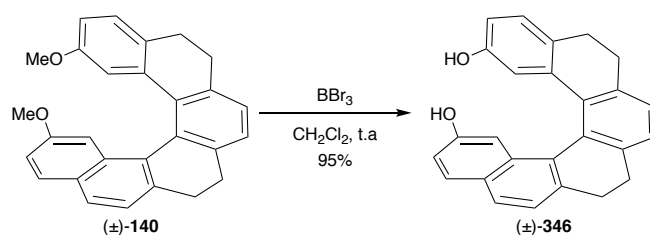


Schéma 85 : Synthèse du pseudoHéliciol (±)-346

La méthode par diffusion de vapeur de pentane dans une solution d'Héliciol dans le dichlorométhane a permis de cristalliser ces systèmes hélicoïdaux. L'analyse par cristallographie des rayons X nous a confirmé la structure de l'Héliciol **306** et du pseudoHéliciol **346** (Figure 20 et 21). Nous observons que l'Héliciol **306** a un pas d'hélice égal à 3.17 Å, la distance entre les deux atomes d'oxygène est de 5.84 Å. Par comparaison avec la longueur des liaisons C–C du benzène (1.39 Å)¹³², la longueur moyenne des liaisons C–C de l'intérieur de l'hélice telle que C(16b)–C(16c), est allongée à environ 1.44 Å, tandis que, celle d'entre ceux sur la périphérie de l'hélice telle que C(5)–C(6), est raccourcie à environ 1.36 Å. Les angles de torsions C(16)–C(16a)–C(16b)–C(16c), C(16a)–C(16b)–C(16c)–C(16d), C(16b)–C(16c)–C(16d)–C(16e) et C(16c)–C(16d)–C(16e)–C(1) sont 6.41°, 28.27°, 33.15° et 13.20°, respectivement. L'angle entre les deux cycles de benzènes terminaux (angle interplanaire) est égal à 62.54 ° (Figure 20). Ces valeurs nous indiquent que les cycles aromatiques sont différemment déformés.

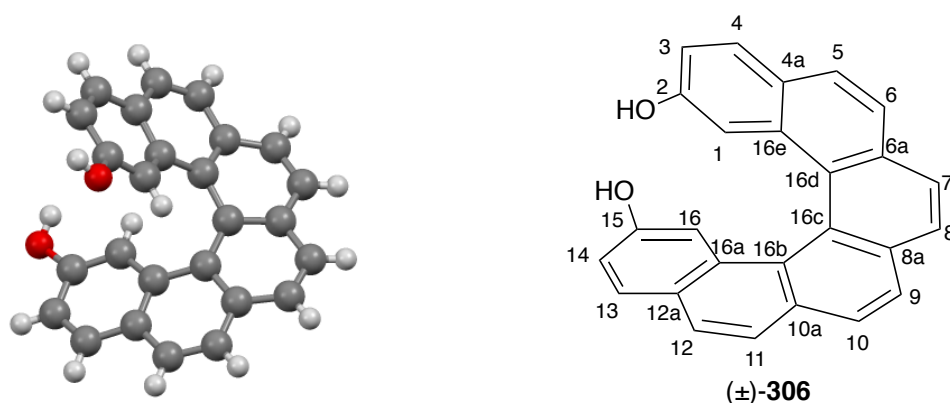


Figure 20 : Structure RX de l'Héliciol (±)-306

Le pseudoHéliciol (±)-**346** a un pas d'hélice plus grand que l'Héliciol totalement aromatisé (3.27 Å pour **346** vs 3.17 Å pour **306**), la distance entre les deux atomes

¹³² F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, 0, S1.

d'oxygènes est de 5.78 Å. Les angles de torsions C(16)–C(16a)–C(16b)–C(16c), C(16a)–C(16b)–C(16c)–C(16d), C(16b)–C(16c)–C(16d)–C(16e) et C(16c)–C(16d)–C(16e)–C(1) sont -3.46° , -45.25° , -14.29° et -26.49° , respectivement (Figure 21). L'angle entre les deux cycles terminaux est légèrement plus élevé dans le pseudoHélicol non aromatique (64.25°) que dans l'Hélicol **306** (62.54°). Ceci nous indique que l'Hélicol non aromatique est moins tordu que celui totalement aromatique.

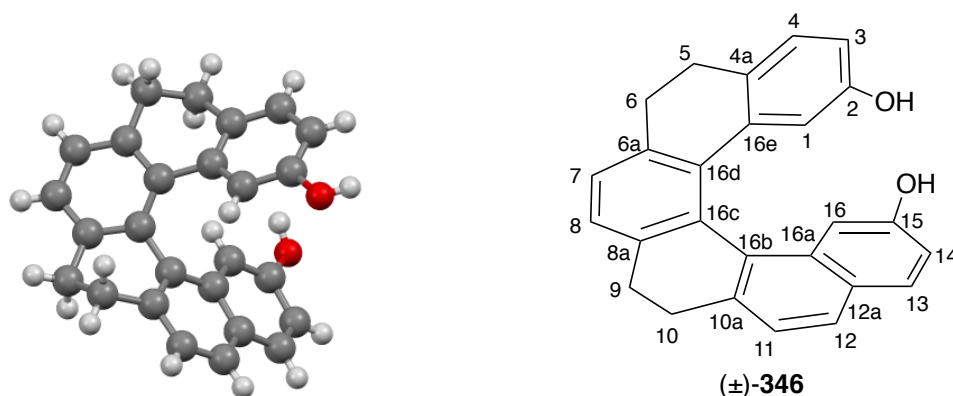


Figure 21 : Structure RX du pseudoHélicol (±)-**346**

Nous avons aussi réalisé la synthèse par la stratégie [2+2+2] de l'oxohélicène **A₂** (Figure 22) dans l'objectif d'accroître la flexibilité de nos systèmes pour réussir à fermer le cycle, ainsi que pour augmenter leur solubilité et diminuer le nombre d'étape de synthèse.¹³³

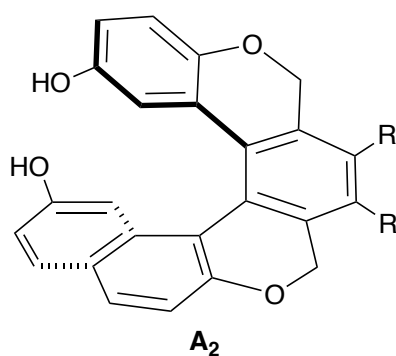


Figure 22 : Structure de l'oxohélicène **A₂**

Nous avons réalisé la synthèse des plateformes Hélicols sous forme racémique *via* deux voies de synthèse : photocyclisation et cycloaddition [2+2+2] métallocatalysée. De plus, des essais de synthèse asymétrique d'hélicènes *via* la cycloaddition [2+2+2] ont pu être réalisés. Enfin, nous avons pu obtenir des cristaux qui nous ont permis de confirmer la

¹³³ La synthèse des oxohélicènes **A₂** a été réalisée par le Dr Marion Barbazanges, travaux non publiés.

structure de ces molécules. Dans la suite de ce chapitre nous allons discuter le dédoublement de ces Hélicols ainsi que leurs fonctionnalisations.

1. Dédoublement

a. Dédoublement par HPLC chirale

En collaboration avec le Dr Nicolas Vanthuynne (iSm2, Université Aix-Marseille), nous avons séparé les deux énantiomères des quatre hélicènes (\pm)-**306**, (\pm)-**307**, (\pm)-**346** et (\pm)-**347** par HPLC chirale préparative. Le Dr Nicolas Vanthuynne a réalisé la séparation en utilisant la colonne Chiralpak IB ou IA et un mélange hexane/éthanol/chloroforme comme phase mobile (1 mL/min). Les énantiomères ont été isolés avec des excès énantiomériques supérieurs à 99,5 % (Figure 23).

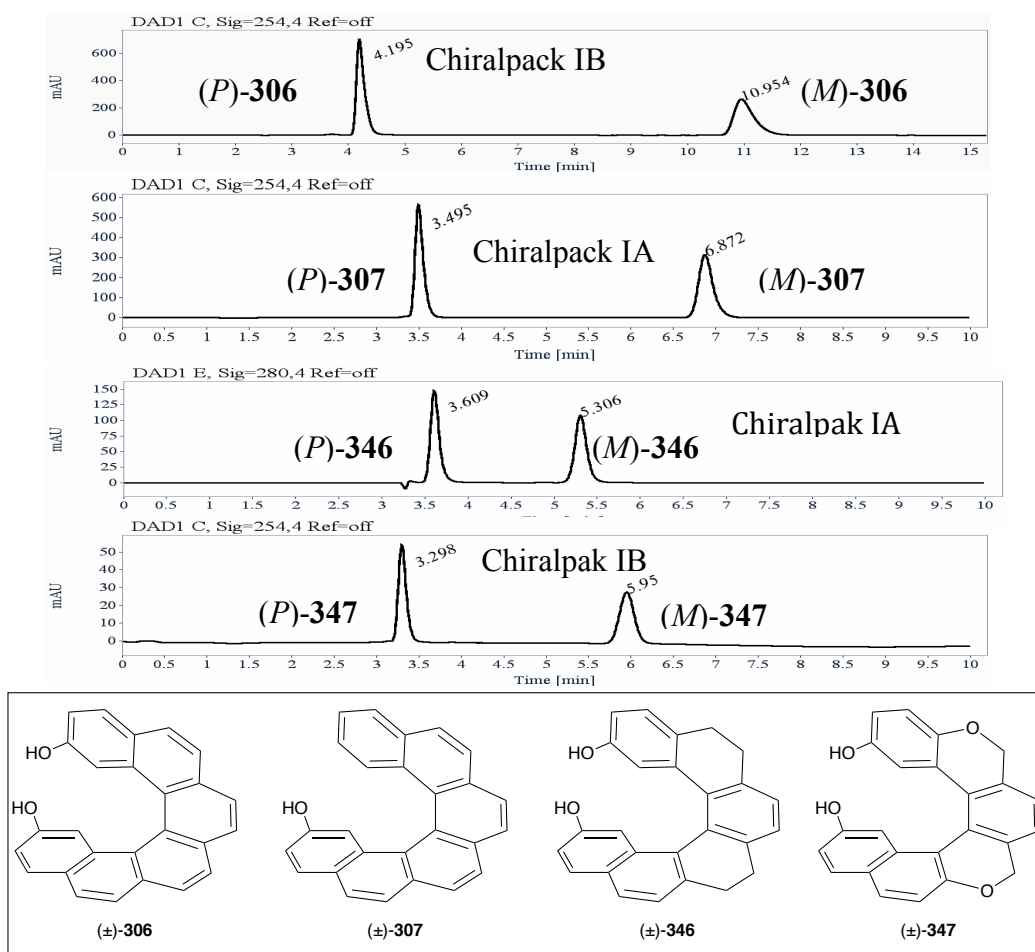


Figure 23 : Séparation des Hélicols et du 2-hydroxy[6]hélicène par HPLC chirale préparative

b. Dédoublément en utilisant un agent chiral

Le dédoublément des carboHélicols a été également effectué par estérification avec un agent chiral. Si l'utilisation du chloroformiate de (*R*)-menthyle (**348**) ne permet pas de séparer les diastéréoisomères par chromatographie sur gel de silice, le chlorure (*1S*)-camphanique (**349**) rend possible cette séparation. Les Hélicols racémique (\pm)-**306** et (\pm)-**346** sont ainsi estérifiés avec le chlorure de l'acide (*1S*)-camphanique (**349**), en présence de DMAP et de triéthylamine. Un mélange d'esters camphanates (*P,S,S*)-**350** et (*M,S,S*)-**350** est alors obtenu, et les diastéréoisomères sont séparés par chromatographie sur gel de silice pour donner le (*P,S,S*)-**350a** (49 %) et (*P,S,S*)-**350b** (41 %) et le (*M,S,S*)-**350a** (49 %) et (*M,S,S*)-**350b** (41 %). La saponification des fonctions esters (KOH, THF/H₂O) permet alors d'obtenir les Hélicols énantiorenrichis (*P*)-**306** et (*P*)-**346** (99 %, 99.5 % ee) et (*M*)-**306** et (*M*)-**346** (98 %, 99.5 % ee) (Schéma 86).

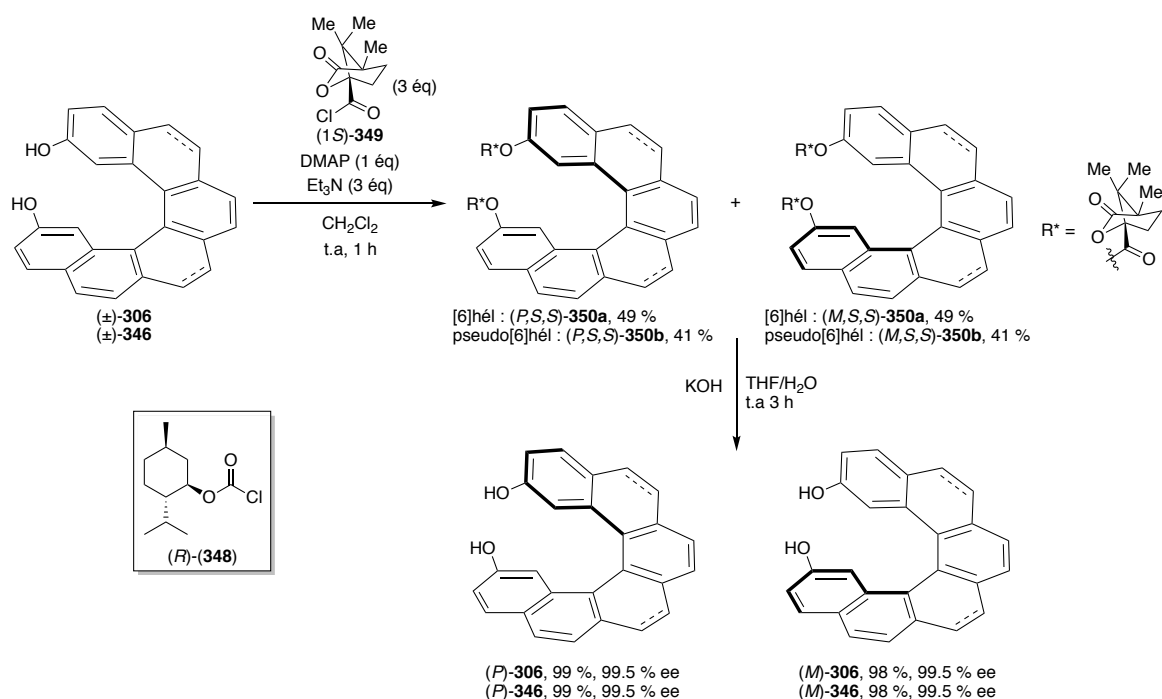


Schéma 86 : Dédoublément des Hélicols par formation des esters diastéréoisomères

2. Dichroïsme circulaire

Afin de déterminer la configuration absolue des hélicènes, nous avons réalisé leur spectre de dichroïsme circulaire dans le dichlorométhane. Le spectre CD de l'Hélicol (*P*)-**306** possède une bande négative intense (250 nm) et une bande positive intense (337 nm) accompagnée de trois épaulements à 354 nm, 390 nm et 411 nm (Figure 24). Le (*M*)-**306** possède les mêmes bandes que le (*P*)-**306**, mais de signe opposé.

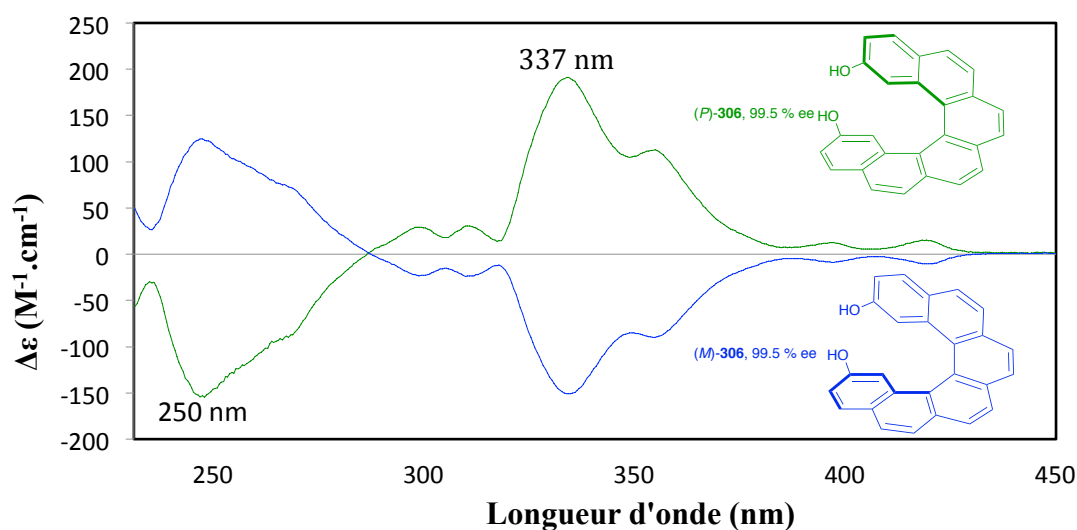
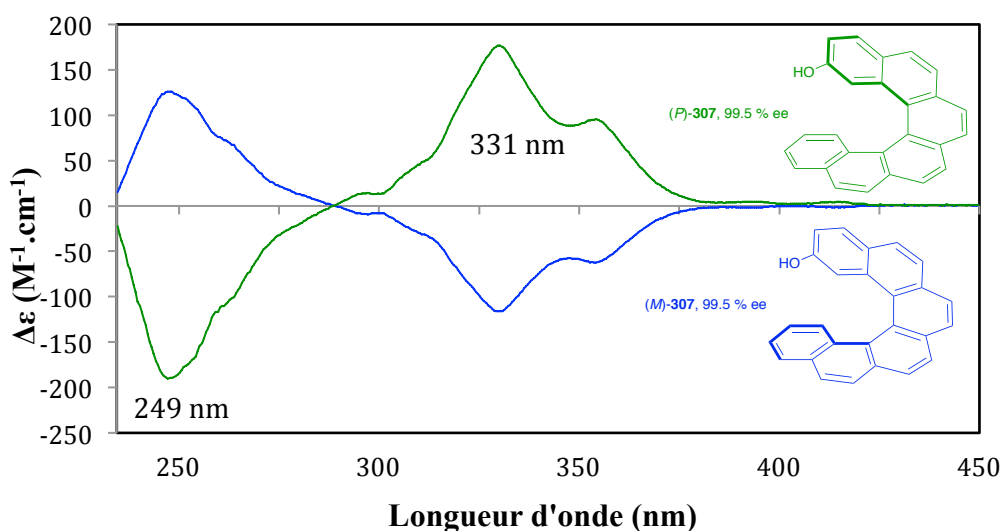
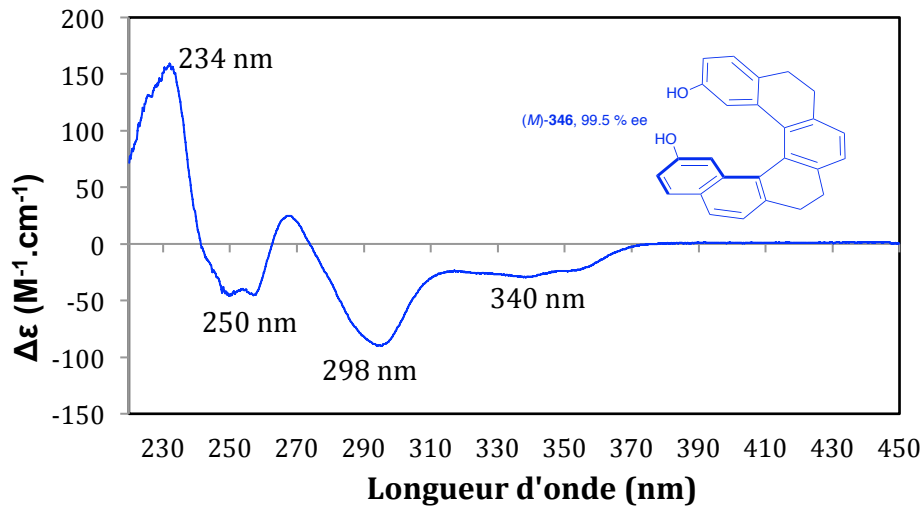


Figure 24 : Spectre du dichroïsme circulaire des énantiomères de l'Hélicol **306**

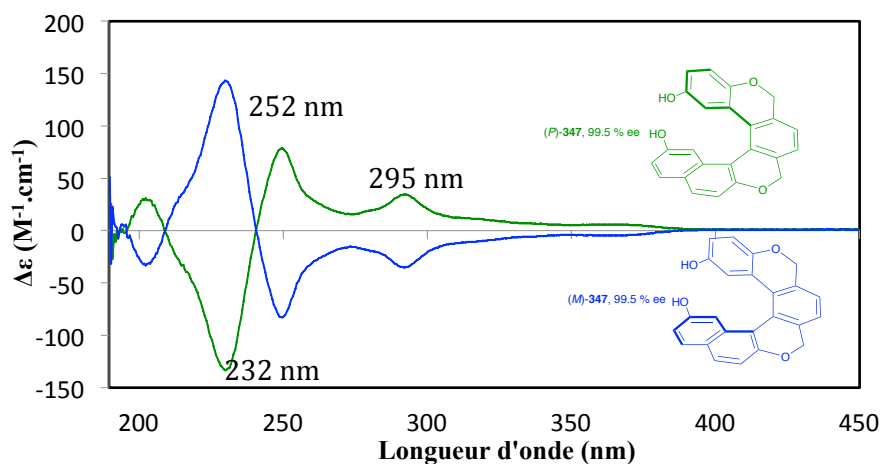
Le spectre CD du (*P*)-**307** qui ne possède qu'une fonction phénol, est similaire à celui du 2,15-dihydroxy[6]hélicène (*P*)-**306** qui en possède deux. On relève une bande négative intense (249 nm) et positive intense (331 nm) accompagné d'un épaulement à 349 nm (Figure 25).

Figure 25 : Spectre du dichroïsme circulaire du 2-hydroxy-[6]hélicène **307**

Le spectre CD du tétrahydroHélicol (*M*)-**346**, non aromatique, est lui assez différent. Il possède une bande négative intense (298 nm) et positive (234 nm). De plus, des bandes de faible intensité (négative à 250 nm et positive à 269 nm) ainsi qu'une large bande négative autour de 340 nm ont été observées (Figure 26).

Figure 26 : Spectre du dichroïsme circulaire du tétrahydroHélicol **346**

Le spectre de dichroïsme circulaire du (*P*)-**347** a été réalisé dans méthanol pour des raisons de solubilité. Ce spectre possède une bande négative intense (232 nm) et trois bandes positives peu intenses à 205 nm, 252 nm et à 295 nm (Figure 27).


 Figure 27 : Spectre du dichroïsme circulaire de l'oxoHélicol **347**

Les spectres CD des Hélicols confirment la configuration absolue et la séparation des deux énantiomères.

3. Pouvoir rotatoire spécifique

Nous avons mesuré le pouvoir rotatoire (en deg) des Hélicols sur un polarimètre dans le chloroforme (5 mg/ml, 23 °C) en utilisant la raie D du sodium. En appliquant la loi expérimentale de Biot ($\alpha = [\alpha]_{D}^{23} \cdot l \cdot c$), nous avons pu déterminer le pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_{D}^{23}$ (en $\text{deg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) (Tableau 11). Nous constatons que le pouvoir rotatoire spécifique des Hélicols aromatiques est plus élevé que celui du pseudoHélicol **346** et de l'oxoHélicol **347**.

Hélicols	(<i>M</i>)- 306	(<i>M</i>)- 307	(<i>M</i>)- 346	(<i>M</i>)- 347
$[\alpha]_{D}^{23}$	-2560	-3768	-1005	-990

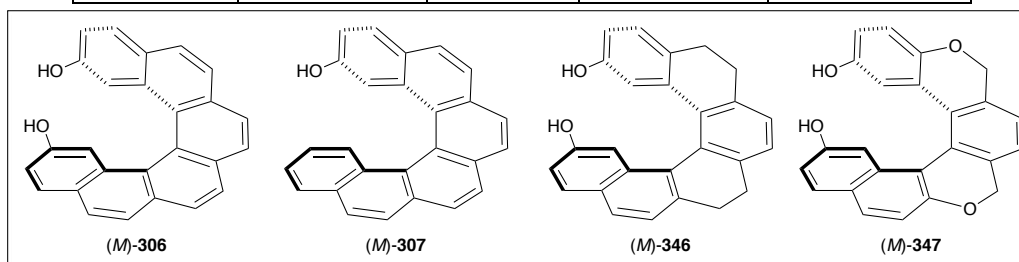


Tableau 11 : Pouvoirs rotatoires spécifiques des Hélicols

II. Fonctionnalisation des Hélicols

II.1 Structures hélicoïdales cycliques

Après avoir synthétisé les Hélicols nous avons réalisé plusieurs tentatives de synthèse des structures hélicoïdales cycliques (Figure 28). Les conditions utilisées ci-dessous ont toutes été d'abord testées avec succès sur le BINOL racémique. La synthèse de ces molécules était envisageable sur les bases de calculs de DFT.¹²⁰

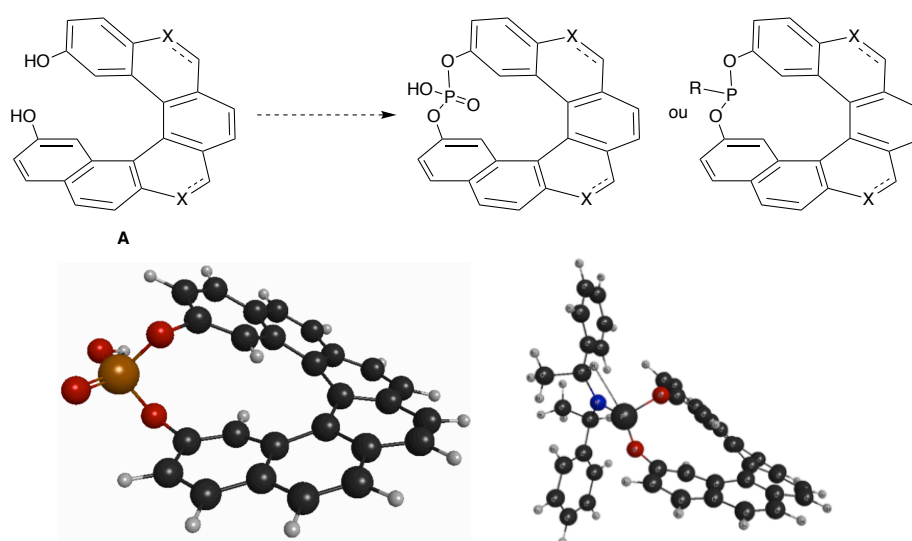


Figure 28 : Structures hélicoïdales cycliques désirées et modélisation DFT

1. Acide phosphorique cyclique

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'Hélicol (\pm)-**306**, totalement aromatique.

Nous nous sommes tout d'abord placés dans les conditions classiques de phosphorylation et avons fait réagir l'Hélicol (\pm)-**306** avec 4.6 équivalents de POCl_3 dans la pyridine à 110 °C pendant 18 heures (Tableau 12, entrée 1).¹³⁴ Après hydrolyse de la liaison P-Cl (H_2O distillée, 90 °C) et protonation par traitement par l'acide chlorhydrique 6M, la phase aqueuse est extraite. Soulignons que cette opération est compliquée à cause de la faible

¹³⁴ a) M. Terada, Y. Toda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6354 ; b) C. Hubert, J. Moreau, J. Batany, A. Duboc, J.-P. Hurvois, J.-L. Renaud, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 40.

solubilité du produit et qu'il est alors isolé contaminé par une quantité résiduelle d'acide chlorhydrique. Après purification sur gel de silice classique, le produit de la réaction a été isolé avec 41 % de rendement (Tableau 12, entrée 1). Il est clair par RMN du proton que la structure a perdu son axe de symétrie. L'acide ainsi isolé correspondrait donc à l'acide phosphorique dissymétrique, dans lequel une seule des fonctions phénol a été phosphorylée. L'analyse HRMS (mode ESI négatif) a permis de confirmer ce résultat : si le phosphate cyclique espéré n'est pas détecté ($m/z [M-H^+]^- = 422.07$), on observe un signal à $m/z = 439.07$ correspondant au monophosphate provenant du monoacide phosphorique (\pm)-**353**. Enfin, en RMN du phosphore ^{31}P dans le éthanol deutéré, cette nouvelle espèce est caractérisée par un unique singulet à $\delta = -4.05$ ppm.

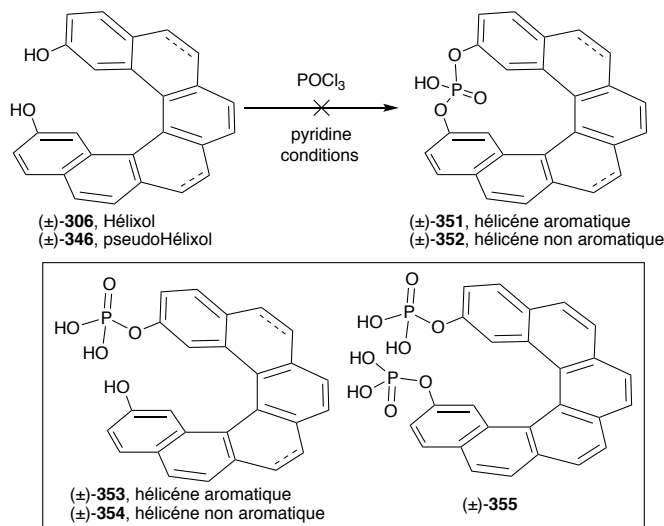
Notons que cet acide est peu soluble, donc nous n'avons pas pu le cristalliser après plusieurs tentatives.

Afin de tenter de forcer la cyclisation, nous nous sommes placés sous irradiation micro-onde à 150 °C pendant 1 heure. Dans ces conditions, aucune conversion n'est observée (Tableau 12, entrée 2).

Le pseudoHélixol (\pm)-**346** plus flexible que l'Hélixol (\pm)-**306**, a été aussi testé dans les conditions classiques de phosphorylation en utilisant 4.6 équivalents de POCl_3 dans la pyridine à 110 °C pendant 18 heures (Tableau 12, entrée 3). Après hydrolyse et protonation en milieu acide, la phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 . L'extraction du produit de la réaction a été de nouveau très difficile à cause de la très faible solubilité du produit. Ce dernier a été isolé contaminé par une quantité résiduelle d'acide chlorhydrique et de sel pyridinium. Le résidu obtenu a été analysé par HRMS (mode ESI négatif), le phosphate cyclique espéré n'est pas détecté ($m/z [M-H^+]^- = 425.1011$, mais on observe un signal à $m/z = 443.1117$ correspondant au monophosphate provenant du monoacide phosphorique (\pm)-**354**. En RMN du phosphore ^{31}P dans le éthanol deutéré, cette nouvelle espèce est caractérisée par un unique singulet à $\delta = -4.95$ ppm. Des tentatives de purification par précipitation et par chromatographie sur gel de silice classique ont échouées à cause de la faible solubilité du produit.

Plusieurs autres tentatives ont été réalisées en faisant varier le nombre d'équivalent de POCl_3 (1.2 éq, 1.6 éq et 10 éq) (entrées 4 à 6). Cependant, avec 1.2 éq et 1.6 éq de POCl_3 , l'acide monophosphoré (\pm)-**353** a été isolé après extraction mais contaminé par une quantité résiduelle d'acide chlorhydrique et de sel pyridinium. L'utilisation de 10 éq de POCl_3 , conduit à la formation de l'acide bisphosphoré (\pm)-**355**. Ce dernier étant totalement insoluble, nous

avons pu le caractériser uniquement par l'analyse HRMS : m/z $[M-H]^+ = 519.0386$. D'autres essais ont été réalisés en variant la concentration de l'Hélixol (\pm)-**306**, cependant les mêmes résultats ont été obtenus.



Entrées	Substrat	Conditions	POCl ₃ (μg)	Conv. (%)	Produit formé
1	(\pm)- 306	1) 110 °C, 18 h 2) H ₂ O, HCl, 110 °C, 20 min	4.6	100	(\pm)- 353
2	(\pm)- 306	1) MW, 150 °C, 1 h 2) H ₂ O, MW, 150 °C, 20 min	4.6	0	0
3	(\pm)- 346	1) 110 °C, 18 h 2) H ₂ O, HCl, 110 °C, 20 min	4.6	100	(\pm)- 354
4	(\pm)- 306	1) 110 °C, 18 h 1) H ₂ O, HCl, 110 °C, 20 min	1.2	100	(\pm)- 353
5	(\pm)- 306	2) 110 °C, 18 h 3) H ₂ O, HCl, 110 °C, 20 min	1.6	100	(\pm)- 353
6	(\pm)- 306	1) 110 °C, 18 h 2) H ₂ O, HCl, 110 °C, 20 min	10	100	(\pm)- 355

Tableau 12 : Tentative de synthèse de l'acide phosphorique hélicoïdal cyclique **351-352**

L'extraction des produits en phase aqueuse étant difficile, nous avons tenté de fermer le lien par une unité phosphoramidite et une unité phosphite, moins polaires (Figure 29).

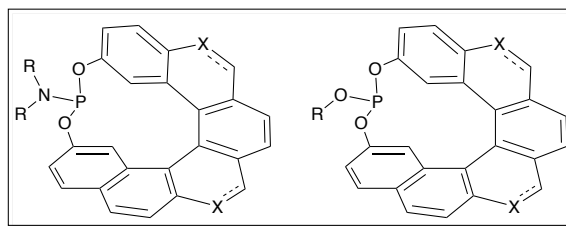
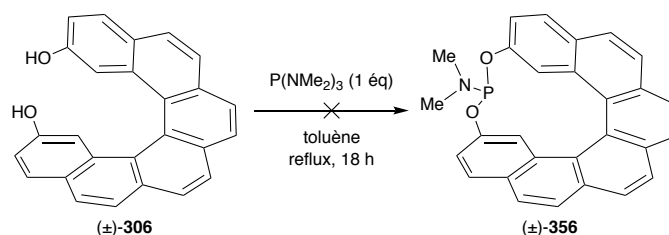


Figure 29 : Structure des phosphoramidites et phosphites ciblés

2. Phosphoramidites

Lorsque l'Hélicol (\pm)-**306** est traité avec 1 équivalent du tris(diméthylamino) phosphine, $P(NMe_2)_3$, au reflux du toluène (18 h),¹³⁵ le phosphoramidite cyclique désiré (\pm)-**356** n'est pas obtenu et seule de la dégradation du produit de départ est observée (Schéma 87). Notons que l'Hélicol (\pm)-**306** n'est pas totalement soluble dans le toluène à température ambiante ni à chaud, ce qui peut être la raison de son absence de réactivité.

Schéma 87 : Tentative de synthèse du phosphoramidite cyclique (\pm)-**356**

Afin d'augmenter la solubilité de l'Hélicol, nous nous sommes ensuite concentrés sur les Hélicols substitués (\pm)-**344** et (\pm)-**345**.

Lorsque l'Hélicol bisméthylé (\pm)-**344** est traité avec 1.05 équivalent de PCl_3 en présence de triéthylamine comme base et de diéthylamine comme nucléophile (toluène, reflux, 18 h), après filtration sur alumine, un composé dissymétrique monophosphoré est isolé. Celui-ci présente un singulet à $\delta = 3.67$ ppm en RMN du phosphore ^{31}P , ce qui ne correspond pas à celui d'un phosphoramidite qui devrait être autour de 150 ppm. Le produit obtenu correspondrait au phosphite (\pm)-**359**, provenant de l'hydrolyse de l'intermédiaire dichloré de la réaction (\pm)-**358**. L'analyse HRMS confirme que la masse du composé obtenu est bien celle du phosphite (\pm)-**359** (m/z $[M-H]^+ = 452.45$).

¹³⁵ A. Z. González, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 200; b) L. Kangying, Z. Zhenghong, Z. Guofeng, T. Chuchi, *Heteroatom Chem.* **2003**, *14*, 546.

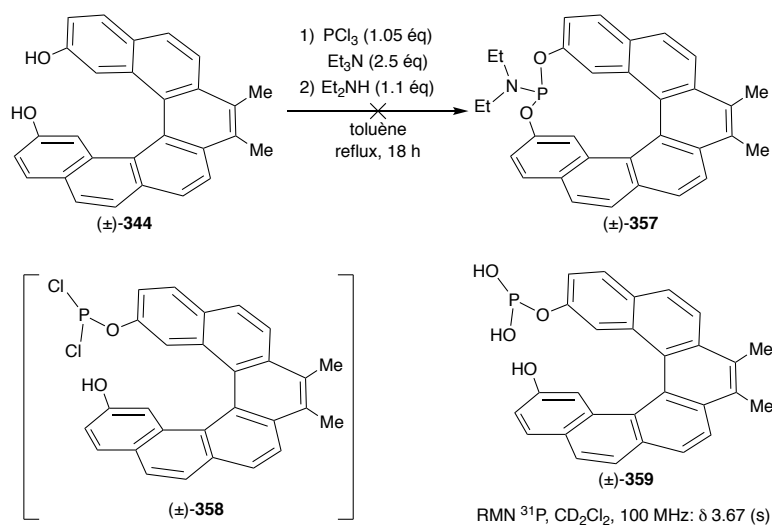
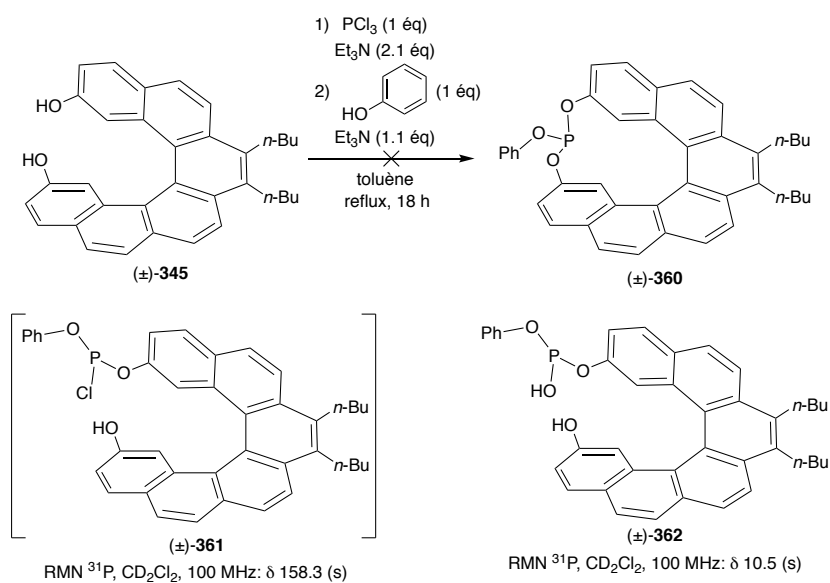


Schéma 88 : Tentative de synthèse du phosphoramidite cyclique (±)-357

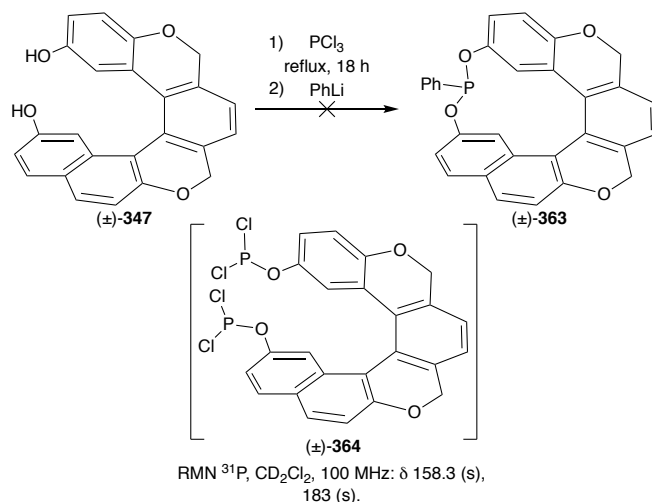
3. Phosphites

Dans un premier temps cette tentative a été réalisée en faisant réagir l'hélicène (±)-345 avec un équivalent de PCl_3 en présence de la triéthylamine (2.1 éq) comme base (toluène, reflux, 18 h) afin de générer le chlorophosphite cyclique (±)-360 (Schéma 89).¹³⁶ Le phénol (1 éq) et la triéthylamine (1.1 éq) sont ensuite ajoutés afin de réaliser la substitution nucléophile de l'atome de chlore. Après évaporation du solvant, le produit obtenu se révèle être une espèce dissymétrique qui présente un singulet à $\delta = 158.3$ ppm en RMN du phosphore ^{31}P , cohérente avec le chlorophosphite (±)-361 qui pourrait être intermédiairement obtenu si l'hélicène ne cyclise pas. Après purification sur alumine, l'espèce isolée (±)-362 correspond à l'hydrolyse de ce chlorophosphite, ce qui a été confirmé par l'analyse HRMS (m/z $[\text{M}-\text{H}^+]^- = 612.24$). Celle-ci possède un phosphore plus blindé ($\delta = 10.5$ ppm).

¹³⁶ a) C. Vallée, Y. Chauvin, J.-M. Basset, C. C. Santini, J.-C. Galland, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1835; b) J. Li, M. Lutz, A. L. Spek, G. P. M. van Klink, G. van Koten, R. J. M. Klein Gebbink, *Journal of Organometallic Chemistry* **2010**, *695*, 2618.


 Schéma 89 : Tentative de synthèse du phosphite hélicoïdal cyclique $(\pm)\text{-360}$

Suite aux échecs des différentes tentatives de la synthèse de l'espèce hélicoïdale cyclique en utilisant les carbohélicènes, nous avons décidé de tenter la synthèse à partir de l'oxo[6]Hélicol $(\pm)\text{-347}$. En effet, nous espérons que la présence des deux atomes oxygènes dans le squelette hélicoïdal apporterait plus de flexibilité et favoriseraient la fermeture. A cause de la faible solubilité de l'oxo[6]Hélicol $(\pm)\text{-347}$, nous sommes placés au reflux de PCl_3 (18 h), avec addition du phényllithium comme nucléophile. Malheureusement, à nouveau le produit désiré $(\pm)\text{-363}$ n'est pas formé et seul l'intermédiaire bisphosphorylé est obtenu. Celui-ci présente en RMN du phosphore ^{31}P deux singulets à $\delta = 181$ ppm et 183 ppm, les deux fonctions phosphites n'étant pas équivalentes (Schéma 90).


 Schéma 90 : Tentative de synthèse du phosphite cyclique $(\pm)\text{-363}$

L'analyse des structures RX des Hélicols nous laissait présager l'échec de ces cyclisations. En effet, la distance entre les deux oxygènes présents aux extrémités des hélicènes est d'environ 5.80 Å, selon les structures. De nouveaux calculs théoriques plus poussés ont donc été effectués à partir de ces structures RX. Ils ont montré l'impossibilité de synthétiser l'espèce cyclique à partir des Hélicols substitués en position 2 et 15.

Afin de permettre la fermeture, une possibilité serait de rajouter un espaceur entre l'hélicène et l'atome de phosphore. Nous avons ainsi sélectionné un bras *ortho*-phénol et nous nous sommes concentrés sur la synthèse de la nouvelle plateforme (\pm)-**365** (Figure 30).

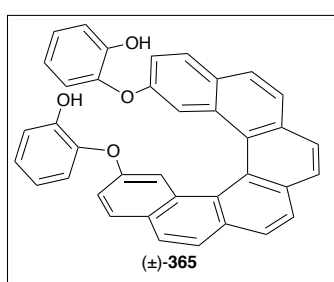


Figure 30 : Plateforme bis-phénol (\pm)-**365** ciblé

Des études théoriques préalables ont été réalisées par le Dr. Etienne Derat pour confirmer la viabilité de la structure cyclique désirée (Figure 31).¹²⁰ Une simulation par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) nous a indiqué que la structure des espèces cycliques ci-dessus, correspond au phosphite (\pm)-**366**.

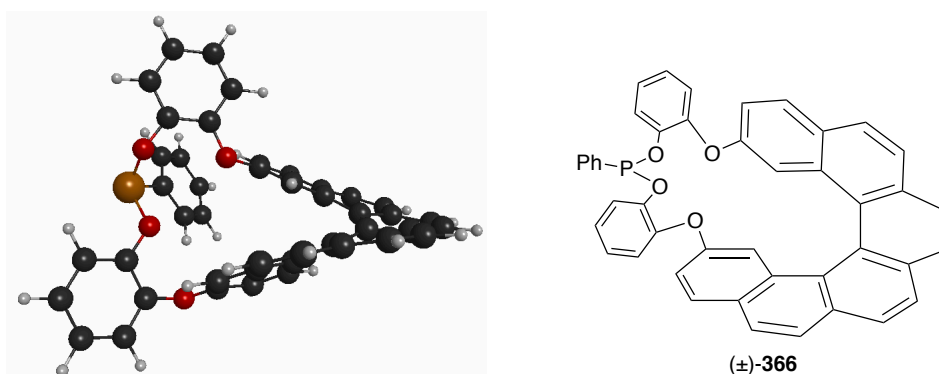


Figure 31 : Structure du phosphite cyclique ciblé.

De plus, comme nous avons montré que nous étions capable de bis-phosphoryler les Hélicols, nous avons également décidé de synthétiser des biphénylphosphinites de types **A** qui pourront être utilisés comme ligands, probablement monodentes (Figure 32).

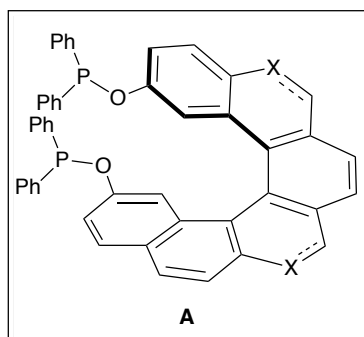
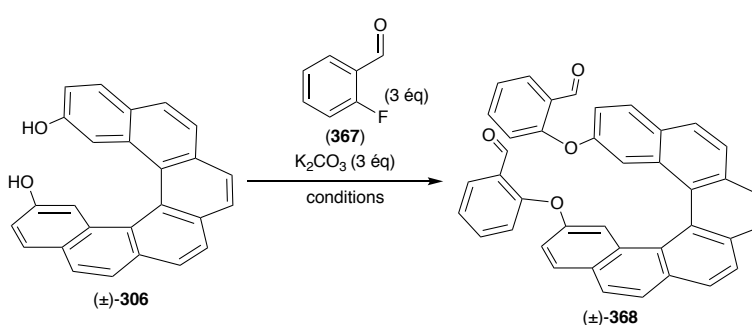


Figure 32: Structure des bisphosphinites de type **A**

4. Elargissement du lien

L'Hélicol (\pm)-**306** est bis-alkylé par substitution nucléophile aromatique sur le 2-fluorobenzaldéhyde commercial (**367**) en présence de carbonate de potassium comme base. Parmi les essais effectués, les meilleures conditions sont l'utilisation du DMF comme solvant sous irradiation micro-onde (Tableau 13, entrée 2). Dans ces conditions, le bisaldéhyde (\pm)-(\pm)-**368** est isolé avec 77 % de rendement.¹³⁷



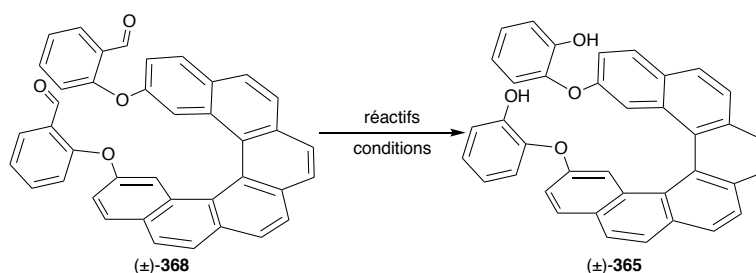
Entrées	Conditions	Rendement (%)
1	DMF, 80 °C, 72 h	10

¹³⁷ P. Louvet, D. Schweizer, M.-E. Gourdel, E. Riguet, C. Yue, V. R. Marcy, Y. G. Lin, J. Gruner, B. Lesur, E. R. Bacon, et al., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, 54, 949.

2	DMF, MW, 150 °C, 1 h	77
3	THF, MW, 150 °C, 1 h	0

 Tableau 13 : Synthèse de l'aldéhyde (±)-**368**

Afin de transformer le bisaldéhyde (±)-**368** en alcool, une séquence oxydation de Baeyer Villiger/saponification a été envisagée. Dans un premier temps, l'oxydation a été testée avec H₂O₂ comme oxydant en milieu acide ou basique. Dans ces conditions, seule la dégradation de l'aldéhyde de départ est observée (Tableau 14, entrées 1 à 3).¹³⁸ En revanche, l'utilisation de *m*-CPBA comme oxydant dans le chloroforme à 45 °C suivie d'une hydrolyse en milieu acide conduit à la formation du produit désiré avec un modeste rendement de 25 % qui n'a pas pu être optimisé faute de temps.¹³⁹ De plus, nous avons eu des problèmes de reproductibilité avec l'utilisation du *m*-CPBA. N'ayant pas obtenu suffisamment de produit, nous n'avons pas pu réaliser l'étape de phosphorylation.



Entrée	Réactifs	Conditions	Rendement (%)
1	H ₂ O ₂ /H ₂ SO ₄	MeOH, t.a, 18 h	0
2	H ₂ O ₂ /(CF ₃ O) ₂ O	DCM, t.a	0
3	H ₂ O ₂ /NaOH	MeOH/H ₂ O, t.a, 18 h	0
4	1) <i>m</i> -CPBA 2) HCl _{aq}	1) HCCl ₃ , 45 °C 2) MeOH, t.a	25

 Tableau 14 : Synthèse du diphenol (±)-**365**

¹³⁸ a) P. V. Fish, T. Ryckmans, A. Stobie, F. Wakenhut, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 1795; b) K.W, Zheng, L.P, Gao, J. Cao, H.W, Yu, Z. Zhang, *Journal of Shanghai University*, **2009**, *13*, 81.

¹³⁹ J.-Q. Wang, R. G. Harvey, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5927.

5. Bisphosphinites

La synthèse du bisphosphinite (*P*)-**369** est effectuée en faisant réagir l'Hélicol (*P*)-**306** avec 4 équivalents de chlorodiphénylphosphine en présence de 3 équivalents de DMAP dans le THF à température ambiante.¹⁴⁰ Après purification sur alumine basique, le produit attendu est isolé avec 52 % de rendement (Schéma 91). De manière similaire, la phosphorylation du (*P*)-**307** qui possède une seule fonction phénol fournit le monophosphinite (*P*)-**370** avec un rendement de 54 %. Ces modestes rendements s'expliquent par la difficulté de purification de ces phosphinites sur alumine basique, car ils s'oxydent. Afin d'éviter cette colonne, d'autres bases telles que NaH ou *n*-BuLi ont été testées mais sans succès. En effet, avec ces bases fortes, nous formons très rapidement le bis-anion qui précipite. Un mélange de monophosphinite, de bisphosphinite et du produit de départ est ainsi obtenu.

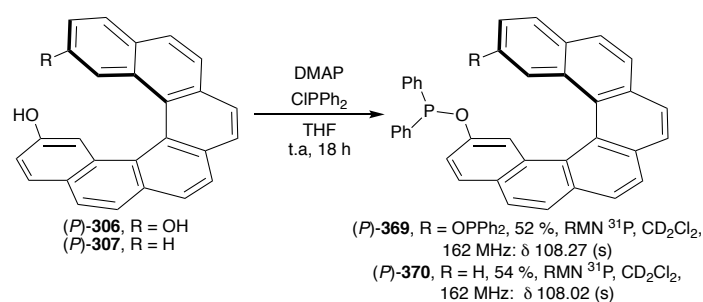


Schéma 91 : Synthèse du bisphosphinite (*P*)-**369** et du monophosphinite (*P*)-**370**

La préparation du bisphosphinite (*P*)-**371** dérivé du tétrahydrohélicène (X = CH₂) est réalisée à partir du (*P*)-**346** (Schéma 92). Cette réaction est cette fois-ci effectuée en présence de ClPPh₂, DMAP et Et₃N. Le produit attendu est isolé avec 59 % de rendement. La phosphorylation de l'oxoHélicol (*P*)-**347** est effectuée avec les mêmes conditions pour conduire au phosphinite (*P*)-**372** avec un rendement similaire de 58 %. Soulignons que pour ces deux synthèses, l'utilisation exclusive de la DMAP comme nucléophile et comme base (en absence de triéthylamine, comme décrit précédemment) conduit à un mélange de monophosphinite, de bisphosphinite et de produit de départ. Notons de plus qu'il a été nécessaire de sécher les solutions de substrat sur tamis moléculaire 4 Å pour éviter la formation de sous-produits oxydés.

¹⁴⁰ J. Yu, T. V. RajanBabu, J. R. Parquette, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7845.

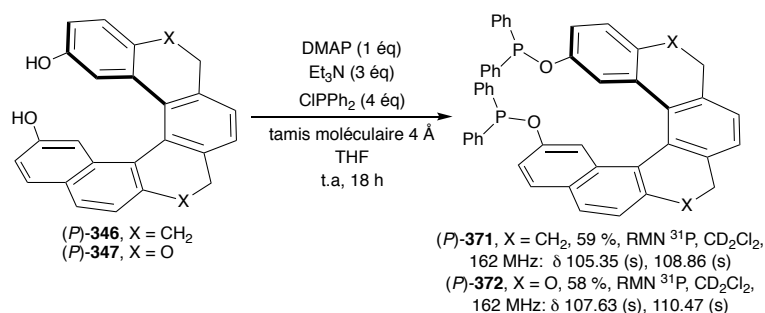


Schéma 92 : Synthèse des bis(biphényl)phosphinites (P)-371 et (P)-372

Nous avons réalisé le spectre CD de ces quatre phosphinites dans le dichlorométhane. Le spectre CD du bisphosphinite (P)-369 similaire à celui de l'Hélicol (P)-306, en effet il possède une bande négative intense (255 nm) et une bande positive intense (337 nm) accompagnée d'un épaulement à 350 nm (Figure 33).

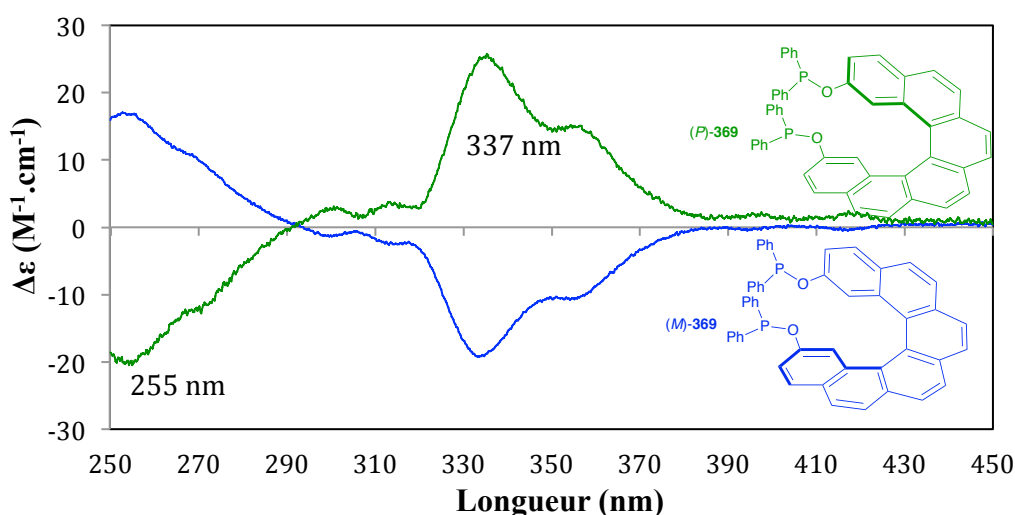
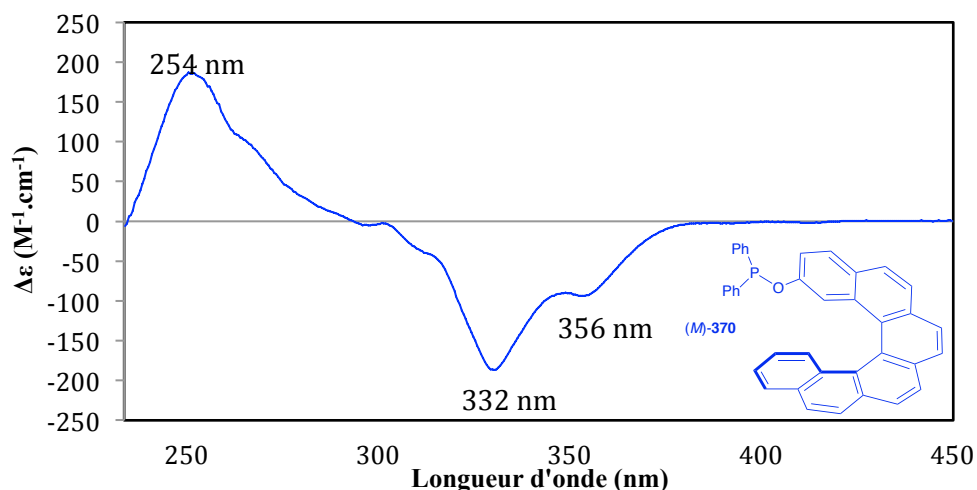
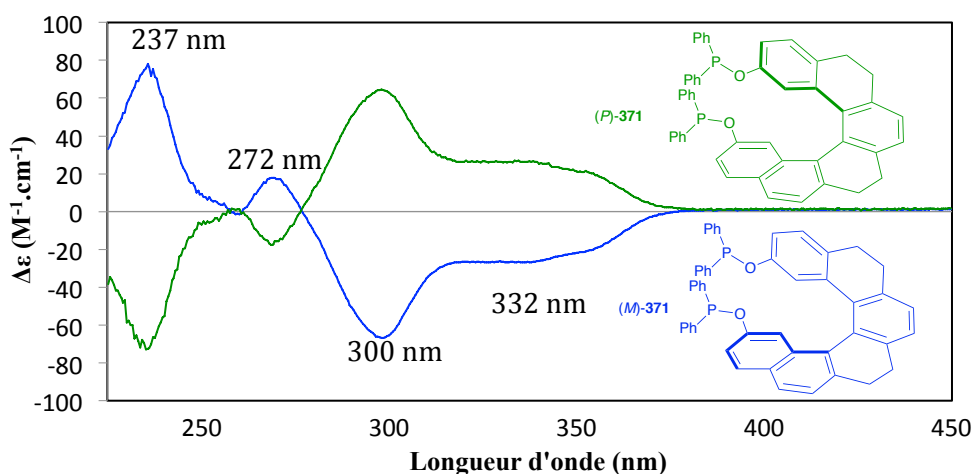


Figure 33 : Spectre du dichroïsme circulaire du bis(phényl)phosphinite 369

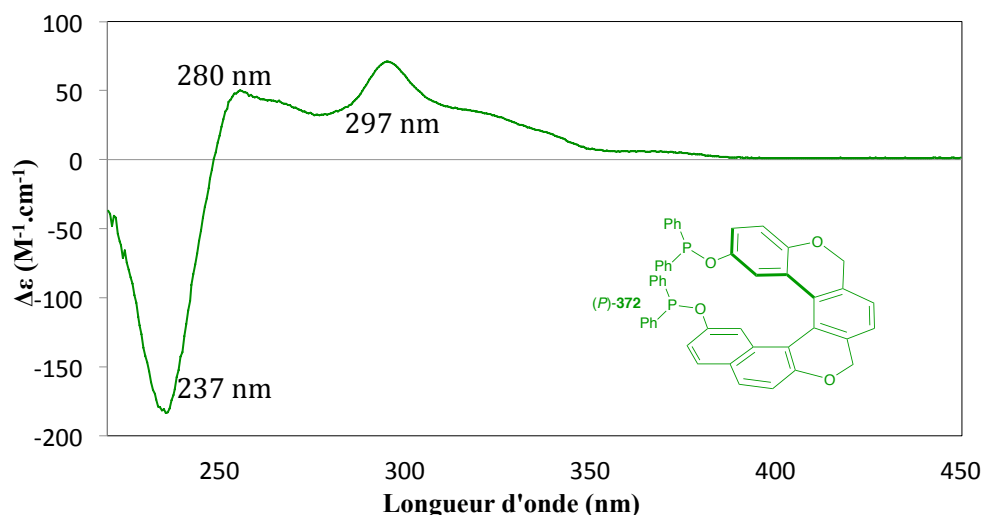
Le spectre de CD du (M)-370 est représenté dans la Figure 34 ci-dessous. Nous avons observé que ce spectre CD est similaire à celui du (M)-307. Il possède une bande positive intense (254 nm) et bande négative intense (332 nm) accompagné d'un épaulement à 348 nm.

