HAL
open science

Synthèse de nouvelles structures hélicoïdales incorporant des fonctions phosphorées. Applications en catalyse à l'or(I).

Paul Aillard

To cite this version:

Paul Aillard. Synthèse de nouvelles structures hélicoïdales incorporant des fonctions phosphorées. Applications en catalyse à l'or(I).. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2015. Français. NNT : 2015SACLS070 . tel-02426216

HAL Id: tel-02426216

https://theses.hal.science/tel-02426216v1

Submitted on 2 Jan 2020

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.

NNT : 2015SACLS070

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
INSTITUT DE CHIMIE DES SUBSTANCES NATURELLES

ECOLE DOCTORALE N° 571
Sciences Chimiques : Molécules, Matériaux, Instrumentation et Biosystèmes
Spécialité de doctorat Chimie

Par

Mr Paul Aillard

Synthèse de nouvelles structures hélicoïdales incorporant des fonctions phosphorées. Applications en catalyse à l'or(I).

Thèse présentée et soutenue à Gif sur Yvette, le 5 novembre 2015.

Composition du Jury :

Mr, Gandon, Vincent	Professeur Université Paris-Sud	Président du Jury
Mme, Michelet, Véronique	Directeur de Recherche Chimie ParisTech	Rapporteur
Mr, Blanc, Aurélien	Chargé de Recherche Université de Strasbourg	Rapporteur
Mr, Lacour, Jérôme	Professeur Université de Genève	Examinateur
Mme, Marinetti, Angela	Directeur de Recherche ICSN	Directeur de thèse
Mr, Voituriez, Arnaud	Chargé de Recherche ICSN	Co-directeur de thèse

« On pourrait dire que chacun de nous construit et vit un récit et que c'est lui qui fait ce que nous sommes »

Oliver Sacks

Remerciements

Cette thèse a été réalisée à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles – ICSN sous la direction du Docteur Angela Marinetti, Directrice de recherche CNRS et co-encadrée par le Docteur Arnaud Voituriez, Chargé de recherche CNRS.

Je remercie sincérement le Docteur Véronique Michelet, Directrice de Recherche à Chimie ParisTech ainsi que le Docteur Aurélien Blanc, Chargé de Recherche à l'Université de Strasbourg d'avoir accepté d'examiner cette thèse en qualité de rapporteurs. Je remercie également Le Professeur Jérôme Lacour, Professeur à l'université de Genève, et le Professeur Vincent Gandon, Professeur de l'Université Paris-Sud d'avoir consacré du temps à l'examen de cette thèse.

Je n'aurai pas de mots à la hauteur des remerciements que je porte à Angela qui m'a encadré durant ces trois années magnifiques. Ce fût un plaisir immense de travailler dans votre équipe où l'atmosphère de travail y est merveilleuse. Je vous remercie pour tout ce que vous avez pu m'apporter tant sur le plan scientifique que sur le plan personnel. Merci infiniment Angela et j'espère que notre collaboration ne fait que commencer…

J'adresse mes plus sincères remerciements à Arnaud pour son encadrement et toute l'énergie qu'il a mis dans le projet. Tu as toujours été derrière moi, même quand les résultats étaient moins bons, toujours à proposer énormément de choses et je te l'accorde, tu as bien des fois trouvé la solution. Je te remercie également pour toutes tes autres qualités qui font de toi un mec excellent au quotidien avec qui j'ai eu le plaisir de discuter, de rigoler et aussi d'aller boire quelques tisanes au requin chagrin…au plaisir de te revoir bientôt.

Je remercie également Xavier avec qui j'ai tissé des liens pendant ces trois années au cours de partie de squash endiablées où les murs tremblaient. Je te remercie pour tout Xav et te dis à très bientôt et pourquoi pas a Kazan autour de quelques verres….

Je remercie aussi Jean François de m'avoir cédé une partie de son labo et d'avoir été présent au quotidien.

J'en viens désormais à mon meilleur pote Maxime qui est aussi mon collègue mon colloc et ma bête noire à fifa. Déjà 6 ans qu'on se connait Max et ce n'est pas fini. J'ai la chance de t'avoir comme pote vu que tu es un mec exceptionnel à tous points de vue. Notre collab s'arrête ici mais c'est loin de représenter la fin de notre amitié…Rdv à Munich mon Max.

Bien qu'il aurait souhaité que je le remercie pour sa gentillesse, je vais avant tout remercier mon collègue, et surtout bon pote, Valérian pour ces trois années passées avec lui. On n'a pas mis beaucoup de temps à se connaitre au travers de tes bonnes blagues (tire sur mon doigt et appelle au 310X) et ta mentalité que je respecte énormément. Ton humour et ta présence risquent de beaucoup me manquer mon Val…n'hésite pas à venir à Vienne je t'offrirai une culotte de peau.

Malgré le peu de temps que j'ai eu à le connaître, je remercie Cyril Jean-Pierre avec qui j'ai eu la chance de travailler au cours de son stage. Sa bonne humeur et son envie d'apprendre sont un exemple de motivation. Je te souhaite le meilleur pour la suite JP et à bientôt.

Je remercie aussi Kévin qui a eu le courage de partager le labo avec moi durant 2 ans. C'était vraiment un plaisir de te connaitre et c'est vrai qu'on s'est bien marré. J'espère ne pas t'avoir trop traumatisé musicalement.

Un grand merci également à mon souffre douleur préféré qui est aussi le souffre douleur de beaucoup de monde, il n'empêche que je t'apprécie énormément Fred. Tu es quelqu'un de bien, toujours là pour les autres et j'ai apprécié énormément te cotoyer mon fifi (founette, mounette,…).

Je souhaite désormais remercier Valentin que j'ai eu la chance de cotoyer cette dernière année. Tu es un mec bien motivé, super sympa et j'espère que la chimie va te sourire car tu le mérites. A bientôt Val.

Now, I would like to thank my best chinese friend Zhi-Yong, it was a great pleasure to meet you. I wish you all the best for the next few months. I would like also to thank Nidale for all.

J'en viens maintenant à Clément, Kévin et Anis qui ont représenté une période fantastique au labo et ou j'ai énormément appris. D'une part vous avez plus que participé à la bonne ambiance de l'équipe mais aussi vos conseils et encouragements ont été très enrichissants…merci les gars

Je n'oublie pas non plus mon ancien collègue Keihann qui a mis plus que largement le projet dans les bons rails. C'est aussi grâce à toi que cette thèse s'est super bien déroulée. Je te souhaite plein de bonheurs avec ta fille et ta femme.

Merci aussi à mes ptites meufs Margaux et Lucette que j'ai pris énormément de plaisir à rencontrer et à cotoyer…vos sourires et votre bonne humeur vont beaucoup me manquer. Pas sûre que je puisse monter à Cabinet à Vienne

Un grand merci à Sophie, Aude et Tatiana avec qui j'ai tissé des liens…vous êtes des filles formidables. Bon courage à vous pour la suite.

Je tiens à remercier également les menbres du CEI et les autres étudiants de l'institut qui ont mis une bonne ambiance au cours de ces trois années.

Je remercie également les autres personnes de l'institut tel que Pascal, Claire Marie, Gwenaelle, Marta, Odile, Frank, Nathalie avec qui j'ai pris plaisir à discuter et à rigoler.

Je tiens à remercier également Laurent Petit qui en matière de Chimie s'apparente un peu à mon mentor. Ça fait toujours plaisir d'avoir de tes nouvelles. Je te souhaite plein de bonheur avec ta fille.

Merci également à Diane, Karine, Camille, Claire, Julie pour leur soutien…

Merci aussi à Luis qui a partagé une partie de notre bureau. Désolé pour le bruit qui venait essentiellement de Valérian.

Merci aussi à mes différents collocs Guillaume, Marion, Candice.

Un immense merci à mes potes de longues dates Maxime, Stéphanie, Julie, Pierre Maxime, Charline, Marie, Fab, Djay, Jamp, Caro, Dine, Vito, Julie, Damien.

Je remercie plus que tout mes potes qui sont comme des frères et sœurs Rudy, Antoine, Barth, Guillaume, Dima, Cristina, Angie, Marie-Noëlle, Elise, Marion, Chloé, Laure, Justin…Vous allez me manquer les BS. Au plaisir de vous trouver un requin chagrin à Vienne.

Mes parents (Pat&Pat), mes frangins (Simon et Antoine) et ma frangine (Léna) et ma famille qui m'ont supporté ces trois dernières années bien que tout le plaisir ait été pour eux….ahahah. Je vous aime…

Mes dernières pensées vont vers quelqu'un qui m'est très cher ces derniers temps. Tout commence pour nous Samantha et ce n'est que le début. Une chose est sûre ce n'est ni le temps ni les kilomètres qui auront raison de nous deux…(Tu vois Val j'ai quelqu'un à remercier).

Table des matières

CHAPITRE I. Introduction bibliographique : Les hélicènes 11

I.A Hélicènes : Généralités 13

I.B Synthèse d'hélicènes 15

I.B.1 Synthèse par photocyclisation oxydante 15

I.B.2 Synthèse par réaction de Diels-Alder 17

I.B.3 Synthèse par réaction de Friedel-Crafts 19

I.B.4 Synthèse par réaction radicalaire 20

I.B.5 Synthèse par couplages palladocatalysés 20

I.B.6 Synthèse par hydroarylation d'alcynes métallocatalysée 21

I.B.7 Synthèse par métathèse d'oléfines 22

I.B.8 Synthèse par cyclotrimérisation d'alcynes métallo-catalysée 23

I.C Les hélicènes en catalyse asymétrique 27

I.C.1 Introduction 27

I.C.2 Hélicènes non fonctionnalisés en tant qu'inducteur chiral 28

I.C.3 Catalyse énantiosélective par des alcools hélicoïdaux 28

I.C.4 Catalyse énantiosélective par des hélices azotées 29

I.C.5 Catalyse énantiosélective par les hélicènes phosphorés 32

I.C.6 Conclusion 35

CHAPITRE II. Synthèse de phosphahélicènes 37

II.A Introduction 39

II.A.1 Les hélicènes phosphorés 39

II.A.2 Objectifs et approches synthétiques 44

II.B Synthèse de phosphahélicènes et de phosphathiahélicènes par photocyclisation 47

II.B.1 Synthèse de phosphindoles fonctionnalisés 47

II.B.2 Synthèse de phosphahélicènes par photocyclisation 57

II.B.3 Synthèse de phosphathiahélicènes par photocyclisation 62

II.B.4 Modifications structurales de phosphathiahélicènes préformés 65

II.B.5 Conclusion 69

II.C Synthèse d'hélicènes par cyclotrimérisation d'alcynes 70

II.C.1 Introduction 70

II.C.2 Synthèse de phospha-oxa-hélicènes racémiques 71

II.C.3 Synthèse de phospha-oxa-hélicènes énantiopurs 78

II.C.4 Synthèse de phosphadibenzohélicènes énantiopurs 81

II.C.5 Synthèse de phosphadibenzohélicènes par post-fonctionnalisation 86
II.C.6 Conclusion 93
II.D Conclusion du chapitre 94
CHAPITRE III. Utilisation des phosphahélicènes en catalyse énantiosélective à l'or (I) 95
III.A Introduction bibliographique 97
III.A.1 Les complexes d'or (I) et la catalyse énantiosélective 97
III.A.2 Les réactions de cycloisomérisations d'énynes catalysées par l'Au(I) 101
III.B Synthèse de complexes phosphahélicènes-Au(I) 107
III.C Evaluation des complexes d'or (I) dans des réactions de cycloisomérisation d'énynes 112
III.C.1 Les phosphahélicènes dans les réactions de cycloisomérisation d'énynes 1,6 azotés 112
III.C.2 Les phosphahélicènes dans les cycloisomérisations de diénynes azotés 120
III.C.3 Les phosphahélicènes dans les cycloisomérisations d'énynes 1,6 à chaîne carbonée 124
III.C.4 Synthèse énantiosélective du noyau tétracyclique de la Nakadomarin A 129
III.D Evaluation des complexes d'or (I) dans les réactions de cycloaddition d'allènenes 131
III.D.1 Les cycloadditions [2+2] catalysées par l'Au(I) 132
III.D.2 Evaluation des complexes phosphadibenzohélicènes dans les réactions tandem cyclisation/addition de nucléophiles des allènenes 138
III.D.3 Evaluation des complexes phosphadibenzohélicènes dans les cycloadditions [4+2] . 140
III.E Conclusion 144
CHAPITRE IV. Autres perspectives d'utilisation des phosphahélicènes en catalyse 147
IV.A Chimie de coordination des phosphahélicènes 149
IV.A.1 Un complexe de palladium 149
IV.A.2 Un complexe d'iridium 151
IV.A.3 Un complexe de fer 151
IV.B Organocatalyse par les phosphahélicènes 154
IV.B.1 Introduction 154
IV.B.2 Les phosphahélicènes dans la réaction de cyclisation [3+2] 155
IV.C Synthèse d'acides phosphiniques à structure hélicoïdale 159
IV.C.1 Objectif du projet 159
IV.C.2 Synthèse d'acides phosphiniques hélicoïdaux et tests catalytiques préliminaires 160
CONCLUSION GENERALE 165
EXPERIMENTAL PART 173
General remarks 176
Synthesis of phosphahelicenes using photocyclization pathway 177

Synthesis of phosphathiahelicenes using photocyclization pathway 195
Functionalization of phosphathiahelicenes..... 201
Synthesis of heterophosphahelicenes using alkynes cyclotrimerization pathway 206
Synthesis of phosphadibenzohelicenes using alkynes cyclotrimerization route 220
Functionalization of phosphadibenzohelicenes 226
Synthesis of phosphahelicene-gold complexes..... 236
Gold promoted cyclization procedure 255
Synthesis of phosphahelicene-palladium complexe 266
Synthesis of phosphahelicenes containing phosphinic acid function 267
Representative NMR Spectra 272

CHAPITRE I. Introduction bibliographique : Les hélicènes

I.A Hélicènes : Généralités

Les hélicènes sont des structures polyaromatiques dans lesquelles les cycles aromatiques sont orthocondensés pour générer un squelette hélicoïdal. A partir de 5 à 6 cycles orthocondensés, la superposition des noyaux terminaux implique une torsion des liaisons formant ainsi une structure tridimensionnelle. Cette géométrie définit alors une chiralité hélicoïdale.[1]

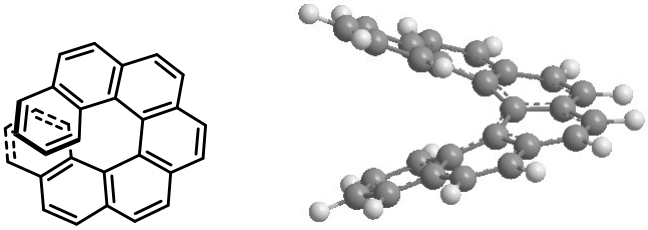


Figure 1

Les premiers hélicènes ont été synthétisés par Meisenheimer et Witte en 1903.[2] Cependant, il a fallu attendre les années 1950 et les travaux de Newman pour que se démocratisent ces systèmes. Dans la synthèse proposée par ce dernier, l'accès à des hexahélicènes se fait à partir de l'acide carboxylique **1** par une réaction de Friedel-Crafts (schéma 1).[3]

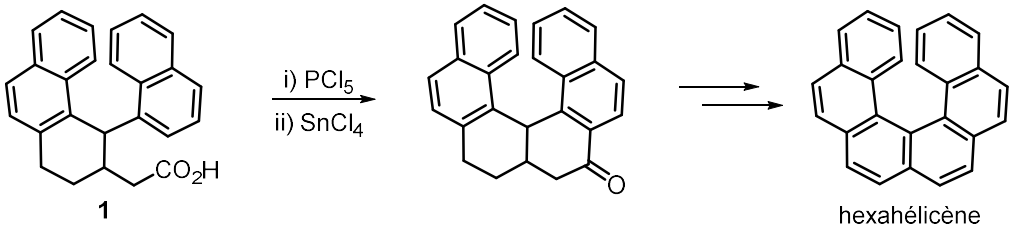


Schéma 1

Dans les 30 années qui ont suivi, beaucoup de groupes se sont penchés sur la synthèse des hélicènes. On peut notamment citer les groupes de Wynberg,[4] Martin,[5] Scholz[6] et Katz[7] qui ont développé des réactions de photocyclisation et de Diels-Alder permettant l'accès à ces structures hélicoïdales. Depuis, un grand nombre de méthodes de synthèse d'hélicènes sont reportées dans la littérature et font appel à des réactions radicalaires ou des transformations métallocatalysées.

---

[1] Pour des revues récentes sur les hélicènes : (a) Shen, Y.; Chen, C.-F. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463. (b) Gingras, M. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 968. (c) Gingras, M.; Felix, G.; Peresutti, R. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1007. (d) Gingras, M. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1051.

[2] Meisenheimer, J.; Witte, K. *Chem. Ber.* **1903**, *36*, 4153.

[3] (a) Newman, M. S.; Lutz, W. B.; Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3420. (b) Newman, M. S.; Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4765. (c) Newman, M. S.; Wise, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 450.

[4] Wynberg, H. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 65.

[5] (a) Flammang-Barbieux, M.; Nasielski, J.; Martin, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 743. (b) Martin, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1974**, *13*, 649.

[6] Scholz, M.; Mühlstädt, M.; Dietz, F. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 665.

[7] Liu, L.; Katz, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3983.

Le terme « hélicène » est apparu en 1955 grâce à Newman et Lednicer qui ont proposé le nom d'hexahélicène ou [6]-hélicène pour simplifier le terme IUPAC correspondant : phénanthro[3,4-c]phénanthrène.3

Concernant la nomenclature, dans le terme « [6]-hélicène », le nombre entre crochets définit le nombre de cycles aromatiques orthocondensés. Il est possible de parler d'hétérohélicènes lorsque les noyaux aromatiques orthocondensés sont des thiophènes, des pyridines ou encore des furanes. En revanche, si certains cycles de l'enchainement polycyclique ne sont pas aromatiques, on parle alors d'hélices ou de pseudo-hélicènes. Il est cependant d'usage dans la littérature de ne pas faire de différences entre les hélices et les hélicènes. En effet, on appelle communément hélicènes toutes les molécules polycycliques orthocondensées définissant un squelette hélicoïdal.

Malgré l'absence de centres stéréogènes, les hélicènes sont chiraux. L'enchainement polyaromatique génère une structure non superposable à son image dans un miroir, ce qui définit alors une chiralité hélicoïdale (figure 2). Selon les règles de Cahn, Ingold et Prélog, on note la chiralité hélicoïdale (*P*) ou (*M*) selon le sens d'enroulement. Les hélicènes de chiralité (*P*) ont un enroulement droit et sont dextrogyres (+), tandis que les hélicènes (*M*) ont un enroulement gauche et sont lévogyres (-). La barrière de racémisation des hélicènes dépend du nombre de cycles orthocondensés et des substituants éventuels du squelette hélicoïdal.[8]

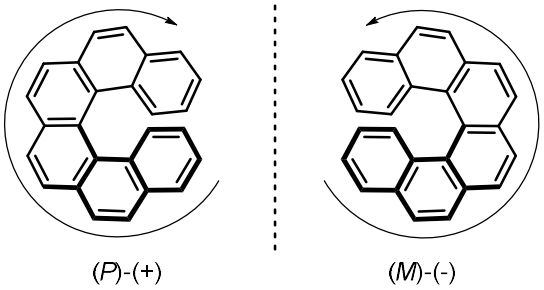


Figure 2

Les hélicènes ont été utilisés dans différents domaines tels que la chimie supramoléculaire, les cristaux liquides, les matériaux pour l'optique non linéaire, les polymères, la catalyse ou encore la reconnaissance chirale.

Les travaux réalisés au cours de ma thèse portent sur la synthèse et l'utilisation des hélicènes en catalyse asymétrique. C'est pourquoi, dans le cadre de cette partie bibliographique, nous présenterons les différentes voies d'accès aux structures hélicoïdales, avant de développer leurs utilisations en catalyse asymétrique. D'autres applications sont détaillées dans des revues récentes sur les hélicènes.1

[8] Wynberg, H.; Groen, M. B. *J. Chem. Soc D: Chem. Commun.* **1969**, 964.

I.B Synthèse d'hélicènes

Dans cette revue bibliographique sur la synthèse d'hélicènes, nous avons sélectionné les méthodologies de synthèse les plus pertinentes de par leur efficacité ou encore leur originalité.

I.B.1 Synthèse par photocyclisation oxydante

Ce paragraphe a pour objectif de présenter les avancées majeures réalisées dans la synthèse d'hélicènes par voie photochimique.

En 1967, le groupe de Martin a développé la première réaction de photocyclisation menant à la formation de l'heptahélicène.5 Dans cette méthodologie, l'oléfine substituée par deux groupements aromatiques **2** réagit sous irradiation lumineuse dans une électrocyclisation pour former une liaison carbone/carbone entre les deux carbones en position β. Le cycle formé est ensuite oxydé dans le milieu réactionnel afin de régénérer l'aromaticité du système et conduire au [7]-hélicène. Les oxydants les plus couramment utilisés sont le diiode ou le dioxygène présent initialement dans le milieu réactionnel.

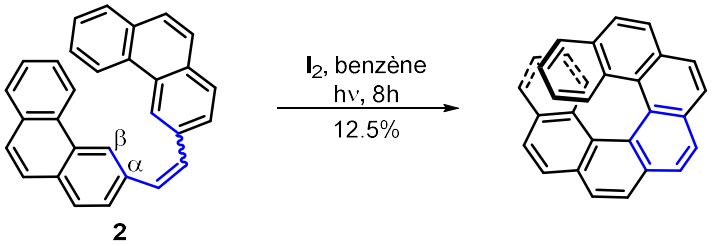


Schéma 2

Le rendement obtenu lors de cette première expérience de photocyclisation est relativement faible, d'environ 12%. Le groupe de Katz a par la suite augmenté le rendement de cette réaction jusqu'à 75% en substituant un hydrogène par un brome et en réalisant une double photocyclisation en une seule étape (schéma 3).[9]

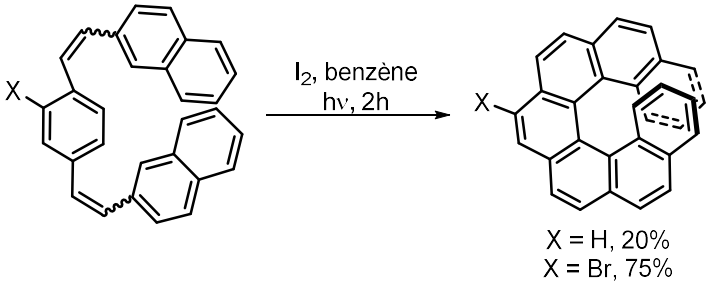


Schéma 3

[9] Sudhakar, A.; Katz, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2231.

Dans ces réactions de photocyclisation, l'utilisation d'additifs permet parfois d'augmenter les rendements. Katz *et al.* ont montré par exemple qu'une quantité sur-stœchiométrique d'oxyde de propylène permettait de piéger les sous-produits de réactions susceptibles d'interagir avec le substrat.[10]

L'un des avantages majeurs de la synthèse d'hélicènes par voie photochimique réside dans l'accès aux précurseurs de cyclisation. En effet, il est relativement aisé d'obtenir des oléfines substituées par des aryles en utilisant des réactions de Wittig. Cela justifie en partie pourquoi cette méthodologie est encore couramment employée, notamment dans la synthèse de [16]-hélicènes.[11]

Après les travaux pionniers de Martin et Katz, de nombreuses équipes se sont intéressées à la réaction de photocyclisation oxydante pour l'obtention d'hélicènes et d'hétérohélicènes. On peut notamment citer les travaux de Reetz[12], Ben Hassine[13] et Wynberg[14] (figure 3).

Figure 3

Quelques exemples d'électrocyclisations diastéréosélectives ont été reportés dans la littérature, menant à des hélicènes énantioenrichis. Dans ce cas, la présence d'un centre stéréogène sur le substrat permet de contrôler la sélectivité de la réaction de cyclisation.

Katz *et al.* ont montré que l'introduction d'un substituant volumineux, (OR = OTBDMS) sur le carbone stéréogène de **6**, permet de réaliser une photocyclisation avec un excès diastéréoisomérique de 89%.[15] Cette sélectivité est due au fait que l'électrocyclisation procède de manière à placer le groupement encombrant à l'extérieur du système polyaromatique. Après élimination des centres stéréogènes de **7**, des hélices énantioenrichies sont obtenues.

[10] Liu, L.; Yang, B.; Katz, T. J.; Poindexter, M. K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3769.
[11] Mori, K.; Murase, T.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6847.
[12] Reetz, M. T.; Sostmann, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2515.
[13] Aloui, F.; Abed, R. E.; Hassine, B. B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1455.
[14] Wynberg, H.; Groen, M. B.; Schadenberg, H. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2797.
[15] Sudhakar, A.; Katz, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 179.

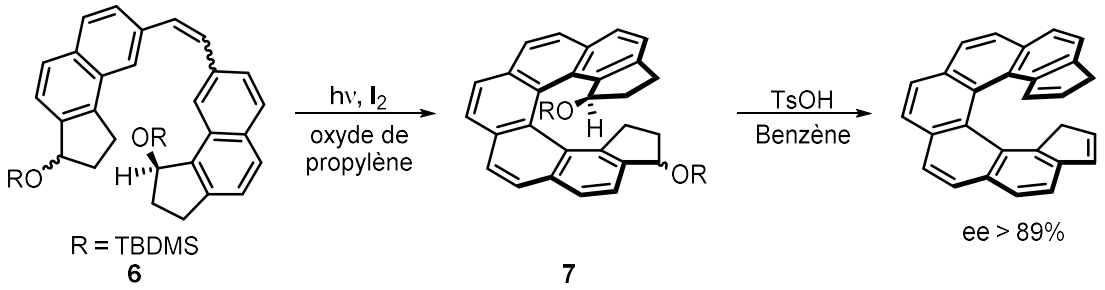


Schéma 4

Le groupe d'Osuga a réalisé une photocyclisation diastéréosélective en introduisant des groupements menthyle aux extrémités du distyrylbenzène **8**. Dans ce cas, ils ont obtenu des [5]-hélicènes avec un excès diastéréoisomérique de 40%.[16]

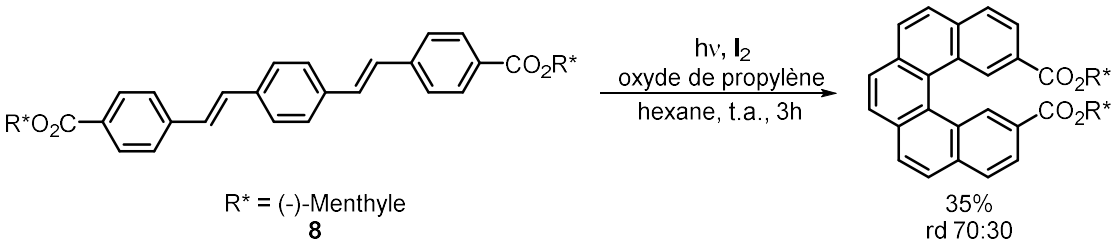


Schéma 5

Un unique exemple de photocyclisation énantiosélective menant à la synthèse d'hélices a été reporté dans la littérature. Il s'agit des travaux de Kagan qui a utilisé la lumière polarisée pour induire une légère énantiosélectivité.[17]

Bien que la synthèse d'hélicènes par voie photochimique soit toujours la méthode privilégiée, quelques limitations subsistent. En effet, les hautes dilutions nécessaires à la réalisation de telles réactions limitent toute montée en échelle. Cependant, Rueping et *al.* ont récemment montré qu'il était possible de résoudre ce problème en utilisant la chimie de flux.[18]

I.B.2 Synthèse par réaction de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder appliquée à la synthèse d'hélices est l'une des plus anciennes stratégies. Cette méthodologie est apparue en 1940[19] mais ce sont les travaux de Katz qui ont permis de généraliser cette voie d'accès aux composés hélicoïdaux. En utilisant le *para*-benzoquinone comme

[16] Osuga, H.; Suzuki, H.; Tanaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 891.

[17] (a) Kagan, H.; Moradpour, A.; Nicoud, J. F.; Balavoine, G.; Tsoucaris, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2353. (b) Kagan, H.; Moradpour, A.; Nicoud, J. F.; Balavoine, G.; Martin, R. H.; Cosyn, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2479.

[18] Lefebvre, Q.; Jentsch, M.; Rueping, M. *Beilstein, J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1883.

[19] Newman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1683.

diénophile et un *para*-divinylbenzène ou un divinylnaphtalène, le groupe de Katz réalise la synthèse de [5] et [6]-hélicènes avec des rendements allant jusqu'à 54% (schéma 6).[20]

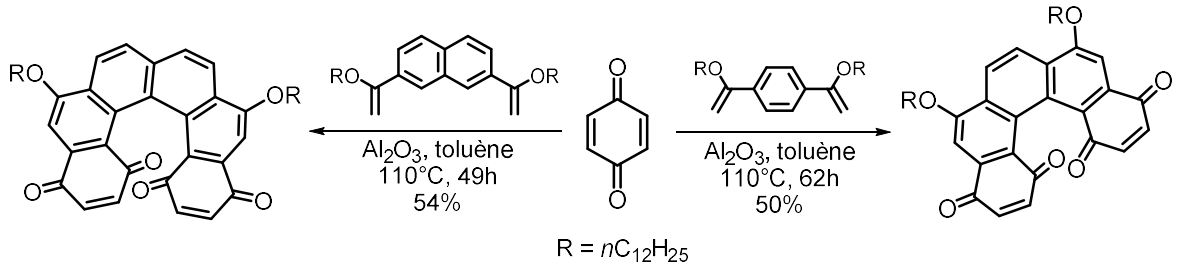


Schéma 6

Cette méthodologie permet de synthétiser des hélicènes à l'échelle du gramme. La présence des quatre fonctions carbonyles dans le composé final permet d'envisager des fonctionnalisations ultérieures. Il est notamment possible d'introduire une copule chirale qui, grâce à la formation de diastéréoisomères facilement séparables par chromatographie, permet l'obtention d'hélices énantiopures.[21]

Carreno *et al.* ont publié une version diastéréosélective de la réaction développée par Katz (schéma 6).[22] Cette réaction met en jeu une *para*-benzoquinone substituée par un auxiliaire tolylsulfonyle chiral. La présence de ce substituant permet de discriminer l'une des deux faces d'approche du diénophile, et les hélices sont obtenues avec un excès énantiomérique de plus de 98% après élimination de la copule chirale (schéma 7).

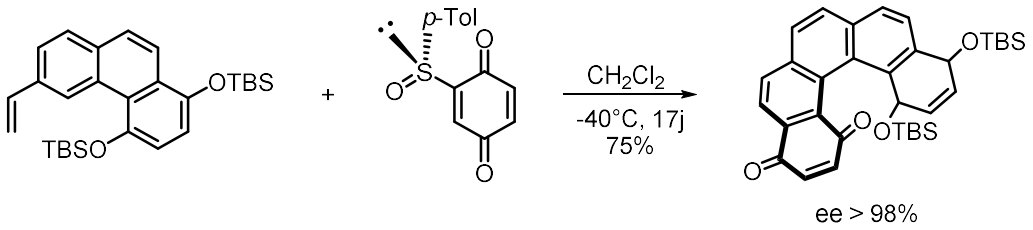


Schéma 7

Par une stratégie différente, Mandal et Sooksimuang ont décrit la synthèse de [5]-hélicènes par une réaction de Diels-Alder entre un aryne généré *in situ* et un tétrahydrodinaphtyle **9** (schéma 8).[23]

[20] (a) Willmore, N. D.; Liu, L.; Katz, T. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1093. (b) Katz, T. J.; Liu, L.; Willmore, N. D.; Fox, J. M.; Rheingold, A. L.; Shi, S.; Nuckolls, C.; Rickman, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10054.

[21] (a) Nuckolls, C.; Katz, T. J.; Katz, G.; Collings, P. J.; Castellanos, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 79. (b) Paruch, K.; Katz, T. J.; Incarvito, C.; Lam, K.-C.; Rhatigan, B.; Rheingold, A. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7602.

[22] Carreño, M. C.; García-Cerrada, S.; Urbano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7929. (b) Carreño, M. C.; Hernández-Sánchez, R.; Mahugo, J.; Urbano, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1387.

[23] Sooksimuang, T.; Mandal, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 652.

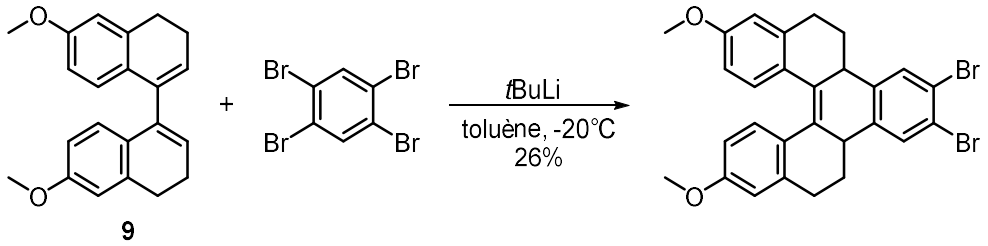


Schéma 8

I.B.3 Synthèse par réaction de Friedel-Crafts

On trouve dans la littérature quelques exemples de synthèse d'hélicènes par réaction de Friedel-Crafts. Le groupe d'Ichikawa a proposé en 2008 la synthèse de [6]-hélicènes en deux étapes à partir du composé triène **10**.[24] La première étape de cette réaction consiste en une double cyclisation par réaction de Frieldel-Crafts donnant accès à l'hélice au squelette partiellement saturé **11**. Cette dernière est engagée dans une réaction de déshydrogénation, induite par le triphénylcarbénium, pour former l'hélicène **12** avec un rendement global de 53% (schéma 9).

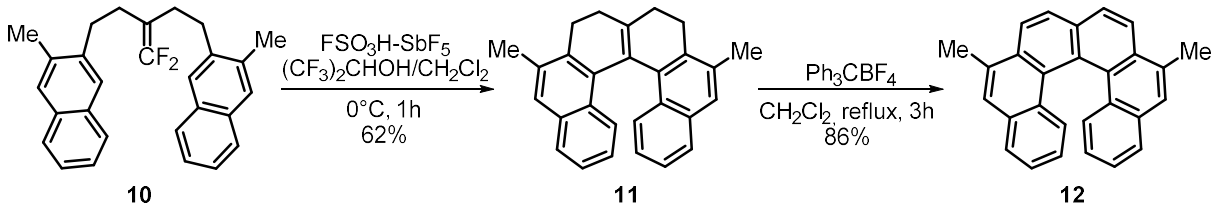


Schéma 9

Dans cette séquence, les groupements méthyles en position *ortho* du vinyle ont deux rôles. Tout d'abord ils augmentent la nucléophilie de l'aryle favorisant alors la réaction de Friedel-Crafts. Ensuite ils orientent la réaction domino vers la formation d'un unique régioisomère.

L'équipe de Gaucher et Prim a développé une méthode de double cyclisation de Friedel-Crafts à partir des dinitriles **13** donnant accès à des hélicènes substitués par des fonctions amines.[25] Cette réaction procède en présence de l'acide polyphosphorique a 100°C. Après ajout de chlorure d'acyle on obtient l'hélicène **14** avec un rendement de 40%.

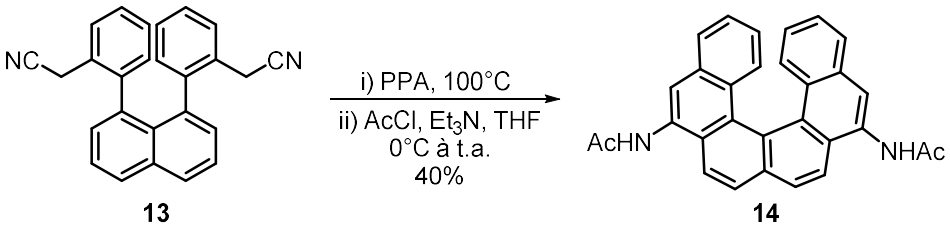


Schéma 10

[24] Ichikawa, J.; Yokota, M.; Kudo, T.; Umezaki, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4870.

[25] Pieters, G.; Gaucher, A.; Prim, D.; Marrot, J. *Chem. Commun.* **2009**, 4827.

I.B.4 Synthèse par réaction radicalaire

La synthèse d'hélicènes par voie radicalaire a fait l'objet de très peu d'études. Le groupe d'Harrowven a proposé en 2002 l'accès à des hélicènes possédant 5 à 7 cycles par une cyclisation homolytique intramoléculaire itérative.[26] Le précurseur de cette cyclisation radicalaire est facilement accessible par une double réaction de Wittig entre le 2,3-diméthoxytéréphthalaldéhyde et un (iodonaphtalèn-2-yl)méthylphosphonium. La rupture homolytique de la liaison C-I du composé **15** entraine une polycyclisation pour former un [7]-hélicène avec un rendement de 75%.[27]

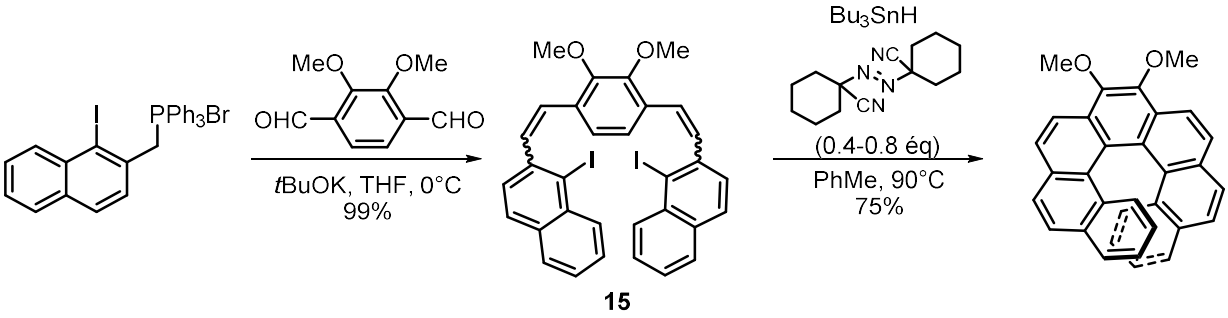


Schéma 11

I.B.5 Synthèse par couplages palladocatalysés

Il est possible de synthétiser des hélicènes en utilisant des réactions de couplage palladocatalysées à partir d'un binaphtyle. Le groupe de Scott a proposé l'accès à des [5]-hélicènes par un double couplage de Stille avec un *o*-diiodobenzène.[28] Dans ce couplage, le catalyseur est un palladium complexé par une phosphine riche en électrons (P(tBu$_3$)) qui permet de favoriser l'étape d'addition oxydante et mène au composé hélicoïdal **16** avec un rendement de 82%. Le groupe de Shimizu a, quant à lui, proposé une stratégie analogue mais cette fois-ci par un double couplage de Suzuki entre le dérivé dibromé **17** et un bis(pinacolatoboryl)stilbène.[29]

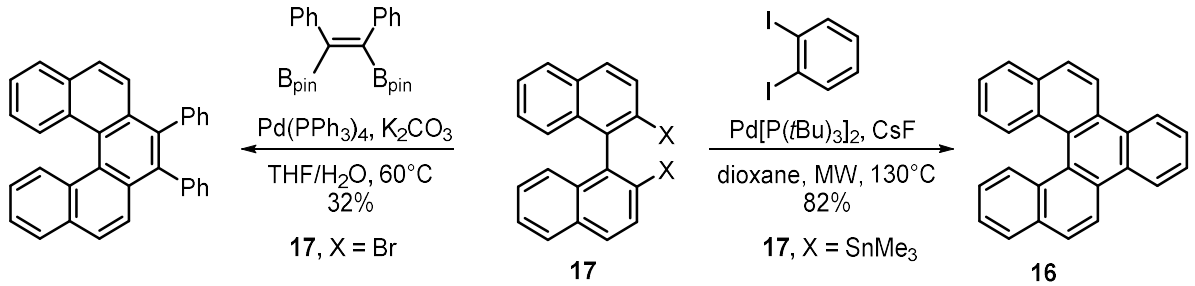


Schéma 12

[26] (a) Harrowven, D. C.; Nunn, M. I. T.; Fenwick, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3189. (b) Harrowven, D. C.; Nunn, M. I. T.; Fenwick, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7345.

[27] Harrowven, D. C.; Guy, I. L.; Nanson, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2242.

[28] Xue, X.; Scott, L. T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3937.

[29] Shimizu, M.; Nagao, I.; Tomioka, Y.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8096.

En 2007, Kamikawa *et al.* ont reporté la synthèse d'hélicènes par double arylation CH pallado-catalysée.[30] Partant du stilbène dibromé **18**, ils sont parvenus à obtenir un [5]-hélicène avec un rendement de 75% en utilisant l'acétate de palladium, la tricyclohexylphosphine et un sel d'argent comme additif.

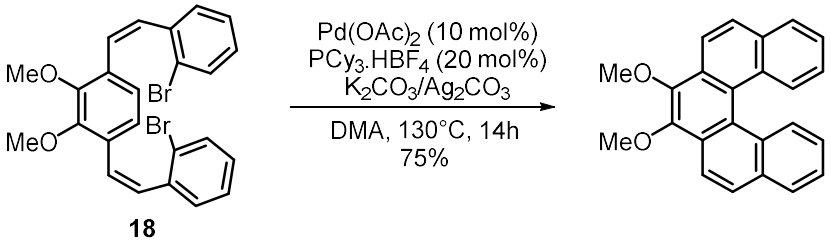


Schéma 13

Ces méthodologies, faisant intervenir des couplages palladocatalysés, ont aussi été utilisées pour la synthèse d'hétérohélicènes par les groupes de Nozaki[31], Takenaka[32] et Dehaen.[33]

Figure 4

I.B.6 Synthèse par hydroarylation d'alcynes métallocatalysée

En 2009, Storch *et al.* ont reporté la réaction d'hydroarylation d'alcynes appliquée à la synthèse d'hélicènes.[34] Dans cette réaction de double cycloisomérisation, un complexe de platine réalise l'activation électrophile de la fonction alcyne du composé **19**, permettant l'addition de l'aryle. Cette méthodologie permet l'accès à des [6]-hélicènes ou des aza-[6]-hélicènes[35] avec des rendements allant jusqu'à 80%.

[30] Kamikawa, K.; Takemoto, I.; Takemoto, S.; Matsuzaka, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7406.
[31] Nakano, K.; Hidehira, Y.; Takahashi, K.; Hiyama, T.; Nozaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7136.
[32] Takenaka, N.; Sarangthem, R. S.; Captain, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9708.
[33] (a) Kelgtermans, H.; Dobrzańska, L.; Van Meervelt, L.; Dehaen, W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5200. (b) Kelgtermans, H.; Dobrzańska, L.; Meervelt, L. V.; Dehaen, W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1500.
[34] Storch, J.; Sýkora, J.; Čermák, J.; Karban, J.; Císařová, I.; Růžička, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3090.
[35] Weimar, M.; Correa da Costa, R.; Lee, F.-H.; Fuchter, M. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1706.

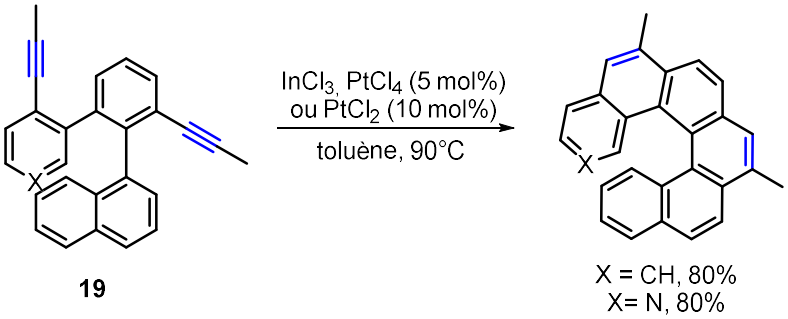


Schéma 14

En utilisant la même méthodologie, le groupe de Nozaki a développé une méthode d'accès à des sila-[7]-hélicènes.[36]

Le groupe d'Ohno a développé en 2012 une méthodologie de polycyclisation catalysée par des complexes d'or (I) donnant accès à des hélices comportant un motif indole.[37] Le substrat de cette réaction, le triyne **20**, est synthétisé par des couplages de Sonogashira séquentiels. Il réagit ensuite en présence d'un complexe d'or (I) par hydroamination de l'alcyne suivie de cyclisations en cascade sur les deux autres fonctions alcynes. Par cette méthode, on a accès à des hétérohélicènes différemment substitués sur le squelette polyaromatique.

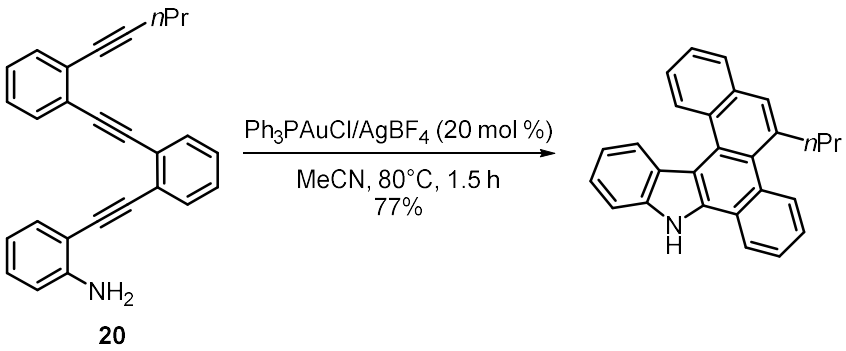


Schéma 15

I.B.7 Synthèse par métathèse d'oléfines

La synthèse d'hélicènes par métathèse d'oléfines catalysée par le ruthénium a été proposée par le groupe de Collins en 2006.[38] Par la suite, le même groupe a développé une méthodologie énantiosélective en utilisant un complexe de ruthénium chiral.[39] Dans cette séquence, le biphénanthrène **21** réagit dans une réaction de métathèse cyclisante pour former des [7]-hélicènes. L'utilisation d'un carbène chiral comme ligand permet l'obtention du composé hélicoïdal avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 80% dans les meilleures conditions.

[36] Oyama, H.; Nakano, K.; Harada, T.; Kuroda, R.; Naito, M.; Nobusawa, K.; Nozaki, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2104.
[37] Hirano, K.; Inaba, Y.; Takasu, K.; Oishi, S.; Takemoto, Y.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9068.
[38] Collins, S. K.; Grandbois, A.; Vachon, M. P.; Côté, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2923.
[39] Grandbois, A.; Collins, S. K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9323.

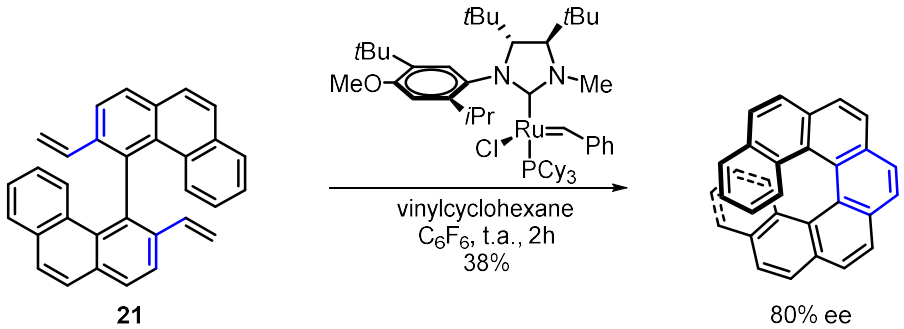


Schéma 16

I.B.8 Synthèse par cyclotrimérisation d'alcynes métallo-catalysée

Par sa capacité à créer en une seule étape des systèmes complexes, la cyclotrimérisation d'alcyne est apparue comme une méthode alternative, élégante et efficace, d'accès aux hélicènes.

En 1998, Starý *et al.* ont développé la première synthèse d'hétérohélicènes par cyclotrimérisation du triyne représenté dans le schéma 17.[40] En utilisant le système catalytique développé par Vollhardt $CpCo(CO)_2/PPh_3$, ils ont synthétisé l'hélice **22** avec un rendement de 74%.

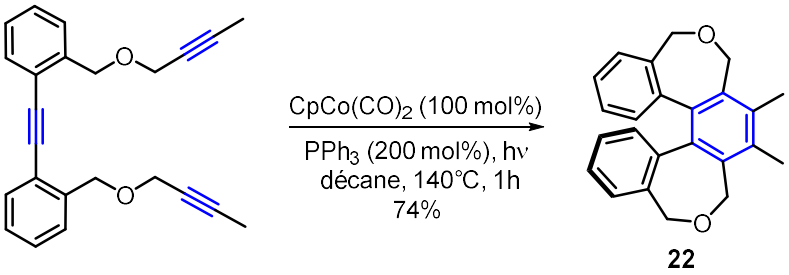


Schéma 17

Dans cette réaction, catalysée par le cobalt (I), le rôle du ligand phosphine n'est pas entièrement connu. Ce dernier permettrait la formation *in situ* de complexes ligandés $CpCo(PPh_3)(CO)$ et/ou $CpCo(PPh_3)_2$ afin de prévenir la rapide décomposition des espèces décarbonylées lors de l'irradiation. Le complexe cobalt-phosphine doit être suffisamment labile pour permettre l'échange entre PPh_3 et les fonctions alcynes et ainsi mener à la formation de l'intermédiaire cobaltacyclopentadiène.

Par la suite le même groupe a développé une version énantiosélective d'accès aux hélicènes en utilisant un complexe de nickel (0) et une monophosphine chirale, la (*S*)-MOP.[41]

[40] Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovič, A.; Teplý, F.; Šaman, D.; Tichý, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4046.
[41] Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovič, A.; Teplý, F.; Vyskočil, Š.; Šaman, D. *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 1993.

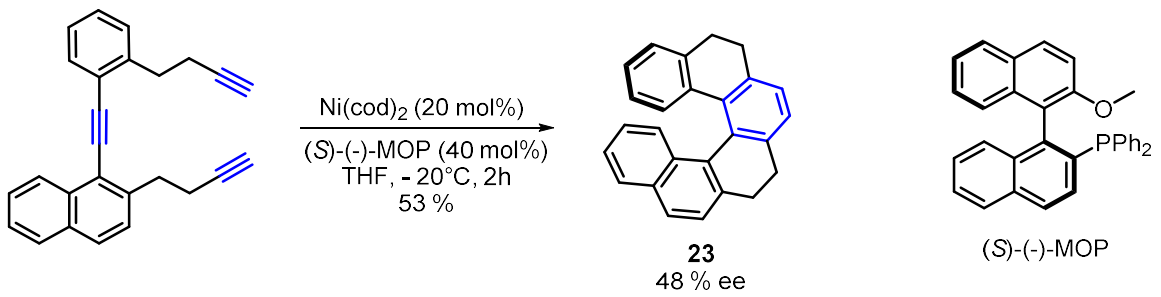


Schéma 18

Les motifs partiellement insaturés **23** ont été obtenus avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 48%.

Le groupe de Starý a élaboré également des précurseurs donnant accès, directement après l'étape de cyclotrimérisation, à des hélicènes au squelette totalement insaturé.[42] Ainsi, par un système catalytique Ni(0)-monophosphine, il a été possible de synthétiser des [6]-hélicènes différemment substitués.

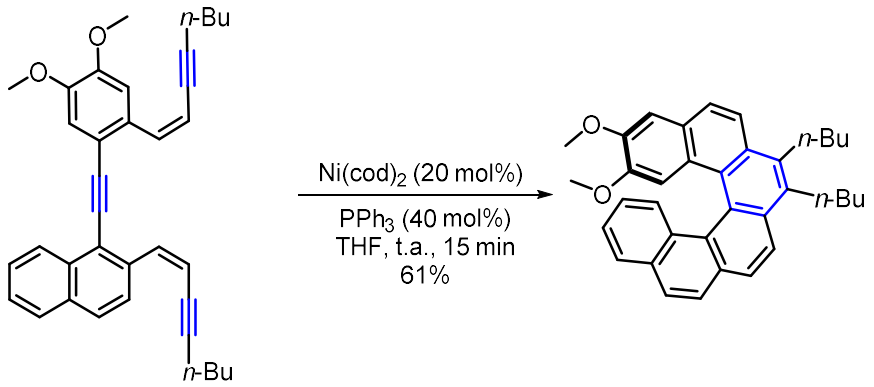


Schéma 19

En 2007, Tanaka *et al.* ont introduit l'utilisation d'un complexe cationique de rhodium (I) pour la synthèse d'hétérohélicènes.[43] En associant le rhodium à des diphosphines chirales énantiopures, des structures hélicoïdales énantioenrichies ont pu être obtenues.

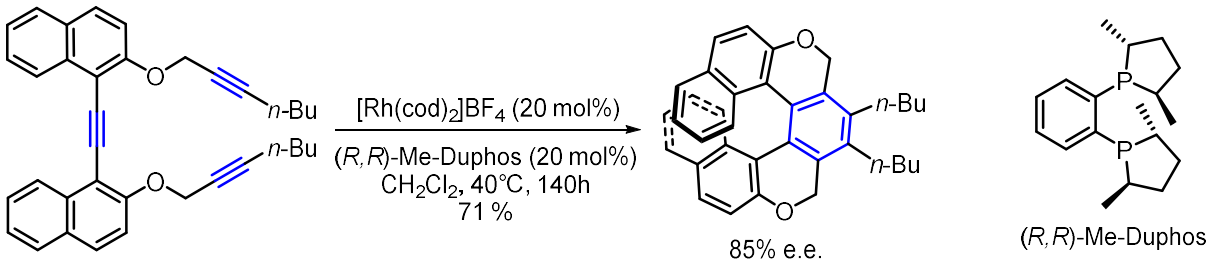


Schéma 20

[42] Teplý, F.; Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovič, A.; Šaman, D.; Rulíšek, L.; Fiedler, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9175.

[43] Tanaka, K.; Kamisawa, A.; Suda, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12078.

Un des grands avantages de cette méthode est la stabilité et la bonne activité catalytique du rhodium (I). En effet, il est possible de baisser la charge catalytique jusqu'à 5 mol%, ce qui est relativement faible pour des réactions de cyclotrimérisation d'alcynes. D'autre part, les diphosphines étant de bons ligands du rhodium et étant commerciales en grand nombre l'optimisation du système catalytique est relativement facile.

Le groupe de Shibata a reporté la synthèse de silahélicènes.[44] Bien que cette transformation ait été optimisée avec un complexe de Ni(0), elle peut être également catalysée par un complexe d'iridium (I).

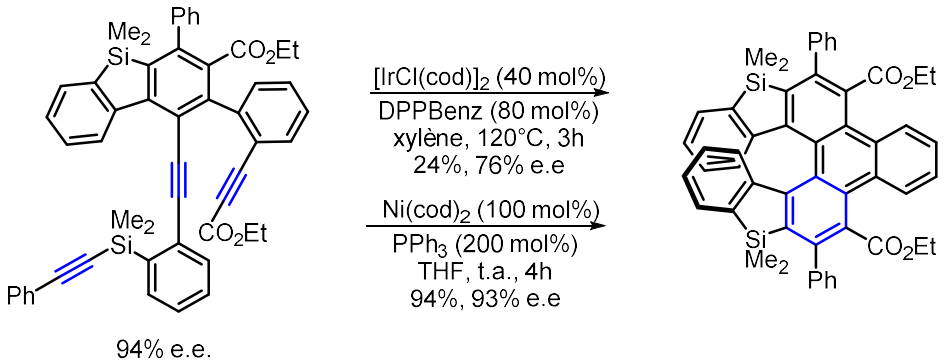


Schéma 21

Il est important de noter que cette transformation s'effectue avec un parfait transfert de la chiralité axiale du substrat à la chiralité hélicoïdale.