Figure 34 : Spectre du dichroïsme circulaire du phosphinite **370**

Comme précédemment, les spectres CD des pseudohélicènes sont assez différents. Le spectre CD du biphenylphosphinite (*M*)-**371** possède une bande négative intense (300 nm) et positive (237 nm). De plus, une bande positive de faible intensité à 272 nm ainsi qu'une large bande négative autour de 332 nm ont été observées (Figure 35).

Figure 35 : Spectre de dichroïsme circulaire du phosphinite **371**

Le spectre CD du bisphosphinite (*P*)-**372** possède une bande négative intense (237 nm) et une bande positive peu intense (297 nm) accompagnée d'un épaulement à 280 nm (Figure 36).

Figure 36 : Spectre du dichroïsme circulaire du phosphinite **372**

Nous avons également mesuré le pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D$ (en $\text{deg}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{g}^{-1}$) de phosphinites hélicoïdaux (Tableau 15). Le pouvoir rotatoire des bisphosphinites hélicènes totalement aromatiques (*M*)-**369** et (*M*)-**370** sont moins élevés que celui des hydroxy-hélicènes correspondant ((*M*)-**306** $[\alpha]_D = -2560$ et (*M*)-**307** $[\alpha]_D = -3768$). En revanche, le pouvoir rotatoire du bisphosphinite tétrahydrohélicène (*M*)-**371** est plus élevé que celui du tétrahydrohélicène (*M*)-**347** $[\alpha]_D = -1005$). Par manque de produit, le pouvoir rotatoire du bisphosphinite (*M*)-**372** dérivé de l'oxohélicène n'a pas pu être fait.

Phosphinite	(<i>M</i>)- 369	(<i>M</i>)- 370	(<i>M</i>)- 371
$[\alpha]_D^{23}$	-2304	-2148	-1190

Tableau 15 : Pouvoir rotatoire spécifique des phosphinites

La fonctionnalisation des Hélicols a été réalisée avec succès. En effet, des mono et bisphosphinites énantiopurs ont été obtenus. Notons que ce type de ligand phosphinite a été utilisé en catalyse asymétrique. Dans la suite de ce chapitre, la complexation des phosphinites par des métaux sera abordée.

III. Complexes de métaux portants des ligands phosphinites

III.1 Evaluation des propriétés électroniques par formation du complexe sélénié

Les propriétés électroniques de ce ligand ont été évaluées par la formation du dérivé sélénié. En 1984, Nowell et *al.* ont évalué les propriétés électroniques des arylphosphines en synthétisant et analysant la RMN du ^{31}P des complexes de sélénium correspondants.¹⁴¹ En effet, l'atome sélénium peut se lier sélectivement au phosphore et la constante de couplage $^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})$ donne des indications sur les propriétés électroniques du ligand phosphoré. Plus la constante de couplage du phosphore ^{31}P avec le sélénium ^{77}Se est petite, plus le ligand est σ -donneur.

La préparation du complexe bis-sélénié (\pm)-**373** a été effectuée en faisant réagir le ligand (\pm)-**369** avec le sélénium métal en excès, au reflux du chloroforme. Le complexe sélénié (\pm)-**373** est ainsi isolé avec 96 % de rendement (Schéma 93).

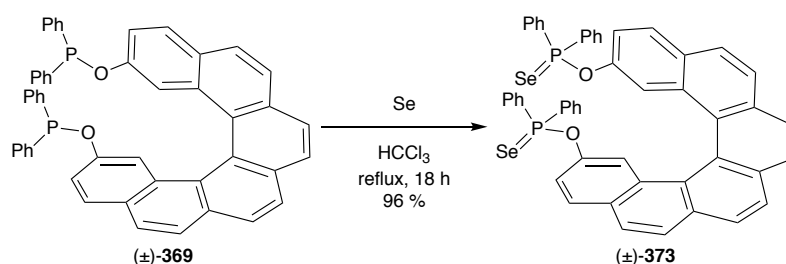
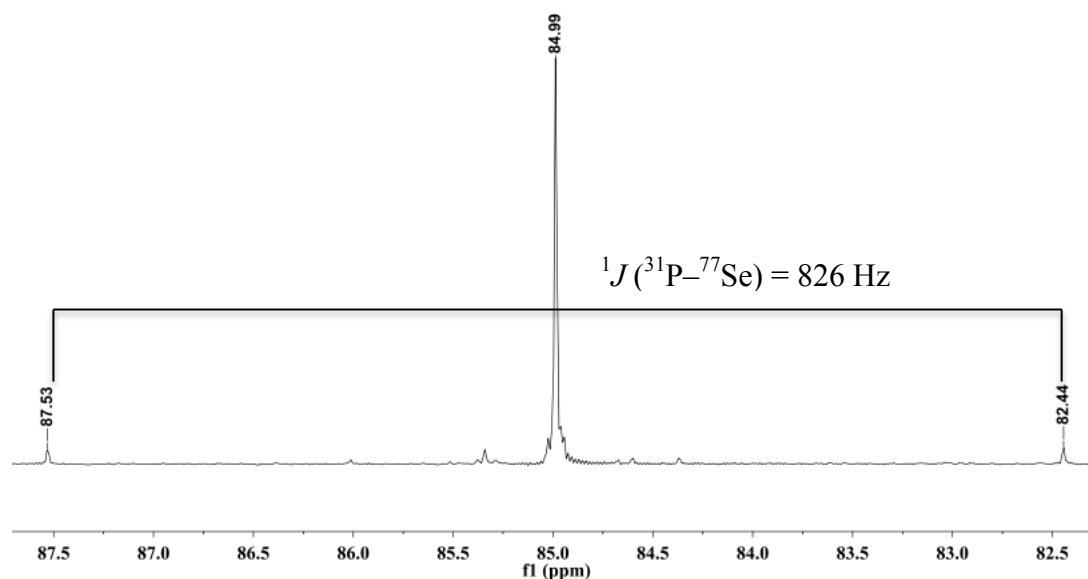


Schéma 93 : Synthèse du dérivé du sélénium (\pm)-**373**

Comme montré dans la Figure 37, le spectre de la RMN du ^{31}P dans le chloroforme possède un singulet, ainsi qu'un doublet de faible intensité à 85 ppm, correspondant au ^{77}Se (16% de l'abondance totale des isotopes du sélénium). La constante de couplage $^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})$ mesurée sur le spectre est égale à 826 Hz.

¹⁴¹ D. W. Allen, L. A. March, I. W. Nowell, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, 0, 483.

Figure 37 : RMN du ^{31}P dans le CDCl_3 du (\pm) -**373**

Afin d'évaluer les propriétés électroniques de ce nouveau ligand, nous avons comparé cette valeur à celles obtenues avec d'autres phosphines, phosphinites : **374**, $\text{P}(\text{OPh})_3$ et PPh_3 . Nous avons choisi ces ligands car **374** est semblable aux phosphinites que nous avons synthétisés, PPh_3 est le plus σ -donneur et $\text{P}(\text{OPh})_3$ le moins σ -donneur.

La comparaison des constantes de couplage du (\pm) -**373**, Se_2 =**374**, $\text{Se}=\text{P}(\text{OPh})_3$ et $\text{Se}=\text{PPh}_3$ est résumée dans le Tableau 16.

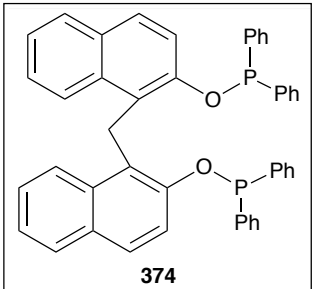
La comparaison avec la constante de couplage relevée pour du $\text{Se}=\text{PPh}_3$ (736 Hz),¹⁴² nous permet de conclure que le phosphinite dérivé du [6]hélicène est moins σ -donneur que le ligand PPh_3 , ce qui était prévisible en raison de l'atome d'oxygène -I présent. D'une manière similaire, la comparaison avec $\text{Se}=\text{P}(\text{OPh})_3$ qui possède une constante de 1027 Hz,¹⁴² nous permet de conclure que notre ligand est plus donneur que ce dernier. Par conséquent, le ligand (\pm) -**369**, a des propriétés électroniques intermédiaires et devrait pouvoir promouvoir une réactivité différente dans des réactions.

Le déplacement chimique et la constante de couplage du phosphinite sélénié **374**¹⁴³ sont identiques à ceux de notre hélicène (\pm) -**373**. La présence de l'hélicène ne modifie donc pas *a priori* les propriétés électroniques de ce ligand, lorsque les phosphores sont présents en positions 2 et 15.

¹⁴² C. Glidewell, E. J. Leslie, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1977**, 0, 527.

¹⁴³ M. S. Balakrishna, R. Panda, J. T. Mague, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 4617.

	σ -donneur →			
	$\text{Se}=\text{P}(\text{OPh})_3$	$(P)\text{-373}$	$\text{Se}_2\text{-374}$	$\text{Se}=\text{PPh}_3$
$J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})$ Hz	1027	826	827	736
valeur dans le CDCl_3				
$\delta_{31\text{P}}$ (ppm)	58.6	85	86	35.2

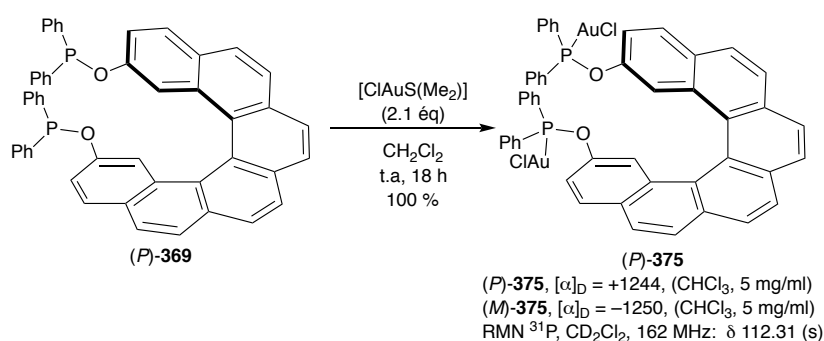


374

 Tableau 16 : Comparaison des constantes de couplage du $^{31}\text{P}-^{77}\text{Se}$ dans CDCl_3

III.2 Complexation du bisphosphinite par l'or

Ayant les bisphosphinites $(P)\text{-369}$ et $(M)\text{-369}$ en main, nous avons réalisé leur complexation avec $[\text{ClAuS}(\text{Me}_2)]$ dans le dichlorométhane. Le complexe d'or bimétallique $(P)\text{-375}$ est obtenu quantitativement (Schéma 94).


 Schéma 94 : Synthèse du complexe d'or **375**

Le spectre CD de ce complexe $(P)\text{-375}$ dans le dichlorométhane possède une bande négative intense avec un épaulement (259 nm) et une bande positive intense (334 nm) accompagnée d'un épaulement à 357 nm (Figure 38). Ces résultats sont en accord avec la

conclusion empirique connue : l'énantiomère *P* a un dichroïsme circulaire positif à 330 nm (négatif pour l'énantiomère *M*). L'analyse de diffraction des Rayons-X effectuée sur un échantillon (*P*)-**375** recristallisé, confirme bien une hélicité (*P*).¹⁴⁴ Nous constatons une ressemblance des signaux des spectres CD de l'Hélicol **306**, du phosphinite **369** et du complexe d'or **375** dans le dichlorométhane. La complexation du bisphosphinite **369** avec l'or ne semble pas avoir une influence sur le spectre CD.

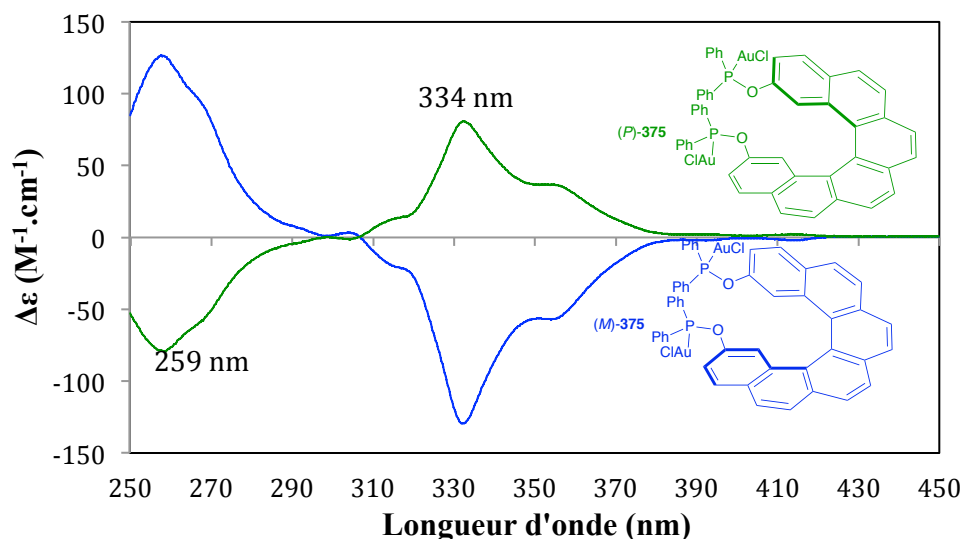


Figure 38 : Spectre du dichroïsme circulaire du complexe d'or **375**

Le complexe di-or a été recristallisé grâce à la méthode de diffusion du pentane dans le dichlorométhane, décrite précédemment. La figure 39 ci-dessous représente la structure RX du (*P*)-**375**. Nous observons que l'angle des liaisons P–Au–Cl est égal à 175.36 °, ceci indique que la liaison P–Au–Cl est quasi-linéaire. La distance entre les deux atomes d'or Au–Au est de 7.2 Å, signifiant qu'il n'y a pas d'interaction entre ces deux atomes. Ce complexe hélicoïdal a un pas d'hélice égale à 3.11 Å, l'angle interplanaire est de 61.05° et les angles de torsions C(16)–C(16a)–C(16b)–C(16c), C(16a)–C(16b)–C(16c)–C(16d), C(16b)–C(16c)–C(16d)–C(16e) et C(16c)–C(16d)–C(16e)–C(1) sont 8.18°, 27.69°, 30.68° et 13.71°, respectivement. Ces données sont similaires à celles obtenues pour l'Hélicol.

¹⁴⁴ Parameter de flack: -0.011(17)

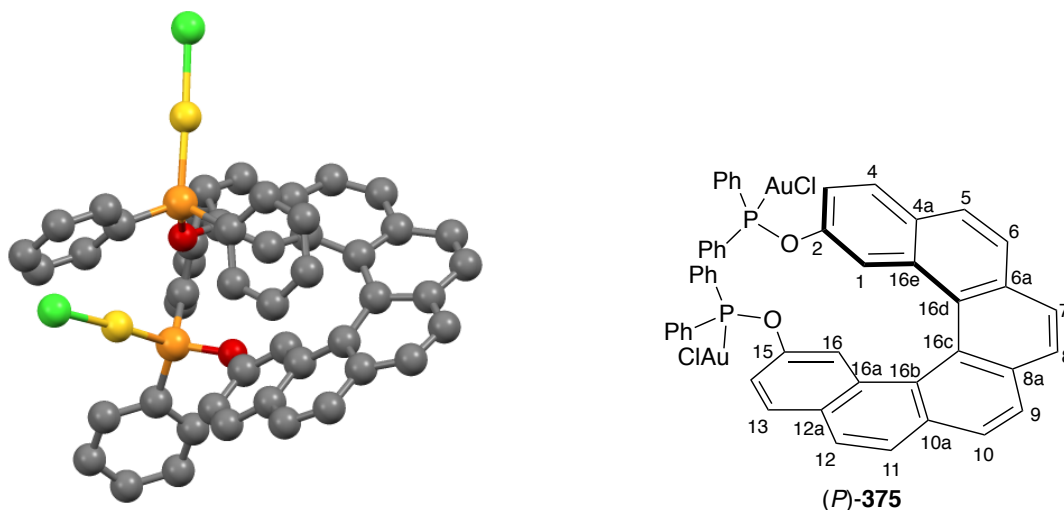


Figure 39 : Structure RX du complexe d'or bimétallique **(P)-375**

Dans cette section, nous avons montré la séparation des deux énantiomères des Hélicols synthétisés. De plus, si leur cyclisation s'est avérée impossible, nous avons réussi à les fonctionnaliser afin d'obtenir des ligands phosphinites et des complexes d'or hélicoïdaux énantiopurs.

Dans le chapitre suivant, nous allons aborder les applications de ces nouvelles entités en catalyse asymétrique.

CHAPITRE 3

Application en catalyse
asymétrique

I. Cycloisomérisation d'énynes-1,6 catalysée par un complexe d'or de squelette hélicoïdal

I.1 Etat de l'art

1. Introduction

Pendant ces vingt dernières années, les réactions de cycloisomérisation d'énynes sont apparues comme de puissants outils pour la préparation de divers composés cycliques dans un processus monotope métallo-catalysé. Dans cette introduction, nous dresserons un bref état de l'art des cycloisomérisations énantiosélectives d'énynes catalysées à l'or.¹⁴⁵

La chimie récente développée autour de l'utilisation des catalyseurs d'or est basée principalement sur leur acidité de Lewis et leur capacité à activer sélectivement des systèmes π tels que des alcynes, des allènes ou des alcènes.¹⁴⁶ L'activation sélective d'un système π par l'or permet d'effectuer sur cette insaturation l'addition d'une large variété de nucléophiles carbonés, azotés ou oxygénés pour former les produits désirés *via* des réactions intra- ou intermoléculaires. Ce type d'activation se produit également dans les cycloisomérisations d'énynes catalysées à l'or dans lesquelles une double liaison agit comme le nucléophile.

Les complexes d'or(I) possédant un atome de chlore comme contre-anion sont généralement peu réactifs, par conséquent des sels d'argent (AgOTf, AgBF₄, AgSbF₆, etc) sont ajoutés pour générer une espèce cationique plus électrophile qui permettra une activation plus efficace du substrat.

L'utilisation de nombreux complexes d'or(I) différenciés par la nature du ligand (phosphine, phosphite ou carbène *N*-hétérocyclique) a été rapportée dans la

¹⁴⁵ a) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326; b) V. Michelet, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268; c) M. Rudolph, A. S. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448; d) G. Lemièrre, V. Gandon, N. Agenet, J.-P. Goddard, A. de Kozak, C. Aubert, L. Fensterbank, M. Malacria, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7596; e) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180; f) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351; i) V. Gandon, G. Lemièrre, A. Hours, L. Fensterbank, M. Malacria, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 7534; j) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208; h) L. Fensterbank, M. Malacria, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 953; k) C. Aubert, L. Fensterbank, P. Garcia, M. Malacria, A. Simonneau, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1954; l) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813.

¹⁴⁶ a) J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415; b) E. Mizushima, K. Sato, T. Hayashi, M. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563.

cycloisomérisation d'énynes.¹⁴⁵ Le choix du ligand est primordial car celui-ci a une influence sur l'acidité de Lewis de l'espèce cationique formée et sur la stabilité plus ou moins importante des espèces cationiques entrant en jeu lors du cycle catalytique.¹⁴⁷

De nombreux ligands chiraux ont été explorés pour réaliser des réactions asymétriques catalysées à l'or(I). Cependant, ceci reste très difficile car ce métal forme un intermédiaire cationique linéaire dans lequel le ligand se trouve à 180 ° du substrat.¹⁴⁸ Afin de contourner ce problème il est possible d'introduire la chiralité non pas sur le ligand, mais sur le contre-ion de l'espèce métallique cationique.¹⁴⁹ Ce contre-ion est mobile et peut donc se positionner à proximité du substrat pour induire l'énantiosélectivité.¹⁵⁰

Dans la suite de cette section, nous allons discuter la cycloisomérisation d'énynes-1,6 en absence et en présence de nucléophile supplémentaire dans le milieu réactionnel. Les énynes-1,6 ont été choisis pour notre étude car elles permettent d'avoir accès à divers produits fonctionnalisés.

2. Cycloisomérisation d'énynes-1,6

Les réactions de cycloisomérisations d'énynes sont des réarrangements qui mettent en jeu une double liaison et une triple liaison et permettent de créer des liaisons carbone-carbone conduisant à la formation de produits cycliques. Ces réactions métallo-catalysées permettent d'avoir accès à une grande variété de carbocycles et d'hétérocycles fonctionnalisés par simple modification du catalyseur utilisé. Pendant la période de 1985 à 1994, Trost *et al.* ont décrit une série de cycloisomérisations d'énynes-1,6 en utilisant des complexes de palladium, pour obtenir des produits cycliques à cinq chaînons.¹⁵¹ Après ces travaux, d'autres métaux de transitions tels que le ruthénium, le rhodium, l'iridium, le platine et l'or ont été employés pour

¹⁴⁷ D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351.

¹⁴⁸ N. Bongers, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2178.

¹⁴⁹ a) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, *317*, 496; b) R. L. LaLonde, Z. J. Wang, M. Mba, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 598.

¹⁵⁰ D. Zuccaccia, L. Belpassi, F. Tarantelli, A. Macchioni, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3170.

¹⁵¹ a) B. M. Trost, M. Lautens, *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 4887; b) B. M. Trost, G. J. Tanoury, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1636; c) B. M. Trost, M. Lautens, C. Chan, D. J. Jebaratnam, T. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 636; d) B. M. Trost, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1781; e) B. M. Trost, C. Pedregal, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7292; f) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 34; g) B. M. Trost, G. J. Tanoury, M. Lautens, C. Chan, D. T. MacPherson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4255; h) B. M. Trost, D. L. Romero, F. Rise, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4268.

cette transformation en étudiant leur réactivité et sélectivité. Il a été montré que la nature du métal utilisé et de ses ligands ainsi que la nature du substrat (lien, substitution des insaturations), avaient une influence sur la structure du produit formé.

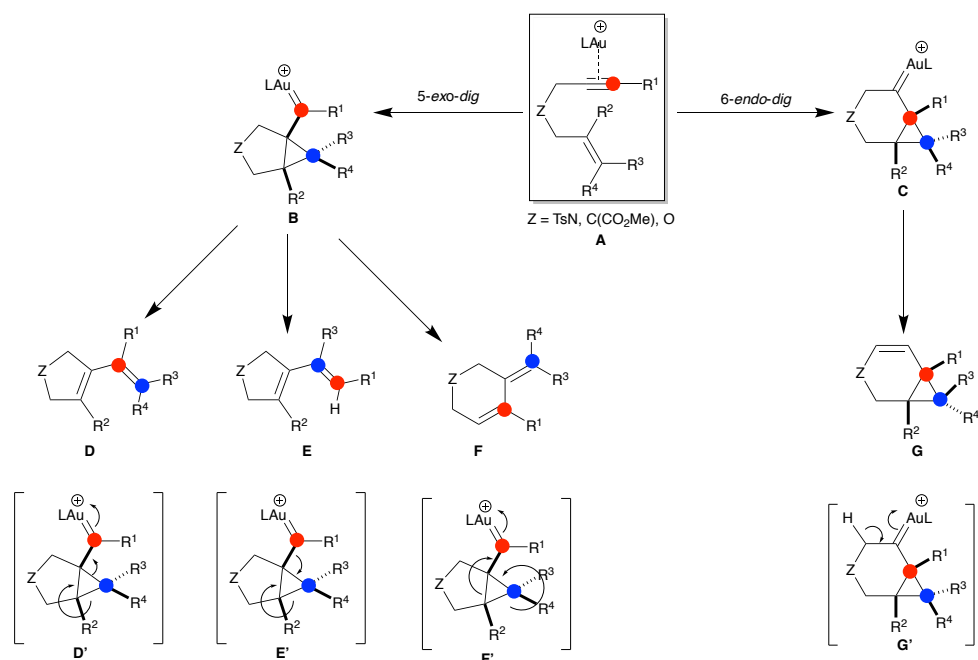
Dans le cas de la cycloisomérisation d'ényne catalysée par l'or(I), le mécanisme procéderait initialement par une coordination du métal à l'alcyne (Schéma 95). Le complexe résultant **A** réagirait avec l'alcène, par cyclisation *5-exo-dig* ou *6-endo-dig* pour former les intermédiaires cyclopropylcarbènes **B** ou **C** respectivement, selon la nature du substrat et du ligand.^{145a}

En absence de nucléophile externe, l'intermédiaire **B** se réarrangerait, pouvant conduire à une variété de dérivés cycliques fonctionnalisés **D**, **E** ou **F**.¹⁵²

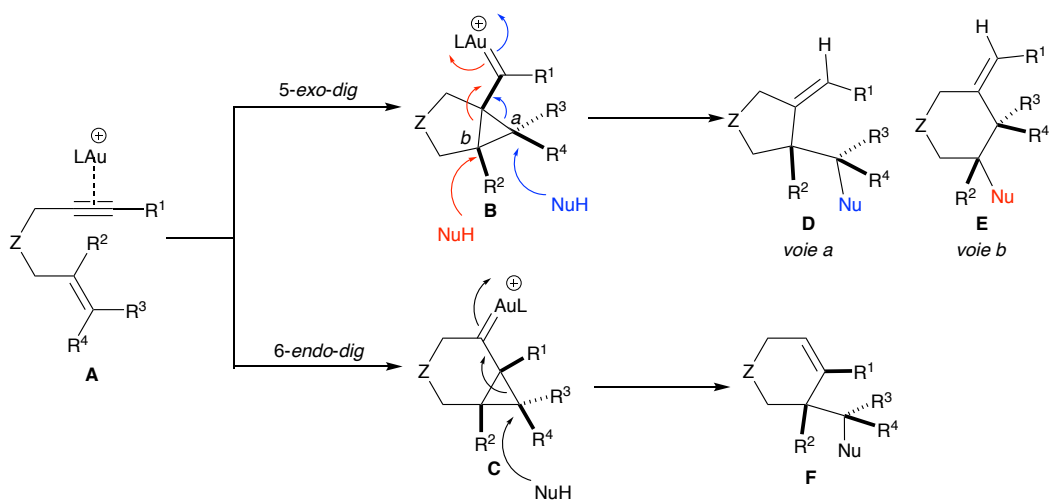
Dans le cas du processus de réarrangement du produit de cyclisation *6-endo-dig*, le carbène d'or **C** serait capable de subir directement une migration-1,2 d'hydrure puis une démétallation pour fournir le bicycloheptène **G** incorporant une unité cyclopropane. Ainsi, seul l'intermédiaire de cyclisation *6-endo-dig* conduit potentiellement à des produits énantiomériquement enrichis. Parmi ces derniers, nous nous intéresserons particulièrement aux bicycles [4.1.0] chiraux. En effet, ce motif avec la sous-unité cyclopropane est présent dans de nombreuses molécules naturelles possédant une activité biologique.¹⁵³

¹⁵² M. T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 129.

¹⁵³ a) C. D. Poulter, O. J. Muscio, R. J. Goodfellow, *Biochemistry*. **1974**, *13*, 1530; b) A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 931; c) L. A. Wessjohann, W. Brandt, T. Thiemann, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625; d) D. Ellis, K. L. Kuhen, B. Anaclerio, B. Wu, K. Wolff, H. Yin, B. Bursulaya, J. Caldwell, D. Karanewsky, Y. He, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4246.



En présence d'un nucléophile, les mêmes intermédiaires **B** et/ou **C** sont impliqués (Schéma 96).¹⁵⁴ Le nucléophile attaque ce/ces dernier(s) pour former les produits cycliques **D-F** selon la position attaquée.



¹⁵⁴ C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, S. López, E. Jiménez-Núñez, C. Nevado, E. Herrero-Gómez, M. Raducan, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677.

Dans la suite de cet exposé, nous nous concentrerons sur la synthèse des motifs bicyclo[4.1.0]heptène.

3. Cycloisomérisation et formation d'une unité cyclopropane

a. Premiers travaux

En 1995, en présence d'un complexe de platine comme métal électrophile, Blum et ses collègues ont rapporté le premier exemple de cycloisomérisation d'ényne-1,6 conduisant à la formation d'une unité cyclopropane. Ainsi, le traitement de l'ényne **376** comportant un lien oxygéné avec 5 % mol de PtCl_2 conduit à la formation de l'oxabicyclo[4.1.0]héptène **377** avec 97 % de rendement.¹⁵⁵ Quelques années plus tard, Fürstner et *al.* ont étendu cette transformation à d'autres substrats tels que l'ényne-1,6 **378** portant un lien azoté, en utilisant le même complexe de platine, au reflux du toluène. Le produit tricyclique **379** issu de la cycloisomérisation 6-*endo-dig* a été obtenu avec un rendement de 87 % (Schéma 97).¹⁵⁶

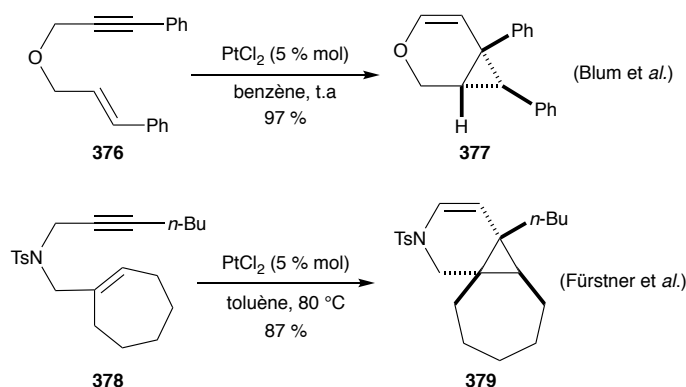


Schéma 97 : Cycloisomérisation d'énynes-1,6 catalysée au platine

Des complexes d'or cationiques peuvent être engagés pour réaliser ces réactions dans des conditions douces dans le dichlorométhane. Ainsi, le groupe d'Echavarren décrit en 2004 deux exemples de cycloisomérisation d'énynes-1,6 **380** et **383** catalysées à l'or(I) cationique

¹⁵⁵ J. Blum, H. Beer-Kraft, Y. Badrieh, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5567.

¹⁵⁶ A. Fürstner, H. Szillat, F. Stelzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6785.

(Schéma 98).¹⁵⁷ Les bicycles issus de la cyclisation 6-*endo-dig* sont obtenus comme produits majoritaires. On note toutefois la formation de sous-produits issus de la cyclisation 5-*exo-dig*.

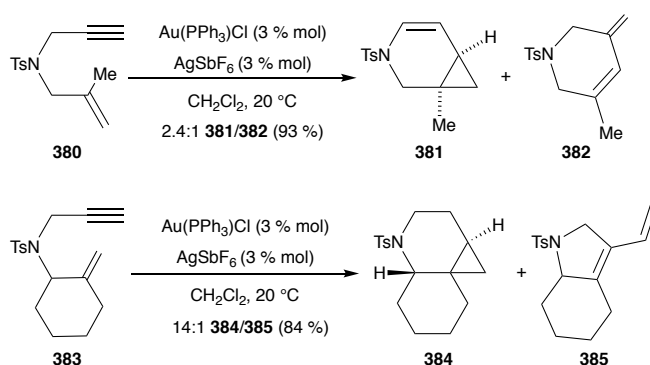


Schéma 98 : Cycloisomérisation d'énynes-1,6 catalysée à l'or

b. Réaction de cyclopropanation énantiosélective

Des versions énantiosélectives de la synthèse de bicyclo[4.1.0]heptènes ont été rapportées dans la littérature en utilisant des catalyseurs chiraux des complexes de platine(II)¹⁵⁸, de rhodium(I)¹⁵⁹ et d'iridium(I)¹⁶⁰ avec des phosphates chiraux comme contre-ions. L'utilisation des complexes d'or(I) portants des ligands chiraux a été également rapportée.¹⁶¹ Néanmoins, celle-ci reste limitée car l'induction de chiralité par un ligand chiral dans la catalyse à l'or(I) peut être difficile en raison de la géométrie linéaire de ce complexe.

En 2009, Michelet et ses collègues ont publié la première utilisation d'un complexe dimérique d'or(I) cationique portant des ligands phosphines chiraux, permettant la préparation des dérivés du bicyclo[4.1.0]heptènes optiquement enrichis.¹⁶² Le traitement du pré-catalyseur (*R*)-4-MeO-3,5-(*t*-Bu)₂-MeOBIPHEP-(AuCl)₂ avec AgOTf comme sel d'argent conduit à

¹⁵⁷ C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402.

¹⁵⁸ a) D. Brissy, M. Skander, P. Retailleau, A. Marinetti, *Organometallics* **2007**, *26*, 5782; b) D. Brissy, M. Skander, H. Jullien, P. Retailleau, A. Marinetti, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2137; c) H. Jullien, D. Brissy, R. Sylvain, P. Retailleau, J.-V. Naubron, S. Gladiali, A. Marinetti, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1109.

¹⁵⁹ T. Nishimura, Y. Takiguchi, Y. Maeda, T. Hayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1374; b) T. Nishimura, T. Kawamoto, M. Nagaosa, H. Kumamoto, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1638.

¹⁶⁰ M. Barbazanges, M. Augé, J. Moussa, H. Amouri, C. Aubert, C. Desmarets, L. Fensterbank, V. Gandon, M. Malacria, C. Ollivier, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13789.

¹⁶¹ a) A. M. Echavarren, M. E. Muratore, V. López-Carrillo, A. Escribano-Cuesta, N. Huguet, C. Obradors, in *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., **2004**; b) V. Magné, C. Lorton, A. Marinetti, X. Guinchard, A. Voituriez, *Org. Lett.* **2017**, DOI 10.1021/acs.orglett.7b02210.

¹⁶² a) C.-M. Chao, D. Beltrami, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Chem. Commun.* **2009**, *0*, 6988; b) C.-M. Chao, M. R. Vitale, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, V. Michelet, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1319.

l'espèce catalytique cationique active dans ces cyclisations d'oxo- et aza-énynes-1,6 de type **386** (Schéma 99). Bien que ces réactions conduisent aux produits **377** et **387** avec des rendements modestes (34% et 11%), l'énantiosélectivité est excellente, 98 % et 78 % ee respectivement. Une optimisation des conditions de la cycloisomérisation de l'aza-ényne-1,6 **386** est effectuée lorsque la réaction est conduite à 60 °C dans le toluène, le produit est obtenu avec 74 % de rendement et 98 % d'excès énantiomérique.

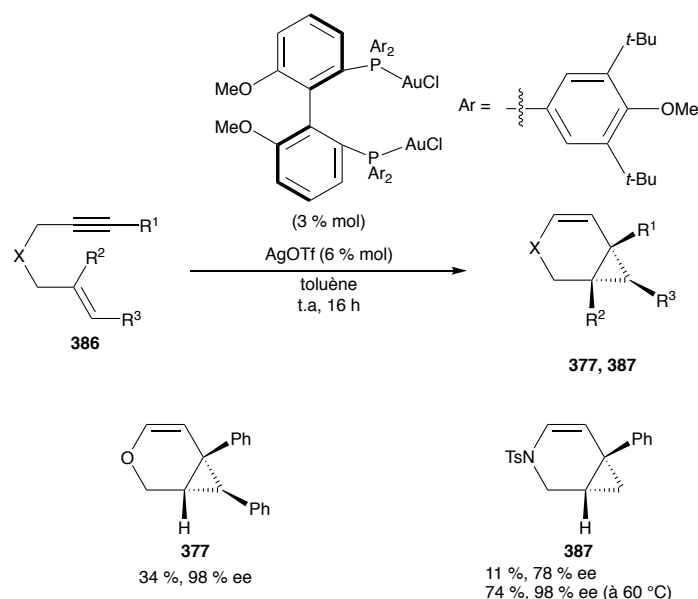
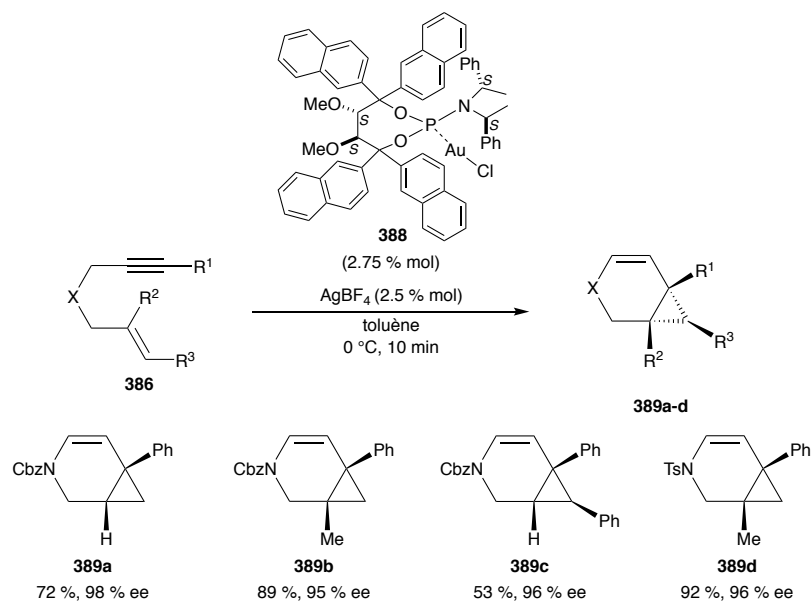


Schéma 99 : Synthèse des dérivés du bicyclo[4.1.0]héptènes **377** et **387**

En 2012, Fürstner *et al* ont rapporté la cycloisomérisation asymétrique d'énynes-1,6 en utilisant un catalyseur d'or(I) portant un ligand phosphoramidite dérivé du TADDOL. Dans ces conditions et en présence d'AgBF₄ pour rendre l'or cationique, la réaction s'effectue dans le toluène à 0 °C pour conduire aux dérivés aza-bicyclo[4.1.0]hept-4-ène **389a-d** avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques (95-98 % ee, Schéma 100).¹⁶³

¹⁶³ H. Teller, M. Corbet, L. Mantilli, G. Gopakumar, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15331.


 Schéma 100 : Synthèse des dérivés du bicyclo[4.1.0]heptènes **389a-d**

Les auteurs ont également rapporté l'utilisation de ce même catalyseur **388** pour réaliser l'étape-clé de la synthèse d'un composé biologiquement actif, GSK1360707, un antidépresseur dont la structure est basée sur le fragment aza-bicyclo[4.1.0]heptène (Schéma 101).¹⁶⁴ L'ényne **390** est traité par le complexe **388** en présence AgBF_4 pour conduire à la formation du bicyclo (+)-**391** avec 88 % de rendement et 95 % d'excès. Après hydrogénation de l'alcène et formation du sel correspondant, GSK1360707.HCl **392** est obtenu. Notons que l'étape clé de cette réaction a été étudiée la première fois par Elitzin *et al* en utilisant (*R*)-tolyl-BINAP(AuCl)₂/ AgBF_4 comme système catalytique, mais que l'aza-bicyclo[4.1.0]heptène (+)-**391** avait été obtenu avec une plus faible énantiosélectivité (59 % ee).¹⁶⁵

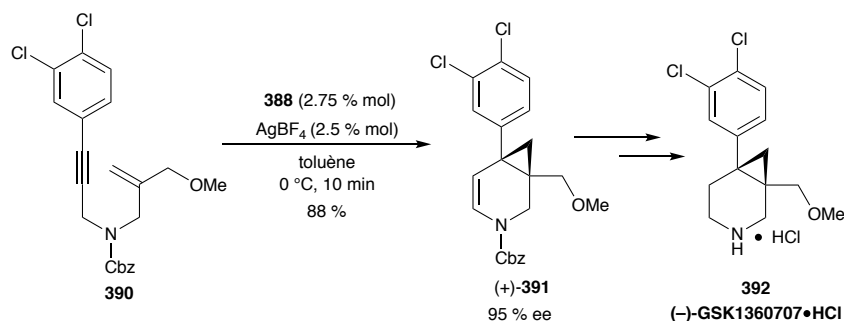


Schéma 101 : Synthèse du GSK1360707 par cycloisomérisation d'ényne

¹⁶⁴ H. Teller, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7764.

¹⁶⁵ N. M. Deschamps, V. I. Elitzin, B. Liu, M. B. Mitchell, M. J. Sharp, E. A. Tabet, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 712.

Notre équipe en collaboration avec celle du Pr Sollogoub, a publié la synthèse et l'utilisation de complexes d'or avec l'atome du métal incorporé dans la cavité de cyclodextrines énantiopures, grâce à un ligand de type NHC.¹⁶⁶ Les complexes d'or **394 α** •AuCl et **394 β** •AuCl, différant par la taille de leur cavité, cationisés par AgSbF₆, ont permis d'obtenir le produit bicyclique **395** désiré avec 43 % et 59 % d'excès, respectivement (Schéma 102).

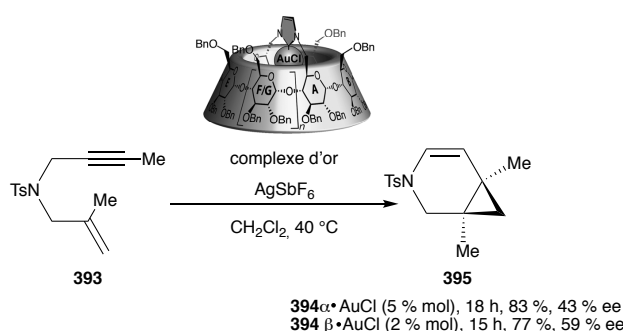


Schéma 102 : Cycloisomérisation énantiosélective de l'ényne **393** catalysée par **394**

Notre équipe a récemment rapporté la cycloisomérisation d'énynes en utilisant un complexe d'or dinucléaire portant un ligand bisphosphine d'allène chiral **398**.¹⁶⁷ Les aza-bicyclo[4.1.0]heptènes **399** et **400** attendus sont obtenus avec de bons rendements (90 %, 100 %) avec des excès énantiomériques prometteurs de 29 % et 32 % respectivement (Schéma 103).

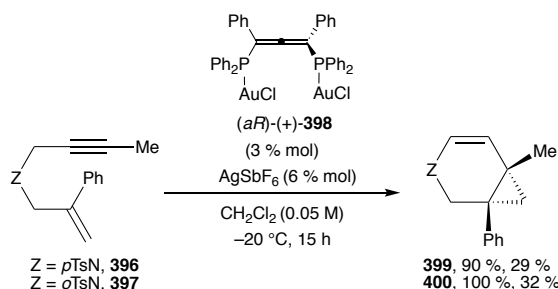


Schéma 103 : Cycloisomérisation énantiosélective d'énynes catalysée par **398**

¹⁶⁶ M. Guitet, P. Zhang, F. Marcelo, C. Tugny, J. Jiménez-Barbero, O. Buriez, C. Amatore, V. Mouriès-Mansuy, J.-P. Goddard, L. Fensterbank, et Sollogoub., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7213.

¹⁶⁷ A. Vanitcha, C. Damelinourt, G. Gontard, N. Vanthuyne, V. Mouriès-Mansuy, L. Fensterbank, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6785.

Enfin, dans le chapitre 1, nous avons vu que Marinetti, Voiturier *et al.* avaient rapporté le premier exemple d'utilisation d'un complexe d'or portant un ligand phosphindolhelicène chiral, dans la cycloisomérisation d'ényne-1,6. Le produit d'azabicyclo[4.1.0]heptène a été obtenu avec de bon excès (84 % ee, schéma 104).^{27a}

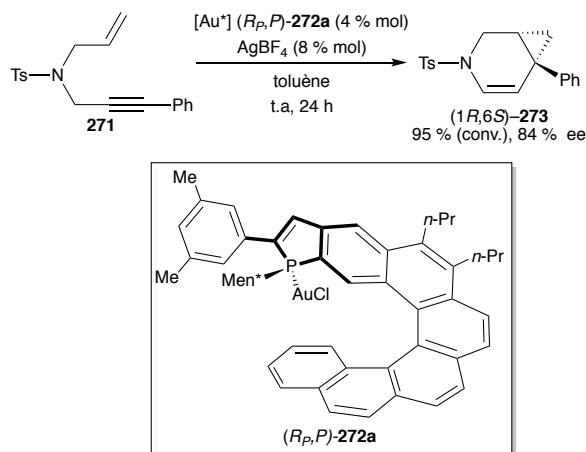


Schéma 104 : Cycloisomérisation en présence de complexe d'or hélicoïdal

A partir d'énynes-1,6, lorsqu'un nucléophile supplémentaire est ajouté dans le milieu réactionnel, d'autres composés cycliques chiraux différemment fonctionnalisés peuvent être formés. Dans la suite de cette section, nous ferons une rapide discussion sur le cas d'addition de nucléophile oxygéné.

4. Cycloisomérisation en présence d'un nucléophile oxygéné externe

Les réactions d'alkoxy- et hydroxycyclisations d'énynes-1,6 ont été largement étudiées par Echavarren *et al.*, tout d'abord en présence de platine(II) comme métal électrophile au reflux de différents alcools (méthanol, éthanol et alcool allylique) ou de l'eau.¹⁶⁸ Des complexes d'or cationiques ont été également utilisés pour cette transformation, ce qui a permis d'obtenir les produits de cyclisations désirés à température ambiante.¹⁶⁹ Une version asymétrique a été développée, comme illustré dans le Schéma 105.^{169d} La cyclisation de l'ényne **401** est effectuée en présence du précatalyseur bis-or à chiralité axiale

¹⁶⁸ a) M. Méndez, M. P. Muñoz, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11549; b) M. Méndez, M. P. Muñoz, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511.

¹⁶⁹ a) C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Ang. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402; b) C. H. M. Amijs, C. Ferrer, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, *0*, 698; c) S. Ma, S. Yu, Z. Gu, *Ange. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 200; d) M. P. Muñoz, J. Adrio, J. C. Carretero, A. M. Echavarren, *Organometallics* **2005**, *24*, 1293.

(*R*)-Tol-BINAP(AuCl)₂ **402** en présence d'AgSbF₆ dans le méthanol à température ambiante. Le produit de cyclisation 5-*exo*-dig **403** est formé avec 52 % de rendement et 94 % d'excès énantiomérique.

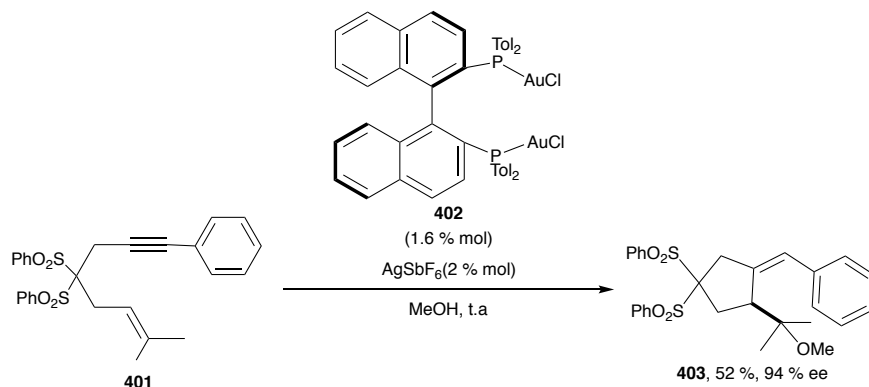


Schéma 105 : Réaction de cyclisation énantiosélective en présence du méthanol

Notons que des réactions inter- et intramoléculaires énantiosélectives de cycloisomérisation d'énynes-1,6 en présence de nucléophiles carbonés et azotés ont été également rapportées dans la littérature, mais ne seront pas abordées ici.^{162b,170}

En conclusion, nous avons vu dans cette section plusieurs exemples d'utilisation de catalyseur d'or cationique dans des réactions de cycloisomérisation énantiosélectives d'énynes-1,6. L'or(I) cationique associé à des ligands bisphosphine de chiralité axiale tels que le BINAP ou phosphoramidites, a permis de contrôler la configuration absolue des nouveaux centres formés avec de bon excès énantiomérique. Un seul exemple a été rapporté avec un ligand à chiralité hélicoïdale, conduisant aux produits attendus avec de bons excès énantiomériques. Nous avons donc décidé de tester les complexes phosphinites-or précédemment synthétisés dans ces réactions de cycloisomérisation d'ényne-1,6. Cela nous permettra d'évaluer l'influence de la fonction phosphinite introduite ainsi que de l'hélice sur la réactivité du catalyseur, la nature du produit obtenu et sur la sélectivité de la réaction.

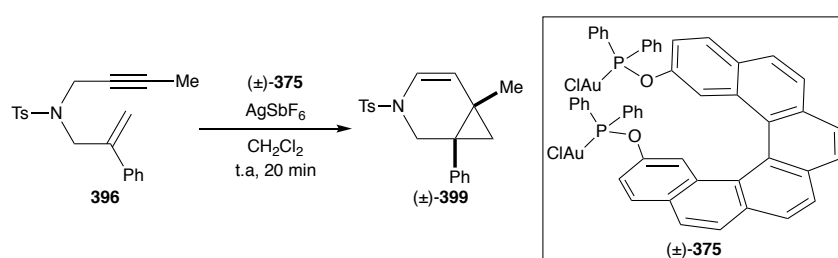
I.2 Cycloisomérisation d'énynes-1,6 catalysée par le complexe d'or hélicoïdal

¹⁷⁰ L. Leseurre, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, V. Michelet, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4049

Nous avons tout d'abord testé le complexe d'or bimétallique racémique (\pm)-**375** comme précatalyseur, afin d'examiner sa réactivité et la sélectivité observée. Par soucis de clarté, la synthèse des énynes utilisés, réalisée au laboratoire, est décrite uniquement en partie expérimentale.

1. Etude catalytique en conditions racémiques

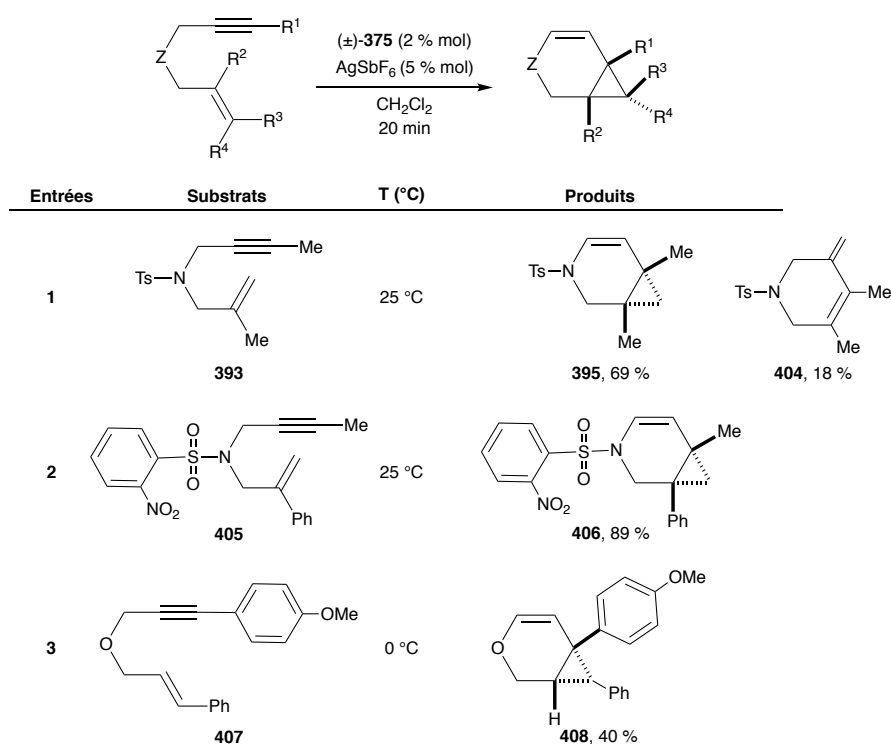
Premièrement, nous avons réalisé la cycloisomérisation de l'ényne **396** avec 5 % mol du catalyseur d'or cationique. Cette réaction de cyclisation donne le produit bicyclique **399** avec 50 % de rendement, accompagné d'autres sous-produits (Tableau 17, entrée 1). Lorsque la réaction est effectuée avec 2 % mol de catalyseur cationique (entrée 2), le produit **399** est obtenu avec un rendement 79 %. L'utilisation de 1 % mol du complexe cationique conduit à une chute de la conversion de l'ényne qui est alors consommé à 50 %. Nous avons également diminué la quantité de sel d'argent introduite : lorsque 2 % mol du complexe dimérique (\pm)-**375** et 1 % mol de sel d'argent sont utilisés (entrée 3), le départ est consommé avec 50 % de conversion malgré un temps de réaction étendu. Il est donc important d'introduire au moins un équivalent d'argent pour chaque atome d'or présent. Il est à noter que lorsque la réaction est effectuée sans le catalyseur (\pm)-**375**, aucune conversion n'est observée (entrée 5). Ce même résultat est également obtenu lorsque la réaction est réalisée avec (\pm)-**375** en absence de sel d'argent (entrée 6).



Entrées	(\pm)- 375	AgSbF_6	Conversion	Rendement
1	5 % mol	12 % mol	100 %	50 %
2	2 % mol	5 % mol	100 %	79 %
3	1 % mol	3 % mol	50 %	35 %
4	2 % mol	1 % mol	50 %	30 %
5	0 % mol	5 % mol	0 %	0 %
6	2 % mol	0 % mol	0 %	0 %

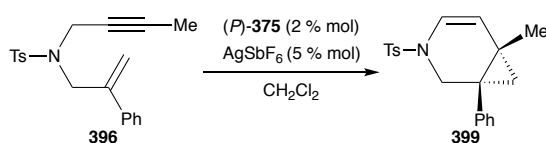
Tableau 17 : Cycloisomérisation racémique de l'ényne **396** catalysée par (\pm)-**375**

Nous avons ensuite fait varier le substrat, dans les conditions précédemment optimisées : 2 % mol de (\pm)-**375**, 5 % mol d'AgSbF₆ dans CH₂Cl₂ à t.a (Schéma 106). Ainsi, le *N*-ényne-1,6 **393** ayant un groupement méthyle et non plus un phényle sur le carbone interne de l'alcène donne le produit bicyclique **395** issue de la cyclisation 6-*endo-dig* avec un rendement de 69 % ainsi que le diène **404**, issue de la cyclisation 5-*exo-dig* (18 % de rendement). La cycloisomérisation de l'ényne **405** protégé par un groupement *o*-nosyle est cette fois-ci sélective et donne uniquement le produit bicyclique **406** issue de la cyclisation 6-*endo-dig*, isolé avec un rendement de 89 %. Nous avons également effectué la réaction avec l'ényne **407** ayant un lien oxygéné. Dans ce cas, la réalisation de la réaction à température ambiante conduit à la dégradation de l'ényne. Il a donc été nécessaire de réaliser la réaction à 0 °C et le produit **408** est obtenu avec un rendement de 40 %.


 Schéma 106 : Cycloisomérisation d'énynes-1,6 catalysée par (\pm)-**375**

2. Cycloisomérisation asymétrique d'énynes-1,6

Suite aux résultats satisfaisants obtenus pour la cycloisomérisation des ényne-1,6 en utilisant le complexe di-or racémique (\pm)-**375**, nous avons exploré la sélectivité induite par l'utilisation du complexe d'or chiral (*P*). Tout d'abord, nous avons fait la réaction avec 2 % mol du complexe cationique à température ambiante. Le produit est obtenu avec un bon rendement mais sans excès énantiomérique (Tableau 18, entrée 1). La réaction a été ensuite testée à 0 °C pendant 75 min (entrée 2) et à -20 °C pendant 1 h 30 (entrée 3). Dans ces deux cas, nous avons constaté une diminution de la réactivité du substrat (65 et 35 % de rendement respectivement) et le produit a été obtenu avec une très légère amélioration de l'excès énantiomérique (3 % et 12 % ee, respectivement).



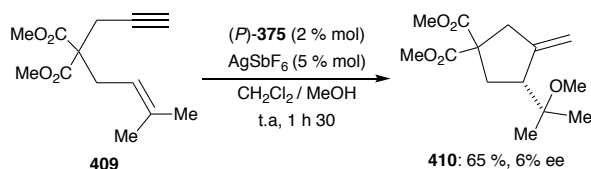
Entrées	T °C	durée	Rendement (%)	ee (%)
1	25 °C	30 min	76 %	0
2	0 °C	75 min	65 %	3 (<i>S</i>)
3	-20 °C	1 h 30	35 %	12 (<i>S</i>)

Tableau 18 : Cycloisomérisation énantiosélective d'ényne catalysée par (*P*)-**375**

L'énantiosélectivité de la cycloisomérisation de l'ényne-1,6 **393** catalysée par le complexe di-or (*P*)-**375** n'est pas satisfaisante, nous avons donc décidé d'explorer la méthoxycyclisation asymétrique d'ényne-1,6.

3. Méthoxycyclisation asymétrique

Le complexe d'or a été ensuite testé dans la réaction de méthoxycyclisation de l'ényne **409** (Schéma 107). La réaction a été réalisée avec 2 % mol de catalyseur en présence de 5 % mol de sel d'argent AgSbF₆, soit un léger excès d'argent par rapport à l'or, dans un mélange CH₂Cl₂/MeOH (1/1) à température ambiante. Le produit attendu **410** est obtenu avec 65 % de rendement mais un faible excès énantiomérique de 6 % ee.

Schéma 107 : Méthoxycyclisation énantiosélective d'ényne catalysée avec (*P*)-375

Le complexe d'or(I) dinucléaire (\pm)-375 a été capable de catalyser la réaction de cycloisomérisation de différents énynes-1,6. Ces réactions ont fourni les produits désirés avec de bon rendement. Cependant, l'utilisation du (*P*)-375 pour une version asymétrique de cette réaction, n'a pas donné une bonne énantiosélectivité. Ceci est probablement dû (*i*) à la géométrie parfaitement linéaire du complexe d'or hélicoïdal utilisé, (*ii*) au faible encombrement stérique dans l'environnement de l'or en raison de la substitution de l'hélice en position 2, (*iii*) et sans interaction Au---Au possible (voir cliché des rayons X de ce complexe di-or, p. 132).

Pour améliorer ces résultats, nous pourrions envisager de synthétiser l'analogue substitué en position 1, ce qui augmenterait de manière importante l'encombrement stérique dans l'environnement du métal. Nous pourrions aussi envisager d'introduire un substituant encombrant en position 3 pour jouer sur cet environnement.

Afin de dépasser ces limites, nous avons par la suite évalué ces ligands hélicoïdaux en présence d'un métal plan carré, le palladium.

II. Alkylation allylique asymétrique catalysée au palladium

II.1 Etat de l'art

En 1965, Tsuji *et al.* ont rapporté la première réaction d'alkylation allylique pallado-catalysée.¹⁷¹ Le diméthyle malonate (**411**) réagit avec une quantité stœchiométrique du complexe π -allylique (**412**) pour former l'éthyle allylmalonate **413** avec 42 % de rendement (Schéma 108).

¹⁷¹ J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4387.

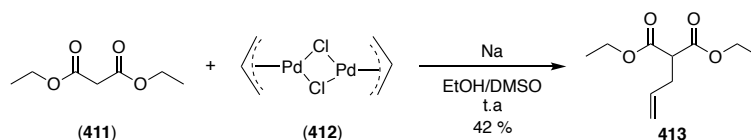
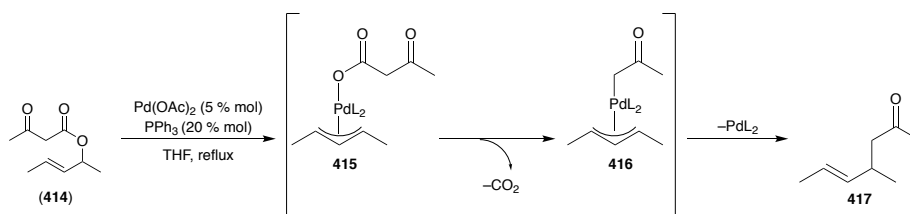


Schéma 108 : Première exemple d'alkylation allylique

Une version catalytique a été proposée au début des années 1980, permettant de réaliser l'allylation de différents cétoesters allyliques (Schéma 109).¹⁷² Cette transformation peut s'expliquer par le mécanisme suivant. La première étape est une addition oxydante du cétoester allylique au complexe de palladium(0) formé grâce à la réduction du Pd(OAc)₂ par PPh₃. Le complexe π-allylique de palladium(II) **415** formé subit ensuite une décarboxylation pour générer le complexe **416**. Enfin, l'attaque nucléophile du carbanion de l'acétone sur le complexe π-allyle suivi d'une élimination réductrice permet d'obtenir le produit **417** quantitativement.


 Schéma 109 : Synthèse de la cétone **417** par alkylation allylique

L'alkylation allylique catalysée au palladium est l'une des réactions catalysées les plus populaires en chimie organique et l'une des réactions principales pour tester l'efficacité de nouveaux ligands chiraux.¹⁷³ Cette transformation, connue sur le nom d'allylation de Tsuji-Trost, a comme avantages de se réaliser dans des conditions douces et d'utiliser des dérivés d'acides carboxyliques commerciaux et peu coûteux. Elle consiste en une substitution d'un groupe partant allylique par un nucléophile carboné, azoté, oxygéné ou soufré (Schéma 110). Divers groupes partants peuvent être utilisés. Néanmoins, les acétates sont très largement mis en œuvre. Les sources de palladium les plus couramment utilisées sont

¹⁷² I. Shimizu, T. Yamada, J. Tsuji, *Tetrahedron Letters* **1980**, 21, 3199.

¹⁷³ a) Z. Lu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 258; b) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395.

$\text{Pd}(\text{dba})_2$ et $[\text{PdCl}(\pi\text{-allyl})]_2$. D'autres métaux tels que l'iridium, le tungstène ou encore le molybdène ont été aussi utilisés pour cette réaction.¹⁷⁴

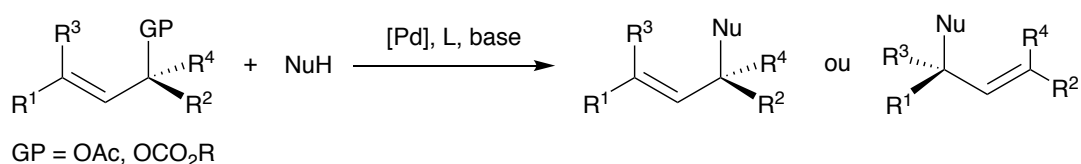


Schéma 110 : Bilan de l'alkylation allylique catalysée au palladium

Différentes bases ont été utilisées pour réaliser cette réaction. Par exemple, le nucléophile peut être préparé préalablement par déprotonation en utilisant l'hydruire de sodium comme base. Trost a développé une méthode très efficace qui permet de générer *in situ* l'anion (Schéma 111).¹⁷⁵ Le précurseur de la base, le *N,O*-bistriméthylsilylacétamide (BSA), soluble dans les solvants organiques, est combiné avec une quantité catalytique d'anion acétate (par exemple LiOAc). Cette méthode permet de générer le nucléophile au fur et à mesure de l'avancement de la réaction.

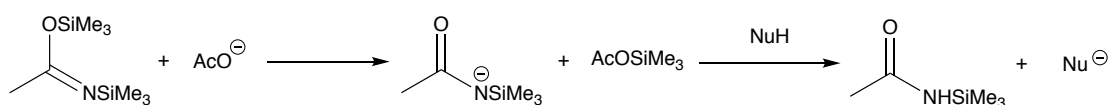


Schéma 111 : Utilisation de (BSA/OAc⁻) comme base

Le cycle catalytique général de cette transformation fait intervenir plusieurs étapes élémentaires présentées sur la figure 40.¹⁷⁶ Premièrement, le palladium(0) se coordonne au substrat en *anti* par rapport au groupe partant. Une étape d'addition oxydante du substrat complexé conduit à la formation d'un complexe π -allylique de palladium(II). Enfin, une étape d'addition du nucléophile sur ce complexe suivie d'une décomplexation du métal conduit à la formation du produit et la régénération de l'espèce catalytique $[\text{Pd}^0\text{L}_2]$.

¹⁷⁴ a) R. Prétôt, G. C. Lloyd-Jones, A. Pfaltz, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1035; b) B. Bartels, C. García-Yebra, F. Rominger, G. Helmchen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, *2002*, 2569; c) O. Belda, C. Moberg, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 159.

¹⁷⁵ a) B. M. Trost, D. J. Murphy, *Organometallics* **1985**, *4*, 1143; b) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.

¹⁷⁶ B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921.

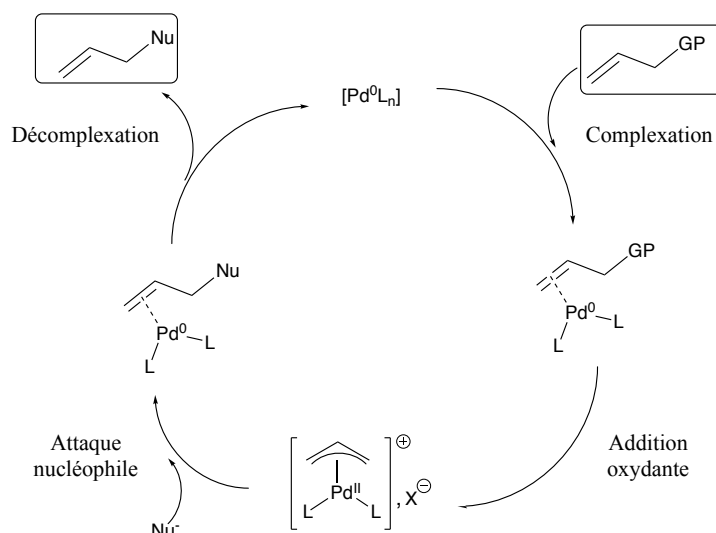


Figure 40 : Mécanisme de l'alkylation allylique catalysée au palladium

Le site de l'attaque sur le complexe π -allylique dépend de la dureté du nucléophile. En effet, l'attaque des nucléophiles « mou » se fait sur l'un des carbones terminaux du complexe et en *anti* par rapport au palladium pour donner le produit avec rétention de configuration relative par rapport groupe partant (Figure 41). Alors que les nucléophiles « durs » comme les hydrures ou les dérivés organométalliques, attaquent directement le palladium pour donner un complexe neutre qui libère le produit par élimination réductrice. Dans ce cas, le produit est obtenu avec une inversion de configuration.¹⁷⁷

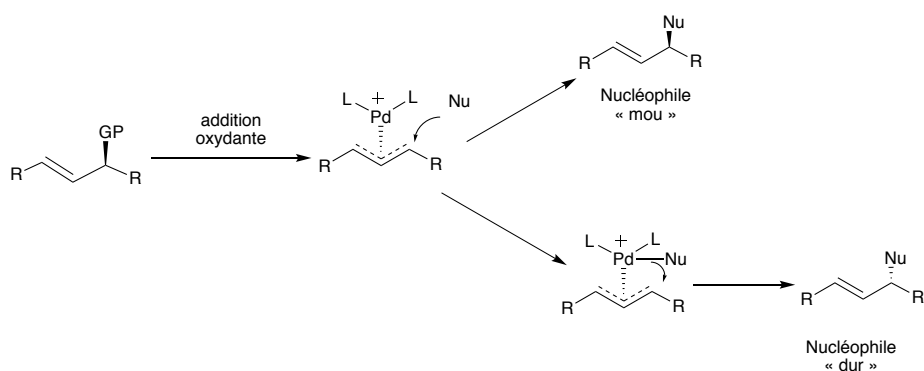


Figure 41 : Attaque de nucléophile « mou » et « dur » sur le complexe

II.2 Différentes réactions d'alkylation allylique asymétrique (AAA)

¹⁷⁷ J. C. Fiaud, J. Y. Legros, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1907.

De nombreux exemples d'alkylations allyliques énantiosélectives ont été rapportés dans la littérature. Dans la suite de cette partie, nous discuterons principalement l'origine de l'énantiosélectivité. Il existe deux types de version asymétrique pour cette réaction (Figure 42) : la création d'un centre asymétrique sur le nucléophile (type I) ou sur le substrat allylique (type II).¹⁷⁸

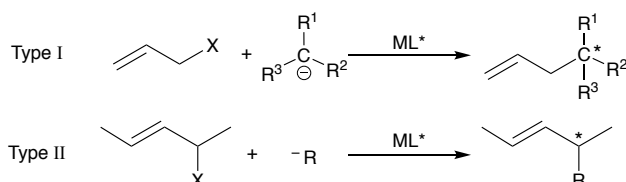


Figure 42 : Les deux types d'alkylation allylique asymétrique

1. Réaction asymétrique de type I

En 1978, Kagan et ses collègues ont rapporté le premier exemple d'allylation asymétrique (type I) du β -dicétone (**418**) en présence d'un complexe de palladium chiral, PdCl₂[(+)-DIOP]. Dans ces conditions, le produit d'allylation **421** est obtenu avec un faible excès énantiomérique (10 % ee).¹⁷⁹ Dix ans plus tard, Hayashi *et al.* ont réexaminé l'allylation asymétrique de ce β -dicétone (**418**) en utilisant un ligand chiral de type ferrocène **420**.¹⁸⁰ Comme illustré dans le schéma 112, le produit **421** est alors obtenu avec 81 % d'excès énantiomérique. Les auteurs expliquent que l'énantiosélectivité induite par ce ligand est due à des interactions secondaires supplémentaires entre le groupe hydroxyle du ligand et le nucléophile énolate prochiral.

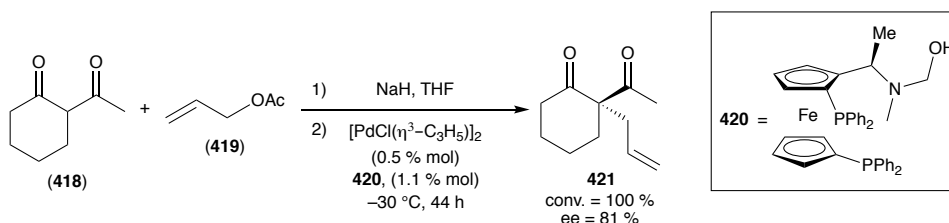


Schéma 112 : Alkylation allylique asymétrique de type I

¹⁷⁸ a) Bosnich, B.; Fryzuk, M. D. *Top. Stereochem.* **1981**, *12*, 119; b) Hayashi, T.; Kumada, M. *In Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic: New York, **1985**, *5*, 147.

¹⁷⁹ J. C. Fiaud, A. H. de Gournay, M. Larcheveque, H. B. Kagan, *Journal of Organometallic Chemistry* **1978**, *154*, 175.

¹⁸⁰ T. Hayashi, K. Kanehira, T. Hagihara, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 113.

2. Réaction asymétrique de type II

Dans la réaction de second type, nous pouvons distinguer l'alkylation d'un substrat symétrique (type IIA) (Figure 43) ou dissymétrique (type IIB). Au cours de notre étude, nous nous sommes intéressés exclusivement aux substrats de type IIA acycliques, et plus particulièrement à l'acétate de 1,3-diphényl-2-propényle (**257**). Nous limiterons donc notre état de l'art à ces substrats.

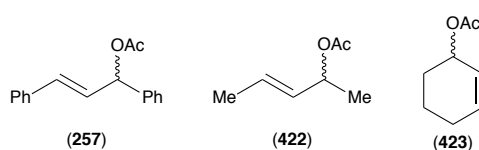
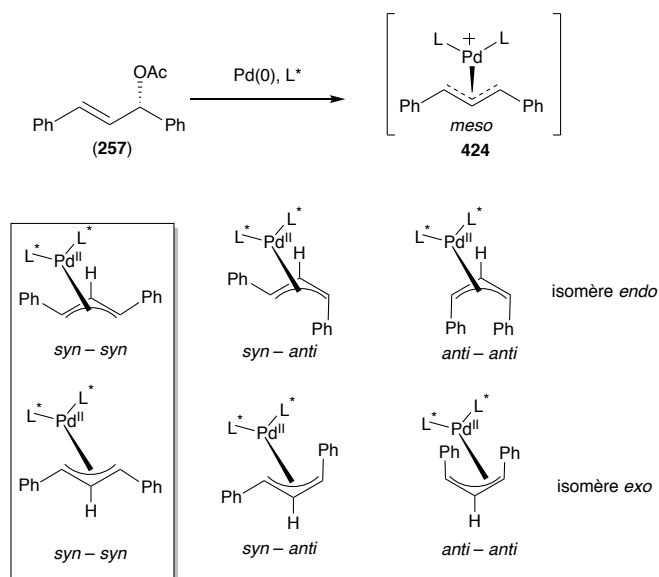
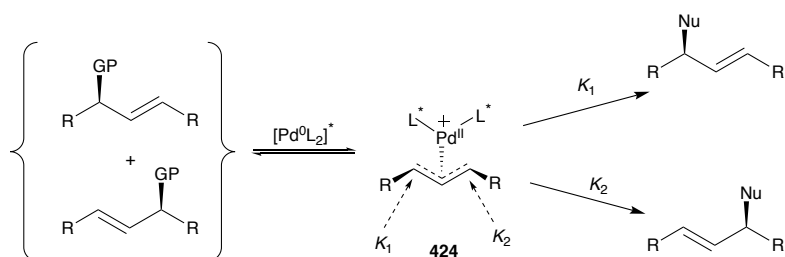


Figure 43 : Substrats-type pour l'AAA de type IIA

L'alkylation asymétrique allylique de l'acétate de 1,3-diphényl-2-propényle avec le malonate de diméthyle a été largement utilisée pour évaluer de nouveaux ligands. Le substrat allylique génère un intermédiaire *méso* π -allyle **424** après l'étape d'addition oxydante (Schéma 113). Cet intermédiaire peut exister sous plusieurs formes diastéréoisomères. Deux types d'isomères peuvent se distinguer : *endo* et *exo*. En effet, lorsque l'atome d'hydrogène du carbone central de l'allyle pointe vers le ligand chiral, on parle d'isomère *exo* et dans le cas inverse on parle de l'isomère *endo*. En outre, l'intermédiaire π -allyle palladium **424**, peut être *syn-syn*, *syn-anti* et *anti-anti* selon la position des substituants de l'allyle. En solution, ces isomères sont en équilibre dynamique et l'interconversion entre ces complexes a été expliquée par l'isomérisation π - σ - π . Il est à noter que les complexes π -allylpalladium des substrats acycliques adoptent généralement de préférence la conformation *syn,syn*.


 Schéma 113 : π -allylpalladium conformères

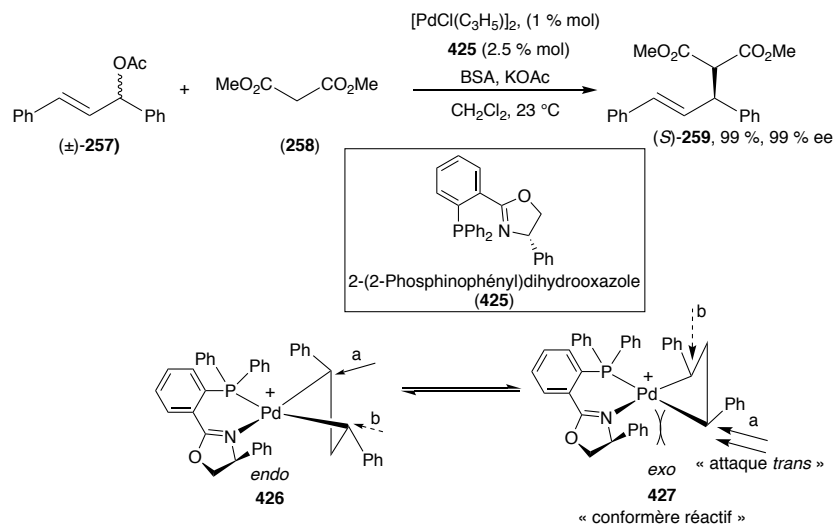
Dans l'alkylation allylique asymétrique, l'intermédiaire π -allyle **424** est symétrique. Il y a donc deux sites d'attaques nucléophiles (*voie a et b*) énantiotopes ($K_1 \gg K_2$ dans l'idéal). La régiosélectivité de cette attaque est dirigée par les ligands du palladium (effet *trans*) ainsi que par la diminution de la contrainte stérique de l'espèce. Il y a « dédoublement cinétique dynamique »¹¹⁶ de telle sorte que les deux énantiomères du réactif de départ sont convertis en un même énantiomère du produit final (Figure 44).


 Figure 44 : Mécanisme du dédoublement cinétique dynamique par un intermédiaire *meso*

Ainsi, Reiser *et al.* ont utilisé le ligand P–N **425** dans l'AAA de l'acétate de 1,3-diphényl-2-propényle avec le malonate de diméthyle (Schéma 114).¹⁸¹ Les auteurs ont obtenu le (*S*)-**259** avec 99 % de rendement et un excès énantiomérique de 99 %. Reiser a proposé un mécanisme dans lequel les deux conformères π -allylpalladium **426** et **427** seraient en équilibre par isomérisation π - σ - π . Le conformère **427**, donc la régiosélectivité d'attaque

¹⁸¹ O. Reiser, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 547.

correspond bien à l'effet *trans* du ligand (*P,N*), serait plus réactif que **426** grâce à sa grande instabilité. De plus, l'attaque observée permettrait de diminuer la contrainte stérique liée à la présence du palladium sur le composé.



Parmi tous les ligands qui ont été évalués dans la réaction AAA de l'acétate de 1,3-diphényl-2-propényle avec le malonate de diméthyle, nous présenterons les résultats des excès énantiomériques obtenus avec quelques phosphites et phosphinites chiraux afin de comparer avec les nouveaux phosphinites à squelette hélicoïdal synthétisés (Schéma 118). Par soucis de clarté, nous ne spécifierons pas les conditions expérimentales pour chaque exemple. Samuelson *et al.* ont rapporté l'utilisation du phosphinite bidente dérivé de l'acide ascorbique **428** (ratio fonctions phosphinites/atome de palladium = P/Pd = 2/1). Le produit attendu est obtenu avec 84 % de rendement et 91 % d'excès énantiomérique en faveur de l'énantiomère (*R*).¹⁸² Le diphosphite chiral monodente **429**, synthétisé par Gomez *et al.* à partir d'un carbohydrate, a aussi été évalué (ratio P/Pd = 2.5/1). Les auteurs ont obtenu un rendement quantitatif et un excès énantiomérique de 98 % pour le (*S*)-**259**.¹⁸³ La même équipe a également rapporté la synthèse du diphosphite bidente **430** à partir du diol chiral portant un motif 9,10-dihydroanthracène (ratio P/Pd = 2/1). Ce ligand a permis d'obtenir le produit (*R*)-**259** avec 90 % d'excès énantiomérique.¹⁸⁴ Rappelons enfin que nous avons vu dans le chapitre 1 que des phosphinites dérivés de (*P*)-[6]hélécènes substitués en position 1 avaient

¹⁸² R. K. Sharma, M. Nethaji, A. G. Samuelson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 655.

¹⁸³ A. B. Castillo, I. Favier, E. Teuma, S. Castellón, C. Godard, A. Aghmiz, C. Claver, M. Gómez, *Chem. Commun.* **2008**, *0*, 6197.

¹⁸⁴ D. Sanhes, A. Gual, S. Castellón, C. Claver, M. Gómez, E. Teuma, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1009.

également été utilisés dans la réaction AAA de l'acétate de 1,3-diphényl-2-propényle avec le malonate de diméthyle (ratio P/Pd = 2/1). Le produit alkylé (*R*)-**259** a été obtenu avec de bons excès énantiomériques (Schéma 118).⁴⁴

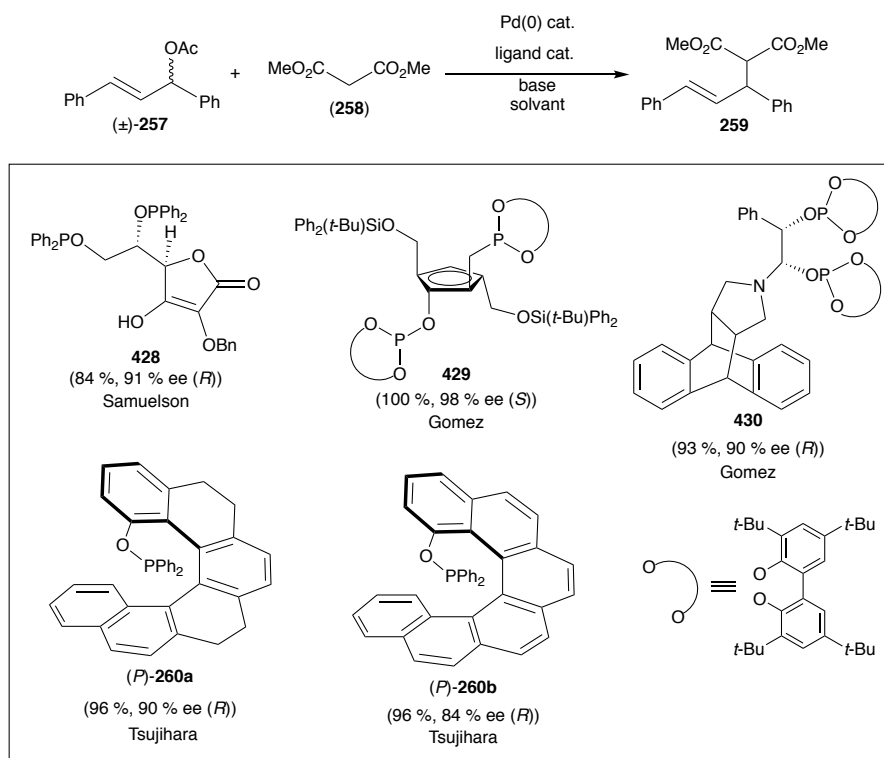


Schéma 118 : Quelques résultats de l'AAA standard avec des ligands phosphinites et phosphites

Cette induction asymétrique dépend de l'abondance relative des différents complexes conformères en solution et de la régiosélectivité de l'attaque nucléophile. Cette réaction a été étudiée par de nombreux groupes de recherche pour évaluer de nouveaux ligands chiraux. Dans la suite de ce chapitre nous aborderons les résultats que nous avons obtenus dans la réaction AAA de l'acétate de 1,3-diphényl-2-propényle **257** avec le malonate de diméthyle **258** catalysée au palladium en utilisant les nouveaux phosphinites hélicoïdaux synthétisés.

II.2 Résultats d'alkylation allylique asymétrique

1. Protocole expérimental

La réaction est réalisée en utilisant $[\text{PdCl}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$ comme source de palladium, en présence du ligand chiral (*P*)-**369**¹⁸⁵ dans le dichlorométhane à température ambiante. Après 10 min d'agitation, une solution du substrat (**257**) est ajoutée sur le précatalyseur (Schéma 119). Le malonate de diméthyle (**258**), le *N,O*-bistriméthylsilylacétamide (BSA) et l'acétate de lithium sont ensuite ajoutés au mélange réactionnel. L'utilisation du BSA a l'avantage de générer *in situ* et au fur et à mesure le nucléophile d'intérêt. Ainsi, la concentration en nucléophile reste constante par rapport au catalyseur à tout moment de la réaction.

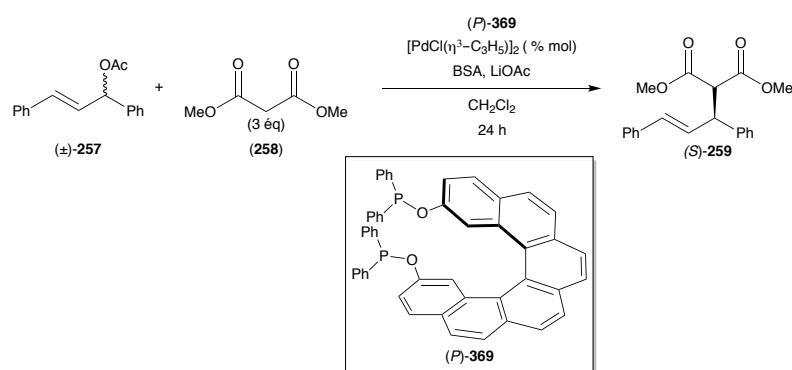


Schéma 119 : Réaction d'alkylation allylique asymétrique

2. Résultats

Dans une étude exploratoire la substitution de l'allyle (**257**) avec le malonate (**258**), a été effectué premièrement en utilisant les conditions classiques déjà décrites pour les ligands phosphinites¹⁸⁴ : 10 % mol de LiOAc, 2.5 % mol de $[\text{PdCl}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$ et 5 % mol du ligand chiral (*P*)-**369** (ratio fonctions phosphinites/atome de palladium = P/Pd = 2/1, Tableau 19, entrée 1). Après 24 h de réaction, le produit désiré est obtenu avec 90 % de rendement mais seulement 15 % d'excès énantiomérique en faveur de l'énantiomère (*S*).

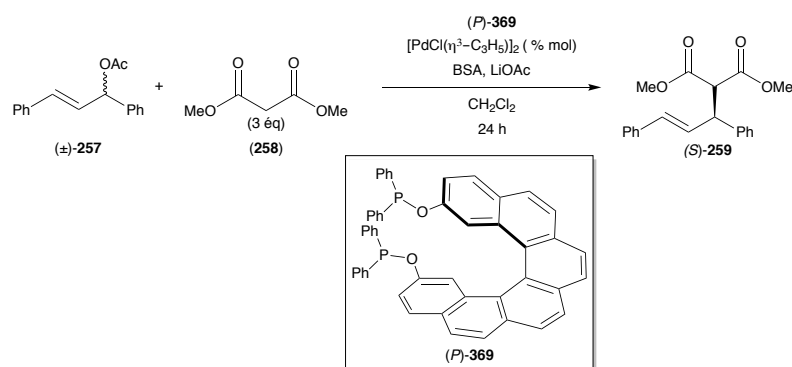
Nous avons voulu étudier l'influence du rapport ligand/palladium dans le contrôle de l'énantiosélectivité. Nous avons testé la réaction en utilisant une quantité croissante de palladium (entrée 2 à 7). Dans toutes ces conditions, le produit est obtenu avec des rendements allant de moyens à bons (52–88 %). L'utilisation de 4 % mol (P/Pd = 1.2/1, entrée

¹⁸⁵ Certains résultats ont été réalisés avec le (*M*)-**369** mais pour plus de clarté nous les transformons pour le (*P*)-**369**.

2) puis 5 % mol (P/Pd = 1/1, entrée 3) du complexe de palladium a permis une augmentation de l'excès énantiomérique, et le produit est obtenu avec 41 % et 50 % ee, respectivement. L'excès énantiomérique plafonne à 60 % lorsque nous utilisons 6 % mol (P/Pd = 1/1.2, entrée 4), 8 % mol (P/Pd = 1/1.6, entrée 5) ou 10 % mol (P/Pd = 1/2, entrée 6) du complexe de palladium. Enfin, nous avons constaté une diminution de l'excès énantiomérique (33 % ee) lorsqu'un large excès de palladium est utilisé par rapport au ligand (20 % mol de $[\text{PdCl}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$, P/Pd = 1/4, entrée 7). De manière intéressante, le produit majoritaire obtenu lors de cette réaction, (*S*)-**259**, n'est pas l'énantiomère obtenu par Tsujihara en présence du monophosphinite (*P*)-**260** (ratio P/Pd = 2/1, schéma 118). Des espèces catalytiques différentes sont donc clairement impliquées. Il est à noter que lorsque la réaction est réalisée sans le ligand (*P*)-**369**, aucune conversion n'est observée (entrée 8).

A l'issue de cette étude réalisée à température ambiante, nous avons sélectionné les conditions de l'entrée 5 afin d'évaluer l'influence de la température. Lorsque la réaction est effectuée à 0 °C, aucune conversion n'est observée (entrée 9). Lorsque la réaction est réalisée au reflux du dichlorométhane (entrée 10), le produit désiré est obtenu avec 93 % de rendement et 52 % ee, soit une légère diminution de ce dernier.

De manière intrigante, la réaction réalisée dans les conditions employées par Reetz¹¹⁵ (ratio fonctions phosphines/atome de palladium = P/Pd = 4/1), en utilisant 2.5 % mol de $[\text{PdCl}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$ et 10 % mol du ligand chiral (*P*)-**369** (CH_2Cl_2 , t.a) fournit le produit avec 89 % de rendement et 49 % d'excès en faveur de l'autre énantiomère (*R*) (entrée 10). Cette inversion de l'énantiosélectivité nous indique que nous avons probablement dans ces conditions une autre espèce catalytique qui réalise la réaction.



(<i>P</i>)- 369 (mol %)	$[\text{PdCl}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$	P/Pd	T (°C)	rdt	ee ^a
----------------------------------	--	------	--------	-----	-----------------

1	5 % mol	2,5 % mol	2/1	25 °C	90 %	15 % (<i>S</i>)
2	5 % mol	4 % mol	1.2/1	25 °C	52 %	36 % (<i>S</i>)
3	5 % mol	5 % mol	1/1	25 °C	89 %	50 % (<i>S</i>)
4	5 % mol	6 % mol	1/1.2	25 °C	88 %	60 % (<i>S</i>)
5	5 % mol	8 % mol	1/1.6	25 °C	88 %	60 % (<i>S</i>)
6	5 % mol	10 % mol	1/2	25 °C	69 %	60 % (<i>S</i>)
7	5 % mol	20 % mol	1/4	25 °C	70 %	33 % (<i>S</i>)
8	0 % mol	2.5 % mol	0/1	25 °C	0 %	
9	5 % mol	8 % mol	1/1.6	0 °C	0 %	
10	5 % mol	8 % mol	1/1.6	40 °C	93 %	52 % (<i>S</i>)
11	10 % mol	2,5 % mol	4/1	25 °C	89 %	49 % (<i>R</i>)

^[a] ee déterminé par HPLC chirale sur colonne Chiracel AD-H, hexane/isopropanol 90/10, 1 ml/min.

Tableau 19 : Résultats de l'alkylation allylique asymétrique avec le (*P*)-**369**

3. Etude des espèces en solution

Afin de tenter de comprendre cette évolution de l'énantiosélectivité, nous avons effectué un suivi RMN ³¹P (162 MHz) de la réaction entre le bisphosphinite (*P*)-**369** et le bis(acétonitrile)dichloropalladium(II) (MeCN)₂PdCl₂, dans le dichlorométhane deutéré, à température ambiante et sous atmosphère inerte pour éviter l'oxydation des espèces. La Figure 45 ci-dessous regroupe le spectre RMN ³¹P du ligand bisphosphinite de départ (Spectre 1, $\delta = 108.2$ ppm) ainsi que le suivi de la réaction par addition successive de ligand sur le palladium.

Dans un premier temps, nous avons ajouté 0.25 éq du ligand (*P*)-**369** dans un tube RMN contenant une solution de (MeCN)₂PdCl₂ dans le CD₂Cl₂, soit un ratio fonctions phosphinites/atome de palladium = P/Pd = 1/2. Ce ratio correspond à l'espèce catalytique qui conduit au produit (*S*)-**259** avec un excès de 60 % (Tableau 19, entrée 6). Après 1 h à ta,

l'analyse de la RMN ^{31}P du mélange indique la conversion totale du ligand de départ et la formation d'une espèce **A** dont le déplacement chimique est $\delta = 103.3$ ppm (Spectre 2).

Ensuite, 0.25 éq de ligand supplémentaire a été ajouté (soit au total 0.5 éq) dans le tube RMN, soit un ratio P/Pd = 1/1. Ce ratio correspond à l'espèce catalytique qui conduit au produit (*S*)-**259** avec un excès de 50 % (Tableau 19, entrée 3). Après 1 h, nous avons réalisé la RMN ^{31}P du mélange réactionnel (spectre 3). Dans ce spectre, la présence de l'espèce **A** à 103.3 ppm est observée ainsi que la formation d'une deuxième espèce **B** à $\delta = 117.8$ ppm.

Pour terminer, 0.5 éq de ligand supplémentaire a été additionné, soit au total 1 éq et un ratio P/Pd = 2/1. Ce ratio correspond à l'espèce catalytique qui conduit au produit (*S*)-**259** avec un faible excès de 14 % (Tableau 19, entrée 1). Après 1 h, la RMN ^{31}P est effectuée (spectre 4). Dans ce cas, nous avons constaté la disparition totale de la première espèce **A** et la présence unique de l'espèce **B**. Si le mélange réactionnel est agité longtemps, l'espèce **B** se décompose à l'air vers une nouvelle espèce **C** dont le déplacement chimique est $\delta = 77.9$ ppm et qui correspondrait à un produit d'oxydation. Cette expérience indique que nous avons bien deux espèces catalytiques en solution selon le ratio ligand/palladium.

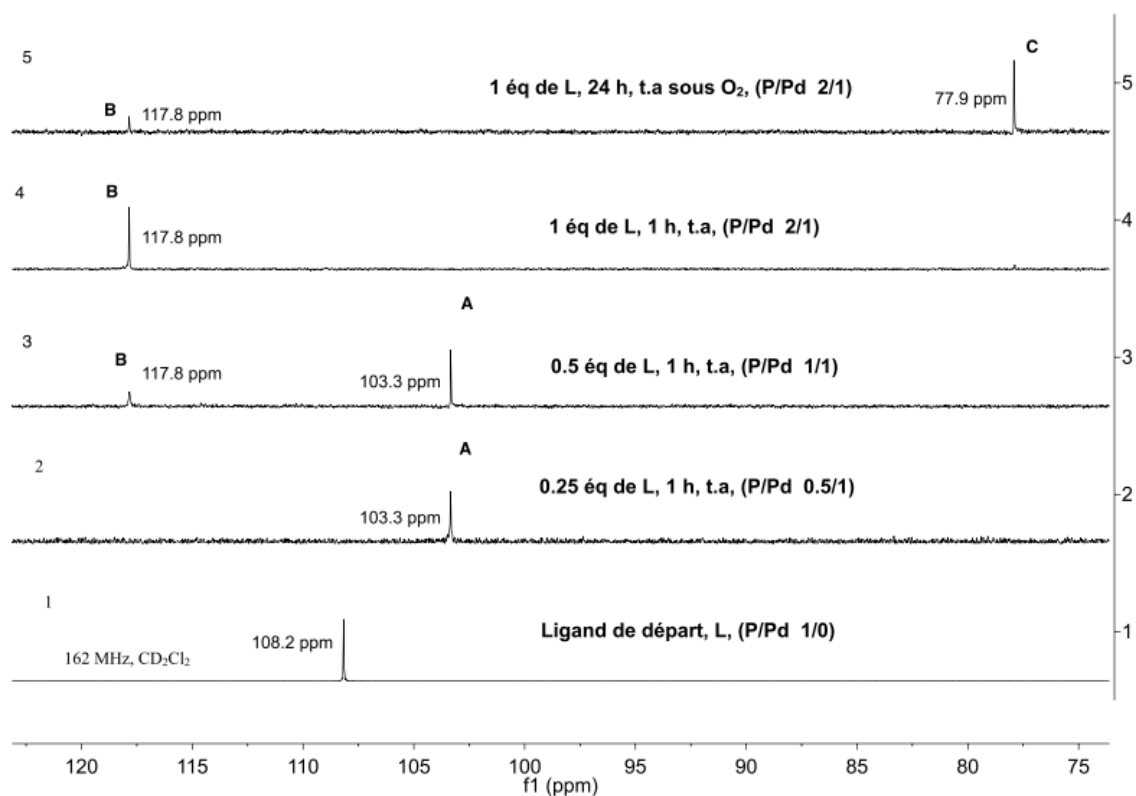
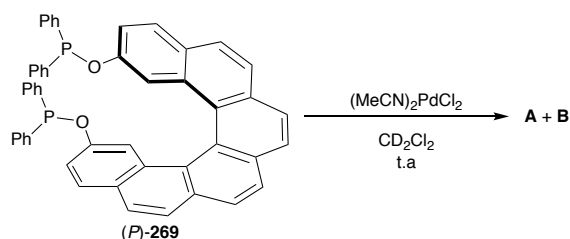
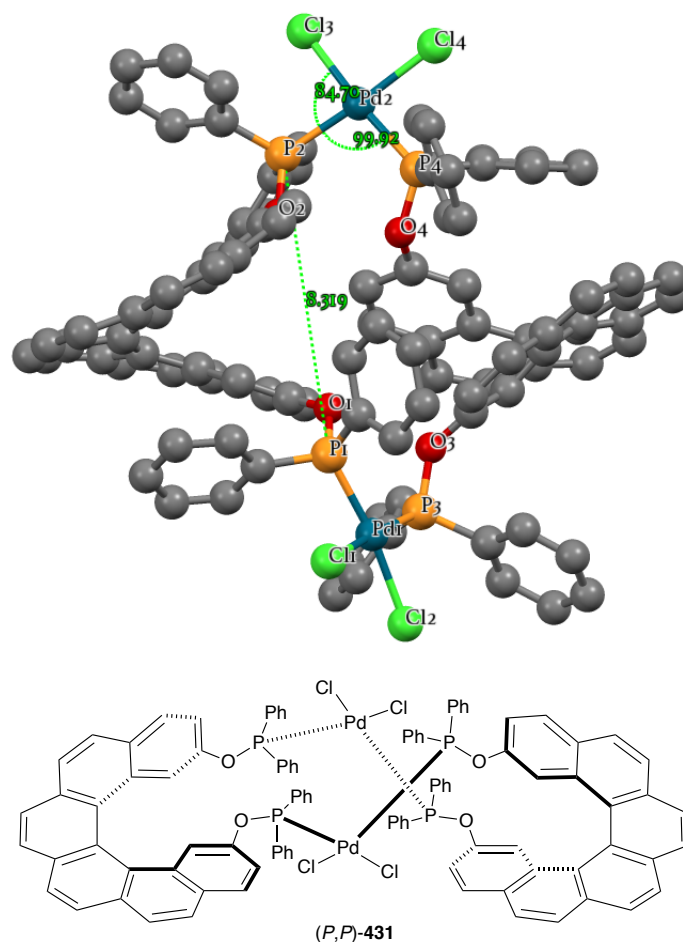


Figure 45 : Suivi RMN ^{31}P de la réaction entre $(P)\text{-}369$ et $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$ dans CD_2Cl_2 , 162 MHz

Nous avons réussi à cristalliser une des deux espèces à partir d'un mélange $\text{P/Pd} = 1/1$ (spectre 3), soit un mélange des espèces **A** et **B**, par évaporation lente du dichlorométhane deutéré. La figure 46 ci-dessous représente la structure RX de l'espèce cristallisée.¹⁸⁶ Cette espèce correspond au dimère bimétallique **431**. Nous observons que la distance entre les deux atomes de phosphore $\text{P}_1\text{---P}_2$ d'un même ligand est de 8.31 Å. Ceci nous confirme l'impossibilité de prendre le palladium en pince. Les angles de liaison de $\text{P}_1\text{Pd}_1\text{P}_3$ et de $\text{P}_2\text{Pd}_2\text{P}_4$ sont égaux à 99.9 : le complexe de palladium possède une géométrie plan carré.

¹⁸⁶ Paramètre de Flack: -0.028(10)

Figure 46 : Structure RX de l'espèce cristallisée (*P*)-431

Ce complexe de stœchiométrie P/Pd = 2/1 correspondrait à l'espèce **B** dont le déplacement chimique de la RMN du ^{31}P dans CD_2Cl_2 est de 117.8 ppm. Néanmoins, la quantité du cristal récupéré n'a pas été suffisante pour faire une RMN en solution. L'attribution n'a donc pas pu être faite avec certitude.

Si l'on transpose cette structure (Figure 47) à l'intermédiaire qui serait réellement mis en œuvre lors de la réaction, aucune des deux attaques possibles n'est effectivement favorisée (ce qui expliquerait l'excès énantiomérique presque nul alors obtenu (Tableau 19, entrée 1, ee = 14 %).

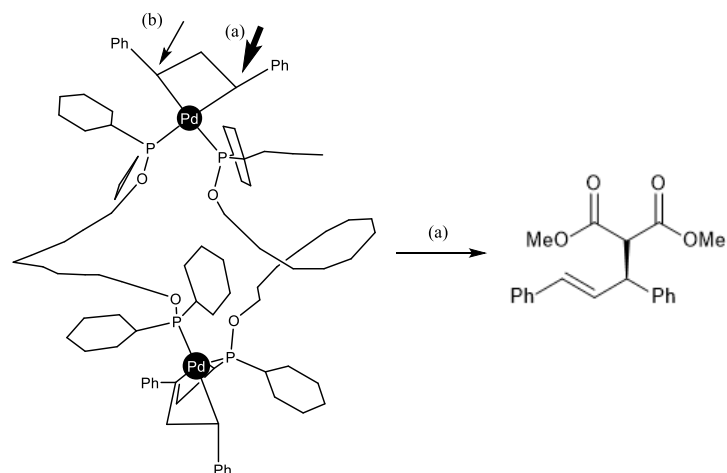


Figure 47 : Intermédiaire réactionnel proposé pour le cas Pd/P= 2/1

Plusieurs tentatives de cristallisation de l'espèce **A**, espèce qui conduirait aux meilleurs excès énantiomériques (P/Pd = 1/1) ont été testées mais en vain. En raison de la stœchiométrie fonctions phosphinite/atome de palladium, une structure dans laquelle le palladium réalise une interaction π avec l'hélicène pourrait être envisagée. Cette interaction pourrait expliquer la RMN du proton de cette espèce qui présente des protons H_{16} particulièrement blindés pour l'espèce **A** ($\delta = 7.38$ (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H_{16}). Notons qu'une telle interaction métal-arène a été mise en évidence par Usui et *al.* pour un [5]-hélicène substitué en position 1.¹¹⁷

Dans ce cas, le centre métallique est rapproché de la cavité hélicoïdale, ce qui expliquerait l'augmentation des excès énantiomériques obtenus (Tableau 19, entrée 6, ee = 60 %).

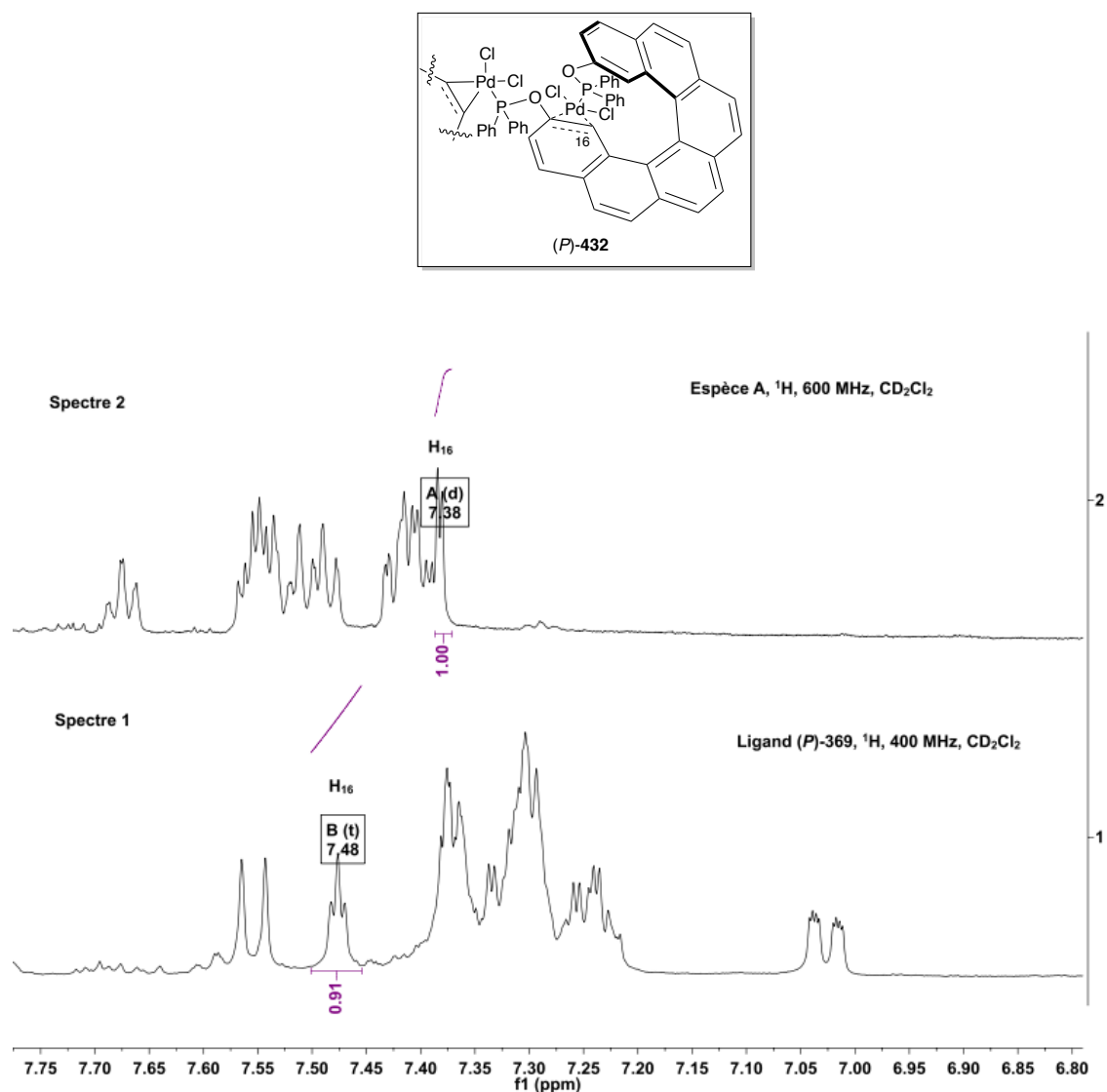


Figure 48 : Structure proposée pour l'espèce **A** en se basant sur le résultat d'Usui¹¹⁷

La coordination du ligand (*P*)-**369** avec le complexe $[\text{Pd}(1,3\text{-diphénylpropényl})\text{OAc}]_2$ **433** a été envisagée pour obtenir les intermédiaires réels de réaction. Le complexe **433** a été synthétisé selon les conditions décrites par Hayashi et *al.*¹⁸⁷ La complexation du ligand (*P*)-**369** a été testée avec 1 éq du complexe de palladium ($\text{P/Pd} = 1/1$) à température ambiante dans CD_2Cl_2 (Schéma 120). Après 25 min de réaction, l'analyse de la RMN du ^{31}P du mélange réactionnel indique la conversion totale du produit de départ et deux singulets ont été observés $\delta = 112.0$ ppm et 118.6 ppm. Cependant, après 1 heure, ces deux pics ont disparus du spectre de RMN. Deux autres singulets sont observés à $\delta = 26.6$ ppm et 28.2 ppm. Ces observations montrent que la coordination du ligand (*P*)-**369** avec le complexe $[\text{Pd}(1,3\text{-diphénylpropényl})\text{OAc}]_2$ **433** conduit à la formation d'espèces non stables,

¹⁸⁷ T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, E. Nishioka, H. Miura, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301.

probablement à cause du contre-ion acétate. Par manque de temps, l'utilisation d'un autre contre-ion tel que SbF_6^- n'a pas pu être effectuée.¹⁸⁸

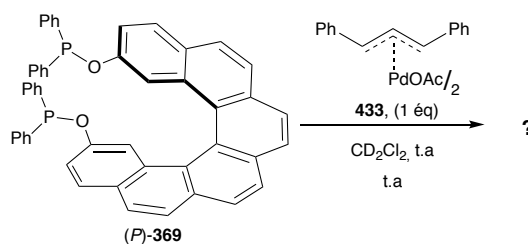


Schéma 120 : Complexation du ligand (*P*)-**369** avec le complexe **433**

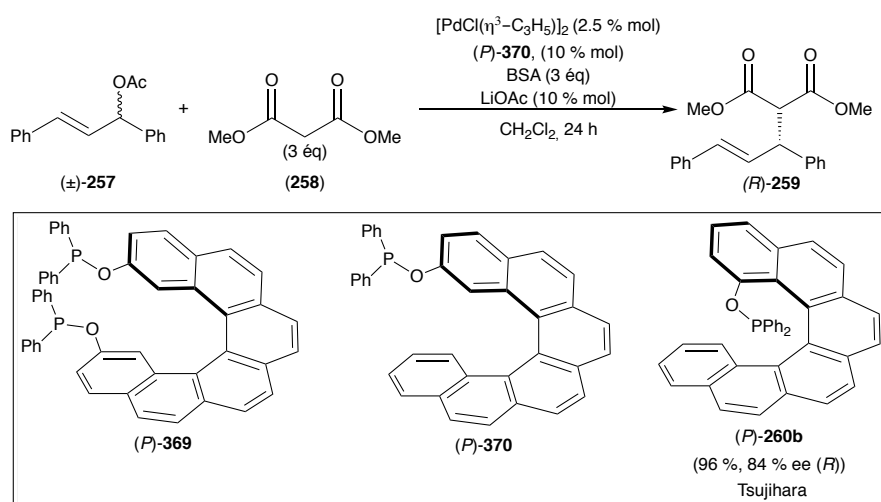
4. Criblage des ligands hélicoïdaux disponibles

Comme le ligand (*P*)-**369** ne peut à priori pas prendre l'atome de palladium en pince, nous avons testé le monophosphinite (*P*)-**370** correspondant, tout d'abord dans les conditions « classiques » (ratio fonction phosphinite/atome de palladium = 2/1). Ainsi, lorsque la réaction d'AAA est réalisée en utilisant 2.5 % mol de $[\text{PdCl}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$ et 10 % mol du ligand (*P*)-**370**, le produit attendu **259** est isolé avec 98 % de rendement et 46 % d'excès énantiomérique en faveur de l'énantiomère (*R*). Le monophosphinite (*P*)-**370** donne donc un meilleur excès énantiomérique que le ligand biphosphoré (*P*)-**369** dans les mêmes conditions (Tableau 20, entrée 1) (45 % vs 14 %) mais conduit à l'énantiomère opposé du produit précédemment obtenu. L'énantiosélectivité induite est moins élevée que celle obtenue par Tsujihara et *al*, lors de l'utilisation du (*P*)-1-(Diphénylphosphinoxy)-[6]hélicène ((*P*)-**260b**) dans les mêmes conditions (96 %, 84 % ee).⁴⁴ Ceci est probablement lié à la position de la substitution : le ligand (*P*)-**370** est substitué en position 2, et non en 1 comme dans le cas de Tsujihara, le lieu de la réaction est donc plus éloigné de la cavité hélicoïdale, source de chiralité, et les excès sont plus faibles.

Contrairement au ligand bisphosphinite (*P*)-**369**, le monophosphinite permet la catalyse de cette réaction à basse température. Ainsi, la réaction réalisée à 0 °C et -50 °C, permet d'obtenir le produit avec 55 % et 60 % d'excès énantiomérique, respectivement. Cependant, une diminution de la réactivité a été observée lorsque la réaction est effectuée à –

¹⁸⁸ V. Schnitzler, G. Nonglaton, H. Roussière, C. Maillet, M. Evain, P. Janvier, B. Bujoli, M. Petit, *Organometallics* **2008**, *27*, 5997.

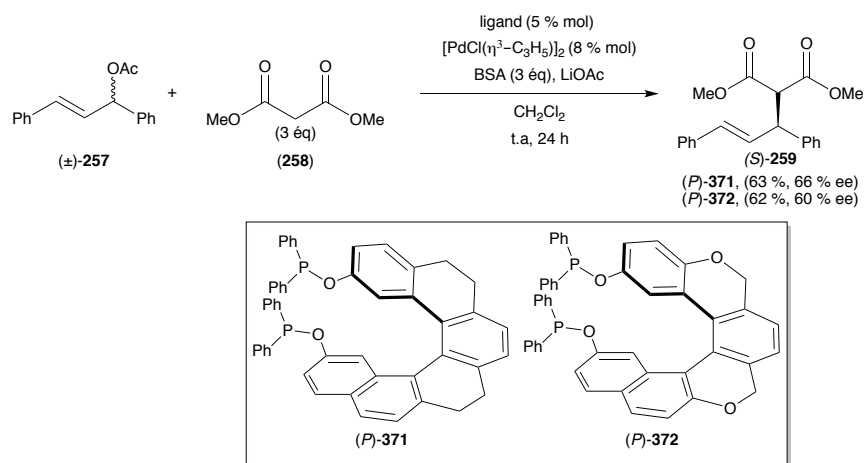
50 °C (47 % de rendement). L'énantiosélectivité de la réaction AAA standard avec le (*P*)-**370** dans les conditions P/Pd = 2/1, a pu être ainsi améliorée à 60 % ee.