Jusqu'ici, nous nous sommes intéressés à l'accès à des hélices faisant intervenir une unique étape de cyclotrimérisation. En 2009, le groupe de Starý a montré qu'il était possible d'obtenir des structures hélicoïdales complexes par deux réactions de cyclotrimérisation itératives.[45] Ainsi, en partant du composé **24** comportant six fonctions alcynes, il a été possible de former des [11]-hélicènes au squelette partiellement saturé résultant d'une double cyclisation [2+2+2] intramoléculaire. Nous pouvons noter que la réaction est diastéréosélective. Cette sélectivité semble dépendre de l'influence concomitante des centres stéréogènes portés par les chaînes alkyles et de la nature du système catalytique utilisé.

[44] Shibata, T.; Uchiyama, T.; Yoshinami, Y.; Takayasu, S.; Tsuchikama, K.; Endo, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1311.

[45] Sehnal, P.; Stará, I. G.; Šaman, D.; Tichý, M.; Míšek, J.; Cvačka, J.; Rulíšek, L.; Chocholoušová, J.; Vacek, J.; Goryl, G.; Szymonski, M.; Císařová, I.; Starý, I. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 13169.

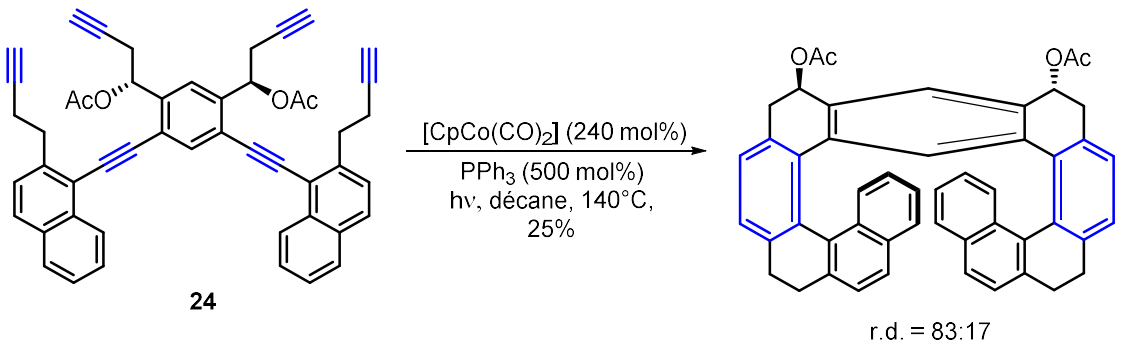


Schéma 22

En utilisant un complexe rhodium-Segphos, le groupe de Tanaka a réalisé une double cyclotrimérisation d'alcynes intramoléculaire avec des rendements faibles, mais une excellente énantiosélectivité de 91%.[46]

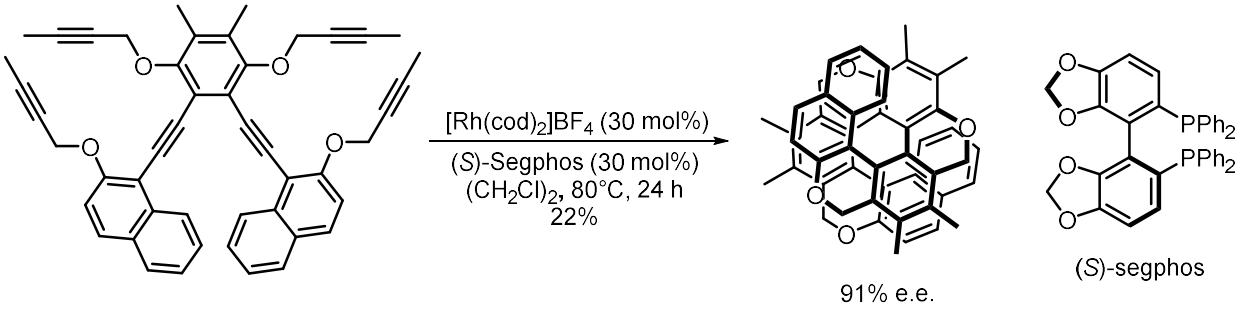


Schéma 23

Ce même groupe a développé une version intermoléculaire et énantiosélective de cette réaction de double cycloaddition [2+2+2].[47] Les substrats sont le tétrayne représenté dans le schéma 24 et le 4-oxo-2,5-heptadiyne.

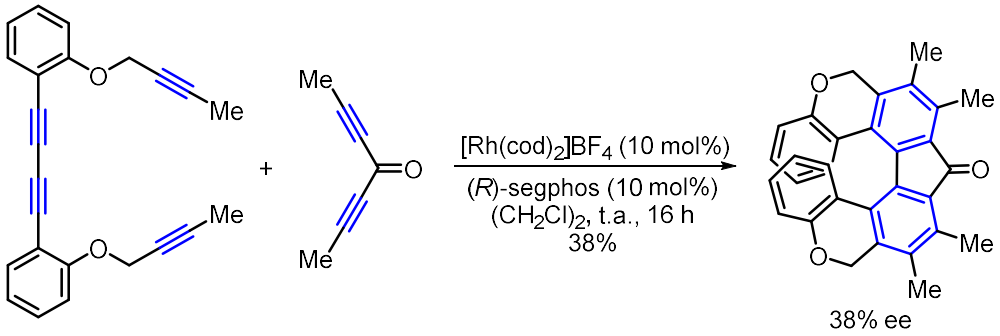


Schéma 24

[46] Kimura, Y.; Fukawa, N.; Miyauchi, Y.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Angew. Chem. Int.l Ed.* **2014**, *53*, 8480.

[47] Tanaka, K.; Fukawa, N.; Suda, T.; Noguchi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5470.

I.C Les hélicènes en catalyse asymétrique

Mon travail de thèse vise à développer l'utilisation de phosphines hélicoïdales en catalyse. C'est pourquoi pour situer ce travail dans son contexte, dans ce chapitre bibliographique, nous allons détailler l'utilisation des hélicènes en catalyse asymétrique.[48] Les exemples seront classés suivant la nature des fonctions intervenant dans le processus catalytique.

I.C.1 Introduction

Initialement, le groupe de Martin a démontré que les structures hélicoïdales peuvent permettre de contrôler efficacement la stéréochimie des centres formés lors de réactions stœchiométriques.

Par exemple, l'addition d'un réactif de Grignard sur le phénylglyoxylate d'un 2-hydroxy-[7]-hélicène procède avec une parfaite diastéréosélectivité (schéma 25).[49]

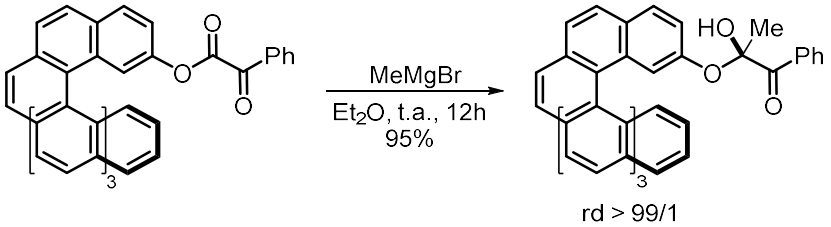


Schéma 25

Martin a montré qu'il était possible d'induire une bonne énantiosélectivité dans une réaction d'oxydation de stilbène par H_2O_2 et le 2-cyano-[7]-hélicène.[50] Par cette méthode, il a synthétisé des époxydes avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 99%.

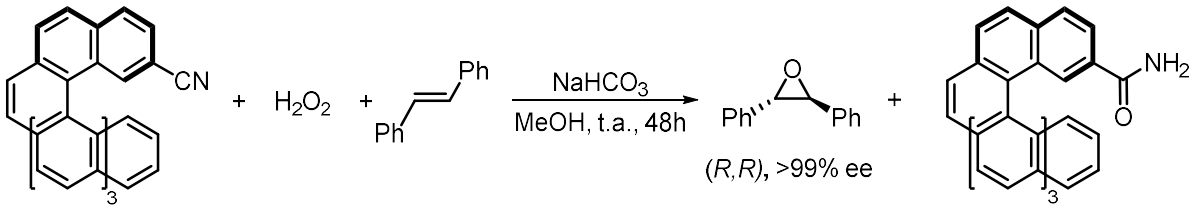


Schéma 26

Ces exemples montrent le fort potentiel des hélicènes en termes d'induction asymétrique dans des réactions stœchiométriques. Par la suite, des transformations mettant en jeu des quantités catalytiques d'hélicènes ont été réalisées.

---

[48] Pour des revues sur l'utilisation des hélices en catalyse asymétrique : (a) Aillard, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 15263. (b) Narcis, M. J.; Takenaka, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 21.

[49] Ben Hassine, B.; Gorsane, M.; Pecher, J.; Martin, R. H. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 557.

[50] Ben Hassine, B.; Gorsane, M.; Geerts-Evrard, F.; Pecher, J.; Martin, R. H.; Castelet, D. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 547.

I.C.2 Hélicènes non fonctionnalisés en tant qu'inducteur chiral

En 2001, Soai a reporté l'utilisation d'un hélicène non substitué comme inducteur chiral dans une réaction d'addition de diisopropylzinc sur un pyrimidylaldéhyde.[51] Une quantité catalytique de [6]-hélicène énantiopur (7 mol%) permet de réaliser la réaction d'addition avec un excès énantiomérique de 95%. Il s'agit d'une réaction d'autocatalyse, où le produit final catalyse la réaction d'addition en augmentant au fur et à mesure l'excès énantiomérique. Le catalyseur hélicoïdal sert ici d'initiateur permettant, au début de la réaction, la formation d'un alcool faiblement énantioenrichi.

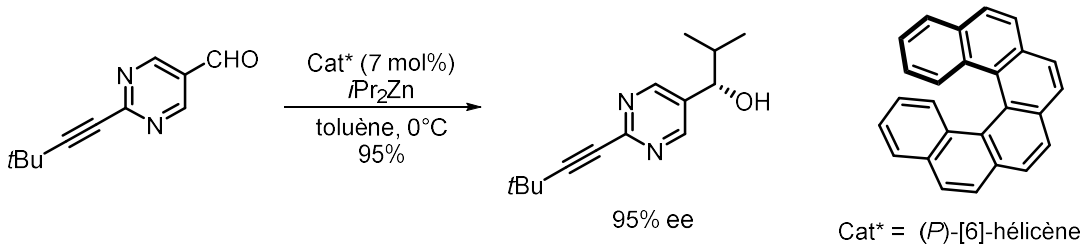


Schéma 27

Notons toutefois ici qu'il s'agit de l'unique exemple, dans la littérature, faisant intervenir des hélicènes non substitués en tant qu'inducteurs chiraux.

I.C.3 Catalyse énantiosélective par des alcools hélicoïdaux

Katz *et al.* ont développé, dans les années 2000, un diol chiral hélicoïdal portant deux fonctions phénols (HELOL), pour réaliser une réaction d'addition de diéthylzinc sur divers aldéhydes.[52] Dans cette réaction le diol coordine le zinc, ce qui permet la formation d'un réactif chiral qui s'additionne sur le benzaldéhyde pour former du phénylpropanol avec un excès énantiomérique de 81%.

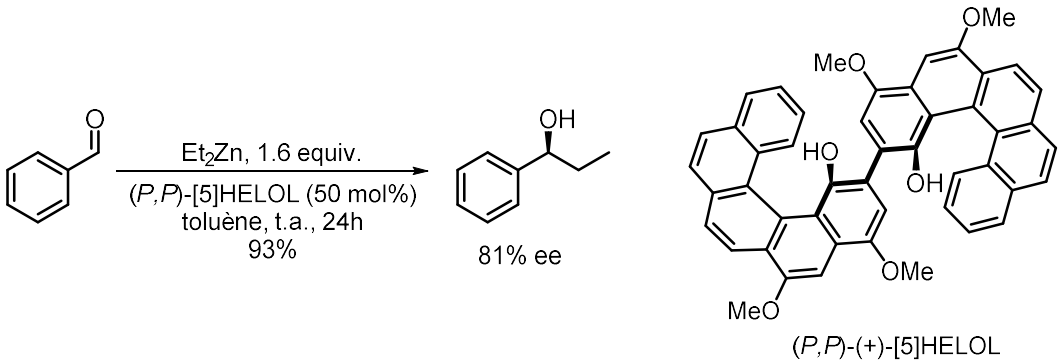


Schéma 28

Il est à noter ici que le ligand HELOL a été préparé en utilisant l'une des méthodes présentées précédemment, à savoir une réaction de Diels-Alder sur la *para*-benzoquinone (schéma 6).

---

[51] Sato, I.; Yamashima, R.; Kadowaki, K.; Yamamoto, J.; Shibata, T.; Soai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1096.

[52] Dreher, S. D.; Katz, T. J.; Lam, K.-C.; Rheingold, A. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 815.

A notre connaissance, il s'agit du seul exemple de la littérature faisant intervenir comme ligand un composé hélicoïdal portant une fonction hydroxyle.

I.C.4 Catalyse énantiosélective par des hélices azotées

Des hélicènes portant des fonctions azotées ont été utilisés avec succès en organocatalyse énantiosélective. Dans ces exemples, la fonction azotée peut être une pyridine, un oxyde de pyridine ou un sel de pyridinium et peut donc intervenir en tant que base de Lewis ou en tant que catalyseur acide dans des réactions catalytiques.

Hélicènes azotés utilisés comme bases de Lewis

En 2009, le groupe de Starý a développé le premier analogue de pyridine portant une chiralité hélicoïdale.[53] Ce dernier, synthétisé par cyclotrimérisation d'alcynes, a été utilisé dans le dédoublement cinétique d'alcools secondaires par acylation. Un excès énantiomérique de 99% a été obtenu dans le dédoublement du phényléthanol, pour une conversion de 72%. L'étendue de la réaction est relativement limitée car l'utilisation d'autres alcools que le phényléthanol entraine le plus souvent une diminution considérable de l'énantiosélectivité.

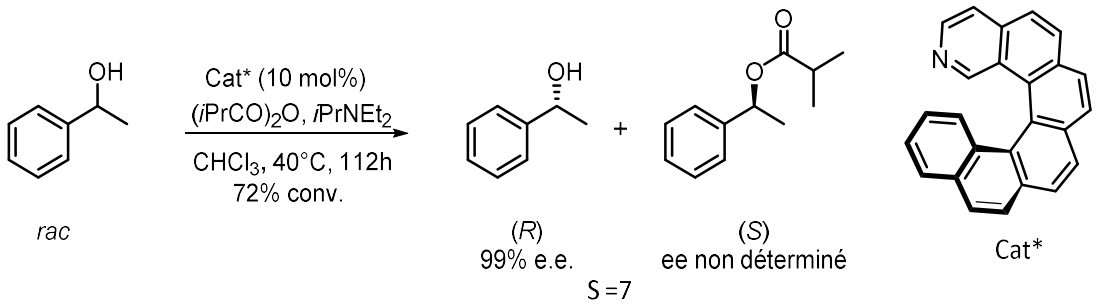


Schéma 29

Deux ans plus tard, Carbery *et al.* ont proposé un nouvel azahélicène permettant le dédoublement cinétique d'une large gamme d'alcools secondaires (schéma 30).[54] Il est important de noter ici que la charge catalytique est relativement faible : de l'ordre de 0.5 mol%. Cette réaction de dédoublement a aussi été réalisée à l'échelle du gramme sans diminution de la sélectivité.

[53] Samal, M.; Misek, J.; Stará, I. G.; Starý, I. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2009**, *74*, 1151.

[54] (a) Crittall, M. R.; Rzepa, H. S.; Carbery, D. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1250. (b) Crittall, M. R.; Fairhurst, N. W. G.; Carbery, D. R. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11181.

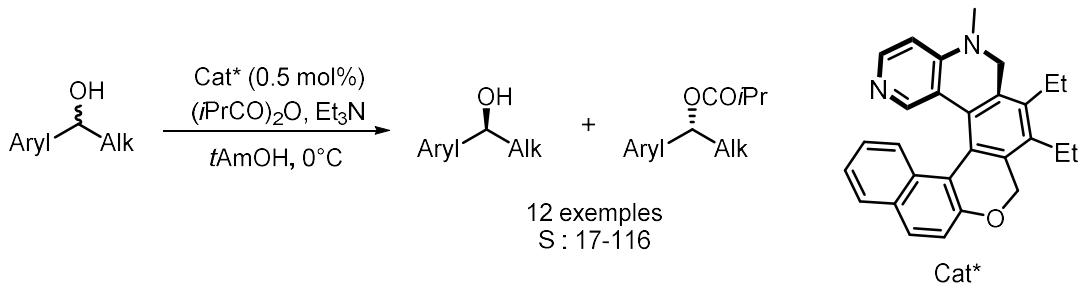


Schéma 30

Hélicènes utilisés comme catalyseurs acide à liaisons hydrogène

L'utilisation de sel de pyridinium hélicoïdal en organocatalyse énantiosélective a été étudiée exclusivement par le groupe de Takenaka. Une fonction 2-aminopyridinium incorporée à une structure hélicoïdale catalyse des réactions d'addition 1,4 de dihydroindoles sur des β-nitrostyrènes avec un haut niveau d'énantiosélectivité.[55] Dans cette réaction, la création de liaisons hydrogène entre la fonction aminopyridinium du catalyseur et la fonction nitro permet d'activer le styrène et ainsi d'initier la réaction.

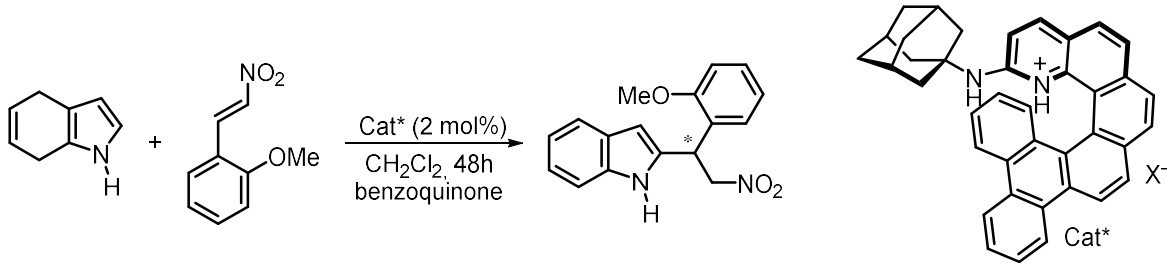


Schéma 31

La présence de la fonction adamanthylamine sur le catalyseur est essentielle pour accomplir la réaction avec une bonne sélectivité. Ces amines ont aussi été utilisées dans des réactions de Diels-Alder, pour obtenir des composés cycliques avec des excès énantiomériques modestes.[56]

N-oxydes d'hélicènes utilisés comme base de Lewis

La fonction pyridine *N*-oxyde associée à des réactifs silylés est un système efficace pour réaliser différentes sortes de réactions. En effet, la fonction *N*-oxyde est susceptible de coordiner l'atome de silicium, et de générer une espèce pentavalente très réactive. Incorporée dans un squelette hélicoïdal chiral, cette fonction peut alors réaliser des transformations énantiosélectives.

Le groupe de Takenaka a utilisé en 2008 des azahélicènes énantiopurs, sous leur forme oxydée, combinés à du $SiCl_4$ pour la désymétrisation d'époxydes *méso*.[57] Cette réaction d'ouverture de cycle par chloration a permis l'obtention des chlorohydrines **25** avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 94%.

---

[55] Takenaka, N.; Chen, J.; Captain, B.; Sarangthem, R. S.; Chandrakumar, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4536.
[56] Narcis, M. J.; Sprague, D. J.; Captain, B.; Takenaka, N. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9134.
[57] Takenaka, N.; Sarangthem, R. S.; Captain, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9708.

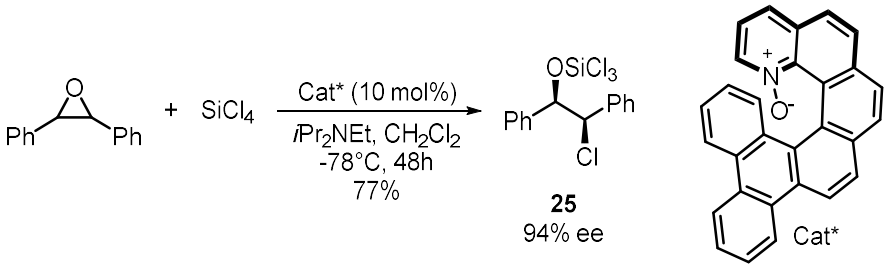


Schéma 32

Le même squelette hélicoïdal substitué en position 2 par une fonction pyridine, s'est avéré très efficace dans les additions d'allényltrichlorosilane sur des aldéhydes aromatiques.[58] Le caractère bidentate de ce nouveau catalyseur est essentiel pour accomplir les réactions avec un bon rendement et une énantiosélectivité allant jusqu'à 96%.

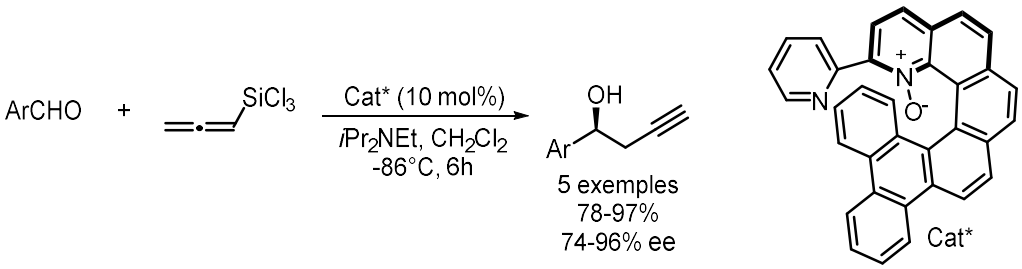


Schéma 33

Un modèle, supporté par des calculs DFT, permet d'expliquer la discrimination des faces énantiotopes de l'aldéhyde (schéma 34).[59] Selon ce modèle, la disposition des différentes espèces n'est pas dirigée par des interactions de type π stacking, mais plutôt par des interactions électrostatiques entre l'ion chlorure et l'aldéhyde.

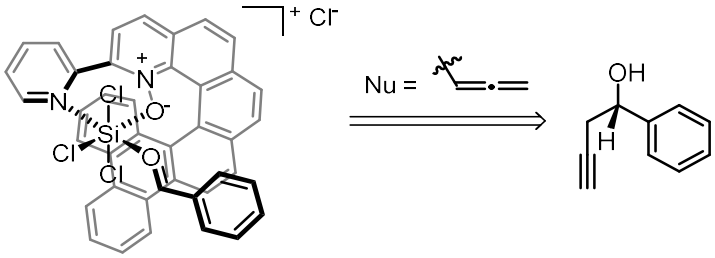


Schéma 34

[58] Chen, J.; Captain, B.; Takenaka, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1654.

[59] Lu, T.; Zhu, R.; An, Y.; Wheeler, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3095.

I.C.5 Catalyse énantiosélective par les hélicènes phosphorés

Jusqu'à présent, les hélices phosphorées ont été reportées dans la littérature soit en tant qu'organocatalyseur, soit en tant que ligands en catalyse organométallique.

Organocatalyse par les hélicènes phosphorés.

Une seule publication reporte l'utilisation d'hélices phosphorées en organocatalyse asymétrique. Il s'agit des travaux de Licandro dans lesquels un squelette thiahélicène portant des fonctions oxydes de phosphines est utilisé en tant qu'organocatalyseur.[60] Dans ces réactions mettant en jeu le tétrachlorure de silicium, l'oxyde de phosphine sert de base de Lewis et vient coordiner le silicium pour engendrer par exemple des aldolisations ou la réduction d'imines (schéma 35). Les énantiosélectivités obtenues dans les différentes réactions restent cependant relativement faibles (jusqu'à 23% ee).

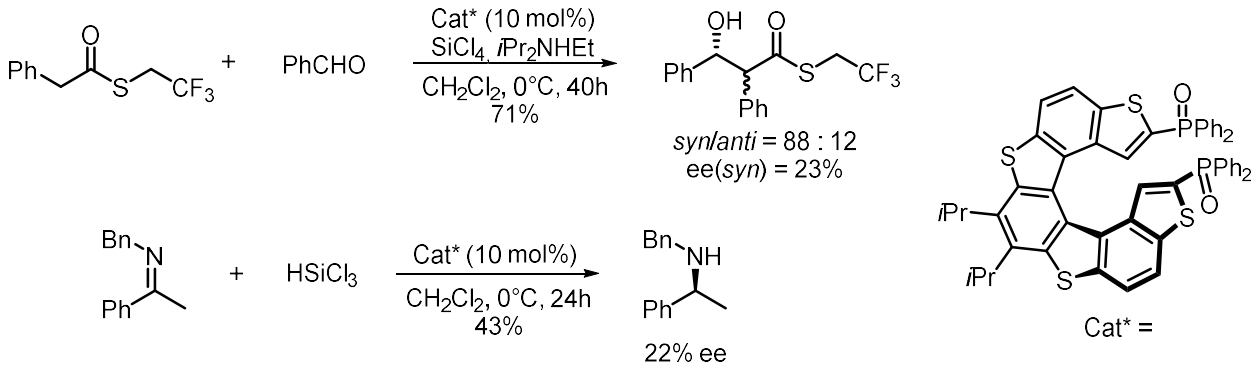


Schéma 35

Hélices phosphorées en tant que ligands en catalyse organométallique énantiosélective

Les ligands phosphorés portant une chiralité axiale, centrale ou planaire ont largement été utilisés en catalyse asymétrique. Cependant, très peu d'articles reportent l'utilisation de ligands phosphine à chiralité hélicoïdale pour accomplir des réactions énantiosélectives.

Reetz reporte en 2000 l'utilisation de la diphosphine PHELIX dans une réaction de Tsuji-Trost entre l'acétate de 1,3-diphénylpropényle et le malonate de diméthyle.[61] Dans cette réaction, le complexe palladium-hélicène est formé *in situ* et conduit au malonate d'allyle avec un excès énantiomérique de 81%.

[60] Cauteruccio, S.; Dova, D.; Benaglia, M.; Genoni, A.; Orlandi, M.; Licandro, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2694.
[61] Reetz, M. T.; Sostmann, S. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 105.

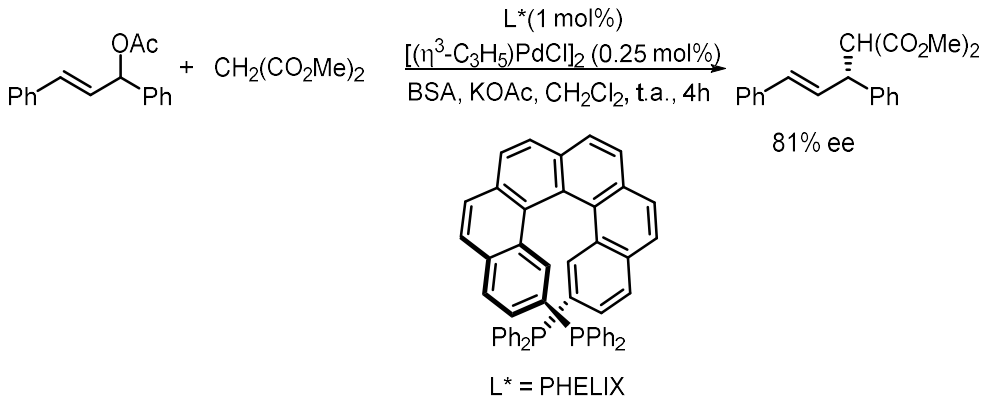
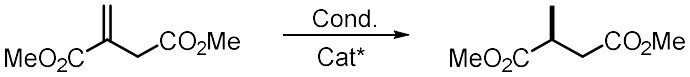


Schéma 36

Cette diphosphine a aussi été évalué dans une réaction d'hydrogénation de l'itaconate de méthyle faisant intervenir un rhodium (I) cationique.[62] Dans ce cas, l'équipe de Reetz a obtenu un excès énantiomériquement faible de 39%. Cette réaction a par la suite été utilisée pour évaluer d'autres ligands hélicoïdaux tels que le monophosphite développé par Yamaguchi[63] et la diphosphine hélicoïdale synthétisée par Licandro *et al.*[64]



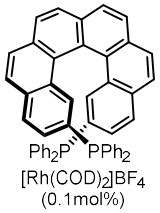
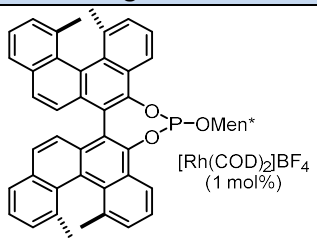
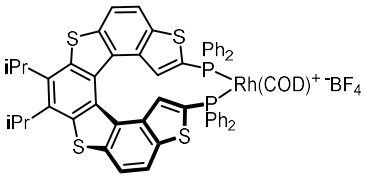
	Reetz 1997	Yamaguchi 2003	Licandro 2011
		 Men* = *l*-menthyle Configuration (*M,M,S,l*)	
Conditions	H_2 (1 bar), CH_2Cl_2, ta	H_2 (5 bar), CH_2Cl_2, ta	H_2 (90 bar), CH_2Cl_2, -78°C
ee	39%	96%	31%

Tableau 1

Dans le cas du ligand développé par Licandro, un excès énantiomérique de 31% a été mesuré. Le ligand développé par Yamaguchi possède trois types de chiralité : hélicoïdale, axiale et centrale par l'auxiliaire *l*-menthyle. La réaction d'hydrogénation se fait avec une bonne énantiosélectivité (96% ee) si le ligand est de configuration (*M,M,S*).

[62] Reetz, M. T.; Beuttenmüller, E. W.; Goddard, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3211.

[63] Nakano, D.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4969.

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

En utilisant un catalyseur de rhodium complexé par un phosphite hélicoïdal, les groupes de Starý et d'Eilbracht ont étudié une version énantiosélective de l'hydroformylation du styrène.[65] Bien que le catalyseur donne de bons résultats en termes de régiosélectivité, les excès énantiomériques obtenus sont faibles (29%).

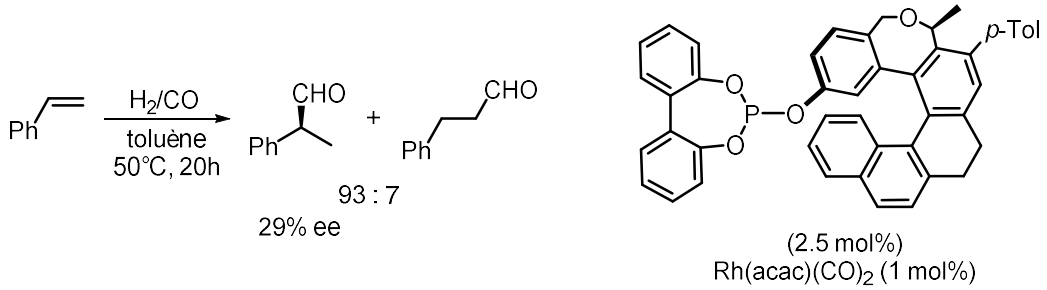
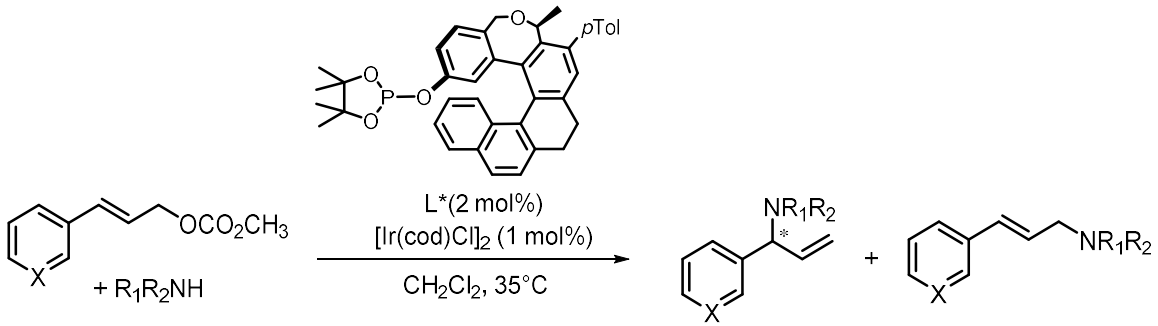


Schéma 37

Des ligands phosphite de la même famille ont été utilisés dans une réaction d'amination de carbonates allyliques catalysée par des complexes d'iridium.[65] Dans ce cas, les meilleurs résultats sont obtenus avec un ligand portant un motif tétraméthyldioxaphospholane (tableau 2).



X	R_1R_2NH	Rdt	Branché/linéaire	ee
CH	$PhCh_2NH_2$	95%	>97:3	90%
CH	NH	60%	>99:1	92%
CH	O NH	69%	>95:5	91%
N	NH	70%	>99:1	94%

Tableau 2

Cette réaction d'amination allylique demeure la meilleure application des ligands phosphorés hélicoïdaux en catalyse asymétrique. Malgré ces résultats encourageants, ces ligands phosphites hélicoïdaux n'ont pas été utilisés ultérieurement.

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

I.C.6 Conclusion

Malgré la variété et le nombre de structures hélicoïdales accessibles, peu sont utilisées en catalyse énantiosélective. Seuls les pyridines et les phosphites ont donné des résultats prometteurs respectivement en organocatalyse et en catalyse organométallique énantiosélective.

Le potentiel de ces organocatalyseurs/ligands a été relativement peu exploité. C'est dans ce contexte que s'inscrivent ces travaux de thèse.

CHAPITRE II. Synthèse de phosphahélicènes

II.A Introduction

II.A.1 Les hélicènes phosphorés

Malgré toutes les avancées réalisées dans la synthèse d'hélicènes ces dernières années, peu d'articles reportent la synthèse et l'utilisation d'hélicènes contenant une fonction phosphorée. On peut classer ces hélices phosphorées en trois grandes catégories selon la position du phosphore dans l'hélice (figure 5).

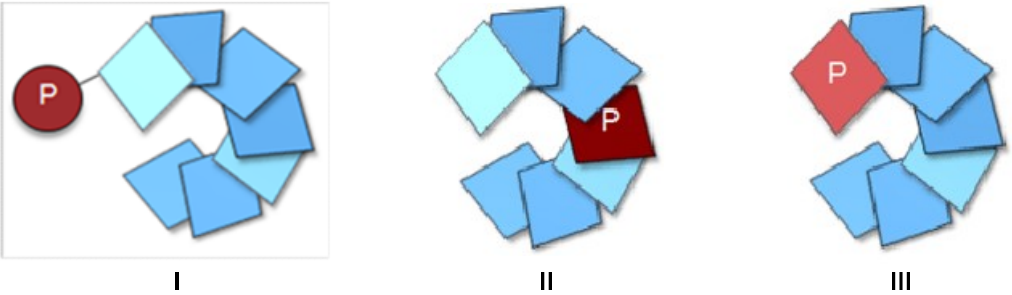


Figure 5

Tout d'abord, la fonction phosphorée peut être greffée sur l'enchainement polyaromatique (**I**). Ensuite, l'atome de phosphore peut faire partie intégrante de la structure hélicoïdale sous la forme d'un cycle phosphoré : nous parlerons alors de « phosphahélicènes ». Deux choix sont alors envisageables : le cycle phosphoré peut être au milieu de la séquence de noyaux aromatiques (**II**), où à son extrémité (**III**).

Les hélices phosphorées de la première catégorie, où l'atome de phosphore ne fait pas partie intégrante de la structure hélicoïdale, ont été reportées par les groupes de Reetz,[62] Katz,[66] Starý,[65] Marinetti,[67] Crassous[68] et Licandro.[64] Elles ont été synthétisées principalement par photocyclisation de diaryloléfines.

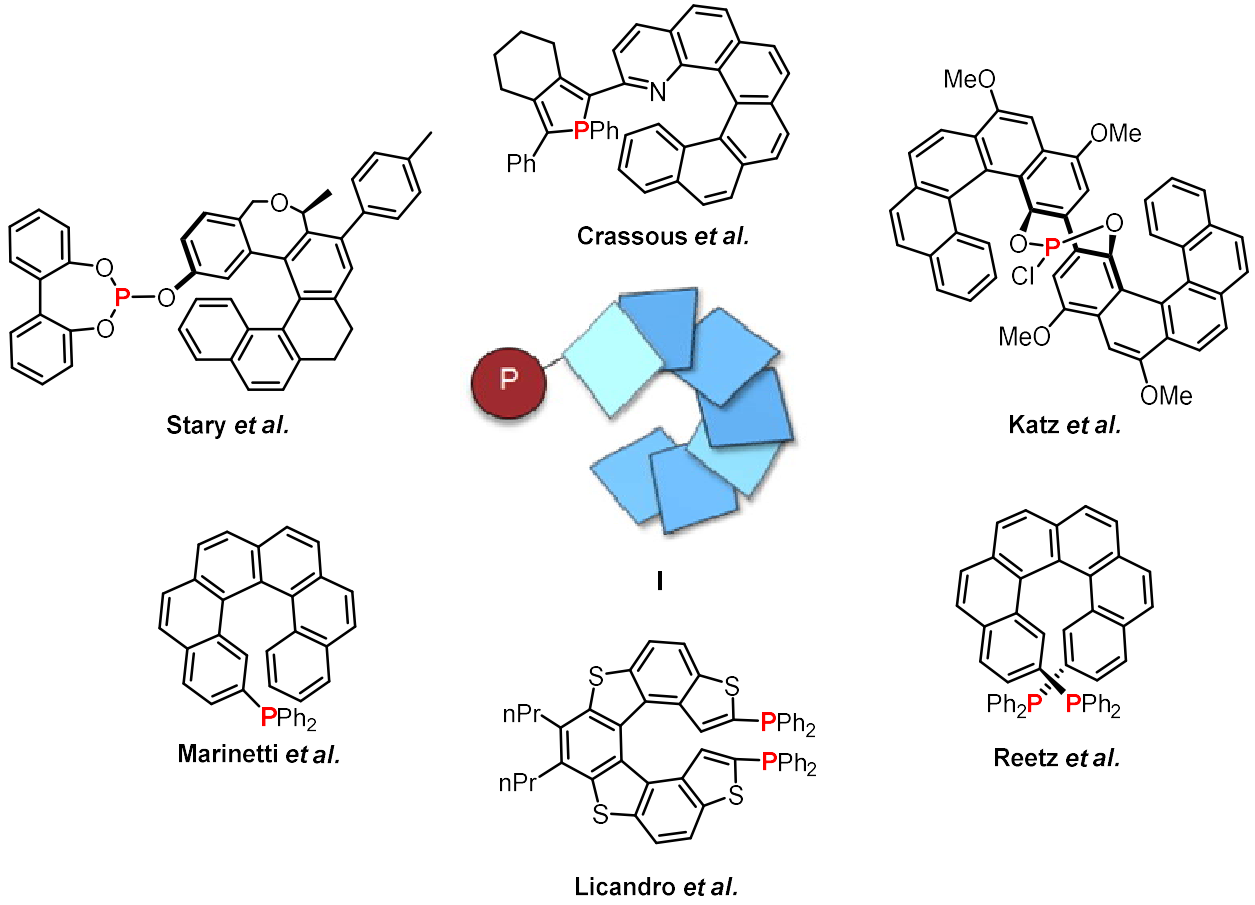


Figure 6

Comme rappelé dans le chapitre I de ce manuscrit, les essais d'utilisation de ces hélices phosphorées en catalyse asymétrique ont été le plus souvent décevants. Parmi les résultats les plus intéressants, on peut citer notamment l'exemple de Starý présenté dans le tableau 2.

On trouve dans la seconde catégorie d'hélices phosphorées, celles où le phosphore est inclus au cœur de la structure même de l'hélice, les composés décrits par les groupes de Tanaka[69] et Nozaki[70] (figure 7). Dans ces composés, le phosphore fait partie d'un cycle à 5 chaînons de type phosphole qui est formé dans la dernière étape de synthèse.

---

[66] Weix, D. J.; Dreher, S. D.; Katz, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10027.

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

[68] Graule, S.; Rudolph, M.; Vanthuyne, N.; Autschbach, J.; Roussel, C.; Crassous, J.; Réau, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3183.

[69] (a) Sawada, Y.; Furumi, S.; Takai, A.; Takeuchi, M.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4080. (b) Fukawa, N.; Osaka, T.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1324.

[70] Nakano, K.; Oyama, H.; Nishimura, Y.; Nakasako, S.; Nozaki, K. *Angew. Chem.Int. Ed.* **2012**, *51*, 695.

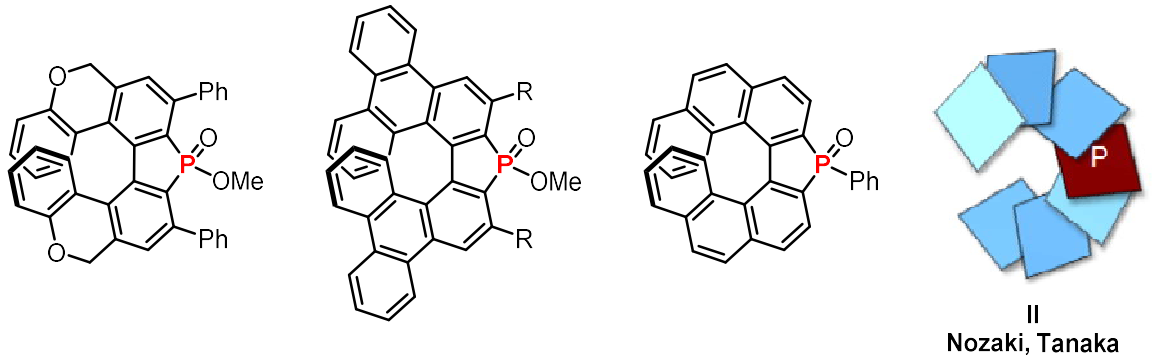


Figure 7

Dans l'exemple proposé par Tanaka, les phosphahélicènes sont synthétisés par une étape de cyclotrimérisation intermoléculaire d'alcynes, catalysée par le rhodium, entre un tétrayne et un oxyde de dialkynylphosphine. L'utilisation de la BINAP comme ligand du rhodium permet l'accès à des phosphahélicènes énantioenrichis.

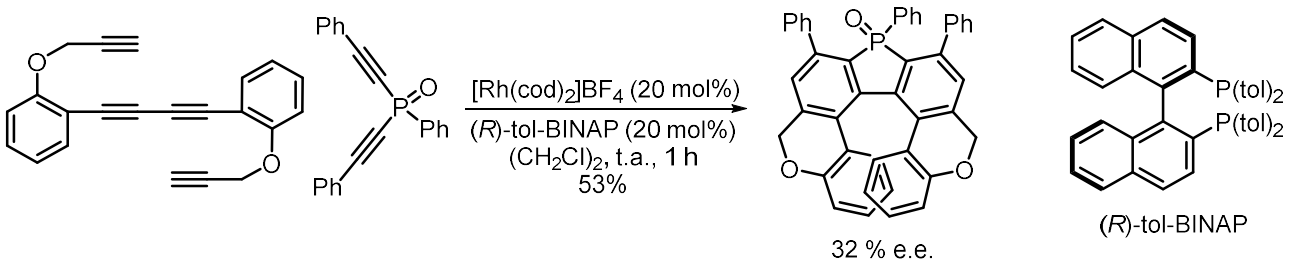


Schéma 38

Nozaki, quant à elle, crée le cycle phosphoré par phosphination pallado-catalysée à partir du triflate biarylique représenté dans le schéma 39.

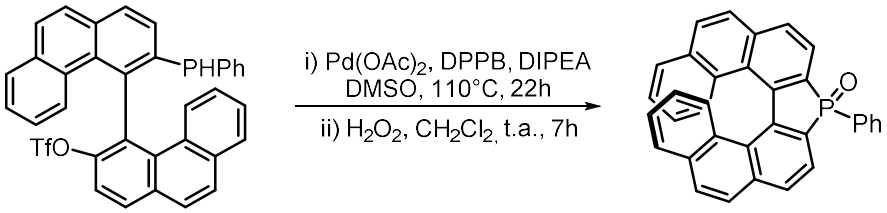


Schéma 39

La synthèse conduit à des phosphahélicènes racémiques. Les deux énantiomères ont été séparés par HPLC sur colonne chirale. A notre connaissance, aucune utilisation de ces structures hélicoïdales en catalyse asymétrique n'a encore été reportée. Seules leurs propriétés physiques (absorption UV-visible, photoluminescence) ont été étudiées.

A la différence des phosphahélicènes préparés par Nozaki et Tanaka, les hélices phosphorées de la troisième catégorie présentent le phosphore à l'extrémité du système polyaromatique. Deux choix sont alors envisageables : le phosphore est positionné sur l'arête extérieure (**IIIa**) ou vers l'intérieur de la structure hélicoïdale (**IIIb**).

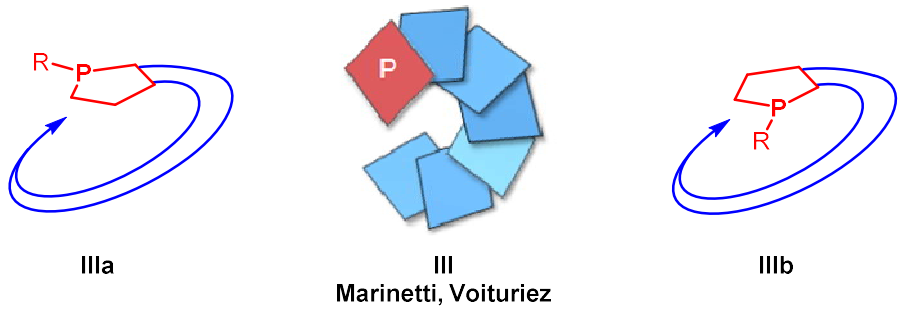


Figure 8

Ces nouvelles hélices phosphorées ont été développées par notre équipe dans le but d'être utilisées en catalyse asymétrique. C'est pourquoi notre choix est de placer le phosphore à l'extrémité de l'hélice, là où la désymétrisation de l'espace par la chiralité hélicoïdale est la plus marquée, et non pas comme Nozaki et Tanaka au centre de la structure dans un environnement presque plan et peu différencié.

Parmi les deux structures représentées ci-dessus, la structure **IIIb** où le phosphore est orienté vers l'enroulement hélicoïdal nous a particulièrement intéressés. En effet, dans cette structure le phosphore est au centre de la chiralité hélicoïdale dans un environnement fortement dissymétrique. En revanche, la structure **IIIa** nous a semblée moins intéressante, car dans ce cas, le phosphore pointe vers l'extérieur de la structure, loin de l'information chirale et de toutes contraintes stériques.

Au sein de notre équipe, le Dr. Keihann Yavari a développé un accès à ces nouveaux phosphahélicènes par une étape clé de photocyclisation oxydante diastéréosélective.[71] Un exemple est donné dans le schéma ci-dessous.

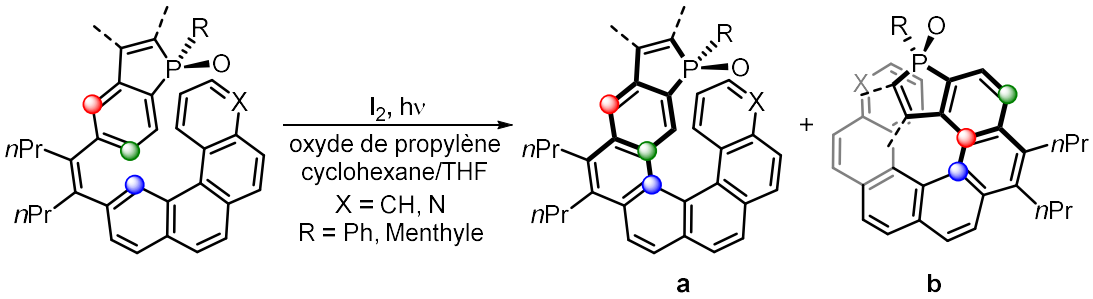


Schéma 40

Dans cette réaction, la diaryloléfine de départ réagit par photocyclisation pour former deux régioisomères du phosphahélicène, **a** et **b**. Bien que le composé **a** ne soit pas au sens strict un phosphahélicène (phosphole non orthocondensé), pour simplifier l'écriture, nous considérons ici qu'il appartient à cette classe de composés. Cette méthode photochimique a permis l'accès à des

[71] (a) thèse Keihann Yavari **2010-2013**, *Univ. Orsay* (b) Yavari, K.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9939. (c) Yavari, K.; Moussa, S.; Ben Hassine, B.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6748.

phosphahélicènes portant un motif phosphole ou phosphindole ou encore à des azaphosphahélicènes.

L'étape de photocyclisation s'est avérée diastéréosélective. Dans le produit final, la liaison P=O est orientée systématiquement à l'opposé de la structure hélicoïdale. Des phosphahélicènes énantiopurs ont été préparés par cette méthode en introduisant sur le phosphore un groupe chiral, le l-menthyle, qui permet la séparation de diastéréoisomères. Nous reviendrons plus en détail sur ces synthèses dans la deuxième partie de ce chapitre.

Les phosphines trivalentes correspondant aux composés **a** et **b** ont été complexés à l'or. Ces nouveaux complexes ont été évalués dans une réaction de cycloisomérisation d'énynes 1,6 azotés et le complexe phosphahélicènes-Au **28** a donné des résultats encourageants dans le cas du. En effet, le composé bicyclique **27** a été obtenu avec un bon rendement de 70% même si l'excès énantiomérique n'est que de 7%.

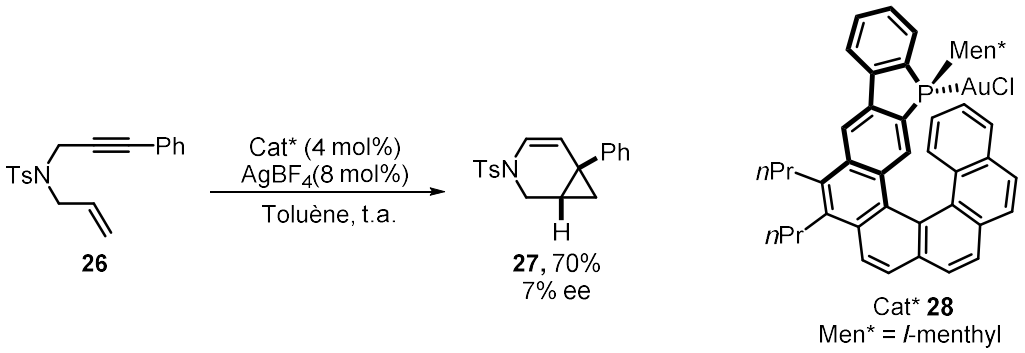


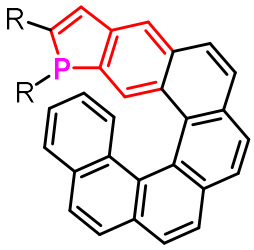
Schéma 41

Nous avons pensé que des modifications structurales apportées au ligand phosphahélicène pourraient permettre d'augmenter l'induction asymétrique apportée par le catalyseur. Ce manuscrit de thèse relate donc de la synthèse de différents phosphahélicènes et de leurs applications en catalyse énantiosélective à l'or(I).

II.A.2 Objectifs et approches synthétiques

Ces travaux de thèse s'inscrivent dans la continuité des travaux déjà réalisés par le laboratoire. L'objectif est de développer de nouveaux outils phosphorés pour la catalyse asymétrique, organométallique et organique, en exploitant la chiralité hélicoïdale, jusqu'alors très peu utilisée en catalyse.

Les travaux préliminaires au laboratoire nous ont amenés à nous orienter vers une nouvelle famille de phosphahélicènes ayant la structure présentée ci-dessous (figure 9). Il s'agit de [6]-hélicènes ou le phosphore est à l'extrémité de la structure polyaromatique, et orienté vers l'intérieur de l'enroulement hélicoïdal. Notre hypothèse de travail a été que la présence d'un substituant sur le noyau phosphole, en α du phosphore, pourrait amener de nouvelles contraintes stériques dans l'environnement du phosphore ce qui aboutirait, après optimisation, à une meilleure induction asymétrique.



29

Figure 9

Parmi les méthodes de synthèse d'hélicènes précédemment évoquées dans le chapitre I, nous avons privilégié deux approches pour accéder à ces nouveaux phosphahélicènes (schéma 42).

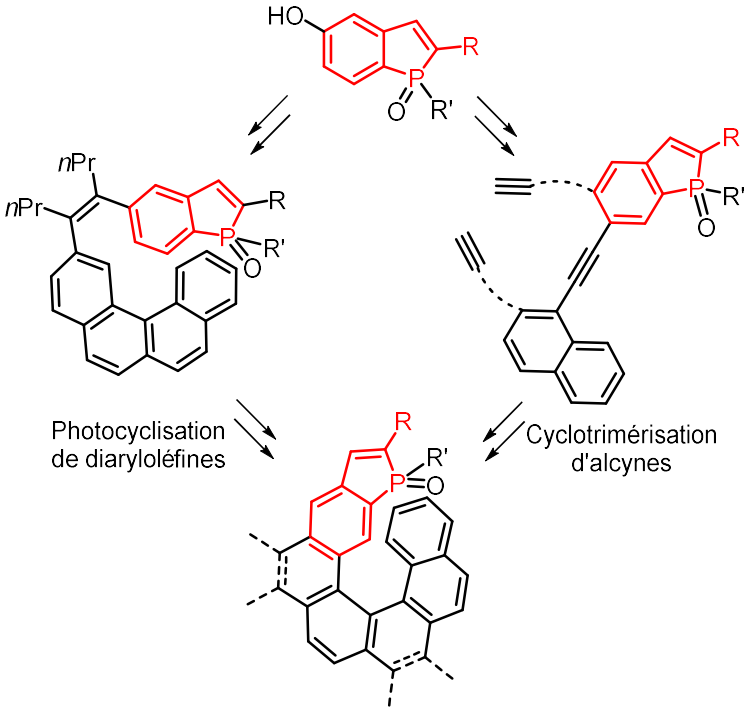


Schéma 42

D'une part, les phosphahélicènes **29** seront obtenus par la méthode de photocyclisation de diaryloléfines. Cette méthodologie, développée au laboratoire durant la thèse du Dr. Keihann Yavari prévoit la photocyclisation/oxydation du stilbène **30**. Dans cette séquence, le précurseur oléfinique **30** est préparé par couplage de Suzuki entre le tétraarylvinyl boronate **31** et un phosphindole substitué par un groupement triflate **32**.