Entrées	Ligand	P/Pd	T (°C)	Rendement (%)	ee (%)
1	(<i>P</i>)- 369 , 5 % mol	2/1	25	90	14 (<i>S</i>)
2	(<i>P</i>)- 370 , 10 % mol	2/1	25	98	45 (<i>R</i>)
3	(<i>P</i>)- 370 , 10 % mol	2/1	0	97	55 (<i>R</i>)
4	(<i>P</i>)- 370 , 10 % mol	2/1	-50	47	60 (<i>R</i>)

Tableau 20 : Réaction d'alkylation allylique asymétrique avec le (*P*)-**370**

Nous avons ensuite testé le pseudohélicène (*P*)-**371** et l'oxohélicène (*P*)-**372**, possédant tous les deux fonctions phosphinites, dans les conditions préalablement optimisées (ratio fonction phosphinite/atome de palladium = P/Pd = 1/1.6). Lorsque le pseudohélicène (*P*)-**371** est utilisé, le produit alkylé est obtenu avec un excès énantiomérique comparable de 66 % en faveur de l'énantiomère (*S*) (63 % de rendement). L'utilisation de l'oxo-hélicène (*P*)-**372** comme ligand donne des résultats similaires et le produit (*S*)-**259** est obtenu avec 62 % de rendement et 60 % d'excès (Tableau 21).



Entrées	Ligand	rendement (%)	ee (%)
1	(<i>P</i>)-369	88	60 (<i>S</i>)
2	(<i>P</i>)-371	63	66 (<i>S</i>)
3	(<i>P</i>)-372	62	60 (<i>S</i>)

 Tableau 21 : Réaction d'alkylation allylique asymétrique avec le (*P*)-371 et (*P*)-372

5. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons évalué de nouveaux phosphinites possédant un squelette hélicoïdal, dans la réaction d'alkylation allylique asymétrique de l'acétate de 1,3-diphényl-2-propényle avec le malonate de diméthyle. Dans un premier temps, une étude exploratoire avec le ligand (*P*)-369 a mis en évidence la formation de différentes espèces catalytiques et une inversion de l'énantiosélectivité selon le ratio fonction phosphinite/palladium. Dans les meilleures conditions, le produit attendu a été obtenu avec de bon rendement et des excès énantiomériques autour de 66 %. Les excès obtenus sont moins élevés que ceux obtenus avec d'autres ligands décrits dans littérature. Ceci est à relier avec la substitution en position 2 des hélicènes, et donc un éloignement sans doute trop important de la cavité hélicoïdale source de chiralité.

Conclusion générale et Perspectives

Conclusion générale et perspectives

Ce projet de thèse avait pour objectif de préparer de nouveaux ligands de chiralité hélicoïdale pour la catalyse asymétrique. Deux voies de synthèses ont été mises en œuvre pour la préparation des [6]carbohélécènes : la photocyclisation du distilbène **281** et la cycloaddition [2+2+2] de triyne de type **B** (Schéma 121). La synthèse par photochimie a permis d'avoir accès au carbo[6]hélécène sous forme racémique avec un nombre succinct d'étapes. Cependant, le rendement de la cycloaddition est modeste (47 %), la réaction se fait sur de faibles quantités en raison de la grande dilution requise, et n'est pas reproductible. La cycloaddition [2+2+2] des triynes a permis de préparer ces hélécènes en plus grande quantité (environ 1 g d'hélécène). De plus, cette voie a permis de réaliser des essais de synthèse énantiosélective avec l'utilisation de complexes de cobalt ou de rhodium en présence de ligands chiraux. Le meilleur excès énantiomérique a été obtenu grâce à l'utilisation du triyne non substitué sur les alcynes terminaux et du système $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/(\text{R})\text{-SegPhos}$, (55 % ee). En revanche, la préparation des précurseurs de la cycloaddition est longue et fastidieuse, nécessitant beaucoup d'étapes de synthèses.

Le dédoublement des hélécènes synthétisés a été réalisé par le Dr Nicolas Vanthuyne *via* l'HPLC chirale préparative. Les énantiomères ont été isolés avec d'excellents excès énantiomériques (> 99.5 % ee). La séparation des énantiomères a également été réalisée par utilisation d'un agent chiral permettant la formation d'un mélange diastéréoisomère séparable sur gel de silice. Après coupure, les Hélixols énantio-purs ont pu être ainsi obtenus avec de d'excellents excès énantiomériques (> 99.5 % ee).

Les tentatives de synthèse des structures hélicoïdales cycliques de types **D** ont échouées. Ceci a été corroboré par la structure RX des Hélixols, la distance entre les deux fonctions hydroxy dans les cycles terminaux étant trop importante (5.80 Å). Par conséquent, la bisfonctionnalisation de ces Hélixols en bisphosphinites a été réalisée. Les réactions de complexation du phosphinite (*P*)-**369** avec un complexe d'or et palladium ont permis d'obtenir un catalyseur di-or et un complexe de palladium dimère de squelette hélicoïdal énantioenrichi qui ont été caractérisés par rayons X.

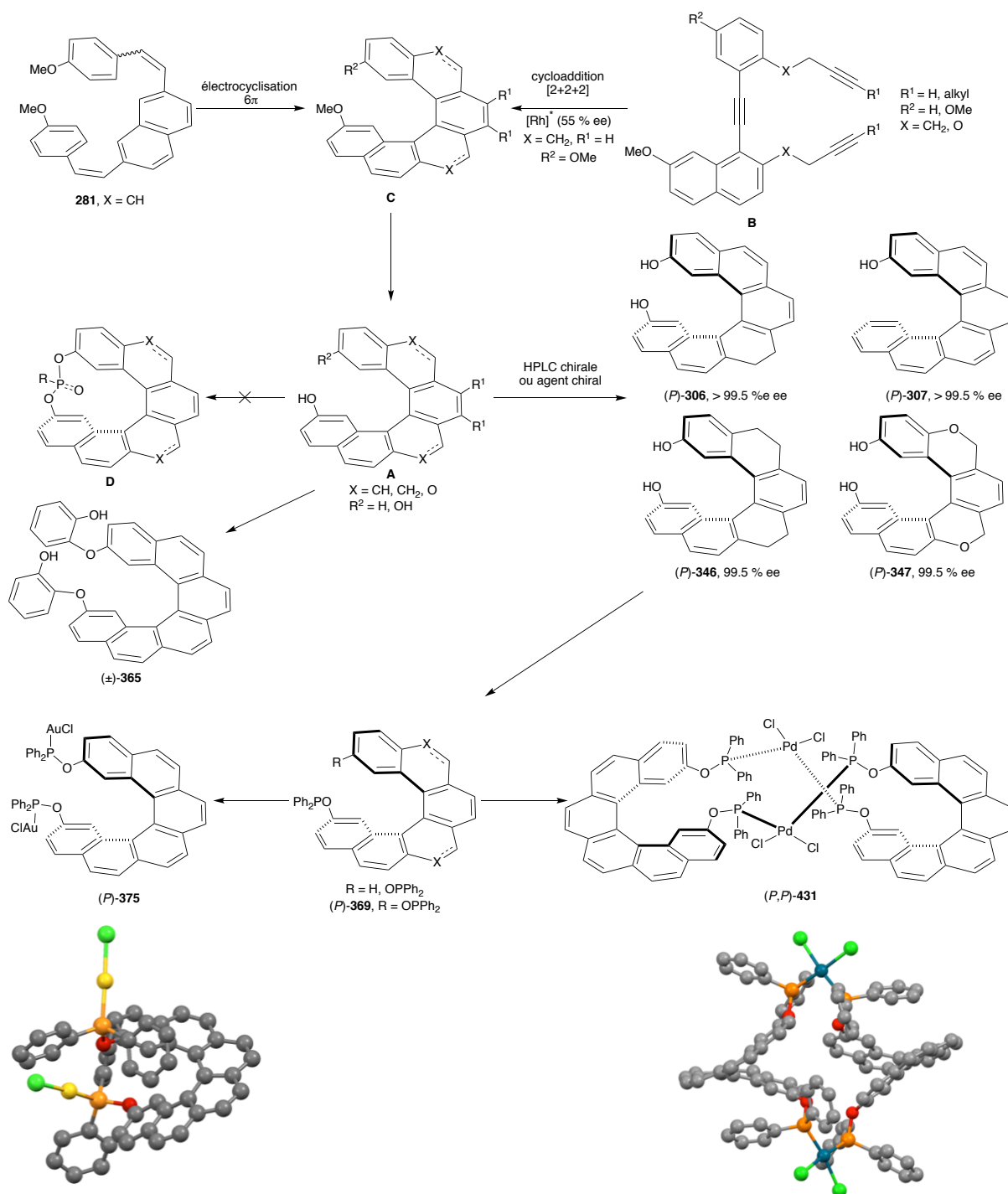


Schéma 121 : Résumé des hélicènes synthétisés et leurs fonctionnalisations

Le complexe di-or a été utilisé dans la cycloisomérisation asymétrique d'énynes-1,6. Les produits cycliques ont été obtenus avec de bons rendements, mais avec des excès énantiomériques quasi nuls (≤ 12 % ee) (Schéma 122). Ceci s'explique par la géométrie quasi-linéaire du complexe d'or dérivant d'un squelette hélicoïdal substitué en position 2, et donc relativement éloigné de la cavité chirale. Suite à ces résultats non satisfaisants, les

phosphinites ont été évalués dans la réaction d'alkylation allylique asymétrique catalysée au palladium. Le produit alkylé a été obtenu avec de bons rendements et des excès énantiomériques prometteurs ($\leq 66\%$ ee).

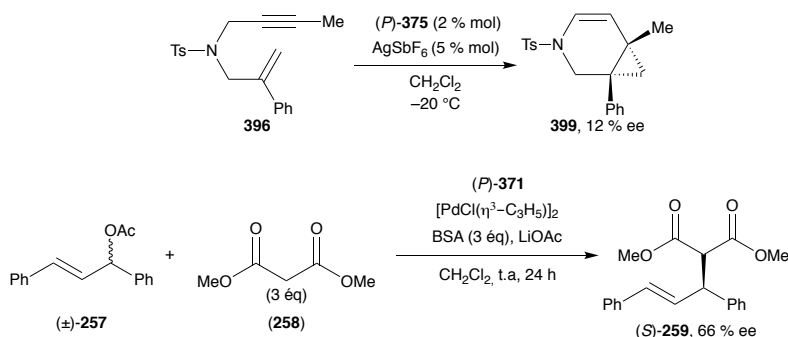


Schéma 122 : Résumé des résultats des catalyses asymétriques

Une fonctionnalisation des [6]héliènes dans la position 1 et (ou) 3 permettrait d'encombrer les phosphinites situées en position 2 de l'hélice et d'améliorer l'énantiosélectivité observée (Figure 49).

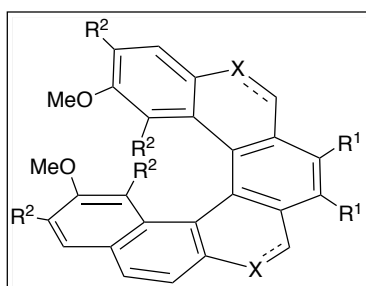


Figure 49 : Fonctionnalisation envisagée pour les [6]héliènes

Enfin, dans l'objectif initial d'obtenir la structure hélicoïdale cyclique, une optimisation de la réaction d'oxydation de Baeyer-Villiger du bisaldéhyde est également envisageable. La formation du phosphite cyclique correspondant devrait permettre de conduire à la molécule cyclique désirée (\pm)-434 (Schéma 123). Le métal chélaté devrait alors pouvoir bénéficier de la chélation de l'atome de phosphore ainsi que des nombreux atomes d'oxygènes présents sur la structure.

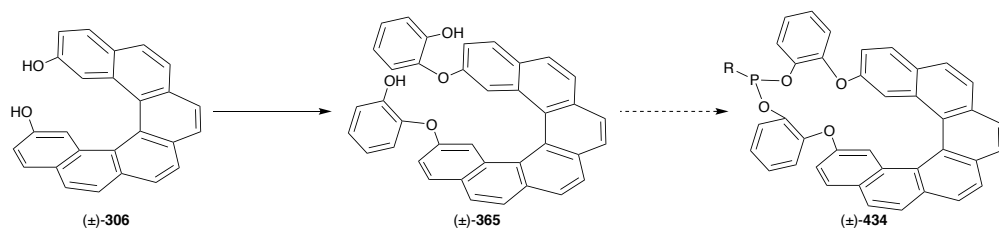


Schéma 123 : Structure hélicoïdale cyclique envisagée

**PARTIE
EXPÉRIMENTALE**

Partie Expérimentale

I. General experimental methods

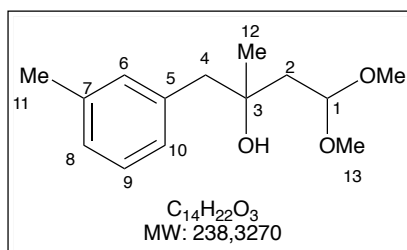
Unless otherwise noted, reactions were carried out in oven-dried glassware under an argon atmosphere. MeOH was dried overnight over freshly activated molecular sieves (4 Å), THF and Et₂O were distilled from sodium-benzophenone. CH₂Cl₂, (CH₂Cl)₂, pyridine, Et₃N, diisopropylamine, toluene and benzene were distilled from CaH₂. AIBN was recrystallized in acetone. Other reagents and chemicals were purchased from commercial sources (Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Fluorochem, Strem Chemicals) and used as received. Thin-layer chromatography (TLC) was performed on Merck 60 F254 silica gel plates visualized either with a UV lamp ($\lambda = 254$ nm) or using KMnO₄ or *p*-anisaldehyde staining. Flash chromatography was performed on silica gel Merk Geduran or Davisil Grace 40 - 63 μ m. NMR spectra were recorded at room temperature on Bruker AVANCE 600, 400, or 300 spectrometers (BBFO probes), using the residual peak of chloroform (7.26 ppm for ¹H NMR and 77.0 ppm for ¹³C NMR), toluene (2.08 ppm for ¹H NMR and 20.4 ppm for ¹³C NMR) dichloromethane (5.32 ppm for ¹H NMR and 53.84 ppm for ¹³C NMR), acetone (2.05 ppm for ¹H NMR and 206.26 ppm for ¹³C NMR) or dimethyl sulfoxide (2.50 ppm for ¹H NMR and 39.5 ppm for ¹³C NMR) as internal standards. Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) and coupling constant (*J*) are given in Hertz (Hz). ¹H and ¹³C NMR assignments were based on COSY, HSQC, HMBC experiments. Abbreviations used for peak multiplicities are: s (singlet); d (doublet); t (triplet); q (quartet); quint (quintet); m (multiplet, or overlap of non-equivalent resonances); High-resolution mass spectrometry was performed by Omar Khaled at Institut Parisien de Chimie Moléculaire on a Bruker microTOF (ESI) spectrometer; Melting points (m.p.) were recorded with a SMP3 Stuart Scientific melting point apparatus. Infrared (IR) spectra were measured using Tensor 27 (ATR Diamond) Bruker spectrometer. IR data are reported as characteristic band (cm⁻¹) in their maximal intensity. Optical rotations were determined using a JASCO P2000. The circular dichroism was performed on a JASCO J-815 CD spectrometer equipped with a Jasco CDF-426L Peltier thermostat (2 mm quartz cell). Chiral HPLC analyses and separations of Helixols were achieved by Nicolas Vanthuyne on an Agilent 1260 infinity unit with pump, autosampler, oven, DAD and JASCO CD-2095 circular dichroism detector, controlled by a SRA

Instrument software (Marcy l'Etoile, France) at Institut des Sciences Moléculaires de Marseille (iSm2). Enantiomeric excesses of asymmetric catalysis were determined by Omar Khaled using chiral HPLC Waters 2487 ($\lambda = 254$ nm).

II. Synthesis of [6]carbohelicene by photochemistry

1. Preparation of stilbenes

3-hydroxy-3-methyl-4-(3-methylphenyl)butanal dimethyl acetal (**290**).



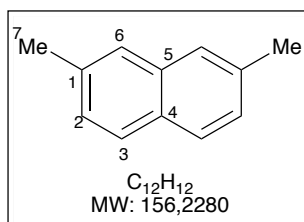
In a 250 mL reaction vessel, magnesium turnings (2.25 g, 92.8 mmol, 1.5 equiv) and diethyl ether (16.5 mL) were added at a temperature of 15–25 °C. To this suspension a drop of α -chloro-*m*-xylene was added. The reaction started immediately as observed by turbidity. When the reaction started, a solution of α -chloro-*m*-xylene (9.39 mL, 71.1 mmol, 1.15 equiv) in diethyl ether (27 mL) was added at an internal temperature (IT) of 33–36 °C over 1 h. The suspension was stirred for 30–60 min (IT = 33–36 °C); then a solution of distilled acetylacetaldehyde-dimethylacetal (8.08 mL, 61.8 mmol, 1 equiv) in diethyl ether (27 mL) was added (IT = 33–36 °C) over 40 min. The mixture was cooled to an internal temperature of 15–25 °C and stirred at this temperature for 1 h. The suspension was then added to a precooled (0–5 °C) solution of ammonium chloride (36.6 g) in water while stirring vigorously (IT = 0–5 °C); (*caution: release of H₂ gas*). The mixture was stirred until gas release stopped and the formation of two clear layers. The aqueous phase was extracted twice with Et₂O. The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate and filtered. The solvent was evaporated to dryness at bath temperature of 30–40 °C to give 14.3 g of **290** (97 %) as a red oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (s, 3H, 3H₁₂), 1.76 (dd, syst. AB, $J = 14.4$ and 5.2 Hz, 1H, H_{2a}), 1.85 (dd, syst. AB, $J = 14.4$ and 6.5 Hz, 1H, H_{2b}), 2.34 (s, 3H, 3H₁₁), 2.73 (d, syst. AB, $J = 13.3$, 1H, H_{4a}), 2.77 (d, syst. AB, $J = 13.3$ Hz, 1H, H_{4b}), 3.24 (s, 1H, OH), 3.34 (s, 3H, 3H_{13a}), 3.36 (s, 3H, 3H_{13b}), 4.68 (dd, $J = 6.5$ and 5.2 Hz, 1H, H₁); 7.08 – 7.01 (m, 3H, 3H_{Ar}), 7.20–7.13 (m, 1H, H_{Ar}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.4 (CH_3 , C_{11}), 27.1 (CH_3 , C_{12}), 42.3 (CH_2 , C_2), 48.9 (CH_2 , C_4), 52.7 (CH_3 , C_{13a}), 53.1 (CH_3 , C_{13b}), 70.9 (C, C_3), 102.6 (CH, C_1), 127.0 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 137.4 (C, C_5 or C_7), 137.5 (C, C_7 or C_5).

HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 261.1461, found: 261.1455.

2,7-dimethylnaphthalene (291)



To a solution of **290** (8.00 g, 33.6 mmol) in acetic acid (43.5 mL) at room temperature was added sulfuric acid (95 %, 3.04 mL) over 10 min. The reaction mixture was reflux (110 °C) for 30 min. Then the acetic acid was evaporated under vacuum. The mixture was poured into ice water (100 mL) and extracted twice with toluene.

The organic phases were combined and washed with a sodium bicarbonate solution, then sodium chloride solution. The organic layer was dried using magnesium sulfate, filtered than the toluene was removed under reduced pressure. The solid (9.77 g) was recrystallized using ethanol to give 4.30 g of **291** (82 %) as a light brown solid.

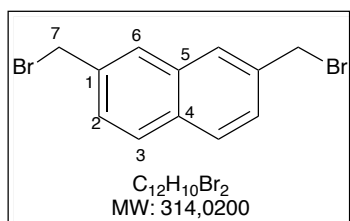
The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁸⁹

M.p.: 97 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.50 (s, 6H, 6H_7), 7.25 (dd, $J = 8.3$ and 1.2 Hz, 2H, 2H_2), 7.52 (br s, 2H, 2H_6), 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 2H_3)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.7 (2CH_3 , 2C_7), 126.2 (2CH_{Ar}), 127.2 (2CH_{Ar}), 127.2 (2CH_{Ar}), 129.9 (C, C_4 or C_5), 133.8 (C, C_5 or C_4), 135.4 (2C , 2C_1).

2,7-bis(bromomethyl)naphthalene (292)



To a mixture of 2,7-dimethylnaphthalene **291** (3.00 g, 19.2 mmol, 1 equiv) and *N*-bromosuccinimide (NBS, 7.52 g, 42.3 mmol, 2.2 equiv) in CCl_4 (75 mL) was added 2,2'-azobisisobutyronitrile (AIBN) (315 mg, 1.92 mmol, 0.1 equiv). The mixture was warmed to 80 °C and stirred for

18 h. The insoluble precipitate was removed by filtration through a Celite pad (CCl_4). Then, the filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , dried over magnesium sulfate,

¹⁸⁹ A. M. Butterfield, B. Gilomen, J. S. Siegel, *Organic Process Research & Development* **2012**, *16*, 664.

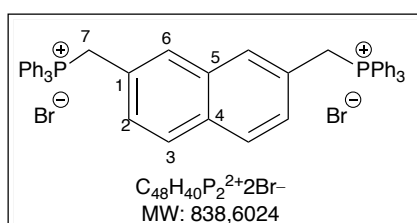
filtered, and concentrated under vacuum. The product was purified by silica gel chromatography using PE/EtOAc 98/2 as the solvent system. The compound **292** was obtained as a white (4.92 g, 82 %).

The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁰

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.65 (s, 4H, 4H₇), 7.52 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 2H, 2H₂), 7.79 - 7.84 (m, 4H, 2H₃+2H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 33.7 (2CH₂, 7C₇), 127.5 (2CH_{Ar}), 127.8 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 132.7 (C, C₄ or C₅), 132.9 (C, C₅ or C₄), 135.9 (2C, 2C₁).

Naphthalene-2,7-bis(triphenylphosphonium) dibromide salt (**282**)



To a solution of the bromide **292** (1.5 g, 4.8 mmol, 1 equiv) in CHCl₃ (28 mL) was added PPh₃ (3.8 g, 14.4 mmol, 3 equiv). The mixture was stirred at 55 °C for 20 h. The resulting mixture was cooled to room temperature, concentrated, suspended in Et₂O and filtrated.

The precipitate was washed with Et₂O, hexane then dried *in vacuo* to give phosphonium salt **292** (4 g, 100 %), as a white solid.

The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹¹

M.p.: 364–367 °C (decomposed)

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2850, 1588, 1437, 1112, 914, 844, 745, 719, 690.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5.52 (d, 4H, $J_{H-P} = 14.5$ Hz, 4H, 4H₇), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 2H₃), 7.22 (br s, 2H, 2H₆), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2H₂), 7.73–7.66 (m, 10H, H_{Ph}), 7.79–7.74 (m, 20H, H_{Ph})

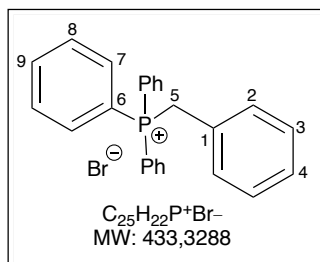
¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 28.1 (d, $J_{C-P} = 46.3$ Hz, 2CH₂, 2C₇), 117.7 (d, $J_{C-P} = 85.0$ Hz, C_{quat}), 126.6 (d, $J_{C-P} = 8.8$ Hz, C₄), 128.3 (CH, C₂), 128.8 (CH, C₆), 129.8 (d, $J_{C-P} = 7.5$ Hz, CH), 130.1 (d, $J_{C-P} = 12.5$ Hz, CH), 131.3 (C_{quat}, C₅), 132.0 (C_{quat}, C₁), 134.0 (d, $J_{C-P} = 10.0$ Hz, CH), 135.2 (CH, C₃).

³¹P NMR (162 MHz, DMSO) δ 23.5 (s).

HRMS (ESI) m/z calcd. for C₄₈H₄₀P₂Br ([M-Br]⁺): 757.1777, found: 757.1798.

¹⁹⁰ Jones, P. G.; Kuś, P. Z. *Naturforsch.* **2010**, *65*, 433.

¹⁹¹ K. Mori, T. Murase, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6847.

Benzyltriphenylphosphonium bromide salt (287)

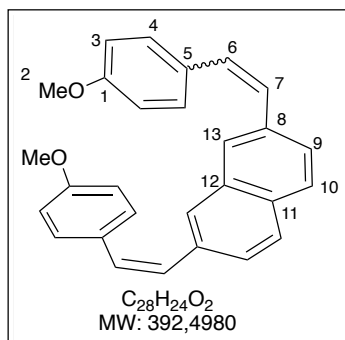
287 was synthesized as described for **282**, from benzyl bromide (1.00 g, 5.85 mmol, 1 equiv) and triphenylphosphine (3.07 g, 11.7 mmol, 2.0 equiv) in CHCl₃ (34 mL). Phosphonium salt **287** was obtained as a white solid (2.50 g, 100 %).

The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.12 (d, J_{H-P} = 14.2 Hz, 2H, 2H₅), 6.98-7.04 (m, 2H, 2H₂), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 2H, 2H₃), 7.16-7.23 (m, 1H, H₄), 7.68-7.56 (m, 12H, 12H_{Ph}), 7.78-7.71 (m, 3H, 3H_{Ph})

¹³C NMR (100 MHz, CHCl₃) δ 31.0 (d, J_{C-P} = 47.7 Hz, CH₂, C₅), 117.4 (d, J_{C-P} = 85.7 Hz, 3C, 3C₆), 126.7 (d, J_{C-P} = 8.7 Hz, C, C₁), 128.4 (d, J_{C-P} = 3.9 Hz, CH, C₄), 128.8 (d, J_{C-P} = 3.3 Hz, 2CH, 2C₃), 130.2 (d, J_{C-P} = 12.6 Hz, 6CH, 6C₇ or 6C₈), 131.3 (d, J_{C-P} = 5.6 Hz, 2CH, 2C₂), 134.2 (d, J_{C-P} = 9.9 Hz, 6CH, 6C₈ or 6C₇), 135.1 (d, J_{C-P} = 3.1 Hz, 3CH, 3C₉).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 23.4 (s).

2,7-Bis(4-methoxystyryl)naphthalene (281)

To a suspension of phosphonium bromide salt **282** (2 g, 2.38 mmol, 1 equiv) in THF (15 mL) at 0 °C, was added *n*-BuLi (0.96 M in hexanes, 5.45 mL, 5.24 mmol, 2.2 equiv) and the mixture was stirred at 0 °C for 1 h. Then, the mixture was cooled to -78 °C and a solution of *p*-anisaldehyde (610 μ l, 5.00 mmol, 2.1 equiv) in THF (15 mL) was added slowly. After 18 h at rt, distilled water was added. The phases were separated and

the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of (*Z,Z*) and (*Z,E*) geometrical isomers in a 30/70 ratio. Purification by silica gel flash chromatography (PE/Et₂O: 95/5) gives a mixture of (*Z,Z*)- and (*Z,E*)-**281** (70/30) as a yellow solid (392 mg, 42 %). Recrystallization from methanol yielded the pure (*Z,Z*).

¹⁹² K. Coetzee, C. E. Strasser, S. Cronje, H. G. Z. Raubenheimer. *Naturforsch.* **2009**, *64*, 1449.

The characterization data are in agreement with those previously reported.¹¹⁹

M.p.: 151 °C

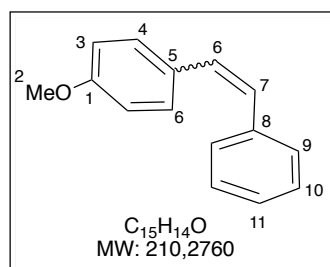
Selected data for the (*ZZ/ZZ*) diastereoisomer

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.80 (s, 6H, 6H₂), 6.61 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H, 2H₆), 6.65 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H, 2H₇), 6.77 (apparent d, $J = 8.8$ Hz, 4H, 4H₃), 7.24 (apparent d, $J = 8.4$ Hz, 4H, 4H₄), 7.35 (dd, $J = 8.5$ and 1.6 Hz, 2H, 2H₉), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2H₁₀), 7.64 (s, 2H, 2H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 55.2 (2CH₃, 2C₂), 113.6 (4CH, 4C₃), 126.9 (2CH), 127.2 (2CH), 127.8 (2CH), 128.6 (2CH), 129.6 (2C, 2C₅ or 2C₈), 130.1 (2CH), 130.2 (4CH, 4C₄), 131.5 (C, C₁₁ or C₁₂), 133.6 (C, C₁₂ or C₁₁), 135.4 (2C, 2C₈ or 2C₅), 158.8 (2C, 2C₁).

HRMS (ESI+) m/z calcd. for C₂₈H₂₄O₂Na ([M+Na]⁺): 415.1669, found: 415.1679.

(*Z/E*)-4-methoxystilbene (**284**)



To a suspension of phosphonium bromide salt **287** (1.00 g, 2.31 mmol, 1.1 equiv) in THF (11 mL) at 0 °C, was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 960 μ L, 2.41 mmol, 1.15 equiv) and the mixture was stirred at 0 °C for 1 h. Then, the mixture was cooled to -78 °C and a solution of *p*-anisaldehyde (340 μ L, 2.72 mmol, 1.2 equiv) in THF (15 mL) was slowly added. After 18 h at rt, distilled water was added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reducer pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of (*Z*) and (*E*) geometrical isomers in a 69/31 ratio. Purification by silica gel flash chromatography (PE/Et₂O: 95/5) gives a mixture of (*Z*)- and (*E*)-**284** (69/31) as a white solid (287 mg, 65 %). Recrystallization from methanol yielded an enriched fraction in (*Z*) isomer (*Z/E* = 92/8).

The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹³

Selected data for the *Z* diastereoisomer.

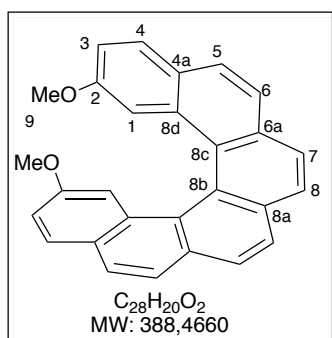
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.80 (s, 3H, 3H₂), 6.52 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H₆), 6.56 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H₇), 6.77 (apparent d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 2H₃), 7.37–7.19 (m, 7H, 2H₄+5H_{Ph}).

¹⁹³ G. Cahiez, O. Gager, F. Lecomte, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5255.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 55.1 (CH_3 , C_2), 113.6 (2CH, 2C_3), 126.9 (CH), 128.2 (2CH, 2C_9 or 2C_{10}), 128.7 (CH), 128.8 (2CH, 2C_{10} or 2C_9), 129.6 (C, C_5 or C_8), 129.7 (CH), 130.1 (2CH, 2C_3 or 2C_4), 137.6 (C, C_8 or C_5), 158.6 (C, C_1).

2. Electrocyclization reaction of stilbenes

2,15-Dimethoxy-[6]helicene ((±)-141)



A solution of the distilbene **281** (150 mg, 0.38 mmol, 1 equiv), iodine (193 mg, 0.76 mmol, 2 equiv) and propylene oxide (2.66 mL, 38.0 mmol, 100 equiv) in toluene (380 mL) was degassed by argon bubbling for 1 h. The mixture was irradiated at rt under argon in the photoreactor Rayonet ($\lambda = 350$ nm, 16 light bulbs) for 3 days. Concentration under reduced pressure and purification by silica gel flash chromatography (pentane/ Et_2O :

95/5) yielded the 2,15-dimethoxy-[6]helicene ((±)-**141**) (70.5 mg, 47 %) as a yellow solid.

The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁴

$R_f = 0.67$ (pentane/ Et_2O : 95/5)

M.p.: 207 °C

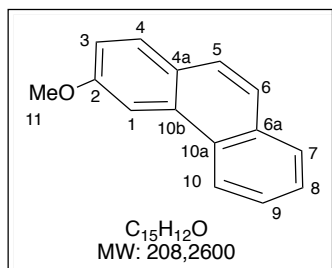
IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3000, 2995, 1607, 1231.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.91 (s, 6H, 6H_9), 6.95 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 2H, 2H_3), 7.05 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, 2H_1), 7.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 2H_4), 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, 2H_5 or 2H_6), 7.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, 2H_6 or 2H_5), 7.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_7), 8.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 2H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 54.3 (2CH_3 , 2C_9), 107.6 (2CH, 2C_1), 117.9 (2CH, 2C_3), 124.19 (2CH_{Ar}), 124.23 (C, C_{8a} or C_{8b}), 126.7 (2C_{Ar}), 127.0 ($2\text{CH}_{\text{Ar}} + 2\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.1 (2CH_{Ar}), 127.2 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH, 2C_4), 131.4 (2C_{Ar}), 131.8 (2C_{Ar}), 133.0 (C, C_{8b} or C_{8a}), 157.2 (2C, 2C_2).

HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_2$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): 411,1356 found: 411.1344.

¹⁹⁴ F. Furche, R. Ahlrichs, C. Wachsmann, E. Weber, A. Sobanski, F. Vögtle, S. Grimme, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 1717.

2-Methoxyphenanthrene (285)

285 was synthesized as described above for (±)-**141**. From stilbene **284** (50 mg, 0.24 mmol, 1 equiv) in toluene (240 mL), iodine (0.12 g, 0.48 mmol, 2 equiv), propylene oxide (1.7 mL, 24 mmol, 100 equiv), the 2-methoxyphenanthrene **285** was obtained (29 mg, 59 %) as a yellow solid.

The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁵

R_f = 0.72 (pentane/Et₂O : 9/1)

M.p. : 59 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.03 (s, 3H, 3H₁₁), 7.27 (dd, *J* = 8.7 and 2.5 Hz, 1H, H₃), 7.68-7.58 (m, 3H_{Ar}), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H_{Ar}), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H_{Ar}), 7.90 (dd, *J* = 7.7 and 1.5 Hz, 1H_{Ar}), 8.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₁), 8.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H_{Ar}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 55.4 (CH₃, C₁₁), 103.9 (CH, C₁), 116.7 (CH, C₃), 122.6 (CH_{Ar}), 124.5 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 132.4 (C_{Ar}), 158.4 (C, C₂).

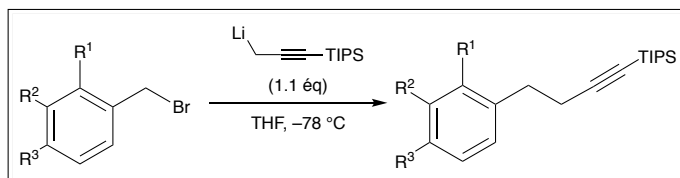
General Procedure for Visible Light Mediated Cyclization of 284: To a solution of stilbene **284** (1 equiv), photocatalyst (10 mol %) in THF (5*10⁻³ M), was added iodine (1 equiv) and propylene oxide (50 equiv). The reaction mixture was stirred next to a compact fluorescent lamp (energy saving bulb, 28W) for 5 days. The reaction was quenched with Na₂S₂O_{3(sat.)}, the organic layer was diluted with ethyl acetate and washed with Na₂S₂O_{3(sat.)}. The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a complex mixture.

¹⁹⁵ V. Mamane, P. Hannen, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556.

III. Synthesis of [6]carbohelicene by [2+2+2] cycloaddition

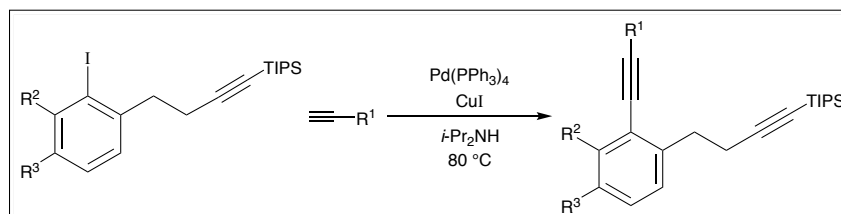
1. General procedures

GP1: Alkylation reaction using *n*-BuLi

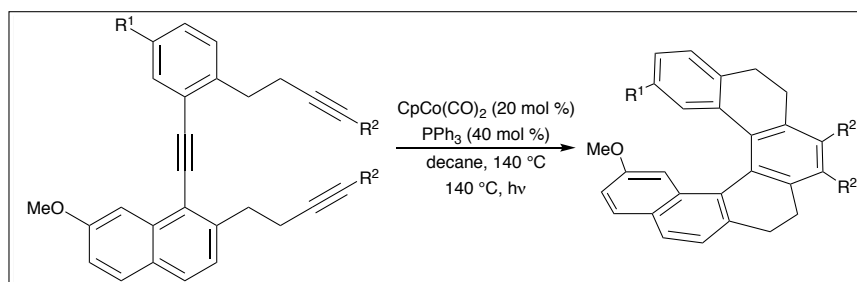


To a solution of triisopropyl(prop-1-yn-1-yl)-silane (1.1 equiv) in THF at -78 °C was added *n*-BuLi (1.1 equiv) dropwise. After 2 h at -78 °C, a solution of bromide (1 equiv) in THF was added. The mixture was stirred at -78 °C for 10 min and then warmed to rt. The solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to yield the corresponding alkyne.

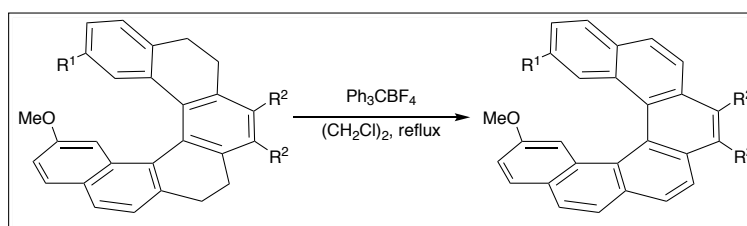
GP2: Sonogashira coupling



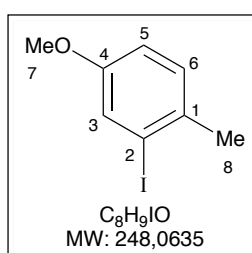
To a solution of aryl iodide (1 equiv) in diisopropylamine was added Pd(PPh₃)₄ (0.05 equiv), CuI (0.1 equiv) and the alkyne (1 equiv). The reaction was stirred at 80 °C for 1 h. The precipitate was filtered on a pad of Celite (PE). The solvent was removed and the residue was purified by flash chromatography on silica gel to give the product.

GP3: [2+2+2] cycloaddition reaction

In a schlenk flask, in a solution of triyne (1 equiv), triphenylphosphine (0.4 equiv) in degassed *n*-decane (0.05 M) at 90 °C, was added $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ (0.2 equiv). The mixture was stirred at 140 °C for 2 h under concomitant irradiation with a halogen lamp. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel to yield the tetrahydrohelicene of interest.

GP4: Aromatization reaction with Ph_3CBF_4 

To a solution of tetrahydrohelicene (1 equiv) in 1,2-dichloroethane was added Ph_3CBF_4 (3 equiv). The mixture was stirred at 80 °C for 18 h. Evaporation of the solvent and purification by flash chromatography on silica gel give the product.

2. Preparation of triynes**2-iodo-4-methoxy-1-methylbenzene (316)**

5-Methoxy-2-methylaniline (6.21 g, 45.3 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in a mixture of concentrated sulfuric acid (10 mL) and water (150 mL). The solution was cooled at 0 °C and precipitation of the

anilinium salt was observed. At 0-5 °C, a solution of sodium nitrite (3.12 g, 46.6 mmol, 1.03 equiv) in water (10 mL) was added dropwise under vigorous stirring. After warming to rt, a solution of potassium iodide (15.0 g, 90.5 mmol, 2.00 equiv) in water (10 mL) was added to the orange-brown mixture. After gaseous nitrogen release had stopped, the reaction mixture was heated at 100 °C for 1 h until the nitrogen evolution decreased. The mixture was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were successively washed with aqueous NaHCO₃, Na₂SO₃ and water, then dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was filtered through a short pad of silica gel (PE/Et₂O 95/5) to yield **316** (8.42 g, 75 %) as yellow orange oil.

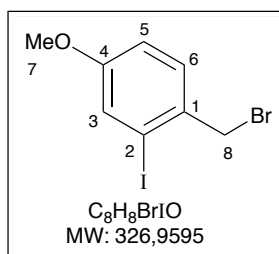
The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁶

R_f = 0.51 (pentane/Et₂O: 99/1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.37 (s, 3H, H₈), 3.76 (s, 3H, H₇), 6.81 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.6 Hz, 1H, H₅), 7.12 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₆), 7.36 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 27.0 (CH₃, C₈), 55.6 (CH₃, C₇), 100.9 (C, C₂), 114.4 (CH_{Ar}), 124.1 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 133.4 (C, C₁), 157.9 (C, C₄).

1-(bromomethyl)-2-iodo-4-methoxy-1-methylbenzene (**318**)



To a solution of 2-iodo-4-methoxy-1-methylbenzene **316** (5.95 g, 24.0 mmol, 1 equiv) in tetrachloromethane (150 mL) were successively added *N*-bromosuccinimide (4.70 g, 26.4 mmol, 1.1 equiv), AIBN (394 mg, 2.40 mmol, 0.1 equiv) and K₂CO₃ (332 mg, 2.40 mmol, 0.1 equiv). After 2 h at reflux under irradiation, the precipitate was filtered off over Celite (CCl₄). The filtrate was concentrated *in vacuo* and filtrated through a short pad of silica gel (PE/Et₂O; 90:10). Evaporation of the solvent *in vacuo* yields bromide **318** (7.59 g 95 %) as a white solid. This compound was highly unstable and was used immediately in the next step.

The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁶

R_f = 0.8 (PE)

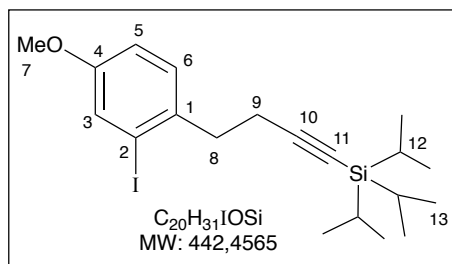
IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3074, 3068, 2849, 1585, 1575, 1482, 1454, 1439, 1342, 1309, 1201, 1182, 1032, 621.

¹⁹⁶ F. Teplý, I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, D. Luštinec, Z. Krausová, D. Šaman, P. Fiedler, *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, 2007, 4244.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.78 (s, 3H, 3H₇), 4.60 (s, 2H, 2H₈), 6.87 (dd, $J = 8.5$ Hz and 2.6 Hz, 1H, H₅), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H₆), 7.38 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 39.1 (CH₂, C₈), 55.6 (CH₃, C₇), 100.5 (C, C₂), 114.8 (CH_{Ar}), 125.1 (CH_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 132.3 (C, C₁), 159.7 (C, C₄).

(4-(2-iodo-4-methoxyphenyl)but-1-yn-1-yl)triisopropylsilane (**309**)



Alkyne **309** was prepared according to general procedure **GP1**, from bromide **318** (7.58 g, 23.3 mmol, 1.00 equiv) with triisopropyl(prop-1-yn-1-yl)-silane (6.1 mL, 25.5 mmol, 1.10 equiv), *n*-BuLi (2.35 M in hexanes, 10.8 mL, 25.3 mmol, 1.09 equiv) in THF

(91 mL + 71 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O 90/10) yielded alkyne **309** (7.72 g, 75 %), as a yellow oil.

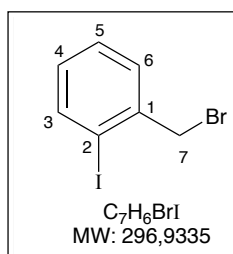
The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁶

R_f = 0.8 (pentane/Et₂O: 95/5)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.98-1.05 (m, 21H, 3H₁₂+18H₁₃), 2.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, 2H₉), 2.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 2H₈), 3.76 (s, 3H, 3H₇), 6.82 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2.7 Hz, 1H, H₅), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H₆), 7.35 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 11.3 (3CH, 3C₁₂), 18.6 (6CH₃, 6C₁₃), 20.8 (CH₂, C₈ or C₉), 38.9 (CH₂, C₉ or C₈), 55.5 (CH₃, C₇), 81.3 (C, C₁₁), 100.0 (C, C₂), 107.6 (C, C₁₀), 114.3 (CH_{Ar}), 124.4 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 135.2 (C, C₁), 158.3 (C, C₄).

2-iodobenzylbromide (**320**)



320 was synthesized as described above for **318**. From 2-iodotoluene (**313**) (2.50 g, 11.5 mmol, 1 equiv), *N*-bromosuccinimide (2.24 g, 12.6 mmol, 1.1 equiv), AIBN (189 mg, 1.15 mmol, 0.1 equiv) and K₂CO₃ (159 mg, 1.15 mmol, 0.1 equiv) in CCl₄ (72 mL), the bromide **320** was obtained (2.04 g, 60 %) as a white solid.

The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁷

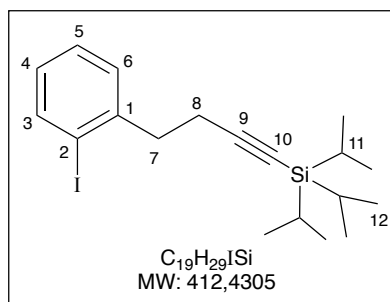
R_f = 0.9 (PE)

¹⁹⁷ J. Ruiz, A. Ardeo, R. Ignacio, N. Sotomayor, E. Lete, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3311.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (s, 2H, 2H₇), 6.98 (ddd, apparent td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H₄ or H₅), 7.34 (ddd, apparent td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H₅ or H₄), 7.48 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, H₃ or H₆), 7.86 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H, H₆ or H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 38,7 (CH₂, C₇), 100.0 (C, C₂), 128.9 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 140.1 (CH_{Ar}), 140.2 (C, C₁).

(2-iodo-phenyl)but-1-yn-1-yl)triisopropylsilane (**310**)



Alkyne **310** was prepared according to general procedure **GP1**, from bromide **320** (679 mg, 2.29 mmol, 1.00 equiv) with triisopropyl(prop-1-yn-1-yl)-silane (604 μL, 2.52 mmol, 1.10 equiv), *n*-BuLi (2.35 M in hexanes, 1.06 mL, 2.50 mmol, 1.09 equiv) in THF (9 mL + 3 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (PE) yielded alkyne

310 (779 mg, 82 %), as a yellow oil.

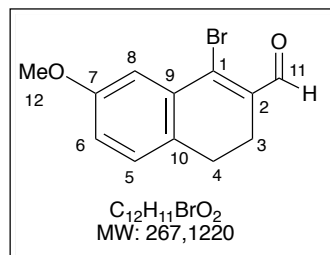
The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁸

R_f = 0.8 (pentane/Et₂O: 95/5)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25–0.83 (m, 21H, 3H₁₁+18H₁₂), 2.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 2H₈), 2.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2H₇), 6.90 (ddd, apparent td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H, H₄ or H₅), 7.26 (ddd, apparent td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H, H₅ or H₄), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H, H₃ or H₆), 7.81 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H, H₆ or H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 11.3 (3CH, 3C₁₁), 18.6 (6CH₃, 6C₁₂), 20.5 (CH₂, C₈), 40.0 (CH₂, C₇), 81.4 (C, C₁₀), 100.3 (C, C₂), 107.4 (C, C₉), 128.11 (CH_{Ar}), 128.14 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 139.4 (CH_{Ar}), 142.8 (C, C₁).

1-bromo-7-methoxy-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxaldehyde (**321**)



To a solution of DMF (14.0 mL, 151 mmol, 3.4 equiv) in CHCl₃ (50 mL) at 0 °C is added PBr₃ (13.0 mL, 136 mmol, 2.7 equiv) dropwise. After 20 min at rt, a solution of 7-methoxy-3,4-dihydronaphthalenone (8.90 g, 50.5 mmol, 1 equiv) in CHCl₃ (15 mL) was added dropwise, using a water bath to moderate the

¹⁹⁸ F. Teplý, I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, D. Šaman, P. Fiedler, *Tetrahedron* **2002**, 58, 9007.

exothermic reaction. After 4 days at rt, the dark red solution was poured into ice water (150 mL). The acids were neutralized by slow addition of solid Na₂CO₃. The mixture was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc, gradient: 99:1 to 95:5) to give **321** (8.72 g, 66%).

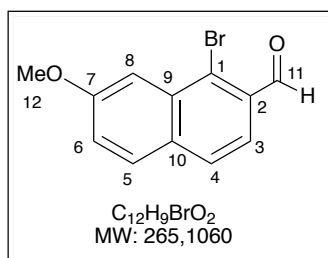
The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁹

R_f = 0.6 (pentane/EtOAc: 9/1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2H₃ or 2H₄), 2.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2H₄ or 2H₃), 3.85 (s, 3H, 3H₁₂), 6.90 (dd, *J* = 8.2, 2.5, 1H, H₆), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H₅), 7.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₈), 10.25 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 23.4 (CH₂, C₃ or C₄), 26.3 (CH₂, C₄ or C₃), 55.5 (CH₃, C₁₂), 114.4 (CH_{Ar}), 116.7 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 131.2 (C), 134.0 (C), 134.9 (C), 138.8 (C), 158.6 (C, C₇), 193.1 (CH, C₁₁).

1-Bromo-7-methoxy-2-naphthaldehyde (**322**)



To a solution of **321** (5.54 g, 20.7 mmol, 1 equiv) in benzene (100 mL) was added DDQ (5.65 g, 24.8 mmol, 1.2 equiv). After 18 h at reflux, the reaction mixture was cooled down and a mixture of an aqueous solution of Na₂SO₃ (10 % in water) and NaOH (10 % in water) (1/1, 20 mL) was added dropwise. After 5

min at rt, the solution was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were successively washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 96:4) to yield **322** (5.48 g, 98 %) as a yellow solid.

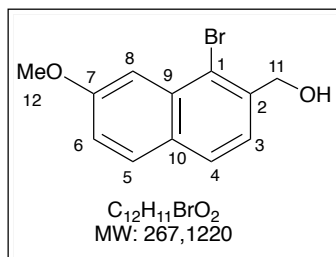
The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁹

R_f = 0.6 (pentane/EtOAc: 9/1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.01 (s, 3H, 3H₁₂), 7.31 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H, H₆), 7.72-7.78 (m, 4 Hz, H₃+H₄+H₅+H₈), 10.63 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 55.5 (3CH, 3C₁₂), 106.2 (CH_{Ar}), 121.9 (CH_{Ar}), 122.4 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 159.5 (C, C₇), 193.0 (CH, C₁₁).

¹⁹⁹ S. Paul, S. Samanta, J. K. Ray, *Tetrahedron Letters* **2010**, 51, 5604.

(1-bromo-7-methoxynaphthalen-2-yl)methanol (323)

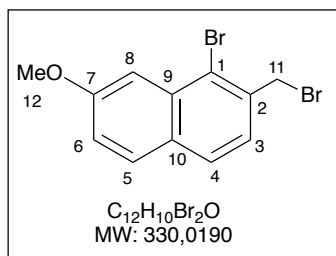
To a solution of **322** (3.84 g, 14.5 mmol) in THF (128 mL) and MeOH (26 mL) at 0 °C was added NaBH₄ (823 mg, 21.7 mmol). After 10 min at rt, acetone (4 mL) was added to neutralize the excess of NaBH₄, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 90/10) to yield alcohol **323** (3.86 g, 79 %) as a yellow solid.

The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁶

R_f = 0.4 (pentane/EtOAc: 60/40)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.26 (br s, 1H, OH), 3.97 (s, 3H, 3H₁₂), 4.95 (s, 2H, 2H₁₁), 7.16 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H, H₆), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₃ or H₄), 7.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₈), 7.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₅), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₄ or H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 55.4 (CH₃, C₁₂), 66.0 (CH₂, C₁₁), 105.3 (CH_{Ar}), 119.3 (CH_{Ar}), 121.0 (C_{Ar}), 123.6 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 133.4 (C_{Ar}), 138.2 (C_{Ar}), 159.0 (C, C₇).

1-bromo-2-(bromomethyl)-7-methoxynaphthalene (324)

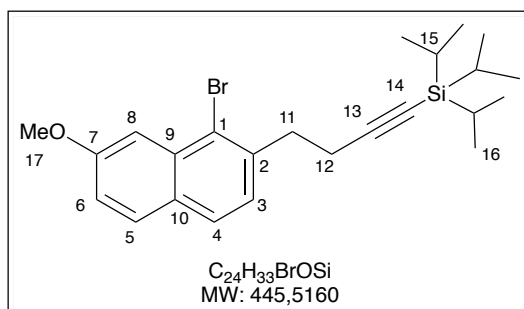
To a solution of **323** (3.57 g, 13.4 mmol) in THF (100 mL) at 0 °C, PBr₃ (1.66 mL, 17.4 mmol) was added dropwise. After 2.5 h at 0 °C, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O 95/5) to yield bromide **324** (4.00 g, 91 %) as a white solid.

The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁶

R_f = 0.81 (pentane/Et₂O: 9/1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.98 (s, 3H, 3H₁₂), 4.84 (s, 2H, 2H₁₁), 7.19 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2.5 Hz, 1H, H₆), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₃ or H₄), 7.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₈), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₄ or H₃), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 35.0 (CH₂, C₁₁), 55.5 (CH₃, C₁₂), 106.1 (CH_{Ar}), 120.0 (CH_{Ar}), 123.5 (C_{Ar}), 125.3 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 135.4 (C_{Ar}), 159.3 (C, C₇).

(4-(1-bromo-7-methoxynaphthalen-2-yl)but-1-yn-1-yl)triisopropylsilane (325)

Alkyne **325** was prepared according to general procedure **GPI**, from bromide **324** (2.58 g, 7.87 mmol, 1.00 equiv) with triisopropyl(prop-1-yn-1-yl)-silane (2.28 mL, 9.52 mmol, 1.21 equiv), *n*-BuLi (2.35 M in hexanes, 4.02 mL, 9.44 mmol, 1.20 equiv) in THF (25 + 29 mL). Purification by

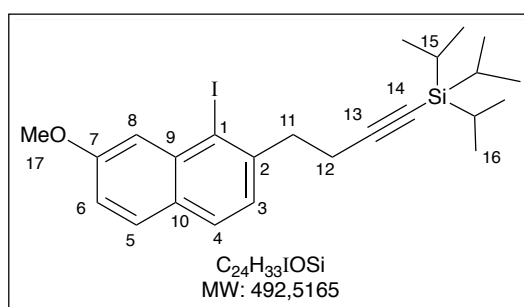
flash chromatography on silica gel (PE) yielded alkyne **325** (2.63 g, 75 %), as a yellow oil.

The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁶

R_f = 0.75 (pentane/Et₂O: 95/5)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.08–0.95 (m, 21H, 3H₁₅+H₁₆), 2.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2H₁₂), 3.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2H₁₁), 3.98 (s, 3H, 3H₁₇), 7.14 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H, H₆), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H₃ or H₄), 7.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₈), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H₄ or H₃), 7.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 11.3 (3CH, 3C₁₅), 18.6 (6CH₃, 6C₁₆), 20.4 (CH₂, C₁₂), 36.9 (CH₂, C₁₁), 55.4 (CH₃, C₁₇), 81.3 (C, C₁₄), 105.8 (CH_{Ar}), 107.7 (C, C₁₃), 118.7 (CH_{Ar}), 122.6 (C_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 133.8 (C_{Ar}), 138.5 (C_{Ar}), 158.9 (C, C₇).

(4-(1-iodo-7-methoxynaphthalen-2-yl)but-1-yn-1-yl)triisopropylsilane (326)

To a solution of **325** (1.73 g, 3.88 mmol, 1 equiv) in Et₂O (19 mL) was added *t*-BuLi (4.58 mL, 1.7 M in hexanes, 7.78 mmol, 2 equiv) at –90 °C. After 20 min at –90 °C, a solution of I₂ (1.68 g, 6.61 mmol, 1.7 equiv) in Et₂O (15 mL) was canulated to the reaction mixture. After 30 min at

–90 °C, the reaction mixture was quenched with H₂O and the layers were separated. The organic layer was successively washed by an aqueous solution of Na₂S₂O₃ and H₂O, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE) to yield **326** (1.75 g, 90 %) as red oil.

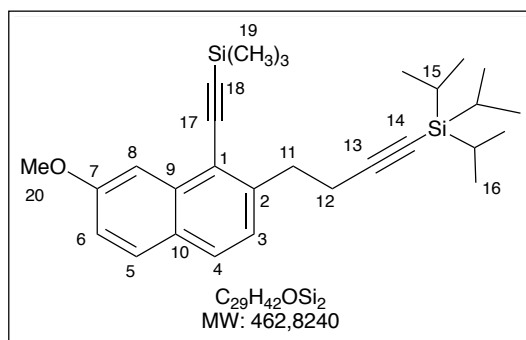
The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁶

R_f = 0.75 (pentane/Et₂O: 95/5)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.09–0.98 (m, 21H, 3H₁₅+18H₁₆), 2.66 (t, J = 7.4 Hz, 2H, 2H₁₂) 3.24 (t, J = 7.4 Hz, 2H, 2H₁₁), 3.99 (s, 3H, 3H₁₇), 7.12 (dd, J = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H, H₆), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H₃ or H₄), 7.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H₈), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H₄ or H₃), 7.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 11.3 (3CH, 3C₁₅), 18.6 (6CH₃, 6C₁₆), 20.7 (CH₂, C₁₂), 42.2 (CH₂, C₁₁), 55.4 (CH₃, C₁₇), 81.4 (C, C₁₄), 104.0 (C, C₁), 107.5 (C, C₁₃), 111.6 (CH_{Ar}), 118.6 (CH_{Ar}), 125.6 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}+C_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 142.9 (C_{Ar}), 159.2 (C, C₇).