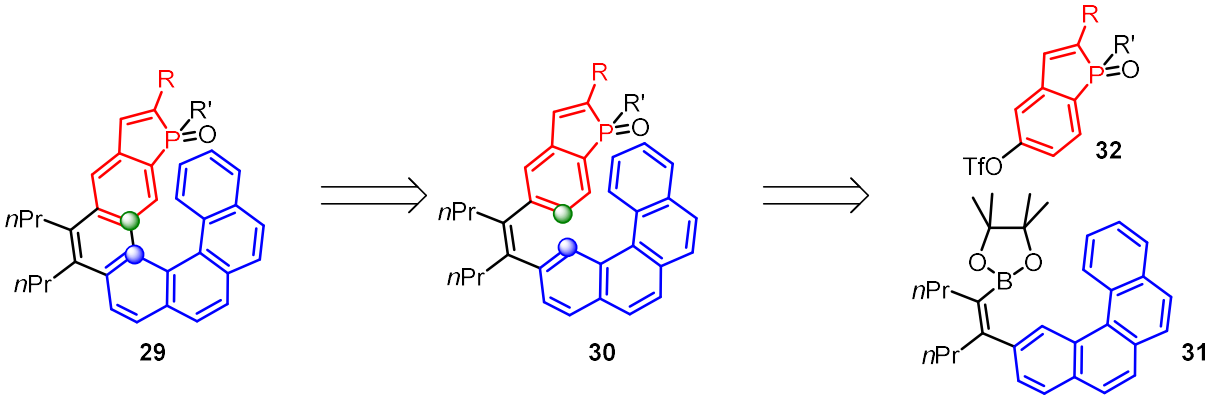


Schéma 43

D'autre part, nous avons envisagé d'accéder aux phosphahélicènes par cyclotrimérisation [2+2+2] d'alcynes catalysée par les métaux de transition. Cette méthodologie, appliquée par le groupe de Starý à la synthèse de carbohélicènes, nous est apparue efficace une fois adaptée à la synthèse de phosphahélicènes. La synthèse de phosphahélicènes par cyclotrimérisation d'alcynes est illustrée par le schéma rétrosynthétique 44. Les phosphahélicènes souhaités **33** seront obtenus par cycloaddition [2+2+2] du triyne **34**. Ce dernier sera issu d'un couplage de Sonogashira entre un dérivé de

phosphindole **35** et un naphtalène disubstitué **36**, portant deux fonctions alcynes dont une terminale.

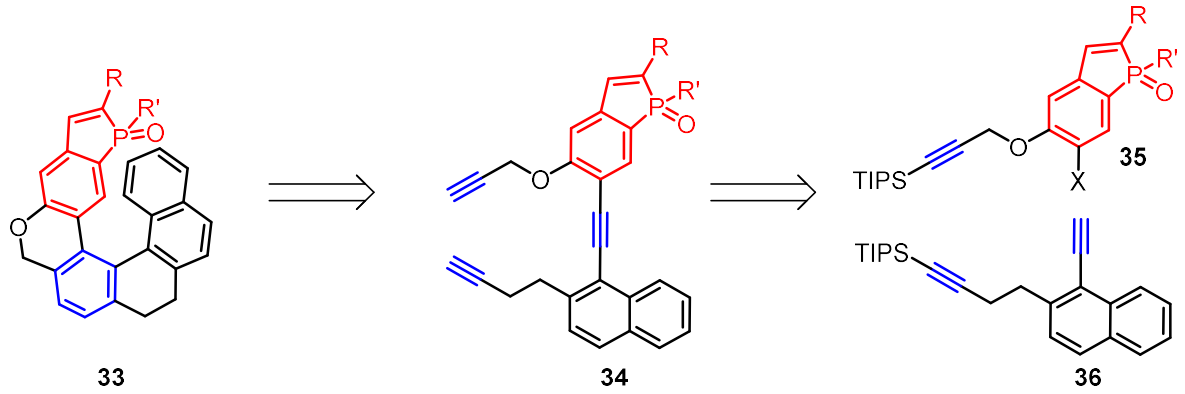


Schéma 44

Dans les deux voies d'accès envisagées, la fonction phosphorée est introduite dans la structure en début de synthèse, sous la forme d'un motif phosphindole. Les synthèses de ces phosphahélicènes débutent donc toutes par la synthèse d'une même brique élémentaire : un oxyde de phosphindole correctement fonctionnalisé.

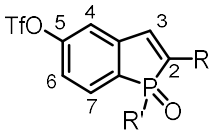
Dans ce chapitre, nous traiterons en premier lieu de la synthèse de phosphahélicènes par voie photochimique. Les résultats obtenus par cyclotrimérisation d'alcynes seront abordés dans la deuxième partie de ce même chapitre.

II.B Synthèse de phosphahélicènes et de phosphathiahélicènes par photocyclisation

II.B.1 Synthèse de phosphindoles fonctionnalisés

Le motif phosphindole, encore appelé benzophosphole, est constitué d'une unité phosphole condensé à une unité benzène. Dans cette structure, l'une des deux doubles liaisons du phosphole est incorporée dans le système 6π du benzène.

Au cours de ce travail, nous avons appliqué des méthodes de la littérature à la synthèse de phosphindoles de formule générale **32**. Le substituant R doit permettre de moduler l'encombrement stérique du phosphore de l'hélicène final.



32

Figure 10

La fonction OTf en position 5 nous servira à relier le phosphindole à l'oléfine **31** pour former le précurseur de la structure hélicoïdale, selon le schéma 43.

Avant d'aborder les résultats de notre travail, nous allons présenter une brève revue des méthodes d'accès aux phosphindoles décrites dans la littérature.

Synthèse de phosphindoles : Bibliographie

On trouve dans la littérature quatre grandes stratégies d'accès au motif phosphindole.[72] Ces stratégies, représentées dans le schéma 45, comprennent : la cyclisation d'une espèce dilithiée sur $RPCl_2$, l'oxydation de phosphindolines, l'hydrophosphination intramoléculaire d'un alcyne et, enfin, l'annélation déhydrogénative entre un alcyne et un oxyde d'arylphosphine secondaire.

[72] Pour une revue voir : Matano, Y.; Imahori, H. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1258.

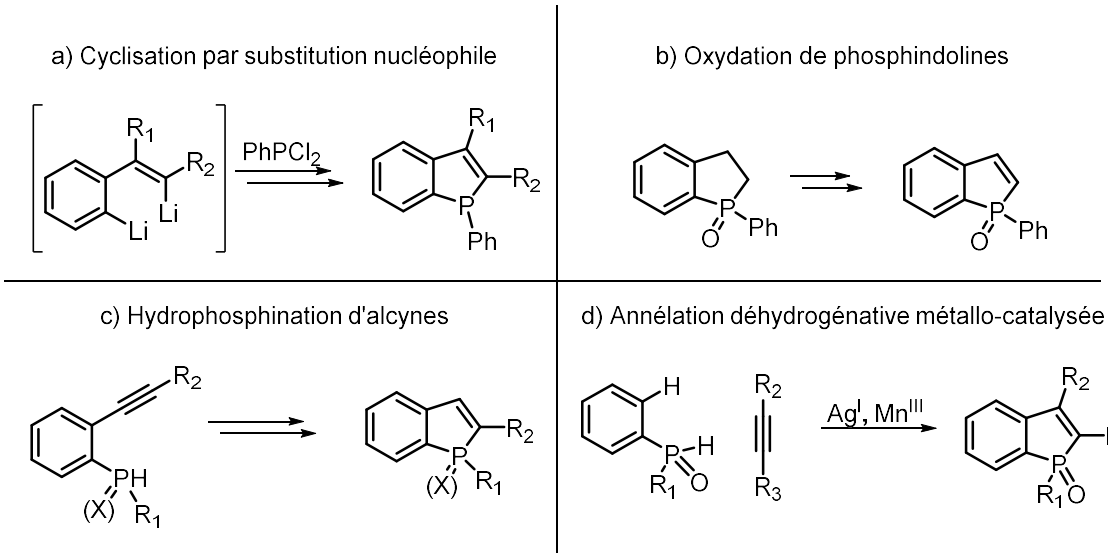


Schéma 45

- Cyclisation par substitution nucléophile

La première grande stratégie d'accès au motif phosphindole a été proposée par Rausch *et al.* en 1967.[73] Elle a été exemplifiée par la synthèse du 3-butyl-1,2-diphényl-phosphindole par traitement du diphénylacétylène avec deux équivalents de *n*BuLi et addition de la dichlorophénylphosphine (schéma 46).

Cette méthodologie de cyclisation [4+1] a été reprise et développée par Tsuchiya[74] et Savla[75] sous une forme modifiée. L'étape de dilithiation se fait sur une aryloléfine bromée et est suivie d'une addition sur une dichlorophosphine. Dans le cas de la méthode proposée par Tsuchiya, le substrat clé, le β-bromo-β-silylstyrène, est facilement accessible à partir d'un alcyne par une séquence de réduction/bromation régio- et stéréosélective (schéma 46).

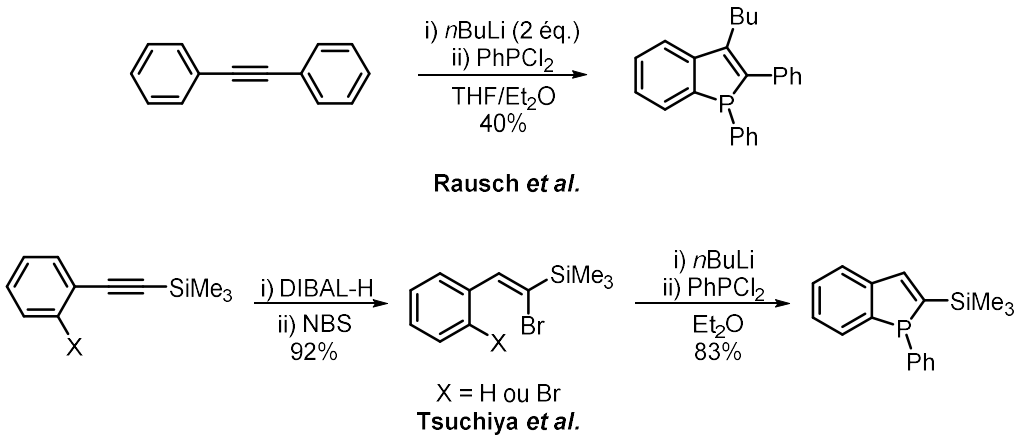


Schéma 46

[73] Rausch, M. D.; Klemann, L. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5732.
[74] Kurita, J.; Ishii, M.; Yasuike, S.; Tsuchiya, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1437.
[75] Ashe Iii, A. J.; Savla, P. M. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *461*, 1.

Cette méthodologie permet aussi de former des benzophospholes[76] et dibenzophospholes[77] différemment substitués.

Une stratégie différente de cyclisation [4+1] a été proposée par Ogasawara et Takahashi qui ont décrit une méthodologie basée sur la chimie du zirconium pour la synthèse de phosphindoles substitués en position 2 et 3 (schéma 47).[78]

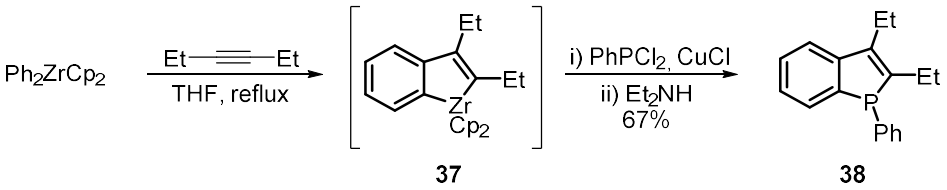


Schéma 47

Dans cette réaction, un alcyne disubstitué est susceptible de réagir avec le diphénylzirconocène pour former le zirconaindene **37**. Ce dernier réagit avec la dichlorophénylphosphine en présence de cuivre (I) pour former, après traitement par la diéthylamine, le phosphindole **38**. Le rôle du cuivre dans cette réaction n'est pas essentiel mais sa présence permet d'effectuer un échange zirconium-cuivre et d'augmenter la vitesse de la réaction.

- Oxydation de phosphindolines

Un autre accès au motif phosphindole, développé par Wong en 1971, consiste en l'oxydation de la 1-phénylphosphindoline **39** (schéma 48).[79] Cette oxydation est réalisée en deux étapes en commençant par une étape de bromation par le N-Bromosuccinimide, suivie d'une élimination de HBr en présence de triéthylamine.

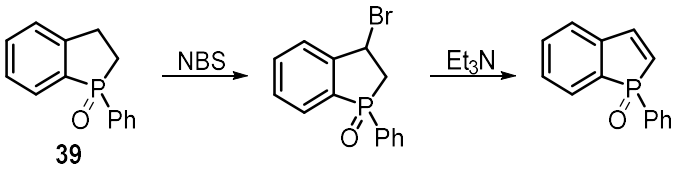


Schéma 48

L'accès à la phosphindoline **39** peut se faire selon deux méthodes différentes. D'une part, par une réaction de Diels Alder entre le diacétate de dihydroxybutadiène **40** et le phospholène **41**. D'autre part, par une réaction de Friedel-Craft intramoléculaire de la dichlorophosphine **42**, suivie de l'oxydation permettant la formation de l'intermédiaire acide phosphinique **43**. Ce dernier est

[76] Braye, E. H.; Hübel, W.; Caplier, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4406.
[77] Gladiali, S.; Dore, A.; Fabbri, D.; De Lucchi, O.; Valle, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6363.
[78] Ogasawara, M.; Arae, S.; Watanabe, S.; Subbarayan, V.; Sato, H.; Takahashi, T. *Organomet.* **2013**, *32*, 4997
[79] Chan, T.H.; Wong, L.T.L. *Canad. J. Chem*, **1971**, *49*, 530.

converti en chlorure d'acide puis réagit avec le bromure de phénylmagnésium pour former la phosphindoline **39** (schéma 49).[80]

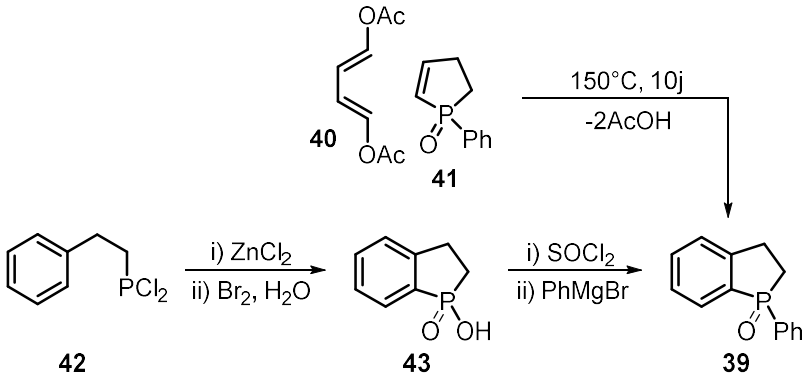


Schéma 49

- Hydrophosphination d'alcynes

En 1975, Winter rapporte la première formation de phosphindoles par cyclisation d'arylphosphines substituées en ortho par un groupement phenylacétylure. Cette cyclisation peut procéder par voie thermique[81] ou photochimique.[82] Par exemple, par voie thermique la chlorophosphine **45**, préparée par acidolyse de **44**, réagit avec la triple liaison pour former le motif phosphindole **46** (schéma 50).

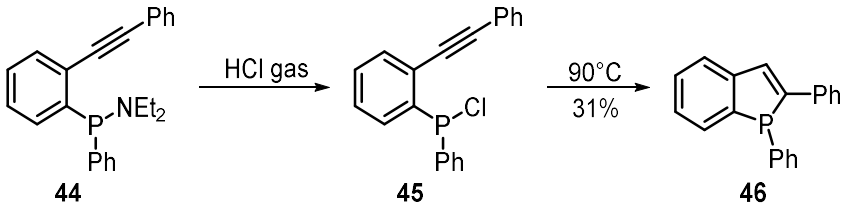


Schéma 50

Le groupe de Märkl[83] a reporté la première cyclisation en conditions basiques d'une arylphosphine secondaire substituée en *ortho* par un groupe phénylacétylure et portant un groupement 2,4,6-tri-*tert*-butylphényle (Mes*) sur le phosphore (Schéma 51). L'addition de la phosphine est réalisée avec KOH en présence d'un éther couronne.

Tsuji, Nakamura *et al.*[84] ont plus récemment adapté la méthode développée par Märkl en utilisant une quantité stœchiométrique de *n*BuLi. En présence de cette base forte, la phosphine lithiée s'additionne sur la triple liaison pour former l'intermédiaire lithié **47**. Celui-ci peut alors réagir avec un électrophile. Par exemple, en réagissant avec le diiodoéthane, il forme le phosphindole **48** iodé en position 3.

---

[80] Collins, D. J.; Rowley, L. E.; Swan, J. M. *Austr. J.Chem.* **1974**, *27*, 831.
[81] Butters, T.; Winter, W. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 990.
[82] Winter, W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3913.
[83] Märkl, G.; Jin, G. Y.; Berr, K. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3103.
[84] Tsuji, H.; Sato, K.; Ilies, L.; Itoh, Y.; Sato, Y.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2263.

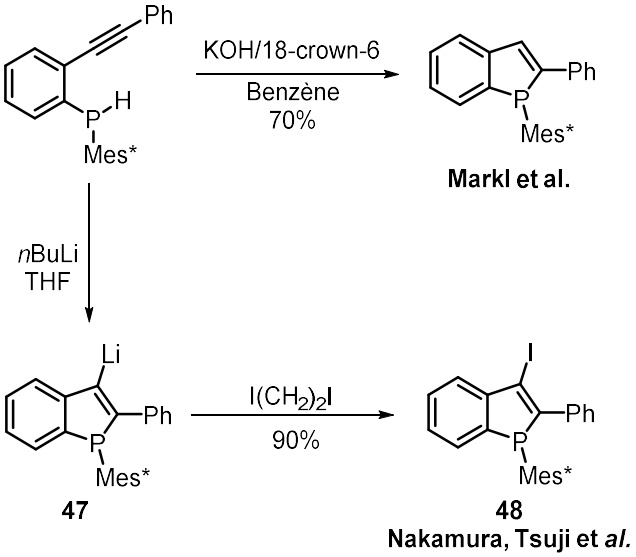


Schéma 51

Ces cyclisations ont par la suite été réalisées sur des oxydes de phosphines secondaires en utilisant une quantité catalytique de *t*BuOK (schéma 52).[85] Cette transformation permet l'obtention de phosphindoles avec des rendements variant de 15 à 91%, en fonction des substituants du groupement aryle porté par l'alcyne.

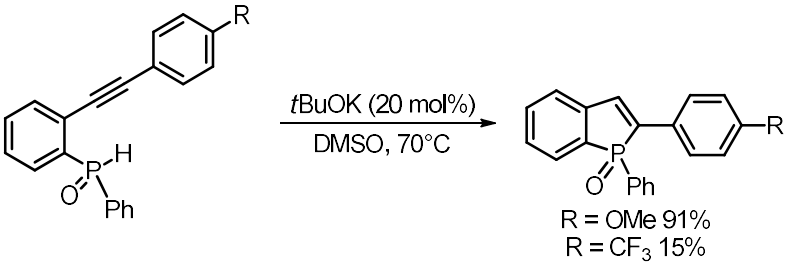


Schéma 52

Récemment Mathey et *al.* ont publié la synthèse de phosphindoles différemment substitués sur l'atome de phosphore à partir d'une triarylphosphine, dont l'un des groupements aryles est substitué en ortho par une fonction phényléthynyle (schéma 53).[86] En présence de lithium métal, le composé phosphoré **49** subit une coupure de la liaison P-Phényle. Le phosphure de lithium formé donne la réaction d'addition générant ainsi le phosphindole **46**. L'excès de lithium métal permet alors la coupure d'une seconde liaison P-Phényle exocyclique formant le phospholide **50**. La force motrice de la réaction est la formation d'une espèce aromatique, l'anion phospholide. Cet intermédiaire peut ensuite réagir avec des électrophiles pour donner accès, après oxydation, à des phosphindoles différemment substitués sur l'atome de phosphore.

[85] Sanji, T.; Shiraishi, K.; Kashiwabara, T.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2689.
[86] Xu, Y.; Wang, Z.; Gan, Z.; Xi, Q.; Duan, Z.; Mathey, F. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1732.

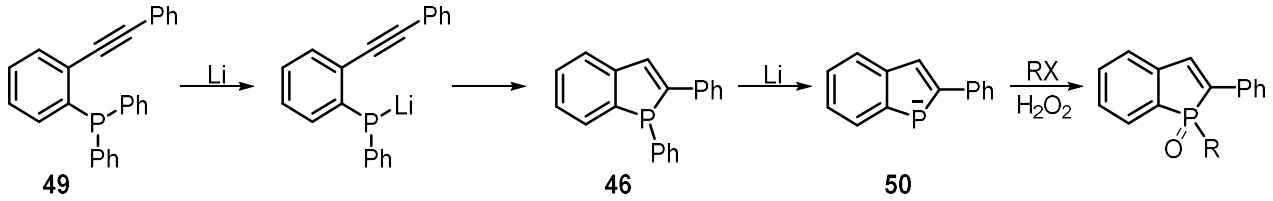


Schéma 53

- Annélation déhydrogénative

Enfin, une nouvelle stratégie développée simultanément par les groupes de Miura[87] et Duan[88] a permis d'accéder aux motifs phosphindoles.

Dans cette approche, un alcyne disubstitué réagit avec un oxyde de diphénylphosphine pour former le noyau phosphindole **51** via une annélation déhydrogénative qui est possible en présence d'une quantité stœchiométrique d'argent (I) ou de manganèse (III) (schéma 54).

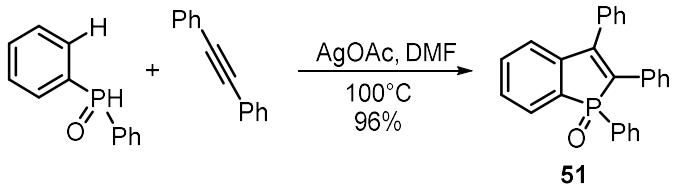


Schéma 54

L'un des mécanismes postulés pour cette transformation suppose, en premier lieu, la rupture homolytique de la liaison P-H pour former le radical phosphoré **I**. Ce dernier réagit sur un alcyne pour former le radical alcényle **II**. Le radical alcényle s'additionne en position ortho de l'aryle de façon intramoléculaire pour former, après oxydation et élimination d'un proton, le phosphindole **V**.

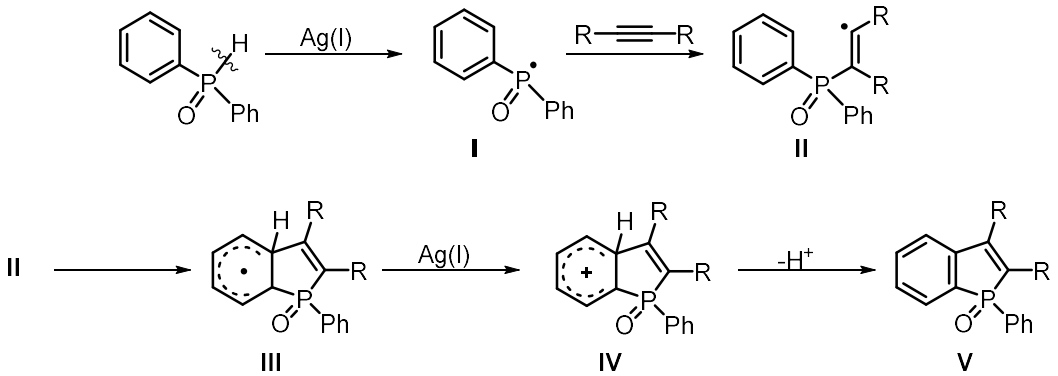


Schéma 55

Connaissant les divers accès au motif benzophosphole, nous avons pu entreprendre la synthèse du phosphindole **32** en choisissant la méthode la plus appropriée.

[87] Unoh, Y.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12975.

[88] Chen, Y.-R.; Duan, W.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16754.

Synthèse de phosphindoles : Résultats

Afin de réaliser la synthèse du synthon phosphindole clé **32**, nous avons utilisé la méthodologie développée par Tsuchiya dans laquelle le phosphindole est obtenu par dilithiation d'un β-bromostyrène. Cette méthodologie, déjà utilisée au laboratoire, nous est apparue comme étant facile à mettre en œuvre et robuste.

Les phosphindoles souhaités ont été synthétisés en partant de l'aldéhyde **52**. La séquence réactionnelle débute par une oléfination de Ramirez qui donne accès au tribromostyrène **53** avec un rendement de 98%. Celui-ci est engagé dans une réaction de Suzuki avec l'acide phénylboronique pour former le composé **54**. La sélectivité de cette réaction s'explique par la plus grande réactivité de la position (*E*) vinylique dans les couplages palladocatalysés. Afin d'obtenir le produit avec des rendements acceptables, il est nécessaire d'utiliser la trifuryl phosphine comme ligand.[89]

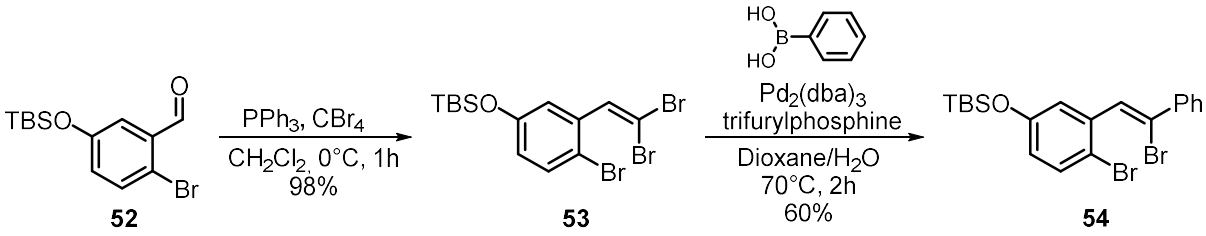


Schéma 56

Le composé dibromé **54** a été engagé ensuite dans la réaction de cyclisation décrite par Tsuchiya (schéma 57). Les conditions prévoient l'utilisation de quatre équivalents de *t*BuLi. Deux équivalents interviennent dans un échange halogène-métal tandis que deux autres permettent de neutraliser le bromure de *tert*butyle formé. Les oxydes de phosphindole sont enfin obtenus après cyclisation sur une dichlorophosphine et oxydation subséquente du phosphore. Enfin, il est prévu dans la séquence réactionnelle d'éliminer le groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS) à l'aide de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) et de le remplacer par une fonction triflate afin d'obtenir le synthon clé.

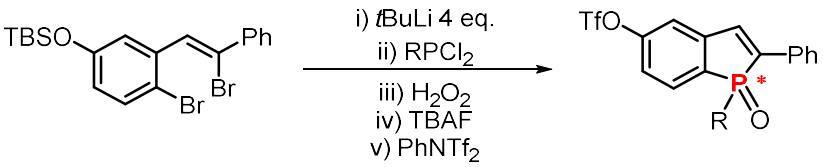


Schéma 57

L'étape de cyclisation en phosphindole crée un atome de phosphore stéréogène. Si la cyclisation est effectuée avec la dichlorophénylphosphine, le phosphindole obtenu est sous la forme d'un mélange racémique. Notre objectif étant de valoriser les phosphahélicènes en catalyse asymétrique, il est

[89] (a) Shen, W. *Synlett* **2000**, *2000*, 0737. (b) Chelucci, G.; Baldino, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2738. (c) Dieudonne-Vatran, A.; Azoulay, M.; Florent, J.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2683.

nécessaire d'obtenir ces structures sous forme énantiopure. Afin de réaliser ces objectifs, nous avons décidé de partir de phosphindoles énantiopurs.

La séparation d'énantiomères par HPLC chirale ne permettant pas d'obtenir les phosphindoles en quantité suffisante, nous avons envisagé d'introduire un groupe chiral sur le phosphore, ce qui permettrait la formation de diastéréoisomères potentiellement séparables par simple chromatographie (schéma 58).

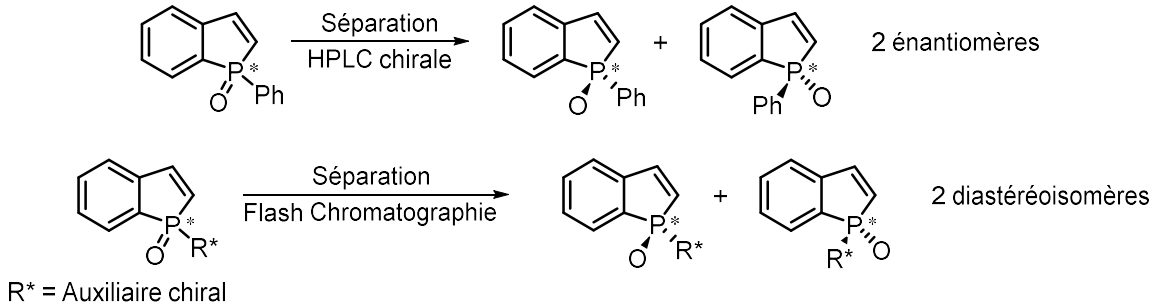


Schéma 58

Nous avons alors sélectionné le (*l*)-menthyle comme groupe chiral puisque ce dernier avait déjà été utilisé au laboratoire pour l'obtention d'hélices phosphorées énantiopures. De plus la menthyldichlorophosphine est facilement accessible à partir du (*l*)-menthol par chloration suivie de la formation d'un réactif de Grignard, qui est additionné sur la trichlorophosphine (schéma 59).[90] Cette suite réactionnelle a été réalisée à l'échelle de 60 g avec un rendement global de 66%.

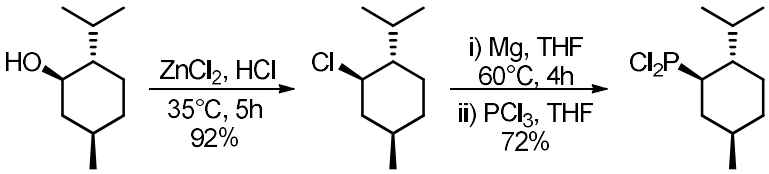


Schéma 59

Une fois la dichlorophosphine chirale synthétisée, nous avons pu réaliser l'étape de cyclisation.

En présence de *t*BuLi, le composé dibromé **54** subit un échange halogène métal pour former un intermédiaire dilithié. Ce dernier réagit avec la menthyldichlorophosphine pour former après oxydation de la phosphine puis déprotection du phénol, les phosphindoles **55** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères. Les isomères **55a** et **55b** de configuration (*Sp*) et (*Rp*) sur le phosphore sont obtenus dans un ratio (3 : 2). Ces derniers ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice.

[90] Gruber, M.; Schmutzler, R.; Ackermann, M.; Seega, J.; Hägele, G. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **1989**, *44*, 109.

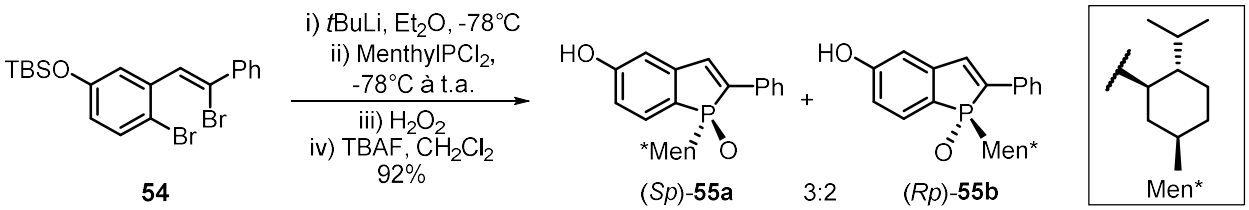


Schéma 60

Nous avons poursuivi la synthèse des phosphahélicènes à partir des oxydes de phosphindole énantiopurs **55a** et **55b**.

Les triflates des phosphindoles énantiopurs, **56a** et **56b**, ont été obtenus par réaction des 5-hydroxyphosphindoles **55a** et **55b,** en utilisant $PhNTf_2$ comme agent de triflation et K_2CO_3 comme base.

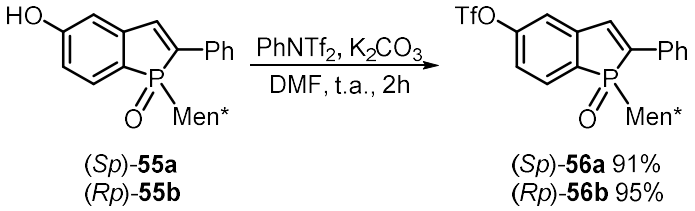


Schéma 61

Le synthon phosphindole synthétisé, nous avons ensuite entrepris la synthèse du second motif clé : le tétraarylvinyl boronate **31**.

Synthèse du vinylboronate 31et de la diaryloléfine 60

La synthèse du vinylboronate **31** avait déjà été réalisée au laboratoire selon un mode opératoire de la littérature (schéma 62).[91] Celle-ci débute par une réaction de Wittig entre l'ylure de phosphore généré *in situ* à partir du 2-bromométhylnaphtalène et le *para*-bromobenzaldéhyde pour donner l'oléfine **57** sous la forme d'un mélange d'isomères *E/Z*. Le mélange est ensuite irradié par une lampe au mercure pour former, après couplage oxydant, le 2-bromobenzo[c]phénanthrène **58**. Le vinyl boronate **31** est finalement obtenu par couplage de Suzuki entre le tétraryle bromé **58** et le diboronate **59**,[92] en présence de Pd(0) et d'une base.

[91] Brooks, M. A.; Scott, L. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5444.

[92] Licandro, E.; Rigamonti, C.; Ticozzelli, M. T.; Monteforte, M.; Baldoli, C.; Giannini, C.; Maiorana, S. *Synthesis* **2006**, *2006*, 3670.

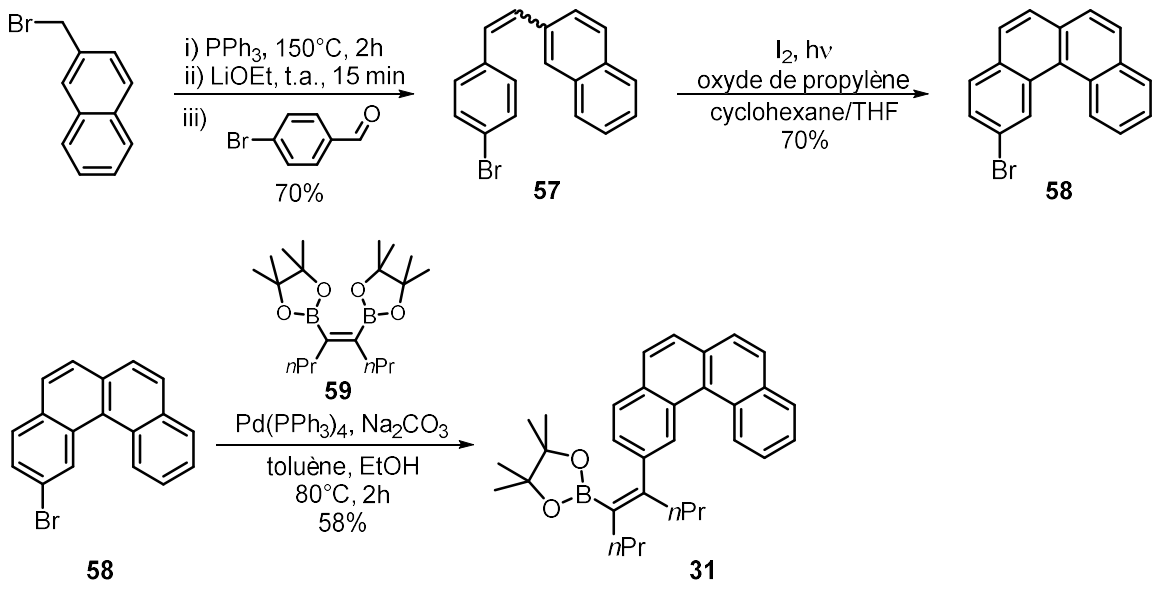


Schéma 62

Le diboronate **59** est préparé en une étape par addition du bis(dioxaborolane) sur du 4-octyne en présence de Pt(0) (schéma 63).[93]

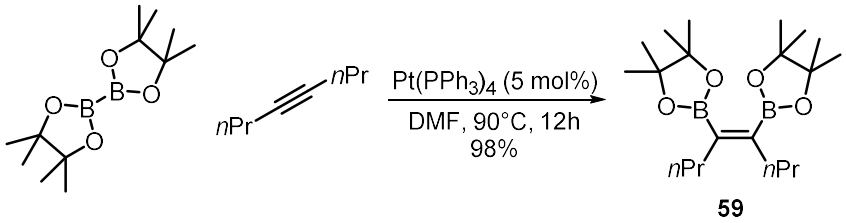


Schéma 63

Une fois le phosphindole **56** et le boronate **31** obtenus, il a été possible de coupler ces deux briques moléculaires par une réaction de Suzuki catalysée par du $Pd(SPhos)_2Cl_2$. Les précurseurs de photocyclisation **60a** et **60b** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 90 et 92%.

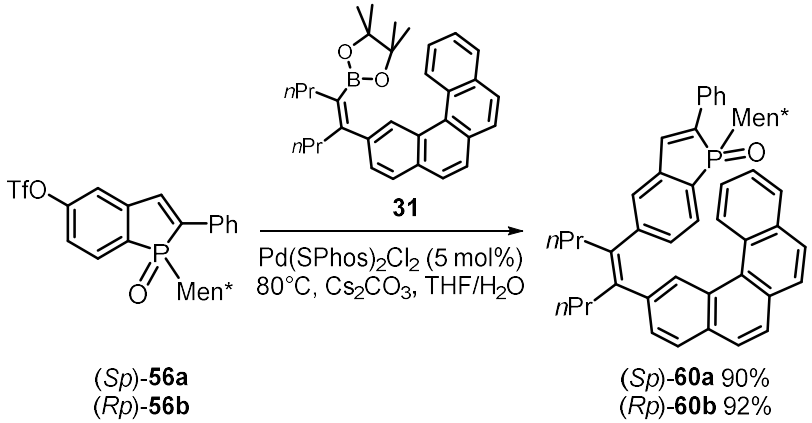


Schéma 64

[93] Shiyama, T.; Matsuda, N.; Murata, M.; Ozawa, F.; Suzuki, A.; Miyaura, N. *Organometallics* **1996**, *15*, 713.

II.B.2 Synthèse de phosphahélicènes par photocyclisation

II.B.2.a Premiers exemples

En utilisant les conditions déjà développées au laboratoire, nous avons entrepris l'étape de photocyclisation oxydante sur les oléfines **60a** et **60b**.

Généralité sur la photocyclisation

Les photocyclisations oxydantes sont réalisées à l'aide d'une lampe au mercure immergée dans un réacteur de 350 mL. Afin d'éviter une surchauffe du système, il est nécessaire de refroidir la lampe durant l'irradiation par un flux d'eau continu.

Les précurseurs de cyclisation sont dilués dans un solvant tel que le benzène, l'acétone ou encore le cyclohexane en présence de diiode. Sous irradiation le stilbène effectue une péricyclisation [4+2] conrotatoire pour former l'intermédiaire **61**. Ce composé tricyclique est susceptible de ré-aromatiser en présence d'un oxydant tel que le diiode.[94]

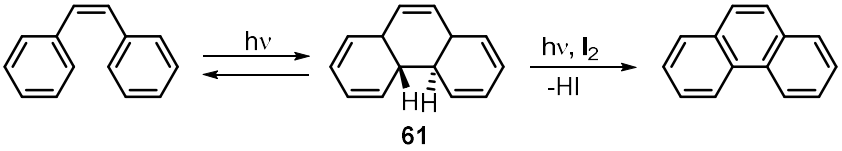


Schéma 65

Sous l'effet de lumière, le diiode génère un radical I$^{\bullet}$ captant un des hydrogènes et permettant l'oxydation en phénanthrène. Dans ces réactions, l'ajout d'additifs tel que l'oxyde de propylène permet de piéger HI issu du processus de ré-aromatisation.

Application à la synthèse de phosphahélicènes

Afin de réaliser l'étape clé de photocyclisation déjà étudiée au laboratoire, nous avons solubilisé l'oléfine **60a** (ou **60b)** dans un mélange THF/cyclohexane (0.3 mg/mL) en présence de deux équivalents de diiode et de 100 équivalents d'oxyde de propylène. Le mélange est irradié par une lampe au mercure Heraeus de puissance 175 W, sous agitation pendant 3 heures. Les phosphahélicènes souhaités ont été obtenus avec un rendement de 32% et 38% en partant des diastéréoisomères de configuration respective (*Sp*) et (*Rp*) (schéma 66).

[94] Liu, L.; Yang, B.; Katz, T. J.; Poindexter, M. K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3769.

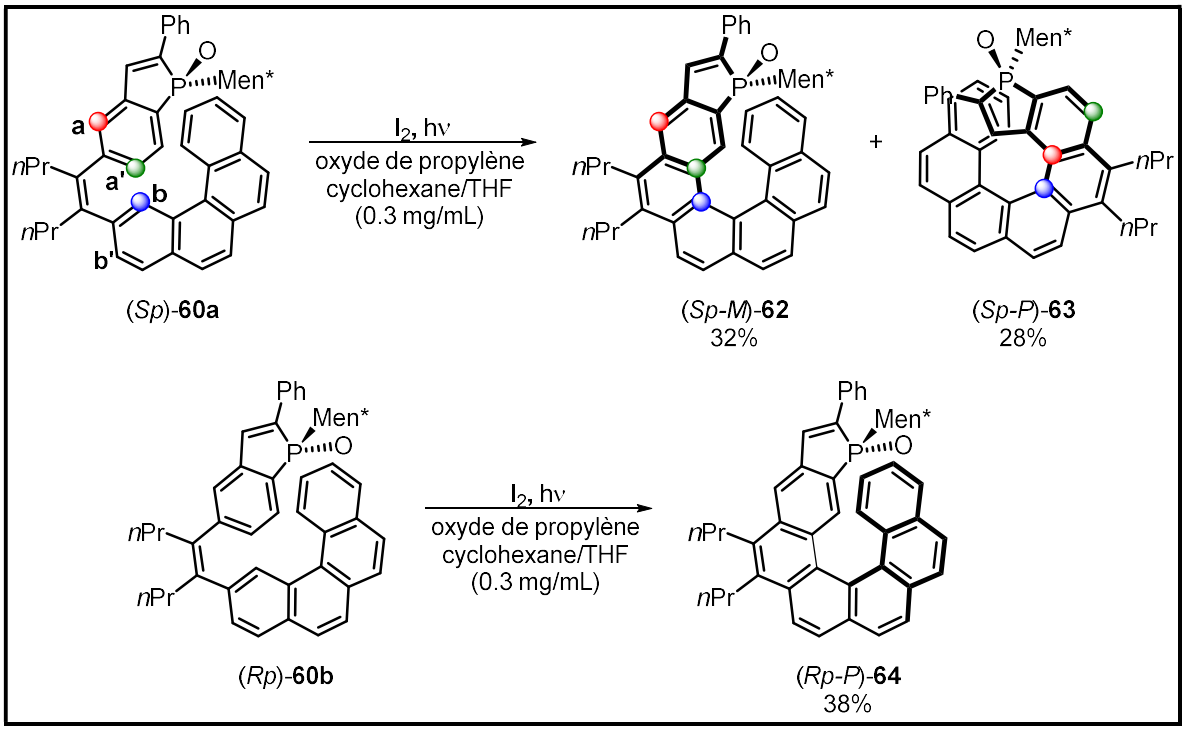


Schéma 66

Les deux épimères **60a** et **60b** ont donné une distribution de produits hélicoïdaux différente. En effet, l'oléfine **60a** de configuration (*Sp*) a donné accès à un mélange 1 : 1 de [6]-phosphahélicène **62** et [7]-phosphahélicène **63** de configurations respectives (*Sp, M*) et (*Sp, P*). Ces régioisomères **62** et **63** correspondent à la formation d'une liaison entre les carbones (a')-(b) ou (a)-(b) respectivement. Aucun produit issu d'un couplage entre les positions (b') et (a') ou (b') et (a) n'a été observé. L'oléfine **60b** de configuration (*Rp*) forme exclusivement le composé [6]-hélicène **64** de configuration (*Rp, P*).

Ces résultats nous amènent à penser que la configuration du phosphore à un effet sur la régiosélectivité de l'étape de photocyclisation qui s'expliquerait par la pré-organisation spatiale de la molécule, due aux interactions π.

De plus, les [6]-phosphahélicènes (**62** et **64**) sont obtenus sous la forme d'un unique diastéréoisomère. En effet, la liaison P=O se retrouve systématiquement à l'extérieur de la structure hélicoïdale. L'isomère (*Rp*-**60b**) mène au [6]-phosphahélicène **64** de configuration hélicoïdale (*P*) tandis que l'isomère (*Sp*-**60a**) mène au [6]-phosphahélicène **62** de configuration hélicoïdale (*M*). La diastéréosélectivité de la réaction de photocyclisation est donc également contrôlée par la configuration du phosphore.

La photocyclisation de diaryloléfines nous a permis d'accéder à une première série de [6]-hélicènes énantiopurs. Nous l'avons ensuite appliquée à la synthèse d'une variété de phosphahélicènes en modulant à la fois les substituants et le squelette hélicoïdal.

II.B.2.b Extension de la méthode à la synthèse de phosphahélicènes diversement substitués

Dans une optique de valorisation des phosphahélicènes en catalyse asymétrique, nous avons décidé d'apporter plus de diversité structurale aux hélicènes précédemment synthétisés. Des modifications pourraient apporter notamment une différentiation stérique plus conséquente ce qui permettrait d'augmenter les performances des catalyseurs en termes de sélectivité.

Nous avons effectué des modifications sur deux positions relativement proches dans l'espace du centre phosphoré : le groupement aryle en position 2 du motif phosphindole et le noyau aryle terminal de l'enchainement polyaromatique (figure 11).

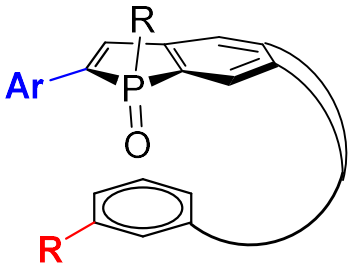


Figure 11

Notre première stratégie pour intégrer les modulations a été de réaliser les variations structurales directement sur les synthons phosphindoles et tétraaryles de départ.

Variation du substituant aryle en alpha du phosphore

Concernant la synthèse d'un phosphindole différemment substitué en position 2, nous avons suivi la même procédure que précédemment. Nous avons alors voulu remplacer le groupement phényle par un groupement xylyle plus encombrant. Le groupement xylyle est intégré au noyau phosphindole à partir du tribromostyrène **53**, par un couplage de Suzuki sélectif en position (*E*) pour donner le bromostilbène **65** avec un rendement de 55%. Celui-ci est ensuite engagé dans les étapes de lithiation-cyclisation sur la *l*-menthyldichlorophosphine, pour obtenir le noyau phosphindole. Après oxydation de la phosphine et déprotection de la fonction phénol, le phosphindole **66** est triflé dans le DMF en utilisant $PhNTf_2$. Les diastéréoisomères (*Sp*)-**67a** et (*Rp*)-**67b** ont été séparés par HPLC préparative munie d'une colonne C_{18} achirale.

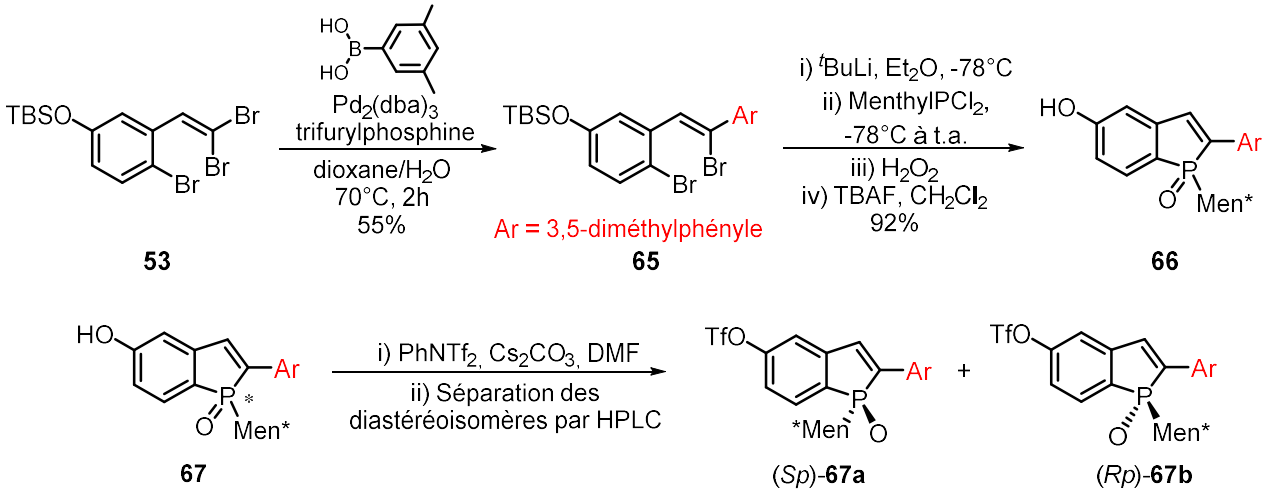


Schéma 67

Introduction d'un substituant à l'extrémité de l'hélice, à l'opposé du phosphore

Afin d'introduire des variations de structure sur le noyau aryle terminal, nous avons adapté la synthèse du synthon tétraaryle décrite précédemment dans le schéma 62. A titre d'exemple, nous avons intégré un groupement méthoxy. Le produit de départ de cette nouvelle synthèse est le 6-méthoxy-2-naphtaldéhyde commercial qui est transformé en oléfine **68** par une réaction de Wittig. Le bromure de bromobenzyle et la triphénylphosphine sont mis en solution dans le DMF et portés à reflux pour former le sel de phosphonium. Puis, un ajout de LiOEt permet d'obtenir l'oléfine **68**. Cette dernière est ensuite engagée dans une étape de photodéhydrogénation pour donner le 2-bromobenzophénanthrène **69** avec un rendement de 70%. Le boronate vinylique **70** est enfin obtenu avec un rendement de 45% par un couplage de Suzuki entre le diboronate **59** et le benzophénanthrène **69** en présence de $Pd(PPh_3)_4$ et de Na_2CO_3 dans un mélange toluène/éthanol/H_2O.

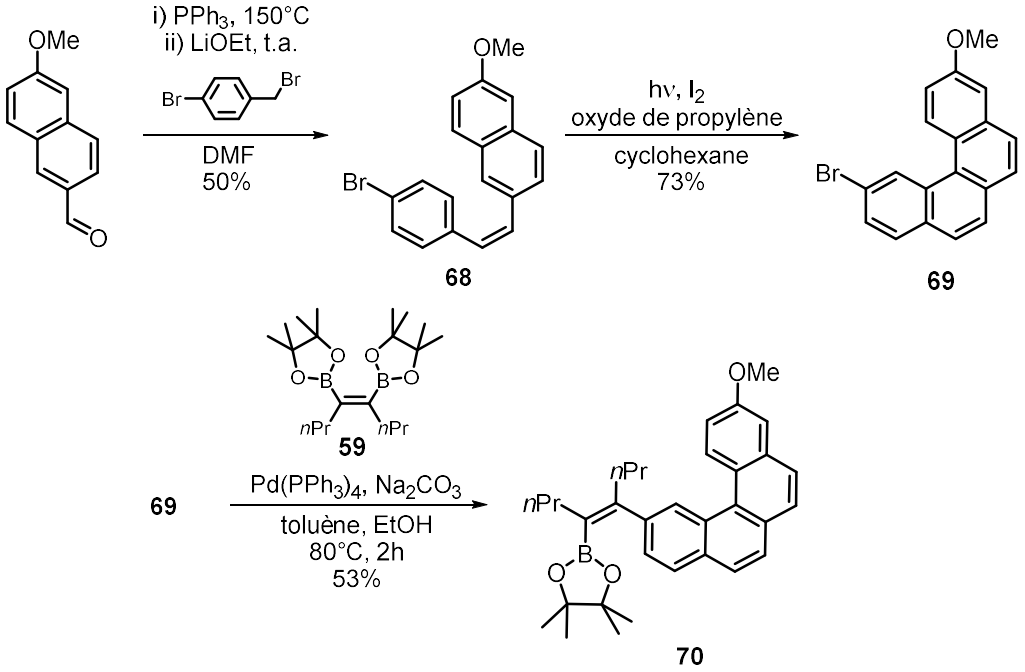


Schéma 68

Synthèse d'hélicènes diversement substitués

Une fois les modulations structurales intégrées aux synthons **67** et **70**, nous avons assemblé ces synthons séparément avec l'oléfine **31** et le phosphindole **36** respectivement. Un couplage de Suzuki entre le vinyl boronate **31** (ou **70**) et le triflate de phosphindole énantiopur **67b** (ou **56b**) pour donner les composés **71b** et **71a** avec des rendements de 75% et 78% respectivement (schéma 69).

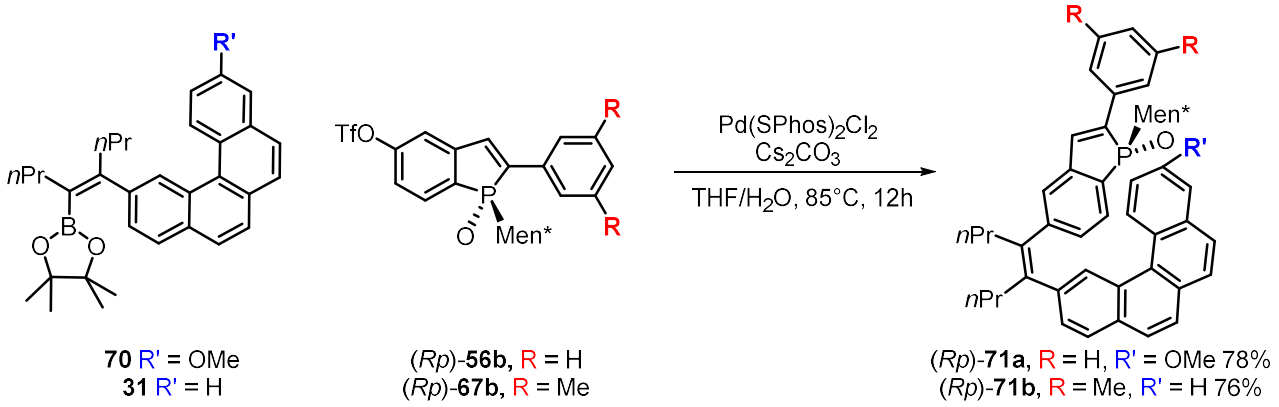


Schéma 69

Les oléfines **71a** et **71b** sont ensuite photocyclisées en présence de diiode et d'un large excès d'oxyde de propylène pour former les [6]-hélicènes **72a** et **72b** sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec des rendements de 57% et de 30% après 1h30 d'irradiation.

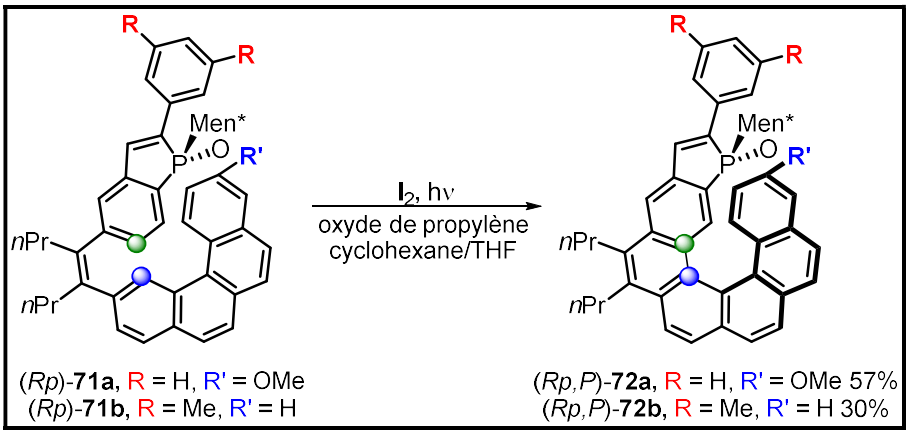


Schéma 70

Les légères modulations structurales n'ont pas affecté la régio- et la diastéréosélectivité de la cyclisation. En revanche, si l'on compare les rendements obtenus dans l'étape de cyclisation conduisant aux [6]-hélicènes **64**, **72a** et **72b**, on remarque que la présence du groupement OMe rend l'électrocyclisation beaucoup plus efficace. Cette dernière observation peut être expliquée par l'enrichissement électronique du tétraryle, apporté par le groupement méthoxy, qui favoriserait l'étape de péricyclisation.

La photocyclisation de diaryloléfines nous a donc permis l'accès à des [6] et [7]-phosphahélicènes différemment substitués. Malgré le haut degré de diastéréosélectivité de l'étape de photocyclisation, l'accès à ces composés hélicoïdaux reste perfectible en termes de rendement.
Malgré ces limitations, nous avons encore élargi cette méthodologie à la synthèse de phosphathiahélicènes dans le but de changer la topologie même des hélices.

II.B.3 Synthèse de phosphathiahélicènes par photocyclisation

Dans le cadre d'une collaboration avec Emanuela Licandro (Université de Milan), nous nous sommes intéressés à la synthèse de phosphathiahélicènes. Ces derniers posséderaient une structure tridimensionnelle différente, par la présence des motifs thiophènes dans l'enchainement polyaromatique. Profitant de l'expertise du laboratoire de Mme Licandro dans la synthèse de thiahélicènes,[95] nous avons conçu le schéma rétrosynthétique suivant :

[95] (a) Maiorana, S.; Papagni, A.; Licandro, E.; Annunziata, R.; Paravidino, P.; Perdicchia, D.; Giannini, C.; Bencini, M.; Clays, K.; Persoons, A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6481. (b) Bossi, A.; Maiorana, S.; Graiff, C.; Tiripicchio, A.; Licandro, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 4499. (c) Licandro, E.; Rigamonti, C.; Ticozzelli, M. T.; Monteforte, M.; Baldoli, C.; Giannini, C.; Maiorana, S. *Synthesis* **2006**, *2006*, 3670.

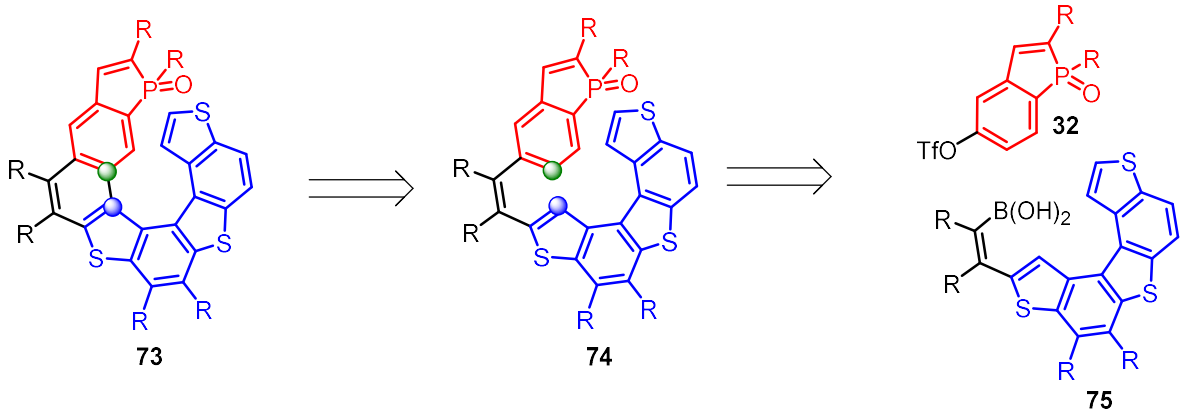


Schéma 71

Les phosphathiahélicènes **73** pourraient être obtenus par photocyclisation oxydante des diaryloléfines **74**. Ces dernières seraient issues d'un couplage de Suzuki entre le motif phosphindole **32**, synthétisé au laboratoire, et l'acide boronique **75**.

Synthèse de l'acide boronique 75

L'acide boronique **75** a été préparé par Davide Dova, à l'université de Milan, à partir du dipropylbenzodithiophène (schéma 72). En présence d'un équivalent de *n*BuLi, le benzodithiophène est déprotoné en position 2 et s'additionne sur le DMF pour former l'aldéhyde **76**. Ce dernier réagit dans une oléfination de Wittig avec le bromotriphényl(thiophèn-2-ylméthyl)phosphonium déprotoné *in situ* pour former le vinylthiophène **77** sous la forme d'un mélange d'isomères *E*/*Z*. Ce mélange est engagé dans une réaction de photocyclisation oxydante pour former le composé **78**. L'étape suivante est la bromation de la position 2 du thiophène terminal (**79**), suivie d'une réaction de Suzuki avec le dipinacol borane **59**. L'hydrolyse *in situ* du pinacol borane en acide boronique est la dernière étape de cette synthèse.

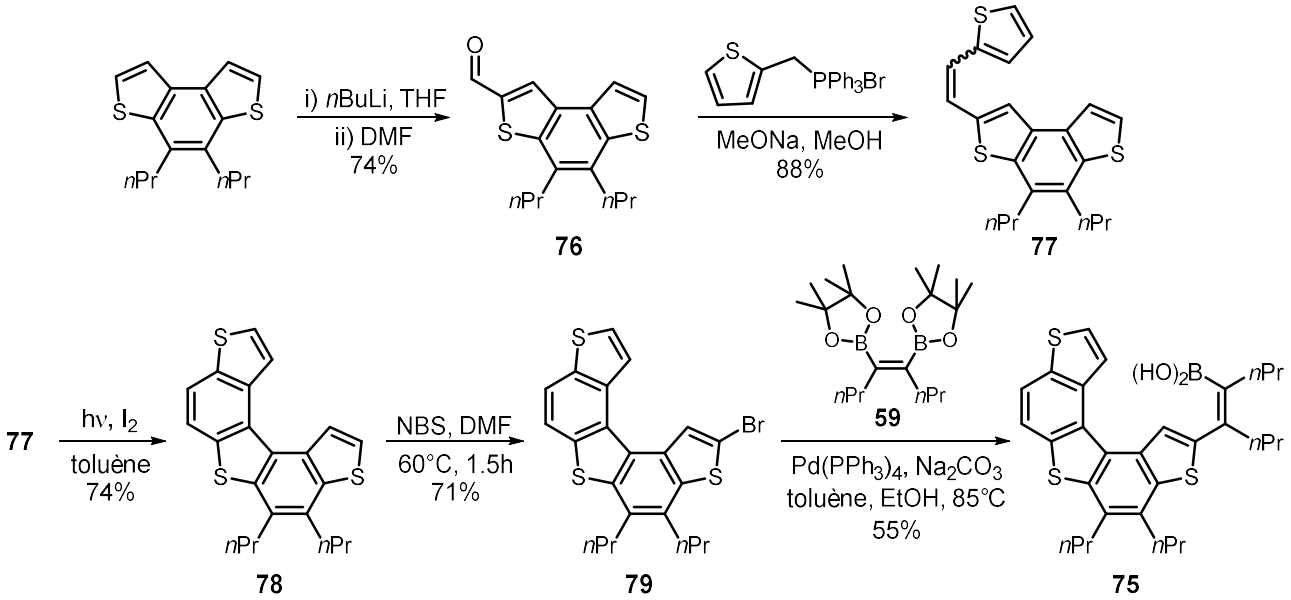


Schéma 72

Synthèse des premiers phosphathiahélicènes

L'assemblage des deux synthons clé **56b** et **75** a été réalisé par couplage de Suzuki et a permis la formation de l'oléfine tétrasubstituée **80** avec un rendement de 95% (schéma 73).

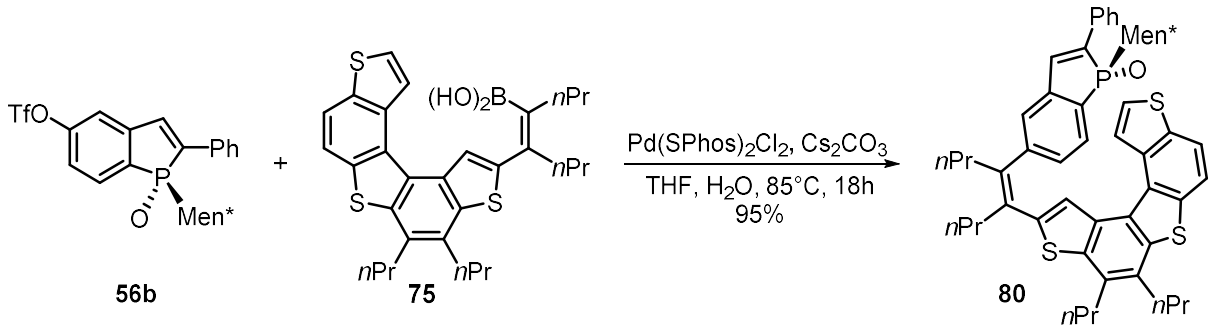


Schéma 73

Nous avons ensuite placé l'oléfine **80** sous irradiation avec une lampe au mercure en présence de diiode et d'oxyde de propylène dans un milieu dilué (0.3 mg.mL^{-1}). Un suivi de la réaction est réalisé par prélèvement du milieu réactionnel et analyse par RMN ^{1}H. Au bout de 90 minutes, l'oléfine de départ est consommée. L'irradiation est arrêtée, le mélange réactionnel concentré et chromatographié sur gel de silice. Les produits de la réaction sont isolés et caractérisés par RMN et polarimétrie.

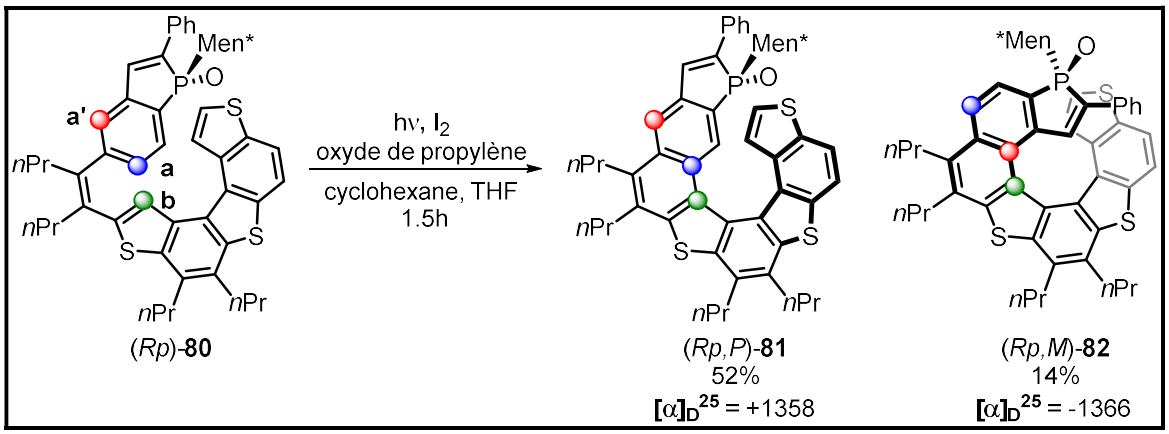


Schéma 74

Les phosphathiahélicènes sont obtenus sous la forme d'un mélange de régioisomères. Le [7]-hélicène **81** souhaité issu du couplage entre le carbone (a) et le carbone (b) est obtenu majoritairement avec un rendement de 52 %. Le [8]-hélicène **82** apparait comme produit minoritaire de la réaction (14%) et est issu du couplage entre le carbone (a') et le carbone (b). Avec un rendement de 52%, la synthèse de **81** s'est avérée plus efficace que celle de l'homologue carboné **60b** (38%). Il a alors été possible de synthétiser le phosphathiahélicène **81** à l'échelle du gramme.

Comme dans les cas précédents, la réaction est diastéréosélective. En effet lors de l'étape de photocyclisation, la stéréochimie hélicoïdale est contrôlée par la configuration du phosphore. Nous avons obtenu le [7]-hélicène **81** de configuration (*Rp,P*) et le [8]-hélicène **82** de configuration (*Rp,M*).

II.B.4 Modifications structurales de phosphathiahélicènes préformés

Un des avantages des phosphathiahélicènes réside dans la présence d'un noyau thiophène dans la molécule finale, à l'extrémité de la structure hélicoïdale. Beaucoup de méthodologies présentes dans la littérature font intervenir les motifs thiophènes dans des fonctionnalisations. Ainsi, afin d'apporter de la diversité structurale en fin de synthèse, nous avons entrepris d'engager les phosphathiahélicènes dans des post-fonctionnalisations.

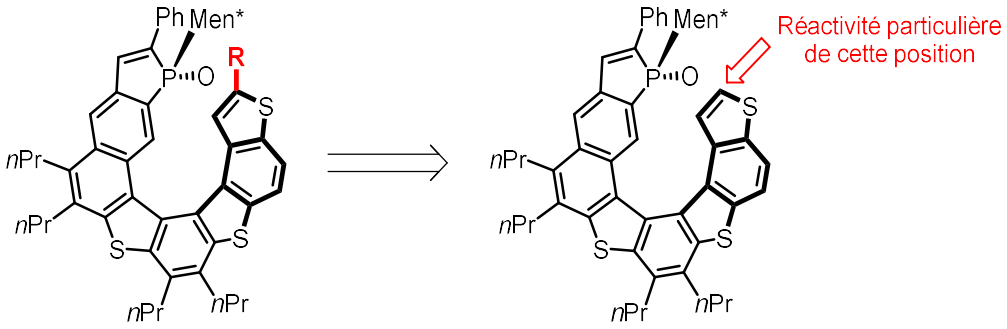


Schéma 75

Dans le cadre de ces travaux consacrés à la fonctionnalisation d'hélices soufrées, nous avons tenté trois approches différentes : la fonctionnalisation directe de la liaison CH par voie catalytique ou par déprotonation et une voie en deux étapes par bromation de la double liaison et fonctionnalisation subséquente.

Nous avons essayé dans un premier temps la fonctionnalisation directe de la liaison CH par voie catalytique. Nous nous sommes inspirés de la méthodologie proposée par Mori en 2010 qui permet l'introduction de différents aryles en position 2 de motifs thiophènes et benzothiophènes (schéma 76).[96] Cette réaction fait intervenir un catalyseur de palladium (0) complexé par des phosphines volumineuses et riches en électrons (t-Bu_3P) afin de favoriser l'étape d'addition oxydante. Appliquées au thiahélicène **81**, les conditions de fonctionnalisation CH décrites par Mori n'ont pas permis d'obtenir le produit souhaité. Seuls les produits de départ ont été récupérés.

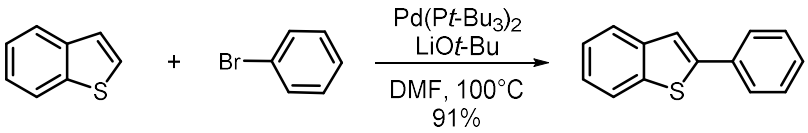


Schéma 76

Nous nous sommes alors dirigés vers les travaux de Waser qui propose l'alcynylation de noyaux thiophènes en présence d'AuCl et d'une quantité stœchiométrique d'iode hypervalent (schéma 77).[97] Le réactif iodé porte un groupement triisopropylsilylacétylure de qui doit être transféré sur le noyau thiophène.

[96] Tamba, S.; Okubo, Y.; Tanaka, S.; Monguchi, D.; Mori, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6998.
[97] Brand, J. P.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7304.

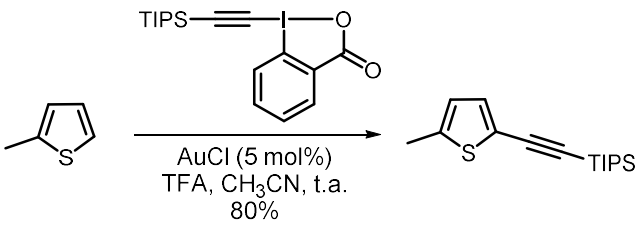


Schéma 77

Malheureusement cette réaction appliquée au thiahélicène **81** n'a pas donné le résultat escompté et, encore une fois, le produit de départ est récupéré inchangé. Le manque de réactivité, ici comme dans le cas précédent, pourrait être dû à l'encombrement stérique de la structure hélicoïdale qui limite l'accès des réactifs et des catalyseurs à la liaison CH du thiophène.

Profitant du fait que le proton en position 2 du thiophène soit relativement acide, nous avons par la suite essayé de déprotoner sélectivement cette position et d'additionner un électrophile tel que le chlorure de triméthylsilyle (TMSCl). Là encore, malgré les diverses conditions essayées, aucune trace du produit souhaité n'a pu être observée.

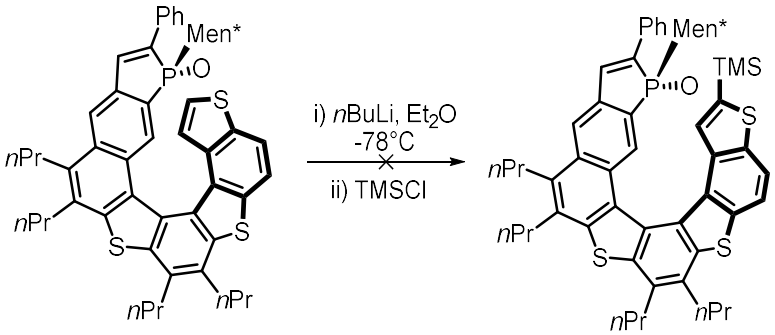


Schéma 78

Nous nous sommes alors tournés vers des réactions de fonctionnalisations en deux étapes faisant intervenir une étape d'halogénation. Nous avons engagé le phosphathiahélicène **81** dans une réaction de bromation avec du N-Bromosuccinimide.[98] Cette bromation s'est avérée très efficace, produisant exclusivement le composé **83** bromé en position 2 à hauteur de 83% (schéma 79).

[98] Nishide, Y.; Osuga, H.; Saito, M.; Aiba, T.; Inagaki, Y.; Doge, Y.; Tanaka, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9141.

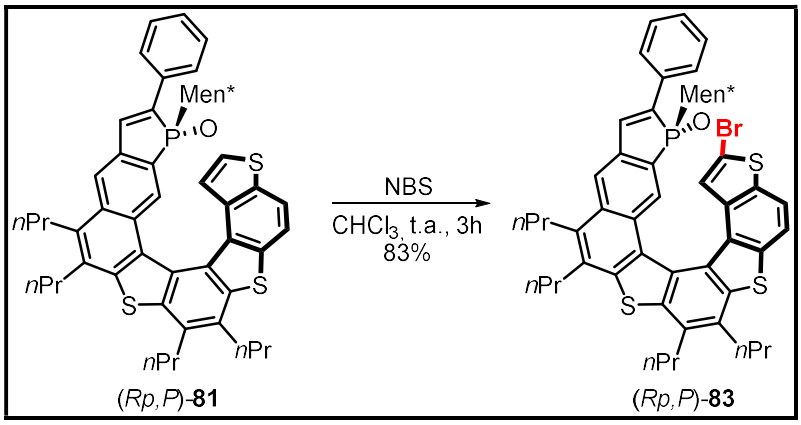


Schéma 79

Le composé halogéné **83** a alors été engagé dans des réactions de couplage palladocatalysées.

Dans un premier temps, il a été possible d'introduire sur le motif thiophène terminal des substituants aromatiques par une réaction de Suzuki (schéma 80). En utilisant un complexe de Pd(0) et un acide arylboronique, nous avons pu substituer le brome par un phényle (composé **84a**) et un xylyle (**84b**), avec des rendements de 99% et 78% respectivement.

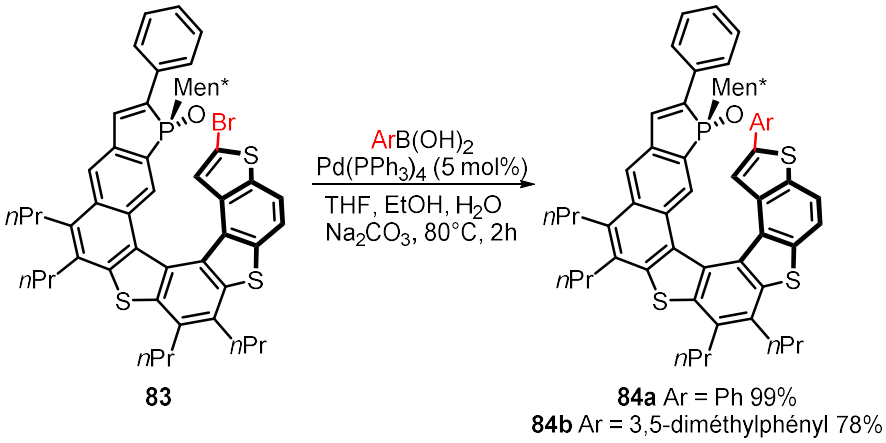


Schéma 80

Il a aussi été possible d'introduire une fonction alcyne par un couplage de Sonogashira entre le phosphathiahélicène bromé et le phénylacétylène (schéma 81). Nous avons alors obtenu le composé **85a** avec un rendement de 68% après 6h de réaction à 80°C. Cependant, il n'a pas été possible d'introduire un alcyne substitué par un groupement plus volumineux tel qu'un triisopropylsilyle (TIPS). Dans ce cas, seul le produit de débromation a été observé. Comme précédemment, on peut supposer que le groupement TIPS est trop encombrant pour permettre l'approche de l'alcyne au sein de l'hélice.

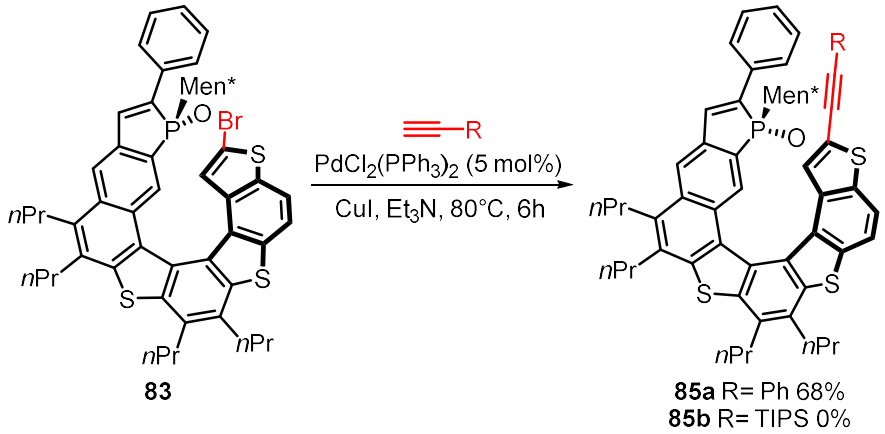


Schéma 81

Enfin, un groupement styryle a été incorporé au phosphathiahélicène par une réaction de Heck (schéma 82). Pour obtenir le composé vinylique **86** avec un bon rendement de 80%, nous avons utilisé comme catalyseur le palladacycle développé par Herrmann et Beller.[99]

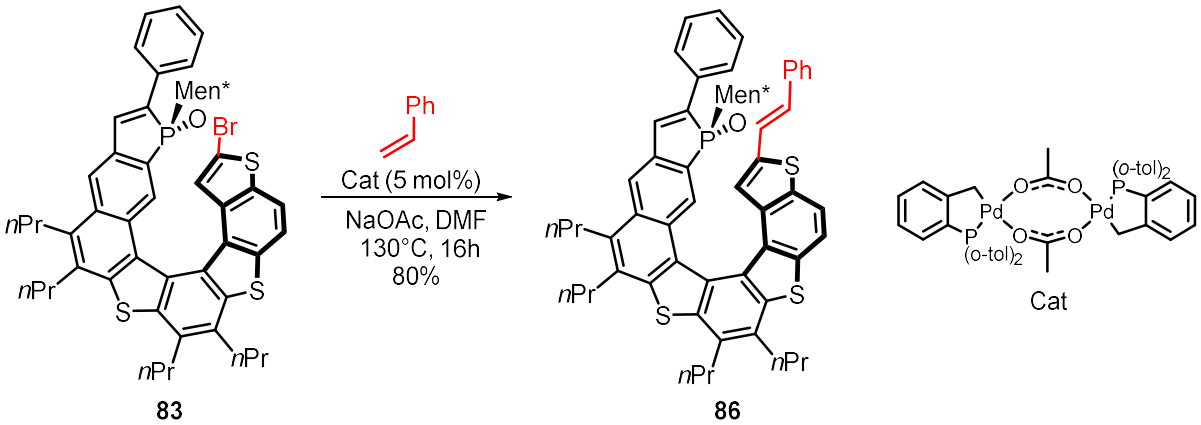


Schéma 82

[99] Hermann, A. W.; Brossmer, C.; Reisinger, C.; Riermeier, T. H.; Öfele, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1357.

II.B.5 Conclusion

En résumé, la photocyclisation de diaryloléfines a permis la synthèse de phosphahélicènes possédant un squelette totalement carboné avec différents substituants en α du phosphore et sur le noyau aromatique à l'extrémité opposée de l'hélice. La photocyclisation a permis également la synthèse d'un phosphathiahélicène qui a été post-fonctionnalisé par une étape de bromation sélective, suivie de couplages palladocatalysés.

L'introduction du menthyle comme substituant du phosphore a rendu possible l'obtention de phosphindoles énantiopurs. L'utilisation de ces derniers, dans la synthèse de phosphahélicènes, a conduit aux structures hélicoïdales énantiopures correspondantes.

L'étape de photocyclisation sur les oléfines **60**, **71** et **81** s'est avérée être diastéréosélective. La configuration hélicoïdale des produits formés dépend essentiellement de la configuration du phosphore.

La seule limitation importante de cette approche synthétique est la forte dilution nécessaire dans l'étape de photocyclisation qui rend difficile toute montée en échelle. Nous avons alors proposé une méthode alternative d'accès aux phosphahélicènes : la cyclotrimérisation d'alcynes. Cette méthode permettrait entre autres, l'obtention de phosphahélicènes structurellement différents.

II.C Synthèse d'hélicènes par cyclotrimérisation d'alcynes

Nous allons détailler dans ce chapitre le développement d'une nouvelle voie d'accès aux phosphahélicènes. Cette nouvelle stratégie déjà présentée brièvement au chapitre I repose sur une étape de cycloaddition [2+2+2] d'alcynes. Cette méthodologie largement étudiée par le groupe de Starý et Stará doit permettre un accès aux phosphahélicènes à une plus grande échelle par rapport à la méthode photochimique décrite précédemment. De plus, la réaction de cyclotrimérisation appliquée à la synthèse d'hélicènes présente l'avantage d'être régiosélective. En effet, la structure hélicoïdale obtenue est contrôlée uniquement par le *design* du substrat, ce qui n'est pas le cas de l'approche photochimique.

II.C.1 Introduction

Nous allons étudier deux stratégies d'accès aux hélices phosphorées par cyclotrimérisation d'alcynes, l'une donnant des hélicènes partiellement saturés, l'autre menant à des structures totalement conjuguées.

Nous nous sommes appuyés dans un premier temps sur une publication de Starý *et al.* qui reporte la synthèse de [6]-hélicènes à partir du triyne **87** par catalyse au cobalt (I).[100] Le triyne **87** est obtenu par un couplage de Sonogashira entre un naphtalène substitué par un alcyne terminal **36** et l'aryle iodé **88** (schéma 83).

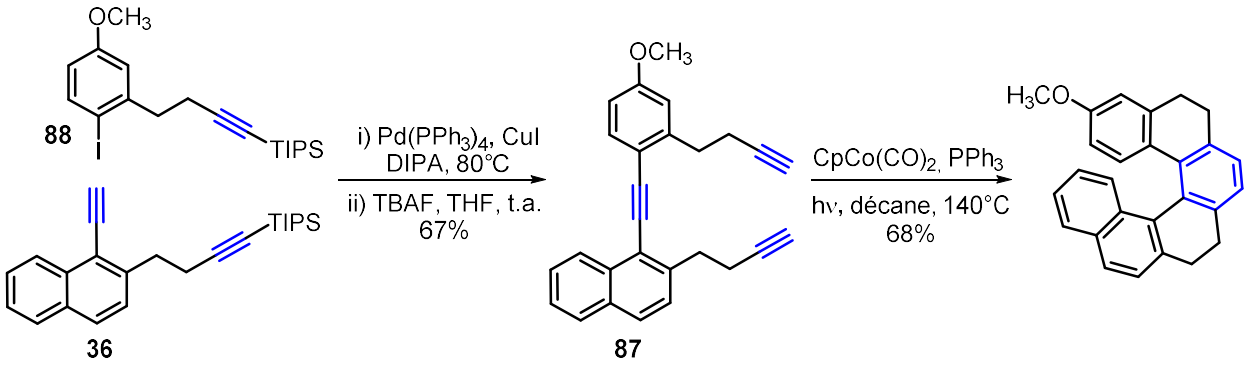


Schéma 83

Nous avons alors adapté cette stratégie à la synthèse de phosphahélicènes. Afin d'obtenir les phosphahélicènes **33** par cyclotrimérisation [2+2+2] d'alcynes, nous proposons de partir du triyne **34** qui comporte une unité phosphindole. Celui-ci pourrait être obtenu par un couplage de Sonogashira entre le phosphindole **35**, similaire à ceux utilisés pour la synthèse photochimique de phosphahélicènes, et le dérivé de naphtalène **36**.

[100] Teplý, F.; Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovič, A.; Šaman, D.; Vyskočil, Š.; Fiedler, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5193.

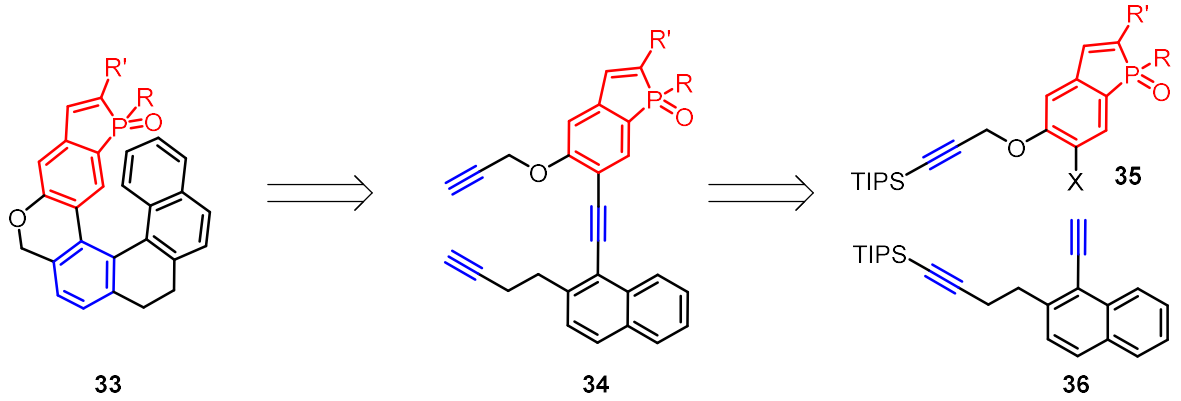


Schéma 84

Afin de valider cette nouvelle voie de synthèse, nous l'avons mise au point dans un premier temps sur un substrat racémique, avec un motif phosphindole non-substitué en position 2. Puis, la séquence a été appliquée à des phosphindoles énantiopurs dans le but d'obtenir les phosphahélicènes correspondants.

II.C.2 Synthèse de phospha-oxa-hélicènes racémiques

Notre schéma rétrosynthétique prévoit la formation du phosphindole représenté ci-dessous.

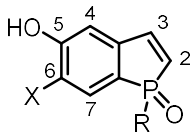


Figure 12

Ce dernier doit posséder une fonction halogène ou triflate en position 6 afin de permettre un couplage de Sonogashira avec le naphtalène **36**. De plus, il doit comporter en position 5 un groupement hydroxyle permettant d'introduire une fonction propargyle.

Synthèse du phosphindole 35

De façon analogue à la synthèse par voie photochimique, on se propose d'utiliser la méthodologie développée par Tsuchiya pour accéder à l'hydroxyphosphindole **89**. Ce substrat sera fonctionnalisé ensuite par halogénation pour obtenir le composé **35**.

Le motif phosphindole **89** a pu être synthétisé à partir du composé bromé **52** en suivant le protocole défini par Keihann Yavari.

Dans un premier temps, l'aldéhyde **52** est engagé dans une réaction d'oléfination de Wittig en présence de (bromométhyl)triphénylphosphonium et de *t*BuOK pour former l'oléfine bromée (*Z*) **90**. Dans cette réaction, *t*BuOK génère *in situ* l'ylure de phosphore. L'étape suivante consiste en l'échange halogène/métal sur le composé dibromé **90** pour former un intermédiaire dilithié qui réagit avec la dichlorophénylphosphine pour donner le phosphindole **91**. Après oxydation de la

phosphine puis déprotection du phénol, l'hydroxyphosphindole **89** est obtenu avec un rendement de 53% sur 3 étapes.

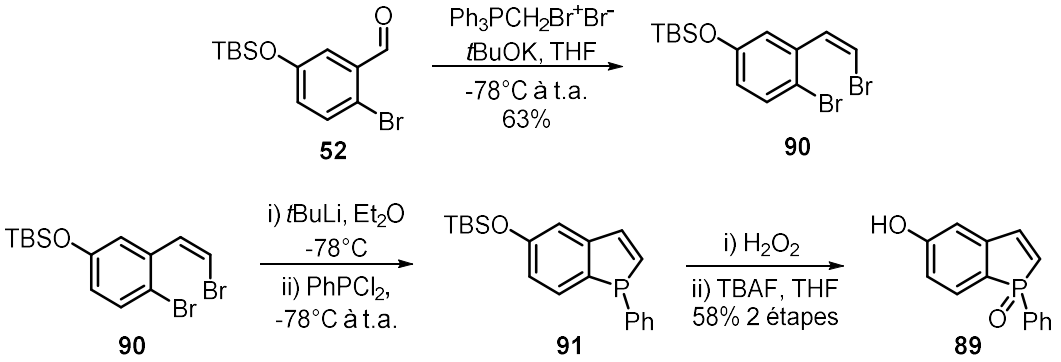


Schéma 85

Ayant synthétisé l'oxyde de phosphindole **89**, il a ensuite fallu fonctionnaliser la position 6 de celui-ci par une fonction susceptible de réagir dans des réactions palladocatalysées. Nous avons tout d'abord pensé introduire un halogène dans cette position par des réactions d'ortholithiation, suivies d'un piégeage par une source d'halogène électrophile. Nous avons choisi le groupement MOM comme groupement orthodirecteur. Celui-ci a été introduit par déprotonation du phénol **89** et addition sur le méthyl chlorométhyl éther. La présence du groupement *ortho*-directeur devrait orienter l'halogénation vers les positions 4 et/ou 6.

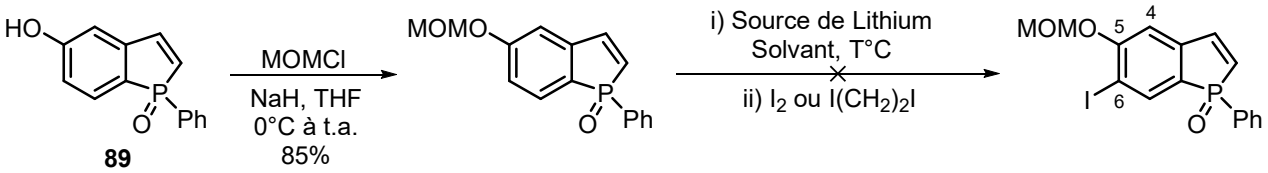


Schéma 86

Malgré l'ensemble des conditions opératoires essayées, en faisant varier notamment la base (*n*BuLi, *t*BuLi, *s*BuLi), le solvant, la température ou encore le réactif iodé, aucun produit issu d'une quelconque *ortho* lithiation/iodation n'a pu être observé.

Nous nous sommes alors redirigés vers des réactions de substitution électrophile aromatique en nous inspirant de la synthèse de la iododihydroindénone décrite dans un brevet (schéma 87).[101] Dans cette synthèse la 5-hydroindénone subit une iodation en position 6 en présence de N-iodosuccinimide.

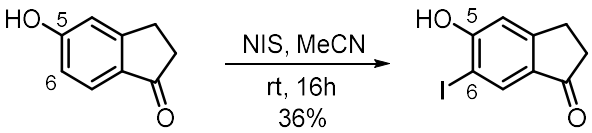


Schéma 87

[101] DeBernardis, J. F.; Zelle, R. E.; Basha, F. Z. US5128362, **1992**.

Nous avons estimé que l'hydroxyphosphindole **89** pouvait avoir une réactivité analogue au 5-hydroindénone étant donnée la similitude structurale, à savoir :

- un groupement électrodonneur fort (OH) en position 5
- un groupement électroattracteur (oxyde de phosphine) en position 8

Nous nous attendons donc à une substitution en *ortho* de la fonction hydroxyle, avec une certaine sélectivité en faveur de la position 6, bien que la position 4 soit électroniquement très proche.

L'hydroxyphosphindole **89** a alors été mis en présence de NIS dans l'acétonitrile à température ambiante. Après 3h de réaction, seul le produit issu d'une iodation électrophile aromatique en position 6 a été observé. Après optimisation des conditions réactionnelles (solvant, température, mode d'addition), le composé **92** a pu être obtenu avec un rendement de 74%.

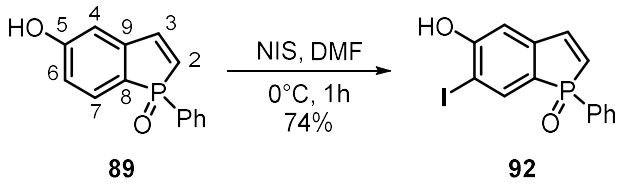


Schéma 88

La fonction phénol est ensuite alkylée dans le DMF avec bromure propargylique **93** et en présence de K_2CO_3 pour former le dérivé **94** avec un rendement de 95%.

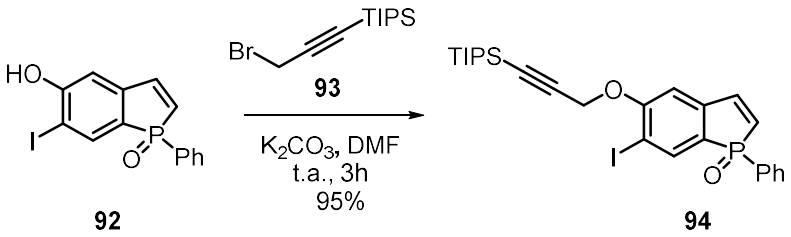


Schéma 89

L'agent de propargylation, utilisé dans l'alkylation précédente, est préparé en une étape par déprotonation du bromure de propargyle et addition sur le chlorure de triisopropylsilyle.[102]

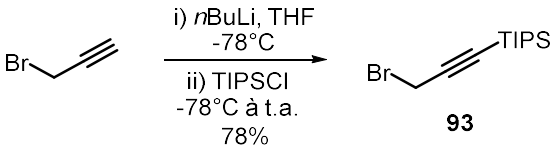


Schéma 90

La synthèse de la brique phosphindole réalisée, nous avons ensuite entrepris la synthèse du second fragment : le dérivé du naphtalène **36**.

[102] Hoogboom, J.; Swager, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15058.

Synthèse du 1-naphtylacétylène 36 et du triyne 99

Le dérivé de naphtalène **36** est un fragment que l'on retrouve fréquemment dans les synthèses d'hélicènes par cyclotrimérisation [2+2+2]. La préparation de ce dernier a été reportée par le groupe de Starý.[100]

La synthèse débute par une bromation radicalaire du méthyl naphtalène **95** pour donner le composé dibromé **96** avec 70% de rendement. Ce dernier subit alors une substitution nucléophile en présence de propargyllithium, préparé à partir du bromure **93**, pour former l'alcyne silylé **97**. Une réaction de *trans*-halogénation Br/I est réalisée sur le composé bromé **97** avant de l'engager dans un couplage de Sonogashira avec le triméthylsilylacétylène. Après hydrolyse du groupement TMS, le naphtalèndiyne **36** souhaité est obtenu avec un rendement global de 37%.

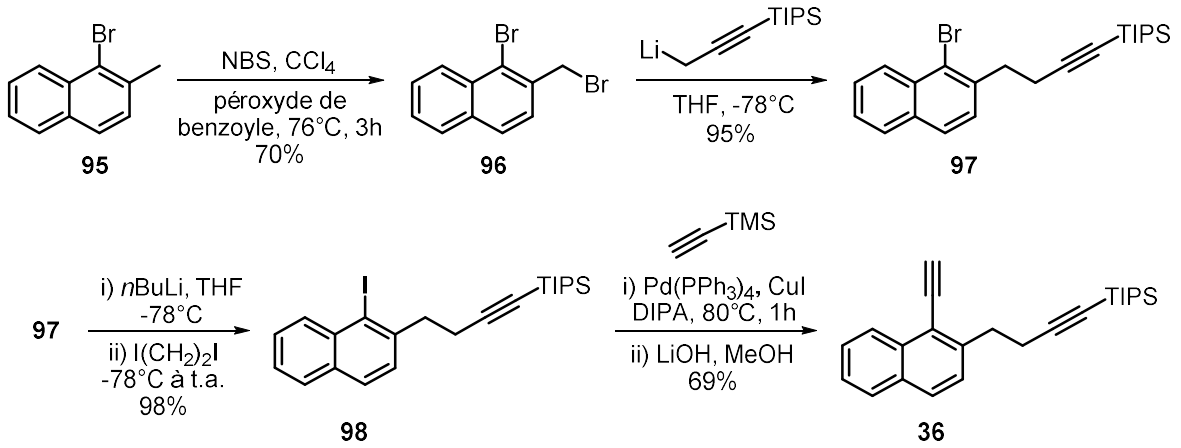


Schéma 91

Une fois le 1-naphtylacétylène **36** et le iodophosphindole **94** synthétisés, nous avons pu assembler ces deux fragments par un couplage de Sonogashira. Ce dernier a été réalisé en présence d'une source de Pd(0) et de Cu(I). Afin d'éviter les sous-produits d'homocouplage d'alcynes cuivro-catalysés, il est nécessaire de dégazer les solvants. Le triyne **99** précurseur de cyclotrimérisation a été obtenu avec un rendement de 71%, après déprotection des fonctions alcynes.

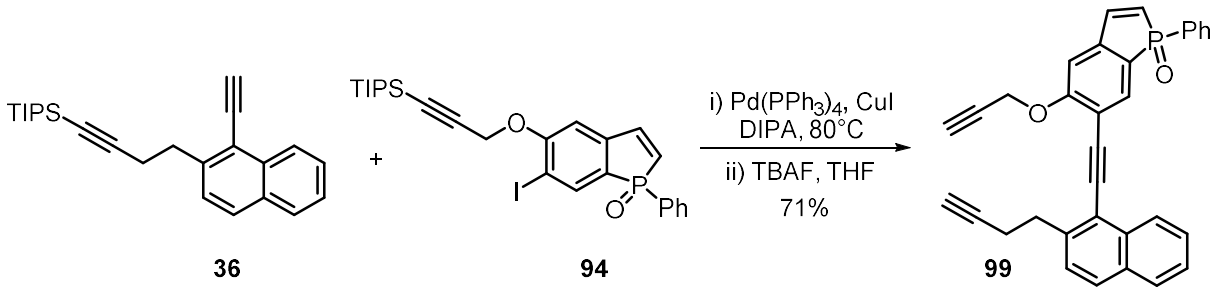


Schéma 92

Dès lors, nous avons pu appréhender l'étape clé de cyclotrimérisation [2+2+2] intramoléculaire d'alcynes.

Cyclotrimérisation [2+2+2] d'alcynes

La cyclotrimérisation d'alcynes catalysée par les métaux de transition est un outil performant pour l'obtention de cycles aromatiques hautement substitués ou fonctionnalisés, en une seule étape.[103]

En 1866, Berthelot réalise la première cyclotrimérisation d'alcynes par activation thermique de l'acétylène pour former du benzène.[104] Cette réaction est fortement exothermique (ΔH = -594 kJ.mol^{-1}) mais nécessite des conditions de température extrêmes (400°C). Il a fallu attendre 1948 et la découverte de Reppe pour réaliser cette transformation de manière élégante, en conditions douces, par l'utilisation de métaux de transitions.[105] Désormais un grand nombre de métaux sont susceptibles de catalyser cette réaction et notamment les métaux du groupe 9 et 10, à savoir Co (I), Rh (I), Ir (I) et Ni(0).

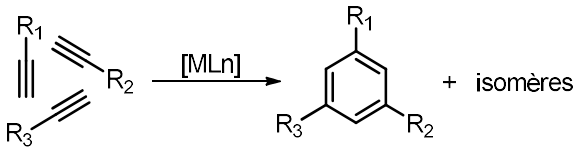


Schéma 93

L'utilisation de ligands sur le centre métallique permet de réaliser ce type de transformations avec une grande efficacité de façon intra- ou intermoléculaire en contrôlant la stéréo[106], la chimio[107] et l'énantiosélectivité.[108] Cette méthodologie intervient donc comme une alternative intéressante à la fonctionnalisation de composés aromatiques par substitution électrophile ou nucléophile.

Aspects mécanistiques

La réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] d'alcynes a fait l'objet ces dernières années de bon nombre d'études afin d'élucider le mécanisme réactionnel. Les différents mécanismes postulés suivant la nature du métal ou du ligand utilisés sont supportés par des calculs DFT et l'observation de certains intermédiaires.[109]

Le mécanisme couramment admis débute par la substitution de deux ligands auxiliaires (CO, C_2H_4, cod ou phosphine) par deux alcynes pour former le complexe **II**. Un couplage oxydant entre les deux alcynes coordinés par le métal permet la formation des métallacycles **III** qui sont décrits par les deux formes de résonance **IIIa** et **IIIb**. Cette dernière étape, connue pour être l'étape cinétiquement

---

[103] Pour une revue voir : (a) Broere, D. L. J.; Ruijter, E. *Synthesis* **2012**, *44*, 2639. (b) Shibata, Y.; Tanaka, K. *Synthesis* **2012**, *44*, 323. (c)

[104] Berthelot, P. E. M. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1866**, *63*, 515.

[105] Reppe, W. ; Scheweckendiek, W. J. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 104.

[106] Amatore, M.; Aubert, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 265.

[107] Galan, B. R.; Rovis, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2830.

[108] Shibata, T.; Tsuchikama, K. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1317.

[109] Varela, J. A.; Saá, C. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 143.

déterminante, donne accès aux deux formes de résonance métallacyclopentadiène (**IIIa**) et métallacyclopentatriène (**IIIb**).[110]

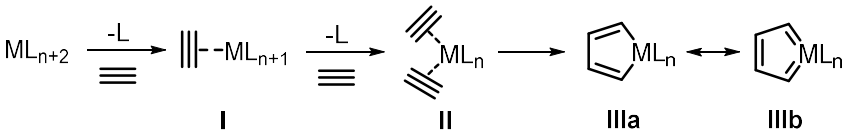


Schéma 94

Après coordination d'un troisième alcyne, le métallacycle **IV** est susceptible de réagir selon trois mécanismes différents présentés ci-dessous.

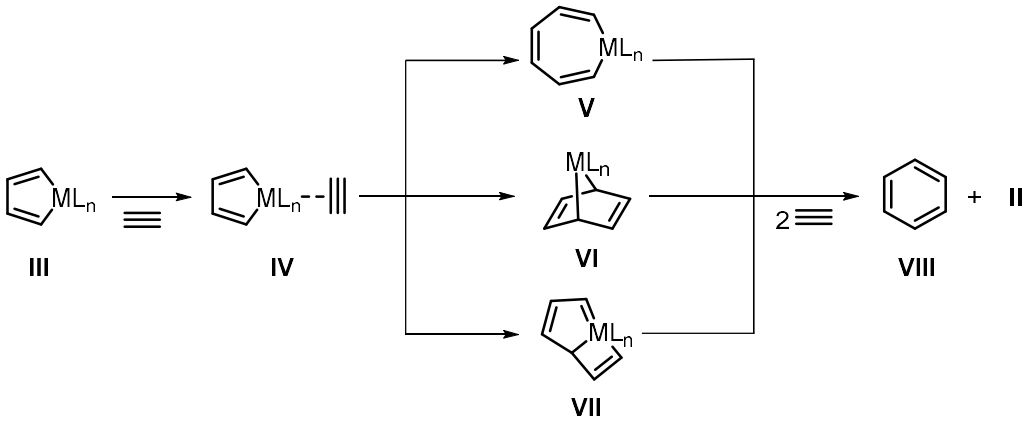


Schéma 95

Le premier postulé par Schore et *al.*[111] consiste en l'insertion de l'alcyne dans la liaison carbone métal du métallacycle **III** pour former le métallacycloheptatriène **V**. Le second consiste en une réaction de cycloaddition [4+2] donnant accès au métallanorbornadiène **VI**. Enfin un troisième intermédiaire réactionnel issu d'une cycloaddition [2+2] sur le complexe **IIIb** a été postulé. Puis une étape d'élimination réductrice donne accès au benzène **VIII** à partir **V et VI** et régénère le complexe métallique. L'élimination réductrice directe à partir de **VII** est impossible. Dans ce cas la génération du benzène **VIII** procèderait via la formation d'un métallacycle à sept chaînons, suivi d'une élimination réductrice.

Cyclotrimérisation [2+2+2] d'alcynes : Résultats

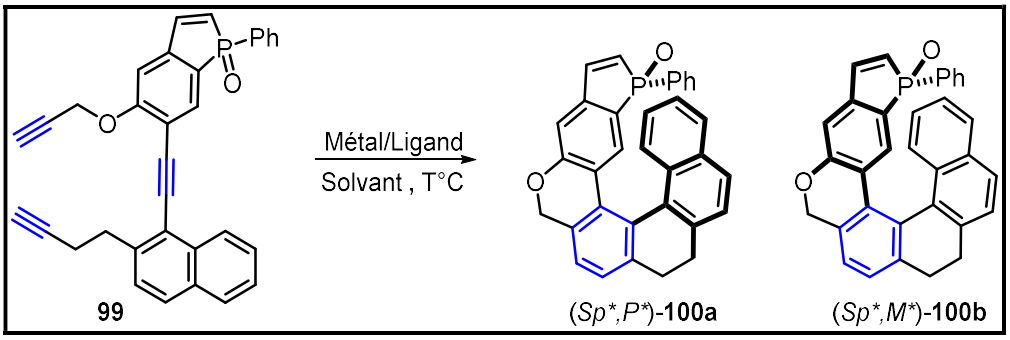
Afin d'appliquer la réaction de cyclotrimérisation d'alcynes à la synthèse des phosphahélicènes, nous nous sommes appuyés sur les conditions expérimentales décrites dans la littérature.

Deux métaux nous ont paru comme étant les meilleurs systèmes catalytiques pour réaliser la transformation : le Ni(0) et le Rh(I). En effet, les charges catalytique des réactions faisant intervenir ces métaux sont relativement faibles comparées à celles utilisées dans le cas du Co (I). De plus, dans

[110] Dachs, A.; Torrent, A.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Jutand, A. *Organometallics* **2009**, *28*, 6036.
[111] Schore, N. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081.

une perspective d'optimisation du catalyseur, la modulation des ligands sur le centre métallique est relativement aisée.

Le triyne **99** a été mis dans les conditions opératoires de réactions de cyclotrimérisation [2+2+2]. Les conditions et les résultats obtenus dans cette transformation sont reportés dans le tableau 3.



Entrée	Métal (x mol%)	Ligand (y mol%)	Solvant	T°C	Temps	Rdt %	**100a/100b**
1	$Rh(PPh_3)_3Cl$ (10)	-	DMF	100°C	16h	-	-
2	$[Rh(cod)_2]BF_4$ (10)	BINAP (10)	CH_2Cl_2	40°C	16h	70	40/60
3	$Ni(COD)_2$ (100)	-	THF	t.a.	16h	33	40/60
4	$Ni(COD)_2$ (20)	PPh_3 (40)	THF	t.a.	15 min	60	40/60

Tableau 3

A la fois le Rh(I) et le Ni(0) ont permis l'obtention des structures hélicoïdales souhaitées. Les phosphahélicènes **100a** et **100b** ont été obtenus sous forme d'un mélange de diastéréoisomères de configurations relatives (*Sp*,M**) et (*Sp*,P**) dans un rapport 6:4. La formation de ces deux isomères est due à la présence du phosphore stéréogène, et à la création non-stéréocontrôlée de la structure hélicoïdale. L'emploi de différents systèmes catalytiques (source métallique, ligands, solvant, température) n'a pas eu d'effet sur la diastéréosélectivité de la réaction.

Le Rhodium cationique appliqué par Tanaka à des réactions de cyclotrimérisation offre de meilleurs résultats que le catalyseur de Wilkinson ($Rh(PPh_3)_3Cl$), dans les conditions opératoires testées (entrées 1,2). Cet effet peut s'expliquer par le fait que le rhodium cationique est plus électrophile, ce qui favorise sa complexation aux fonctions alcynes. De plus, la perte de deux ligands L permettant d'initier le cycle catalytique par la formation du rhodacyclopentadiène est plus facile dans le cas du précatalyseur cationique que pour le catalyseur de Wilkinson.

Il a été possible de réaliser la réaction avec une quantité stœchiométrique de $Ni(COD)_2$ (entrée 3). Cependant afin de rendre la réaction catalytique, il est nécessaire d'ajouter deux équivalents de triphénylphosphine par rapport au métal (entrée 4). L'emploi de triphénylphosphine permet la stabilisation de l'espèce active et augmente le rendement de la réaction jusqu'à 60%. D'autre part, sa présence dans le milieu réactionnel a pour conséquence de diminuer très significativement le temps de réaction tout en diminuant le taux catalytique à 20%.

Comme nous pouvons le constater dans le tableau ci-dessus, le catalyseur de rhodium (entrée 2) a donné un résultat légèrement meilleurs que le catalyseur de nickel (entrée 4) dans cette réaction de cycloaddition. Cependant, le complexe nickel-PPh_3 s'est avéré beaucoup plus actif (15 min à t.a. vs 16h à 40°C). C'est pourquoi dans la suite de notre étude, nous avons décidé de sélectionner le nickel comme catalyseur.

Les diastéréoisomères **100a** et **100b** obtenus par cyclotrimérisation ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice. La configuration relative du diastéréoisomère majoritaire **100b** (*Rp*,P**) a été attribuée grâce à un cliché de diffraction des rayons X (schéma 96).

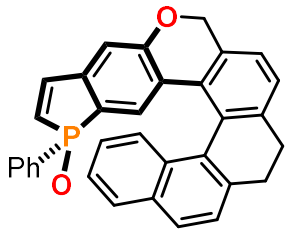
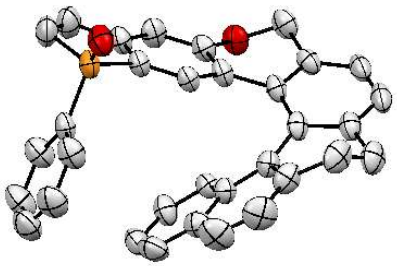
 (*Rp*,P**)-**100b**		Pas de l'hélice : 5.23 Å Longueurs de liaison : P=O : 1.48 Å P-C : 1.79 à 1.81 Å C=$C_{phosphole}$: 1.33 Å

Schéma 96

La cyclotrimérisation d'alcynes s'est donc avérée être une méthode d'accès rapide et efficace aux phosphahélicènes. Bien que totalement régiosélective, cette méthode est beaucoup moins diastéréosélective que la réaction de photocyclisation.

Cette voie de synthèse étant validée, nous avons entrepris de l'appliquer à la synthèse de phosphahélicènes énantiopurs.

II.C.3 Synthèse de phospha-oxa-hélicènes énantiopurs

La synthèse de phosphahélicènes énantiopurs par cyclotrimérisation d'alcynes a été réalisée par la même stratégie que la synthèse par voie photochimique, à savoir par l'utilisation de phosphindoles énantiopurs comme produits de départ.