Triisopropyl(4-{7-methoxy-1-[(trimethylsilyl)ethynyl]-2-naphthyl}-1-butynyl)silane (328)



328 was synthesized according to general procedure **GP2**, from iodide **326** (3.35 g, 6.80 mmol, 1 equiv) in diisopropylamine (67 mL), Pd(Ph₃)₄ (394 mg, 0.340 mmol, 0.05 equiv), CuI (130 mg, 0.680 mmol, 0.1 equiv) and ethynyltrimethylsilane (1.54 mL, 10.9 mmol, 1.6 equiv). Purification by flash chromatography

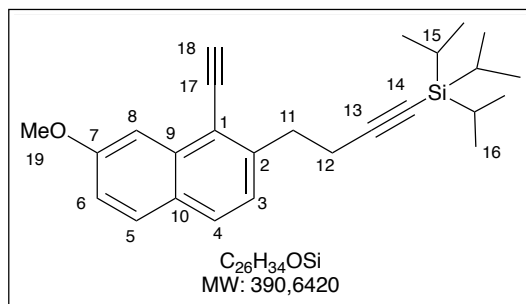
on silica gel (PE) yielded product **328** (2.49 g, 79 %) as a yellow solid.

The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁶

R_f = 0.70 (pentane/Et₂O: 99/1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.34 (s, 9H, 9H₁₉), 1.20–0.96 (m, 21H, 3H₁₅+18H₁₆), 2.71 (t, J = 7.4 Hz, 2H, 2H₁₂) 3.25 (t, J = 7.4 Hz, 2H, 2H₁₁), 3.99 (s, 3H, 3H₂₀), 7.16 (dd, J = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H, H₆), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H₃ or H₄), 7.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H₈), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H₄ or H₃), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 0.2 (3CH₃, 3C₁₉), 11.3 (3CH, 3C₁₅), 18.6 (6CH₃, 6C₁₆), 20.9 (CH₂, C₁₂), 35.1 (CH₂, C₁₁), 55.1 (CH₃, C₂₀), 80.8 (C, C₁₄), 101.7 (C), 104.1 (C), 104.4 (CH_{Ar}), 108.3 (C), 117.9 (C), 118.4 (CH_{Ar}), 125.0 (CH_{Ar}), 127.3 (C), 128.2 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 135.1 (C), 142.7 (C), 158.6 (C, C₇).

[4-(1-Ethynyl-7-methoxy-2-naphthyl)-1-butynyl](triisopropyl)silane (311)

To a solution of **328** (2.46 g, 5.31 mmol, 1 equiv) in methanol (40 mL) at 0 °C was added sodium methoxide (689 mg, 12.7 mmol, 2.4 equiv). After 2 h at rt, the reaction was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/diethyl

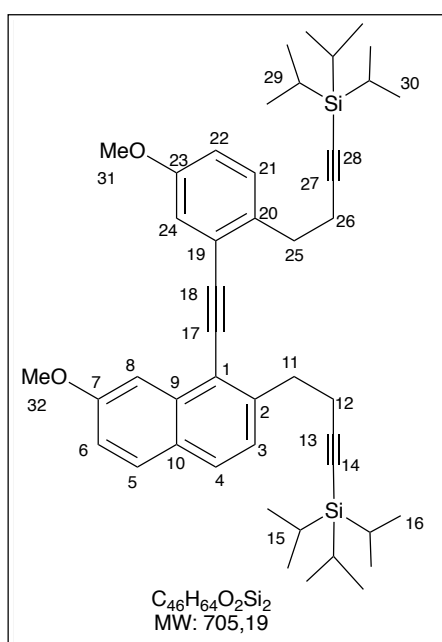
ether gradient, from 99/1 to 90/10) to afford **311** (1.95 g, 94 %) as a yellow oil.

The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁶

$R_f = 0.80$ (pentane/Et₂O: 95/5)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.13–0.95 (m, 21H, 3H₁₅+18H₁₆), 2.69 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, 2H₁₂) 3.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, 2H₁₁), 3.71 (s, 1H, H₁₈), 3.97 (s, 3H, 3H₁₉), 7.14 (dd, $J = 8.9$ Hz, 2.5 Hz, 1H, H₆), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H₃ or H₄), 7.67 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H₈), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H₄ or H₃), 7.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 11.3 (3CH, 3C₁₅), 18.6 (6CH₃, 6C₁₆), 21.0 (CH₂, C₁₂), 34.6 (CH₂, C₁₁), 55.3 (CH₃, C₁₉), 80.3 (C, C₁₄ or C₁₇), 81.1 (1C, C₁₇ or C₁₄), 86.3 (CH, C₁₈), 104.4 (CH_{Ar}), 108.1 (C), 116.9 (C), 118.5 (CH_{Ar}), 125.1 (CH_{Ar}), 127.3 (C), 128.4 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 135.1 (C), 143.1 (C), 158.8 (C, C₇).

Triisopropyl{4-[4-methoxy-2-({7-methoxy-2-[4-(triisopropylsilyl)-3-butynyl]-1-naphthyl}ethynyl)phenyl]-1-butynyl}silane (311a)

311a was synthesized according to general procedure **GP2**, from iodide **309** (1.66 g, 3.75 mmol, 1 equiv) in diisopropylamine (20 mL), Pd(PPh₃)₄ (108 mg, 93.7 μ mol, 0.025 equiv), CuI (35.7 mg, 188 μ mol, 0.05 equiv) and alkyne **311** (1.46 g, 3.75 mmol, 1 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE) yielded product **311a** (2.16 g, 82 %) as a yellow solid.

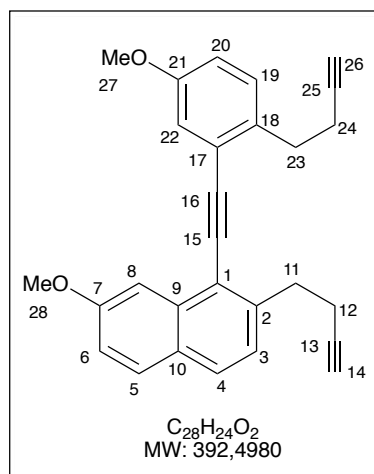
The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁶

$R_f = 0.80$ (pentane/Et₂O 95/5)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.10–0.94 (m, 42H, 3H₁₅+18H₁₆+3H₂₉+18H₃₀), 2.72 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, 2H₂₆), 2.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, 2H₁₂), 3.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H₂₅), 3.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, 2H₁₁), 3.84 (s, 3H, 3H₃₁ or 3H₃₂), 4.00 (s, 3H, 3H₃₂ or 3H₃₁), 6.87 (dd, $J = 8.5$, 2.8 Hz, 1H, H₂₂ or H₆), 7.13–7.18 (m, 2H, H₆+H₈ or H₂₄), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.67 (d, $J = 8$. Hz, 1H, H_{Ar}), 7.73 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.77 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H₂₄ or H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 11.3 (6CH, 3C₁₅+3C₂₉), 18.6 (12CH₃, 6C₁₆+6C₃₀), 21.3 (CH₂, C₁₂ or C₂₆), 21.5 (CH₂, C₂₆ or C₁₂), 33.4 (CH₂, C₁₁ or C₂₅), 35.0 (CH₂, C₂₅ or C₁₁), 55.3 (CH₃, C₃₁ or C₃₂), 55.4 (CH₃, C₃₂ or C₃₁), 81.2 (C, C₁₄ or C₂₈), 81.3 (C, C₂₈ or C₁₄), 89.7 (C), 97.2 (C), 104.4 (CH_{Ar}), 107.9 (C), 108.0 (C), 114.5 (CH_{Ar}), 117.3 (CH_{Ar}), 118.0 (C_{Ar}), 118.5 (CH_{Ar}), 123.8 (C_{Ar}), 125.3 (CH_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 142.1 (C_{Ar}), 157.9 (C, C₇ or C₂₃), 158.7 (C, C₂₃ or C₇).

2-(3-Butynyl)-1-{{2-(3-butynyl)-5-methoxyphenyl}ethynyl}-7-methoxynaphthalene (139)



To solution of silylated triyne **311a** (1.81 g, 2.57 mmol, 1 equiv) in THF (85 mL) at rt was added tetrabutylammonium fluoride (1M in THF, 6.42 mL, 6.42 mmol, 2.5 equiv). After 2 h at rt, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O, 95/5) affords triyne **139** (857 mg, 85 %) as a white solid.

$R_f = 0.52$ (PE/Et₂O: 95/5)

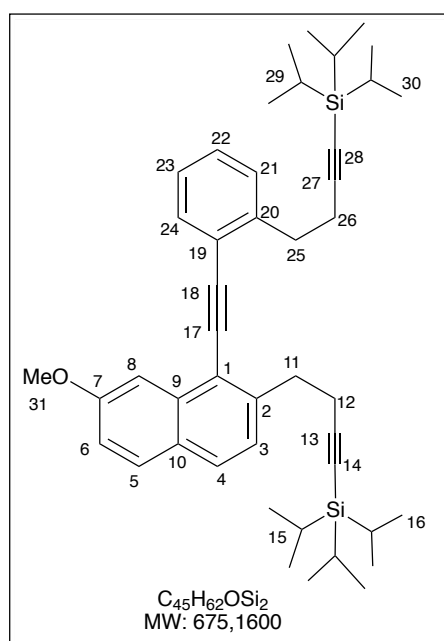
The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁶

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.02 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, H₁₄ or H₂₆), 2.05 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, H₂₆ or H₁₄), 2.67 (td, $J = 7.5$ Hz, 2.7 Hz, 2H, 2H₁₂ or 2H₂₄), 2.72 (td, $J = 7.7$ Hz, 2.7 Hz, 2H, 2H₂₄ or 2H₁₂), 3.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, 2H₁₁ or 2H₂₃), 3.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, 2H₂₃ or 2H₁₁), 3.88 (s, 3H, 3H₂₇ or 3H₂₈), 4.04 (s, 3H, 3H₂₈ or 3H₂₇), 6.94 (dd, $J = 8.5$, 2.8 Hz, 1H, H₂₀), 7.19 (dd, $J = 8.9$, 2.6 Hz, 1H, H₆), 7.22 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H₂₂), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H₁₉), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H₃ or H₄), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H₄ or H₃), 7.76 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H₅), 7.79 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H₂₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 19.8 (CH₂, C₁₂ or C₂₄), 20.0 (CH₂, C₂₄ or C₁₂), 33.0 (CH₂, C₁₁ or C₂₃), 34.7 (CH₂, C₂₃ or C₁₁), 55.36 (CH₃, C₂₇ or C₂₈), 55.37 (CH₃, C₂₈ or C₂₇), 69.0 (CH,

C₁₄ or C₂₆), 69.2 (CH, C₂₆ or C₁₄), 83.7 (C, C₁₃ or C₂₅), 83.8 (C, C₂₅ or C₁₃), 89.7 (C, C₁₅ or C₁₆), 97.1 (C, C₁₆ or C₁₅), 104.3 (CH_{Ar}), 114.9 (CH_{Ar}), 117.3 (CH_{Ar}), 118.1 (C_{Ar}), 118.7 (CH_{Ar}), 123.8 (C_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 141.9 (C_{Ar}), 158.0 (C, C₇ or C₂₁), 158.8 (C, C₂₁ or C₇).

Triisopropyl{4-[2-({7-methoxy-2-[4-(triisopropylsilyl)-3-butynyl]-1-naphthyl}ethynyl)phenyl]-1-butynyl}silane (311b)



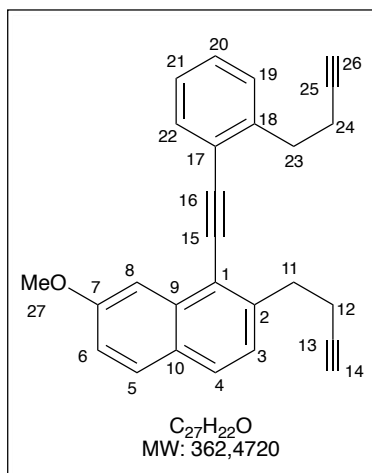
311b was synthesized according to general procedure **GP2**, from iodide **310** (600 mg, 1.46 mmol, 1 equiv) in diisopropylamine (8 mL), Pd(PPh₃)₄ (41.9 mg, 364 μmol, 0.025 equiv), CuI (13.8 mg, 728 μmol, 0.05 equiv) and alkyne **311** (569 mg, 1.46 mmol, 1 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE) yielded product **311b** (808.1 mg, 83 %) as a yellow solid.

The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁶

R_f = 0.85 (pentane/Et₂O: 95/5)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.09–0.94 (m, 42H, 3H₁₅+18H₁₆+3H₂₉+18H₃₀), 2.76 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2H₁₂), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 2H₂₆), 3.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 2H₂₅), 3.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2H₁₁), 4.01 (s, 3H, 3H₃₁), 7.15 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H, H₆), 7.33–7.23 (m, 2H, 2H_{Ar}), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₃ or H₄), 7.43–7.38 (m, 1H, H_{Ar}), 7.66–7.62 (m, 1H, H_{Ar}), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₄ or H₃), 7.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₅), 7.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 11.27 (3CH, 3C₁₅ or 3C₂₉), 11.30 (3CH, 3C₂₉ or 3C₁₅), 18.56 (6CH₃, 6C₁₆ or 6C₃₀), 18.60 (6CH₃, 6C₃₀ or 6C₁₆), 21.2 (CH₂, C₁₂ or C₂₆), 21.3 (CH₂, C₂₆ or C₁₂), 34.2 (CH₂, C₁₁ or C₂₅), 35.2 (CH₂, C₂₅ or C₁₁), 55.3 (CH₃, C₃₁), 81.1 (C, C₁₄ or C₂₈), 81.4 (C, C₂₈ or C₁₄), 90.0 (C), 97.3 (C), 104.4 (CH_{Ar}), 107.6 (C), 108.0 (C), 118.1 (C_{Ar}), 118.5 (CH_{Ar}), 123.0 (C_{Ar}), 125.2 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 132.5 (CH_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 141.8 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 158.6 (C, C₇).

2-(3-Butynyl)-1-[2-(3-butynyl)-phenyl]ethynyl}-7-methoxynaphthalene (308)

308 was synthesized as described above for **139**, from silylated triyne **311b** (764 mg, 1.13 mmol, 1 equiv) in THF (36 mL) and tetrabutylammonium fluoride (1M in THF, 2.26 mL, 2.82 mmol, 2.5 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O, 98/2) affords triyne **308** (349 mg, 85 %) as a white solid.

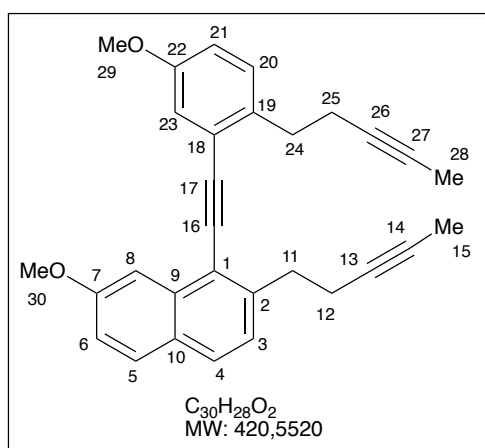
The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁶

R_f = 0.45 (PE/Et₂O: 95/5)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.00 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H₁₄ or H₂₆), 2.02 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H₂₆ or H₁₄), 2.69 (td, *J* = 7.6, 2.6 Hz, 2H, 2H₁₂ or 2H₂₄), 2.70 (td, *J* = 7.6, 2.6 Hz, 2H, 2H₂₄ or 2H₁₂), 3.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2H₁₁ or 2H₂₃), 3.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2H₂₃ or 2H₁₁), 4.02 (s, 3H, 3H₂₇), 7.17 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H, H₆), 7.40–7.27 (m, 4H, 3H_{Ar}+H₃ or H₄), 7.67 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₄ or H₃), 7.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₅), 7.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 19.7 (CH₂, C₁₂ or C₂₄), 19.8 (CH₂, C₂₄ or C₁₂), 33.9 (CH₂, C₁₁ or C₂₃), 34.9 (CH₂, C₂₃ or C₁₁), 55.4 (CH₃, C₂₇), 69.1 (CH, C₁₄ or C₂₆), 69.3 (CH, C₂₆ or C₁₄), 83.5 (C, C₁₃ or C₂₅), 83.7 (C, C₂₅ or C₁₃), 90.0 (C, C₁₅ or C₁₆), 97.1 (C, C₁₆ or C₁₅), 104.4 (CH, C₈), 118.1 (C_{Ar}), 118.7 (C₆), 123.1 (C_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 132.6 (CH_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 141.5 (C_{Ar}), 141.8 (C_{Ar}), 158.7 (C, C₇).

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for C₂₇H₂₂O ([M+Na]⁺): 385,1569 found: 385.1566.

2-(3-Butynylmethyl)-1-[2-(3-butynylmethyl)-phenyl]ethynyl}-7-methoxynaphthalene (329)

To a solution of triyne **139** (261 mg, 0.665 mmol, 1 equiv) in THF (5 mL) at -78 °C was added *n*-BuLi (1.8M in hexanes, 780 mL, 1.39 mmol, 2.1 equiv). After stirring at -78 °C for 20 min, iodomethane (124 μL, 1.99 mmol, 3 equiv) was added. The

mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min then at rt for 30 min. The reaction mixture diluted with an aqueous solution of NH_4Cl , then extracted. The combined organic extracts were successively washed with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/ Et_2O , 95/5) to yield **329** (226 mg, 80 %) as white solid.

$R_f = 0.52$ (pentane/ Et_2O : 95/5)

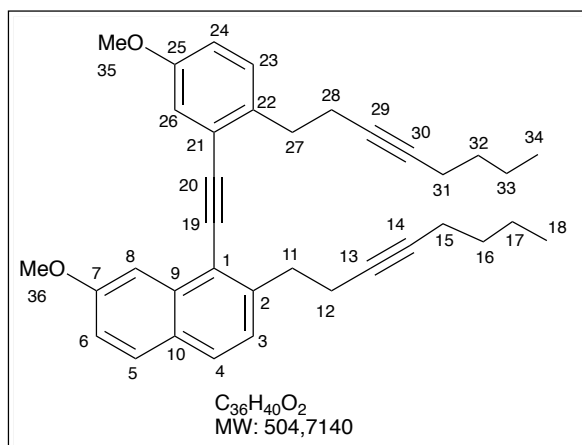
IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3315, 3062, 2828, 2127, 1623, 1609, 1569, 1515, 1509, 1473, 1436, 1186, 1039, 640.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.75 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H, 3H_{15} or 3H_{28}), 1.78 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H, 3H_{28} or 3H_{15}), 2.56 (dq, $J = 7.6$ Hz, 2.5 Hz, 2H, 2H_{12} or 2H_{25}), 2.61 (dq, $J = 7.6$ Hz, 2.5 Hz, 2H, 2H_{25} or 2H_{12}), 3.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, 2H_{11} or 2H_{24}), 3.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, 2H_{24} or 2H_{11}), 3.85 (s, 3H, 3H_{29} or 3H_{30}), 4.02 (s, 3H, 3H_{30} or 3H_{29}), 6.90 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H, H_{21}), 7.15 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H, H_6), 7.19 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H_{23}), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{20}), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_3 or H_4), 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_4 or H_3), 7.73 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H_5), 7.77 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 3.48 (CH_3 , C_{15} or C_{28}), 3.50 (CH_3 , C_{28} or C_{15}), 20.2 (CH_2 , C_{12} or C_{25}), 20.4 (CH_2 , C_{25} or C_{12}), 33.7 (CH_2 , C_{11} or C_{24}), 35.4 (CH_2 , C_{24} or C_{11}), 55.30 (CH_3 , C_{29} or C_{30}), 55.34 (CH_3 , C_{30} or C_{29}), 76.3 (C_{alkyne}), 76.4 (C_{alkyne}), 78.58 (C_{alkyne}), 78.63 (C_{alkyne}), 89.7 (C_{alkyne}), 97.1 (C_{alkyne}), 104.4 (CH , C_8), 114.8 (CH , C_{21}), 117.2 (CH , C_{23}), 118.1 (C_{Ar}), 118.6 (CH , C_6), 123.9 (C_{Ar}), 125.1 (CH , C_3 or C_4), 127.4 (C_{Ar}), 128.1 (CH , C_4 or C_3), 129.6 (CH , C_5), 130.1 (CH , C_{20}), 134.6 (C_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 141.5 (C_{Ar}), 157.8 (C , C_7 or C_{22}), 158.7 (C , C_{22} or C_7).

HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 443.1982 found: 443.1986.

2-(3-Butynylbutyl)-1-{{2-(3-butynylbutyl)-phenyl}ethynyl}-7-methoxynaphthalene (330)



To a solution of the triyne **139** (155 mg, 0.395 mmol) in THF (6 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added $n\text{-BuLi}$ (2.4 M in hexanes, 0.34 mL, 0.809 mmol, 2.05 equiv). After stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 min, HMPA (2 mL) and iodobutane (0.13 mL, 1.18 mmol, 3 equiv) were successively added. After 30 min at

at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 30 min at rt, the reaction mixture was quenched with an aqueous saturated solution of NH_4Cl , and extracted with Et_2O . The combined organic extracts were successively washed with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/ Et_2O , 99/1) to yield **330** (126 mg, 63 %) as a yellow oil.

$R_f = 0.82$ (pentane/ Et_2O : 95/5)

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3303, 3052, 2838, 2117, 1623, 1609, 1569, 1525, 1510, 1473, 1436, 1186, 1039, 648.

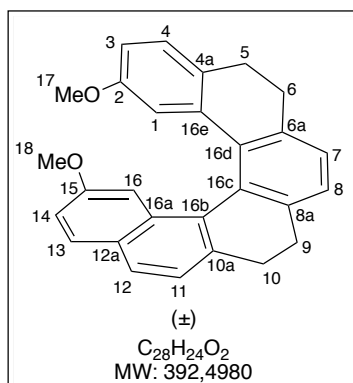
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.94–0.82 (m, 6H, $3\text{H}_{18}+3\text{H}_{34}$), 1.56–1.22 (m, 8H, $2\text{H}_{16}+2\text{H}_{17}$, $2\text{H}_{32}+2\text{H}_{33}$), 2.25–2.05 (m, 4H, $2\text{H}_{15}+2\text{H}_{31}$), 2.78–2.50 (m, 4H, $2\text{H}_{12}+\text{H}_{28}$), 3.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, 2H_{11} or 2H_{27}), 3.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, 2H_{27} or 2H_{11}), 3.86 (s, 3H, 3H_{35} or 3H_{36}), 4.03 (s, 3H, 3H_{36} or 3H_{35}), 6.90 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H, H_{24}), 7.17 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H, H_6), 7.20 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H_{26}), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_3 or H_4), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{23}), 7.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H_4 or H_3), 7.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H_5), 7.80 (br. d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 13.58 (CH_3 , C_{18} or C_{34}), 13.59 (CH_3 , C_{34} or C_{18}), 18.4 (CH_2), 18.5 (CH_2), 20.2 (CH_2), 20.5 (CH_2), 21.89 (CH_2), 21.91 (CH_2), 31.07 (CH_2), 31.12 (CH_2), 33.7 (CH_2), 35.4 (CH_2), 55.2 (CH_3 , C_{35} or C_{36}), 55.3 (CH_3 , C_{36} or C_{35}), 79.3 (C_{alcyne}), 79.3 (C_{alcyne}), 81.1 (C_{alcyne}), 81.2 (C_{alcyne}), 89.7 (C_{alcyne}), 97.1 (C_{alcyne}), 104.3 (CH , C_8), 114.6 (CH , C_{24}), 117.2 (CH , C_{26}), 118.1 (C_{Ar}), 118.5 (CH , C_6), 123.9 (C_{Ar}), 125.1 (CH , C_3 or C_4), 127.4 (C_{Ar}), 128.0 (CH , C_4 or C_3), 129.6 (CH , C_5), 130.2 (CH , C_{23}), 134.6 (C_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 142.5 (C_{Ar}), 157.8 (C , C_7 or C_{25}), 158.6 (C , C_{25} or C_7).

HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 527.2921 found: 527.2929.

3. [2+2+2] cycloaddition reaction

2,15-Dimethoxy-5,6,9,10-tetrahydrohexahelicene ((±)-140)



((±)-**140** was synthesized according to general procedure **GP3**, from triyne **139** (524 mg, 1.33 mmol, 1 equiv), PPh_3 (139 mg, 532 μmol , 0.4 equiv) and $\text{CpCO}(\text{CO})_2$ (36 μl , 265 μmol , 0.2 equiv) in degassed *n*-decane (33 mL). After purification by flash chromatography on silica gel (PE/ Et_2O , 98/2), the product ((±)-**140** was isolated (411 mg, 77 %) as a yellow solid.

The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁶

$R_f = 0.47$ (PE/Et₂O: 95/5).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3053, 2897, 2833, 1628, 1601, 1599, 1568, 1577, 1515, 1496, 1449, 1417, 1380, 1328, 1306, 1252, 1189, 1171, 1163, 1052, 1037, 946, 907, 854, 839, 823, 817, 631, 519, 558, 433.

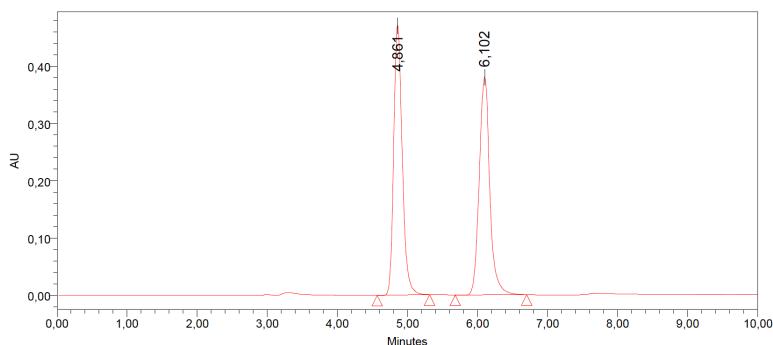
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.07–2.63 (m, 8H, 2H₅+2H₆+2H₉+2H₁₀), 2.90 (s, 3H, 3H₁₇), 3.49 (s, 3H, 3H₁₈), 6.15 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H₁), 6.46 (dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz, 1H, H₃), 6.80 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H₁₆), 6.84 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H, H₁₄), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H₄), 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H₇), 7.29 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H₈), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H₁₁), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H₁₃), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 29.3 (CH₂, C₅), 30.4 (CH₂), 30.8 (CH₂), 31.4 (CH₂), 54.50 (CH₃, C₁₇ or C₁₈), 54.54 (CH₃, C₁₈ or C₁₇), 104.1 (CH, C₁₆), 112.1 (CH, C₁), 114.5 (CH, C₃), 117.8 (CH, C₁₄), 124.0 (CH, C₁₁), 126.32 (CH, C₇ or C₈), 126.34 (CH, C₈ or C₇), 127.3 (CH, C₁₂), 128.0 (CH, C₄), 128.6 (C_{Ar}), 129.1 (C₁₃), 129.8 (C_{Ar}), 130.9 (2C_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 133.6 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 139.0 (C_{Ar}), 140.9 (C_{Ar}), 157.4 (2C, C₂+C₁₅).

Procedure for HCo(PMe₃)₃-Catalyzed Cycloaddition of triyne 139. Under an Ar atmosphere a solution of **139** (50 mg, 0.13 mmol) in toluene (2.0 mL) was added to the toluene (0.5 mL) solution of the HCo(PMe₃)₃ (2.4 mg, 0.01 mmol). After 1 h at 180 °C under microwave irradiation, the reaction mixture was under reducer pressure. Purification by flash chromatography on silica gel gave (±)-**140** (32 mg, 65 %) as a yellow solid.

Procedure for Rh(I)+/(S)-xyl-Segphos-Catalyzed Cycloaddition of triyne 139. Under an Ar atmosphere (S)-xyl-Segphos (15.9 mg, 0.03 mmol) and [Rh(cod)₂]BF₄ (10.6 mg, 0.03 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL) and the mixture was stirred for 5 min. H₂ was introduced to the resulting solution in a Schlenk tube. After stirring at rt for 1 h, the resulting mixture was concentrated to dryness. To the CH₂Cl₂ (1 mL) solution of the residue was added a CH₂Cl₂ (3 mL) of **139** (50 mg, 0.13 mmol) and washed the remaining substrate away using CH₂Cl₂ (1 mL). The mixture was stirred at 80 °C for 15 h. The resulting mixture was concentrated and purified by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O, 95/5), to afford a mixture of **140/340** (1/1, 10.2 mg, 20 %) as a yellow solid.

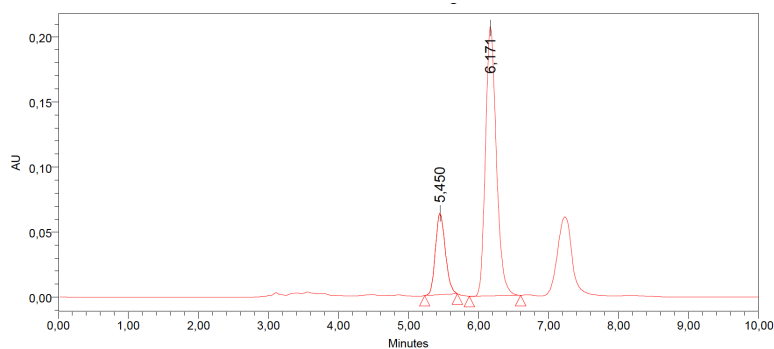
Chiral HPLC analysis for (±)-140: Column OD-H, 95/5 *n*-hexane/*i*-PrOH, 1 mL/min. Retention time for first enantiomer = 4.86 min; for second enantiomer = 6.10 min.



Peak Results

	RT	Height (μV)	% Area
1	4,861	472442	50,01
2	6,102	380979	49,99

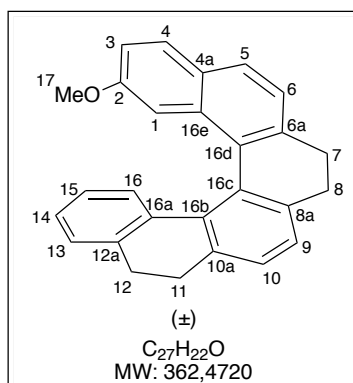
Chiral HPLC analysis: Column OD-H, 95/5 *n*-hexane/*i*-PrOH, 1 mL/min. Retention time for minor enantiomer = 5.45 min; for major enantiomer = 6.17 min (ee = 57 % (-)).



Peak Results

	RT	Height (μV)	% Area
1	5,450	62491	21,65
2	6,171	206927	78,35

2-Methoxy-7,8,11,12-tetrahydrohexahelicene ((±)-**331**)



(±)-**331** was synthesized according to general procedure **GP3**, from triyne **308** (0.32 g, 0.89 mmol, 1 equiv), PPh₃ (93 mg, 0.36 mmol, 0.4 equiv) and CpCO(CO)₂ (24 μl, 0.18 mmol, 0.2 equiv) in *n*-decane (17 mL). After purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O, 98/2), the product (±)-**331** was isolated (0.28 g, 87 %) as a yellow solid.

The characterization data are in agreement with those previously reported.¹⁹⁶

R_f = 0.75 (PE/Et₂O: 95/5)

M.p.: 149 °C

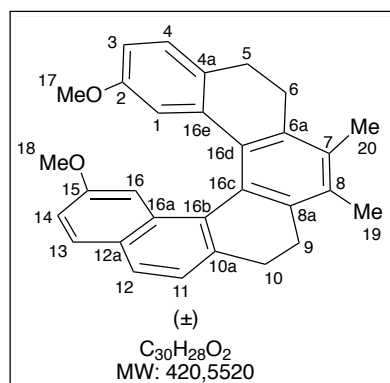
IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3050, 2899, 2835, 1638, 1611, 1609, 1568, 1577, 1515, 1476, 1449, 1417, 1380, 1328, 1306, 1252, 1189.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.04–2.63 (m, 8H, $2\text{H}_7+2\text{H}_8+2\text{H}_{11}+2\text{H}_{12}$), 3.48 (s, 3H, H_{17}), 6.39–6.43 (m, 1H, H_{15}), 6.50 (d, $J = 7.6$, 1Hz, H_{16}), 6.83–6.79 (m, 2H, H_1+H_3), 6.87 (dd, $J = 7.4$ Hz, 1.3 Hz, 1H, H_{14}), 7.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{13}), 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_9 or H_{10}), 7.28 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{10} or H_9), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_6), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_4), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 30.1 (CH_2), 30.3 (CH_2), 30.8 (CH_2), 31.4 (CH_2), 54.5 (CH_3 , C_{17}), 104.2 (CH, C_1), 117.4 (CH, C_3), 123.9 (CH, C_6), 125.4 (CH, C_{15}), 126.2 (CH, C_9 or C_{10}), 126.3 (CH, C_{10} or C_9), 126.6 (CH, C_{14}), 127.2 (CH, C_{13}), 127.4 (CH, C_5), 127.8 (CH, C_{16}), 128.6 (C_{Ar}), 129.2 (CH, C_4), 130.7 (C_{Ar}), 130.9 (C_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 133.6 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 138.0 (C_{Ar}), 139.0 (C_{Ar}), 140.9 (C_{Ar}), 157.2 (C, C_2).

HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{O}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 385,1563 found: 385.1556.

2,15-Dimethoxy-7,8-dimethyl-5,6,9,10-tetrahydrohexahelicene ((\pm)-**332**)



(\pm)-**332** was synthesized according to general procedure **GP3**, from triyne **329** (0.15 g, 0.34 mmol, 1 equiv), PPh_3 (38 mg, 0.15 mmol, 0.4 equiv), $\text{CpCO}(\text{CO})_2$ (9.8 μl , 0.07 mmol, 0.2 equiv) in *n*-decane (8.8 mL). After purification by flash chromatography on silica gel (PE/ Et_2O , 95/5), the product (\pm)-**332** was obtained (0.11 g, 77 %) as a yellow solid.

$R_f = 0.54$ (PE/ Et_2O : 95/5).

M.p.: 155 °C

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3057, 2893, 2834, 1637, 1621, 1629, 1568, 1577, 1515, 1476, 1449, 1417, 1380, 1328, 1306, 1252, 1189.

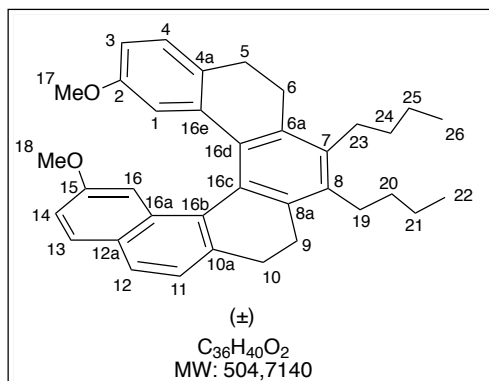
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.40 (s, 3H, 3H_{19} or 3H_{20}), 2.42 (s, 3H, 3H_{20} or 3H_{19}), 2.53–2.40 (m, 2H, $\text{H}_{6a}+\text{H}_{9a}$), 2.89–2.78 (m, 2H, 2H_5), 2.91 (s, 3H, 3H_{17} or 3H_{18}), .297–2.88 (m, 2H, 2H_{10}), 3.16 (ddd, $J = 14.9$, 3.9 and 2.7 Hz, 1H, H_{6b} or H_{9b}), 3.23 (ddd, $J = 15.5$, 4.7 and 2.4 Hz, 1H, H_{9b} or H_{6b}), 3.54 (s, 3H, 3H_{18} or 3H_{17}), 6.12 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H_1), 6.41 (dd, $J = 8.2$, 2.6 Hz, 1H, H_3), 6.84–6.80 (m, 2H, $\text{H}_{14}+\text{H}_{16}$), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_4), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{11}), 7.56–7.53 (m, 1H, H_{13}), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{12}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 16.4 (CH_3 , C_{19} or C_{20}), 16.9 (CH_3 , C_{20} or C_{19}), 27.1 (CH_2 , C_6 or C_9), 27.2 (CH_2 , C_9 or C_6), 29.2 (CH_2 , C_5), 31.4 (CH_2 , C_{10}), 54.5 (CH_3 , C_{17} or C_{18}), 54.6 (CH_3 , C_{18} or C_{17}), 103.9 (CH, C_{16}), 112.3 (CH, C_1), 114.0 (CH, C_3), 117.5 (CH, C_{14}), 123.7

(CH, C₁₁), 126.9 (CH, C₁₂), 127.5 (CH, C₄), 128.6 (C_{Ar}), 129.1 (CH, C₁₃), 129.2 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 131.8 (C_{Ar}), 131.9 (C_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 138.3 (C_{Ar}), 139.0 (C_{Ar}), 157.2 (C, C₂ or C₁₅), 157.4 (C, C₁₅ or C₂).

HRMS (ESI) m/z calcd. for C₃₀H₂₈O₂ ([M+Na]⁺): 443,2089 found: 443.2080.

2,15-Dimethoxy-7,8-dibutyl-5,6,9,10-tetrahydrohexahelicene (333)



(±)-**333** was synthesized according to general procedure **GP3**, from tryine **330** (0.28 g, 0.55 mmol, 1 equiv), PPh₃ (58 mg, 0.22 mmol, 0.4 equiv), CpCO(CO)₂ (14.67 μl, 0.11 mmol, 0.2 equiv) in *n*-decane (13 mL). After purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O, 97/3), the product (±)-**333** was obtained (0.22 g, 80 %) as an oil.

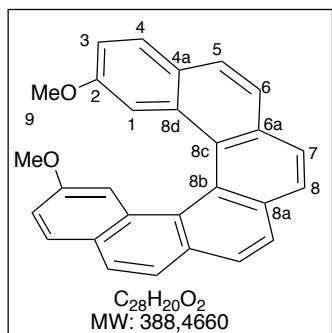
R_f = 0.73 (PE/Et₂O: 95/5).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3058, 2898, 2833, 1628, 1613, 1609, 1568, 1577, 1515, 1476, 1449, 1417, 1380, 1328, 1306, 1252, 1189, 1171, 1163, 1052, 1037, 946, 907, 854, 839, 823, 817, 635, 528, 558, 445.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (q, J = 7.0 Hz, 6H, 3H₂₂+3H₂₆), 1.52–1.63 (m, 8H), 2.35–2.51 (m, 2H), 2.70–2.83 (m, 4H), 2.89 (s, 3H, 3H₁₇ or 3H₁₈), 2.84–2.71 (m, 4H), 3.10–3.20 (m, 2H), 3.54 (s, 3H, 3H₁₈ or 3H₁₇), 6.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H₁), 6.39 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H, H₃), 6.82–6.79 (m, 2H, H₁₄+H₁₆), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H₄), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H₁₁), 7.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H₁₃), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H₁₂).

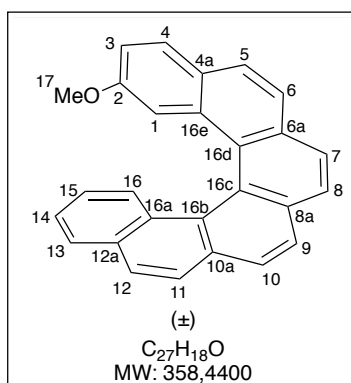
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.0 (2CH₃, C₂₂+C₂₆), 23.4 (CH₂), 23.5 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.8 (CH₂), 29.4 (CH₂, C₅), 29.8 (CH₂), 30.0 (CH₂), 31.5 (CH₂, C₁₀), 32.8 (CH₂), 33.1 (CH₂), 55.5 (CH₃, C₁₇ or C₁₈), 55.7 (CH₃, C₁₈ or C₁₇), 104.1 (CH, C₁₆), 112.3 (CH, C₁), 114.0 (CH, C₃), 117.5 (CH, C₁₄), 123.7 (CH, C₁₁), 126.9 (CH, C₁₂), 127.4 (CH, C₄), 128.6 (C_{Ar}), 129.1 (CH, C₁₃), 129.5 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 131.9 (C_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 136.9 (2C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 138.6 (C_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}) 157.2 (C, C₂ or C₁₅), 157.3 (C, C₁₅ or C₂).

HRMS (ESI) m/z calcd. for C₃₆H₄₀O₂ ([M+Na]⁺): 527.2921 found: 527.2901.

2,15-Dimethoxy-[6]helicene ((±)-141)

(±)-**141** was synthesized according to general procedure **GP4**, from pseudohelicene (±)-**140** (392 mg, 0.990 mmol, 1 equiv) and Ph₃CBF₄ (980 mg, 2.97 mmol, 3 equiv) in (CH₂Cl)₂ (25 mL). After purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O, 95/5), the product (±)-**141** was obtained (323 mg, 84 %) as a yellow solid.

Characterization: see at the cycloaddition part.

2-methoxy-[6]helicene ((±)-341)

(±)-**341** was synthesized according to general procedure **GP4**, from pseudohelicene (±)-**331** (159 mg, 0.440 mmol, 1 equiv) in (CH₂Cl)₂ (11 mL), Ph₃CBF₄ (435 mg, 1.31 mmol, 3 equiv). After purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O, 98/2), the product (±)-**341** was obtained (123 mg, 84 %) as a yellow solid.

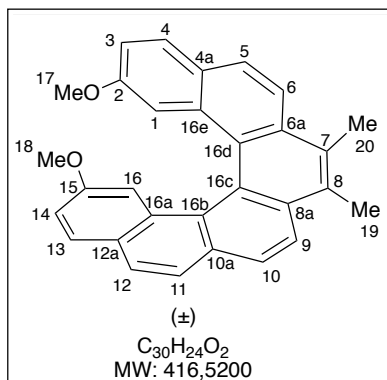
R_f = 0.8 (PE/Et₂O: 95/5).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3000, 2990, 1609, 1236.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.93 (s, 3H, 3H₁₇), 6.77 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H₁₅), 6.91 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H, H₃), 7.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H₁), 7.29 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.2 Hz, 1H, H₁₄), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H₁₆), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H₄), 7.84–7.88 (m, 2H_{Ar}), 7.89–7.92 (m, 2H, H₅+H_{Ar}), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H₄), 8.04–8.00 (m, 4H_{Ar}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 54.2 (CH₃, C₁₇), 107.1 (CH, C₁), 117.5 (CH, C₃), 123.8 (CH_{Ar}), 124.1 (C_{Ar}), 124.8 (CH, C₁₅), 125.9 (CH, C₁₄), 126.5 (CH_{Ar}), 126.8 (C_{Ar}+CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 127.49 (2CH_{Ar}), 127.54 (CH_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 129.0 (CH, C₄), 130.2 (C_{Ar}), 131.0 (C_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 131.8 (C_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 157.1 (C, C₂).

HRMS (ESI) m/z calcd. for C₂₇H₁₈O ([M+Na]⁺): 381,1256 found: 381.1236.

2,15-Dimethoxy-7,8-dimethyl-[6]helicene ((±)-342)

(±)-**342** was synthesized according to general procedure **GP4**, from pseudohelicene (±)-**332** (165 mg, 0.39 mmol, 1 equiv) and Ph₃CBF₄ (389 mg, 1.17 mmol, 3 equiv) in (CH₂Cl)₂ (14 mL). After purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O, 98/2), the product (±)-**342** was obtained (114 mg, 70 %) as a yellow solid.

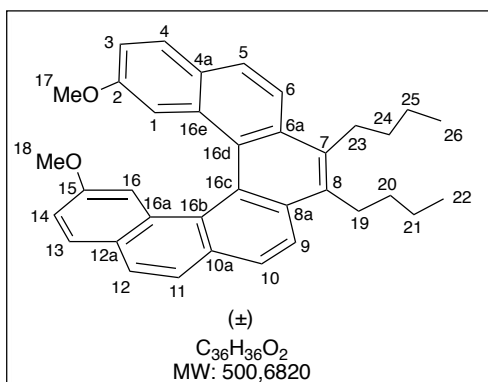
R_f = 0.54 (PE/Et₂O: 95/5).

M.p.: 185 °C

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3060, 2997, 1617, 1584, 1423, 1236, 1086, 826, 763, 748.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.89 (s, 3H, 3H₁₉ or 3H₂₀), 2.90 (s, 3H, 3H₂₀ or 3H₁₉), 2.95 (s, 3H, 3H₁₇ or 3H₁₈), 2.97 (s, 3H, 3H₁₈ or 3H₁₇), 6.89 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H, H₃ or H₁₄), 6.90 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H, H₁₄ or H₃), 7.06–7.01 (m, 2H, H₁+H₁₆), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H₄ or H₁₃), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H₁₃ or H₄), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{Ar}), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{Ar}), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H_{Ar}), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{Ar}), 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H_{Ar}), 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{Ar}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.0 (CH₃, C₁₉ or C₂₀), 16.3 (CH₃, C₂₀ or C₁₉), 54.20 (CH₃, C₁₇ or C₁₈), 54.22 (CH₃, C₁₈ or C₁₇), 107.5 (CH, C₁ or C₁₆), 107.6 (CH, C₁₆ or C₁), 117.6 (CH, C₃ or C₁₄), 117.7 (CH, C₁₄ or C₃), 120.0 (CH_{Ar}), 122.7 (CH_{Ar}), 123.2 (C_{Ar}), 124.0 (CH_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 126.79 (CH_{Ar}), 126.83 (C_{Ar}), 126.9 (2CH_{Ar}), 127.2 (C_{Ar}), 128.4 (CH, C₄ or C₁₃), 128.7 (CH, C₁₃ or C₄), 129.4 (C_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 130.4 (C_{Ar}), 130.7 (C_{Ar}), 131.5 (C_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 157.1 (C, C₂ or C₁₅), 157.3 (C, C₁₅ or C₂).

2,15-Dimethoxy-7,8-dibutyl-[6]helicene ((±)-343)

(±)-**343** was synthesized according to general procedure **GP4**, from pseudohelicene (±)-**333** (244 mg, 0.483 mmol, 1 equiv) in (CH₂Cl)₂ (12 mL), Ph₃CBF₄ (475 mg, 1.44 mmol, 3 equiv). After purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O, 98/2), the product (±)-**343** was obtained (192 mg, 80 %) as a yellow solid.

$R_f = 0.73$ (PE/Et₂O: 95/5).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3040, 2996, 1618, 1585, 1428, 1237, 1089, 827, 765, 750.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.0 (apparent q, $J = 7.3$ Hz, 6H, 6H₂₂+3H₂₆), 1.73–1.60 (m, 4H, 2H₂₁+2H₂₅), 1.86–1.73 (m, 4H, 2H₂₀+2H₂₄), 2.94 (s, 3H, 3H₁₇ or 3H₁₈), 2.98 (s, 3H, 3H₁₈ or 3H₁₇), 3.27–3.32 (m, 4H, 2H₁₉+2H₂₃), 6.85 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H, H₃ or H₁₄), 6.87 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H, H₁₄ or H₃), 6.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H₁ or H₁₆), 7.01 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H₁₆ or H₁), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H₄+H₁₃), 7.80 (m, apparent br s, 2H_{Ar}), 7.84 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H_{Ar}), 7.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H_{Ar}), 8.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H_{Ar}), 8.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H_{Ar}).

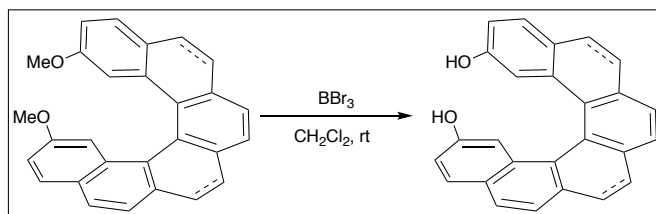
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.1 (2CH₃, C₂₂+C₂₆), 23.5 (CH₂, C₂₁ or C₂₅), 23.6 (CH₂, C₂₅ or C₂₁), 29.2 (CH₂, C₁₉ or C₂₃), 29.4 (CH₂, C₂₃ or C₁₉), 33.4 (CH₂, C₂₀ or C₂₄), 33.7 (CH₂, C₂₄ or C₂₀), 55.2 (2CH₃, C₁₇+C₁₈), 107.4 (CH, C₁ or C₁₆), 107.6 (CH, C₁₆ or C₁), 117.6 (CH, C₃ or C₁₄), 117.7 (CH, C₁₄ or C₃), 120.2 (CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 123.9 (CH_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 126.81 (CH, C₄ or C₁₃), 126.83 (CH, C₁₃ or C₄), 127.4 (C_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 131.7 (C_{Ar}), 131.9 (C_{Ar}), 132.4 (C_{Ar}), 134.6 (C_{Ar}), 134.8 (C_{Ar}), 157.1 (C, C₂ or C₁₅), 157.2 (C, C₁₅ or C₂).

HRMS (ESI) m/z calcd. for C₃₆H₃₆O₂ ([M+Na]⁺): 523.2608 found: 523.2627.

IV. Synthesis of [6]Helixols

1. General procedures

GP5: Demethylation reaction with BBr₃

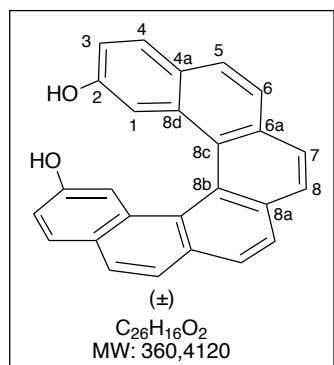


To a solution of methoxyhelixene (1 equiv) in dichloromethane at 0 °C was slowly added BBr₃ (1M in CH₂Cl₂, 10 equiv). After 18 h at rt, the reaction mixture was quenched with water, and the separated aqueous layer was extracted with dichloromethane. The

combined organic extracts were dried with anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel to afford the Helixol.

2. Preparation of Helixols

2,15-[6]helicenediol ((±)-306)



((±)-**306** was synthesized according to general procedure **GP5**, from [6]helicene ((±)-**141**) (312 mg, 0.803 mmol, 1 equiv) and BBr_3 (1M in CH_2Cl_2 , 8.03 mL, 8.03 mmol, 10 equiv) in CH_2Cl_2 (27 mL). After purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 80/20), Helixol ((±)-**306**) was obtained (275 mg, 95 %) as a yellow solid. The product was crystallized by slow evaporation of CD_2Cl_2 .

The characterization data are in agreement with those previously reported.¹¹⁹

$R_f = 0.45$ (PE/EtOAc: 80/20).

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3624, 3000, 1607, 1229.

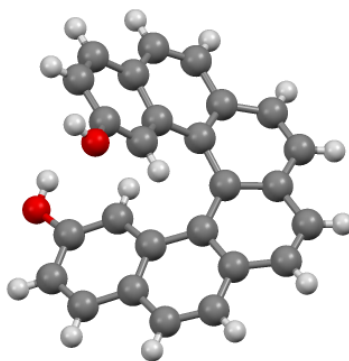
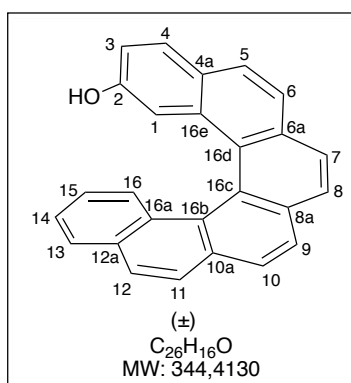
M.p.: 228 °C

¹H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 6.91 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 2H, 2H₃), 7.7 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, 2H₁), 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2H₄), 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2H₆), 7.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2H₅), 7.92 (BR s, 2H, 2OH), 7.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 2H₇), 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 2H₈).

¹³C NMR (100 MHz, Acetone- d_6) δ 111.5 (2CH, 2C₁), 117.8 (2CH, 3C₃), 123.9 (2CH, 2C₆), 125.4 (C, C_{8a} or C_{8b}), 127.4 (2C_{Ar}), 127.7 (2CH, 2C₈), 127.9 (2C_{Ar}), 128.0 (2CH, 2C₇), 129.0 (2CH, 2C₅), 130.0 (2C, 2C₄), 132.9 (2C_{Ar}), 133.0 (2C_{Ar}), 133.7 (C, C_{8b} or C_{8a}), 156.0 (2C, C₂).

HRMS (ESI) m/z calcd. for C₂₆H₁₆O₂ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 383.1048; found: 383.1026.

Chiral HPLC separation Chromatographic conditions: ChiralPak IA, Heptane/Ethanol/Chloroform (20/40/40) as mobile phase, flow-rate 1 ml/min UV detection at 254 nm and circular dichroism detector at 254 nm. Retention time for first enantiomer: 3.34 min ((−, CD 254 nm)-**306**) with ee > 99.5 %, $[\alpha]_D = +2572$ (*c* 5 mg/ml, CHCl_3), for the second enantiomer = 4.81 min ((+, CD 254 nm)-**306**) with ee > 99.5 %, $[\alpha]_D = -2560$ (*c* 5 mg/ml, CHCl_3).

Figure S1: X-ray structure of (±)-**306****2-hydroxy-[6]helicene ((±)-307)**

(±)-**307** was synthesized according to general procedure **GP5**, from [6]helicene (±)-**341** (132 mg, 0.369 mmol, 1 equiv) and BBr₃ (1M in CH₂Cl₂, 3.69 mL, 3.7 mmol, 10 equiv) in CH₂Cl₂ (13 mL). After purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 80/20), 2-hydroxy-[6]helicene (±)-**307** was obtained (121 mg, 95 %) as a yellow solid.

R_f = 0.62 (PE/EtOAc 80/20).

Mp: 215 °C

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3620, 3018, 2979, 2869, 1586, 1455, 1281, 1138, 810, 783, 738.

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ 6.74 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H₁₅), 6.88 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H, H₃), 7.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₁), 7.28 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H₁₄), 7.69 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₁₆), 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₄), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₆), 7.89 (dd, *J* = 8.0, 1.4, 1H, H₁₃), 7.925 (d, *J* = 8.4, 1H, H₅), 7.930 (s, 1H, OH), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, H, H₁₂), 8.028 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₁₁) 8.032 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H_{Ar}), 8.04-8.10 (m, 3H_{Ar}).

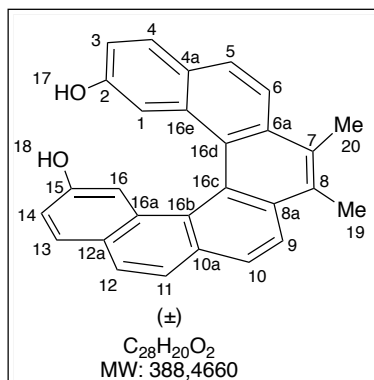
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 111.9 (CH, C₁), 117.5 (CH, C₃), 124.0 (CH, C₆), 125.0 (C_{Ar}), 125.5 (CH, C₁₅), 126.7 (CH, C₁₄), 127.1 (CH, C₁₁), 127.3 (C_{Ar}), 127.7 (CH, C₁₆), 127.8 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.00 (CH_{Ar}), 128.02 (C_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}) 128.5 (CH, C₁₃), 128.8 (CH, C₅), 129.1 (CH, C₁₂), 130.2 (CH, C₄), 131.0 (C_{Ar}), 132.3 (C_{Ar}), 132.8 (C_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 134.0 (C_{Ar}), 156.3 (C, C₂).

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for C₂₆H₁₅O ([M-H]⁻): 343.1128; found: 343.1135.

Chiral HPLC separation Chromatographic conditions: ChiralPak IB, Heptane/Ethanol/Chloroform (20/40/40) as mobile phase, flow-rate 1 ml/mn UV detection at

254 nm and circular dichroism detector at 254 nm. Retention time for first enantiomer = 3.49 mn ((+, CD 254 nm)-**307**) with ee > 99.5 %, $[\alpha]_D = -3768$ (*c* 5 mg/ml, CHCl₃), for the second enantiomer = 5.31 mn ((-, CD 254 nm)-**307**) with ee > 99 %, $[\alpha]_D = +3740$ (*c* 5 mg/ml, CHCl₃).

2,15-Dihydroxy-7,8-dimethyl-[6]helicene ((±)-**344**)



(±)-**344** was synthesized according to general procedure **GP5**.

From [6]helicene (±)-**342** (69.0 mg, 0.165 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (6 mL), BBr₃ (1.65 mL, 1 M in CH₂Cl₂, 1.65 mmol, 10 equiv). After purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 80/20), Helixol (±)-**344** was obtained (59 mg, 95 %) as a yellow solid.

R_f = 0.52 (PE/EtOAc: 80/20).

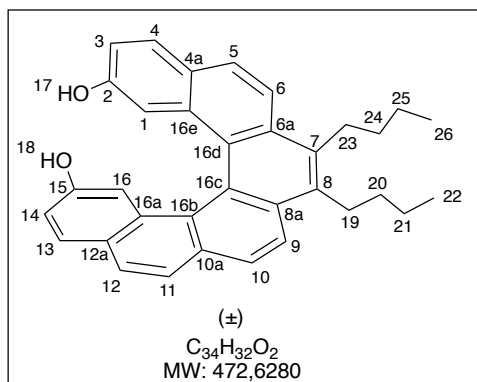
Mp: 227 °C

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3450, 3118, 2899, 2869, 1596, 1435, 1255, 1169, 817, 783, 735.

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ 2.82 (s, 3H, 3H₁₉ or 3H₂₀), 2.83 (s, 3H, 3H₂₀ or 3H₁₉), 6.85 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H, H₃ or H₁₄), 6.86 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H, H₁₄ or H₃), 7.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₁ or H₁₆), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₁₆ or H₁), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₃+H₁₄), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₁₁), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₁₂), 7.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₅), 7.90 (br s, 1H, OH), 7.91 (br s, 1H, OH), 7.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₁₀), 8.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₆), 8.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, Acetone-*d*₆) δ 16.0 (CH₃, C₁₉ or C₂₀), 16.4 (CH₃, C₂₀ or C₁₉), 111.4 (CH, C₁ or C₁₆), 111.5 (CH, C₁₆ or C₁), 117.4 (CH, C₃ or C₁₄), 117.5 (CH, C₁₄ or C₃), 119.6 (CH, C₆), 123.3 (CH, C₉), 123.6 (CH, C₁₁), 124.4 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 127.6 (CH, C₁₀), 128.0 (C_{Ar}), 128.5 (CH, C₁₂), 128.6 (CH, C₅), 129.7 (CH, C₄ or C₁₃), 130.0 (CH, C₁₃ or C₄), 130.5 (C_{Ar}), 130.9 (C_{Ar}), 131.4 (C_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 133.00 (C_{Ar}), 133.05 (C_{Ar}), 133.13 (C_{Ar}), 155.9 (C, C₂ or C₁₅), 156.0 (C, C₁₅ or C₂).