Toutes les étapes de synthèse suivantes ont été réalisées de façon parallèle sur les deux diastéréoisomères des phosphindoles dont la synthèse a été évoquée précédemment (voir paragraphe II.B.1).

Ainsi en partant des hydroxyphosphindoles (*Sp*)-**55a** et (*Rp*)-**55b**, par un procédé one-pot séquentiel iodation/propargylation, nous avons obtenu les composés halogénés **101a** et **101b** avec des rendements de 82 et 70%. Ces derniers ont été engagés dans une réaction de Sonogashira avec 1-naphtylacétylène **36**, suivie d'une étape de déprotection des alcynes pour former les triynes **102a** et **102b** avec des rendements de 81% et 68% respectivement.

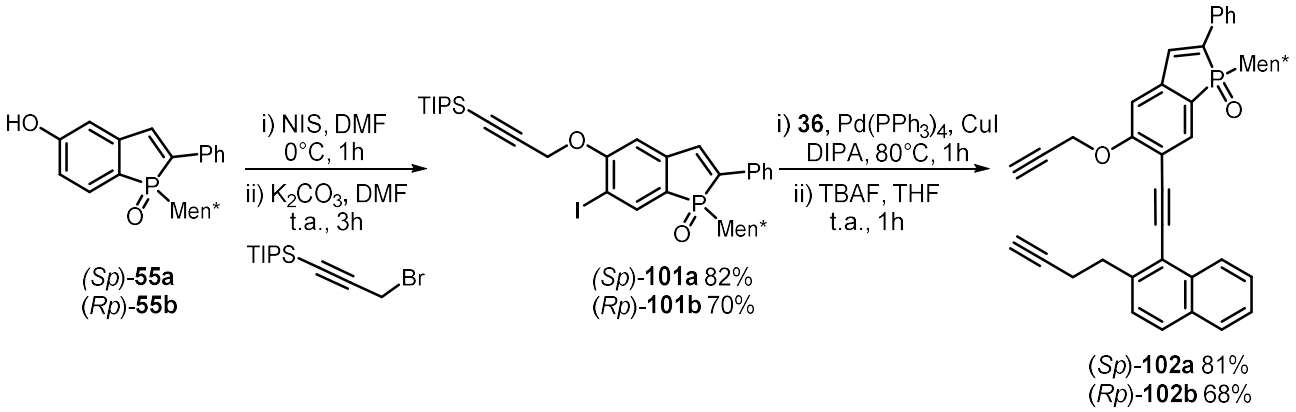


Schéma 97

Les triynes formés ont été soumis aux conditions de cyclotrimérisation d'alcynes précédemment développées (voir tableau 3). Le système catalytique est le mélange $Ni(COD)_2/PPh_3$.

A partir du triyne (*Sp*)-**102a**, nous avons obtenu les phosphahélicènes **103** avec un rendement de 68% après 15 minutes de réaction, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères de configuration (*Sp,P*) et (*Sp,M*) dans un ratio 33:67. Nous avons séparé les isomères **103a** et **103b** par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange 4:4:2 d'éther de pétrole, acétate d'éthyle et toluène.

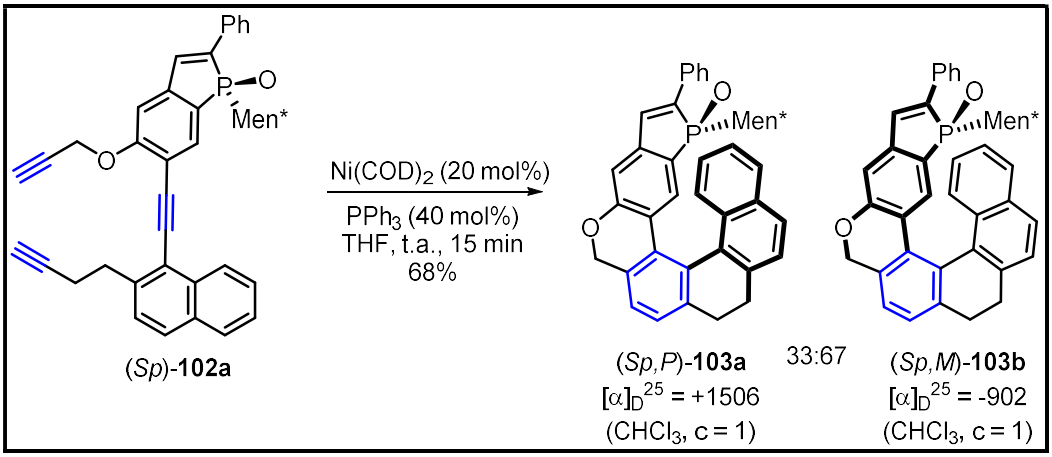


Schéma 98

La configuration absolue des produits formés a été déterminée par diffraction des rayons X (schéma 99). Le cliché de diffraction des rayons X montre une configuration (*Sp,P*) pour le diastéréoisomère minoritaire **103a**. Dans cette structure, la liaison P=O est dirigée vers l'intérieur du squelette hélicoïdal alors que le groupement menthyle se positionne à l'extérieur de la structure. Même si la cyclotrimérisation est moins diastéréosélective que la que la photocyclisation, son issue confirme une préférence pour les hélicènes où le substituant menthyle est orienté vers la structure hélicoïdale.

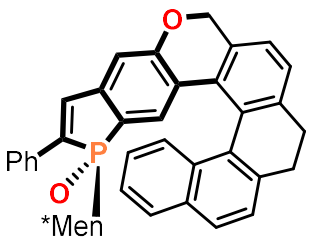
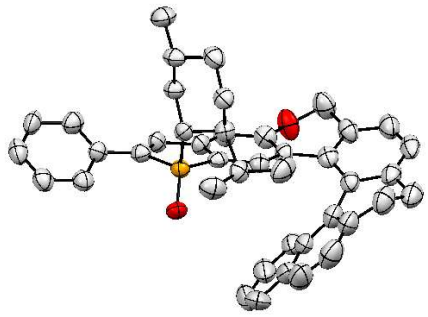
 (*Sp,P*)-**103a**		Pas de l'hélice : 5.28 Å Longueurs de liaison : P=O : 1.49 Å P-C : 1.79 à 1.82 Å C=C : 1.33 Å

Schéma 99

L'étape de cyclisation a ensuite été réalisée sur l'épimère (*Rp*)-**102b** fournissant un mélange de diastéréoisomères **104a** et **104b** de configuration (*Rp,P*) et (*Rp,M*) dans un ratio (86 :14). La configuration absolue du centre phosphoré est connue et nous avons pu définir la chiralité hélicoïdale par le signe des $[\alpha]_D$ des différents composés (valeur positive correspondant à la configuration (*P*) de l'hélicène).

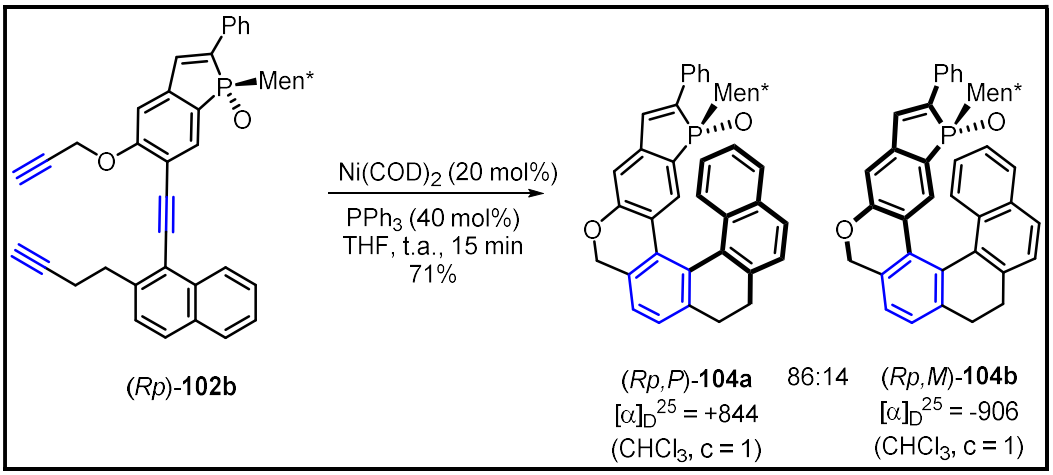


Schéma 100

D'après les résultats obtenus dans les étapes de cyclotrimérisation (schémas 98 et 100), on peut s'apercevoir que la diastéréosélectivité de cette réaction est dépendante de deux paramètres : le substituant sur le phosphore (Ph ou Menthyle) et les épimères utilisés (*Rp*/*l*-Men*) ou (Sp/*l*-Men*).

La cyclotrimérisation [2+2+2] a donc permis l'obtention des structures hélicoïdales énantiopures avec de bons rendements allant jusqu'à 71%. Ces phosphahélicènes, dont le squelette est partiellement saturé, ont été obtenus sous la forme de mélanges de diastéréoisomères qui ont pu être facilement séparés.

Afin de varier les structures obtenues par la méthodologie de cycloaddition, nous avons entrepris la synthèse de phosphadibenzohélicènes en nous inspirant encore une fois d'une synthèse de carbohélicènes décrite par Starý.

II.C.4 Synthèse de phosphadibenzohélicènes énantiopurs

Les dibenzohélicènes **105**, présentés schéma 101, sont des structures hélicèniques présentant deux noyaux aromatiques additionnels benzocondensés. Ces molécules décrites récemment par le groupe de Starý ont été synthétisées par cyclotrimérisation [2+2+2] catalysée au nickel à partir du triyne **106**.[112]

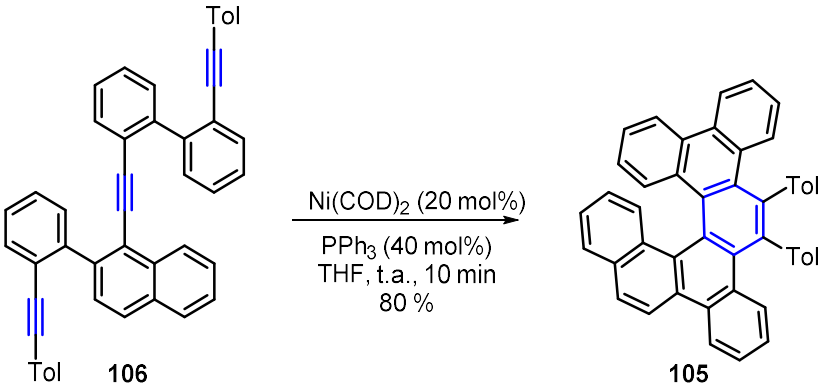


Schéma 101

Nous nous sommes alors inspiré de ces travaux et avons proposé le schéma rétrosynthétique suivant, donnant accès aux phosphadibenzohélicènes.

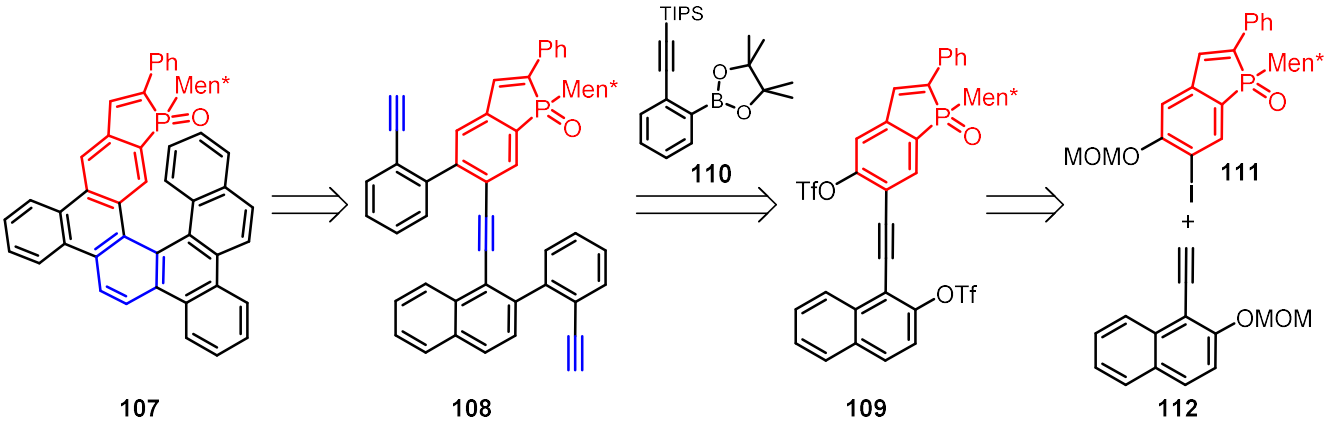


Schéma 102

Les phosphadibenzohélicènes **107** pourraient être obtenus par cyclotrimérisation du triyne **108**. Celui-ci serait synthétisé par double couplage de Suzuki entre le ditriflate **109** et deux équivalents de pinacol borane **110**. Enfin, le composé **109** proviendrait d'un couplage de Sonogashira entre le iodophosphindole **111** et le naphtol protégé **112**, substitué par un alcyne.

Cette voie synthétique présente l'avantage d'utiliser des synthons déjà décrits dans la littérature.

[112] Jančařík, A.; Rybáček, J.; Cocq, K.; Vacek Chocholoušová, J.; Vacek, J.; Pohl, R.; Bednárová, L.; Fiedler, P.; Císařová, I.; Stará, I. G.; Starý, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9970.

Le naphtol protégé **112**, substitué par un alcyne vrai a été préparé en 3 étapes en suivant la procédure décrite par Tanaka, en partant du 1-iodo-2-naphtol.[43] Dans cette synthèse, la fonction hydroxyle du composé **113** est protégée par un groupement méthoxyméthyléther (MOM) avant d'engager le produit résultant dans un couplage de Sonogashira avec le triméthylsilylacétylène. Après déprotection de la fonction alcyne, le composé **112** a été obtenu avec un rendement global de 80%.

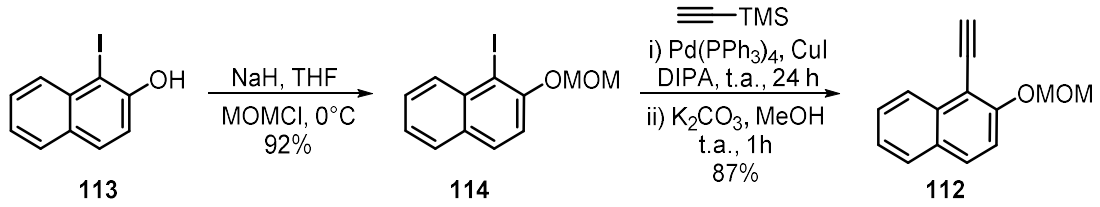


Schéma 103

L'intermédiaire clé phosphindole **111** a été obtenu par une méthode similaire à celle décrite précédemment (paragraphe II.C.2 schéma 88). En partant du benzophosphole énantiopur **55a**, une réaction d'iodation est réalisée ici par addition de I_2. Elle est suivie d'une étape de protection de la fonction phénol mène à la formation de l'intermédiaire **111** avec un rendement de 57%.

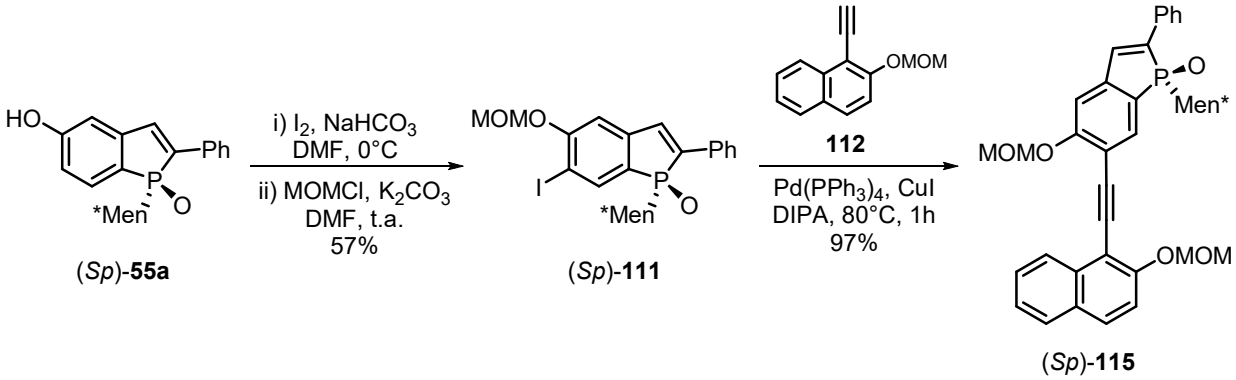


Schéma 104

La suite de la séquence prévoit l'assemblage des deux précurseurs **111** et **112** suivie d'une étape de déprotection des groupements naphtols. Les composés **111** et **112** ont été reliés par un couplage de Sonogashira en présence de palladium tétrakis(triphénylphosphine) et d'iodure de cuivre. Le diol protégé **115** issu de ce couplage est obtenu avec un rendement de 97%.

Bien qu'en apparence très simple, l'étape d'hydrolyse des groupements MOM s'est avérée être problématique. En effet, dans les conditions acides, on observe une réaction parasite : la fonction OH portée par le phosphindole s'additionne sur la triple liaison. Cette cyclisation *5-endo-dig* forme un benzofurane inutilisable pour la suite de notre séquence réactionnelle (schéma 105).

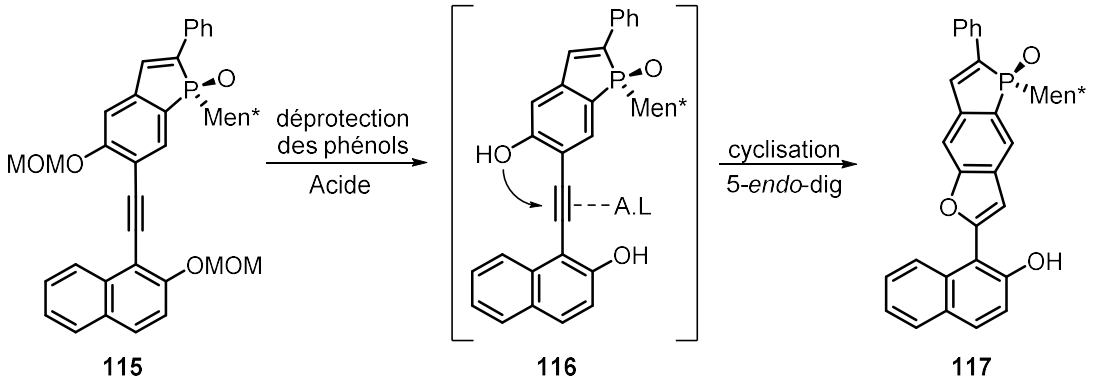


Schéma 105

Ce type de transformation, largement décrite dans la littérature est plus ou moins facile en fonction des substrats, et intervient en présence d'acides de Lewis susceptibles d'activer la triple liaison.[113]

Afin de minimiser la formation du benzofurane **117**, nous avons fait varier les réactifs (HCl, TMSBr, APTS, PPTS) et les conditions. Nous nous sommes aperçus que la température avait un rôle primordial dans la cyclisation. En effet, lorsque l'on utilise des acides de Lewis faibles, il est nécessaire de chauffer le milieu réactionnel et, dans ce cas, nous observons directement le produit issu de l'addition du phénol sur la triple liaison. Nous avons donc choisi de travailler à basse température afin d'éviter la formation du sous-produit **117**.

Pour réaliser la déprotection des phénols à -78°C, il est nécessaire de travailler avec un acide de Lewis fort et le trichlorure de bore s'est avéré être le réactif idéal. L'utilisation de BCl_3 à -78°C a conduit exclusivement à la formation du diol **116**. Ce dernier a été engagé dans une étape de double triflation avec $PhNTf_2$ en présence de triéthylamine pour donner le ditriflate **109** avec un rendement de 86% sur les deux étapes (schéma 106).

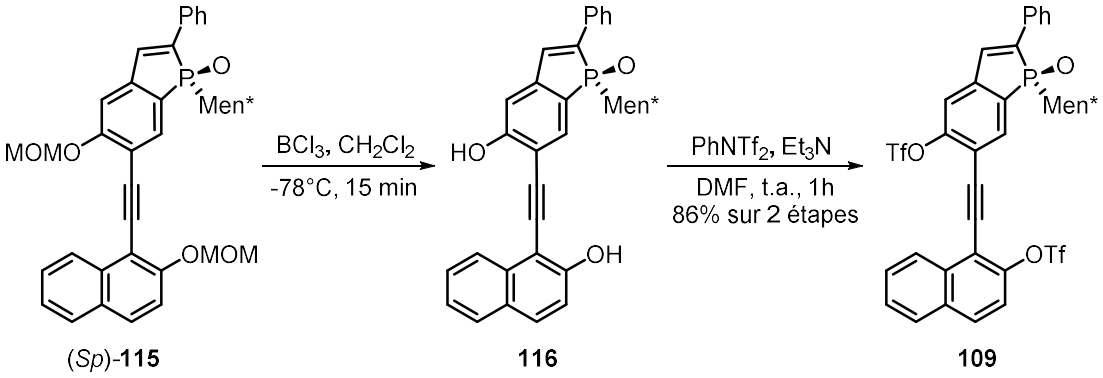


Schéma 106

Le ditriflate **109** est ensuite engagé dans une double réaction de Suzuki, en présence de deux équivalents de pinacol borane **110** et de $Pd(SPhos)_2Cl_2$, pour donner après déprotection des alcynes terminaux le triyne **108** avec un rendement de 86% sur deux étapes.

[113] (a) Fkyerat, A.; Dubin, G.-M.; Tabacchi, R. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1418. (b) Crisp, G. T.; Bubner, T. P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11881. (c) Giese, M. W.; Moser, W. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4215.

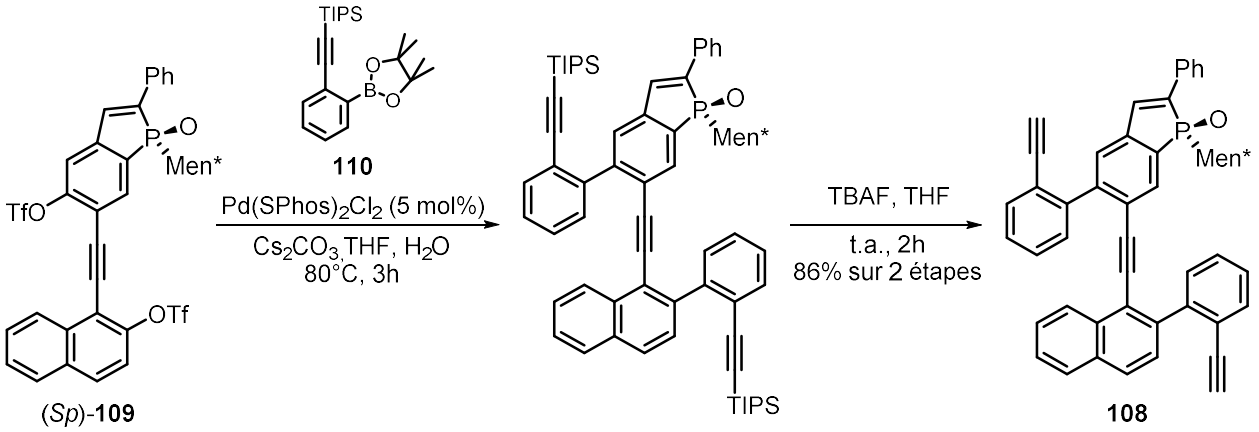


Schéma 107

Le dérivé boré, utilisé dans la réaction de Suzuki, a été obtenu en 2 étapes par un couplage de Sonogashira sélectif entre la fonction iodée et le (triisopropylsilyl)acétylène. Puis, l'étape de borylation est effectuée par un échange brome/lithium suivi du piégeage du lithien avec l' isopropoxytétraméthyldioxaborolane.

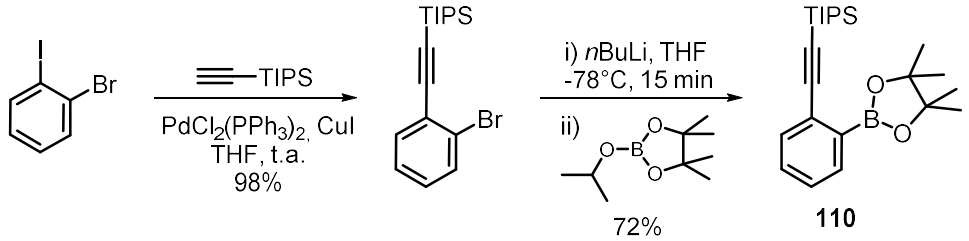


Schéma 108

Les conditions de cyclotrimérisation d'alcynes développées précédemment ($Ni(COD)_2/PPh_3$) ont ensuite été appliquées au triyne **108** (schéma 109). Après 2h de réaction, les phosphadibenzohélicènes **107a** et **107b** sont isolés avec un rendement de 96%. Ces derniers sont obtenus sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères de configuration hélicoïdale opposée dans un ratio (*Sp,M*)/(*Sp,P*) de 38 : 62.

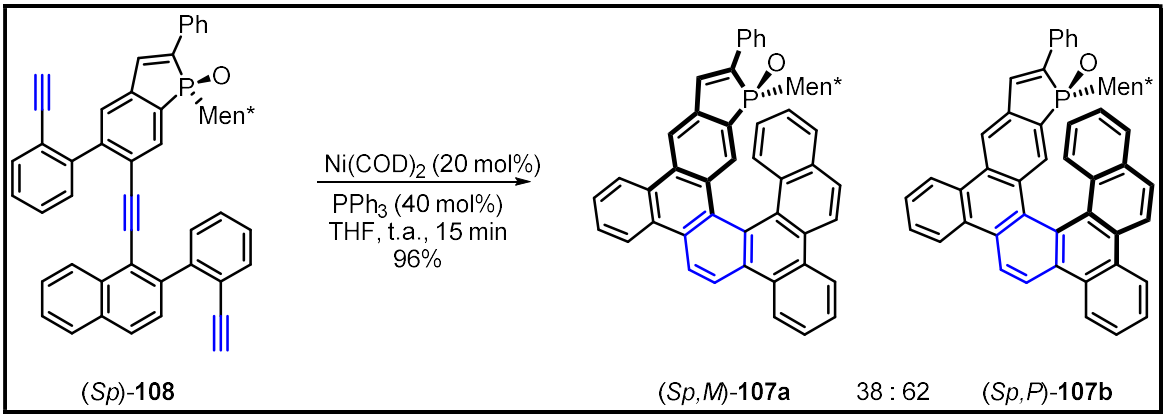
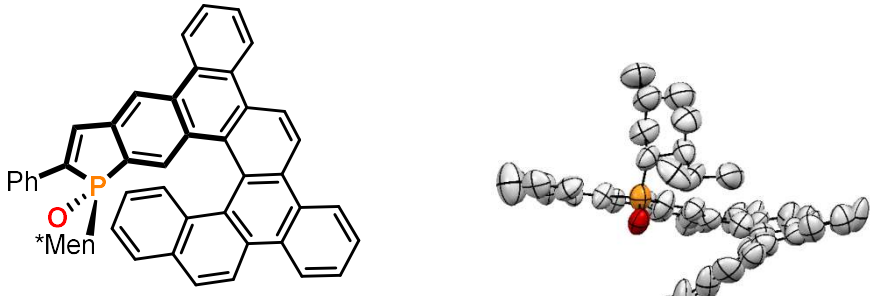


Schéma 109

Les deux diastéréoisomères ont été séparés par chromatographie sur gel de silice, afin de fournir les phosphadibenzohélicènes énantiopurs **107a** et **107b** de configuration respective (*Sp,M*) et (*Sp,P*).

Un cliché de diffraction des rayons X nous a permis de connaitre la structure tridimensionnelle du diastéréoisomère majoritaire **107b**. Celui-ci possède une configuration (*S*) au phosphore et une hélice de configuration (*P*).



(*Sp,P*)-**107b**

Figure 13

Dans cette structure, la liaison P=O est orientée vers l'intérieur du squelette polyaromatique tandis que le groupement menthyle est orienté vers l'extérieur de la structure hélicoïdale. Cette cyclisation a donc une stéréochimie différente des précédentes qui favorisaient l'isomère où le menthyle est orienté vers l'intérieur de la structure polyaromatique.

Si l'on compare les deux structures cristallographiques des composés obtenus par cyclotrimérisation d'alcynes **103a** et **107b** (tableau 4), on remarque qu'il existe une légère différence concernant le pas de l'hélice. Avec un pas d'hélice supérieur de 0,26 Å dans le cas de la molécule partiellement saturée, nous pouvons supposer que ces structures soient moins contraintes et moins rigides que les hélices entièrement conjuguées.

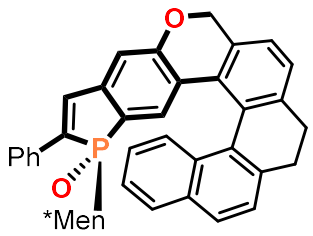
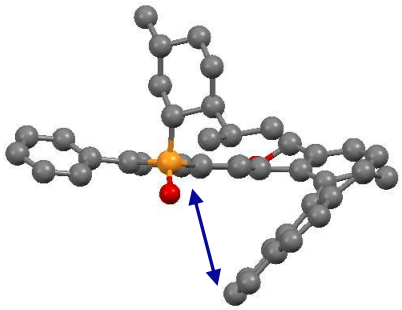
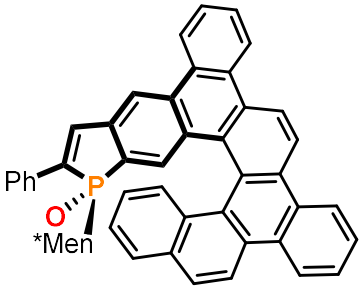
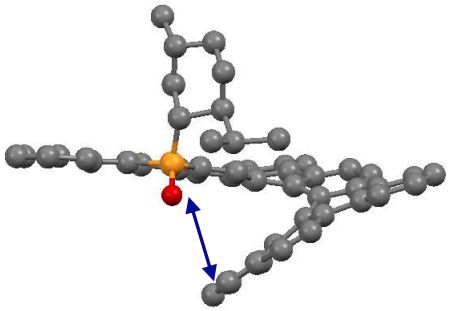
 (*Sp-P*)-**103a** produit minoritaire		Pas de l'hélice : 5.28 Å Longueurs de liaison : P=O : 1.49 Å Angle de torsion : 59.3°
 (*Sp, P*)-**107b** produit majoritaire		Pas de l'hélice : 5.02 Å Longueurs de liaison : P=O : 1.52 Å Angle de torsion : 58.0°

Tableau 4

II.C.5 Synthèse de phosphadibenzohélicènes par post-fonctionnalisation

Afin d'apporter de la diversité structurale aux nouveaux phosphadibenzohélicènes, nous avons proposé d'effectuer des modulations sur le noyau phosphole.

Notre stratégie, pour apporter ces modulations, a été de synthétiser un phosphahélicène non substitué en position 2 et de profiter de la double liaison terminale du phosphindole pour introduire des substituants variés.

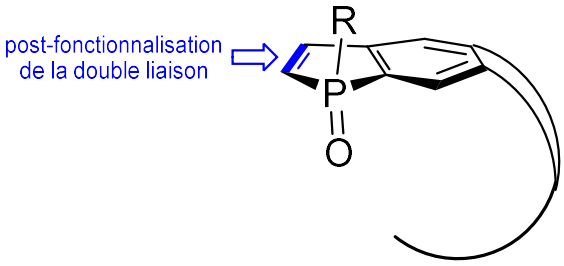


Figure 14

Dans le cadre de ce travail de fonctionnalisation de phosphadibenzohélicènes, nous avons étudié deux réactions différentes faisant intervenir soit une étape de bromation soit une cycloaddition [2+2].

Synthèse de phosphadibenzohélicènes non substitués sur le phosphole

La première étape de cette étude a été la synthèse du phosphahélicène contenant un noyau phosphole non-substitué. Par analogie avec les travaux précédents, nous avons proposé le schéma rétrosynthétique suivant.

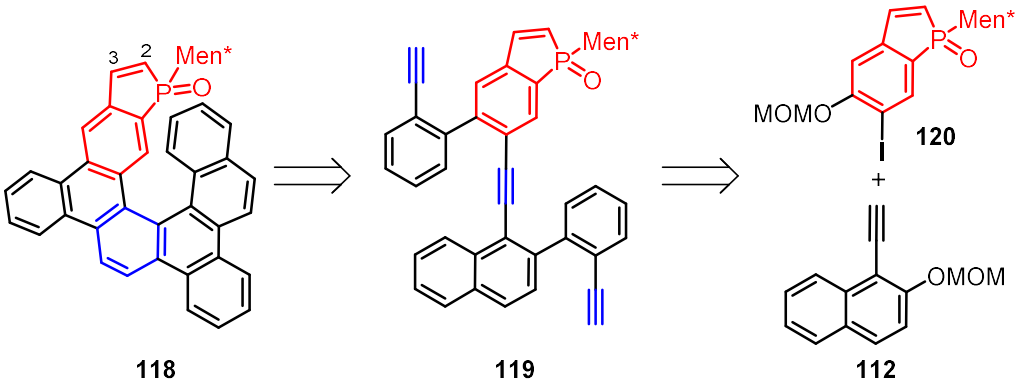


Schéma 110

Les phosphahélicènes **118** non-substitués en position 2 et 3 seraient donc obtenus par cyclotrimérisation du triyne **119**. Ce dernier pourrait être synthétisé, par analogie à la synthèse précédente, par une succession de couplages palladocatalysés à partir du dérivé de naphtol **112** et du phosphindole **120**. La nouveauté de cette synthèse consiste en la préparation du P-menthylphosphindole **120** non substitué sur la double liaison.

Le nouveau phosphindole **120** a été synthétisé à partir du (*Z*)-(4-bromo-3-(2-bromovinyl)phénoxy)(*tert*-butyl)diméthylsilane **90**. Ce dernier réagit avec du *t*BuLi par un échange halogène métal suivi d'une étape de double substitution nucléophile sur la dichloromenthylphosphine pour donner, après oxydation du phosphore et déprotection du phénol, l'hydroxyphosphindole **121**. Celui-ci est ensuite engagé dans une étape d'iodation régiosélective par le diiode dans le DMF. Puis, une étape de protection du phénol par un groupement MOM conduit à l'intermédiaire clé **120** avec un rendement global de 45%.

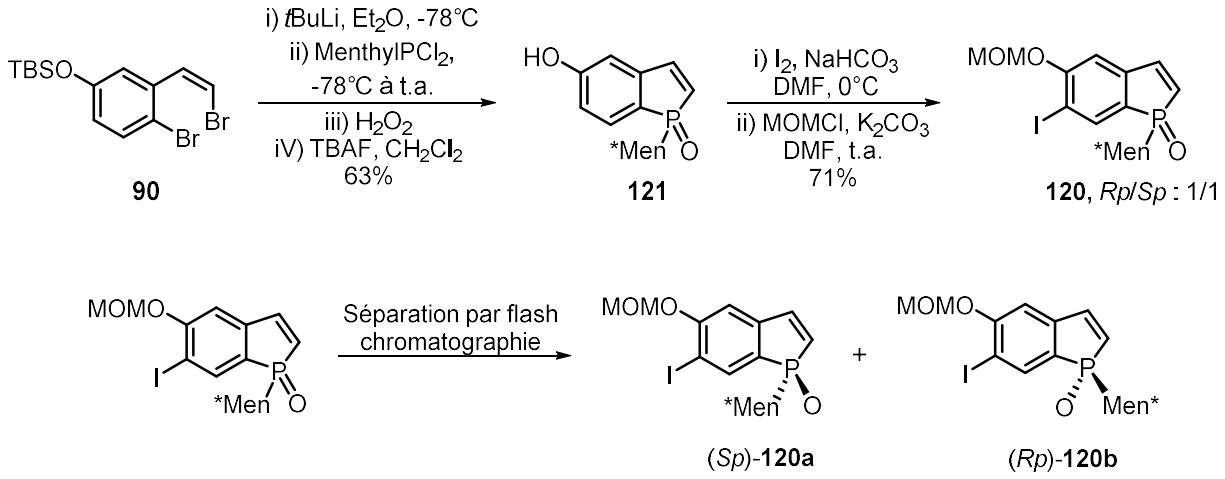


Schéma 111

Le phosphindole **120** est obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères **120a** et **120b** de configuration (*Sp*) et (*Rp*) dans un ratio 1/1. Il a été possible de séparer ces deux isomères par chromatographie sur gel de silice.

La suite de la synthèse prévoit un couplage de Sonogashira entre l'iodophosphindole énantiopur **120b** et le 1-éthynyl-2-(méthoxyméthyl)naphthalène **112**. Cette étape a été réalisée en présence d'une quantité catalytique de Pd (0) et de Cu (I) et a permis l'accès au composé **122** avec un rendement de 96%. Le composé **122** a ensuite été engagé dans une étape de déprotection des groupements phénol suivie d'une double triflation pour former le ditriflate **123** avec un rendement de 90%.

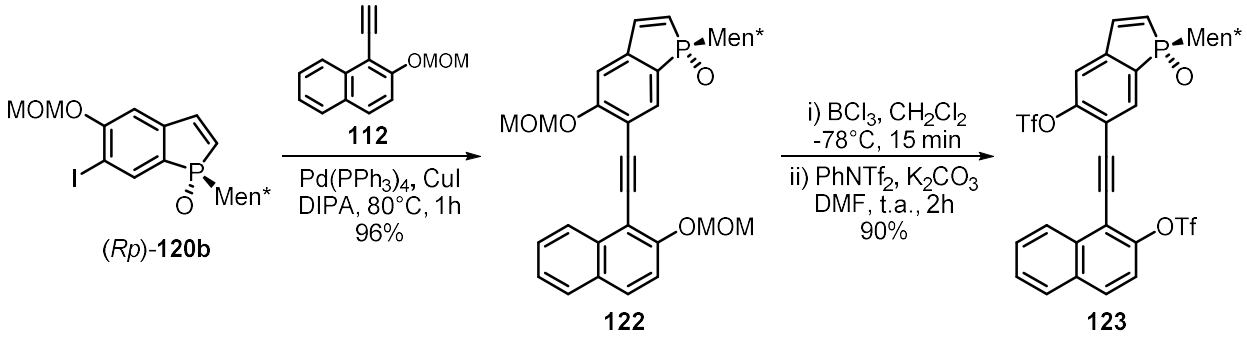


Schéma 112

Le ditriflate **123** a été engagé dans une étape de double couplage de Suzuki avec le composé **110** en présence de $Pd(SPhos)_2Cl_2$ pour donner après désilylation le triyne **119**. Celui-ci réagit en présence d'une quantité catalytique de nickel (0) pour former les phosphadibenzohélicènes **118** non substitués sur le motif phosphole. Ces derniers ont été obtenus sous la forme d'un mélange de deux épimères dans un ratio 30/70, avec un rendement de 84%. La présence de ces deux diastéréoisomères s'explique par la formation des deux hélices de configurations opposées.

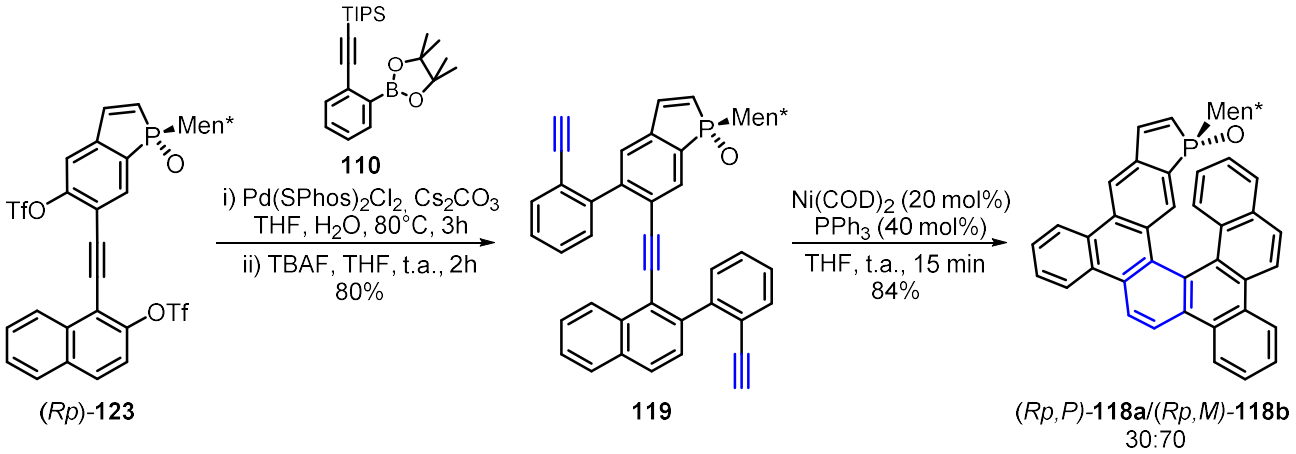


Schéma 113

Les diastéréoisomères **118a** et **118b** obtenus, de configurations absolues (*Rp,P*) et (*Rp,M*), ont été séparés par flash chromatographie sur gel de silice. Un cliché de diffraction de rayons X nous a permis de déterminer la configuration du diastéréoisomère majoritaire (*Rp,M*)-**118b** (schéma 114).

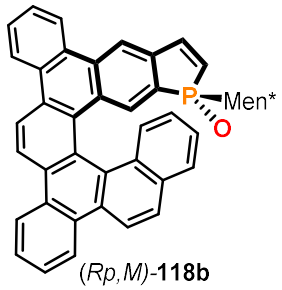
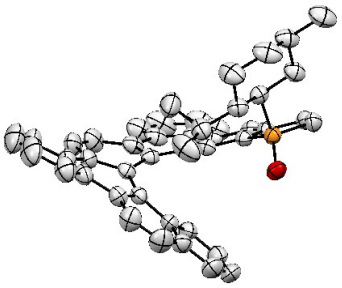
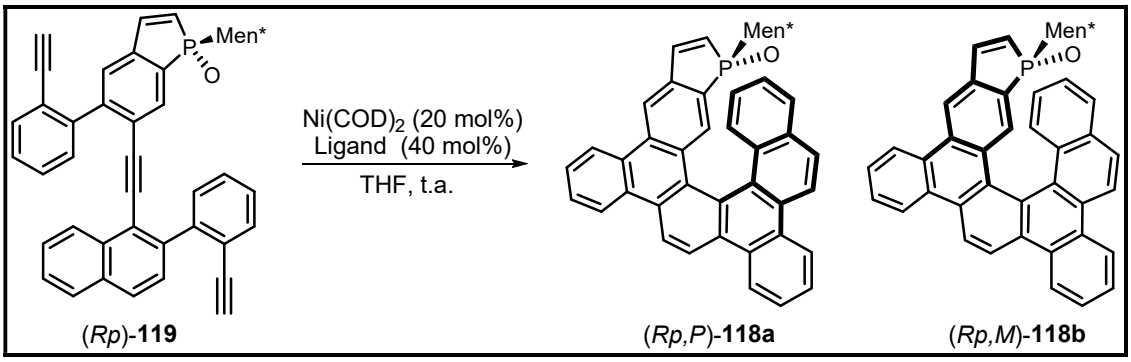
 (*Rp,M*)-**118b**		Pas de l'hélice : 5.26 Å Longueurs de liaison : P=O : 1.48 Å P-C de 1.80 à 1.83 Å C=C : 1.33 Å

Schéma 114

Etant donné que la réaction de cyclotrimérisation procède avec une faible diastéréosélectivité, nous avons voulu savoir si la nature de la phosphine liée au nickel pouvait moduler et améliorer le rapport diastéréoisomérique. Nous avons entrepris d'utiliser comme catalyseurs des complexes de nickel (0) portant des ligands phosphines stériquement et électroniquement différents de la triphénylphosphine précédemment employée. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau ci-dessous. A titre de comparaison, les résultats obtenus avec le ligand triphénylphosphine sont reportés dans la première entrée.



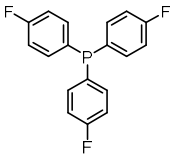
Entrée	Ligand	Conv.%	(*Rp,P*)/(*Rp,M*)
1	PPh_3	100	30/70
2	$P(nBu)_3$	28	35/65
3	PCy_3	30	50/50
4		60	30/70

Tableau 5

La tributylphosphine et la tris(*p*-fluorophényl)phosphine ont très peu affecté la diastéréosélectivité de la réaction, tandis qu'avec le ligand tricyclohexylphosphine nous avons obtenu les deux diastéréoisomères dans un ratio 50:50. Concernant l'activité catalytique, les phosphines riches en électrons (entrée 2 et 3) se sont avérées moins actives que les arylphosphines (entrée 1 et 4).

Une fois la synthèse des phosphahélicènes réalisée, nous avons pu nous orienter vers leur fonctionnalisations.

Post-Fonctionnalisation des phosphadibenzohélicènes par bromation/couplage

Nous nous sommes servies d'une publication de Mathey décrivant la fonctionnalisation de l'oxyde de phosphindole par dibromation de la double liaison, suivie d'une étape de débromhydratation assistée par une base.[114] Cette voie de synthèse donne accès au phosphindole bromé en position 2 majoritairement.

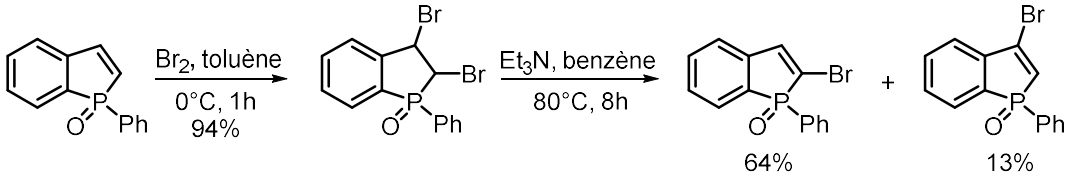


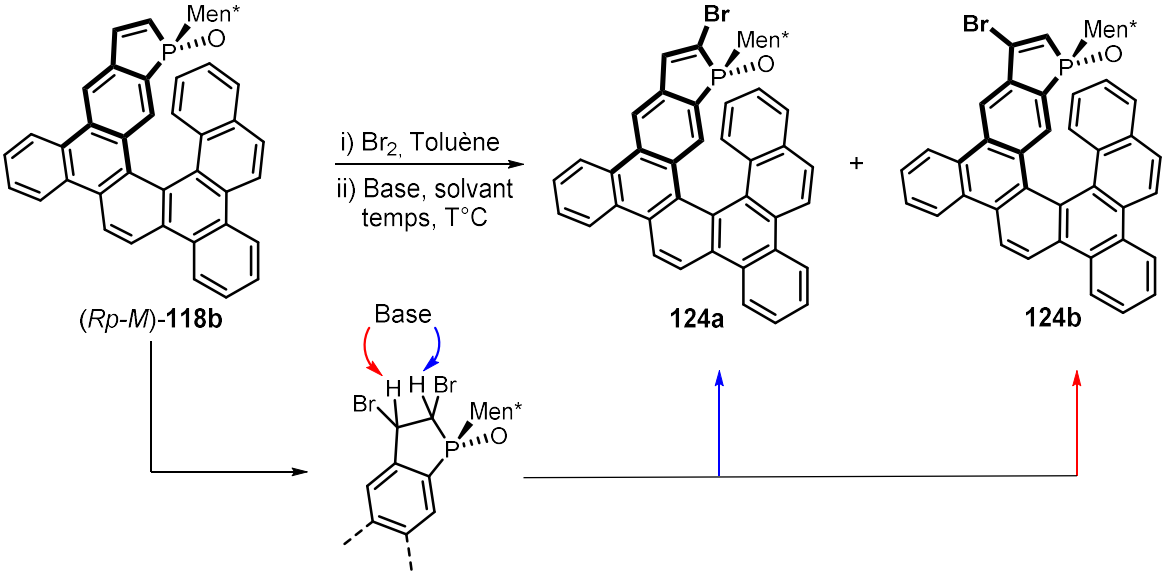
Schéma 115

[114] Nief, F.; Charrier, C.; Mathey, F.; Simalty, M. *Phosphorus and Sulfur,* **1982**, *13*, 259.

La régiosélectivité de cette réaction peut s'expliquer par la plus forte acidité du proton en position 2 du composé dibromé qui est capté par la triéthylamine pour induire l'élimination du Br en position 3. L'avantage de cette méthodologie est de permettre l'accès à des phosphindoles bromés qui seraient facilement fonctionnalisables notamment par des couplages palladocatalysés.

Nous avons alors appliqué les conditions de bromation précédentes aux phosphahélicènes **118b**.

L'étape de dibromation décrite par François Mathey s'est avérée efficace aussi dans notre cas. Nous nous sommes alors intéressés à l'étape d'élimination de HBr (tableau 6).



Entrée	Base	Solvant	T°C	Temps	Conv%	**124a/124b**
1	Et_3N	Toluène	20	12h	100	6/94
2	K_2CO_3	THF/MeOH	20	1h	100	40/60
3	K_2CO_3	THF/MeOH	0	12h	100	60/40
4	Na_2CO_3	THF/MeOH	20	96h	50	50/50
5	LiOH	THF/MeOH	0	1h	100	71/29

Tableau 6

Contrairement aux résultats décrits par Mathey et *al.*,[114] l'utilisation de triéthylamine dans notre cas n'aboutit qu'à la formation du phosphahélicène **124b** bromé en position 3 par déprotonation en 3 de l'intermédiaire dibromé (entrée 1). Nous nous sommes alors demandés s'il était possible de changer la régiosélectivité de la réaction afin d'obtenir le phosphahélicène **124a** bromé en position 2.
Notre système diffère du phosphindole étudié par Mathey (schéma 115) sur deux points : le groupement porté par le phosphore (ici le menthyle) et la structure tridimensionnelle entourant le motif phosphindole. Nous avons alors supposé que ces éléments pouvaient amener une gêne stérique empêchant la base de venir capter le proton en position 2 sur le composé dibromé même si le proton en 2 doit être plus acide que celui en position 3.

Suite à ces remarques, nous avons décidé d'utiliser une base différente pour réaliser l'étape d'élimination et voir son influence sur la régiosélectivité. Dans un premier temps, nous avons choisi une base inorganique faible (K_2CO_3, entrée 2). Le phosphahélicène **124a** bromé en position 2 a alors été obtenu à hauteur de 40%. En baissant la température, nous avons pu augmenter le pourcentage jusqu'à 60% (entrée 3). Enfin en changeant la nature de la base inorganique (entrée 4 et 5), nous avons montré que le LiOH donnait le meilleur résultat avec un ratio **124a**:**124b** de71:29. Il est à noter que les deux régioisomères sont facilement séparables par flash chromatographie.

Une fois les composés halogénés **124a** et **124b** synthétisés, nous les avons engagés dans des réactions de couplage palladocatalysées. Dans un premier temps, nous avons introduit un groupement phényle sur le phosphahélicène bromé en position 2. Celui-ci a été obtenu avec un rendement de 63% par un couplage de Suzuki entre le bromophosphahélicène **124a** et l'acide phénylboronique en présence de $PdCl_2(SPhos)_2$. Par cette même méthodologie, il a été possible d'introduire un noyau aromatique plus encombrant comme un anthracyle avec un rendement de 57%.

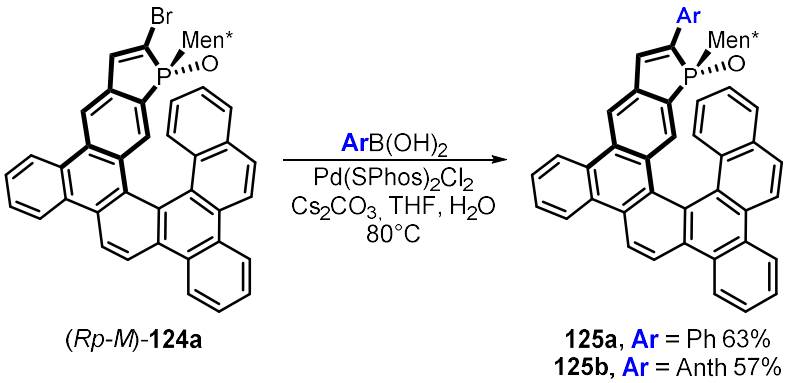


Schéma 116

Nous avons réalisé les mêmes transformations sur les phosphahélicènes possédant un brome en position 3 avec des rendements comparables.

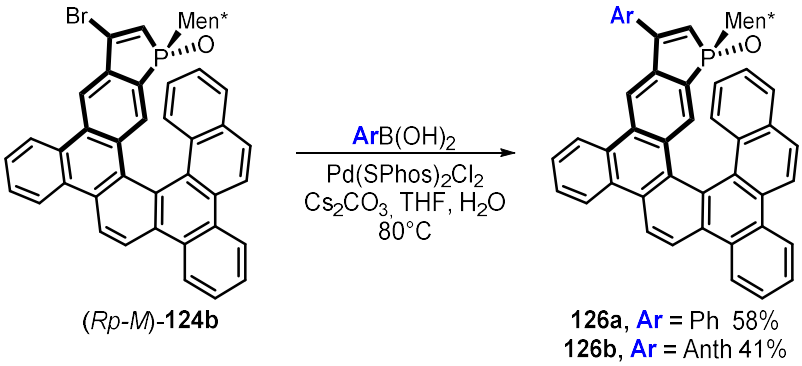


Schéma 117

Fonctionnalisation des phosphadibenzohélicènes par photocycloaddition [2+2]

En 2012, notre groupe a montré qu'il été possible d'engager la double liaison du phosphole terminal d'hélicènes dans une cycloaddition [2+2] photochimique.[71] Nous avons donc utilisé cette méthodologie pour apporter des modulations structurales proche du centre phosphoré. Ainsi, le phosphahélicène **118b** a été solubilisé dans un mélange THF/benzène avant d'être placé sous irradiation lumineuse pendant 1h. A l'issue de cette réaction, nous avons isolé le composé dimérique attendu **127** avec un rendement de 91% sous la forme d'un seul diastéréoisomère. La géométrie de ce dimère a été attribuée par analogie à celle des dimères obtenus précédemment au laboratoire.[71]

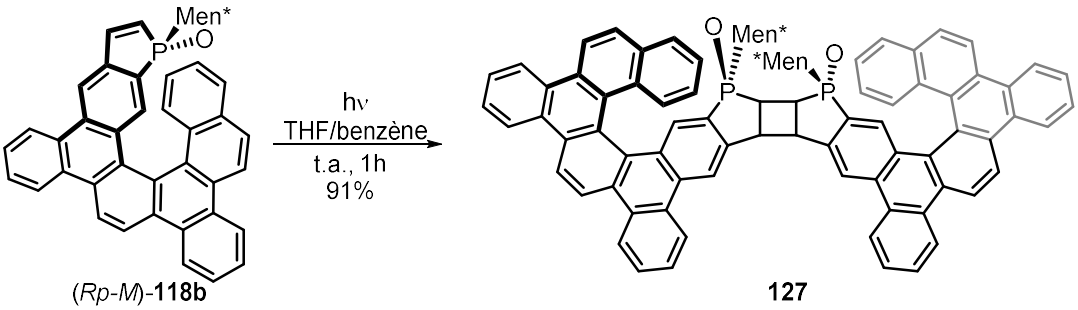


Schéma 118

II.C.6 Conclusion

Ce travail nous a permis d'accéder aux phosphahélicènes par une étape clé de cyclotrimérisation d'alcynes [2+2+2] catalysée par des complexes de Nickel(0).

Cette méthodologie s'est avérée être efficace pour l'obtention de structures hélicoïdales à l'échelle du gramme. Différentes structures hélicoïdales énantiopures ont été préparées par cette méthode, notamment des phosphadibenzohélicènes ou encore des phospha-oxa-hélicènes au squelette partiellement saturé.

L'étape de cycloaddition [2+2+2] fournit les hélices phosphorées sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères. La diastéréosélectivité de la réaction dépend du substituant sur le phosphore ainsi que de la configuration absolue de celui-ci.

Cette méthodologie a servi à la synthèse d'un P-menthyl phosphahélicène non substitué sur le noyau phosphole terminal. L'objectif était d'exploiter la réactivité de ce phosphole pour la post-fonctionnalisation de l'hélicène. Ce dernier a été engagé dans une étape de bromation suivie d'un couplage de Suzuki pour introduire des substituants aromatiques dans les positions 2 ou 3 du phosphole. Il a été aussi possible de réaliser une transformation de l'hélicène par voie photochimique permettant l'accès à un dimère par cycloaddition [2+2].

II.D Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, nous avons rapporté le développement de deux méthodologies pour la synthèse de phosphahélicènes où le phosphore est inclus à l'extrémité de la structure hélicoïdale sous la forme d'un motif phosphole.

L'une d'elle est basée sur une étape de photocyclisation de diaryloléfines permettant l'obtention soit de phosphathiahélicènes soit de phosphahélicènes au squelette carboné. L'autre méthodologie faisant intervenir une étape de cyclotrimérisation d'alcynes [2+2+2] donne accès aux phosphadibenzohélicènes ainsi qu'à des hélices au squelette oxygéné et partiellement saturé.

Pour ces deux voies synthétiques, le motif phosphindole apparait comme une brique élémentaire idéale. L'introduction sur le phosphore d'un groupe menthyle chirale a permis d'obtenir les phosphahélicènes énantiopurs à partir de phosphindoles énantiopurs.

De plus, nous avons montré qu'il est possible d'apporter plus de diversité structurale par des réactions de post-fonctionnalisations réalisées directement sur les structures hélicoïdales.

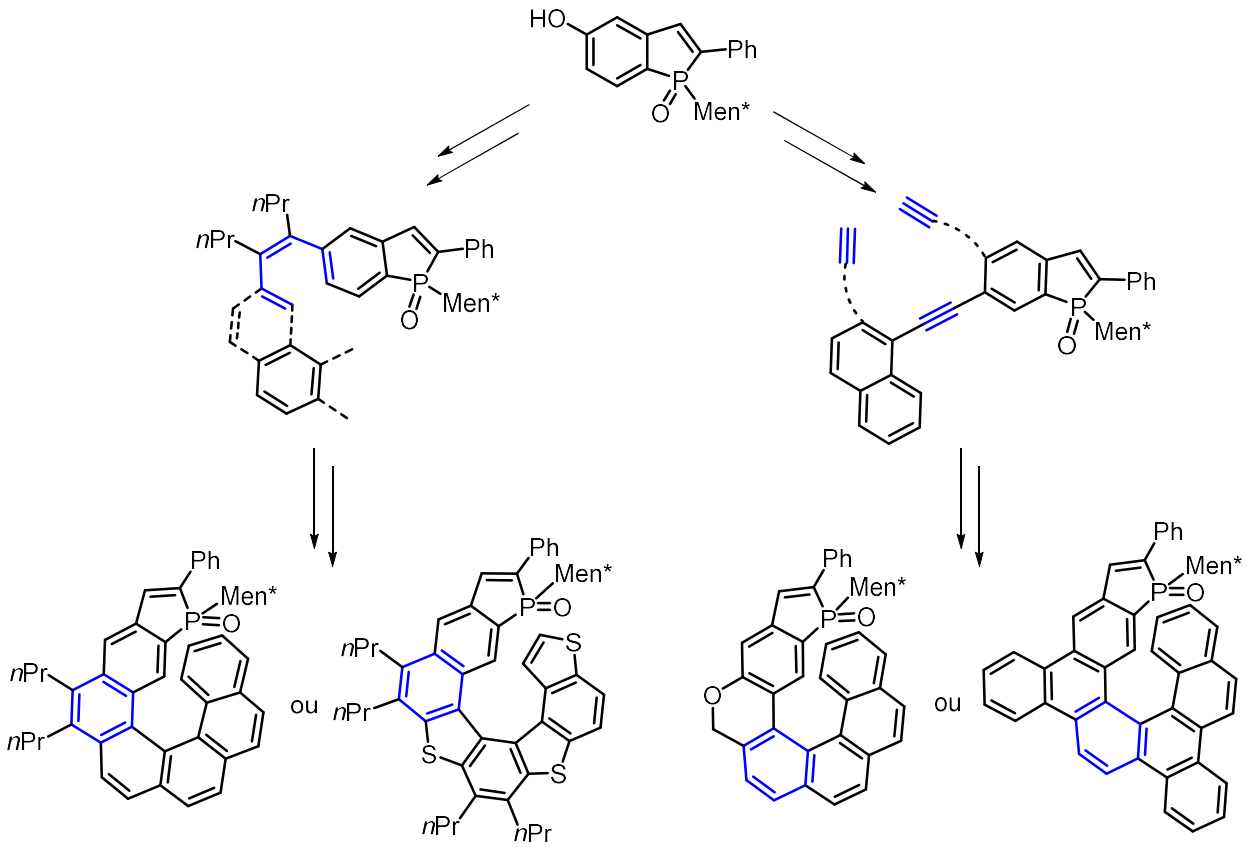


Schéma 119

Dans le chapitre suivant, nous allons valoriser ces nouvelles monophosphines hélicoïdales dans des réactions de catalyse énantiosélective à l'or.

CHAPITRE III. Utilisation des phosphahélicènes en catalyse énantiosélective à l'or (I)

III.A Introduction bibliographique

L'or, troisième élément de la colonne 11 du tableau périodique, a longtemps été considéré comme inerte. Cependant, depuis le début des années 2000, on assiste à une véritable expansion de la catalyse homogène à l'or. Les propriétés π–acide de Lewis de l'or sont désormais largement utilisées en synthèse organique pour réaliser diverses transformations et donner accès à des molécules complexes à haute valeur ajoutée.[115]

Le développement de cette chimie est fondé essentiellement sur le fait que dans leurs états d'oxydation (I) et (III), les complexes d'or sont capables d'activer sélectivement des systèmes insaturés et favoriser les additions nucléophiles.

III.A.1 Les complexes d'or (I) et la catalyse énantiosélective

Les complexes d'or(I) ont pour configuration électronique [Xe] $4f^{14}5d^{10}6s^{0}$. Ces complexes dicoordinés, communément notés LAuX, adoptent une géométrie linéaire. Ils sont composés d'un ligand L fortement coordinant permettant de stabiliser le centre métallique. On trouve, parmi ces ligands L, trois grandes familles :

- Les phosphites et phosphoramidites : ils ont un caractère π-accepteur fort mais un caractère σ-donneur assez limité, ce qui a pour conséquence d'augmenter l'électrophilie du centre métallique.
- Les carbènes N-hétérocycliques (NHC) : ils ont un caractère σ-donneur fort mais un caractère π-accepteur faible. Les complexes résultant sont peu électrophiles mais leur stabilité leur confère en générale un TON (Turnover number) élevé. Dans cette famille de ligands, les NHC dérivés de sels d'imidazolium sont couramment utilisés.
- Les phosphines : Il s'agit de ligands intermédiaires entre les NHC et les phosphoramidites. Ils possèdent à la fois un bon caractère π-accepteur ainsi qu'un bon caractère σ-donneur, susceptible de varier suivant les substituants sur le phosphore. C'est dans cette dernière famille que se situent les ligands phosphahélicènes que nous allons étudier.

La nature du ligand L peut avoir des conséquences importantes en catalyse tant en termes d'activité que de sélectivité.[116]

Contrairement au ligand L, le ligand X est un groupement faiblement coordinant. En effet, une décoordination de celui-ci est essentielle à l'activation du substrat par le centre métallique. La nature ionique de la liaison de ce ligand a pour conséquence d'augmenter la charge cationique de l'or et donc d'accroitre son électrophilie. On trouve communément parmi les ligands X, le chlorure qui

[115] Fürstner, A. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 925.
[116] (a) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351. (b) Wang, W.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697.

forme une liaison plutôt covalente et des anions d'acides forts et notamment $OTf^{(-)}$, $NTf_2^{(-)}$, $SbF_6^{(-)}$, $BF_4^{(-)}$, $PF_6^{(-)}$ ou $BArF^{(-)}$ qui se comportent comme contre-ions dans des complexes cationiques.

D'une façon générale, les catalyseurs d'or neutres de type LAuX ne sont pas actifs en catalyse. L'abstraction du ligand X^- est nécessaire afin d'obtenir des espèces cationiques plus électrophiles et donc plus actives. Ces espèces cationiques peuvent être générées par deux méthodes différentes: par transmétallation avec un sel métallique portant un contre-ion peu coordinant (AgX', CuX', GaX', X'=BF_4,…) ou par l'ajout d'un acide fort sur un précatalyseur de type LAuMe (schéma 120).

Schéma 120

En catalyse à l'or, la nature de l'espèce active générée *in situ* est souvent sujette à débat, à cause de la présence d'argent ou d'acide de Brønsted dans le milieu, susceptibles de modifier la réactivité des catalyseurs. Notamment, les groupes de Gagné, Bo Xu et Shi ont mis en évidence des différences de réactivité importantes dues à la présence de sels d'argent.[117]

Les propriétés acides de Lewis et carbophiles de l'or sont souvent utilisées en catalyse homogène. Les catalyseurs d'or sont considérés comme des électrophiles mous qui se complexent facilement aux systèmes π d'insaturations carbonées. Cette complexation a pour conséquence d'augmenter le caractère électrophile de l'insaturation. Les insaturations activées par l'or sont alors sujettes à des additions nucléophiles (schéma 121).

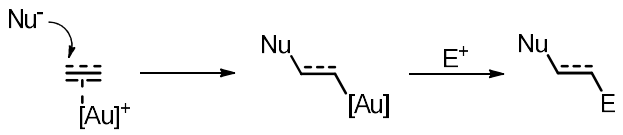


Schéma 121

L'addition d'un nucléophile sur une insaturation activée par un catalyseur d'or, se fait en *trans* par rapport au métal. L'intermédiaire vinylmétal généré peut se réarranger ou être piégé par un électrophile permettant la régénération du catalyseur. Cette étape finale est souvent une protodéauration des intermédiaires alkyl ou vinyl-or.

Les barrières énergétiques de complexation d'insaturations par l'or (I) sont plus faibles dans le cas des alcènes que des alcynes. Cela signifie que l'affinité de l'or envers les alcènes est plus grande qu'envers les alcynes. Pourtant, les additions de nucléophiles en présence de catalyseurs d'or (I) se font préférentiellement sur les triples liaisons. En effet, l'orbitale basse vacante résultant de l'activation d'un alcyne par un complexe d'or (I) est plus basse en énergie que celle d'un alcène activé

[117] (a) Weber, D.; Gagné, M. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4962. (b) Han, J.; Shimizu, N.; Lu, Z.; Amii, H.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3500. (c) Wang, D.; Cai, R.; Sharma, S.; Jirak, J.; Thummanapelli, S. K.; Akhmedov, N. G.; Zhang, H.; Liu, X.; Petersen, J. L.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012.

par le même métal. La barrière énergétique d'addition d'un nucléophile sur un alcyne activé est donc plus faible. Les allènes quant à eux possèdent une réactivité intermédiaire entre alcynes et alcènes. Les différences d'énergie entre les orbitales basses vacantes des différents systèmes π activés permettent de développer des réactions chimiosélectives.

Réaliser des transformations énantiosélectives à l'or(I) s'avère être un véritable challenge du fait de la géométrie linéaire adoptée par les complexes d'or. En effet, cette géométrie éloigne le ligand chiral du site de coordination où le substrat doit se lier, l'empêchant alors de se retrouver dans un environnement chiral fortement asymétrique. Malgré cette difficulté, trois différentes stratégies faisant intervenir des ligands phosphorés ont été mises en place avec succès en catalyse asymétrique. L'induction asymétrique peut être apportée soit par le ligand L soit par le ligand X.

Dans ce chapitre bibliographique, nous allons nous intéresser exclusivement à l'utilisation d'espèces phosphorées comme ligands ou contre-ions, même si des catalyseurs chiraux faisant intervenir des carbènes chiraux ont aussi été reportés.[118]

Les trois stratégies, représentées dans la figure ci-dessous, font intervenir soit une diphosphine chirale, soit un contre ion chiral, soit un ligand phosphoré monodenté chiral.

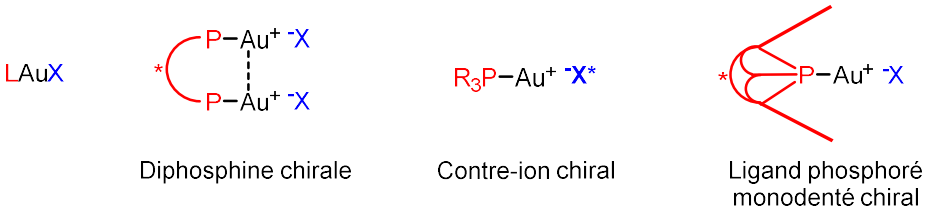


Figure 15

- Diphosphines chirales

Dans la stratégie « diphosphine chirale », on trouve particulièrement l'emploi des diphosphines à chiralité axiale de type : BINAP, SEGPHOS ou MeO-BIPHEP (figure 16).[119] Suivant la nature de la structure biarylique du ligand une interaction aurophile Au-Au[120] est possible ce qui peut avoir des

[118] (a) Wang, Y.-M.; Kuzniewski, C. N.; Rauniyar, V.; Hoong, C.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12972. (b) Banerjee, D.; Buzas, A. K.; Besnard, C.; Kündig, E. P. *Organometallics* **2012**, *31*, 8348. (c) Francos, J.; Grande-Carmona, F.; Faustino, H.; Iglesias-Sigüenza, J.; Díez, E.; Alonso, I.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; López, F.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14322. (d) Handa, S.; Slaughter, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2912.

[119] Quelques exemples de catalyse faisant intervenir des complexes d'or (I) bimétalliques : (a) Johansson, M. J.; Gorin, D. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002. (b) Zhang, Z.; Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14148. (c) Chao, C.-M.; Vitale, M. R.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1319. (d) Tarselli, M. A.; Chianese, A. R.; Lee, S. J.; Gagné, M. R. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6670.

[120] (a) Barreiro, E. M.; Boltukhina, E. V.; White, A. J. P.; Hii, K. K. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2686. (b) Schmidbaur, H.; Schier, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 370.

effets sur l'énantiosélectivité en catalyse.[121] L'abstraction du ou des atomes de chlores, dans cette famille de précatalyseurs bimétalliques, doit être contrôlée afin de réaliser les réactions avec de hauts degrés d'énantiosélectivité.[122]

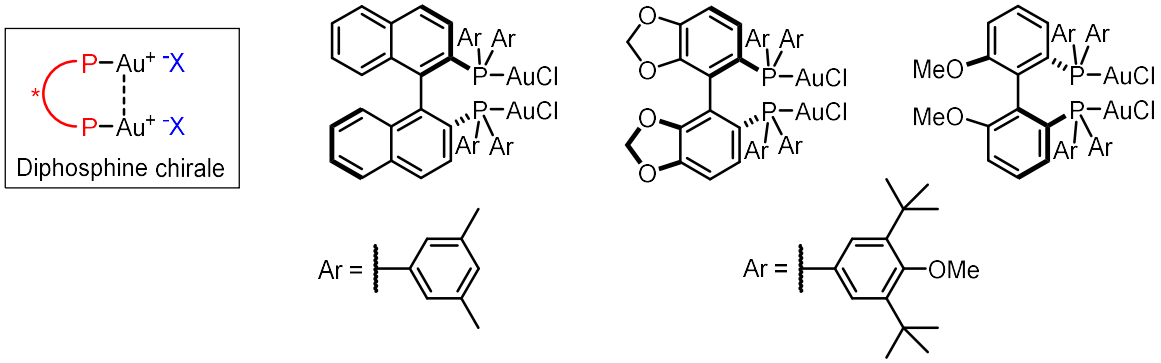


Figure 16

- Contre-ions chiraux

En 2007, Toste a introduit une nouvelle stratégie en catalyse énantiosélective à l'or.[123] Cette stratégie complémentaire vise à utiliser le contre ion, et non le ligand L, comme auxiliaire chiral pour induire de l'énantiosélectivité. Cette méthode d'induction par sphère externe est basée sur la formation d'une paire d'ions intime entre l'or cationique et un anion phosphate chiral (figure 17). Cette stratégie peut aussi être combinée avec la stratégie « diphosphine chirale » pour atteindre de hauts niveaux d'énantiosélectivité.[124]

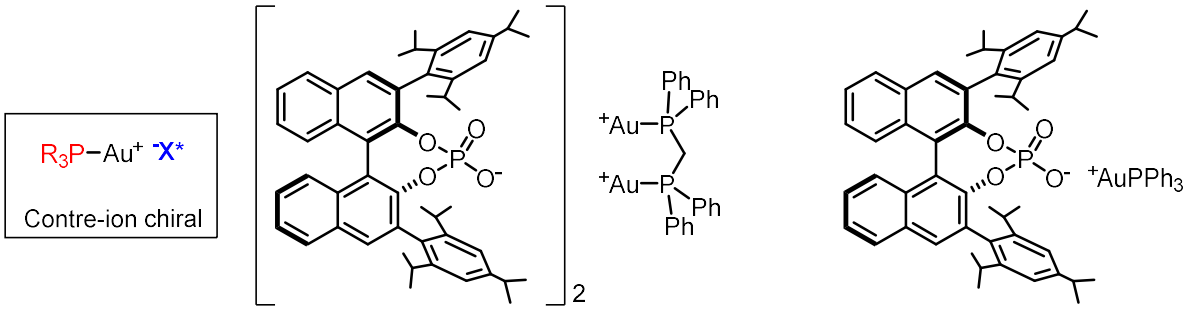


Figure 17

- Ligands phosphorés monodentés chiraux

Bien que quelques articles reportent l'utilisation de monophosphines chirales comme ligands en catalyse énantiosélective à l'or, aucune d'elles n'a permis d'accéder aux produits avec une bonne énantiosélectivité.[125] Par contre, dans cette stratégie, on trouve communément l'emploi de

[121] Kojima, M.; Mikami, K. *Synlett.* **2012**, *2012*, 57.
[122] LaLonde, R. L.; Sherry, B. D.; Kang, E. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2452.
[123] Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, F. D. *Science* **2007**, 317, 496.
[124] Handa, S.; Lippincott, D. J.; Aue, D. H.; Lipshutz, B. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10658.
[125] Delpont, N.; Escofet, I.; Perez-Galan, P.; Spiegl, D.; Raducan, M.; Bour, C.; Sinisi, R.; Echavarren, A. M. *Catal. Sci.Technol.* **2013**, *3*, 3007.

phosphites ou phosphoramidites au caractère fortement π-accepteur. Les ligands donnant les meilleurs résultats en catalyse asymétrique ont une chiralité axiale (dérivés du BINOL ou SPINOL)[126] ou centrale (dérivé du TADDOL).[127] Ces derniers portent généralement des substituants encombrants permettant d'englober l'atome d'or dans une poche chirale et permette une bonne discrimination.

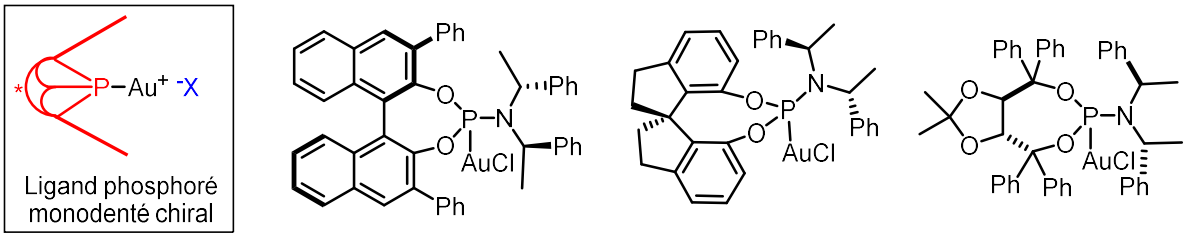


Figure 18

C'est dans cette dernière catégorie de ligands monophosphorés que les phosphahélicènes se situent. A la différence des autres ligands phosphines testés jusqu'ici et ayant donnés des résultats insuffisants en catalyse énantiosélective, les phosphahélicènes possèdent une architecture moléculaire hélicoïdale. Nous allons démontrer que ce design peut conduire à de bonnes inductions asymétriques, voire, dans le meilleur des cas, apporter des solutions là où les catalyseurs précédemment évoqués demeurent inefficaces.

Dans le cadre de ce travail consacré à l'utilisation des phosphahélicènes en catalyse homogène à l'or, nous nous sommes essentiellement intéressés à des réactions de cycloisomérisation d'énynes.

III.A.2 Les réactions de cycloisomérisations d'énynes catalysées par l'Au(I)

Généralités sur les cycloisomérisations

Les réactions de cycloisomérisation d'énynes catalysées par les métaux de transitions sont des processus performants, permettant l'accès à des structures cycliques ou polycycliques complexes en une seule étape à partir de substrats polyinsaturés.[128] D'abord connue comme une variante de la réaction ène,[129] la cycloisomérisation d'énynes a en premier lieu été catalysée par des complexes de palladium par le groupe de Trost en 1985 (schéma 122).[130]

---

[126] (a) Alonso, I.; Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020. (b) González, A. Z.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5500.

[127] (a) Teller, H.; Corbet, M.; Mantilli, L.; Gopakumar, G.; Goddard, R.; Thiel, W.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15331. (b) Klimczyk, S.; Misale, A.; Huang, X.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10365.

[128] (a) Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268. (b) Marinetti, A.; Jullien, H.; Voituriez, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4884.

[129] Trost, B. M.; Lautens, M.; Hung, M. H.; Carmichael, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7641.

[130] Trost, B. M.; Lautens, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4887.

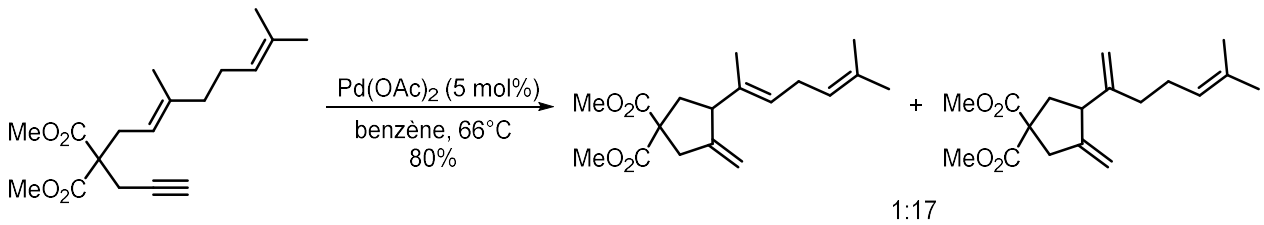


Schéma 122

Par la suite, de nombreux métaux de transition tels que Ti, Fe, Co, Rh, Ru, Ni, Ir, Pd, Pt et Au ont permis de réaliser des cycloisomérisations d'énynes 1,n (n=5, 6, 7, 8, *etc.*). L'utilisation de ligands chiraux a également permis des versions énantiosélectives des ces transformations.[131]

Les substrats de type ényne les plus couramment étudiés possèdent une double liaison reliée à une triple liaison par des chaînes de trois à cinq atomes. Dans la figure ci-dessous, l'atome X peut être soit un carbone portant des groupements électroattracteurs, soit un oxygène ou soit un azote protégé par un groupement électroattracteur.

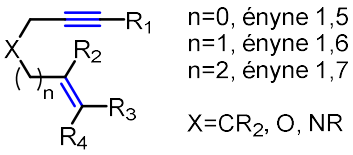


Figure 19

Lors de ces réactions, l'alcène (éne) réagit avec l'alcyne (énophile) pour former une ou plusieurs liaisons carbone-carbone et une structure cyclique ou bicyclique.

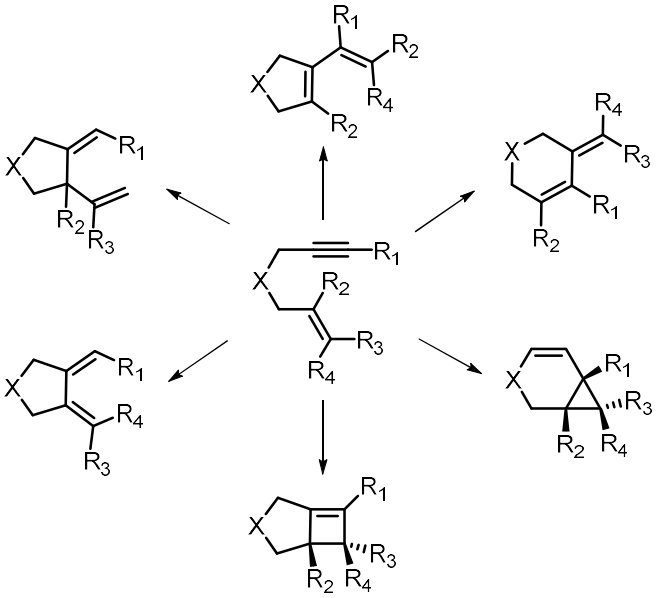


Schéma 123

[131] Watson, I. D. G.; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2899.

Dans les réactions de cycloisomérisation, l'ajout d'un nucléophile externe (NuH) permet, parfois, de piéger des intermédiaires réactionnels carbocationiques et d'obtenir de nouveaux produits de cyclisation/addition. Par exemple, Echavarren *et al*. ont montré qu'il était possible de piéger par du méthanol un intermédiaire de la cycloisomérisation d'énynes 1,6 catalysée par du platine (schéma 124).[132]

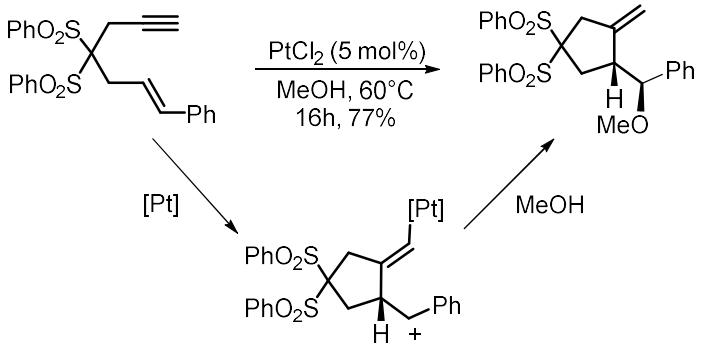


Schéma 124

La réaction de cycloisomérisation d'énynes peut se dérouler selon différents mécanismes suivant la nature du métal, du ligand ou encore des conditions de réaction utilisées. Le complexe métallique peut se complexer à l'alcène, à l'alcyne ou encore aux deux systèmes π de façon simultanée. Les intermédiaires sont souvent des métallacyclopentènes, des vinylmétal ou de simples complexes π.

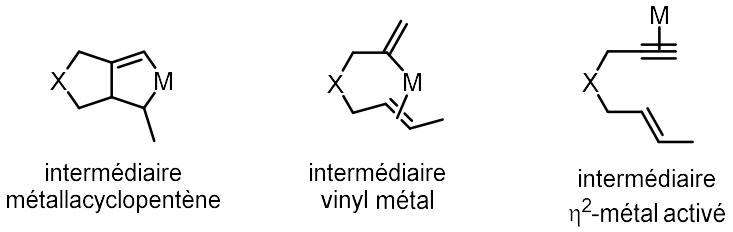


Figure 20

Le mécanisme des réactions de cycloisomérisation d'énynes catalysées par des complexes d'or (I) débute par la complexation du métal à l'alcyne pour former un intermédiaire η^2-alcyne-métal **I**. L'alcène peut alors s'additionner sur l'alcyne activé **I** pour former les composés cycliques **IIa** ou **IIb** résultant d'une cyclisation 5-*exo-dig* ou 6-*endo-dig* (schéma 125).

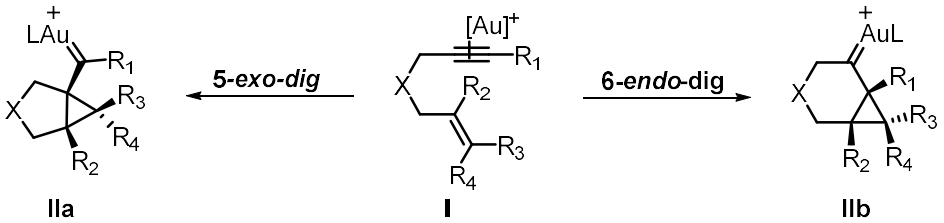


Schéma 125

[132] Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11549.

Les carbènes d'or **IIa** et **IIb** ainsi formés mais aussi le complexe I et les autres intermédiaires peuvent subir différents réarrangements intramoléculaires ou se faire piéger par des nucléophiles externes afin de générer des composés cycliques à 5 ou 6 chaînons.

Cette partie bibliographique qui ne se veut pas exhaustive tient à rappeler les diverses transformations énantiosélectives qu'il est possible de réaliser par des réactions de cycloisomérisation d'énynes catalysées par des complexes d'or (I).

Les réactions de cycloisomérisation d'énynes catalysées par des complexes d'or chiraux

En 2005, le groupe d'Echavarren a reporté la première cycloisomérisation d'énynes 1,6 énantiosélective catalysée par l'or (I).[133] Dans cette réaction, l'alcyne **128** réagit en présence d'un complexe bimétallique d'or dans une cyclisation de type 5-*exo-dig* avant que le méthanol piège une des espèces cationiques intermédiaires (schéma 126). Après l'évaluation de plusieurs ligands portés par l'or et de plusieurs substrats, les meilleurs résultats sont obtenus avec le ligand BINAP dans la cycloisomérisation du substrat ényne bis sulfone **128**.

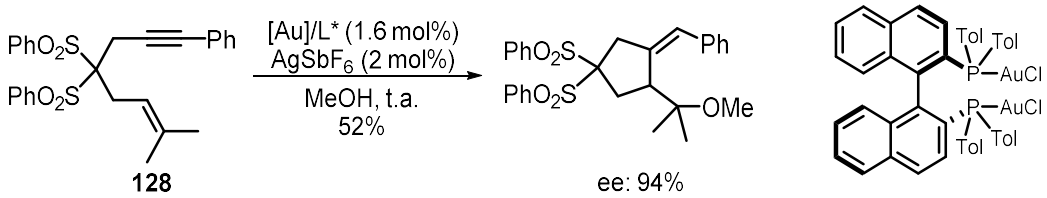


Schéma 126

Bien que le composé cyclique soit obtenu avec un excès énantiomérique de 94%, l'étendue de la réaction est relativement limitée. En effet, toute modulation du substrat ou du nucléophile fait baisser considérablement la sélectivité de la réaction.

Le groupe de Michelet a pu étendre le champ d'application de cette réaction par l'utilisation d'un complexe [MeO-BIPHEP(AuCl)$_2$].[119c] Dans ce cas, des liaisons carbone-carbone sont formées en piégeant l'intermédiaire carbocationique par des aryles électroniquement enrichis tels que des indoles ou le pyrrole (schéma 127).

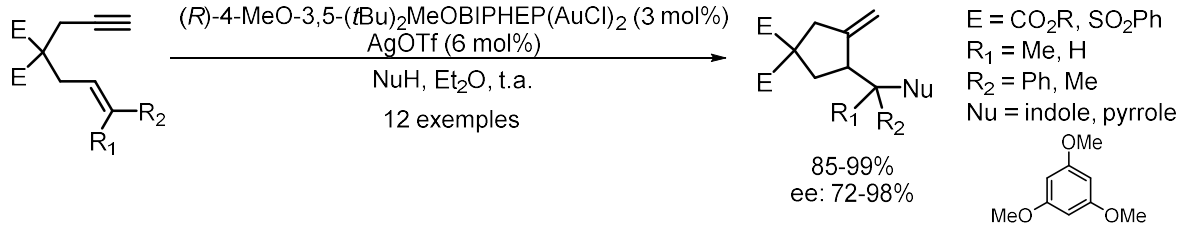


Schéma 127

En utilisant le même catalyseur bimétallique, Michelet a développé une méthode énantiosélective d'accès à des 3-oxabicyclo[4.1.0]heptènes avec des rendements modestes mais d'excellents excès

[133] Muñoz, M. P.; Adrio, J.; Carretero, J. C.; Echavarren, A. M. *Organometallics* **2005**, *24*, 1293.

énantiomériques (schéma 128).[134] Les cyclopropanes bicycliques sont issus, dans ce cas, d'une cyclisation 6-*endo-dig.*

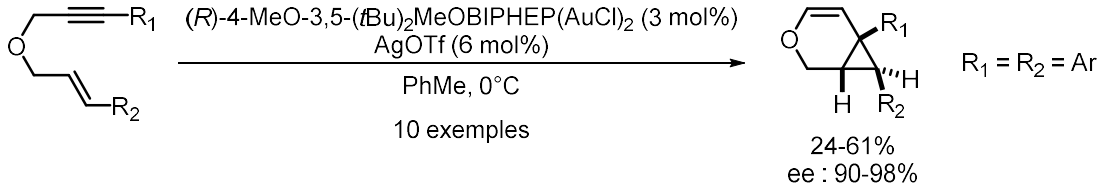


Schéma 128

La cycloisomérisation d'énynes 1,6 azotés a été utilisée par Fürstner pour la synthèse énantiosélective d'un antidépresseur : le GSK 1360707.[135] Le composé actif a été synthétisé facilement à partir de l'ényne **129** par une étape clé de cycloisomérisation asymétrique catalysée par un complexe d'or. Afin de réaliser la réaction avec un excès énantiomérique de 95%, Fürstner a utilisé comme ligand un phosphoramidite dérivé du TADDOL (schéma 129). Il est à noter que ce même catalyseur a permis à Fürstner de réaliser d'autres réactions analogues de cycloisomérisation d'énynes 1,6 avec d'excellents résultats.[127a]

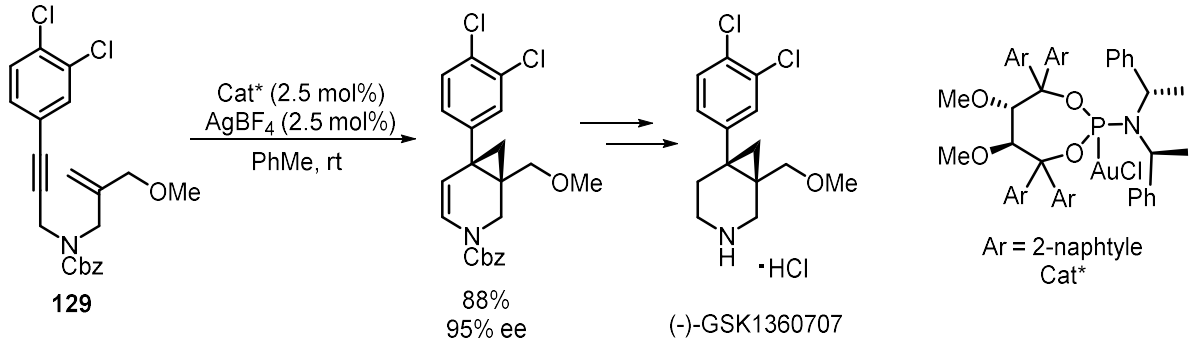


Schéma 129

Le groupe de Sanz a proposé en 2010 l'accès à des indènes énantioenrichis par une cyclisation 5-*endo-dig* à partir d'*ortho*-alcynylstyrènes (schéma 130).[136] Cette réaction a été réalisée avec de bons excès énantiomériques en utilisant le catalyseur [(*S*)-3,5-xylyl-MeO-BIPHEP(AuCl)$_2$] activé par un sel d'argent, dans le dichlorométhane à -30°C. Si un alcool est présent comme nucléophile externe, l'alcool piège un intermédiaire carbocationique et fournit l'éther représenté dans le schéma 130, avec des niveaux d'énantiosélectivité variables selon les substrats.

[134] (a) Chao, C.-M.; Beltrami, D.; Toullec, P. Y.; Michelet, V. *Chem. Commun.* **2009**, 6988. (b) Pradal, A.; Chao, C.-M.; Toullec, P. Y.; Michelet, V. *Beilstein, J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1021.

[135] Teller, H.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7764.

[136] Martínez, A.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Rodríguez, F.; Sanz, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4633.

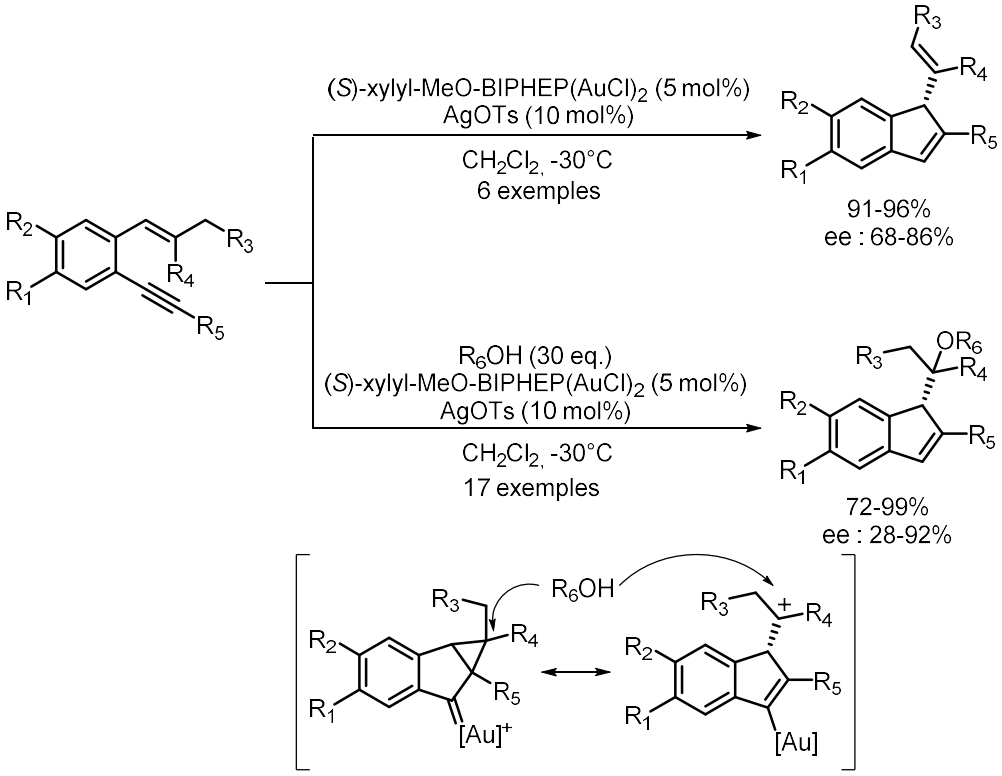


Schéma 130

Toste et *al.* ont proposé en 2009 la synthèse de cycles de sept à neuf chaînons en utilisant un complexe d'or bimétallique de type [BINAP(AuCl)$_2$].[137] Les excès énantiomériques obtenus sont satisfaisants si la réaction est faite à basse température dans le nitrométhane. Cette réaction implique une migration de l'acétate sur la triple liaison activée par l'or.

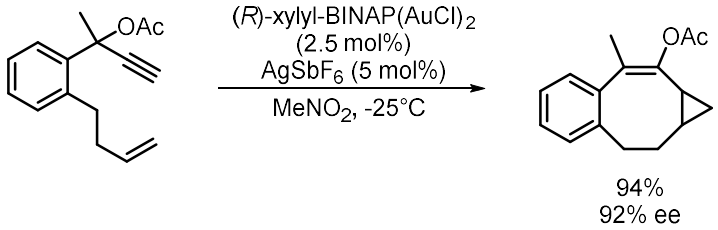


Schéma 131

En 2014, le groupe de Gagné a développé une réaction de cycloisomérisation d'énynes 1,5 donnant accès à des cyclobutanes originaux à partir d'énynes à motif cyclopropylidène.[138] Un excès énantiomérique maximal de 70% a été obtenu en utilisant la DUPHOS comme ligand, dans le nitrométhane à 0°C. Cette réaction procède en deux étapes, dans un premier temps une cyclisation *6-endo-dig* s'opère pour former un composé spiranique qui subit une extension de cycle pour donner le cyclobutane final après protodéauration.

[137] Watson, I. D. G.; Ritter, S.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2056.
[138] Zheng, H.; Felix, R. J.; Gagné, M. R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2272.

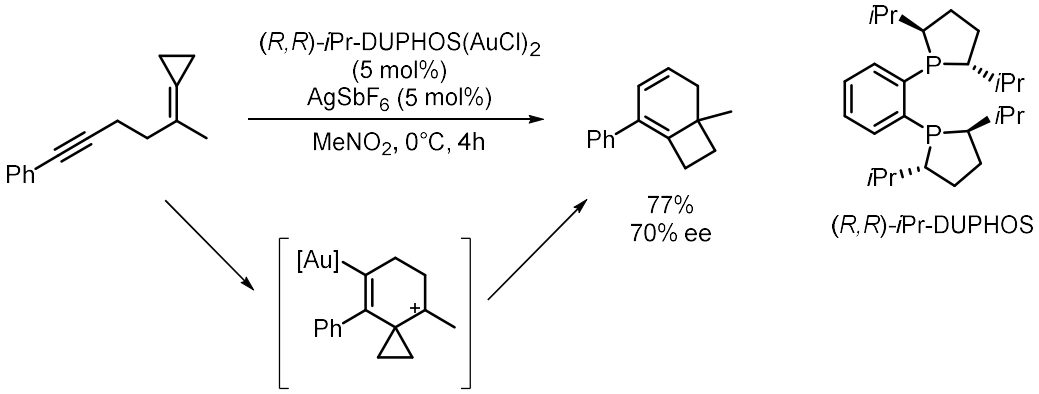


Schéma 132

La version asymétrique d'une réaction de polycyclisation impliquant un ényne 1,5 a été proposée par le groupe de Toste.[139] Elle est représentée ci-dessous. En une seule étape, on forme des composés tétracycliques complexes sous la forme d'un unique diastéréoisomère avec un rendement modeste mais une très bonne énantiosélectivité de 88% (schéma 133)

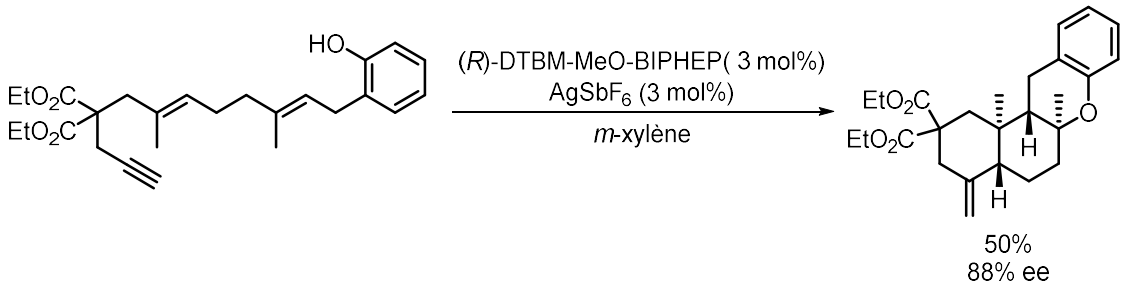


Schéma 133

Cette brève revue bibliographique met en évidence que seulement peu de catalyseurs chiraux donnent de bons résultats dans la cycloisomérisation d'énynes catalysée à l'Au(I). A partir de ce constat nous avons voulu évaluer le potentiel des phosphahélicènes en tant que ligands chiraux dans ce domaine.

III.B Synthèse de complexes phosphahélicènes-Au(I)

Les phosphahélicènes énantiopurs obtenus précédemment (Chapitre II) sont sous la forme d'oxydes de phosphines. Pour réaliser la complexation à un centre métallique, il est nécessaire de réduire l'oxyde de phosphine afin de revenir à une phosphine trivalente. De nombreuses méthodes de réduction d'oxyde de phosphine sont reportées dans la littérature.[140] Pour notre étude, nous avons décidé d'utiliser le système de réduction développé par Beller qui implique un silane et un acide phosphorique.[141]

[139] Sethofer, S. G.; Mayer, T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8276.
[140] Herault, D.; Nguyen, D. H.; Nuel, D.; Buono, G. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2508.
[141] Li, Y.; Lu, L.-Q.; Das, S.; Pisiewicz, S.; Junge, K.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18325.

Pour tester la méthode, le phosphahélicène **64** a été mis en présence d'une quantité catalytique d'acide *bis*(4-nitrophényl)phosphorique et de quatre équivalents de diéthoxyméthylsilane dans du toluène dégasé (schéma 134).

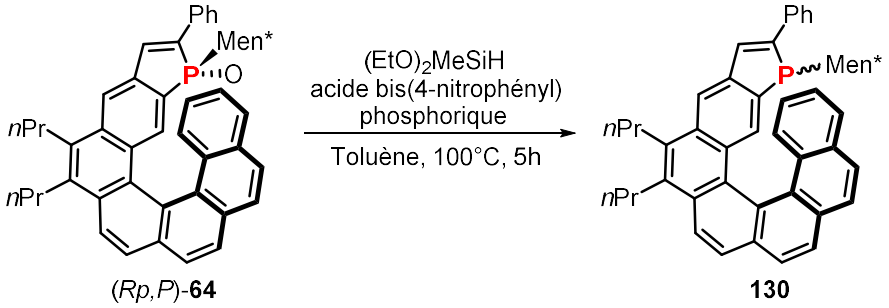


Schéma 134

Après cinq heures de réaction à 100°C, nous avons observé en RMN ^{31}P la disparition du signal de l'oxyde de phosphine **64** (δ= 57 ppm) et l'apparition de deux signaux à 2 ppm et -1 ppm dans un ratio 45/55. La présence de ces deux signaux s'explique par l'instabilité configurationnelle du phosphore du motif phosphindole dans les conditions de réduction. L'épimérisation du centre P-stéréogénique conduit à la formation de diastéréoisomères de configuration (*Sp,P*) et (*Rp,P*).

L'épimérisation du motif phosphindole est bien connue dans la littérature. Mislow a montré que le phosphore contenu dans un cycle phosphindole possède une barrière d'inversion relativement faible, de l'ordre de 23 kcal/mol qui le rend configurationnellement instable à température ambiante.[142] Etant donnée la géométrie pyramidale du phosphore, le doublet non liant n'est pas délocalisé et l'unité phosphindole n'est donc pas aromatique (seulement 8 électrons π délocalisables). Cependant, l'inversion du phosphore implique un état de transition. Cet état de transition est stabilisé par la contribution du doublet non liant du phosphore à l'aromatisation du système, ce qui diminue la barrière d'inversion et facilite l'épimérisation du phosphore.

Une fois la phosphine réduite, nous avons pu passer à l'étape de complexation à l'or (I).

Pour réaliser l'étape de complexation sur l'or, nous avons utilisé deux précurseurs : $(Me_2S)AuCl$ et $NaAuCl_4$.

La complexation d'un ligand à partir du précurseur $(Me_2S)AuCl$ se fait par un simple déplacement du ligand thioéther par un ligand plus coordinant tel qu'une phosphine, un phosphite ou encore un phosphoramidite. La méthode pour former des complexes d'or (I) à partir de sel d'or (III) comme $NaAuCl_4$ prévoit l'utilisation d'un réducteur pour obtenir une espèce d'or (I), suivie d'une étape de complexation par échange de ligands (schéma 135). Le réducteur couramment utilisé pour réaliser cette transformation est le thiodiéthanol.

[142] Egan, W.; Tang, R.; Zon, G.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6205.

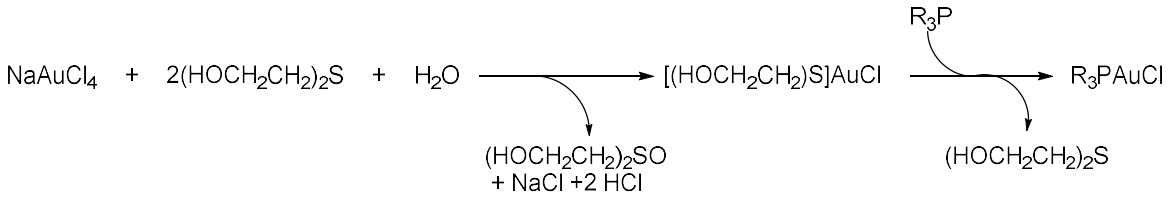


Schéma 135

Nous avons mis les phosphahélicènes réduits **130** en présence de tétrachloroaurate de sodium dihydrate et d'un excès de thiodiéthanol (schéma 136). Nous avons obtenu les complexes d'or des phosphahélicènes de configuration (*Rp,P*) et (*Sp,P*) sous la forme d'un mélange de deux épimères avec un rendement de 54%. Ces complexes sont présents dans le même ratio que les deux épimères de la phosphine réduite (45/55). Cela signifie que le rapport diastéréoisomérique obtenu après l'étape de réduction des oxydes de phosphine contrôle le ratio des complexes d'or formés.

Les complexes d'or **131a** et **131b** obtenus ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice et ils ont été caractérisés séparément. Par convention d'écriture, nous avons nommé les complexes « *endo* » lorsque l'or est orienté vers l'intérieur de la structure polyaromatique et « *exo* » lorsque celui-ci est placé à l'opposé de la structure polyaromatique.

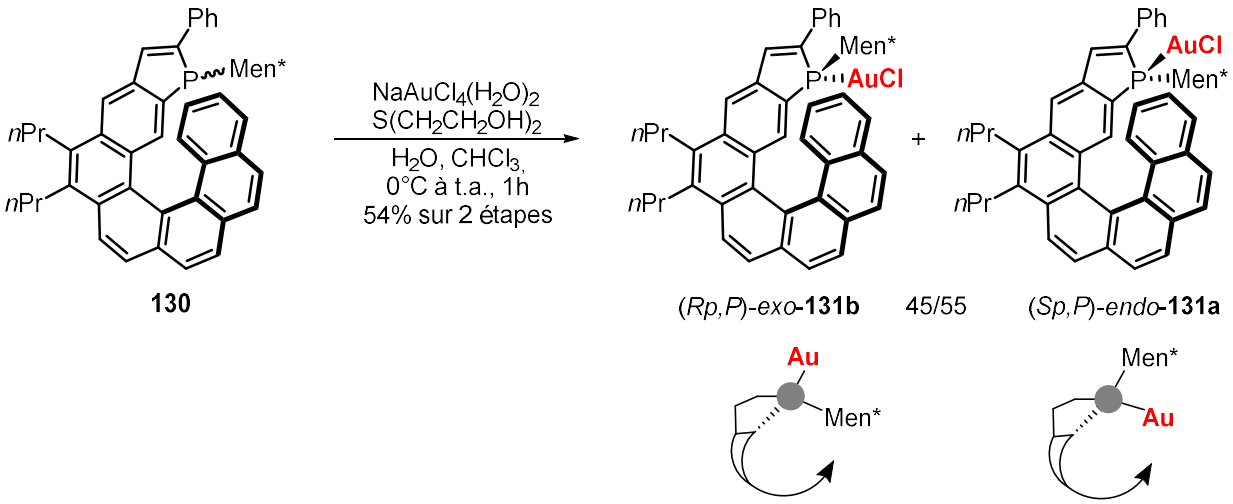


Schéma 136

La RMN du proton a permis de postuler la position du groupement menthyle et donc la configuration du phosphore. En effet, dans le cas de l'isomère *exo* les signaux relatifs au groupement menthyle sont similaires à ceux de l'oxyde de phosphine hélicoïdale de départ (voir tableau 7). On peut donc admettre que l'auxiliaire menthyle soit placé de manière analogue à celui du produit de départ, c'est-à-dire orienté vers l'intérieur de la structure polyaromatique. La liaison P-Au de ce complexe doit être donc orientée vers l'extérieur de la structure polyaromatique.

A l'inverse, les signaux relatifs au groupement menthyle du diastéréoisomère **131a** sont très différents des signaux du menthyle de l'oxyde de phosphine hélicoïdale de départ. Nous pouvons supposer que dans ce complexe le menthyle est positionné à l'extérieur de la structure hélicoïdale et donc la liaison P-Au vers l'intérieur.

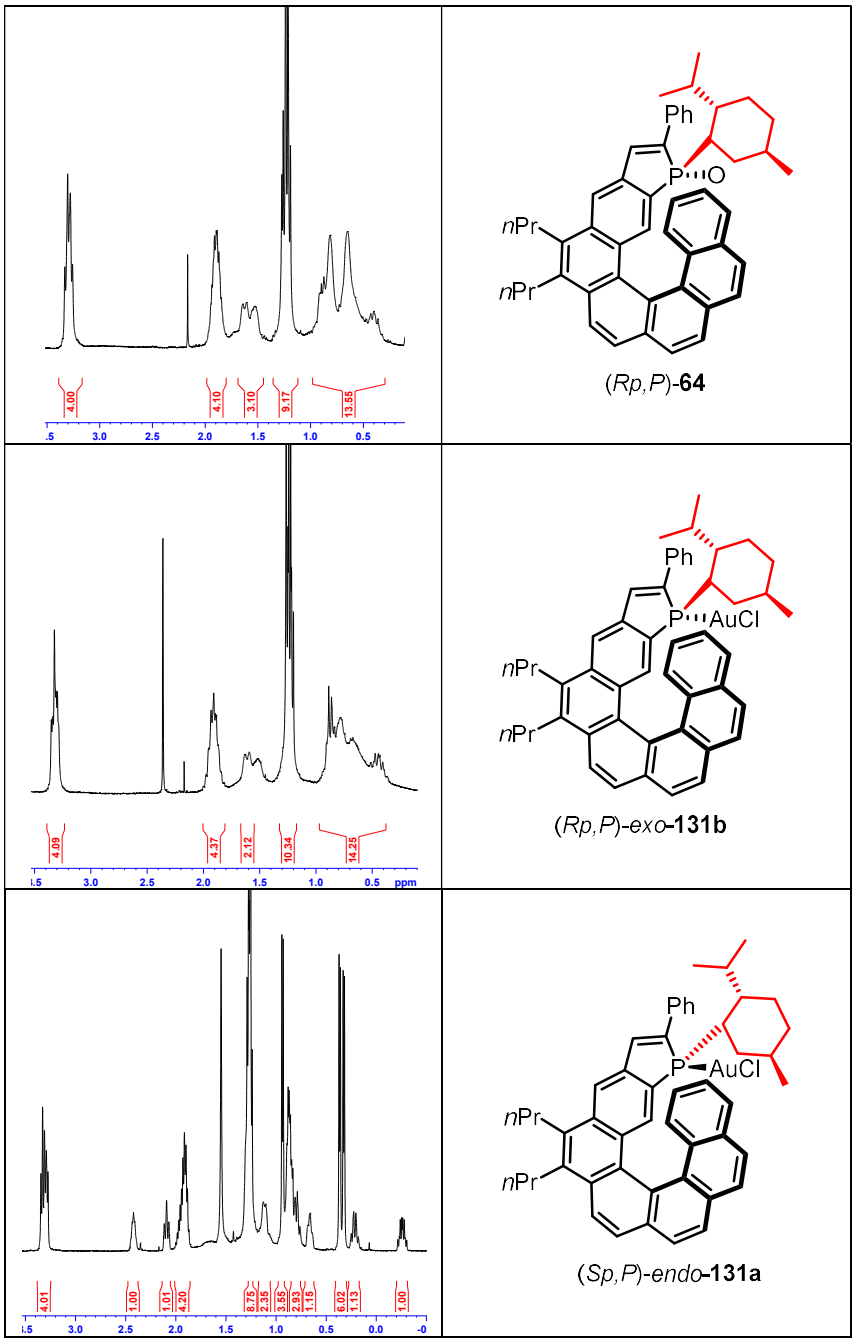
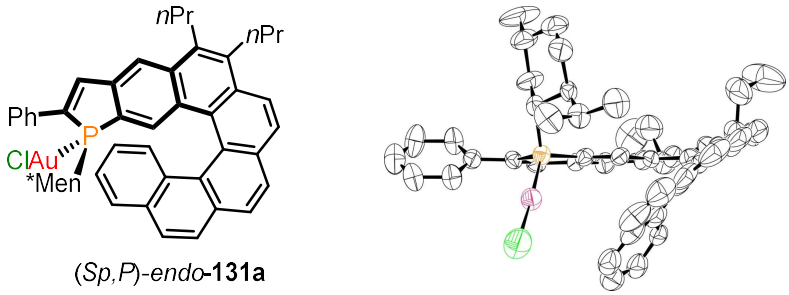


Tableau 7

Par la suite, il a été possible de confirmer la configuration absolue des complexes formés grâce à un cliché de diffraction des rayons X du composé **131a** (figure 21).