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for C₂₈H₁₉O₂ ([M-H]⁻): 387,1391, found: 387.1385.

2,15-Dihydroxy-7,8-dibutyl-[6]helicene ((±)-345)

(±)-**345** was synthesized according to general procedure **GP5**. From [6]helicene (±)-**343** (193 mg, 0.39 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (13 mL), BBr₃ (3.9 mL, 1 M in CH₂Cl₂, 3.9 mmol, 10 equiv). After purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 80/20), Helixol (±)-**345** was obtained (168 mg, 91 %) as a yellow solid.

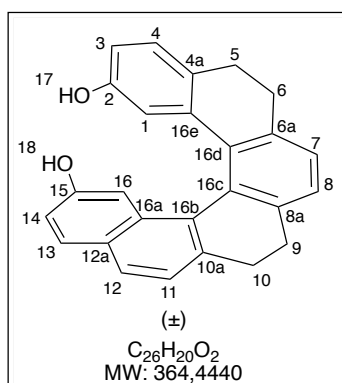
R_f = 0.68 (PE/EtOAc: 80/20).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3560, 3138, 2895, 2869, 1578, 1433, 1295, 1163, 812, 780, 739.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H, 3H₂₂ or 3H₂₆), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H, 3H₂₆ or 3H₂₂), 1.84–1.56 (m, 8H, 2H₂₀+2H₂₁+2H₂₅+2H₂₄), 3.19–3.30 (m, 4H, 2H₁₉+2H₂₃), 4.28 (br. s, 2H, 2OH), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H, H₃ or H₁₄), 6.84 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H, H₁₄ or H₃), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H₁ or H₁₆), 6.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H₁₆ or H₁), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H₄ or H₁₃), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H₁₃ or H₄), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{Ar}), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{Ar}), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H_{Ar}), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{Ar}), 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H_{Ar}), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H_{Ar}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.0 (1CH₃, C₂₂), 14.1 (1CH₃, C₂₆), 23.5 (2CH₂, C₂₁, C₂₅), 29.1 (1CH₂, C₂₀), 29.2 (1CH₂, C₂₄), 33.4 (1CH₂, C₁₉), 33.7 (1CH₂, C₂₃), 111.0 (2CH, C₁, C₁₆), 116.0 (1CH, C₃), 116.1 (1CH, C₁₄), 120.1 (1CH, C₆), 122.9 (1CH, C₁₂), 123.7 (1CH, C₁₁), 123.7 (1C, C₇), 124.5 (1C, C₈), 125.8 (1C, C_{16e}), 125.9 (1C, C_{16a}), 126.7 (1CH, C₉), 126.8 (1C, C_{16c}), 126.8 (1C, C_{10a}), 127.0 (1CH, C₅), 127.1 (1CH, C₁₃), 128.7 (1CH, C₁₀), 129.2 (1CH, C₄), 130.1 (1C, C_{16b}), 130.4 (1C, C_{16d}), 131.7 (1C, C_{8a}), 131.9 (1C, C_{4a}), 134.7 (2C, C_{12a}, C_{6a}), 153.0 (1C, C₂), 153.2 (1C, C₁₅).

HRMS (ESI) m/z calcd. for C₃₄H₃₁O₂ ([M-H]⁻): 471,2330, found: 471.2326.

2,15-Dihydroxy-5,6,9,10-tetrahydrohexahelicene ((±)-346)

(±)-**346** was synthesized according to general procedure **GP5**. From pseudo[6]helicene (±)-**141** (148.5 mg, 0.38 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (13 mL), BBr₃ (3.8 mL, 1 M in CH₂Cl₂, 3.8 mmol, 10 equiv). After purification by flash chromatography on silica gel

(PE/EtOAc, 80/20), Helixol (\pm)-**346** was obtained (131.2 mg, 95 %) as a white solid. The product was crystallized by slow evaporation of CD_2Cl_2 .

$R_f = 0.55$ (PE/EtOAc: 80/20).

M.p.: 182 °C

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3520, 3028, 2959, 2879, 1576, 1445, 1251, 1168, 815, 773, 738.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.76–2.60 (m, 2H), 3.00–2.81 (m, 6H), 4.13 (s, 1H, OH), 4.49 (s, 1H, OH), 5.95 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H_1), 6.38 (dd, $J = 8.1, 2.6$ Hz, 1H, H_3), 6.78–6.81 (m, 2H, $\text{H}_{14}+\text{H}_{16}$), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H_{Ar}), 7.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H_{Ar}), 7.25 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H_{Ar}), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H_{Ar}), 7.56 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H_{Ar}), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H_{Ar}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 29.1 (CH_2), 30.3 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.1 (CH_2), 108.4 (CH , C_{16}), 113.6 (CH_{Ar}), 114.1 (CH_{Ar}), 116.2 (CH_{Ar}), 124.0 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 130.5 (C_{Ar}), 130.8 (C_{Ar}), 131.1 (C_{Ar}), 133.4 (C_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 140.5 (C_{Ar}), 153.2 (C, C_2 or C_{15}), 153.2 (C, C_{15} or C_2).

HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 387.1356; found: 387.1365.

Chiral HPLC separation Chromatographic conditions: ChiralPak IA, Heptane/Ethanol/Chloroform (50/30/20) as mobile phase, flow-rate 1 ml/mn UV detection at 254 nm and circular dichroism detector at 254 nm. Retention time for first enantiomer: 3.61 mn ((-, CD 254 nm)-**346**) with ee > 99.5 %, $[\alpha]_{\text{D}} = +1010$ (c 5 mg/ml, CHCl_3), for the second enantiomer = 5.31 mn ((+, CD 254 nm)-**346**) with ee > 99.5 %, $[\alpha]_{\text{D}} = -1005$ (c 5 mg/ml, CHCl_3).

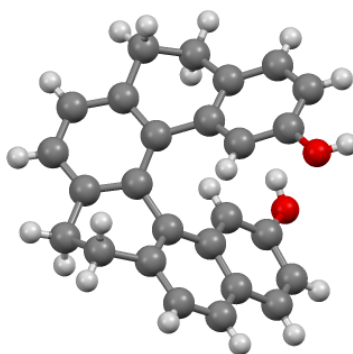
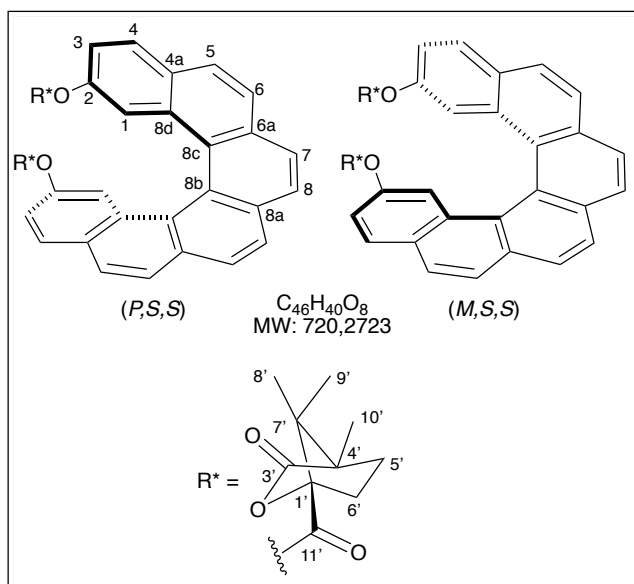


Figure S2: X-ray structure of (\pm)-**346**

3. Optical resolution of Helixols using a chiral agent

(*P,S,S*)-2,15-bis{4',7',7'-trimethyl-3'-oxo-2'-oxabicyclo[2.2.1]heptane-1'-carbonyloxy}[6]helicene ((*P, S,S*)-350a) and (*M,S,S*)-2,15-bis{4',7',7'-trimethyl-3'-oxo-2'-oxabicyclo[2.2.1]heptane-1'-carbonyloxy}[6]helicene ((*M, S,S*)-350a)



To a solution of (\pm)-**306** (364 mg, 1.01 mmol), DMAP (123 mg, 1.01 mmol, 1 equiv) and Et₃N (0.56 mL, 4.04 mmol, 4 equiv) in dichloromethane (28 mL) at 0 °C was added a solution of (1*S*)-(-)-camphanic chloride (656 mg, 3.03 mmol, 3 equiv) in dichloromethane (7 mL). After 18h at rt, the solvent was evaporated under reducer pressure and the residue purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc:

80/20 to 70/30) to afford (*P,S,S*)-**350a** (early eluting fraction) as a brown solid (349 mg, 49 %) and (*M,S,S*)-**350a** (late eluting fraction) as a brown solid (350 mg, 49 %).

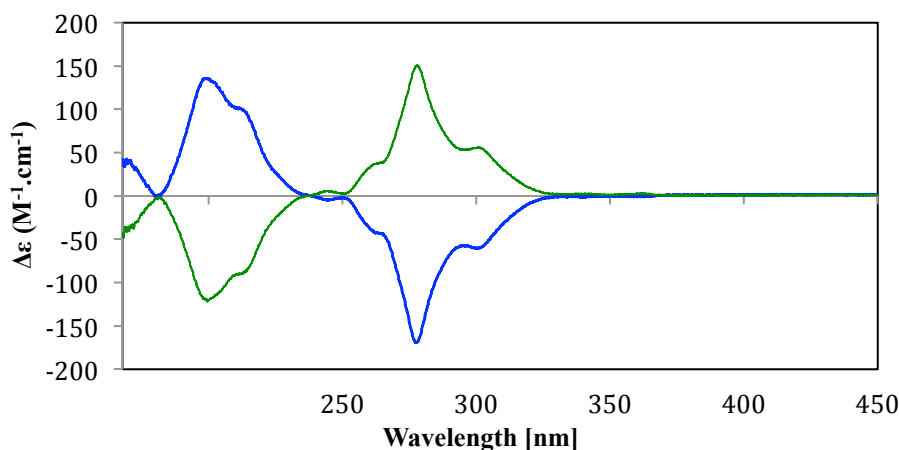


Figure S3: Circular dichroism of (*P,S,S*)-**350a** and (*M,S,S*)-**350a**

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3045, 2968, 2934, 2876, 1780, 1766, 1309, 1256, 1218, 1168, 1106, 1046, 852, 758.

(*P,S,S*)-**350a**: R_f = 0.51 (PE/EtOAc: 60/40). $[\alpha]_D^{23}$ = +1808 (*c* 5 mg/ml, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.85 (s, 6H), 0.90 (s, 6H), 1.13 (s, 6H) [6H₈'+6H₉'+6H₁₀'], 1.67 (ddd, $J = 13.2, 8.8, 4.2$ Hz, 2H), 1.85-1.98 (m, 4H), 2.37 (ddd, $J = 12.6, 10.2, 4.2$ Hz, 2H), 7.11 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 2H, 2H₃), 7.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, 2H₁), 7.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 2H₄), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H_{Ar}), 7.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H_{Ar}), 7.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H_{Ar}), 8.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H_{Ar}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 9.7 (2CH₃), 16.7 (2CH₃), 16.8 (2CH₃) [2C₈'+2C₉'+2C₁₀'], 28.8 (2CH₂), 30.3 (2CH₂) [2C₅'+2C₆'], 54.4 (2C), 54.7 (2C, C₇'), 90.6 (2C) [2C₁'+2C₄'+2C₇'], 118.8 (2CH_{Ar}), 120.2 (2CH_{Ar}), 123.8 (C, C_{8a} or C_{8b}), 126.5 (2CH_{Ar}), 126.9 (2C_{Ar}), 127.2 (2CH_{Ar}), 127.4 (2CH_{Ar}), 127.6 (2CH_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 129.9 (2C_{Ar}), 130.4 (2C_{Ar}), 131.8 (2C_{Ar}), 133.2 (C, C_{8b} or C_{8a}), 147.5 (2C, 2C₂), 165.2 (2C), 177.8 (2C) [2C₃'+2C₁₁'].

HRMS (ESI) m/z calcd. for C₄₆H₄₀O₈ ([M+Na]⁺): 743.2615, found: 743.2625.

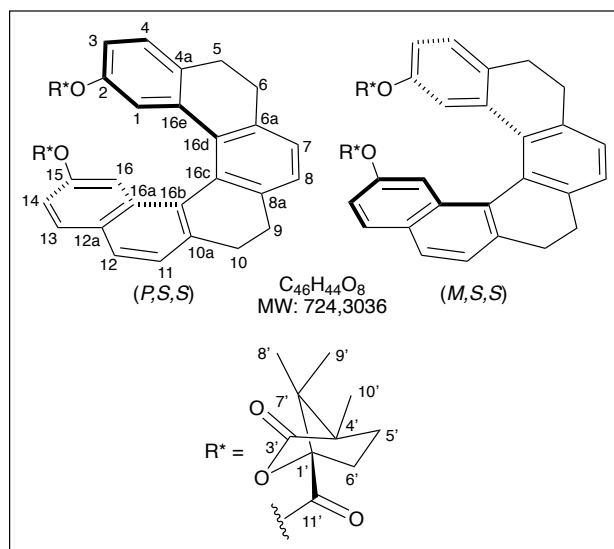
(*M,S,S*)-**350a**: $R_f = 0.45$ (PE/EtOAc: 60/40). $[\alpha]_D^{23} = -1802$ (c 5 mg/ml, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.77 (s, 6H), 0.95 (s, 6H), 1.13 (s, 6H) [6H₈'+6H₉'+6H₁₀'], 1.70 (ddd, $J = 13.2, 9.2, 4.2$ Hz, 2H), 2.05–1.89 (m, 4H), 2.37 (ddd, $J = 13.2, 4.2, 2.6$ Hz, 2H) [4H₅'+4H₆'], 7.09 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 2H, 2H₃), 7.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, 2H₁), 7.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 2H₄), 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H_{Ar}), 7.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H_{Ar}), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H_{Ar}), 8.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H_{Ar}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 9.6 (2CH₃), 16.7 (2CH₃), 16.9 (2CH₃) [2C₈'+2C₉'+2C₁₀'], 28.9 (2CH₂), 30.5 (2CH₂) [2C₅'+2C₆'], 54.3 (2C), 54.7 (2C), 90.6 (2C) [2C₁'+2C₄'+2C₇'], 119.0 (2CH_{Ar}), 120.2 (2CH_{Ar}), 123.7 (C, C_{8a} or C_{8b}), 126.6 (2CH_{Ar}), 126.9 (2C_{Ar}), 127.2 (2CH_{Ar}), 127.5 (2CH_{Ar}), 127.6 (2CH_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 129.9 (2C_{Ar}), 130.5 (2C_{Ar}), 131.8 (2C_{Ar}), 133.25 (C, C_{8b} or C_{8a}), 147.3 (2C, 2C₂), 165.3 (2C), 177.6 (2C) [2C₃'+2C₁₁'].

HRMS (ESI) m/z calcd. for C₄₆H₄₀O₈ ([M+Na]⁺): 743.2615; found: 743.2625.

(*P,S,S*)-5,6,9,10-Tetrahydro-2,15-bis{4',7',7'-trimethyl-3'-oxo-2'-oxabicyclo[2.2.1]heptane-1'-carbonyloxy}[6]helicene (**(*P,S,S*)-350b**) and **(*M,S,S*)-5,6,9,10-tetrahydro-2,15-bis{4',7',7'-trimethyl-3'-oxo-2'-oxabicyclo[2.2.1]heptane-1'-carbonyloxy}[6]helicene** (**(*M,S,S*)-350b**).



(*P,S,S*)-350b and **(*M,S,S*)-350b** were synthesized as described above for **(*P,S,S*)-350a** and **(*M,S,S*)-350a**. From (\pm)-**346** (208 mg, 0.57 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (15.8 mL), DMAP (69.64 mg, 0.57 mmol, 1 equiv), Et₃N (0.32 mL, 2.28 mmol, 4 equiv) and (1*S*)-(-)-camphanic chloride (370.44 mg, 1.71 mmol, 3 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 80/20 to 70/30) led to **(*P,S,S*)-350b** (early eluting fraction) as a

white solid (170 mg, 41 %) and **(*M,S,S*)-350b**: (late eluting fraction) as a white solid (170 mg, 41 %).

(*P,S,S*)-350b (early eluting fraction):

$R_f = 0.55$ (PE/EtOAc: 60/40). $[\alpha]_D^{23} = +780$ (*c* 5 mg/ml, CHCl_3).

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3052, 2939, 2897, 2838, 1795, 1740, 1265, 1220, 1093, 1055, 740.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.74 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.16 (s, 3H) [$6\text{H}_8 + 6\text{H}_9 + 6\text{H}_{10}$], 1.64 (ddd, $J = 13.3, 9.7, 4.2$ Hz, 1H), 1.74 (ddd, $J = 13.3, 9.3, 4.2$ Hz, 1H), 1.82–2.00 (m, 3H), 2.09 (ddd, $J = 13.5, 9.3, 4.5$ Hz, 1H), 2.20–2.27 (m, 1H), 2.45 (ddd, $J = 13.3, 10.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.78–2.62 (m, 2H), 3.03–2.85 (m, 6H) [$2\text{H}_5 + 2\text{H}_6 + 2\text{H}_9 + 2\text{H}_{10} + 4\text{H}_5 + 4\text{H}_6$], 6.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_1), 6.66 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H, H_3), 6.97 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H, H_{14}), 7.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_4), 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H_{Ar}), 7.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H_{Ar}), 7.28 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H_{Ar}), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H_{Ar}), 7.65 (apparent d, $J = 8.5$ Hz, 2H_{Ar}).

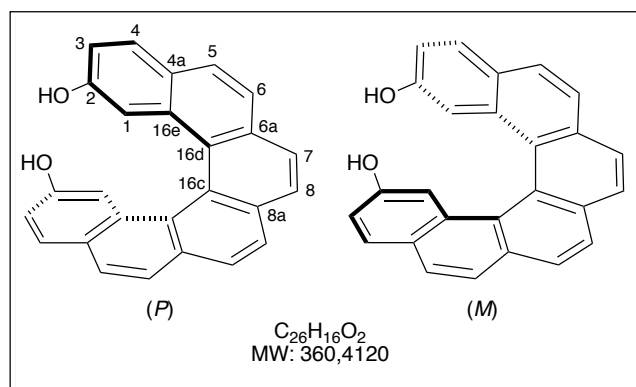
(*M,S,S*)-350b: (late eluting fraction):

$R_f = 0.45$ (PE/EtOAc: 60/40). $[\alpha]_D^{23} = -790$ (*c* 5 mg/ml, CHCl_3).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.72 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.16 (s, 3H) [$6\text{H}_8+6\text{H}_9+6\text{H}_{10}$], 1.66 (ddd, $J = 13.3, 9.3, 4.2$ Hz, 1H), 1.75 (ddd, $J = 13.3, 9.3, 4.2$ Hz, 1H), 1.88 (ddd, $J = 12.9, 10.7, 4.5$ Hz, 1H), 2.02–1.92 (m, 2H), 2.11 (ddd, $J = 13.5, 9.3, 4.6$ Hz, 1H), 2.30 (ddd, $J = 13.2, 10.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.47 (ddd, $J = 13.2, 10.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.78–2.60 (m, 2H), 3.04–2.82 (m, 6H) [$2\text{H}_5+2\text{H}_6+2\text{H}_9+2\text{H}_{10}+4\text{H}_5'+4\text{H}_6'$], 6.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_1), 6.64 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H, H_3), 6.99 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H, H_{14}), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_4), 7.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H_{Ar}), 7.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_{16}), 7.26 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H_{Ar}), 7.28 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H_{Ar}), 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H_{Ar}), 7.65 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H_{Ar}).

^{13}C NMR (150.99 MHz, CDCl_3) δ 9.6 (CH_3), 9.7 (CH_3), 16.6 (CH_3), 16.7 (CH_3), 16.9 (2CH_3), [$2\text{C}_8+2\text{C}_9+2\text{C}_{10}$], 28.9 (2CH_2), 29.5 (CH_2), 29.8 (CH_2), 30.3 (CH_2), 30.5 (CH_2), 30.8 (CH_2), 31.0 (CH_2) [$\text{C}_5+\text{C}_6+\text{C}_9+\text{C}_{10}+2\text{C}_5'+2\text{C}_6'$], 54.16 (C), 54.24 (C), 54.7 (C), 54.8 (C), 90.6 (C), 90.8 (C) [$2\text{C}_1+2\text{C}_4+2\text{C}_7$], 116.6 (CH_{Ar}), 119.2 (2CH_{Ar}), 120.3 (C_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 131.5 (C_{Ar}), 131.7 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 140.7 (C_{Ar}), 147.6 (C, C_2 or C_{15}), 147.7 (C, C_{15} or C_2), 165.1 (C_{Ar}), 165.3 (C_{Ar}), 177.7 (C_{Ar}), 177.7 (C_{Ar}) [$2\text{C}_3+2\text{C}_{11}$].

(*P*)-2,15-Dihydroxy-[6]helicene ((*P*)-306) and (*M*)-2,15-Dihydroxy-[6]helicene ((*M*)-306)

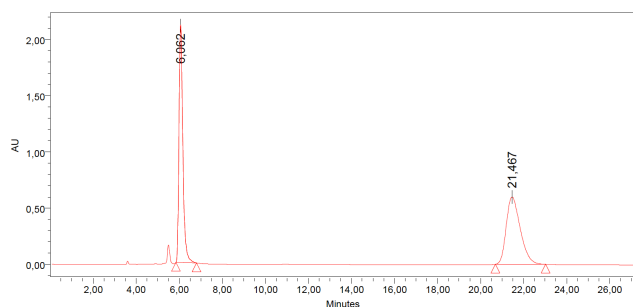


To a solution of (*P,S,S*)-**350a** (299 mg, 0.41 mmol, 1 equiv) in THF (20 mL) at 0 °C was added a solution of KOH (233 mg, 4.15 mmol, 10 equiv) in H_2O (20 mL). After 2 h at rt, the reaction mixture was quenched with acetic acid (1 mL) and diluted with CH_2Cl_2 . The separated aqueous phase was extracted

with CH_2Cl_2 , then the combined organic extracts were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , then dried over MgSO_4 and concentrated under reducer pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 80/20) to give (*P*)-**306** as a yellow solid (148 mg, 99 %). Spectroscopic data are in agreement with those of (\pm)-**306**.

Chiral HPLC analysis for (\pm)-306: Column ChiralPak IA, hexanes/*i*-PrOH: 67/33 flow rate 1 ml/min, $\lambda = 254$ nm: 6.06 min (*P*), and 21.46 min (*M*)

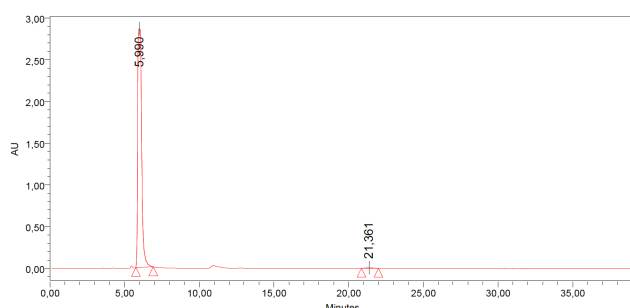
Partie expérimentale



Peak Results

Name	RT	Area	Height	% Area
1	6,062	26105127	2116254	49,08
2	21,467	27080862	599246	50,92

The optical purity of (*P*)-**306** was confirmed by HPLC analysis using a chiral stationary phase column [ChiralPak IA, hexanes/*i*-PrOH: 67/33 flow rate 1 ml/min, $\lambda = 254$ nm: 5.99 min (*P*), and 21.36 min (*M*)] to be > 99 % ee (*P*) (respectively (*M*)).

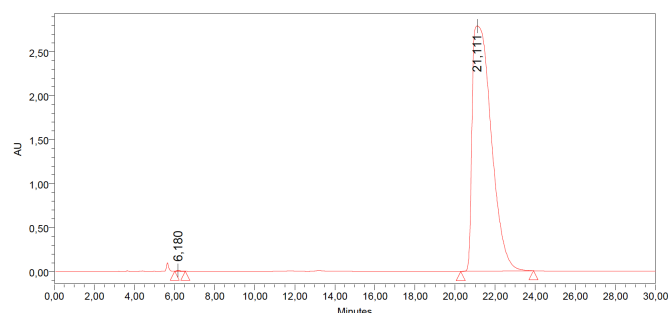


Peak Results

Name	RT	Area	Height	% Area
1	5,990	52872631	2859924	99,51
2	21,361	260245	7211	0,49

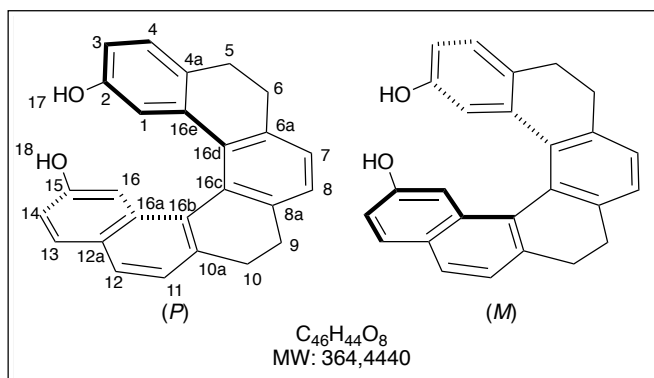
(*M*)-**306** was synthesized in similar manner as described above for (*P*)-**306**. From (*M,S,S*)-**350a** (200 mg, 0.28 mmol) in THF (14 mL), KOH (157 mg, 2.8 mmol, 10 equiv) in water (14 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 80/20) led to (*M*)-**306** (98.89 mg, 98 %) as a yellow solid.

Spectroscopic data are in agreement with those of (\pm)-**306**. The optical purity was confirmed by HPLC analysis using a chiral stationary phase column [ChiralPak IA, hexanes/*i*-PrOH: 67/33 flow rate 1 ml/min, $\lambda = 254$ nm: 6.18 min (*P*), and 21.11 min (*M*)] to be > 99 % ee (*P*) (respectively (*M*)).



Peak Results

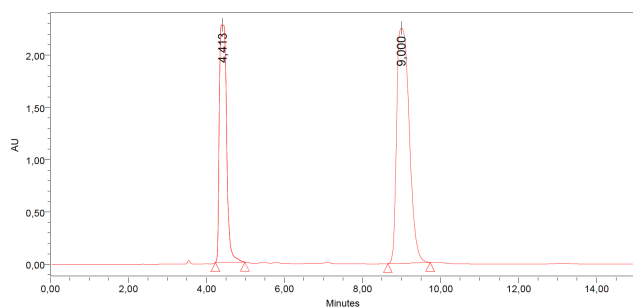
Name	RT	Area	Height	% Area
1	6,180	118246	10121	0,06
2	21,111	185068791	2790751	99,94

(*P*)-2,15-Dihydroxy-5,6,9,10-tetrahydro[6]helicene ((*P*)-346) and (*M*)-2,15-Dihydroxy-5,6,9,10-tetrahydro[6]helicene ((*M*)-346)

(*P*)-**346** was synthesized in similar manner as described above for (*P*)-**306**. From (*P,S,S*)-**350b** (117 mg, 0.16 mmol) in THF (8 mL), KOH (90 mg, 1.6 mmol, 10 equiv) in water (8 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 80/20) led to (*P*)-**346** 57 mg (99 %) as a white solid.

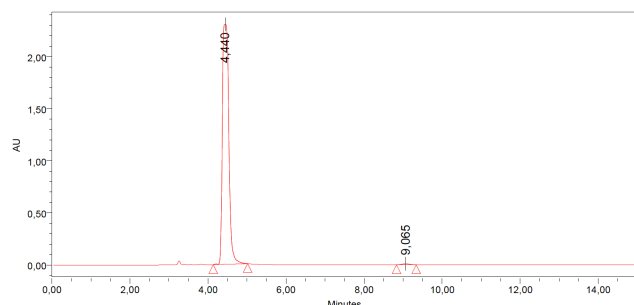
Spectroscopic data are in agreement with those of (\pm)-**346**.

Chiral HPLC analysis for (\pm)-346: Column ChiralPak IA, hexanes/*i*-PrOH: 67/33 flow rate 1 ml/min, $\lambda = 254$ nm: 4.41 min (*P*), and 9.00 min (*M*)

**Peak Results**

	Name	RT	Area	Height	% Area
1		4,413	29107944	2273551	36,67
2		9,000	50270006	2248909	63,33

The optical purity of (*P*)-**346** was confirmed by HPLC analysis using a chiral stationary phase column [ChiralPak IA, hexanes/*i*-PrOH: 67/33 flow rate 1 ml/min, $\lambda = 254$ nm: 4.44 min (*P*), and 9.06 min (*M*)] to be > 98.9 % ee (*P*) (respectively (*M*)).

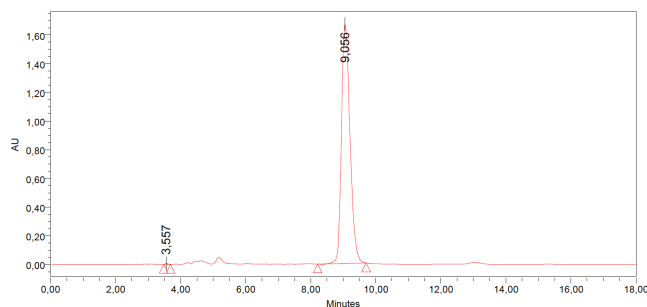
**Peak Results**

	Name	RT	Area	Height	% Area
1		4,440	26212603	2307452	99,48
2		9,065	136589	9381	0,52

(*M*)-**346** was synthesized in similar manner as described above for (*P*)-**306**. From (*M,S,S*)-**350b** (120 mg, 0.17 mmol) in THF (9 mL), KOH (95.38 mg, 1.7 mmol, 10 equiv) in

water (9 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 80/20) led to (*M*)-**346** 60.71 mg (98 %) as a white solid.

Spectroscopic data are in agreement with those of (\pm)-**346**. The optical purity was confirmed by HPLC analysis using a chiral stationary phase column [ChiralPak IA, hexanes/*i*-PrOH: 67/33 flow rate 1 ml/min, wave length = 254 nm: 3.55 min (*P*), and 9.05 min (*M*)] to be > 99 % ee (*P*) (respectively (*M*)).

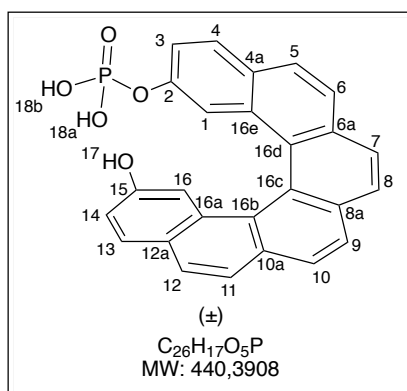


Peak Results

	Name	RT	Area	Height	% Area
1		3,557	24224	5316	0,08
2		9,056	30406933	1672718	99,92

III. Functionalization of Helixols

(\pm)-{(15-hydroxy)-[6]helicene-2-yl}phosphoric acid ((\pm)-**353**)



To a solution of Helixol (\pm)-**306** (100 mg, 0.277 mmol, 1 equiv) in freshly distilled pyridine (1.65 mL) at rt was added POCl₃ (0.12 mL, 1.28 mmol, 4.6 equiv). After 18h at 90 °C, the reaction mixture was cooled to rt and distilled H₂O (1.65 mL) was added. After 6h at 90 °C, the reaction mixture was cooled to 0 °C then 6M aq. HCl (6 mL) was cautiously added and the reaction mixture was diluted with dichloromethane. The separated aqueous phase was

extracted with dichloromethane and the combined organic extracts were successively washed with 6M aq. HCl then brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reducer pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (MeCN/MeOH: 98/2) to afford phosphoric acid (\pm)-**353** as a yellow solid (40.9 mg, 41 %).

R_f = 0.20 (MeCN/MeOH: 9/1).

¹H NMR (400 MHz, Ethanol-*d*₆) δ 6.72 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H, H₁₄), 6.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H₁₆), 7.26 (br s, 1H, H₁), 7.30 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H, H₃), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H₁₃), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{A_r}), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H₄), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H_{A_r}), 7.72 (d,

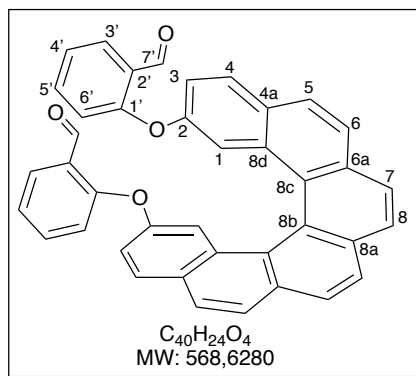
$J = 8.6$ Hz, $1H_{Ar}$), 7.78 (d, $J = 8.6$ Hz, $1H_{Ar}$), 7.81 (d, $J = 8.2$ Hz, $1H_{Ar}$), 7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, $1H_{Ar}$), 7.84 (d, $J = 7.6$ Hz, $1H_{Ar}$), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, $1H_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, EtOD) δ 111.9 (CH, C_{16}), 117.7 (CH, C_{14}), 118.5 (d, $J_{P-C} = 6.1$ Hz, CH, C_1), 121.2 (br s, CH, C_3), 123.7 (CH_{Ar}), 125.4 (C_{Ar}), 125.5 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 127.6 ($2CH_{Ar}$), 128.0 (C_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.49 (CH_{Ar}), 128.53 (C_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 129.2 (CH, C_4), 129.7 (C_{Ar}), 129.9 (CH, C_{13}), 131.5 (C_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 132.8 (C_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 133.8 (C_{Ar}), 151.6 (d, $J_{P-C} = 6.3$ Hz, C, C_2), 155.8 (C, C_{15}).

^{31}P NMR (162 MHz, Ethanol- d_6) δ -4.81.

HRMS (ESI) m/z calcd. for $C_{26}H_{16}O_5P$ ($[M-H]^+$): 349.2234, found: 349.2243.

Bis-aldehyde ((\pm) -368)



To a solution of Helixol ((\pm) -306 (100 mg, 0.278 mmol, 1 equiv) in DMF (3 mL) was added K_2CO_3 (193 mg, 5 equiv) and 2-fluorobenzaldehyde (146 μ L, 1.39 mmol, 5 equiv). After 1 h at 150 $^{\circ}C$ under microwave irradiation, the reaction mixture was under reducer pressure. Purification by flash chromatography on silica gel gave bis-aldehyde ((\pm) -368 as a yellow solid (121 mg, 77 %).

$R_f = 0.65$ (PE/EtOAc: 80/20).

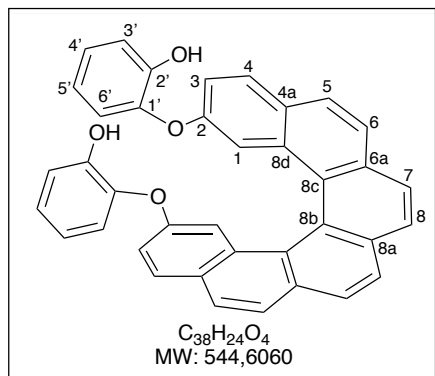
IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3025, 1690, 1597, 1475, 1220, 847, 757.

M.p: 210 $^{\circ}C$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.29 (br d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $2H_3$), 7.15–7.10 (m, 4H, $4H_{Ar}$), 7.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, $2H_1$), 7.31–7.25 (m, 2H, $2H_{Ar}$), 7.74 (d, $J = 9.0$ Hz, $2H_{Ar}$), 7.76 (d, $J = 9.0$ Hz, $2H_{Ar}$), 7.84–7.79 (m, $4H_{Ar}$), 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, $2H_{Ar}$), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, $2H_{Ar}$), 10.04 (s, 2H, $2H_7$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 114.7 ($2CH$, $2C_1$), 118.3 ($2CH_{Ar}$), 119.7 ($2CH_{Ar}$), 123.6 ($2CH_{Ar}$), 123.8 (C, C_{8a} or C_{8b}), 125.4 ($2CH_{Ar}$), 125.6 ($2C_{Ar}$), 127.21 ($2C_{Ar}$), 127.24 ($2CH_{Ar}$), 127.3 ($2CH_{Ar}$), 127.5 ($2CH_{Ar}$), 128.0 ($2CH_{Ar}$), 128.3 ($2C_{Ar}$), 130.2 ($2CH_{Ar}$), 131.1 ($2C_{Ar}$), 131.7 ($2C_{Ar}$), 132.9 (C, C_{8b} or C_{8a}), 135.5 ($2CH_{Ar}$), 154.6 ($2C_{Ar}$), 158.8 ($2C_{Ar}$) [$2C_2+2C_{1'}$], 189.1 ($2CH$, $2C_7$).

HRMS (ESI) m/z calcd. for $C_{40}H_{24}O_4$ ($[M+Na]^{+}$): 591.1567; found: 591.1590.

Bis-phenol ((±)-365)

To a solution of (±)-**368** (38.8 mg, 0.07 mmol, 1 equiv) in $CHCl_3$ (5 mL) was added *m*-CPBA (71 mg, 80-85 %, 0.42 mmol 6 equiv). After 18 h at 45 °C, the reaction mixture was successively washed with a diluted aqueous solution $NaHSO_3$ and a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reducer pressure. The residue was dissolved in methanol (2 mL) and a drop of HCl (12M)

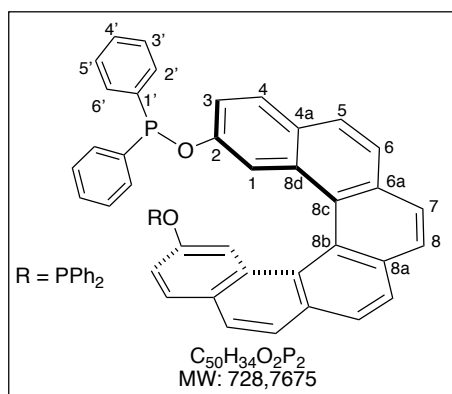
was added. After 1 h at rt, solid $NaHCO_3$ was added then the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 90/10) yielded (±)-**365** as a yellow solid (9.5 mg, 26 %).

$R_f = 0.45$ (PE/EtOAc: 80/20).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.05 (s, 2H, 2OH), 6.27 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, $2H_{Ar}$), 6.64 (ddd, $J = 8.9, 7.4, 1.7$ Hz, $2H_{Ar}$), 6.91 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, $2H_{Ar}$), 6.97 (ddd, $J = 8.9, 7.3, 1.5$ Hz, $2H_{Ar}$), 7.06 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, $2H_{Ar}$), 7.24 (d, $J = 2.5$ Hz, $2H_{Ar}$), 7.77 (d, $J = 8.7$ Hz, $2H_{Ar}$), 7.80 (d, $J = 8.7$ Hz, $2H_{Ar}$), 7.82 (d, $J = 8.7$ Hz, $2H_{Ar}$), 7.91 (d, $J = 8.3$ Hz, $2H_{Ar}$), 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, $2H_{Ar}$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 113.8 ($2CH_{Ar}$), 116.0 ($2CH_{Ar}$), 117.3 ($2CH_{Ar}$), 119.6 ($2CH_{Ar}$), 120.6 ($2CH_{Ar}$), 124.0 (C, C_{8a} or C_{8b}), 124.8 ($2CH_{Ar}$), 125.1 ($2CH_{Ar}$), 126.7 ($2C_{Ar}$), 127.2 ($2CH_{Ar}$), 127.3 ($2CH_{Ar}$), 127.7 ($2CH_{Ar}$), 128.4 ($2C_{Ar}$), 129.8 ($2CH_{Ar}$), 131.2 ($2C_{Ar}$), 131.8 ($2C_{Ar}$), 132.8 (C, C_{8b} or C_{8a}), 142.5 ($2C_{Ar}$), 147.3 ($2C_{Ar}$), 154.4 ($2C_{Ar}$) [$2C_2+2C_1'+2C_2'$].

HRMS (ESI) m/z calcd. for $C_{38}H_{24}O_4$ ($[M+Na]^+$): 567,1567, found: 591.1549.

(*P*)-2,15-(Diphenylphosphinoxy)-[6]helicene ((*P*)-369).

To a solution of Helixol (*P*)-**306** (52 mg, 0.14 mmol, 1 equiv) in THF (degassed by argon bubbling, 1.5 mL) were successively added a solution of DMAP (55.04 mg, 0.43 mmol, 3 equiv) in THF (degassed by argon bubbling, 1 mL) and chlorodiphenylphosphine (0.10 mL, 0.56 mmol, 4 equiv). After 18 h at rt, the

solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on basic alumina (hexanes/EtOAc/Et₃N: 90/10/10) to afford phosphinite (*P*)-**369** as a yellow solid (53 mg, 52 %).

$R_f = 0.65$ (P/EtOAc: 80/20 on aluminum oxide neutral).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3056, 3016, 1434, 1555, 1474, 1432, 1247, 1090, 1007, 840, 815, 793, 749, 698.

$[\alpha]_D^{23} = +2304$ (*c* 5 mg/ml, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.03 (apparent br d, $J = 8.5$, 2H, 2H₃), 7.38–7.24 (m, 20H_{Ph}), 7.49 (apparent t, $J = 2.7$ Hz, 2H₁), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 2H₄), 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H_{Ar}), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H_{Ar}), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H_{Ar}), 8.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H_{Ar}).

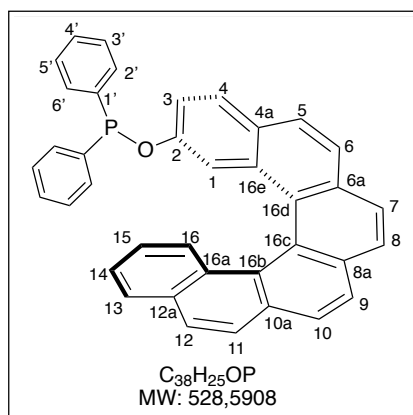
¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 115.5 (d, $J_{C-P} = 14.6$ Hz, 2CH, 2C₁), 119.3 (d, $J_{C-P} = 8.2$ Hz, 2CH, 2C₃), 124.8 (C, C_{8a} or C_{8b}), 125.1 (2CH_{Ar}), 127.50 (2C_{Ar}), 127.53 (2CH_{Ar}), 127.7 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 128.7 (2C_{Ar}), 128.8 (d, $J_{C-P} = 7.5$ Hz, 4CH_{Ph}), 128.9 (d, $J_{C-P} = 7.0$ Hz, 4CH_{Ph}), 129.9 (2CH_{Ar}), 130.00 (4CH_{Ar}), 130.6 (d, $J_{C-P} = 6.3$ Hz, 4CH_{Ph}), 130.8 (d, $J_{C-P} = 6.5$ Hz, 4CH_{Ph}), 131.8 (2C_{Ar}), 132.4 (2C_{Ar}), 133.4 (C, C_{8b} or C_{8a}), 141.6 (d, $J_{P-C} = 5.0$ Hz, 2C_{1'}), 141.8 (d, $J_{P-C} = 3.7$ Hz, 2C_{1'}), 155.4 (d, $J_{P-C} = 10.8$ Hz, 2C, 2C₂).

³¹P NMR (162 MHz, CD₂Cl₂) δ 108.04.

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3048, 3010, 1428, 1556, 1480, 1421, 1230, 1077, 1014, 835, 810, 783, 738, 686.

HRMS (ESI) m/z calcd. for C₅₀H₃₄O₂P₂ ([M+K]⁺): 767.1671; found: 767.1685.

(*M*)-2-(phenylphosphinoxy)-[6]helicene ((*M*)-**370**).



(*M*)-**370** was synthesized in similar manner as described above for (*P*)-**369**. From (*M*)-**307** (69.5 mg, 0.20 mmol) in THF (degassed by argon bubbling, 1.5 mL), DMAP (48.9 mg, 0.4 mmol, 2 equiv) in THF (degassed by argon bubbling, 1 mL), and chlorodiphenylphosphine (0.11 mL, 0.6 mmol, 3 equiv). After 18 h at rt, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on basic alumina (hexanes/EtOAc/Et₃N:

90/10/10) to afford phosphinite (*P*)-**370** as a yellow solid (57.1 mg, 54 %).

$R_f = 0.75$ (P/EtOAc: 80/20 on neutral Al₂O₃).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3046, 3006, 1437, 1550, 1470, 1431, 1240, 1087, 1004, 840, 815, 793, 748, 696.

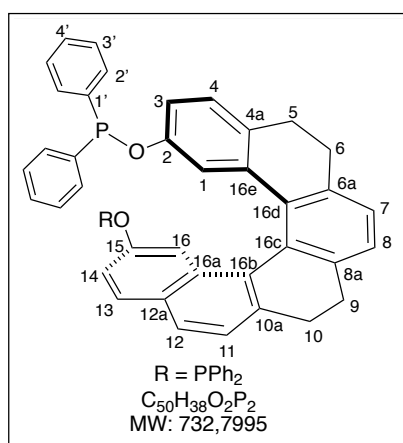
$[\alpha]_D^{23} = -2148$ (c 5 mg/ml, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 6.74 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.5$ Hz, 1H, H₃), 7.10 (ddd, $J = 8.7, 2.5, 1.3$ Hz, 1H_{Ar}), 7.42–7.20 (m, 11H_{Ar}), 7.48 (apparent t, $J = 2.6$ Hz, 1H, H₁), 7.66 (br t, $J = 8.4, 2$ H_{Ar}), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H_{Ar}), 7.94–7.85 (m, 3H_{Ar}), 8.04–7.94 (m, 5H_{Ar}).

³¹P NMR (122 MHz, CD₂Cl₂) δ 108.7.

HRMS (ESI) m/z calcd. for C₃₈H₂₅OP ([M+K]⁺): 567,1280, found: 567.1290.

(P)-2,15-(Diphenylphosphinoxy)-5,6,9,10-tetrahydro[6]helicene ((P)-371).



To a solution of (*M*)-**346** (55 mg, 0.15 mmol, 1 equiv), DMAP (18 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) and Et₃N (0.11 mL, 0.60 mmol 4 equiv) in THF (degassed by argon bubbling, 2.5 mL) was added chlorodiphenylphosphine in one portion (0.14 mL, 0.60 mmol, 4 equiv). After 18 h at rt, the solvent was removed *in vacuo*. Purification by flash chromatography on basic alumina (hexanes/EtOAc/Et₃N: 90/5/5) gives bis-phosphinite (*P*)-**371** as white solid (68 mg, 59 %).

$R_f = 0.68$ (P/EtOAc: 80/20 on neutral alumina).

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3050, 2932, 2900, 2835, 1559, 1431, 1360, 1237, 1034, 990, 890, 809, 748, 696.

$[\alpha]_D^{23} = +1215$ (c 5 mg/ml, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 2.72–2.59 (m, 3H), 3.05–2.83 (m, 5H) [2H₅+2H₆+2H₉+2H₁₀], 6.32 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, H₁), 6.56 (ddd, $J = 8.1, 2.6, 1.6$ Hz, 1H, H₃), 6.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H₄), 7.03 (ddd, $J = 8.8, 2.5, 1.1$ Hz, 1H, H₁₄), 7.31–7.20 (m, 6H_{Ar}), 7.44–7.32 (m, 14H_{Ar}), 7.52–7.44 (m, 4H_{Ar}), 7.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H_{Ar}), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H_{Ar}).

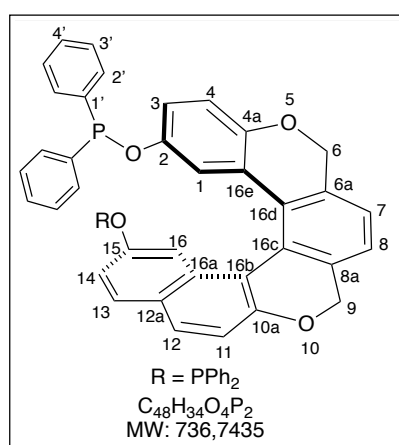
¹³C NMR (151 MHz, CD₂Cl₂) δ 30.3 (CH₂), 30.7 (CH₂), 31.1 (CH₂), 31.7 (CH₂) [C₅+C₆+C₉+C₁₀], 112.4 (d, $J_{P-C} = 15.5$ Hz, CH), 117.1 (d, $J_{P-C} = 10.3$ Hz, CH), 118.3 (d, $J_{P-C} = 11.3$ Hz, CH), 118.9 (d, $^3J = 7.8$ Hz, CH) [C₁+C₃+C₁₄+C₁₆], 125.3 (CH_{Ar}), 126.87 (CH_{Ar}), 126.93 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.80 (CH_{Ar}), 128.85 (3CH_{Ar}), 128.89 (CH_{Ar}), 128.94 (2CH_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 129.9 (d, $J_{P-C} = 2.6$ Hz, 2CH_{Ph}), 130.0 (CH_{Ar}), 130.1 (d,

$J_{P-C} = 3.1$ Hz, 2CH_{Ph}), 130.3 (C_{Ar}), 130.4 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 130.6 (2CH_{Ar}), 130.7 (CH_{Ar}), 130.8 (2CH_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 131.5 (C_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 134.0 (C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 138.9 (C_{Ar}), 139.7 (C_{Ar}), 141.2 (C_{Ar}), 141.8 (d, $J_{P-C} = 2.6$ Hz, C), 141.9 (d, $J_{P-C} = 5.2$ Hz, C), 141.96 (d, $J_{P-C} = 3.3$ Hz, C), 142.03 (d, $J_{P-C} = 7.1$ Hz, C) [4C_{1'}], 155.50 (d, $J_{P-C} = 10.6$ Hz, C, C₂ or C₁₅), 155.50 (d, $J_{P-C} = 11.6$ Hz, C, C₁₅ or C₂).

³¹P NMR (243 MHz, CD₂Cl₂) δ 105.3(s), 108.9 (s).

HRMS (ESI) m/z calcd. for C₅₀H₃₈O₂P₂ ([M+H⁺]⁺): 733.2420; found: 733.2422.

(*P*)-2,15-(Diphenylphosphinoxy)-5,10-oxo[6]helicene ((*P*)-372).



To a solution of (*P*)-**347** (34.1 mg, 0.09 mmol, 1 equiv), DMAP (11.00 mg, 0.09 mmol, 1 equiv) and Et₃N (49.90 μL, 0.36 mmol, 4 equiv) in THF (degassed by argon bubbling, 2.5 mL) was added chlorodiphenylphosphine in one portion (64.58 μL, 0.36 mmol, 4 equiv). After 18 h at rt, the solvent was removed *in vacuo*. Purification by flash chromatography on basic alumina (hexanes/EtOAc/Et₃N: 90/5/5) gives bis-phosphinite (*P*)-**372** as white solid (38.5 mg, 58 %).

$R_f = 0.7$ (P/EtOAc: 80/20 on neutral Al₂O₃).

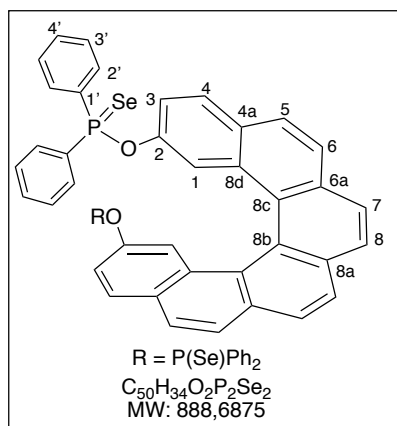
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 4.77 (d, AB syst., $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.85 (d, AB syst., $J = 13.6$ Hz, 1H), 5.14 (d, AB syst., $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.19 (d, AB syst., $J = 13.6$ Hz, 1H) [2H₆+2H₉], 6.26 (dd, $J = 2.9, 2.0$ Hz, 1H, H₁), 6.55 (ddd, $J = 8.7, 2.9, 1.4$ Hz, 1H, H₃), 6.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H₄), 7.00 (ddd, $J = 8.8, 2.5, 1.3$ Hz, 1H, H₁₄), 7.27–7.14 (m, 8H_{Ar}), 7.38–7.29 (m, 12H_{Ar}), 7.49–7.38 (m, 5H_{Ar}), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H_{Ar}).

³¹P NMR (162 MHz, CD₂Cl₂) δ 107.63, 110.47.

HRMS (ESI) m/z calcd. for C₄₈H₃₄O₄P₂ ([M+K⁺]⁺): 775,1564; found: 775.1558.

IV. Metal complexes bearing phosphinite ligands

(±)-diselenide-2,15-(Diphenylphosphinoxy)-[6]helicene ((±)-373).



To a solution of (±)-**369** (24.9 mg, 0.034 mmol, 1 equiv) in CHCl₃ (1 mL) was added Selenium (22.8 mg, 0.29 mmol, 8.5 equiv). After 18 h at 80 °C, the reaction mixture was filtrated over Celite (CHCl₃) then concentrated *in vacuo* to afford (±)-**373** (88.9 mg, 96 %) as a yellow solid.

M.p: 245–250 °C (decomposed)

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3049, 2963, 2920, 2852, 2360, 2332, 1256, 1102, 1015, 804, 700, 648.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (ddd, J = 8.6, 2.4, 1.3 Hz, 2H, 2H₃), 7.28–7.22 (m, 6H_{Ar}), 7.32–7.37 (m, 2H_{Ar}), 7.53–7.42 (m, 10H_{Ar}), 7.72 (apparent d, J = 8.7 Hz, 2H_{Ar}), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H_{Ar}), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H_{Ar}), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H_{Ar}), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H_{Ar}), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H_{Ar}), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H_{Ar}).

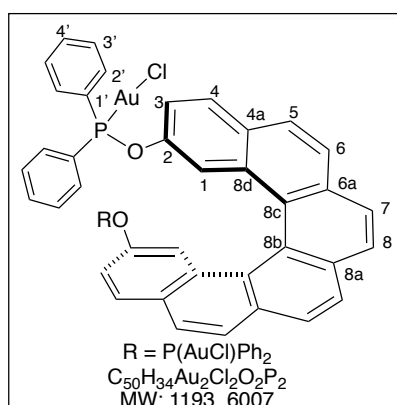
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 119.8 (d, J_{C-P} = 5.6 Hz, 2CH, 2C₁), 121.2 (d, J_{C-P} = 4.3 Hz, 2CH, 2C₃), 124.0 (C, C_{8a} or C_{8b}), 126.1 (2CH_{Ar}), 126.8 (2C_{Ar}), 127.1 (4CH_{Ar}), 127.4 (2CH_{Ar}), 128.2 (d, J_{C-P} = 13.7 Hz, 4CH_{Ph}), 128.3 (2CH_{Ar}), 128.4 (d, J_{C-P} = 13.6 Hz, 4CH_{Ph}), 129.2 (d, J_{C-P} = 1.6 Hz, 2CH, 2C_{4'}), 130.6 (d, J_{C-P} = 1.6 Hz, 2CH, 2C_{4'}), 131.0 (d, J_{C-P} = 7.8 Hz, 4CH_{Ar}), 131.2 (d, J_{C-P} = 7.8 Hz, 4CH_{Ar}), 131.6 (d, J_{C-P} = 3.1 Hz, 2C, 2C_{1'}), 131.7 (2C_{Ar}), 131.9 (d, J_{C-P} = 3.2 Hz, 2C, 2C_{1'}), 133.0 (C_{Ar}), 133.8 (C_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 134.7 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 148.3 (d, J_{C-P} = 9.0 Hz, 2C, 2C₂).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 85 (P=Se, $^1J_{PSe}$ = 826 Hz).

(Se = ⁷⁷Se isotope)

HRMS (ESI) m/z calcd. for C₅₀H₃₄O₂P₂Se₂ ([M+Na]⁺): 911, 0269, found: 911.0277

(*P*)-dichlorogold(I)-2,15-(Diphenylphosphinoxy)-[6]helicene ((*P*)-375).



A solution of AuCl(Me₂S) (62 mg, 0.21 mmol, 2.1 equiv) and (*P*)-**369** (73 mg 0.1 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (20 mL) was stirred at rt for 18 h. The mixture was concentrated under reducer pressure. The residue was purified by

precipitation with pentane and dichloromethane to obtain (*P*)-**375** (119.36 mg, quant.) as a white solid. The product was crystallized by diffusion of pentane into the solution of product in CH₂Cl₂ to give colorless crystal.

M.p.: 245–250 °C (decomposed)

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3038, 2920, 2920, 2845, 1607, 1428, 1166, 1105, 908, 847, 746, 645.

(*P*)-**375**: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +1244$ (*c* 5 mg/ml, CHCl₃).

(*M*)-**375**: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -1250$ (*c* 5 mg/ml, CHCl₃).

¹H NMR (600 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.29-7.32 (m, 4H_{Ar}), 7.40-7.45 (m, 4H_{Ar}), 7.50-7.62 (m, 16H_{Ar}), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H_{Ar}), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H_{Ar}), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H_{Ar}), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H_{Ar}), 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H_{Ar}).

¹³C NMR (150 MHz, CD₂Cl₂) δ 118.7 (d, *J*_{C-P} = 6.4 Hz, 2CH, 2C₁), 120.1 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, 2CH, 2C₃), 124.3 (C, C_{8a} or C_{8b}), 127.1 (2CH_{Ar}), 127.1 (2C_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 128.0 (2CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 129.68 (d, *J*_{C-P} = 12.9 Hz, 4CH_{Ph}), 129.69 (d, *J*_{C-P} = 12.6 Hz, 4CH_{Ph}), 129.9 (2C_{Ar}), 130.4 (2CH_{Ar}), 131.2 (2C_{Ar}), 132.24 (d, *J*_{C-P} = 16.3 Hz, 4CH_{Ph}), 132.55 (2C_{Ar}), 132.63 (d, *J*_{C-P} = 16.3 Hz, 4CH_{Ph}), 133.22 (d, *J*_{C-P} = 1.8 Hz, 2CH, 2C_{4'}), 133.30 (d, *J*_{C-P} = 16.3 Hz, 2C, 2C_{1'}), 133.35 (d, *J*_{C-P} = 2.3 Hz, 2CH, 2C_{4'}), 133.70 (C, C_{8b} or C_{8a}), 133.77 (d, *J*_{C-P} = 16.3 Hz, 2C, 2C_{1'}), 152.2 (d, *J*_{C-P} = 5.5 Hz, 2C, 2C₂).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 112.3 (s).