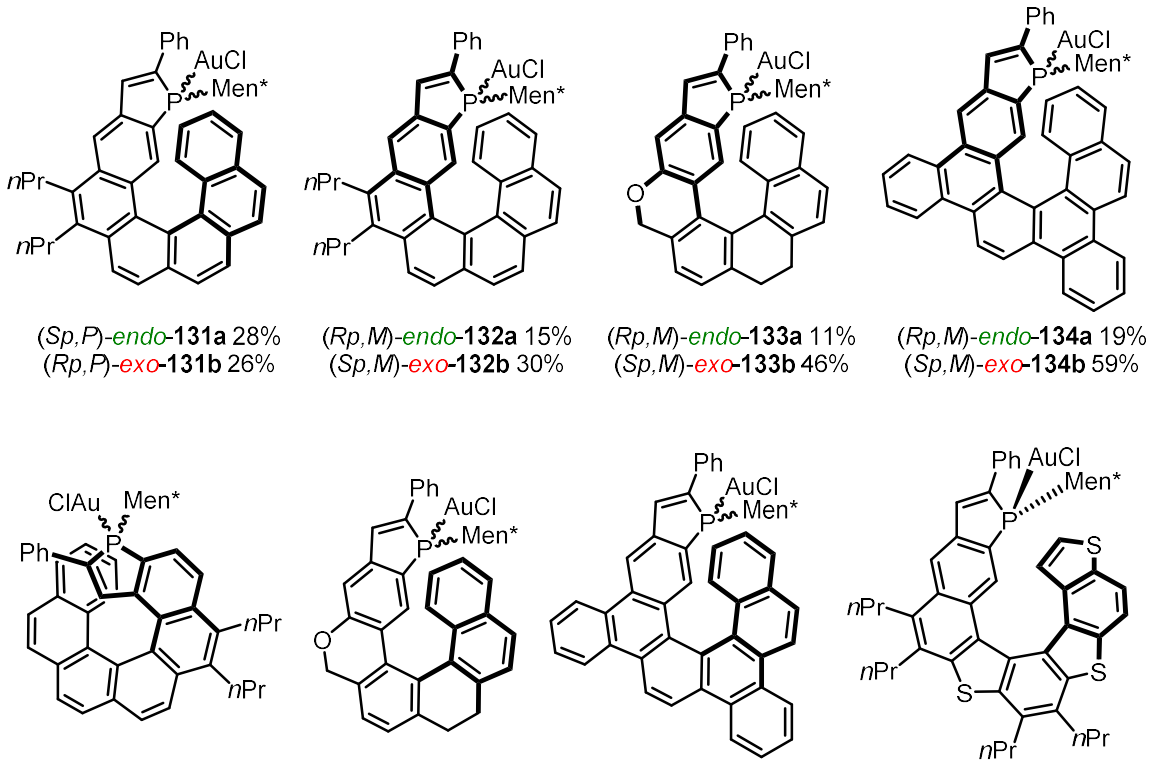


(*Sp,P*)-*endo*-**131a**

Figure 21

Nous pouvons voir sur ce cliché de diffraction du complexe (*Sp,P*)-*endo*-**131a** que l'or est orienté vers l'enchainement hélicoïdal tandis que et le groupement menthyle est bien situé à l'extérieur de la structure polyaromatique.

Les étapes de réduction/complexation ont été réalisées sur tous les phosphahélicènes synthétisés et décrits dans le chapitre II. Les rendements obtenus sont reportés ci-dessous. Le rendement global de ces deux étapes consécutives de réduction/complexation est compris entre 40 et 78%.



(*Sp,P*)-*endo*-**131a** 28%
(*Rp,P*)-*exo*-**131b** 26%

(*Rp,M*)-*endo*-**132a** 15%
(*Sp,M*)-*exo*-**132b** 30%

(*Rp,M*)-*endo*-**133a** 11%
(*Sp,M*)-*exo*-**133b** 46%

(*Rp,M*)-*endo*-**134a** 19%
(*Sp,M*)-*exo*-**134b** 59%

(*Rp,P*)-*endo*-**135a** 30%
(*Sp,P*)-*exo*-**135b** 10%

(*Sp,P*)-*endo*-**136a** 26%
(*Rp,P*)-*exo*-**136b** 21%

(*Sp,P*)-*endo*-**137a** 40%
(*Rp,P*)-*exo*-**137b** 33%

(*Sp,P*)-*endo*-**138** 66%

Figure 22

Dans chacun des cas le ratio des complexes d'or obtenus est identique au rapport diastéréoisomérique des phosphines trivalentes correspondantes. Ces ratios sont relativement difficiles à rationnaliser, cependant nous pouvons tout de même observer que les phosphahélicènes possédant une chiralité hélicoïdale (*M*) vont préférentiellement former des complexes *exo*. Au contraire, les phosphahélicènes à chiralité hélicoïdale (*P*) forment plutôt des complexes d'or *endo*.

Dans le cas des phosphathiahélicènes, l'étape de réduction mène à la formation d'un unique diastéréoisomère, c'est pourquoi après complexation nous obtenons un seul complexe d'or, *endo*-**138**.

III.C Evaluation des complexes d'or (I) dans des réactions de cycloisomérisation d'énynes

III.C.1 Les phosphahélicènes dans les réactions de cycloisomérisation d'énynes 1,6 azotés

Screening initial

Afin d'évaluer le potentiel de ces nouveaux complexes en catalyse asymétrique, nous avons décidé de les tester dans une réaction modèle de cycloisomérisation d'énynes 1,6 azotés (schéma 137). Ces réactions largement décrites dans la littérature avaient déjà fait l'objet d'études au laboratoire en utilisant comme catalyseurs des platinacycles complexés par une phosphine à chiralité axiale de type Binépine ou des phosphoramidites.[143] Dans ce cas des excès énantiomériques allant jusqu'à 93% avaient été mesurés, pour un rendement de 88%.

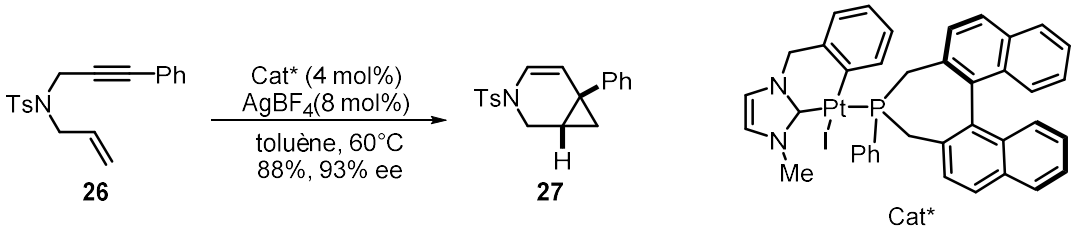
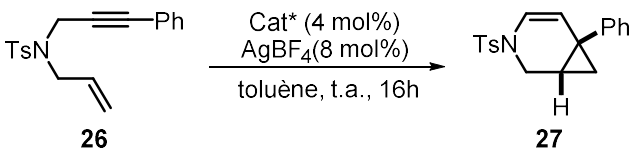


Schéma 137

Afin de tester les premiers phosphahélicènes dans les réactions de cycloisomérisation d'énynes, les précatalyseurs d'or **131**, **132** et **135** précédemment synthétisés sont solubilisés avec l'ényne **26** dans du toluène. Puis, $AgBF_4$ est additionné afin de générer *in situ* l'espèce active cationique. Un précipité correspondant à la formation d'AgCl apparait. Le mélange réactionnel est alors agité une nuit à température ambiante. Les produits de la catalyse sont ensuite purifiés par chromatographie et l'excès énantiomérique mesuré par HPLC chirale. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous.

[143] (a) Brissy, D.; Skander, M.; Jullien, H.; Retailleau, P.; Marinetti, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2137. (b) Jullien, H.; Brissy, D.; Sylvain, R.; Retailleau, P.; Naubron, J.-V.; Gladiali, S.; Marinetti, A. *Adv. Syn. Cat.* **2011**, *353*, 1109.



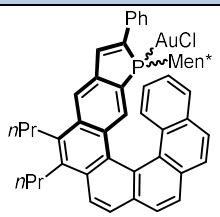
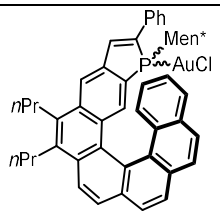
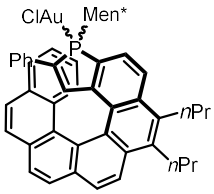
Entrée	Structure	Configuration	Rdt %	ee
1		(*Sp,M*)-*exo*-**132b**	<10	-
2		(*Rp,M*)-*endo*-**132a**	>95	(-) 42
3		(*Rp,P*)-*exo*-**131b**	<5	-
4		(*Sp,P*)-*endo*-**131a**	>95	(+) 81
5		(*Sp,P*)-*exo*-**135b**	<5	-
6		(*Rp,P*)-*endo*-**135a**	43	(-) 35

Tableau 8

Les complexes *exo* (entrée 1, 3, 5), où l'or est orienté vers l'extérieur de la structure polyaromatique ont montré peu ou pas d'activité catalytique. De plus, lors de l'activation de ces derniers par le sel d'argent, nous avons observé immédiatement la formation d'un précipité noir synonyme de dégradation du complexe d'or (I). La dégradation d'un complexe d'or (I) intervient en présence d'une insaturation par un phénomène de dismutation pour former une espèce d'or (0) et un complexe biligandé d'or (I).[144] Les espèces formées sont connues pour être inactives en catalyse. La formation d'or (0) se manifeste par la présence de nanoparticules noires : c'est probablement ce que nous observons dans notre cas.[145]

Les complexes *endo* (entrées 2, 4, 6) ont quant à eux montré une très bonne activité catalytique. Dans ce cas, nous n'observons pas la formation de nanoparticules d'or même après plusieurs jours de réaction en solution. Nous pouvons expliquer cette différence de comportement et d'activité catalytique entre les complexes *endo* et *exo* par le fait que dans les complexes *endo*, l'atome d'or se

[144] Kumar, M.; Jasinski, J.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3113.

[145] (a) Bergamini, G.; Ceroni, P.; Balzani, V.; Gingras, M.; Raimundo, J.-M.; Morandi, V.; Merli, P. G. *Chem. Commun.* **2007**, 4167. (b) Guérinot, A.; Fang, W.; Sircoglou, M.; Bour, C.; Bezzenine-Lafollée, S.; Gandon, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5848.

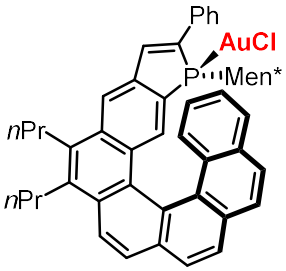
retrouve proche de la structure hélicoïdale ce qui pourrait le protéger de tout phénomène de dégradation.

Du point de vue de l'énantiosélectivité, le [7]-hélicène **135a** (entrée 6), où l'atome d'or est positionné sur l'arête extérieure de l'enroulement hélicoïdal, conduit à de moins bons excès énantiomériques (35% ee) que les [6]-hélicènes **131a** et **132a** (entrée 2, 4) où l'or est orienté vers l'intérieur de l'hélice (42 et 81% ee). Cette différence d'induction asymétrique peut s'expliquer par le fait que la structure hélicoïdale crée un environnement fortement dissymétrique autour du métal, si celui-ci est orienté vers l'intérieur de l'hélice.

Les complexes **131a** et **132a** présentent une géométrie *endo* mais des configurations opposées à la fois du phosphore et de la structure hélicoïdale. Ce qui les différencie est donc la configuration relative du phosphore et de l'hélice, par rapport au groupement *l*-menthyle. Les résultats des tests catalytiques montrent que l'épimère qui donne la meilleure induction asymétrique (81% ee) est **131a**, c'est-à-dire celui où l'hélice de configuration (*P*) et le phosphore de configuration (*S*) sont associés au *l*-menthyle.

On peut remarquer que la configuration absolue des produits formés est contrôlée principalement par la chiralité hélicoïdale. En effet, la configuration de ces derniers est inversée lorsque l'on inverse la chiralité hélicoïdale du catalyseur (entrée 2 vs 4).

Finalement nous avons pu identifier le complexe **131a** comme le meilleur complexe d'or tant en termes d'activité que d'induction asymétrique. Ce dernier a été nommé **(HelPhos-K)AuCl.**



(*Sp,P*)-*endo*-**131a**
(HelPhos-K)AuCl

Figure 23

Ce complexe donne un excès énantiomérique de 81% pour un produit final de configuration (1S, 6R). Si l'on considère la structure cristallographique de ce complexe, on observe que l'atome d'or est orienté vers la structure hélicoïdale. En utilisant le système des quadrants pour représenter l'encombrement stérique généré par le complexe, nous pouvons observer que trois quadrants sur quatre sont encombrés par le ligand. En effet, trois régions de l'espace sont occupées par : le groupement menthyle, le substituant phényle en position α du phosphore et le squelette polyaromatique terminal (figure 24).

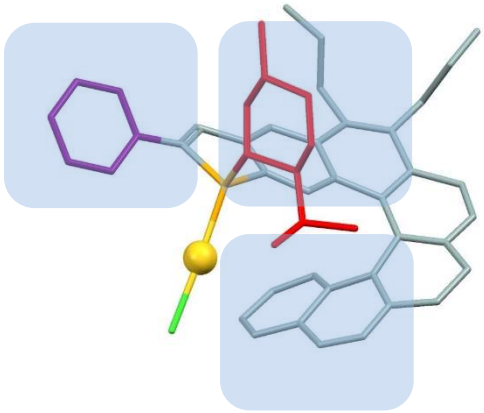


Figure 24

Afin d'expliquer l'origine de la configuration absolue du produit de la réaction, nous avons proposé un modèle d'induction asymétrique (schéma 138).

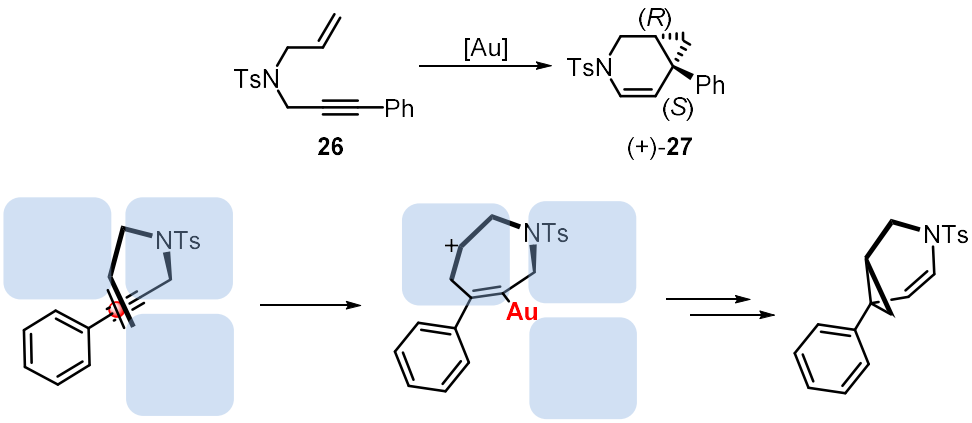


Schéma 138

Nous considérons que l'approche du substrat lors de la cycloisomérisation est dirigée par l'encombrement stérique du groupement phényle porté par l'alcyne qui va se positionner dans l'espace le moins encombré, c'est à dire le quatrième quadrant. L'alcyne est d'abord coordiné par le complexe d'or permettant l'attaque de l'alcène. Cette attaque se fait à l'opposé du métal et aboutit transitoirement à la formation d'un alcène où le phényle et le métal sont en *cis*. Si le groupement phényle est positionné dans le quadrant le moins stériquement encombré, la stéréochimie du produit obtenue est alors cohérente avec l'observation expérimentale.

Effets des variations structurales des phosphahélicènes sur l'induction asymétrique

Les bons niveaux d'énantiosélectivité atteints notamment par le complexe **131a** valident déjà notre hypothèse de travail initiale qui consistait à vouloir introduire une substituant en a du phosphore pour augmenter l'induction chirale par les phosphahélicènes. Nous avons estimé que d'autres modulations sur les différents quadrants du complexe **131a** pourraient moduler et optimiser encore l'induction asymétrique. Nous avons donc envisagé d'intégrer un substituant autre que le phényle en position α. D'autre part, en modifiant l'extrémité de l'hélice opposée au phosphore, on pourrait également influer sur l'induction asymétrique. C'est dans cette perspective que les catalyseurs **139** et

140 possédant respectivement un xylyle en position 2 du phosphindole et un groupe OMe sur le noyau aromatique terminal ont été synthétisés (figure 25).

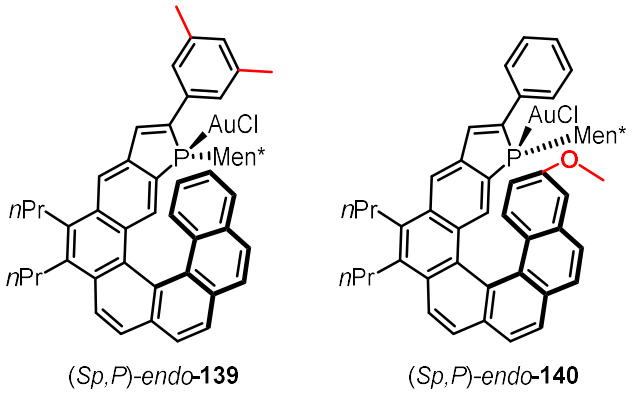
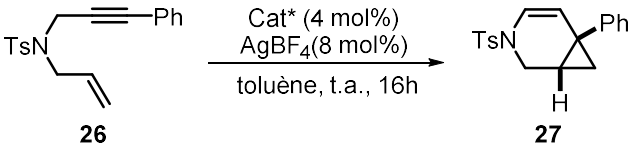


Figure 25

Les deux nouveaux complexes d'or de configuration (*Sp,P*) ont été utilisés comme catalyseurs dans la réaction modèle de cycloisomérisation d'énynes 1,6. Les résultats atteints en termes d'activité et de sélectivité sont reportés dans le tableau suivant. A titre de comparaison, les résultats obtenus avec le catalyseur (HelPhos-K)AuCl (**131a**) sont rappelés dans le tableau.



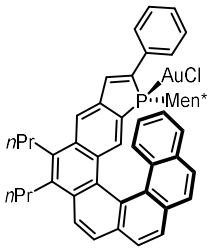
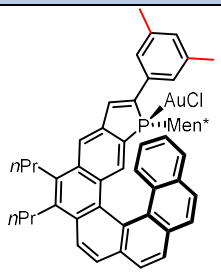
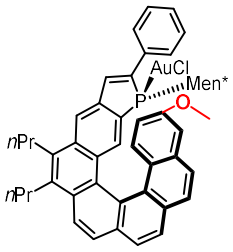
(*Sp,P*)-**131a**		(*Sp,P*)-**139**		(*Sp,P*)-**140**	
					
Rdt.	ee	Rdt.	ee	Rdt	ee
>95%	81%	>95%	84%	>95%	82%

Tableau 9

Les complexes **139** et **140** ont montré une activité comparable à celle du complexe (HelPhos-K)AuCl. En termes de sélectivité, les nouveaux complexes n'ont pas permis d'augmenter sensiblement les excès énantiomériques. Le meilleur résultat a été obtenu avec le catalyseur **139** possédant un groupement xylyle en position 2 du phosphindole (84% ee).

En résumé, les complexes de [6]-hélicènes **131a**, **139** et **140**, où l'atome d'or est situé à l'intérieur de la structure hélicoïdale, engendrent une bonne induction asymétrique. Les légères modulations structurales effectuées jusqu'ici n'ont eu que très peu d'effets sur cette induction. Afin d'accroitre

notre connaissance de ces nouvelles structures, nous nous sommes alors demandés quelle influence aurait une modification du squelette hélicoïdal sur les excès énantiomériques.

Nous avons étudié les propriétés catalytiques des complexes de phosphathiahélicènes **138**, et d'hélices au squelette partiellement saturé, **136a**, dont la synthèse est présentée dans le chapitre II.

Les complexes d'or possédant un squelette hélicoïdal différent, mais de même configuration absolue (*Sp,P*), ont été testés dans la réaction modèle de cycloisomérisation de l'ényne 1,6 azoté **26**.

Afin de pouvoir comparer les résultats obtenus avec les différentes structures, les tests catalytiques ont tous été réalisés dans les mêmes conditions expérimentales. Après 16h de réaction à température ambiante, l'expérience est arrêtée, le produit est chromatographié sur gel de silice et l'excès énantiomérique est mesuré par HPLC sur colonne chirale. Les résultats sont indiqués dans le tableau ci-dessous. A titre de comparaison, les résultats obtenus avec (HelPhos-K)AuCl **131a** sont rappelés dans le tableau.

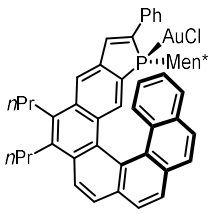
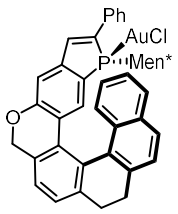
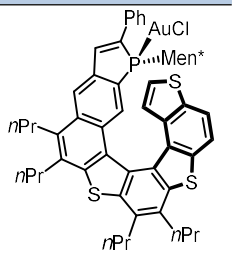
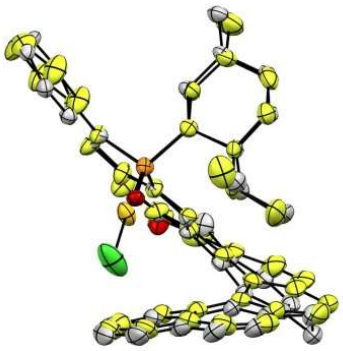
(*Sp,P*)-**131a**		(*Sp,P*)-**136a**		(*Sp,P*)-**138**	
					
Rdt.	ee	Rdt.	ee	Rdt	ee
>95%	81%	89%	50%	78%	74%

Tableau 10

Les nouveaux complexes **136a** et **138** ont permis l'accès au composé **27** avec des rendements de 89% et 78% respectivement. Cela nous permet d'affirmer que les complexes conservent une bonne activité catalytique quel que soit le squelette hélicoïdal. D'un point de vue expérimental, nous n'observons aucune formation de nanoparticules noires issues de la dismutation du complexe d'or (I). Ainsi, comme dans le cas précédent, le ligand protège le complexe d'or cationique de toute dégradation. Les complexes **131a**, **136a** et **138**, possédant la même configuration absolue, ont conduit au produit bicyclique de même configuration.

Le complexe d'or au squelette partiellement saturé **136a** a donné de plus faibles excès énantiomériques que le complexe au squelette totalement aromatique **131a** (Δee = 31%). En superposant les structures cristallographiques des composés **136a** et **131a** (figure 26), on s'aperçoit que sous leur forme cristalline ces dernières sont relativement proches.



En jaune = **131a**
En gris = **136a**

Figure 26

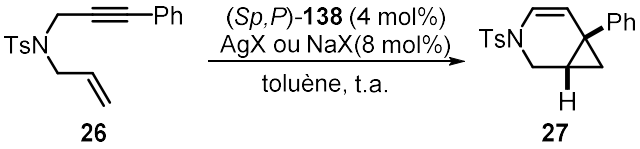
Nous pouvons supposer que cette différence significative dans l'induction asymétrique peut être due à la plus grande flexibilité en solution de la structure hélicoïdale **136a**, et à la possibilité d'éloigner la partie aryle terminale du centre métallique.

Le complexe d'or phosphathiahélicène a, quant à lui, conduit au bicyclo[4,1,0]heptène attendu avec un excès énantiomérique de 74%. Cet excès énantiomérique est légèrement plus faible qu'avec le complexe (HelPhos-K)AuCl **131a** (Δee = 7%) mais, comme nous le verrons par la suite, cet hélicène reste un excellent ligand pour les réactions de cycloisomérisation.

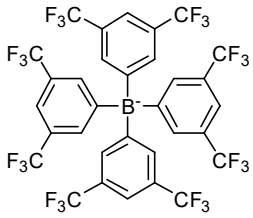
A ce point, en utilisant le phosphathiahélicène **138** comme catalyseur, nous avons voulu moduler les conditions réactionnelles et en voir les effets sur l'énantiosélectivité. En catalyse à l'or, le contre-ion joue un rôle primordial dans l'activité et la sélectivité des réactions.[146] Ce dernier se retrouve dans la sphère de coordination externe du complexe formant alors une paire d'ions intime avec l'or cationique. Du fait de cette proximité avec le centre métallique, le contre-ion peut influencer tant l'activité que la sélectivité des transformations.

Nous avons alors, dans un premier temps, fait varier le contre-ion mis en jeu dans notre système catalytique et le solvant de la réaction. Les résultats obtenus avec le catalyseur phosphathiahélicène-Au **138** sur la réaction modèle sont présentés dans le tableau ci-dessous.

[146] Jia, M.; Bandini, M. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1638.



Entrée	AgX	Solvant	Rdt.%	ee %
1	$AgBF_4$	toluène	78	74
2	AgOTf	toluène	20	45
3	$AgSbF_6$	toluène	91	63
4	$AgPF_6$	toluène	95	64
5	$AgNTf_2$	toluène	68	75
6	NaBArF	toluène	<5	-
7	$AgBF_4$	CH_2Cl_2	<10	-



BArF

Tableau 11

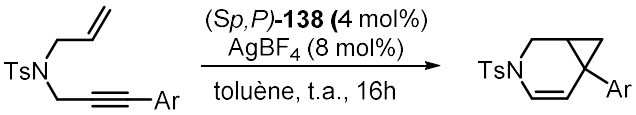
L'utilisation de BF_4^-, SbF_6^-, PF_6^- et Tf_2N^- en tant que contre-ions, nous a permis d'obtenir le produit de cyclisation avec de bons rendements compris entre 68 et 95%. En revanche, l'utilisation de $BArF^{(-)}$ n'a pas donné accès au composé souhaité, seul le produit de départ a été récupéré. Cette inactivité peut-être expliquée par la forte gêne stérique apportée par le groupement BArF, empêchant la complexation de l'or à l'insaturation. L'utilisation d'un contre ion triflate (entrée 2) a permis l'accès au composé **27** avec un rendement faible (20%).

De par sa taille et ses propriétés électroniques, le contre ion à une influence considérable sur l'énantiosélectivité. En effet, nous pouvons constater une différence de 30% d'excès énantiomériques en passant de BF_4^- ou NTf_2^- à OTf^- comme contre-ions (entrées 1,5 et 2). Les deux contre-ions, le BF_4^- et le NTf_2^- permettent l'accès au composé **27** avec un bon rendement et des excès énantiomérique de 74 et 75% respectivement (entrée 1 et 5).

L'utilisation du dichlorométhane comme solvant n'a pas permis d'accéder au composé désiré, seul un mélange complexe a été obtenu.

Généralisation de la réaction à d'autres substrats

Toujours en utilisant **138** comme catalyseur, nous avons étudié la cycloisomérisation d'énynes 1,6 azotés présentant des groupements aryles électroniquement et stériquement différents sur la fonction alcyne (tableau 12).



Entrée	R	Rdt %	ee %
1	Ph	78	74
2	*p*-OMe-C_6H_4	95	72
3	*p*-NO_2-C_6H_4	71	68
4	3,5-Me_2-C_6H_3	92	36

Tableau 12

Les trois nouveaux substrats du tableau 12 ont tous donnés accès aux composés bicycliques avec de bons rendements. Même dans le cas d'un alcyne substitué par un aryle possédant un groupe nitro en position *para*, connu pour sa faible réactivité dans les réactions de cycloisomérisation,[143] le produit est obtenu avec un rendement de 71% et dans des conditions relativement douces (entrée 3).

En ce qui concerne l'énantiosélectivité, la présence d'un groupement électroattracteur ou électrodonneur en position para de l'aryle affecte peu l'induction asymétrique (Δee = 2 et 6% respectivement) (entrée 2,3). En revanche, une gêne stérique plus conséquente, apportée par les groupements méthyles du xylyle, aboutit à une diminution significative de l'énantiosélectivité (entrée 4). Cette gêne stérique supplémentaire en *méta* ne permet donc plus une bonne discrimination des faces énantiotopes du substrat.

III.C.2 Les phosphahélicènes dans les cycloisomérisations de diénynes azotés

Comme nous l'avons évoqué précédemment, les réactions de cycloisomérisation d'énynes énantiosélectives ont été largement étudiées dans la littérature. Néanmoins plusieurs réactions développées avec des catalyseurs achiraux d'or ou de platine n'ont jamais été réalisées avec des catalyseurs chiraux.

Afin de valoriser les nouveaux complexes phosphahélicènes en catalyse énantiosélective à l'or, nous avons décidé de les tester dans l'une de ces réactions et notamment dans la réaction reportée par Chung en 2012 et présentée dans le schéma 139.[147]

[147] Kim, S. Y.; Park, Y.; Son, S.; Chung, Y. K. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 179

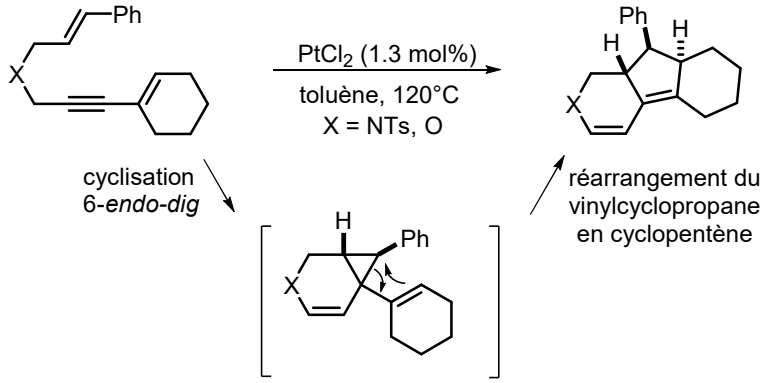
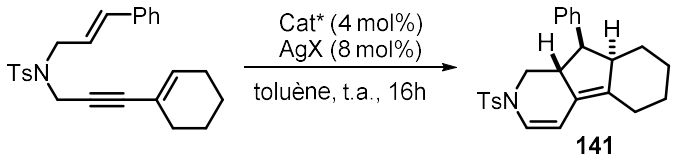


Schéma 139

Dans cette réaction, des composés tricycliques sont obtenus par cycloisomérisation 6-*endo-dig* d'énynes 1,6 suivie d'un réarrangement du motif vinylcyclopropane en cyclopentène, ce qui conduit au tétrahydroindène. Le réarrangement est dépendant de la nature du substituant porté par le groupement vinylique.

Nous avons évalué nos complexes d'or **131a**, **138**, **139** et **140** dans la réaction de cycloisomérisation donnant accès au composé tricyclique **141**. Les structures de ces complexes sont données dans les figures 22 et 25. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous.



Entrée	Cat*	X =	Rdt %	ee
1	(HelPhos-K)AuCl **131a**	BF_4	60%	84%
2	**139**	BF_4	50%	78%
3	**140**	BF_4	60%	85%
4	**138**	BF_4	50%	65%
5	**138**	NTf_2	53%	**96**%

Tableau 13

Quelque soit les catalyseurs utilisés nous avons obtenus le dérivé cyclopentène avec des rendements modestes de 50 à 60%.

L'utilisation du complexe (HelPhos-K)AuCl a permis l'obtention du composé **141** avec un excès énantiomérique de 84% (entrée 1). Les modulations structurales réalisées sur ce catalyseur (xylyle en position 2 pour **139** et OMe à l'extrémité de l'hélice pour **140**) n'ont pas permis d'améliorer significativement l'énantiosélectivité (entrées 2,3). D'autre part, nous avons vu précédemment que le complexe d'or phosphathiahélicène **138** associé à des contre-ions Tf_2N^- et BF_4^- a donné de bons

résultats dans la cycloisomérisation de l'ényne modèle. C'est pourquoi, nous avons réalisé les réactions de cycloisomérisation de diénynes avec **138** en présence de ces deux anions (entrée 4,5).

L'utilisation du contre ion bistriflimide a conduit à l'obtention du composé **141** avec un excès énantiomérique de 96%, soit 31% de plus qu'avec le contre ion tétrafluoroborate. Cette large différence peut s'expliquer par le caractère plus coordinant de l'anion NTf_2^- et par sa taille plus importante.

Ces essais nous ont permis d'identifier le meilleur système catalytique dans ces réactions de cycloisomérisation de diényne. Il s'agit du complexe d'or phosphathiahélicène **138** associé à un anion bistriflimide. Nous avons alors testé ce système catalytique sur un diényne azoté ne possédant pas de groupement en position allylique (schéma 140).

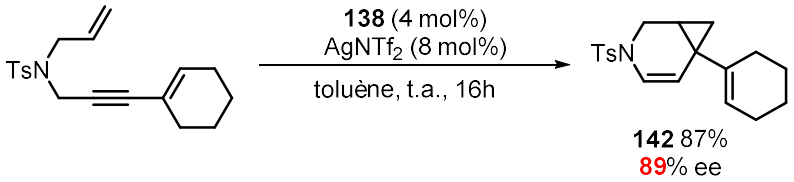
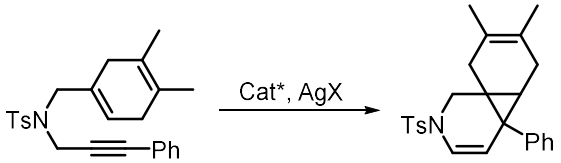


Schéma 140

Dans ce cas nous avons obtenus le produit **142** décrit par Chung *et al*. issu d'une cyclisation 6-*endo-dig* sans réarrangement subséquent avec un rendement de 87% et un excès énantiomérique de 89%.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la réaction présentée ci-dessous qui implique encore une fois un diényne. Dans cette transformation, une oléfine contenue dans un cycle à 6 chaînons s'engage dans la réaction de cycloisomérisation avec l'unité alcyne pour donner le composé tricyclique **143**. Une version énantiosélective avait déjà été développée au sein de notre équipe à l'aide d'un platinacycle complexé par le ligand (*S*)-Ph-Binépine. Dans ce cas, un rendement de 40% et un excès énantiomérique de 92% avaient été obtenus après 24h de réaction à 90°C (tableau 14).[143a]



143

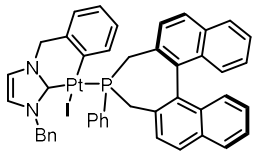
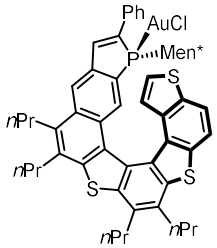
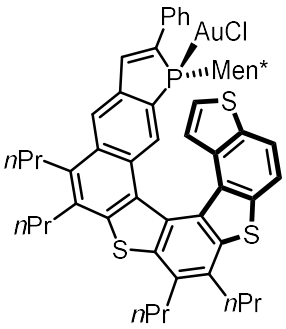
	(4 mol%)	**138** (4 mol%)
		
Conditions	$AgBF_4$, 90°C, toluène, 24h	$AgNTf_2$, 0°C, toluène, 16h
Rendements	40%	91%
ee	92%	**93**%

Tableau 14

Dans les meilleurs conditions réactionnelles à 0°C, le complexe de phosphathiahélicène (*Sp,P*)-**138** a permis d'obtenir le composé tricyclique **143** avec un rendement de 91% et un excès énantiomérique de 93%. Il est à noter ici qu'un abaissement de la température du milieu réactionnel permet une meilleure induction asymétrique (ee = 89% à t.a. ; ee= 93% à 0°C). Dans cette réaction, ce nouveau complexe d'or améliore donc les résultats décrits dans la littérature en termes d'activité catalytique, tout en conservant la même énantiosélectivité.

Le complexe d'or **138** possédant un ligand phosphathiahélicène, en association avec le contre ion NTf_2^-, s'est avéré relativement performant dans des réactions de cycloisomérisation d'énynes 1,6 azotés. Ce complexe **138** a été nommé **(HelPhos-S)AuCl** (figure 27).



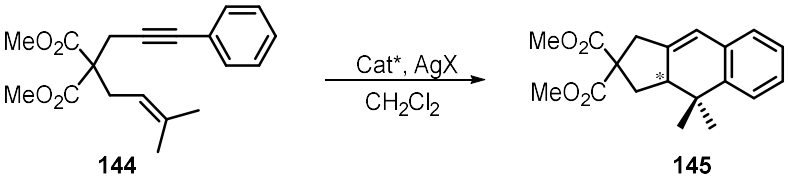
(HelPhos-S)AuCl

Figure 27

III.C.3 Les phosphahélicènes dans les cycloisomérisations d'énynes 1,6 à chaîne carbonée

Dans le but d'étendre le champ d'application des complexes or-phosphathiahélicènes en catalyse asymétrique, nous avons décidé de les évaluer dans la réaction de cycloisomérisation d'un ényne 1,6 à chaîne carbonée *gem*-disubstituée, tout en sachant que la nature de l'espaceur peut avoir une influence considérable sur l'issue même de la réaction.[148]

Nous avons sélectionné la réaction présentée dans le schéma ci-dessous où le substrat, l'ényne **144**, présente une chaine à trois carbones, disubstituée par des fonctions esters. Le produit de cycloisomérisation attendu est le bicycle[4.3.0] benzocondensé **145**, qui résulte de l'implication du phényle dans le processus catalytique. Cette réaction, développée simultanément par les groupes d'Echavarren[149] et de Gagosz[150] en version non-asymétrique, a par la suite été développée en version énantiosélective par les groupes de Michelet[119c] et d'Echavarren[125] (tableau 15).



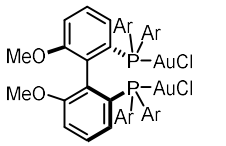
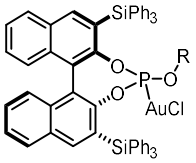
	(3 mol%)	(2 mol%)
	 Ar = 4-MeO-3,5-(*t*Bu)$_2$C$_6$H$_2$	 R = 4-*t*BuC$_6$H$_4$
Conditions	AgOTf, t.a.	AgNTf$_2$, -20°C
Rendements	99%	95%
ee	93%	88%

Tableau 15

Pour accomplir cette réaction avec une bonne énantiosélectivité (ee de 93%), Michelet utilise un complexe bimétallique d'or possédant un ligand MeO-BIPHEP. Le groupe d'Echavarren a utilisé un ligand monodenté chiral, un phosphite dérivé du BINOL silylé sur les positions 3,3'. Il a alors accès au composé tricyclique **145** avec un rendement de 95% et un excès énantiomérique de 88%.

Dans cette réaction formelle de cycloaddition [4+2], l'or active la triple liaison et l'addition de l'oléfine conduit au carbène d'or **II** par une cyclisation 5-*exo-dig*. L'ouverture du cyclopropane **II** permet de former un intermédiaire carbocationique **III** qui par une réaction de Friedel-Craft

[148] Jung, M. E.; Piizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735.
[149] Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178.
[150] Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133.

intramoléculaire donne le composé tricyclique **IV**. Enfin, le produit **VI** est obtenu après aromatisation de l'intermédiaire **IV**, suivie d'une étape de protodémétallation (schéma 141).[151]

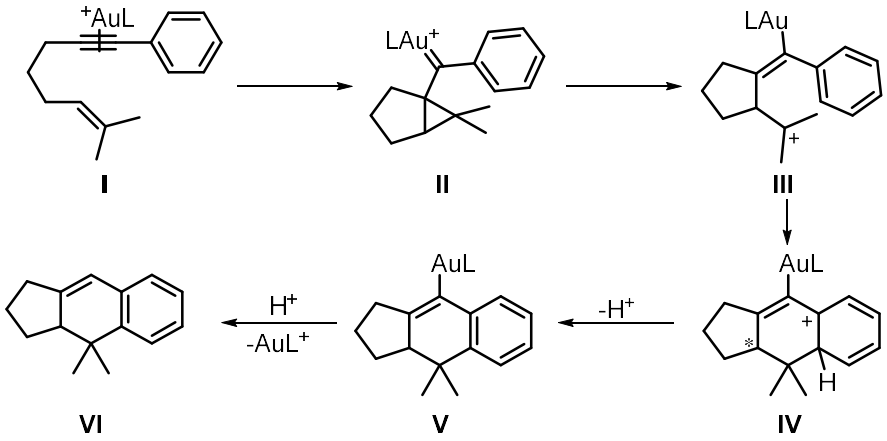
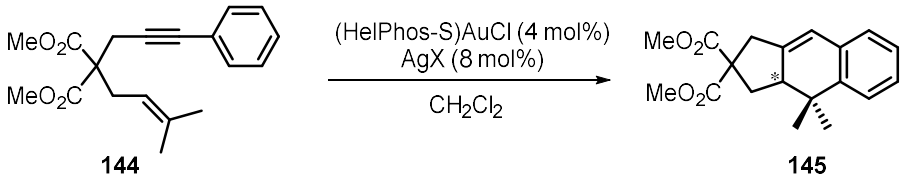


Schéma 141

Nous avons évalué le catalyseur (HelPhos-S)AuCl **138** dans cette réaction de cycloisomérisation. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau 16. Dans chacun des tests, un suivi RMN est réalisé pour connaitre l'avancement des réactions à un temps donné.



Entrée	AgX	Solvant	T°C	Temps	Conv	ee
1	$AgNTf_2$	toluène	t.a.	24	63	73
2	$AgPF_6$	toluène	t.a.	16	30	69
3	AgOTf	toluène	t.a.	16	<10	-
4	$AgBF_4$	toluène	t.a.	16	100	59
5	$AgSbF_6$	toluène	t.a.	3	100	70
6	$AgSbF_6$	CH_2Cl_2	t.a.	24	50	48
7	$AgSbF_6$	$PhNO_2$	t.a.	16	100	48
8	$AgSbF_6$	PhF	t.a.	16	100	64
9	$AgSbF_6$	$PhCF_3$	t.a.	16	100	68
10	$AgSbF_6$	Et_2O	t.a.	18	<10	-
11	$AgSbF_6$	$MeNO_2$	t.a.	24	100	47
12	$AgSbF_6$	toluène	-20°C	5	100	**81**
13	$AgSbF_6$	toluène	-40°C	48	<10	-

Tableau 16

[151] Nieto-Oberhuber, C.; Pérez-Galán, P.; Herrero-Gómez, E.; Lauterbach, T.; Rodríguez, C.; López, S.; Bour, C.; Rosellón, A.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 269.

Dans un premier temps, nous avons testé le complexe phosphathiahélicène **138** dans les mêmes conditions réactionnelles que pour les énynes azotés : en utilisant $AgNTf_2$ pour générer l'espèce active, dans le toluène (entrée 1). Après 24h, la réaction n'évolue plus, le brut réactionnel est alors chromatographié et l'excès est mesuré par HPLC sur colonne chirale. Un excès énantiomérique encourageant de 73% est alors obtenu. Afin d'augmenter l'énantiosélectivité de la réaction, nous avons proposé de varier les conditions réactionnelles à commencer par le contre ion.

L'utilisation de sels d'argent tel que $AgPF_6$ et AgOTf n'a abouti qu'à une baisse, voire une perte d'activité du complexe, sans augmenter l'induction asymétrique (entrées 2 et 3). En revanche l'utilisation de $AgBF_4$ et $AgSbF_6$ permet l'obtention quantitative du composé tricyclique avec un excès énantiomérique de 59% et de 70% respectivement (entrée 4 et 5). Nous avons alors sélectionné $AgSbF_6$ comme étant le meilleur sel d'argent pour accomplir la réaction de façon efficace.

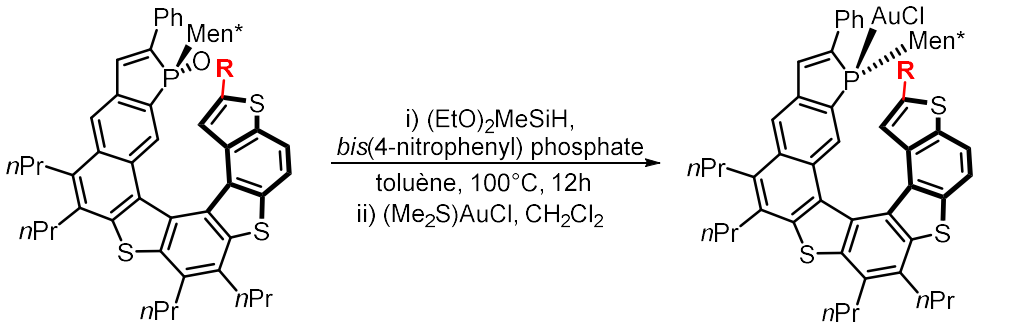
Nous avons ensuite évalué l'influence du solvant sur l'activité et l'énantiosélectivité de la transformation. Ainsi, nous avons testé les solvants couramment employés dans les réactions catalysées par l'or (entrées 6-11). Aucune amélioration n'a pu être observée, seule une perte significative d'induction asymétrique a été remarquée. L'apparition de nanoparticules d'or est observée lorsque la réaction est réalisée dans le dichlorométhane (entrée 6). Ainsi, le faible taux de conversion observé dans cette dernière expérience peut s'expliquer par la dégradation du complexe d'or.[144] L'utilisation de l'éther comme solvant de réaction n'a pas permis d'obtenir le composé tricyclique **145**. Lors de l'activation du catalyseur par le sel d'argent dans ce solvant, nous pouvons observer la formation d'un précipité inhabituel menant à une décoloration du milieu réactionnel. La perte d'activité dans l'éther peut s'expliquer alors par la précipitation de l'espèce d'or active.

L'efficacité de la réaction faisant intervenir l'anion SbF_6^- dans le toluène (entrée 4 conversion totale en 3h), nous permet d'envisager de diminuer la température du milieu réactionnel. En abaissant la température de la réaction à -20°C, l'excès énantiomérique augmente à 81%, tout en conservant une très bonne activité catalytique (entrée 12). Ce dernier résultat montre l'influence significative de la température sur l'induction asymétrique. Afin, d'accroitre l'énantiosélectivité de la réaction nous avons entrepris de réaliser la réaction à encore plus basse température (-40°C entrée 13). Malgré une bonne solubilité du catalyseur et du substrat à cette température, nous n'avons pas pu obtenir le composé tricyclique **145** avec un rendement acceptable.

Le catalyseur (HelPhos-S)AuCl nous a donc permis d'obtenir le produit de cycloisomérisation avec un bon rendement et un excès énantiomérique de 81%. Toutefois ces résultats sont perfectibles en termes de sélectivité, c'est pourquoi nous avons voulu évaluer l'influence sur l'induction asymétrique de la substitution sur la position terminale du thiophène du ligand phosphathiahélicène. Les modulations réalisées dans cette position (voir chapitre II) pourraient moduler, voire augmenter les excès énantiomériques.

Synthèse de nouveaux phosphathiahélicènes substitués

Les phosphathiahélicènes substitués en position 2 du thiophène terminal et décrits dans le paragraphe II.B.4 ont été convertis en complexes d'or par deux étapes successives de réduction/complexation (schéma 142).



84a, R = Ph
84b, R = xylyle
86, R = styryle
85, R = PhCC

146a, R = Ph 76%
146b, R = xylyle 78%
146c, R = styryle 53% (*E/Z*)
146d,R = PhCC 37%

Schéma 142

Comme dans le cas du phosphathiahélicène non substitué **81**, les complexes d'or sont obtenus sous la forme d'un unique diastéréoisomère, l'isomère *endo*. Le complexe d'or du phosphathiahélicène **85** portant un styryle sur le noyau thiophène terminal est instable. En effet, un équilibre lent s'établit entre les isomères (*E*) et (*Z*) de l'oléfine. L'isomérisation intervient spontanément en solution à la lumière naturelle. Suite à cette observation, le complexe **146c** n'a pas été engagé dans les réactions de catalyse énantiosélective.

La structure du composé **146a** comportant un phényle en position 2 du thiophène a été confirmée par un cliché de diffraction des rayons X (figure 28).

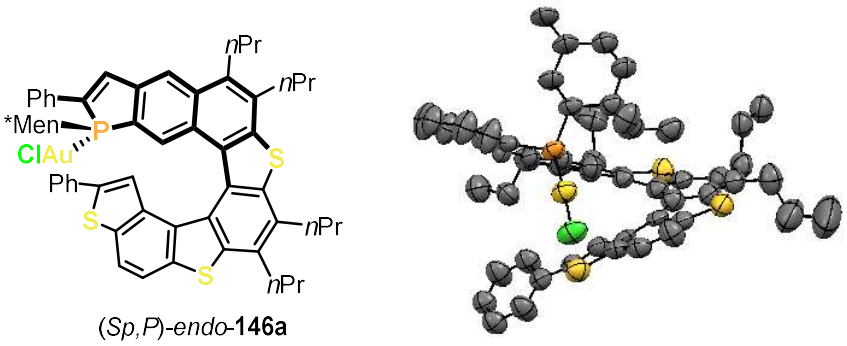
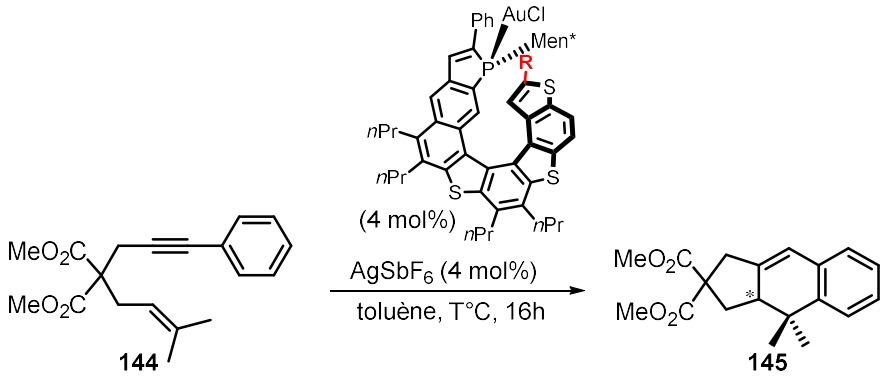


Figure 28

Afin d'évaluer l'influence des différents groupements portés par le noyau thiophène sur l'induction asymétrique, nous avons testé les nouveaux complexes de phosphathiahélicènes dans la réaction de cycloaddition [4+2]. Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau 17. A titre de comparaison les résultats obtenus avec le complexe (Helphos-S)AuCl **138** sont reportés entrées 1 et 2.



Entrée	**Cat**, R	T°C	Rdt%	ee%
1	**138**, H	t.a.	95	70
2	**138**, H	-20°C	92	81
3	**146a**, Ph	-20°C	<5	-
4	**146a**, Ph	t.a.	99	84
5	**146b**, Xylyle	t.a.	80	80
6	**146d**, ≡—Ph	t.a.	99	**91**

Tableau 17

Le complexe **146a** portant un phényle en position 2 du thiophène terminal a été testé dans les mêmes conditions que celles optimisées précédemment : $AgSbF_6$ à -20°C dans le toluène (entrée 3). Cependant, aucune activité catalytique n'a pu être observée ce qui peut être dû à l'encombrement stérique à proximité du métal, élevant la barrière d'activation de la réaction. Afin de favoriser la réaction, nous l'avons réalisée à température ambiante (entrée 4). Nous observons dans ce cas une très bonne activité catalytique et un excès énantiomérique de 84 %, soit une différence de 14% par rapport au complexe **138**, dans les mêmes conditions (entrée 1). La présence d'un groupement plus encombrant tel que le xylyle **146b** ne permet pas d'accroitre l'énantiosélectivité de la réaction (entrée 5). En revanche, le groupement phényléthynyl de **146d** permet d'obtenir le produit tricyclique **145** avec un rendement quantitatif et un excès énantiomérique de 91%.

Ces derniers résultats prouvent à quel point des variations effectuées sur l'extrémité de l'hélice à l'opposé du phosphore peuvent influencer l'induction asymétrique de la réaction de cycloisomérisation.

Les résultats obtenus sont finalement comparables à ceux décrit dans la littérature (ee = 93% Michelet ; ee = 88% Echavarren). Afin d'augmenter encore l'énantiosélectivité de la réaction, il est envisagé de moduler le substituant R du phosphathiahélicène, étant donné que la méthode synthétique permet de le faire très facilement (cf. page 58).

III.C.4 Synthèse énantiosélective du noyau tétracyclique de la Nakadomarin A

Les bonnes activités catalytiques et énantiosélectivités obtenues dans la cycloisomérisation des énynes azotés et carbonés, sur des substrats modèles, nous ont amenés à considérer une réaction de cycloisomérisation d'intérêt synthétique : la synthèse du noyau tétracyclique de la Nakadomarin A. Ce produit naturel isolé d'une éponge marine est constitué de six cycles entrelacés. La synthèse du noyau tétracyclique de ce composé a déjà été décrite par l'équipe de Zhai en 2008 *via* une étape clé de cycloisomérisation/hydroarylation diastéréosélective (schéma 143).[152]

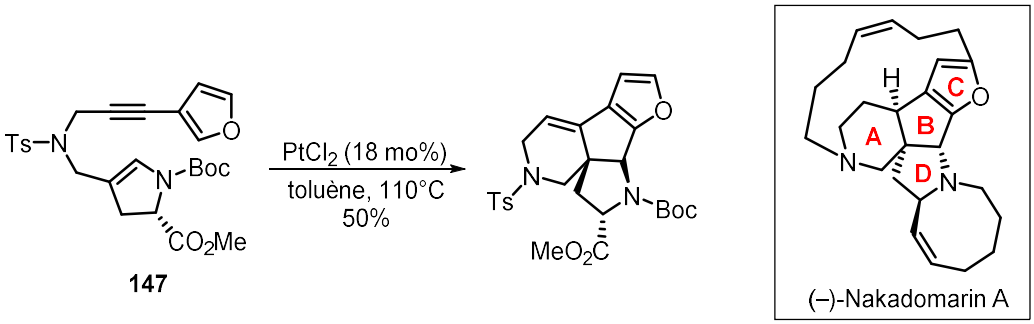


Schéma 143

Dans cette étape, le traitement de l'ényne 1,6 azoté **147** par le dichlorure de platine entraine une cyclisation 6-*endo-dig* régio- et stéréospécifique. Un seul isomère est obtenu avec un rendement de 50%.

Afin de réaliser cette transformation de manière énantiosélective avec les complexes or-phosphathiahélicènes, nous avons préparé un substrat ényne dépourvu de centres stéréogènes. La synthèse a été réalisée à partir des composés **148** et **149** par une amination réductrice suivie d'une étape de protection de l'amine par un groupement tosylate. L'ényne **150** a été obtenu avec un rendement de 38%.