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for C₅₀H₃₄Au₂ClO₂P₂ ([M-Cl]⁺): 1157.1054; found: 1157.1010; Calcd for C₅₀H₃₄AuO₂P₂ ([M-AuCl₂]⁺): 925.1694; found: 925.1720.

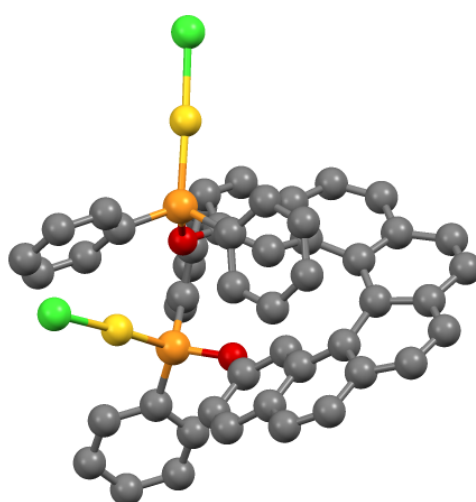


Figure S4: X-ray structure of (*P*)-**375**²⁰⁰

²⁰⁰ Paramètre de Flack : -0.011(17)

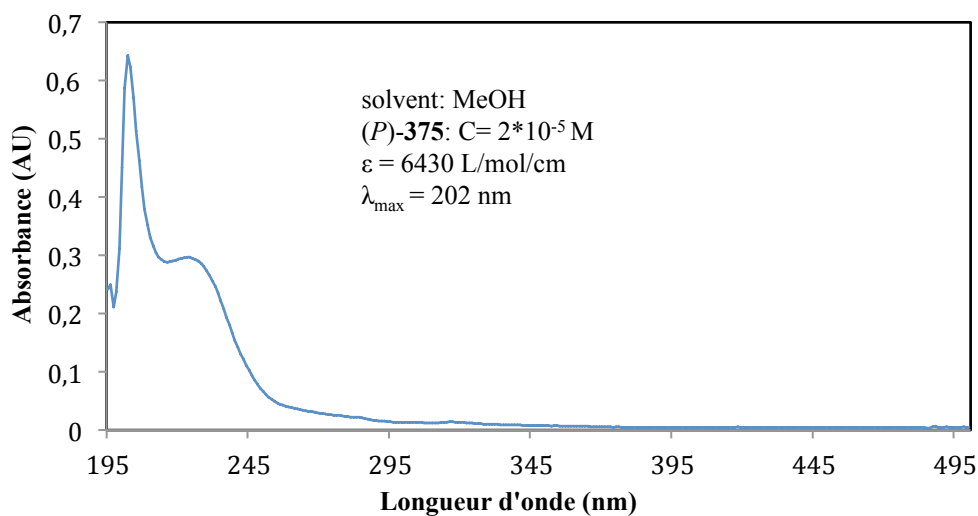
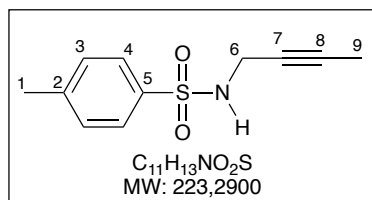


Figure S5: UV Spectrum of (P)-375

V. Preparation of 1.6-enyne substrates

N-(but-2-ynyl)-4-methyl-benzenesulfonamide (435). Prepared according to the literature²⁰¹



To a solution of N-Boc-*p*-toluenesulfonamide (2.0 g, 7.37 mmol, 1 equiv) in DMF (8 mL) was added K_2CO_3 (1.53 g, 11.05 mmol, 1.5 equiv). The mixture was stirred at rt for 1 h, then 1-bromobut-2-yne (0.66 mL, 7.37 mmol, 1 equiv) was added and the resulting yellow solution was stirred for 18 h. The reaction mixture was diluted with Et_2O (20 mL) and quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution.

The aqueous phase was extracted twice with Et_2O and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was dissolved in CH_2Cl_2 (6 mL) and trifluoroacetic acid (3 mL, 24.5 mmol, 3.3 equiv) was added. The resulting mixture was stirred at rt for 18 h. A solution of NaHCO_3 was slowly added, then the mixture was diluted with CH_2Cl_2 (20 mL). The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

²⁰¹ a) C. Nieto-Oberhuber, P. Perez-Galán, E. Herrero-Gómez, T. Lauterbach, C. Rodríguez, S. López, C. Bour, A. Rosellón, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 269; b) M. Barbazanges, M. Auge, J. Moussa, H. Amouri, C. Aubert, C. Desmarests, L. Fensterbank, V. Gandon, M. Malacria, C. Ollivier, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13789.

The residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/PE 2/98) to afford **435** (1.4 g, 86 % yield) as a pale brown solid.

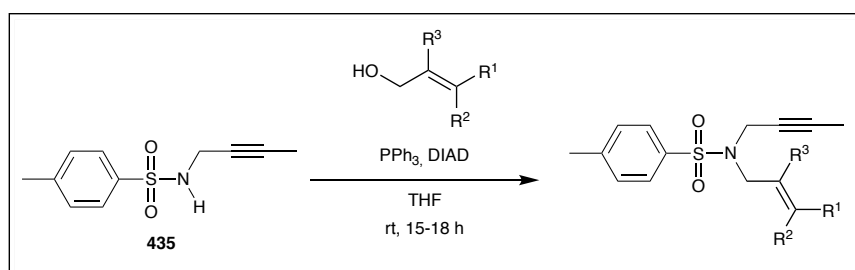
R_f = 0.13 (EtOAc/PE: 2/8).

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3257, 2919, 2299, 2228, 1597, 1435, 1380, 1153.

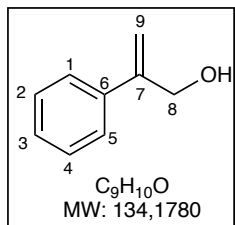
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.57 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H, H₉), 2.41 (s, 3H, H₁), 3.74 (dq, *J* = 4.9, 2.4 Hz, 2H, H₆), 4.81 (br. s, 1H, NH), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₃), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 3.2 (CH₃, C₉), 21.4 (CH₃, C₁), 33.3 (CH₂, C₆), 73.2 (C, C₈), 81.0 (C, C₇), 127.4 (2CH, C₃), 129.5 (2CH, C₄), 136.8 (C, C₂), 143.4 (C, C₅).

GP6: Synthesis of Nitrogen-tethered 1,6-enyne derivatives



To a solution of **435** (1.0 equiv) in THF at rt were successively added triphenyl phosphine (1 equiv) and the desired allylic alcohol (1 equiv). Diisopropylazodicarboxylate (DIAD) (1.1 equiv) was added dropwise to the mixture. After 20 h at rt, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH₄Cl solution and diluted with EtOAc. The separated aqueous phase was extracted with EtOAc then the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel afforded the desired products.

***N*-(but-2-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(2-phenylallyl)benzenesulfonamide (436)**a) Preparation of 2-phenyl-2-propenol²⁰²

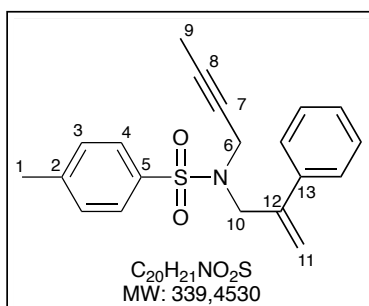
To a solution of PhMgBr (20.0 mL of 2 M in Et₂O, 40 mmol, 2.5 equiv) in Et₂O (100 mL) was added CuI (460 mg, 2.4 mmol, 0.15 equiv) at rt. The mixture was stirred for 30 min. The prop-2-yn-1-ol (931 μl, 16 mmol, 1 equiv) in Et₂O (20 mL) was then added dropwise. After 24 h at reflux, the reaction mixture was cooled to rt, and saturated aqueous solution of NH₄Cl was added. The separated aqueous layer was extracted with Et₂O, then the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/PE 2/8 afforded 2-phenyl-2-propenol (1.7 g, 80 % yield) as a colorless oil.

R_f = 0.26 (EtOAc/ pentane: 2/8).

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3264, 3056, 2922, 2860, 1948, 1898, 1875, 1631, 1573, 1495, 1407, 1234, 1111, 1024.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.74. (s, 1H, OH), 4.44 (s, 2H, H₈), 5.25 (s, 1H, H_{9a}), 5.37 (s, 1H, H_{9b}), 7.40-7.12 (m, 5H, H₁+H₂+H₃+H₄+H₅).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 64.3 (CH₂, C₈), 112.1 (CH₂, C₉), 125.8 (2CH_{ar}), 127.6 (CH, C₃), 128.2 (2CH_{ar}), 138.4 (C, C₆ or C₇), 146.9 (C, C₇ or C₆).

b) Preparation of enyne **396**²⁰³

Prepared according to **GP6** using **435** (1.41 g, 6.31 mmol, 1 equiv), 2-phenyl-2-propenol (0.85 g, 6.61 mmol, 1 equiv), PPh₃ (1.65 g, 6.31 mmol, 1 equiv) and diisopropylazodicarboxylate (1.37 mL, 6.94 mmol, 1.1 equiv), in THF (65 mL). Purification by chromatography on silica gel (EtOAc/PE 2/8) afforded **396** (1.13 g, 53% yield) as a white solid.

R_f = 0.33 (EtOAc/PE: 3/7).

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3087, 2920, 2853, 2221, 1630, 1598, 1445, 1400, 1347, 1186, 1063,

²⁰² Z.-C. Duan, X.-P. Hu, C. Zhang, D.-Y. Wang, S.-B. Yu, Z. Zheng, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9191.

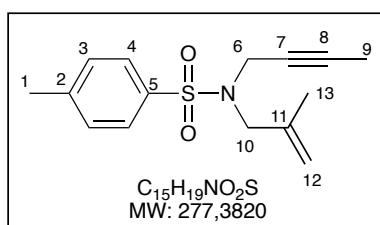
²⁰³ F. Schröder, C. Tugny, E. Salanouve, H. Clavier, L. Giordano, D. Moraleda, Y. Gimbert, V. Mouriès-Mansuy, J.-P. Goddard, L. Fensterbank, *Organometallics* **2014**, *33*, 4051.

897.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.51 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H, H_9), 2.44 (s, 3H, H_1), 3.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, H_{10}), 4.23 (s, 2H, H_6), 5.33 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H_{11}), 5.56 (s, 1H, H_{11}), 7.37-7.29 (m, 5H, H_{ar}), 7.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_3), 7.53 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_3), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_4).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 3.2 (CH_3 , C_9), 21.5 (CH_3 , C_1), 36.1 (CH_2 , C_6), 50.0 (CH_2 , C_{10}), 71.3 (C, C_8), 82.0 (C, C_7), 116.9 (CH_2 , C_{11}), 126.3 (CH), 128.0 (4CH), 128.4 (2CH, C_4), 129.2 (2CH, C_3), 135.7 (C, C_{13}), 137.9 (C, C_2), 141.5 (C, C_{12}), 143.3 (C, C_5).

***N*-(but-2-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(2-methylallyl)benzenesulfonamide (**393**)²⁰³**



Enyne **393** was prepared according to **GP6** using sulfonamide **435** (500 mg, 2.24 mmol, 1 equiv), 2-methyl-2-propenol (161.47 mg, 2.24 mmol, 1 equiv), PPh_3 (587.3 mg, 3.36 mmol, 1 equiv) and diisopropylazodicarboxylate (484.93 μl , 2.46 mmol, 1 equiv) in THF (22 mL) Purification by chromatography on silica gel (EtOAc/PE 2/98) as eluent afforded **393** (431.6 mg, 69 % yield) as a white solid.

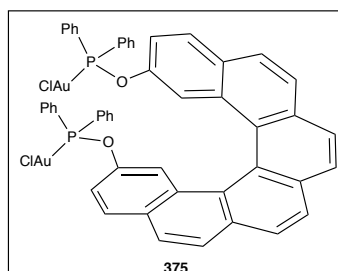
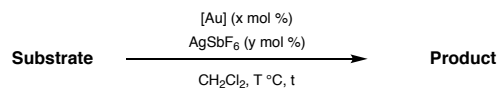
$\text{Rf} = 0.4$ (EtOAc/ PE: 1/9).

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3079, 2919, 2851, 2221, 1673, 1598, 1442, 1348, 1160, 1096, 1016, 903.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 3H, H_9), 1.71 (s, 3H, H_{13}), 2.37 (s, 3H, H_1), 3.65 (s, 2H, H_6), 3.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, H_{10}), 4.90 (s, 2H, H_{12}), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_3), 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_4).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 3.1 (CH_3 , C_9), 19.7 (CH_3 , C_{13}), 21.4 (CH_3 , C_1), 36.0 (CH_2 , C_6), 52.4 (CH_2 , C_{10}), 71.4 (C, C_8), 81.6 (C, C_7), 115.1 (CH_2 , C_{12}), 127.9 (2CH, C_3), 129.2 (2CH, C_4), 136.2 (C, C_{11}), 139.4 (C, C_2), 143.2 (C, C_5).

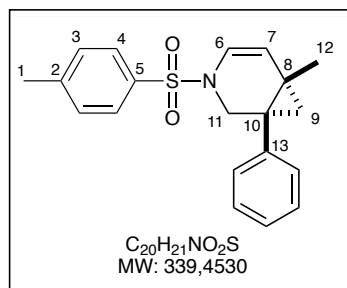
VI. Gold(I)-catalyzed cycloisomerization reaction

Table S1: Results of the catalytic reaction


Entry	Substrate	[Au] (mol %)	AgSbF ₆ (mol %)	T (°C)	t (min)	Yield (%)	ee (%)	Product
1	396	(±)- 375 (5)	12	rt	20	50	-	399
2	396	(±)- 375 (2)	5	rt	20	79	-	399
3	396	(±)- 375 (1)	3	rt	20	36	-	399
4	396	(±)- 375 (2)	1	rt	20	30	-	399
5	396	(<i>P</i>)- 375 (2)	5	rt	20	76	0	399
6	396	(<i>P</i>)- 375 (2)	5	0	75	65	3	399
7	396	(<i>P</i>)- 375 (2)	5	-25	90	35	12	399
8	393	(±)- 375 (2)	5	rt	20	69	-	395
9	405	(±)- 375 (2)	5	rt	20	89	-	406
10	407	(±)- 375 (2)	5	0	20	40	-	408

GP7: Gold(I)-catalyzed cycloisomerization of enynes

To a solution of [Au] (x equiv) in dry and degassed CH₂Cl₂ (degassed by argon bubbling) was added AgSbF₆ (y equiv). After 10 min at rt, AgCl precipitation was observed. A solution of 1,6-enyne (1 equiv) in CH₂Cl₂ (degassed by argon bubbling, final concentration 0.05 M) was added. When the reaction was complete, the reaction was quenched with Et₃N, then filtered over a short pad of Celite[®] (CH₂Cl₂) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford the cycloisomerized product.

6-Methyl-1-phenyl-3-(*p*-tolylsulfonyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene (399)

399 was prepared according to the general procedure **GP7** from enyne **396** (0.10 g, 0.29 mmol), following the conditions in Table **S1**, entry 2. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/PE 95/5) afforded **399** as a white solid (79 mg, 79 %).

The characterization data were identical to those previously reported.²⁰³

R_f = 0.45 (EtOAc/PE: 1/9).

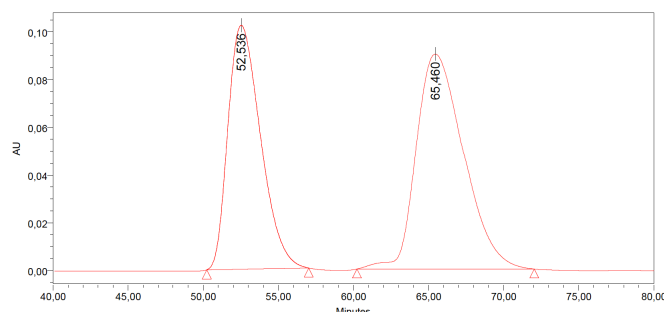
IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3059, 3027, 2973, 2926, 2869, 2255, 1642, 1597, 1494, 1445, 1349, 1306, 1237, 1125, 1026, 981, 907, 814.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (s, 3H, 3H₁₂), 0.99 (dd, *J* = 4.6, 1.3 Hz, 1H, H_{9a}), 1.22 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H_{9b}), 2.45 (s, 3H, 3H₁), 3.02 (dd, *J* = 11.5, 1.0 Hz, 1H, H_{11a}), 3.98 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, H_{11b}), 5.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₆), 6.40 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H, H₇), 7.34-7.22 (m, 7H, H_{3, ar}), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 18.8 (C, C₈), 20.8 (CH₃, C₁), 21.5 (CH₃, C₁₂), 24.1 (CH₂, C₉), 39.6 (C, C₁₀), 48.1 (CH₂, C₁₁), 118.0 (CH, C₆ or C₇), 120.9 (CH, C₇ or C₆), 127.1 (2CH_{Ar}), 127.2 (CH), 128.5 (2CH), 129.8 (4CH_{Ar}), 135.0 (C, C_{Ar}), 139.0 (C, C_{Ar}), 143.7 (C, C_{Ar}).

Entry 7: The use 2 mol % (7.0 mg, 0.006 mmol) of (*P*)-**375** and 5 mol % (5.1 mg, 0.01 mmol) of AgSbF₆ at -20 °C for 90 min led to (*S*)-**399** in 35 % yield and 12 % ee.

Column AS-H, 98/2 *n*-hexane/*i*-PrOH, 1 mL/min. Retention time for major enantiomer = 52.54 min; for minor enantiomer = 65.46 min (ee = 12 % (*S*)).

**Peak Results**

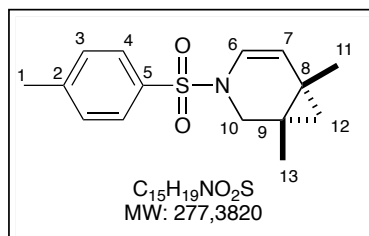
	Name	RT	Area	Height	% Area
1		52,536	15436571	102213	43,84
2		65,460	19773175	90076	56,16

Enyne **393** (0.10 g, 0.37 mmol) was cycloisomerized according to the general procedure **GP7**, in the presence of (\pm)-**375** (8.8 mg, 0.007 mmol) and AgSbF₆ (6.32 mg, 0.02 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc,

99/1) afforded **395** as a white solid (70 mg, 69 %) and **404** (19 mg, 18 %) as white solids.

The characterization data were identical to those previously reported.²⁰³

1,6-Dimethyl-3-tosyl-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene (**395**)



Rf = 0.65 (EtOAc/pentane: 1/9).

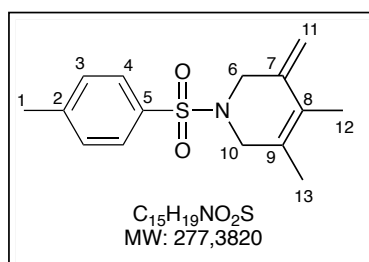
IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2989, 2949, 2874, 1646, 1598, 1473, 1399, 1274, 1133, 1090, 1018, 990, 667.

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.31 (dd, AB syst., J = 4.3, 1.2 Hz, 1H, H_{12a}), 0.72 (d, AB syst., J = 4.3 Hz, 1H, H_{12b}), 1.10 (s,

3H, H_{11} or $3H_{13}$), 1.11 (s, 3H, $3H_{13}$ or H_{11}), 2.41 (s, 3H, $3H_1$), 2.67 (d, AB syst., J = 11.3 Hz, 1H, H_{10a}), 3.76 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_{10b}), 5.16 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H_6 or H_7), 6.25 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H_7 or H_6), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H, $2H_3$), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H, $2H_4$).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 17.6 (CH_3 , C_{11} or C_{13}), 17.5 (C, C_8 or C_9), 18.6 (CH_3 , C_{13} or C_{11}), 21.5 (CH_3 , C_1), 26.2 (CH_2 , C_{12}), 29.3 (C, C_9 or C_8), 46.6 (CH_2 , C_{10}), 118.1 (CH, C_7), 120.0 (CH, C_6), 127.0 (2CH, $2C_3$), 129.7 (2CH, $2C_4$), 134.9 (C, C_2 or C_5), 143.7 (C, C_5 or C_2).

4,5-Dimethyl-3-methylene-1-(4-toluenesulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (**404**)



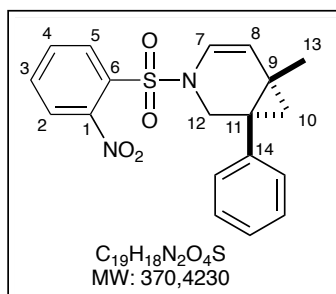
Rf = 0.15 (EtOAc/pentane: 1/9).

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1636, 1587, 1339, 1186.

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.66 (s, 3H, H_{12}), 1.68 (s, 3H, H_{13}), 2.41 (s, 3H, H_1), 3.60 (s, 2H, H_{10}), 3.76 (s, 2H, H_6), 4.83 (s, 1H, H_{11}), 4.92 (s, 1H, H_{11}), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_3), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_4).

¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 13.0 (CH_3 , C_{13}), 17.3 (CH_3 , C_{12}), 21.5 (CH_3 , C_1), 49.9 (CH_2 , C_{10}), 50.0 (CH_2 , C_6), 108.5 (CH_2 , C_{11}), 125.8 (C, C_7), 127.8 (2CH, C_3), 128.3 (C, C_9), 129.4 (2CH, C_4), 133.3 (C, C_2), 138.9 (C, C_8), 143.5 (C, C_5).

6-Methyl-1-phenyl-3-(*o*-nitrobenzylsulfonyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene (**406**)



406 was prepared according to the general procedure **GP7** from enyne **405** (102 mg, 0.29 mmol) in the presence of (\pm)-**375** (6.82

mg, 0.006 mmol) and AgSbF₆ (4.9 mg, 0.014 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 8/2) afforded **406** as a white solid (89.4 mg, 89 %).

The characterization data were identical to those previously reported.^{201b}

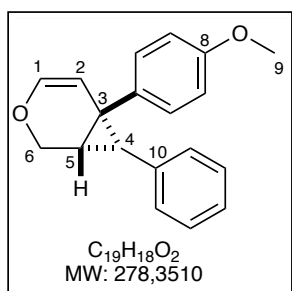
Rf = 0.7 (EtOAc/pentane: 3/7).

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1535, 1364, 1167, 973, 705, 654.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.81 (s, 3H, H₁₃), 0.88 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H₁₀), 1.10 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H₁₀), 3.28 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, H₁₂), 3.90 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, H₁₂), 5.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₈), 6.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₇), 7.38–7.25 (m, 5H, H_{ar}), 7.97–7.86 (m, 2H, H₃, H₅), 8.04 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, H₄), 8.07 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, H₂).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 18.5 (C, C₉), 20.3 (CH₃, C₁₃), 23.9 (CH₂, C₁₀), 39.8 (C, C₁₁), 47.4 (CH₂, C₁₂), 119.7 (CH, C₈), 120.5 (CH, C₇), 124.3 (CH), 127.3 (CH), 128.6 (2CH), 129.4 (C), 129.5 (2CH), 130.3 (CH), 132.6 (CH), 135.2 (CH), 138.0 (C, C₅), 147.3 (C, C₁).

6-(4-Methoxyphenyl)-7-phenyl-3-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-ene (**408**)



408 was prepared according to the general procedure **GP7** from enyne **407** (103 mg, 0.37 mmol) in the presence of (±)-**375** (8.8 mg, 0.007 mmol) and AgSbF₆ (6.3 mg, 0.02 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 98/2) afforded **408** as a white solid (39 mg, 40 %).

The characterization data were identical to those previously reported.²⁰⁴

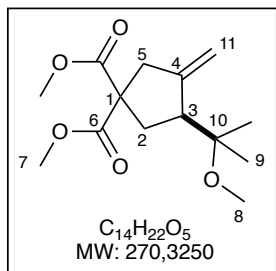
Rf = 0.52 (EtOAc/pentane: 1/9).

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2923, 2855, 1733, 1611, 1509, 1459, 1241, 1172, 1086, 1025, 985, 806.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.39 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H₅), 2.72 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H₄), 3.73 (s, 3H, H₉), 4.07 (dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 1H, H₆), 4.40 (dd, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1H, H₆), 5.31 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H₂), 6.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H₁), 6.80–6.65 (m, 4H, H_{ar}), 7.10–6.93 (m, 5H, H_{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 30.1 (CH, C₄), 30.3 (C, C₃), 37.2 (CH₃, C₉), 55.1 (CH, C₅), 61.4 (CH₂, C₆), 112.0 (CH, C₂), 113.6 (2CH), 125.5 (CH), 127.7 (4CH), 130.7 (2CH), 131.96 (C, C₇), 137.8 (C, C₁₀), 140.3 (CH, C₁), 158.0 (C, C₈).

²⁰⁴ C.-M. Chao, D. Beltrami, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Chem. Commun.* **2009**, 0, 6988.

Dimethyl 3-(2-methoxypropan-2-yl)-4-methylenecyclopentane-1,1-dicarboxylate (410)

To a solution of (*P*)-**375** (1.04 mg, 8.8 μ mol 0.02 equiv), dimethyl 2-(3-methylbut-2-enyl)-2-prop-2-ynyl malonate **409** (104.2 mg, 0.44 mmol, 1 equiv) in methanol (2 mL) was added $AgSbF_6$ (5.3 mL, 1.5 mg/mL in CH_2Cl_2 , 0.022 mmol, 0.05 equiv). The mixture was stirred at rt under argon and protected from light for 3 h. The reaction mixture was filtered over a pad of silica, then concentrated *in vacuo*.

The residue was purified by silica gel chromatography using P/EtOAc (9/1) to give **410** (75.6 mg, 65 %) as a colorless oil.

The characterization data are in agreement with those previously reported.²⁰³

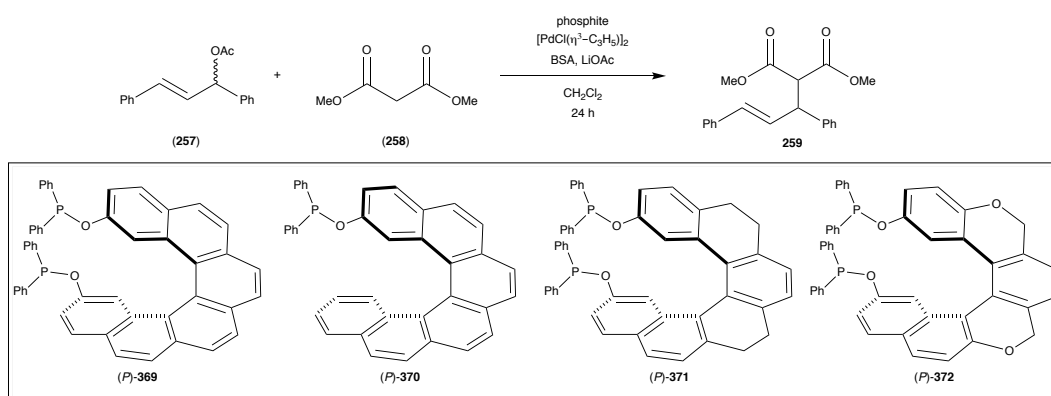
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 (s, 5H), 1.17 (s, 4H), 2.00 (dd, $J = 13.5, 9.4$ Hz, 1H), 2.54 (ddd, $J = 13.4, 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 2.94 – 2.78 (m, 3H), 3.18 (s, 4H), 3.71 (s, 4H), 3.72 (s, 4H), 4.97 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.05 – 5.01 (m, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 22.2 (CH_3 , C_{9a}), 22.6 (CH_3 , C_{9b}), 36.0, 43.3, 49.0, 49.1, 52.6, 52.7, 58.5 (C, C_{10}), 76.7 (C, C_1), 110.5 (CH_2 , C_{11}), 148.2 (C, C_4), 171.9 (C, C_{6a}), 172.0 (C, C_{6b}).

Chiral HPLC analysis: Column AD-H, 95/5 *n*-hexane/*i*-PrOH, 1 mL/min. Retention time for minor enantiomer = 5.58 min; for major enantiomer = 6.57 min (ee = 6 %).

VII. Asymmetric catalytic allylation using palladium chiral phosphinite complex

Table S2: Results of AAA reaction with several phosphinites ligands



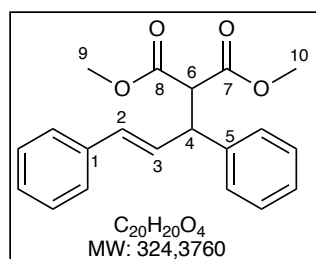
Entry	Phosphinite (mol %)	[Pd] (mol %)	P/Pd	T (°C)	Yield (%)	ee (%)
1	(<i>P</i>)-369 (5)	2.5	2/1	25 °C	90	15 (<i>S</i>)
2	(<i>M</i>)-369 (5)	4	1/0.85	25 °C	52	41 (<i>R</i>)
3	(<i>M</i>)-369 (5)	5	1/1	25 °C	89	50 (<i>R</i>)
4	(<i>M</i>)-369 (5)	6	1/1.2	25 °C	88	58 (<i>R</i>)
5	(<i>P</i>)-369 (5)	8	1/1.6	25 °C	88	60 (<i>S</i>)
6	(<i>P</i>)-369 (5)	10	1/2	25 °C	69	60 (<i>S</i>)
7	(<i>M</i>)-369 (5)	20	1/4	25 °C	70	33 (<i>R</i>)
8	(<i>P</i>)-369 (0)	2.5	-	25 °C	0	0
9	(<i>P</i>)-369 (5)	8	1/1.6	0 °C	0	0
10	(<i>M</i>)-369 (5)	8	1/1.6	40 °C	93	52 (<i>R</i>)
11	(<i>M</i>)-369 (10)	2.5	4/1	25 °C	89	49 (<i>S</i>)
12	(<i>M</i>)-370, (10)	2.5	2/1	25 °C	98	45 (<i>S</i>)

13	(<i>M</i>)- 370 , (10)	2.5	2/1	0 °C	97	55 (<i>S</i>)
14	(<i>M</i>)- 370 , (10)	2.5	2/1	-50 °C	47	60 (<i>S</i>)
15	(<i>P</i>)- 371 , (5)	8	1/1.6	25 °C	63	66 (<i>S</i>)
16	(<i>P</i>)- 372 (5)	8	1/1.6	25 °C	62	60 (<i>S</i>)

GP8: Palladium(0)-catalyzed AAA reaction

To a mixture of $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$, phosphinite ligand, and LiOAc in CH_2Cl_2 (0.5 mL) was added a solution of 1,3-diphenyl-2-propenyl acetate ((±)-**257**) (52.3 mg, 0.20 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) at room temperature under an Ar atmosphere. After stirring the mixture at room temperature for 30 min, dimethyl malonate (**258**) (70 μL , 0.60 mmol, 3.0 equiv) and *N*,*O*-bis(trimethylsilyl)acetamide (BSA) (154 μL , 0.60 mmol, 3.0 equiv) were added at rt. The mixture was stirring at the appropriate temperature for 24 h. Then, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and water. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and evaporated to dryness. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 95/5) to afford **258** as white solid.

(*E*)-dimethyl 2-(1,3-diphenylallyl)malonate (**259**)



Prepared according to the general procedure **GP8**, followed the conditions as shown in the Table **S1** as a white solid.

The characterization data were identical to those previously reported.²⁰⁵

Rf = 0.5 (PE/EtOAc: 8/2).

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3030, 2942, 1737, 1597, 1494, 1434, 1254, 1143, 1025, 965.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.52 (s, 3H, H_{10}), 3.71 (s, 3H, H_9), 3.96 (d, J = 10.8 Hz, 1H, H_6), 4.27 (dd, J = 10.8, 8.8 Hz, 1H, H_4), 6.33 (dd, J = 16.0, 8.4 Hz, 1H, H_2), 6.48 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H_3), 7.24-7.17 (m, 2H, H_{ar}), 7.35-7.24 (m, 8H, H_{ar}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 49.2 (CH, C_4), 52.4 (CH_3 , C_{10}), 52.6 (CH_3 , C_9), 57.6 (CH, C_6)

²⁰⁵ A. Xing, Z. Pang, H. Li, L. Wang, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 8822.

126.4 (2CH), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (2CH), 128.5 (2CH), 128.7 (2CH), 129.1 (CH, C₃), 131.8 (CH, C₂), 136.8 (C, C₁), 140.2 (C, C₅), 167.8 (C, C₈), 168.2 (C, C₇).

HRMS (ESI) m/z calcd. for C₂₀H₂₀NaO₄ ([M+Na]⁺): 347.1259, found: 347.1248.

Table S2 entry 1: The use of (*P*)-**369** (5 mol %), [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂, (2.5 mol %), (P/Pd: 2/1) in CH₂Cl₂ (2 mL) at rt for 24 h led to (*S*)-**259** in 90 % yield and 15 % ee.

Column Daicel Chiralpak AD-H, 90/10 *n*-hexane/*i*-PrOH, flow = 1 mL/min. wavelength = 254 nm. Retention time for minor enantiomer = 8.64 min; for major enantiomer = 11.88 min (ee = 15 % ee (*S*)).

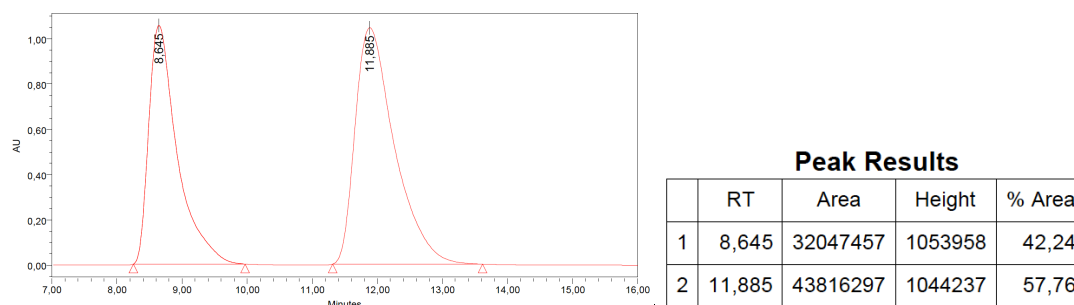


Table S2 entry 2: The use of (*M*)-**369** (5 mol %), [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂, (4 mol %), (P/Pd: 1/0.85) in CH₂Cl₂ (2 mL) at rt for 24 h led to (*R*)-**259** in 52 % yield and 41 % ee.

Column Daicel Chiralpak AD-H, 90/10 *n*-hexane/*i*-PrOH, flow = 1 mL/min. wavelength = 254 nm. Retention time for major enantiomer = 8.72 min; for minor enantiomer = 12.07 min (ee = 41 % ee (*R*)).

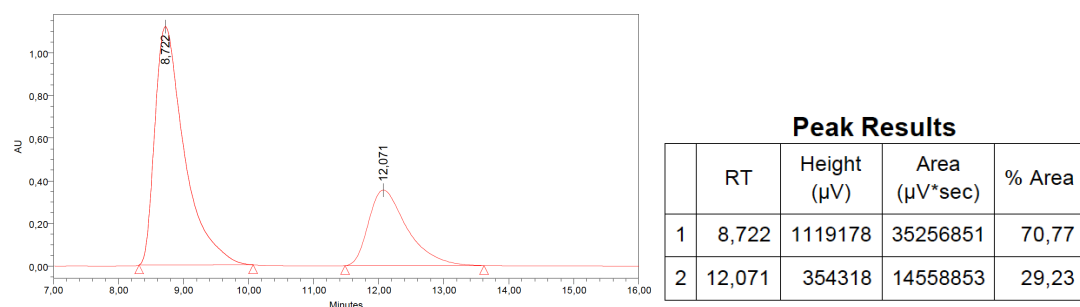
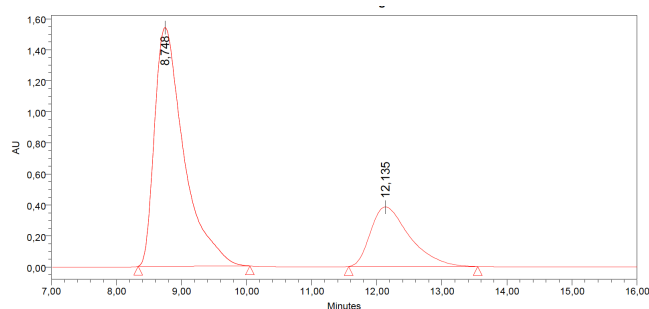


Table S2 entry 3: The use of (*M*)-**369** (5 mol %), [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂, (5 mol %), (P/Pd: 1/1) in CH₂Cl₂ (2 mL) at rt for 24 h led to (*R*)-**259** in 89 % yield and 50 % ee.

Column Daicel Chiralpak AD-H, 90/10 *n*-hexane/*i*-PrOH, flow = 1 mL/min. wavelength = 254 nm. Retention time for major enantiomer = 8.75 min; for minor enantiomer = 12.13 min (ee = 50 % ee (*R*)).

Partie expérimentale

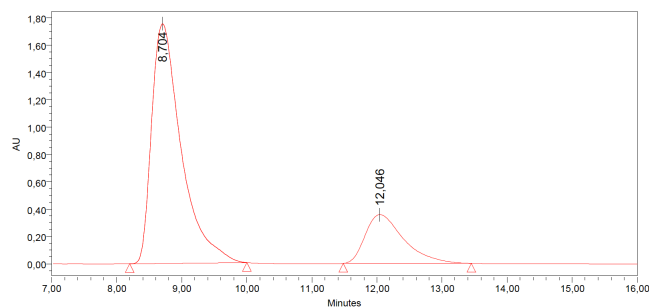


Peak Results

	RT	Height (μV)	Area (μV*sec)	% Area
1	8,748	1538184	48162219	75,06
2	12,135	383698	16003290	24,94

Table S2 entry 4: The use of (*M*)-**369** (5 mol %), $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (6 mol %), (P/Pd: 1/1.2) in CH_2Cl_2 (2 mL) at rt for 24 h led to (*R*)-**259** in 89 % yield and 58 % ee.

Column Daicel Chiralpak AD-H, 90/10 *n*-hexane/*i*-PrOH, flow = 1 mL/min. wavelength = 254 nm. Retention time for major enantiomer = 8.70 min; for minor enantiomer = 12.05 min (ee = 58 % ee (*R*)).

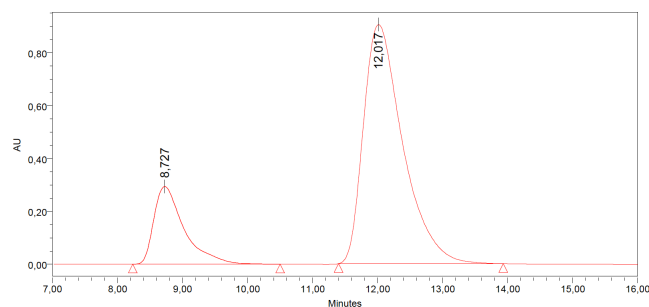


Peak Results

	RT	Area	Height	% Area
1	8,704	55466085	1754436	79,13
2	12,046	14627685	356821	20,87

Table S2 entry 5: The use of (*P*)-**369** (5 mol %), $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (8 mol %), (P/Pd: 1/1.6) in CH_2Cl_2 (2 mL) at rt for 24 h led to (*S*)-**259** in 88 % yield and 60 % ee.

Column Daicel Chiralpak AD-H, 90/10 *n*-hexane/*i*-PrOH, flow = 1 mL/min. wavelength = 254 nm. Retention time for minor enantiomer = 8.72 min; for major enantiomer = 12.02 min (ee = 60 % ee (*S*)).



Peak Results

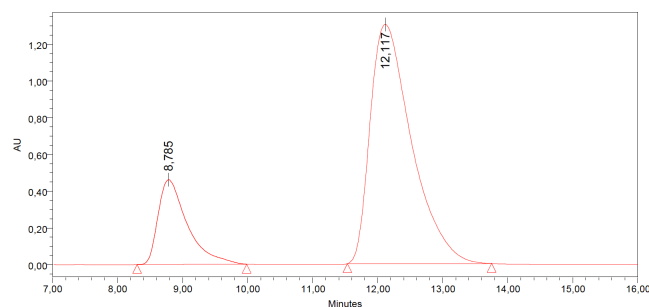
	RT	Area	Height	% Area
1	8,727	9480215	293745	19,96
2	12,017	38020791	904389	80,04

Table S2 entry 6: The use of (*P*)-**369** (5 mol %), $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (10 mol %), (P/Pd: 1/2) in CH_2Cl_2 (2 mL) at rt for 24 h led to (*S*)-**259** in 69 % yield and 60 % ee.

Column Daicel Chiralpak AD-H, 90/10 *n*-hexane/*i*-PrOH, flow = 1 mL/min. wavelength =

Partie expérimentale

254 nm. Retention time for minor enantiomer = 8.78 min; for major enantiomer = 12.12 min (ee = 60 % ee (*S*)).

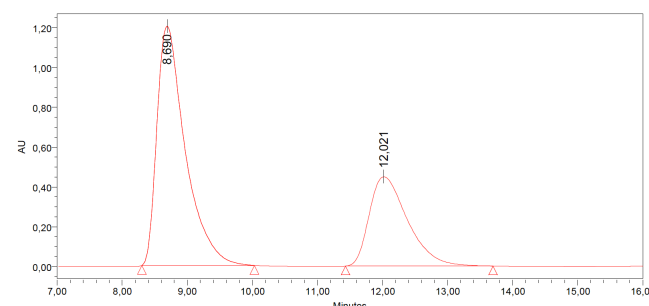


Peak Results

	RT	Height (μV)	Area (μV*sec)	% Area
1	8,785	461601	14402668	19,99
2	12,117	1302805	57629009	80,01

Table S2 entry 7: The use of (*M*)-**369** (5 mol %), [Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂, (20 mol %), (P/Pd: 1/4) in CH₂Cl₂ (2 mL) at rt for 24 h led to (*R*)-**259** in 70 % yield and 33 % ee.

Column Daicel Chiralpak AD-H, 90/10 *n*-hexane/*i*-PrOH, flow = 1 mL/min. wavelength = 254 nm. Retention time for major enantiomer = 8.69 min; for minor enantiomer = 12.02 min (ee = 33 % ee (*R*)).

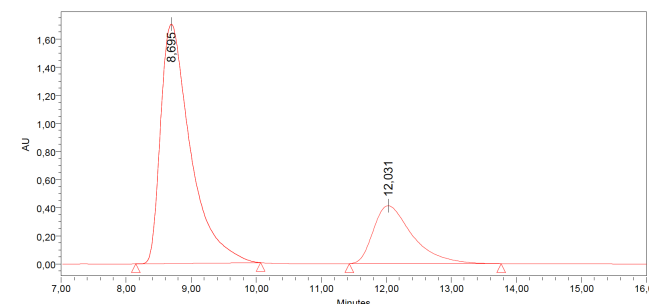


Peak Results

	RT	Area	Height	% Area
1	8,690	36313199	1202037	66,45
2	12,021	18333809	448882	33,55

Table S2 entry 10: The use of (*M*)-**369** (5 mol %), [Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂, (8 mol %), (P/Pd: 1/1.6) in CH₂Cl₂ (2 mL) at 40 °C for 24 h led to (*R*)-**259** in 89 % yield and 52 % ee.

Column Daicel Chiralpak AD-H, 90/10 *n*-hexane/*i*-PrOH, flow = 1 mL/min. wavelength = 254 nm. Retention time for major enantiomer = 8.69 min; for minor enantiomer = 12.03 min (ee = 52 % ee (*R*)).



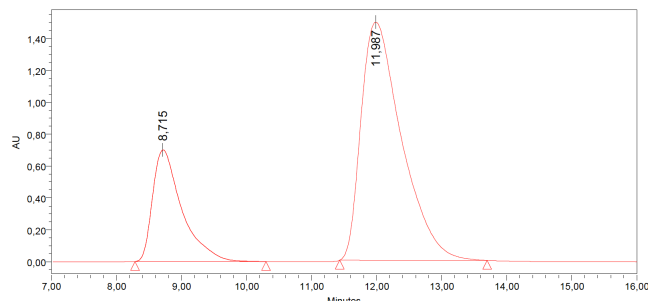
Peak Results

	RT	Area	Height	% Area
1	8,695	54442019	1703706	75,99
2	12,031	17201142	411516	24,01

Table S2 entry 11: The use of (*M*)-**369** (10 mol %), [Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂, (2.5 mol %), (P/Pd:

4/1) in CH₂Cl₂ (2 mL) at rt for 24 h led to (*S*)-**259** in 89 % yield and 49 % ee.

Column Daicel Chiralpak AD-H, 90/10 *n*-hexane/*i*-PrOH, flow = 1 mL/min. wavelength = 254 nm. Retention time for minor enantiomer = 8.71 min; for major enantiomer = 11.99 min (ee = 49 % ee (*S*)).

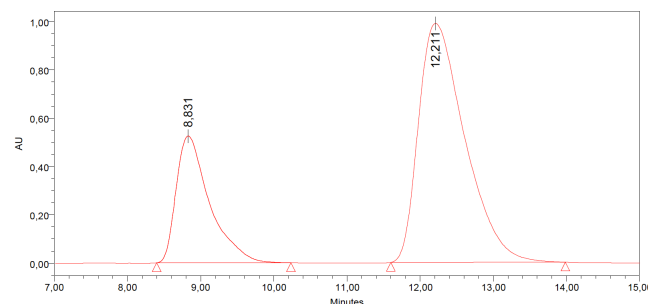


Peak Results

	RT	Area	Height	% Area
1	8,715	21873513	700753	25,26
2	11,987	64719082	1493123	74,74

Table S2 entry 12: The use of (*M*)-**370** (10 mol %), [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂, (2.5 mol %), (P/Pd: 4/1) in CH₂Cl₂ (2 mL) at rt for 24 h led to (*S*)-**259** in 98 % yield and 45 % ee.

Column Daicel Chiralpak AD-H, 90/10 *n*-hexane/*i*-PrOH, flow = 1 mL/min. wavelength = 254 nm. Retention time for minor enantiomer = 8.83 min; for major enantiomer = 12.21 min (ee = 45 % ee (*S*)).

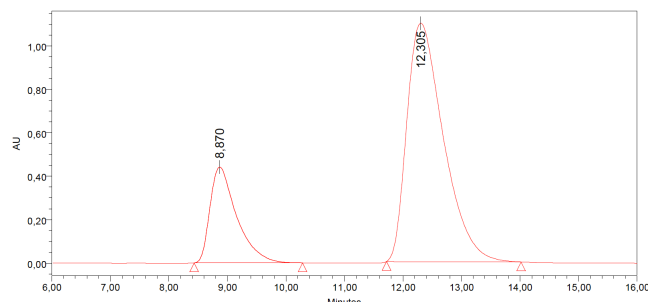


Peak Results

	RT	Height (μ V)	Area (μ V*sec)	% Area
1	8,831	524995	16630178	27,66
2	12,211	988759	43495477	72,34

Table S2 entry 13: The use of (*M*)-**370** (10 mol %), [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂, (2.5 mol %), (P/Pd: 4/1) in CH₂Cl₂ (2 mL) at 0 °C for 24 h led to (*S*)-**259** in 98 % yield and 55 % ee.

Column Daicel Chiralpak AD-H, 90/10 *n*-hexane/*i*-PrOH, flow = 1 mL/min. wavelength = 254 nm. Retention time for minor enantiomer = 8.87 min; for major enantiomer = 12.30 min (ee = 55 % ee (*S*)).



Peak Results

	RT	Height (μ V)	Area (μ V*sec)	% Area
1	8,870	441603	13960267	22,62
2	12,305	1098500	47756365	77,38

Table S2 entry 14: The use of (*M*)-**370** (10 mol %), $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (2.5 mol %), (P/Pd: 4/1) in CH_2Cl_2 (2 mL) at $-50\text{ }^\circ\text{C}$ for 24 h led to (*S*)-**259** in 47 % yield and 60 % ee.

Column Daicel Chiralpak AD-H, 90/10 *n*-hexane/*i*-PrOH, flow = 1 mL/min. wavelength = 254 nm. Retention time for minor enantiomer = 8.65 min; for major enantiomer = 11.87 min (ee = 60 % ee (*S*)).

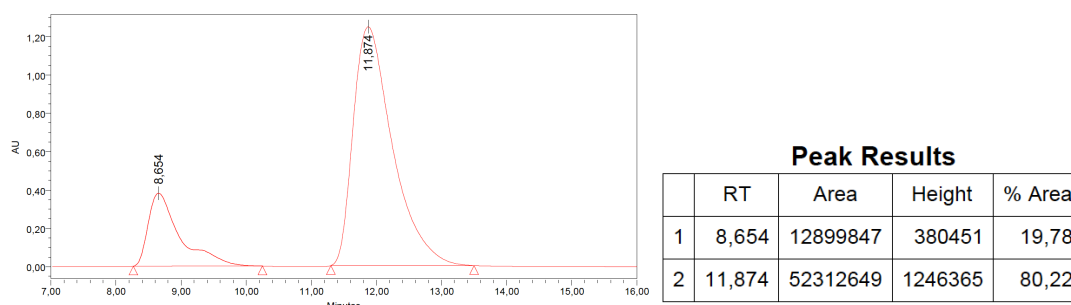


Table S2 entry 15: The use us of (*P*)-**371** (5 mol %), $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (8 mol %), (P/Pd: 1/1.6) in CH_2Cl_2 (2 mL) at rt for 24 h led to (*S*)-**259** in 63 % yield and 66 % ee.

Column Daicel Chiralpak AD-H, 90/10 *n*-hexane/*i*-PrOH, flow = 1 mL/min. wavelength = 254 nm. Retention time for minor enantiomer = 8.76 min; for major enantiomer = 12.06 min (ee = 66 % ee (*S*)).

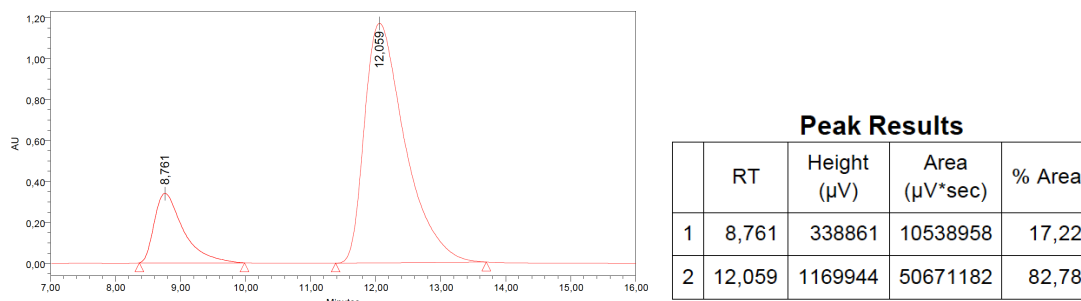
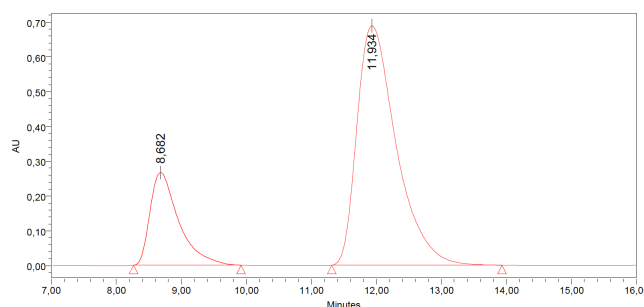


Table S2 entry 16: The use of (*P*)-**372** (5 mol %), $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (8 mol %), (P/Pd: 1/1.6) in CH_2Cl_2 (2 mL) at rt for 24 h led to (*S*)-**259** in 62 % yield and 60 % ee.

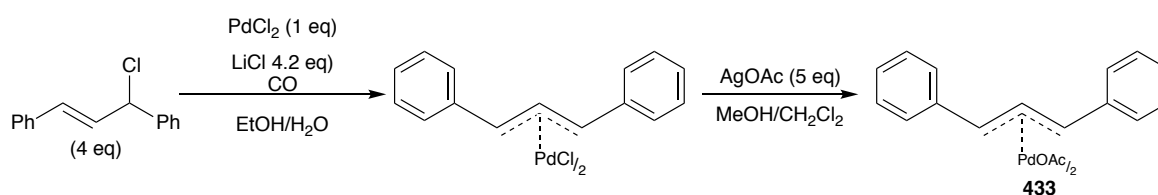
Column Daicel Chiralpak AD-H, 90/10 *n*-hexane/*i*-PrOH, flow = 1 mL/min. wavelength = 254 nm. Retention time for minor enantiomer = 8.76 min; for major enantiomer = 12.06 min (ee = 60 % ee (*S*)).



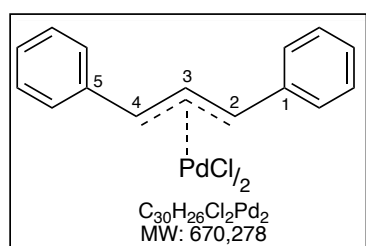
Peak Results

	RT	Area	Height	% Area
1	8,682	8181231	266905	22,08
2	11,934	28864022	687991	77,92

[Pd(1,3-diphenyl- π -allyl)OAc]₂ (433)



a) Preparation of [Pd(1,3-diphenyl- π -allyl)Cl]₂



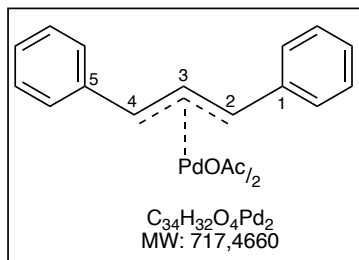
To a solution of palladium chloride (638 mg, 3.60 mmol) and lithium chloride (638 mg, 15.1 mmol) in hot water (0.9 mL) was added ethanol (7.2 mL) and (*E*)-1,3-diphenyl-3-chloroprop-1-ene (3 g, 14.4 mmol). The resulting solution was warmed to 45 °C. At this temperature, carbon monoxide was

kept passing through the solution for 3 h and then the mixture was stirred for 20 h at room temperature under a carbon monoxide atmosphere. The yellow powder was filtered and washed with water, methanol, and ether and dried in vacuo to give 1.1 g (95 %) of [Pd(1,3-diphenyl- π -allyl)Cl]₂.

The characterization data were identical to those previously reported.²⁰⁶

¹H NMR (DMSO-*d*₆) 5.23 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 6.94 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.49-7.28 (m, 6H), 7.87-7.67 (m, 4H).

²⁰⁶ T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, E. Nishioka, H. Miura, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301.

b) Preparation of **433**

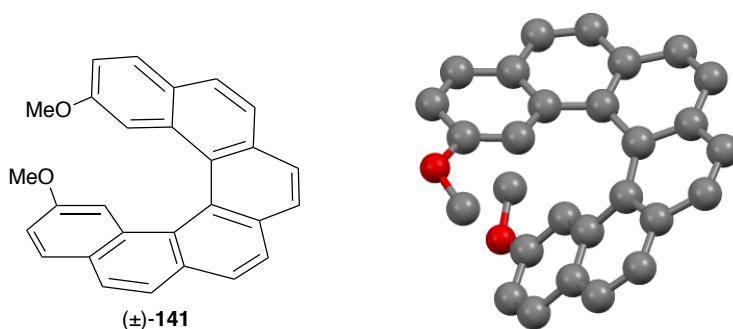
Silver acetate (36.6 mg, 0.219 mmol, 5 equiv) was added to a solution of $[Pd(1,3\text{-diphenyl-}\pi\text{-allyl})Cl]_2$ (14.7 mg, 43.9 μmol , 1 equiv) in a methanol/ CH_2Cl_2 mixture (4 mL, 1/1) at rt. After 30 min at rt, the reaction mixture was filtered and concentrated *in vacuo* to yield **433** (31.5 mg, 100 %) as a yellow powder.

The characterization data are in agreement with those previously reported.²⁰⁶

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.32 (s, 3H), 4.78 (br. s, 2H), 6.31 (br. s, 2H), 7.82–7.13 (m, 10H).

VIII. X-ray crystal structure determination of compounds

A single crystal of each compound was selected, mounted onto a cryoloop, and transferred in a cold nitrogen gas stream. Intensity data were collected with a Bruker Kappa-APEXII diffractometer with graphite-monochromated Mo- $\kappa\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073$ Å) or a cu- $\kappa\alpha$ micro-source ($\lambda = 1.54178$ Å). Data collection was performed with APEXII suite of programs. Unit-cell parameters refinement, integration and data reduction were out SAINT program (BRUKER). SADAS (BRUKER) was used for scaling and multi-scan absorption corrections. In the WinGX suite of programs,²⁰⁷ the structures were solved with SUPERFLIP,²⁰⁸ SHELXS²⁰⁹ or SHELXT²¹⁰ programs and refined by refined by full-matrix least-squares methods using SHELXL-14.²¹¹

Crystal data, data collection and structure refinement for (±)-**141**

²⁰⁷ L. J. Farrugia, *journal of applied Crystallography* **1999**, 32, 837.

²⁰⁸ L. Palatinus, G. Chapuis, *journal of applied Crystallography* **2007**, 40, 786

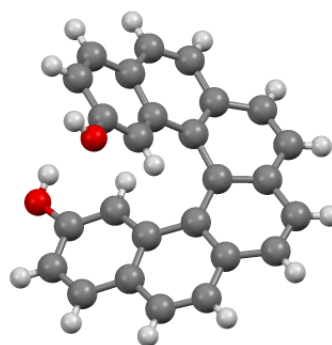
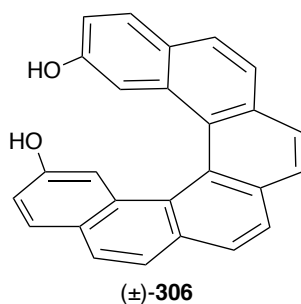
²⁰⁹ G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. A*, **2008**, 64, 112.

²¹⁰ G. M. Sheldrick, *Acta Crystallographica Section A*, **2015**, 71, 3.

²¹¹ G. M. Sheldrick, *Acta Crystallographica Section C*, **2015**, 71, 3.

Crystal data	
Chemical formula	C ₂₈ H ₂₀ O ₂
M_r	388.44
Crystal system, space group	Monoclinic, $P2_1/c$
Temperature (K)	200
a, b, c (Å)	7.7453 (3), 33.3095 (12), 7.6927 (3)
β (°)	105.133 (2)
V (Å ³)	1915.83 (13)
Z	4
$F(000)$	816
Radiation type	Cu $K\alpha$
μ (mm ⁻¹)	0.66
Crystal shape	Prism
Colour	Pale yellow
Crystal size (mm)	0.33 × 0.11 × 0.08
Data collection	
Diffractometer	Bruker <i>APEX-II</i> CCD diffractometer
Scan method	ϕ and ω scans
Absorption correction	Multi-scan R.H. Blessing, Acta Cryst. (1995), A51, 33-38
T_{\min}, T_{\max}	0.828, 0.930
No. of measured, independent and observed [$I > 2s(I)$] reflections	16518, 3384, 2912
R_{int}	0.073

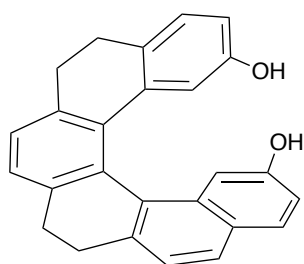
$(\sin q/l)_{\max}$ (\AA^{-1})	0.595
Refinement	
$R[F^2 > 2s(F^2)], wR(F^2), S$	0.046, 0.127, 1.06
No. of reflections	3384
No. of parameters	274
No. of restraints	0
H-atom treatment	H-atom parameters constrained
$D\rho_{\max}, D\rho_{\min}$ ($e \text{\AA}^{-3}$)	0.19, -0.19



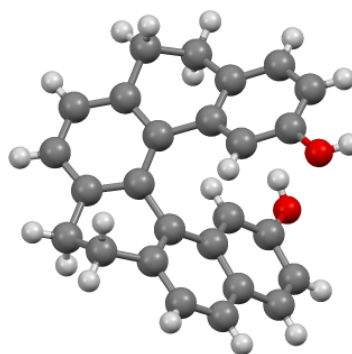
Crystal data, data collection and structure refinement for (±)-306

Crystal data	
Chemical formula	$C_{26}H_{16}O_2 \cdot H_2O$
M_r	378.40
Crystal system, space group	Monoclinic, $C2$
Temperature (K)	200
a, b, c (\AA)	20.634 (3), 7.0081 (10), 12.6102 (15)
β ($^\circ$)	104.680 (8)
V (\AA^3)	1764.0 (4)
Z	4
$F(000)$	792
Radiation type	Cu $K\alpha$
μ (mm^{-1})	0.74

Crystal shape	Prism
Colour	Colourless
Crystal size (mm)	0.05 × 0.05 × 0.02
Data collection	
Diffractometer	Bruker <i>APEX-II</i> CCD diffractometer
Scan method	ϕ and ω scans
Absorption correction	Multi-scan R.H. Blessing, <i>Acta Cryst.</i> (1995), A51, 33-38
T_{\min}, T_{\max}	0.711, 0.864
No. of measured, independent and observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections	5034, 2698, 1784
R_{int}	0.093
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}$ (\AA^{-1})	0.597
Refinement	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$	0.061, 0.158, 0.98
No. of reflections	2698
No. of parameters	264
No. of restraints	1
H-atom treatment	H-atom parameters constrained
$\Delta_{\text{max}}, \Delta_{\text{min}}$ (e \AA^{-3})	0.20, -0.26
Absolute structure	Refined as a perfect inversion twin.
Absolute structure parameter	0.5



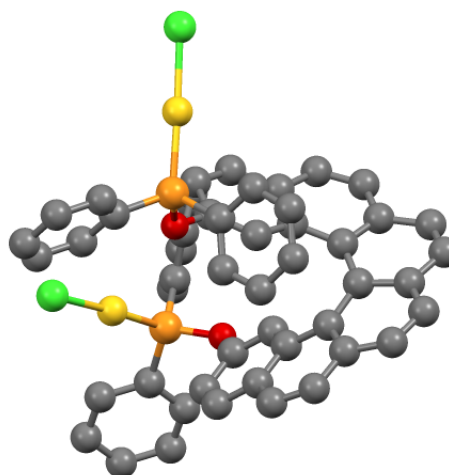
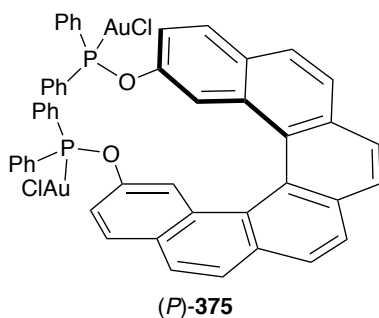
(±)-346



Crystal data, data collection and structure refinement for (±)-346

Crystal data	
Chemical formula	C ₂₆ H ₂₀ O ₂ ·H ₂ O
M_r	382.43
Crystal system, space group	Orthorhombic, <i>Pna</i> 2 ₁
Temperature (K)	200
a, b, c (Å)	8.5629 (3), 30.0514 (11), 7.4133 (3)
V (Å ³)	1907.64 (12)
Z	4
$F(000)$	808
Radiation type	Cu $K\alpha$
μ (mm ⁻¹)	0.68
Crystal shape	Prism
Colour	Colourless
Crystal size (mm)	0.27 × 0.07 × 0.03
Data collection	
Diffractometer	Bruker <i>APEX</i> -II CCD diffractometer
Scan method	ϕ and ω scans
Absorption correction	Multi-scan R.H. Blessing, Acta Cryst. (1995), A51, 33-38
T_{\min}, T_{\max}	0.826, 0.951
No. of measured, independent and observed [$I > 2s(I)$] reflections	10306, 2813, 2546
R_{int}	0.071

$(\sin \theta/\lambda)_{\max}$ (\AA^{-1})	0.595
Refinement	
$R[F^2 > 2s(F^2)]$, $wR(F^2)$, S	0.056, 0.139, 1.04
No. of reflections	2813
No. of parameters	265
No. of restraints	1
H-atom treatment	H-atom parameters constrained
$D\rho_{\max}$, $D\rho_{\min}$ ($e \text{\AA}^{-3}$)	0.21, -0.20
Absolute structure	Classical Flack method preferred over Parsons because s.u. lower.
Absolute structure parameter	0.1 (4)

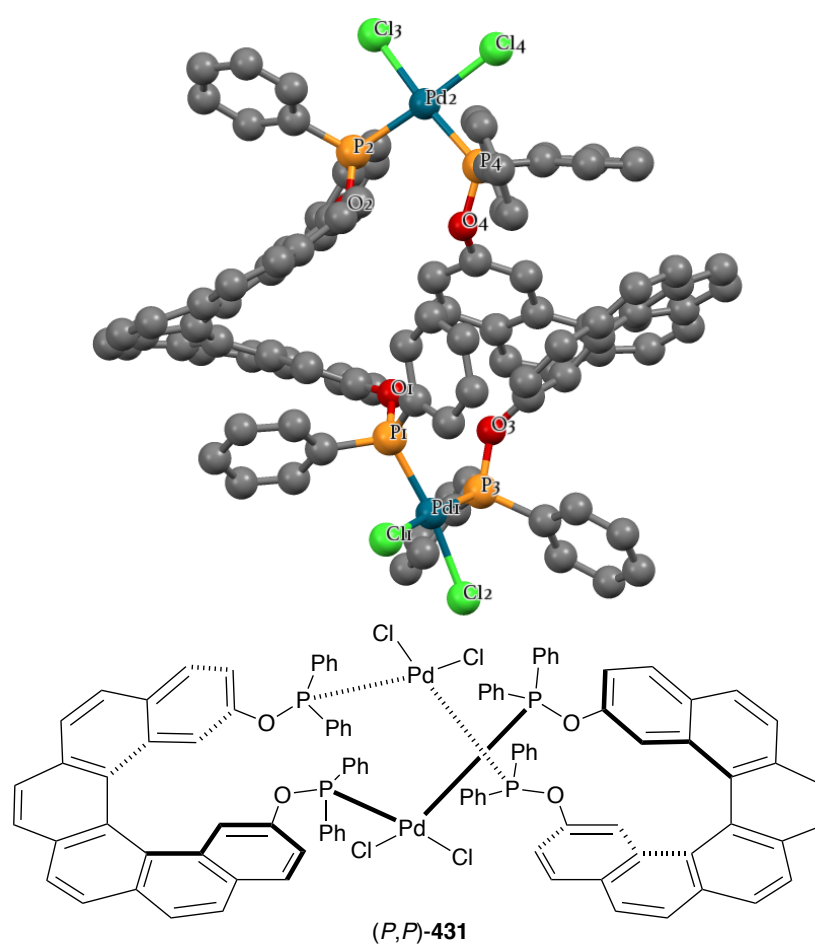


Crystal data, data collection and structure refinement for (P)-375

Crystal data	
Chemical formula	$C_{50}H_{34}Au_2Cl_2O_2P_2$
M_r	1193.54
Crystal system, space group	Monoclinic, $P2_1$
Temperature (K)	200

a, b, c (Å)	13.4627 (4), 10.1946 (3), 15.3897 (4)
b (°)	93.383 (1)
V (Å ³)	2108.51 (10)
Z	2
$F(000)$	1144
Radiation type	Cu $K\alpha$
μ (mm ⁻¹)	15.10
Crystal shape	Prism
Colour	Yellow
Crystal size (mm)	0.9 × 0.3 × 0.1
Data collection	
Diffractometer	Bruker <i>APEX-II</i> CCD diffractometer
Scan method	ϕ and ω scans
Absorption correction	Multi-scan R.H. Blessing, Acta Cryst. (1995), A51, 33-38
T_{\min}, T_{\max}	0.019, 0.318
No. of measured, independent and observed [$I > 2s(I)$] reflections	25983, 7420, 7406
R_{int}	0.044
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}$ (Å ⁻¹)	0.597
Refinement	
$R[F^2 > 2s(F^2)], wR(F^2), S$	0.066, 0.166, 1.04
No. of reflections	7420

No. of parameters	524
No. of restraints	1
H-atom treatment	H-atom parameters constrained
$D\rho_{\max}, D\rho_{\min}$ ($e \text{ \AA}^{-3}$)	2.17, -2.52
Absolute structure	Classical Flack method preferred over Parsons because s.u. lower.
Absolute structure parameter	-0.011 (17)

Crystal data, data collection and structure refinement for (*P,P*)-431

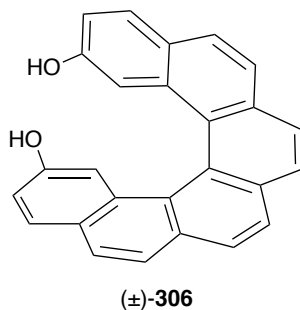
Crystal data	
Chemical formula	$C_{100}H_{68}Cl_4O_4P_4Pd_2 \cdot 7.5(CH_2Cl_2)$
M_r	2448.96
Crystal system, space group	Monoclinic, $P2_1$

Temperature (K)	200
a, b, c (Å)	14.6192 (4), 19.3311 (6), 20.1651 (6)
b (°)	93.343 (2)
V (Å ³)	5689.1 (3)
Z	2
$F(000)$	2470
Radiation type	Mo $K\alpha$
μ (mm ⁻¹)	0.87
Crystal shape	Prism
Colour	Pale yellow
Crystal size (mm)	0.25 × 0.05 × 0.05
Data collection	
Diffractometer	Bruker <i>APEX-II</i> CCD diffractometer
Scan method	ϕ and ω scans
Absorption correction	Multi-scan R.H. Blessing, Acta Cryst. (1995), A51, 33-38
T_{\min}, T_{\max}	0.878, 0.990
No. of measured, independent and observed [$I > 2s(I)$] reflections	84535, 21753, 15057
R_{int}	0.077
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}$ (Å ⁻¹)	0.612
Refinement	
$R[F^2 > 2s(F^2)], wR(F^2), S$	0.060, 0.174, 1.00

No. of reflections	21753
No. of parameters	1288
No. of restraints	91
H-atom treatment	H-atom parameters constrained
$D\rho_{\max}$, $D\rho_{\min}$ ($e \text{ \AA}^{-3}$)	1.23, -0.59
Absolute structure	Flack x determined using 5663 quotients [(I+)-(I-)]/[(I+)+(I-)] (Parsons, Flack and Wagner, Acta Cryst. B69 (2013) 249-259).
Absolute structure parameter	-0.028 (10)

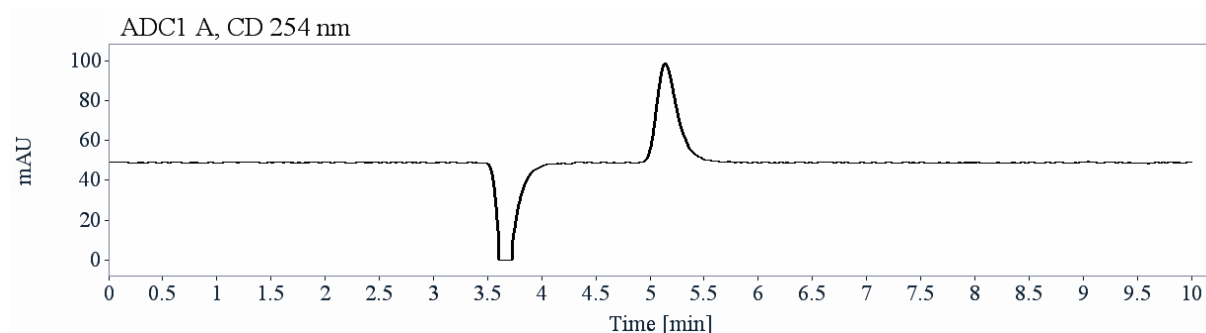
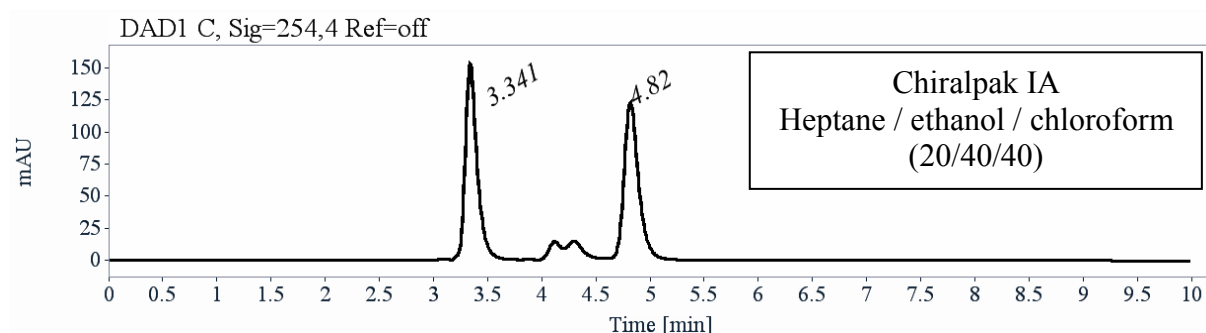
IX. Chiral HPLC

1. Analytical chiral HPLC separation for compound (\pm)-306



- The sample is dissolved in chloroform, injected on the chiral column, and detected with an UV detector at 254 nm and circular dichroism detector at 254 nm. The flow-rate is 1 mL/min.

Column	Mobile Phase	t1	k1	t2	k2	α	R _s
Chiralpak IA	Heptane/ethanol/chloroform (20/40/40)	3.34 (-)	0.13	4.82 (+)	0.63	4.78	6.93

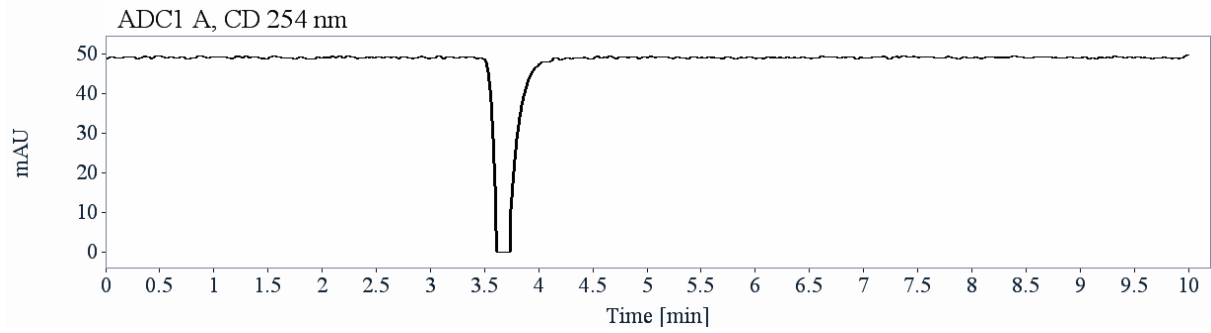
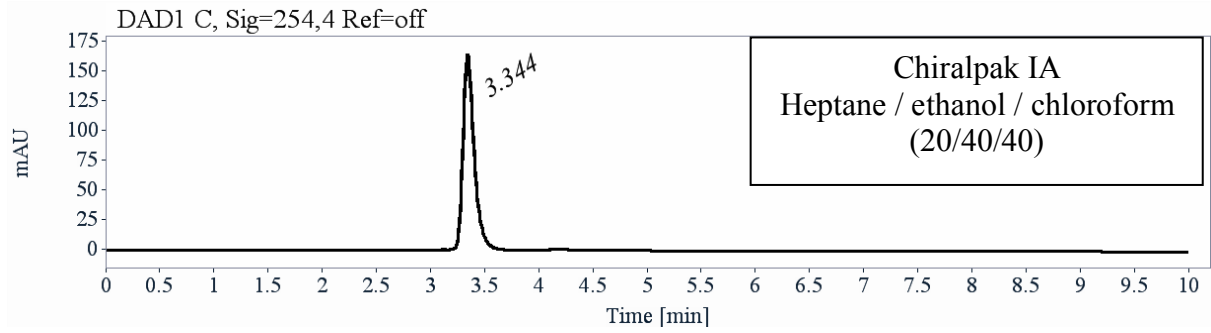


RT [min]	Area	Area %	Capacity Factor	Enantioselectivity	Resolution (USP)
3.34	1166	50.22	0.13		
4.82	1156	49.78	0.63	4.78	6.93
Sum	2322	100.00			

2. Semi-preparative separation for compound (\pm)-306

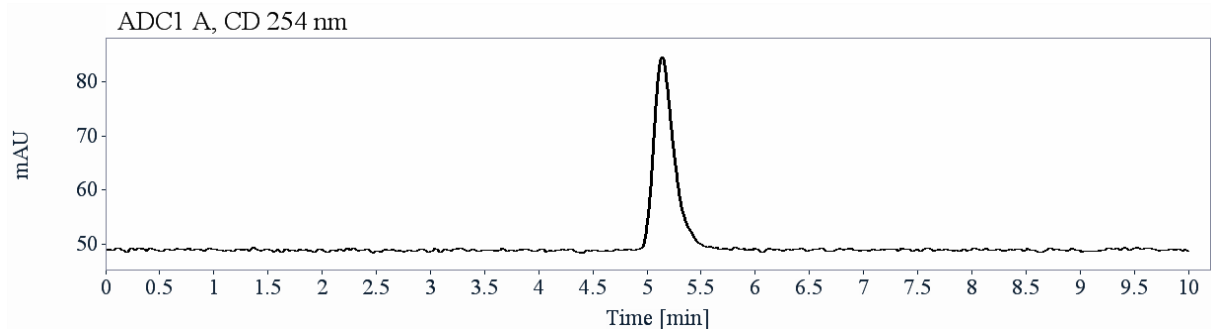
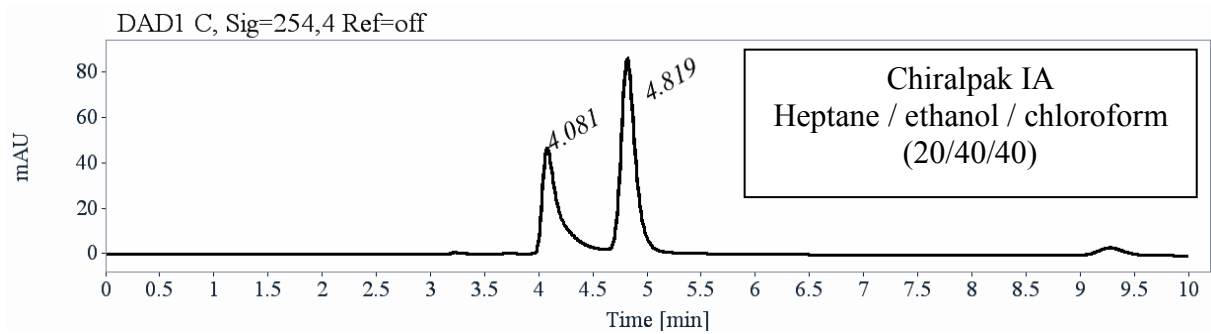
- Sample preparation: About 250 mg of compound (\pm)-**306** are dissolved in 50 mL of a chloroform/ethanol mixture.
- Chromatographic conditions: Chiralpak IA (250 x 10 mm), hexane / ethanol / chloroform (20/40/40) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 280 nm.
- Injections: 125 times 400 μ L, every 5.4 minutes.
- First fraction: 101 mg of the first eluted ((-, CD 254nm)-enantiomer) with ee > 99.5 %
- Second fraction: 92 mg of the second eluted ((+, CD 254nm)-enantiomer) with ee > 99.5 %, with an impurity
- Chromatograms of the collected fractions:
 - First fraction

Partie expérimentale



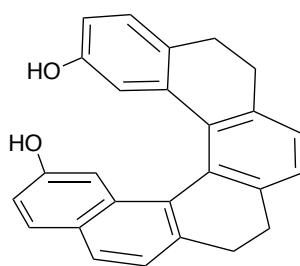
RT [min]	Area	Area %
3.34	1198	100.00
Sum	1198	100.00

- Second fraction



RT [min]	Area
4.08	538
4.82	829
Sum	1367

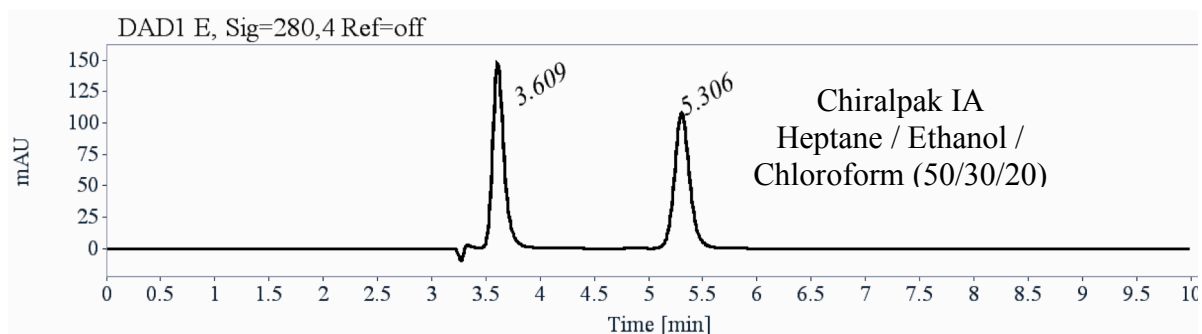
3. Analytical chiral HPLC separation for compound (\pm)-346

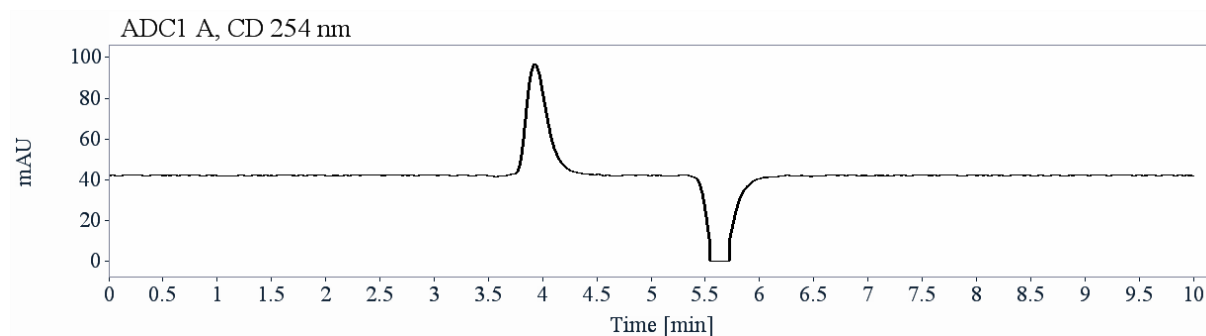


(\pm)-346

- The sample is dissolved in chloroform, injected on the chiral column, and detected with an UV detector at 280 nm and circular dichroism detector at 254 nm. The flow-rate is 1 mL/min.

Column	Mobile Phase	t1	k1	t2	k2	α	Rs
Chiralpak IA	Heptane / Ethanol / Chloroform (50/30/20)	3.61 (+)	0.22	5.31 (-)	0.80	3.58	7.73





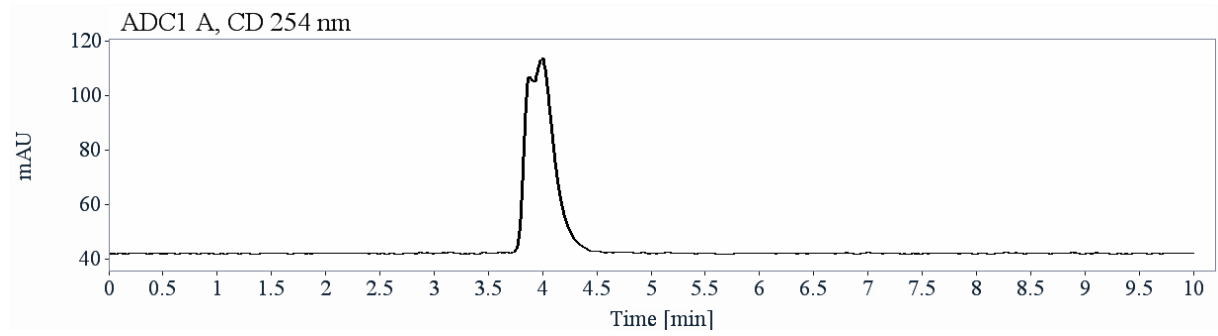
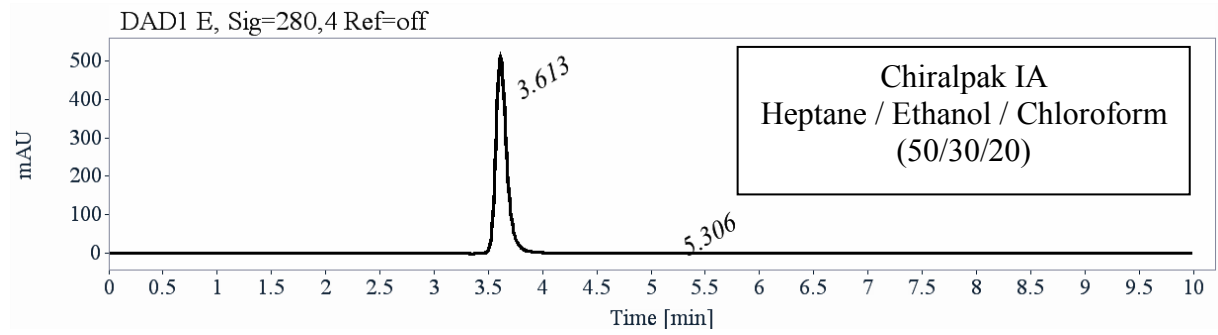
Signal: DAD1 E, Sig = 280,4 Ref = off

RT [min]	Area	Area %	Capacity Factor	Enantioselectivity	Resolution (USP)
3.61	1076	50.30	0.22		
5.31	1064	49.70	0.80	3.58	7.73
Sum	2140	100.00			

4. Semi-preparative separation for compound (\pm)-346:

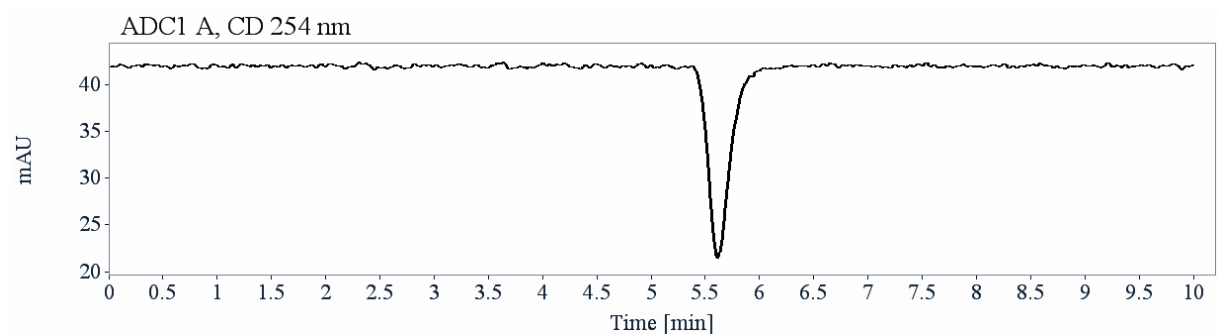
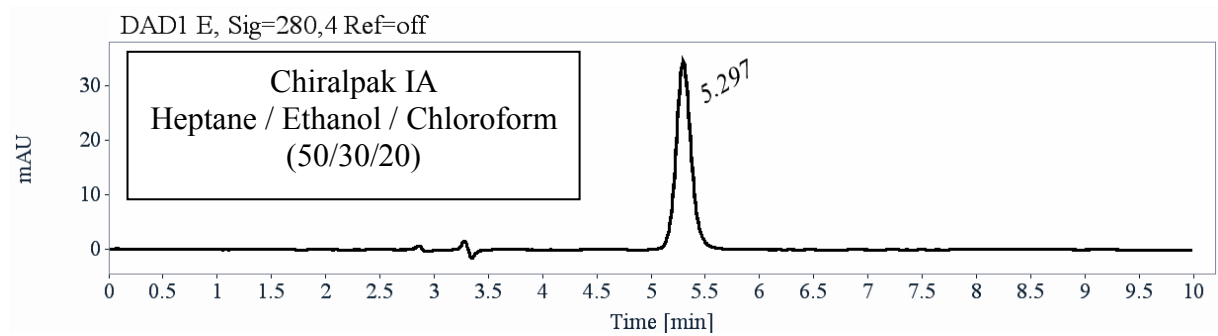
- Sample preparation: About 110 mg of compound (\pm)-**346** are dissolved in 7 mL of mixture of hexane/chloroform/ethanol (50/20/30).
- Chromatographic conditions: Chiralpak IA (250 x 10 mm), hexane/ethanol/chloroform (50/30/20) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 280 nm.
- Injections: 20 times 350 μ L, every 5 minutes.
- First fraction: 50 mg of the first eluted ((+, CD 254nm)-enantiomer) with ee > 99.5%
- Second fraction: 51 mg of the second eluted ((-, CD 254nm)-enantiomer) with ee > 99.5%
- Chromatograms of the collected fractions:
 - First fraction

Partie expérimentale

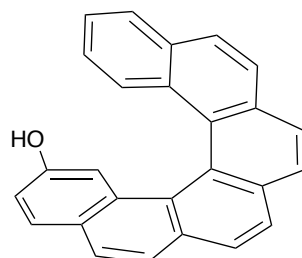


RT [min]	Area	Area %
3.61	3560	99.85
5.31	5	0.15
Sum	3566	100.00

- Second fraction

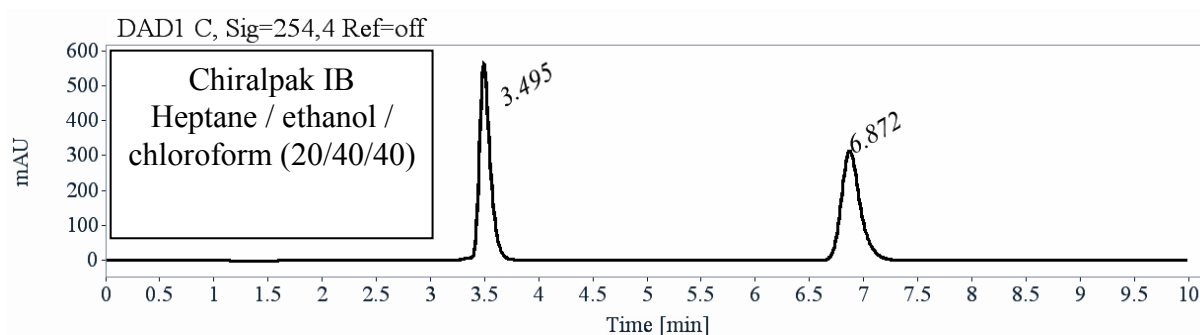


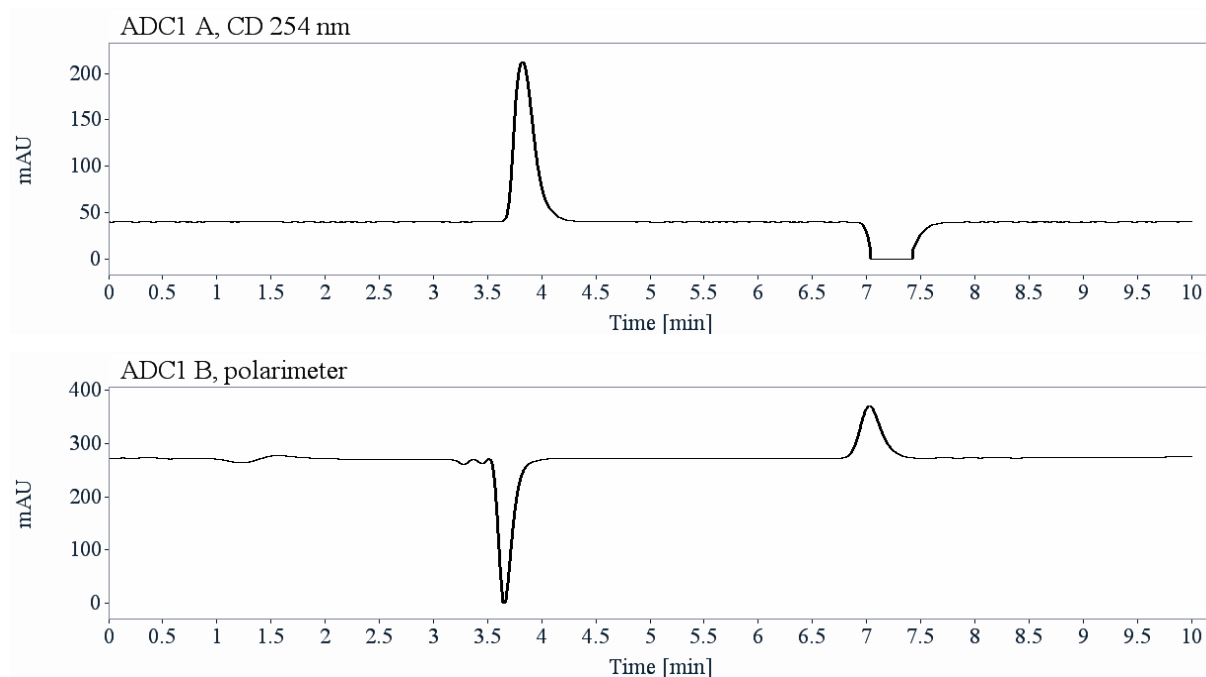
RT [min]	Area	Area %
5.30	339	100.00
Sum	339	100.00

5. Analytical chiral HPLC separation for compound (\pm)-307**(\pm)-307**

- The sample is dissolved in chloroform, injected on the chiral column, and detected with an UV detector at 254 nm and a circular dichroism detector at 254 nm. The flow-rate is 1 mL/min.

Column	Mobile Phase	t1	k1	t2	k2	α	Rs
Chiralpak IB	Heptane / ethanol / chloroform (20/40/40)	3.49 (+)	0.18	6.87 (-)	1.33	7.20	13.89





Signal: DAD1 C, Sig = 254,4 Ref = off

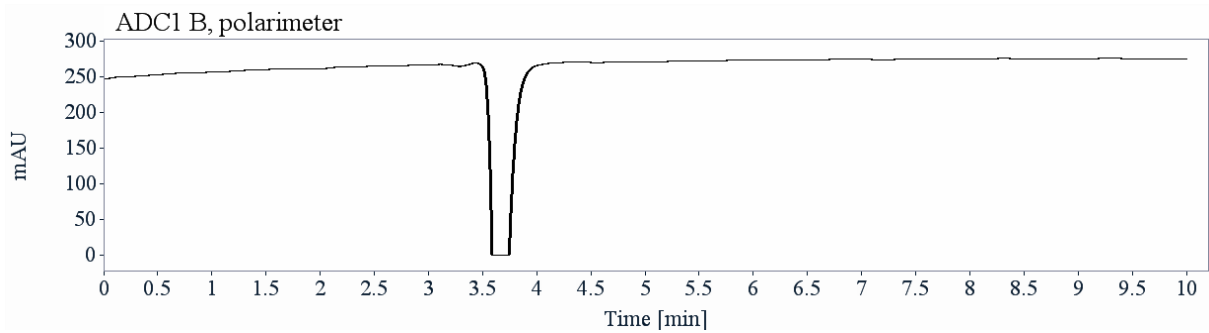
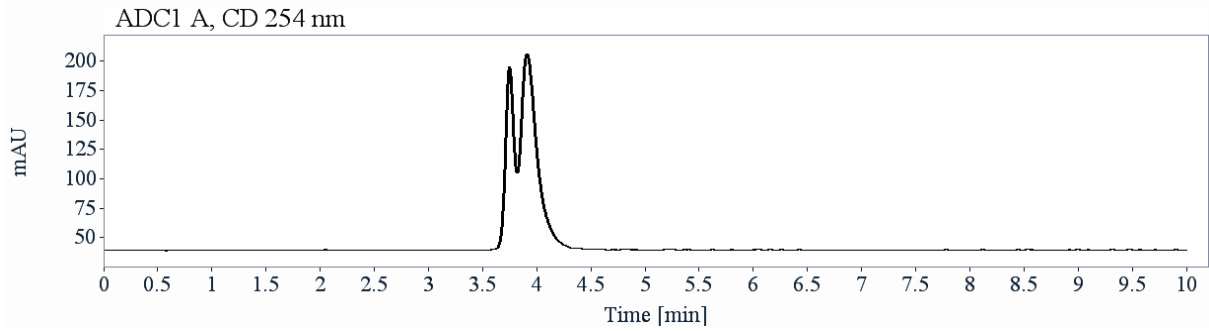
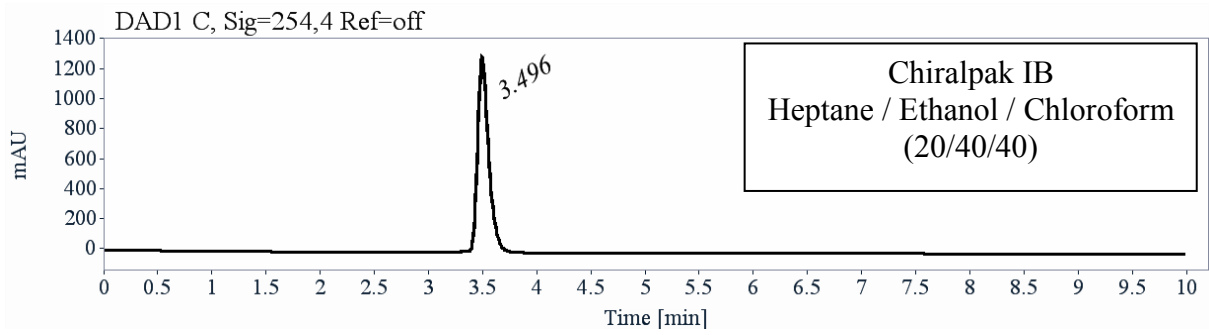
RT [min]	Area	Area %	Capacity Factor	Enantioselectivity	Resolution (USP)
3.49	3858	50.23	0.18		
6.87	3823	49.77	1.33	7.20	13.89
Sum	7681	100.00			

6. Semi-preparative separation for compound (±)-307:

- Sample preparation: About 135 mg of compound (±)-**307** are dissolved in 7 mL of a chloroform / ethanol (70/30) mixture.
- Chromatographic conditions: Chiralpak IB (250 x 10 mm), hexane / ethanol / chloroform (20/40/40) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 254 nm.
- Injections: 28 times 250 mL, every 9.3 minutes.
- First fraction: 61.5 mg of the first eluted ((+, CD 254nm)-enantiomer) with ee > 99.5%
- Second fraction: 55.4 mg of the second eluted ((-, CD 254nm)-enantiomer) with ee > 99%
- Chromatograms of the collected fractions:

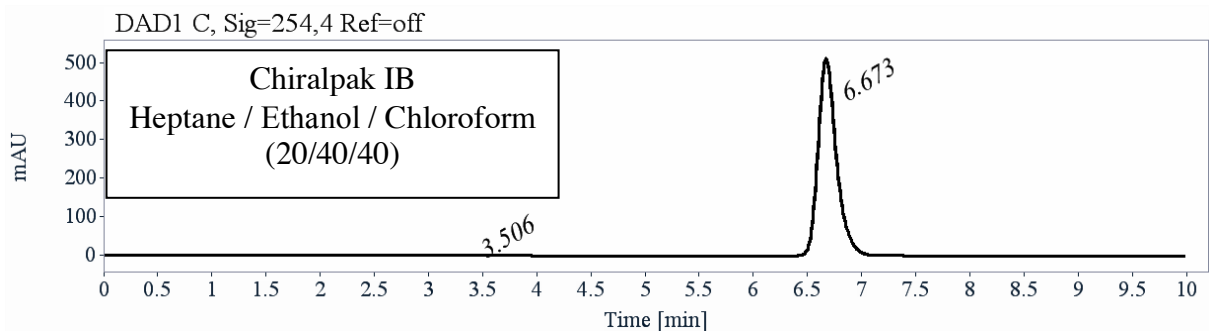
- First fraction

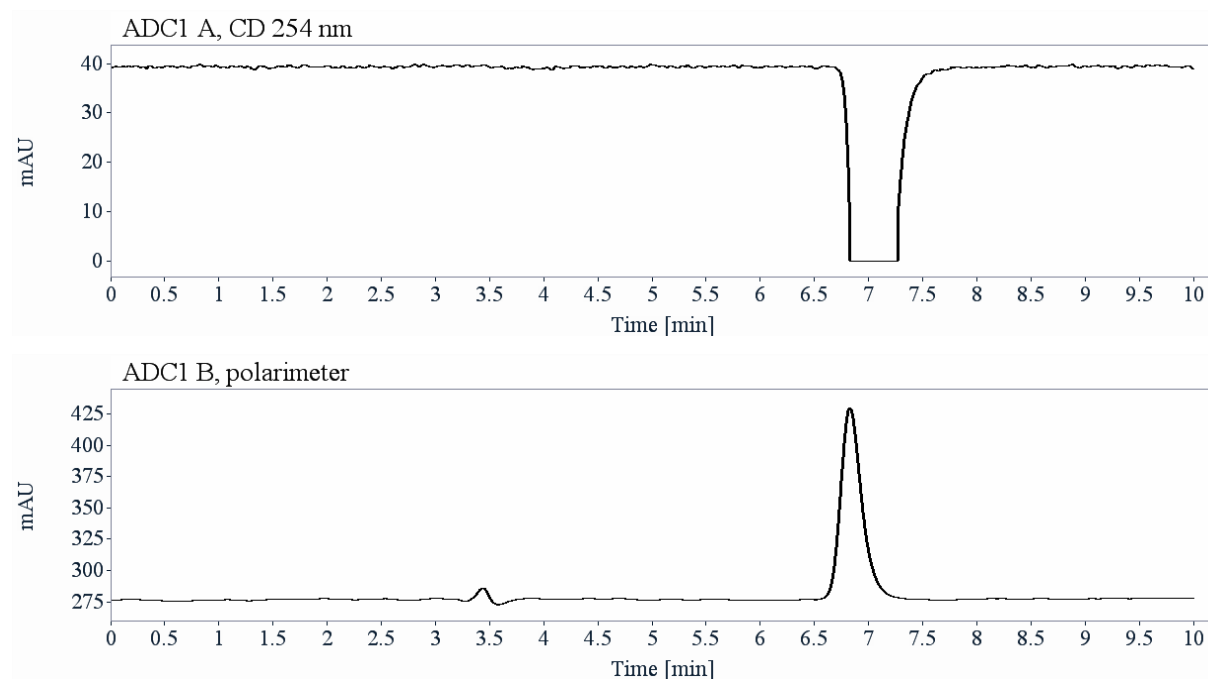
Partie expérimentale



RT [min]	Area	Area %
3.50	9343	100.00
Sum	9343	100.00

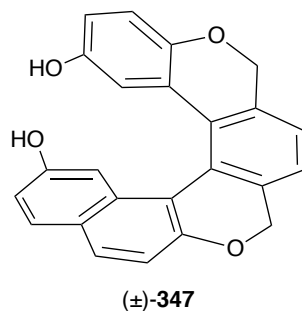
- Second fraction





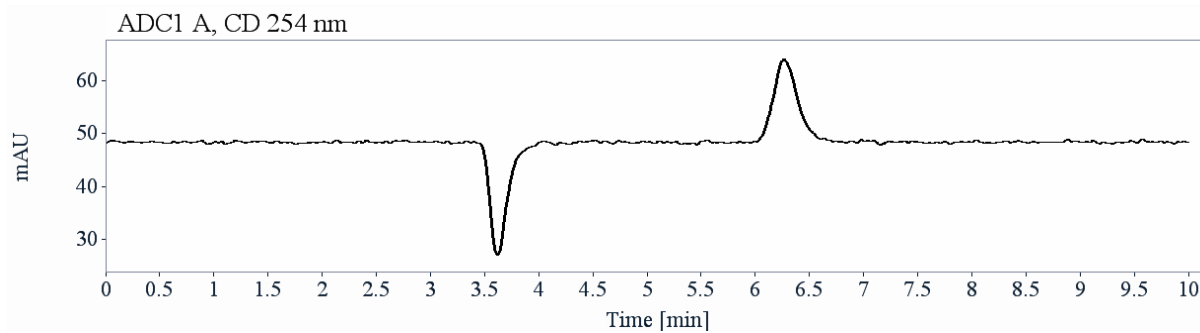
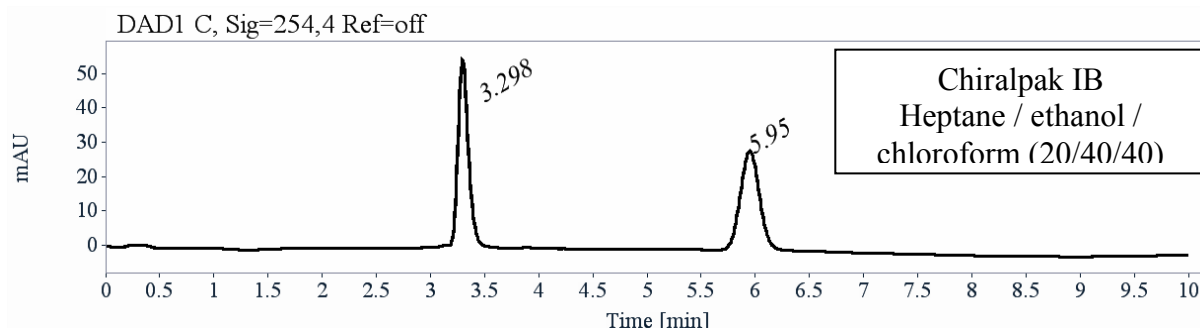
RT [min]	Area	Area %
3.51	20	0.33
6.67	6002	99.67
Sum	6022	100.00

7. Analytical chiral HPLC separation for compound (±)-347



- The sample is dissolved in chloroform, injected on the chiral columns, and detected with an UV detector at 254 nm and circular dichroism detector at 254 nm. The flow-rate is 1 mL/min.

Column	Mobile Phase	t1	k1	t2	k2	α	Rs
Chiralpak IB	Heptane/ethanol/chloroform (20/40/40)	3.30 (-)	0.12	5.95 (+)	1.02	8.63	10.58



RT [min]	Area	Area %	Capacity Factor	Enantioselectivity	Resolution (USP)
3.30	374	51.02	0.12		
5.95	359	48.98	1.02	8.63	10.58
Sum	732	100.00			

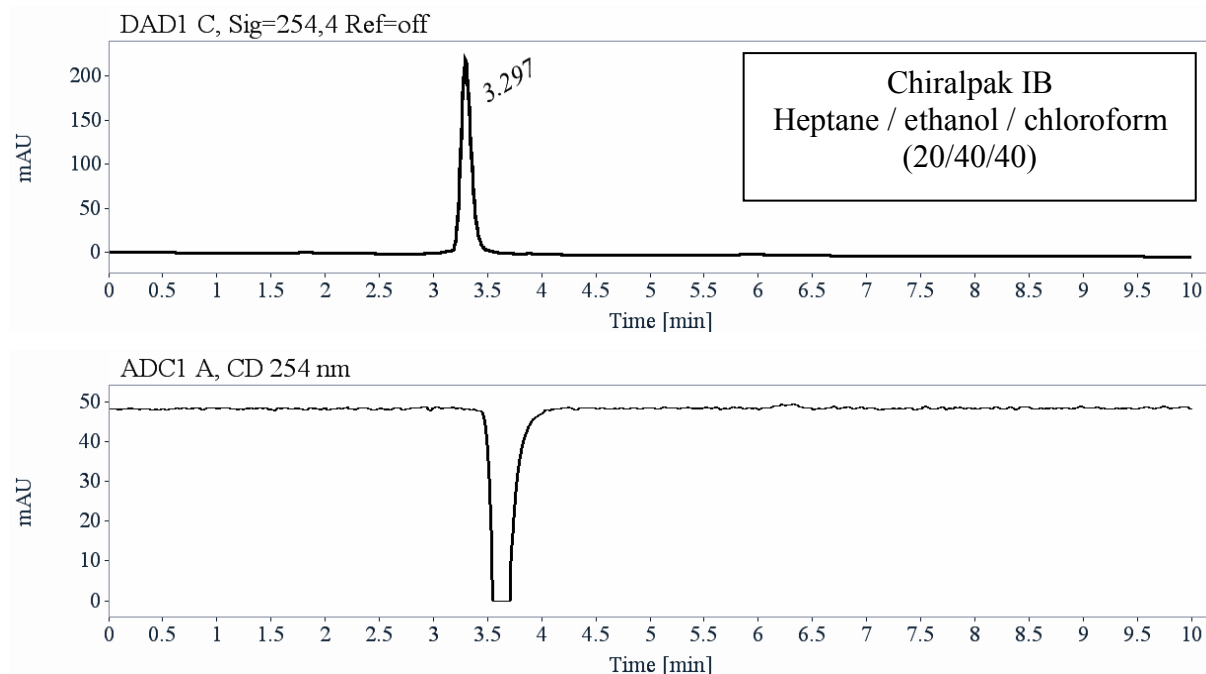
8. Semi-preparative separation for compound (\pm)-347:

- Sample preparation: About 100 mg of compound (\pm)-347 are dissolved in 6 mL of a chloroform / ethanol (50/50) mixture.
- Chromatographic conditions: Chiralpak IB (250 x 10 mm), hexane / ethanol / chloroform (20/40/40) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 280 nm.
- Injections: 24 times 250 μ L, every 7 minutes.
- First fraction: 40.8 mg of the first eluted ((-), CD 254nm)-enantiomer) with ee > 99.5%
- Second fraction: 37.7 mg of the second eluted ((+, CD 254nm)-enantiomer) with ee > 99%

Partie expérimentale

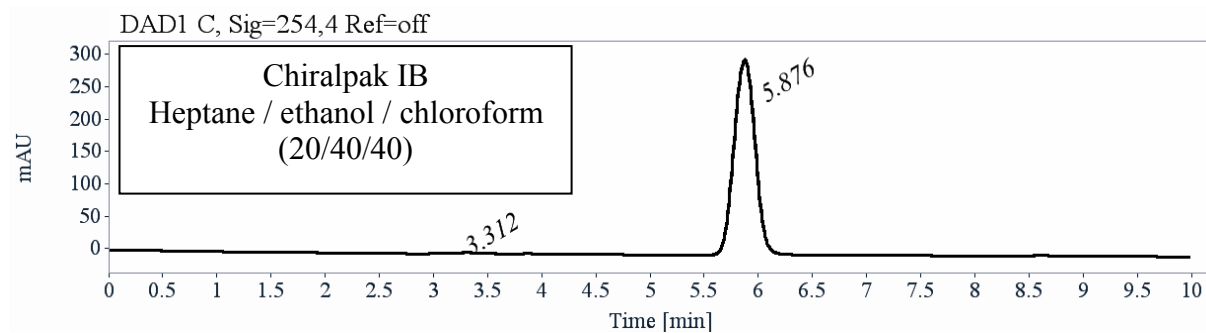
• Chromatograms of the collected fractions:

- First fraction

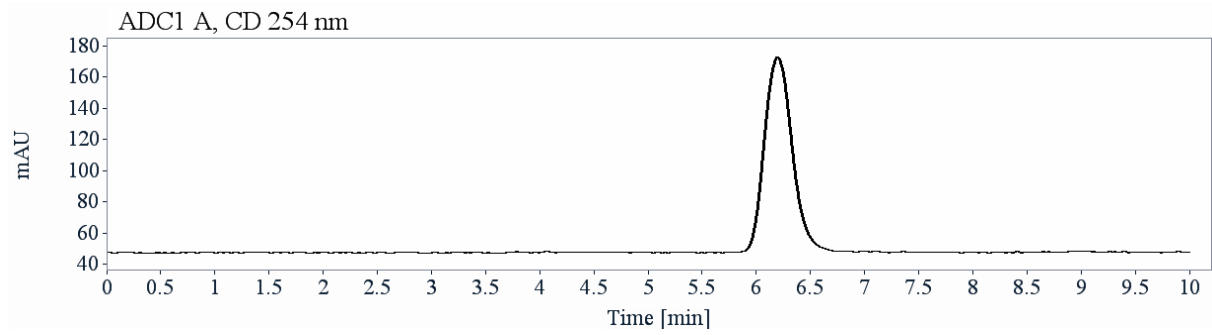


RT [min]	Area	Area %
3.30	1511	100.00
Sum	1511	100.00

- Second fraction



Partie expérimentale



RT [min]	Area	Area %
3.31	16	0.39
5.88	4038	99.61
Sum	4054	100.00

Synthèse d'hélicènes énanti enrichis et application en catalyse asymétrique

RESUME :

De nouveaux phosphinites énantiopurs à la structure hélicoïdale ont été synthétisés et utilisés en catalyse asymétrique.

Les plateformes 2,15-dihydroxyhélicènes ciblées pour l'étude ont été synthétisées selon deux voies de synthèse, par photocyclisation oxydante et par cycloaddition [2+2+2] catalysée au cobalt et au rhodium. Les énantiomères ont été séparés par HPLC chirale préparative ou synthèse des diastéréoisomères puis séparation sur gel de silice. Les Hélixols énantiomères ont ainsi été obtenus avec des excès énantiomériques supérieurs à 99.5 %.

Si les structures hélicoïdales cycliques désirées n'ont pu être obtenues en raison de la distance excessive entre les deux fonctions phénol, la double phosphorylation conduit à de nouveaux ligands bisphosphinites à chiralité hélicoïdale. Ces derniers ont été utilisés dans des réactions de cycloisomérisation énantiosélective d'énynes-1,6 catalysées à l'or ; et d'alkylation allylique asymétrique catalysée au palladium.

MOTS CLES : Hélicènes – Chiralité – Photocyclisation – Cycloaddition [2+2+2] – Phosphinites – Ligand – Or – Palladium – Catalyse asymétrique homogène

Synthesis of enantioenriched helicenes and application in asymmetric catalysis

Abstract:

New [6]helicene-based bisphosphinites were synthesized and used in asymmetric catalysis.

Desired 2,15-dimethoxy[6]helicenes were synthesized by two pathways: photochemical oxidative cyclization and Co^I or Rh^I-catalyzed [2+2+2] cycloaddition. Both enantiomers of [6]Helixols were obtained by preparative chiral HPLC and/or using a chiral agent (up to 99.5 % ee).

Even if desired helical cyclic scaffolds cannot be obtained due to the large distance between the two oxygen atoms. The synthesis of new [6]helicenes-based bisphosphinites were developed. Those last were used in gold-catalyzed enantioselective cycloisomerization of 1,6-enynes and Pd-catalyzed asymmetric allylic alkylation.

KEYWORDS: Helicenes – Chirality– Photocyclization – [2+2+2] Cycloaddition – Phosphinites – Ligand – Gold – Palladium – Homogenous asymmetric catalysis