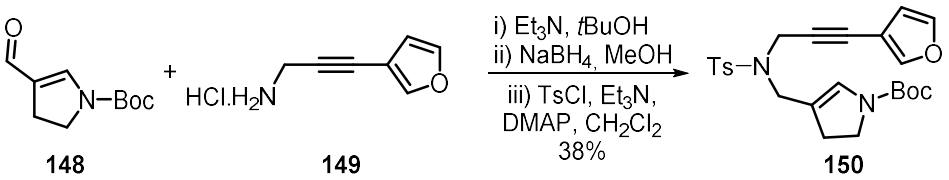
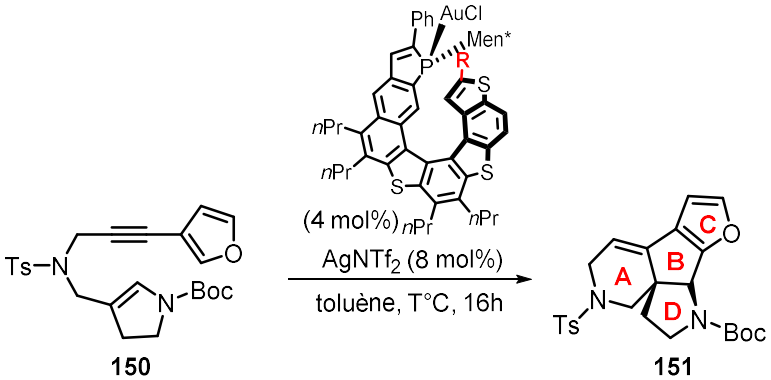


Schéma 144

Une fois le substrat **150** synthétisé, nous avons évalué l'induction asymétrique apportée par les complexes d'or des phosphathiahélicènes dans la cascade réactionnelle cycloisomérisation/hydroarylation. Les réactions ont été réalisées dans les mêmes conditions que les cycloisomérisations d'énynes présentées précédemment, à savoir 4 mol% de précatalyseurs d'or et 8 mol% de sels d'argent. Les résultats obtenus en termes d'activité et d'énantiosélectivité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

[152] Deng, H.; Yang, X.; Tong, Z.; Li, Z.; Zhai, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1791.



Entrée	**Cat**, R	T°C	Rdt%	ee%
1	**138**, H	t.a.	62	76
2	**146a**, Ph	t.a.	75	77
3	**146d**, ≡—Ph	t.a.	73	77
4	**138**, H	-10	60	78
5	**138**, H	-30	60	**80**

Tableau 18

Les trois complexes d'or **138**, **146a** et **146d**, en présence d'un triflamidate d'argent ont permis de catalysent la réaction, donnant accès au noyau tétracyclique de la Nakadomarin A, **151**, avec des rendements de 62 à 75% (entrée 1,2 et 3).

Contrairement aux résultats obtenus avec l'ényne **144** (voir page 118), la présence d'un groupement en position aryle terminale de l'hélice n'a pas eu d'influence sur l'énantiosélectivité (entrée 1,2 et 3). En effet, le composé **151** a été obtenu avec un excès énantiomérique de 77% (+ ou – 1%) dans chacun des cas. Le complexe **138** nécessitant moins d'étapes de synthèse a alors été sélectionné pour la suite de l'optimisation.

Nous avons baissé la température réactionnelle afin d'accroitre l'excès énantiomérique. Une légère amélioration a été observée à -30°C, ce qui a permis d'obtenir le composé tétracyclique avec un excès énantiomérique de 80%.

Bien que le composé **151** ait été obtenu avec une bonne énantiosélectivité, des optimisations sont encore possibles afin d'augmenter l'induction asymétrique. En effet, il serait judicieux d'évaluer l'influence des solvants ainsi que du contre ion sur l'énantiosélectivité de la réaction.

De plus, afin de mieux valoriser cette cycloisomérisation énantiosélective, il pourrait être envisagé de réaliser la synthèse totale de la Nakadomarin A.

III.D Evaluation des complexes d'or (I) dans les réactions de cycloaddition d'allènenes

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons démontré à quel point les catalyseurs d'or complexés par un ligand phosphahélicène sont performants dans les réactions de cycloisomérisation d'énynes énantiosélectives. Afin d'étendre le champ d'application de ces complexes d'or hélicoïdaux en catalyse, nous avons décidé de les évaluer dans d'autres types de réactions et notamment dans les cycloadditions d'allènenes.

Les réactions de cycloaddition d'allènenes catalysées par les métaux de transition sont des outils performants permettant l'accès à des carbocycles complexes en une seule étape. Les substrats de ces réactions sont composés d'une fonction allène reliée à un alcène par une chaîne de n atomes (figure 29).

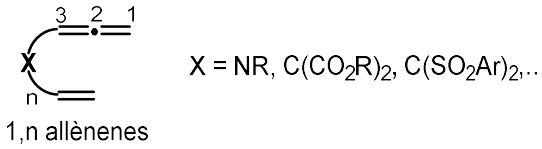


Figure 29

Beaucoup de métaux de transition sont susceptible de catalyser ces transformations suivant différents modes d'activations.[153] Du fait de son fort caractère π-acide, l'or est un métal idéal pour activer la fonction allène et générer des espèces cationiques, susceptibles d'être piégées par des nucléophiles de façon intra- ou intermoléculaire. Deux modes de coordination de l'or au système π de l'allène sont possibles : la formation d'un complexe η^2 de type **I** ou de cations d'allyle de type **II** (figure 31).[154]

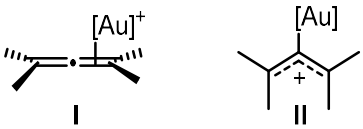


Figure 30

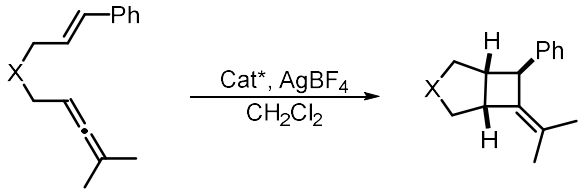
[153] Aubert, C.; Fensterbank, L.; Garcia, P.; Malacria, M.; Simonneau, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1954.

[154] (a) Gandon, V.; Lemière, G.; Hours, A.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7534. (b) Malacria, M.; Fensterbank, L.; Gandon, V. *Top. Curr. Chem.* **2011**, *302*, 157.

III.D.1 Les cycloadditions [2+2] catalysées par l'Au(I)

Généralités

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux cyclisations [2+2] d'allènenes-1,6. Le premier exemple de cycloaddition [2+2] énantiosélective d'allènenes catalysée par des complexes d'or a été reporté par le groupe de Toste en 2007.[155] Dans cette réaction, un catalyseur bimétallique de type SEGPHOS$(AuCl)_2$ donne un bon rendement et un excès énantiomérique de 95% lorsque X = $C(CO_2Me)_2$ (tableau 19). Cependant, des énantiosélectivités faibles sont obtenues avec ce catalyseur bimétallique lorsque le substrat est composé d'un espaceur azoté ou carboné à fonctions sulfones (X = NTs, X = $C(SO_2Ph)_2$).



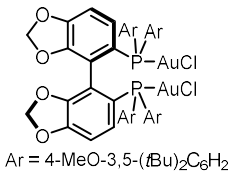
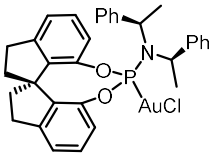
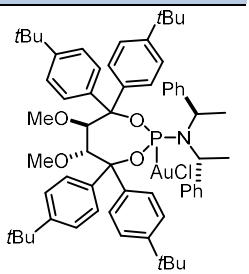
Cat*	Toste 2007[155]		Toste 2011[156]		Fürstner 2010[157]	
	 Ar = 4-MeO-3,5-(*t*Bu)$_2$C$_6$H$_2$					
X =	Rdt.%	ee %	Rdt.%	ee %	Rdt.%	ee %
NTs	70	54	86	94	52	95
$C(CO_2Me)_2$	92	95	75	14	91	99
$C(SO_2Ph)_2$	73	0	82	85	60	81

Tableau 19

Par la suite, les groupes de Toste[156] et Fürstner[157] ont reporté l'utilisation de ligands phosphoramidites pour accomplir ces réactions avec une meilleure énantiosélectivité dans le cas des espaceurs à fonctions N-tosyle ou *gem*-disulfone (tableau 19).

Le mécanisme de cette réaction de cycloaddition [2+2] a été élucidé par des calculs DFT (schéma 145).[156]

[155] Luzung, M. R.; Mauleón, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402.

[156] González, A. Z.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5500.

[157] (a) Teller, H.; Flügge, S.; Goddard, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949. (b) Teller, H.; Corbet, M.; Mantilli, L.; Gopakumar, G.; Goddard, R.; Thiel, W.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15331.

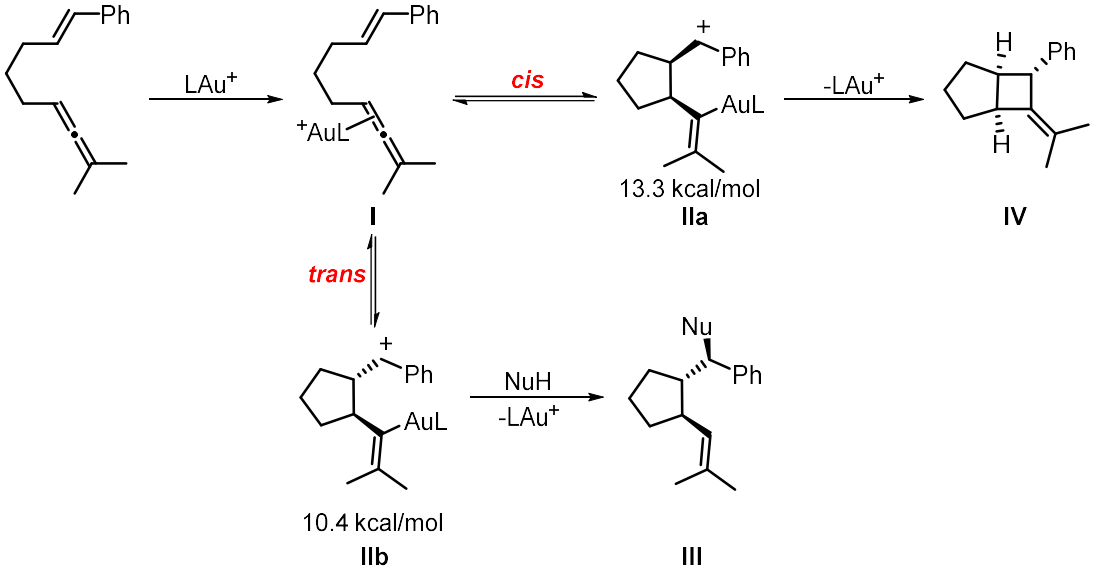


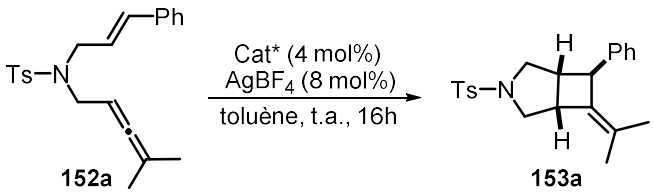
Schéma 145

Il débute par la complexation de l'or (I) au système π de l'allène pour former l'intermédiaire **I**. Puis, l'alcène s'additionne sur l'allène activé selon les approches *cis* ou *trans*, pour donner les cyclopentanes **IIa** ou **IIb** respectivement. Le composé **IV** est obtenu après une seconde étape de cyclisation de l'intermédiaire *cis* **IIa**, suivi d'une étape de démétallation. Bien que la cyclisation *trans* menant au composé **IIb** soit favorisée (10.4 kcal/mol contre 13.3 kcal/mol en *cis*), ce dernier ne peut pas réagir par voie intramoléculaire pour former le cyclobutane. En revanche, la présence d'un nucléophile externe permet de piéger l'intermédiaire cationique **IIb** et conduit au cyclopentane **III** de configuration *trans*.

Evaluation des complexes phosphahélicène-Au(I) dans les cycloadditions [2+2]

Nous avons évalué les complexes d'or des phosphahélicènes dans ces réactions de cycloadditions [2+2] et nous avons sélectionné le substrat possédant un espaceur azoté pour la réaction test.

Afin de comparer les différents catalyseurs dans cette réaction, nous avons choisi des conditions expérimentales similaires à celles utilisées dans les réactions de cycloisomérisation décrites dans le chapitre III.C. Les réactions ont été effectuées dans le toluène, à température ambiante, en présence de $AgBF_4$ pour former l'espèce active cationique. Les résultats obtenus en termes d'activité et de sélectivité sont présentés dans le tableau ci-dessous.



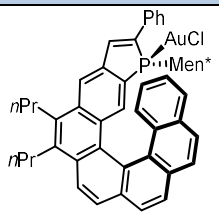
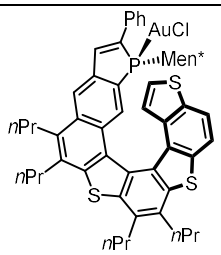
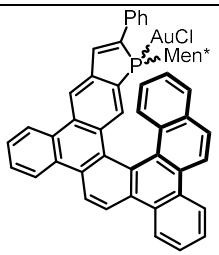
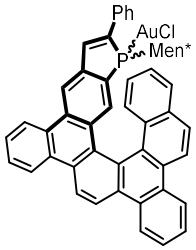
Entrée	Catalyseur		Conv %	ee %
1		(*Sp,P*)-*endo*-**131a** **(HelPhos-K)AuCl**	>95	(-) 76
2		(*Sp,P*)-*endo*-**138** **(HelPhos-S)AuCl**	>95	(-) 58
3		(*Sp,P*)-*endo*-**137a** **(HelPhos-P)AuCl**	>95	(-) **79**
4		(*Rp,P*)-*exo*-**137b**	30	(-) 41
5		(*Rp,M*)-*endo*-**134a**	>95	(+) 38
6		(*Sp,M*)-*exo*-**134b**	30	(+) 23

Tableau 20

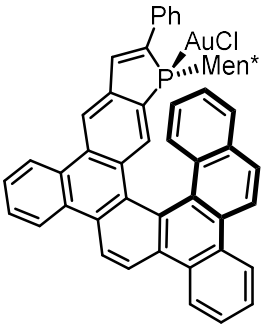
Les catalyseurs (Helphos-K)AuCl **131a** et (Helphos-S)AuCl **138** ont conduit au cyclobutane attendu **153a** avec un excès énantiomérique de 76% et de 58% respectivement (entrée 1 et 2). Nous pouvons constater dans cette nouvelle réaction que le carbohélicène donne de meilleures énantiosélectivités que le thiahélicène (entrée 1,2 Δee = 18%). Cette dernière observation a motivé notre choix de tester également les nouveaux phosphadibenzohélicènes tout juste synthétisés au laboratoire (entrée 3-6).

Les quatre complexes d'or des phosphadibenzohélicènes, **134a**, **134b**, **137a**, et **137b**, diastéréoisomères par leur chiralité hélicoïdale et par la stéréochimie du phosphore, ont été testés

dans la réaction de cycloaddition [2+2] (entrée 3-6). Les diastéréoisomères *exo*, où l'or est orienté vers l'extérieur de la structure polyaromatique, ont montré une faible activité catalytique et une faible énantiosélectivité (entrées 4 et 6). La faible activité peut s'expliquer, comme précédemment, par la dégradation du complexe d'or (I).

Les complexes *endo* ont montré une bonne activité catalytique et un excès énantiomérique de 38% et de 79% pour les complexes **134a** et **137a** respectivement (entrées 5 et 3). Les résultats des tests catalytiques montrent que l'épimère qui donne la meilleure induction asymétrique est **137a** c'est-à-dire celui où l'hélice de configuration (*P*) et le phosphore de configuration (*S*) sont associés au *l*-menthyle. Dans cette réaction de cycloaddition, la configuration absolue du produit formé est contrôlée par la chiralité hélicoïdale du ligand (entrées 3 et 6).

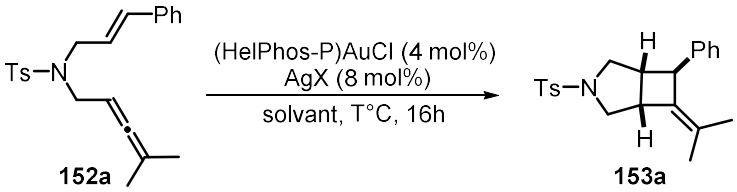
Finalement, nous avons identifié le complexe **137a** comme étant le meilleur complexe de cette nouvelle famille, en termes d'activité catalytique et d'énantiosélectivité. Le ligand phosphadibenzohélicène possède la même configuration absolue que les complexes (Helphos-K)AuCl et (Helphos-S)AuCl, mais il donne accès au produit bicyclique **153a** avec une énantiosélectivité supérieure (ee = 79%, entrée 3). Ce complexe d'or **137a** sera par la suite nommé : **(Helphos-P)AuCl**.



(HelPhos-P)AuCl

Figure 31

Une fois le complexe (HelPhos-P)AuCl sélectionné, nous avons modulé les conditions réactionnelles (solvant, température, contre ion) afin d'accroitre l'induction asymétrique. Les résultats de ces modulations sont reportés dans le tableau 21. A titre de comparaison, les résultats obtenus en utilisant les conditions précédentes sont rappelés entrée 1.



Entrée	AgX	Solvant	T°C	Conv.%	ee %
1	$AgBF_4$	Toluène	t.a.	100	79
2	$AgNTf_2$	Toluène	t.a.	60	58
3	$AgPF_6$	Toluène	t.a.	40	53
4	$AgSbF_6$	Toluène	t.a.	100	70
5	AgOTf	Toluène	t.a.	<10	-
6	$AgBF_4$	DCM	t.a.	100	62
7	$AgBF_4$	$MeNO_2$	t.a.	100	82
8	$AgBF_4$	PhF	t.a.	100	65
9	$AgBF_4$	$PhCF_3$	t.a.	30	70
10	$AgBF_4$	$PhNO_2$	t.a.	100	85
11	$AgBF_4$	$PhNO_2$	6°C	100	**88**

Tableau 21

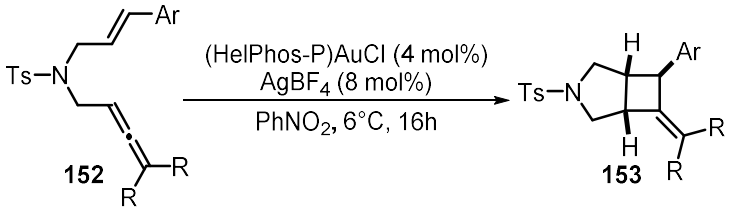
Dans un premier temps, nous avons fait varier le contre-ion de l'or (entrées 2-5). Aucune amélioration n'a pu être obtenue, seule une baisse de l'activité catalytique ou de l'énantiosélectivité a été observée. Aucune activité catalytique n'a été observée en présence de AgOTf. Cette inactivité du catalyseur est potentiellement due au caractère coordinant de l'anion OTf^- empêchant toute coordination de l'allène.[158]

Dans un second temps, nous avons voulu évaluer l'influence du solvant sur l'activité et la sélectivité de la réaction de cycloaddition (entrée 6-10). Nous observons une amélioration de l'excès énantiomérique par l'utilisation de solvants polaires tel que le nitrométhane (ee = 82%) et le nitrobenzène (ee = 85%) (entrées 7 et 10). Enfin, en baissant la température jusqu'au minimum compatible avec le nitrobenzène (6°C), nous obtenons le composé bicyclique **153a** avec un rendement isolé de 60% et un excès énantiomérique de 88% (entrée 11).

Les résultats obtenus sur ce substrat azoté avec nos catalyseurs sont légèrement moins bon que ceux obtenus avec les ligands phosphoramidites de la littérature (Δee = -6%) (tableau 19). Cependant, ils sont bien supérieurs à ceux obtenus avec le ligand bimétallique SEGPHOS (Δee = +34%).

Afin d'élargir l'étendue de la réaction, nous avons modulé les groupements présents sur l'allène et l'oléfine en choisissant des groupes électroniquement et stériquement différents. Les résultats obtenus dans les conditions optimisées sont exposés dans le tableau 22.

[158] Zhdanko, A.; Maier, M. E. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2770.



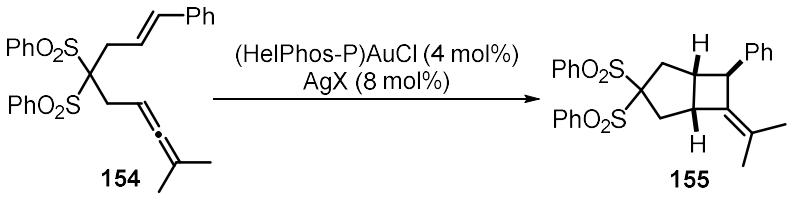
Entrée	Ar	R	**153**, Rdt%	ee%
1	Ph	Me	**a**, 60	88
2	*p*-OMe-C_6H_4	Me	**b**, 52	85
3	*p*-F-C_6H_4	Me	**c**, 48	85
4	Ph	$-CH_2(CH_2)_3CH_2-$	**d**, <10	-

Tableau 22

La présence d'un aryle électroenrichi ou électroappauvri sur l'oléfine n'a pas d'impact significatif sur la sélectivité de la réaction (entrée 2 et 3, 85% ee). En revanche, lorsque l'allène est substitué par un groupement cyclohexylidène, nous observons une faible conversion (entrée 4). Cette faible réactivité est peut-être due à l'encombrement stérique trop important du groupement cyclohexylidène empêchant la coordination du catalyseur d'or à la fonction allène.

Le catalyseur (HelPhos-P)AuCl **137a** s'est avéré relativement efficace dans les réactions de cycloaddition [2+2] sur les substrats azotés. Afin de développer le potentiel de ce nouveau complexe en catalyse, nous avons décidé de l'évaluer sur d'autres substrats de type allènenes.

Nous avons vu sur le tableau 19 que la cycloaddition [2+2] d'allènenes à fonction *gem*-disulfone a été réalisée par le groupe de Toste avec un excès énantiomérique maximum de 85% en utilisant un ligand phosphoramidite dérivé du SPINOL.[156] L'équipe de Fürstner a obtenu un excès énantiomérique de 81% avec un phosphoramidite dérivé de TADDOL (tableau 19).[157] Dans le but d'améliorer ces résultats, nous avons évalué nos catalyseurs dans ces cycloisomérisations.



Conditions A: $AgBF_4$, $PhNO_2$, 6°C Rdt = 42%, ee = 93%
Conditions B: $AgSbF_6$, DCE, -40°C Rdt = 85%, ee = 92%

Schéma 146

L'allènene à fonctions *gem*-disulfone **154** a été mis en présence du catalyseur (HelPhos-P)AuCl **137a** dans les conditions développées précédemment (tableau 21). Après 8 heures de réaction à 6°C, le substrat de départ **154** est totalement converti (réaction suivie par RMN ^{1}H). Le mélange réactionnel est chromatographié et l'excès énantiomérique est mesuré par HPLC sur colonne chirale. Nous avons obtenu le cyclobutane **155** avec un rendement de 42% et un excellent excès énantiomérique de 93%.

Le faible rendement de la réaction peut s'expliquer, en partie, par la présence dans le brut réactionnel des composés **155'** et **155''** issus d'une cyclisation [3+2] (détection par RMN ^{1}H) (schéma 147).

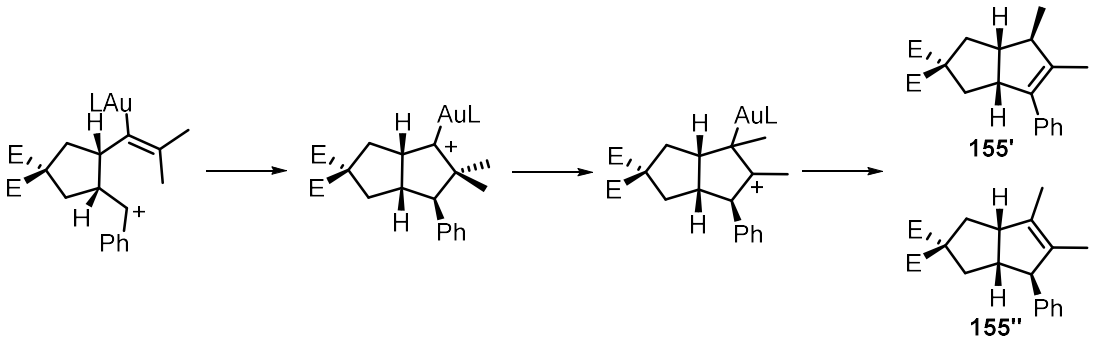


Schéma 147

La réactivité des allènenes, bien décrite dans la littérature, est notamment dépendante des conditions réactionnelles.[159] Afin de favoriser le produit de la réaction de [2+2], nous avons fait varier les solvants de réaction ainsi que les sels d'argents. Finalement, l'utilisation de $AgSbF_6$ dans le dichloroéthane à -40°C a permis l'obtention du composé bicyclique **155** avec un rendement de 85% et un excellent excès énantiomérique de 92% (schéma 146).

Les résultats obtenus dans la cyclisation [2+2] de l'allènene **154** à fonctions *gem*-disulfone améliorent ceux décrits dans la littérature. Du fait des plus faibles énantiosélectivités obtenues, en général ces substrats avaient été largement moins étudiés en catalyse énantiosélective que les composés possédant un espaceur azoté ou des fonctions *gem*-diester.

Afin de tirer profit de la bonne réactivité des catalyseurs Au-phosphahélicènes vis-à-vis des allènenes bis-sulfone, nous avons décidé d'élargir notre étude aux réactions tandem cyclisation/addition de nucléophiles sur les mêmes substrats.

III.D.2 Evaluation des complexes phosphadibenzohélicènes dans les réactions tandem cyclisation/addition de nucléophiles des allènenes

En 2011 l'équipe de Toste a montré qu'il était possible de piéger l'intermédiaire carbocationique de la cyclisation [2+2] d'allènenes par addition d'un nucléophile externe (schéma 148).[156] Le catalyseur utilisé pour réaliser cette réaction tandem de cyclisation/addition avec une bonne énantiosélectivité est différent de celui utilisé pour réaliser la cycloaddition [2+2]. Il s'agit ici d'un catalyseur d'or possédant un ligand phosphoramidite de type BINOL fonctionnalisé en position 3 et 3' par des groupements pyrényles fortement encombrants. Ce catalyseur permet d'additionner des nucléophiles tels que le triméthoxybenzène, le méthanol ou l'eau en induisant des excès énantiomériques de 86 à 97%.

[159] Alcarazo, M.; Stork, T.; Anoop, A.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2542.

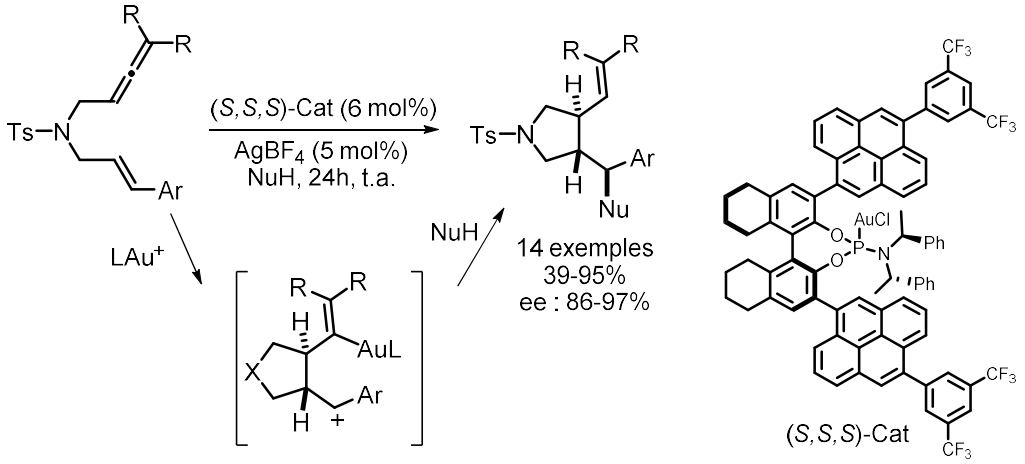
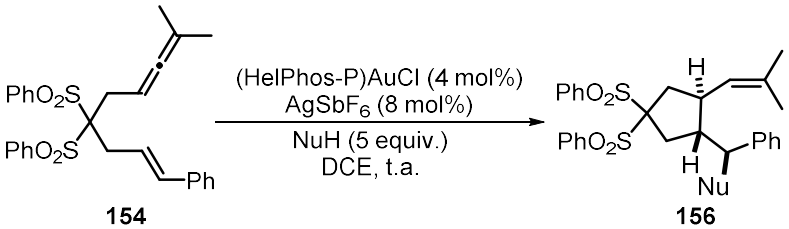


Schéma 148

Afin d'évaluer le potentiel des catalyseurs d'or phosphahélicènes dans les réactions tandem appliquées aux substrats à fonction *gem*-disulfone, nous avons fait réagir l'allènene **154** avec 5 équivalents d'un nucléophile externe, dans le dichloroéthane, en présence du catalyseur (HelPhos-P)AuCl. $AgSbF_6$ a été additionné pour générer l'espèce active. Les résultats obtenus avec des nucléophiles oxygénés, alcools ou eau, sont présentés dans le tableau ci-dessous, à commencer par des nucléophiles oxygénés.



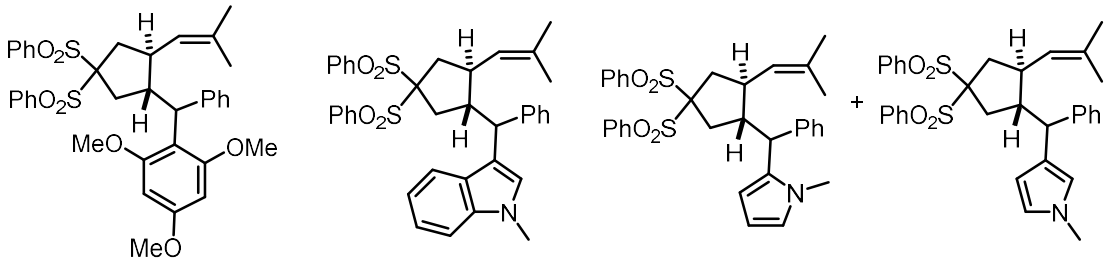
Entrée	NuH =	Produit	Rdt%	ee%
1	H_2O	**156a**	78	88
2	EtOH	**156b**	93	85
3	*i*-PrOH	**156c**	88	84
4	*t*-BuOH	**156d**	72	82
5	*c*-$C_6H_{11}OH$	**156e**	89	90
6	*c*-$C_7H_{13}OH$	**156f**	81	90
7	CH_2=$CHCH_2OH$	**156g**	84	88

Tableau 23

Avec sept agents de piégeage différents, le catalyseur (HelPhos-P)AuCl a permis de réaliser la réaction tandem de cyclisation/addition avec de bons excès énantiomériques de 82 à 90% et une diastéréosélectivité *anti* totale. L'utilisation de l'eau comme nucléophile permet l'obtention du composé **156a** avec un rendement 78% et un excès énantiomérique de 88% (entrée 1). L'introduction dans le milieu réactionnel de différents alcools permet de piéger l'intermédiaire

carbocationique avec des rendements allant de 72 à 93% (entrée 2-7). L'addition d'alcools secondaires cycliques (cyclohexanol, cycloheptanol) conduit aux cyclopentanes correspondant, **156e** et **156f**, avec un excellent excès énantiomérique de 90% (entrée 5 et 6).

Ces réactions tandem permettent également la formation de liaison carbone/carbone par l'utilisation de composés aromatiques riches en électrons comme nucléophile (schéma 149).



156h 95% 60% ee | **156i** 27% 87% ee | **156j** 35% 86% ee | **156j'** 35% 88% ee

Schéma 149

L'emploi du triméthoxybenzène donne accès au composé **156h** avec un rendement de 95% et un excès énantiomérique relativement modeste de 60%. Par contre, le dérivé indolique **156i** a été formé avec un bon excès énantiomériques de 87%. L'utilisation du N-méthyle pyrrole comme nucléophile externe conduit à un mélange de régioisomères **156j** et **156j'** dans un ratio de 1/1, avec des excès énantiomérique de 86 et 88% respectivement.

En conclusion, le complexe (HelPhos-P)AuCl **137a** catalyse à la fois des réactions de cyclisation [2+2] et des réactions tandem cyclisation/addition avec des excès énantiomériques élevés et parfois supérieurs à 90%. Ces résultats prouvent à quel point ces catalyseurs sont performants puisqu'il n'y a pas d'autres exemples dans la littérature où le même catalyseur permet de réaliser les deux types de réactions avec de bonnes énantiosélectivités.

III.D.3 Evaluation des complexes phosphadibenzohélicènes dans les cycloadditions [4+2]

Afin d'aller encore plus loin dans l'évaluation des phosphahélicènes dans des réactions de cycloaddition, nous avons décidé d'étudier la cyclisation [4+2] d'allènediènes.

La cyclisation [4+2] d'allènediènes a été introduite par le groupe de Toste en 2009[160]: un allènediène réagit en présence d'un complexe d'or(I) pour donner soit une cycloaddition [4+2] soit une cyclisation [4+3], suivant la nature du ligand (schéma 150).

[160] Mauleón, P.; Zeldin, R. M.; González, A. Z.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6348.

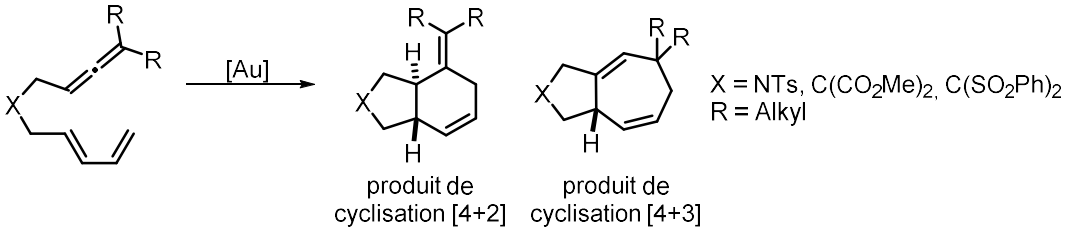


Schéma 150

D'un point de vue mécanistique (schéma 151), l'or se complexe au système π de l'allène (**I**) pour former le cation allyle **II**. Celui-ci réagit avec la fonction diénique dans une cycloaddition [4+3] pour donner l'intermédiaire **III**. Suivant la nature du ligand, l'or du cycloadduit **III** a un caractère carbénique ou carbénoïde et sa réactivité change. La présence d'un ligand π accepteur tel qu'un phosphite, va engendrer une contraction de cycle par un shift 1,2 d'alkyle pour donner **IV**, le produit de cyclisation [4+2]. En revanche, l'utilisation d'un ligand au caractère π accepteur plus faible, comme les carbènes NHC, va faire évoluer **III** par un shift 1,2 de proton et conduit à la formation du composé **V**.[159,161,162]

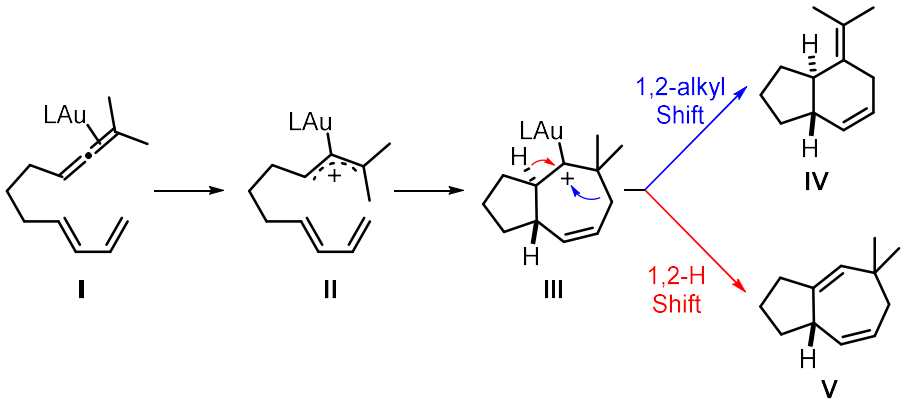


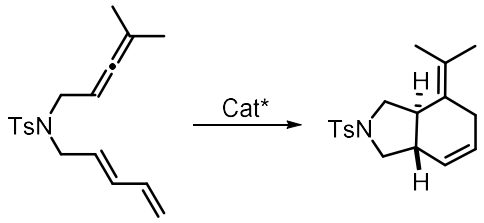
Schéma 151

La première version énantiosélective de la réaction de cycloadditions [4+2] d'allènediènes a été décrite par le groupe de Mascareñas sur des substrats azotés (tableau 24).[161] Par la suite, les groupes de Fürstner[157] et de Toste[163] ont proposé d'autres outils pour la synthèse énantiosélective de composés bicycliques azotés ou de bicycles carbonés *gem*-disubstitués par des esters.

[161] Alonso, I.; Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020.

[162] Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Gonzalez, A. Z.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4798.

[163] González, A. Z.; Toste, F. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 200.



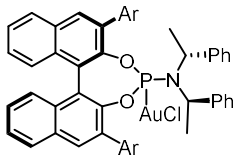
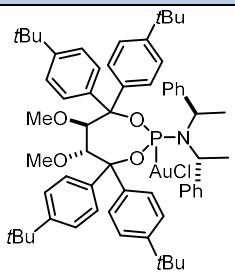
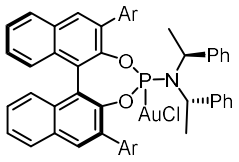
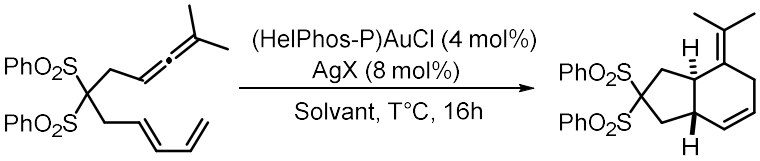
Mascareñas[161]		Fürstner[157]		Toste[163]	
 Ar = naphtyle				 Ar = pyrényle	
Rdt.%	ee %	Rdt.%	ee %	Rdt.%	ee %
92	92	90	91	83	99

Tableau 24

A notre connaissance aucun exemple de cycloaddition énantiosélective [4+2] d'allènediénes portant des fonctions *gem*-disulfones n'a été décrit.

C'est dans ce contexte que nous avons synthétisé l'allènediéne **157** et testé la cyclisation. Ce substrat a été mis en présence du catalyseur (HelPhos-P)AuCl dans les conditions réactionnelles de cycloaddition [2+2]. Les résultats obtenus en termes d'activités et de sélectivité sont reportés dans le tableau 25.



157 [4+2]-**158**

Entrée	AgX	Solvant	T°C	Rdt.%	ee %
1	$AgSbF_6$	DCE	t.a.	79	67
2	$AgSbF_6$	$PhNO_2$	t.a.	60	76
3	$AgSbF_6$	$MeNO_2$	t.a.	87	82
4	$AgBF_4$	$MeNO_2$	t.a.	62	72
5	$AgPF_6$	$MeNO_2$	t.a.	75	41
6	$AgNTf_2$	$MeNO_2$	t.a.	88	81
7	$AgSbF_6$	$MeNO_2$	-10°C	83	**84**

Tableau 25

Le complexe (HelPhos-P)AuCl a conduit au produit de cyclisation [4+2] de manière totalement chimiosélective et ce indépendamment des conditions réactionnelles (entrée 1-7). Nous n'avons jamais observé de produit de cyclisation [4+3].

L'utilisation du nitrométhane comme solvant (entrée 3) permet l'obtention du composé bicyclique **158** avec une plus grande énantiosélectivité que dans le dichloroéthane (entrée 1) ou le nitrobenzène (entrée 2). La modification du contre-ion du complexe d'or n'a pas permis d'améliorer cet excès énantiomérique (entrées 4-6). En revanche, une diminution de la température du milieu réactionnel permet une légère augmentation de l'excès énantiomérique (entrées 3 et 7). Finalement dans les meilleures conditions, le complexe phosphahélicène-Au(I) **137a** permet l'accès au composé bicyclique **158** de manière chimiosélective avec un excès énantiomérique de 84% et un rendement isolé de 83%.

En conclusion, le précatalyseur phosphahélicène (HelPhos-P)AuCl s'est avéré très efficace dans plusieurs réactions mettant en jeu une fonction allène et une fonction alcène telles que les cycloadditions [4+2], [2+2] mais aussi les réactions tandem cyclisation/addition de nucléophiles.

Ce catalyseur à chiralité hélicoïdale a conduit à des résultats particulièrement intéressants dans les cyclisations des substrats possédant des fonctions *gem*-disulfone sur leur chaîne carbonée. Ces substrats ont été peu utilisés jusqu'ici dans la littérature car ils donnent habituellement de moins bonnes sélectivités que leurs analogues azotés ou *gem*-diester. Le ligand HelPhos-P, est dans une certaine mesure, complémentaire des ligands chiraux de la littérature.

III.E Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons décrit la complexation des ligands phosphahélicène pour former les complexes d'or (I) correspondants. Ces complexes ont été testés dans des réactions de cycloisomérisation d'énynes 1,6, ainsi que dans des réactions de cycloadditions d'allènenes.

Les complexes des [6]-hélicènes de configuration absolue (*Sp,P*), où l'or est orienté vers l'intérieur de la structure polyaromatique, se sont avérés performant tant en terme d'activité que d'énantiosélectivité. Nous avons alors identifié les trois catalyseurs donnant les meilleurs résultats en catalyse énantiosélective à l'or. Ces derniers, représentés figure 33, ont été nommés (HelPhos-K)AuCl, (HelPhos-S)AuCl et (HelPhos-P)AuCl. Ils se sont avérés complémentaires dans les réactions testées.

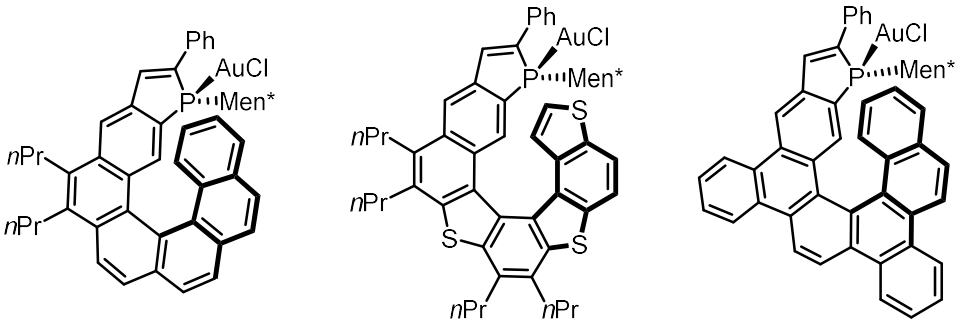


Figure 32

Les variations structurales apportées aux phosphathiahélicènes ont permis de moduler l'environnement stérique du phosphore et ainsi d'augmenter la performance du catalyseur sur des réactions de cycloisomérisation d'énynes 1,6. L'optimisation des conditions réactionnelles telles que le solvant, la température ou encore la nature du contre-ion, s'est avérée essentielle afin d'obtenir de bons résultats en catalyse.

Comme nous l'avons évoqué précédemment dans ce chapitre, le grand défi de la catalyse énantiosélective à l'or est lié à la géométrie linéaire des complexes qui place le métal à l'opposé du ligand et donc de l'environnement chiral. La géométrie hélicoïdale de nos ligands a permis de placer le site actif au cœur de l'environnement chiral, ce qui a mené à une forte induction asymétrique.

Finalement, les complexes d'or phosphahélicènes offrent une alternative intéressante aux catalyseurs décrits dans la littérature puisqu'ils ont permis de former un large panel de composés polycycliques avec de hauts degrés d'énantiosélectivité (schéma 152).

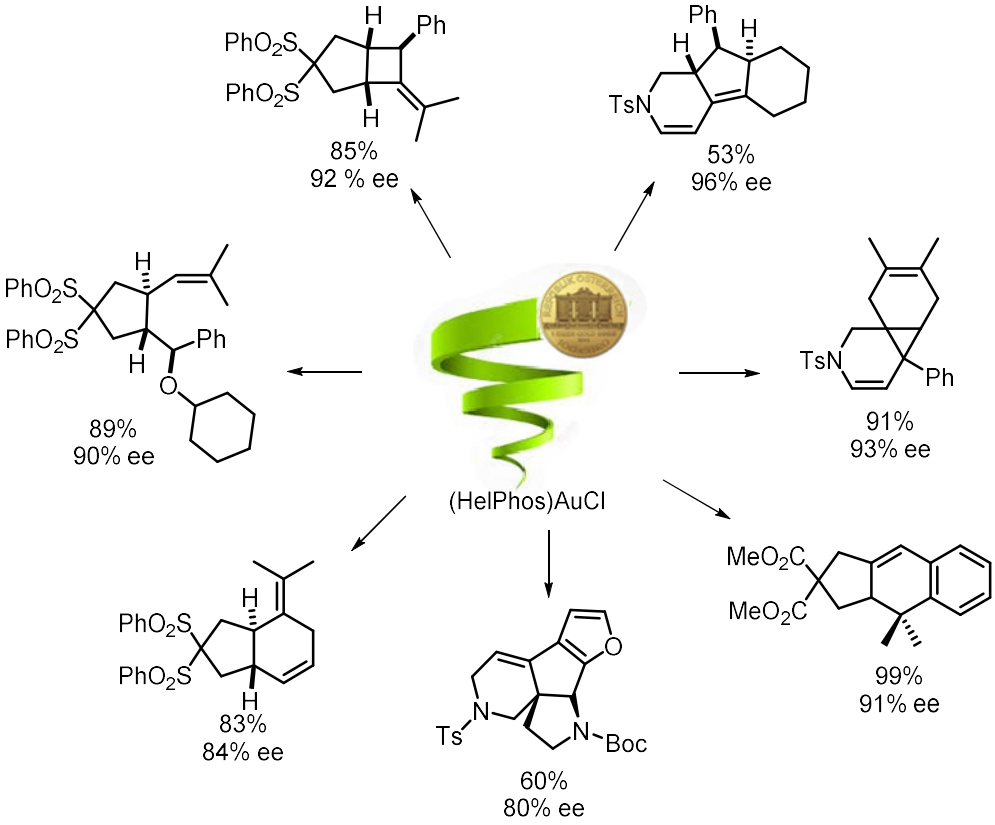

PhO2S
PhO2S
H
Ph
H
85%
92 % ee
Ph
H
H
TsN
53%
96% ee
PhO2S
PhO2S
H
H
Ph
O
89%
90% ee
TsN
Ph
91%
93% ee
(HelPhos)AuCl
PhO2S
PhO2S
H
H
83%
84% ee
Ts
N
O
N
Boc
60%
80% ee
MeO2C
MeO2C
99%
91% ee

Schéma 152

CHAPITRE IV. Autres perspectives d'utilisation des phosphahélicènes en catalyse

Au terme du chapitre III, nous avons pu montrer a quel point les phosphahélicènes pouvaient apporter des avancées en catalyse énantiosélective à l'or. Ce chapitre s'inscrit dans un contexte plus large de développement des structures hélicoïdales phosphorées pour la catalyse énantiosélective.

Nous proposons d'une part de complexer les phosphahélicènes à des métaux de transition autres que l'or afin de réaliser, à terme, d'autres types de transformations métallocatalysées. D'autre part, nous avons voulu étendre le champ d'application des phosphahélicènes aux réactions d'organocatalyse.

Ce chapitre développe les avancées réalisées dans ces différents domaines.

IV.A Chimie de coordination des phosphahélicènes

IV.A.1 Un complexe de palladium

Le palladium est l'un des métaux de transition les plus couramment utilisés pour réaliser des transformations métallocatalysées. C'est aussi pour cela qu'un grand nombre de réactions énantiosélectives faisant intervenir des complexes de palladium chiraux ont été développées.[164] Cependant, certaines transformations telles que des réactions d'activation C(sp^3)-H et les couplages qui suivent, restent un véritable défi afin de contrôler les centres stéréogènes formés.

Notre design original de phosphines chirales peut potentiellement apporter des avancées dans ces réactions. C'est dans cet objectif que nous avons entrepris la synthèse de complexes de palladium.

Pour complexer un phosphahélicène au palladium, nous avons fait réagir la phosphine trivalente **159** avec un dérivé de palladium(II) ($PdCl_2(MeCN)_2$) dans du dichlorométhane dégasé (schéma 153). Cette complexation procède par échange de ligands L entre la phosphine trivalente et l'acétonitrile. Après une heure d'agitation à température ambiante, la phosphine trivalente n'est plus observée par RMN ^{31}P, et seul un signal apparait à 38.9 ppm. Le composé **160** est alors purifié et isolé avec un rendement de 37% (schéma 153).

[164] Pour une revue sur les transformations énantiosélective au palladium : Tietze, L. F.; Ila, H.; Bell, H. P. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3453.

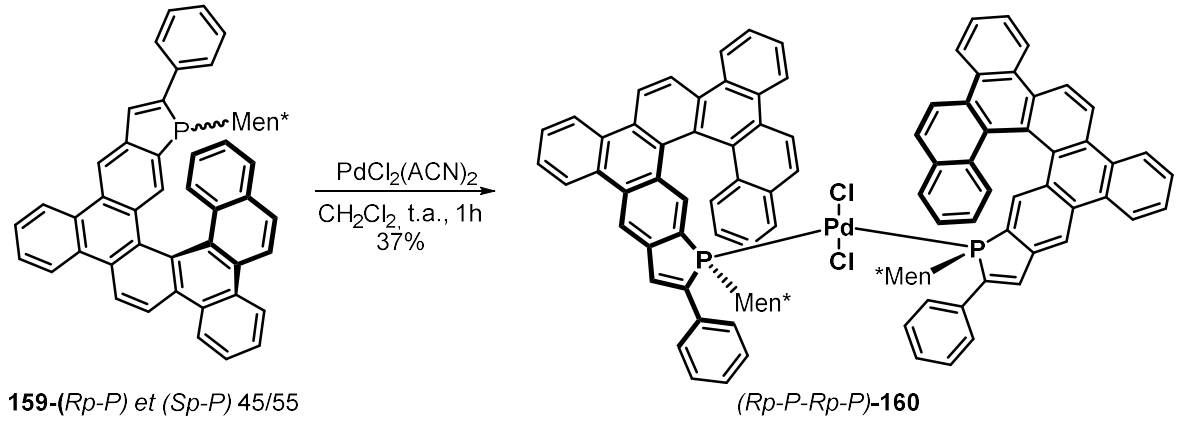


Schéma 153

Sous la forme trivalente, les deux phosphines hélicoïdales **159** sont présentes dans un rapport 1:1. C'est pourquoi, nous nous attendions à obtenir après complexation plusieurs complexes de palladium. Dans notre cas, nous avons obtenu un seul signal en RMN ^{31}P correspondant à la présence dans le milieu réactionnel d'un unique complexe de palladium.

L'analyse RMN n'a pas permis de définir la nature de l'espèce obtenue. Finalement, un cliché de diffraction des rayons X a fourni des informations sur la structure du complexe de palladium **160** ainsi que la stéréochimie adoptée par le phosphore (schéma 154).

Le complexe **160** synthétisé porte deux ligands phosphahélicènes de configuration absolue (*Rp,P,Rp,P*) complexés au palladium (II). Sur ce complexe de palladium, les ligands phosphines se situent en position *trans*, ce qui est potentiellement dû au caractère volumineux des hélices qui empêche toute complexation en *cis*. Dans la structure obtenue, le groupe menthyle est orienté vers l'intérieur de la structure polyaromatique. L'absence du complexe métallique où le palladium serait situé vers la structure hélicoïdale du phosphahélicène est sûrement due à la géométrie plan carré adoptée par le palladium qui empêche toute complexation *endo* pour des raisons stériques.

Les distances entre les noyaux aromatiques superposés des deux phosphahélicènes sont comprises entre 3.6 et 3.8 Å ce qui laisse envisager des interactions de type π-stacking entre les cycles aromatiques. Ces interactions peuvent alors expliquer l'assemblage compact du dimère.

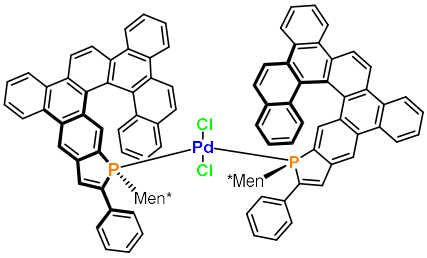
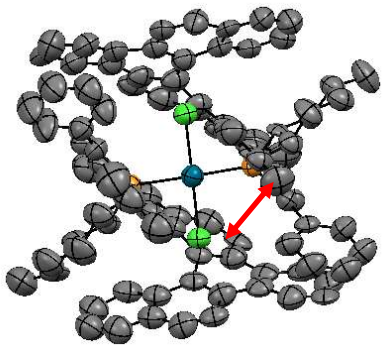
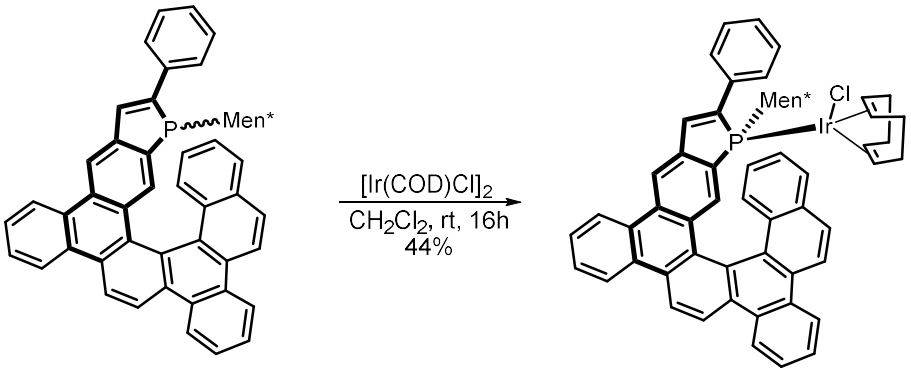
		Longueurs de liaison : Pd-P : 2.31 Å Pd-Cl : 2.29 Å P-C de 1.82 à 1.89 Å Pas de l'hélice : 5.45 Å

Schéma 154

IV.A.2 Un complexe d'iridium

Dans le but d'évaluer les phosphahélicènes dans des réactions de catalyse énantiosélective à l'iridium,[165] nous avons entrepris la synthèse d'un complexe d'iridium.

La phosphine trivalente **161** a été solubilisée dans du dichlorométhane dégasé, puis un demi équivalent du dimère *bis*(1,5-cyclooctadiène)di-μ-chlorodiiridium(I) a été ajouté. Après 1h d'agitation à température ambiante, la conversion est totale et nous obtenons un seul complexe qui est isolé avec un rendement de 44%.



161, *Rp/Sp* 75/25 **162**

Schéma 155

Le complexe **162** s'est avéré instable dans le temps et pendant la purification, ce qui n'a pas permis d'obtenir de structure cristallographique. Nous ne pouvons donc pas affirmer avec certitude la stéréochimie du phosphore, c'est-à-dire le positionnement de l'iridium par rapport à l'hélice. Cependant, nous pouvons tout de même supposer que l'encombrement stérique du métal, apporté par le ligand cyclooctadiène, empêche le centre métallique d'être orienté vers la structure polyaromatique. Des études de stabilité restent à faire avant de pouvoir utiliser les complexes phosphahélicènes-iridium en catalyse.

IV.A.3 Un complexe de fer

Les métaux utilisés dans les réactions catalytiques tel que le palladium, le rhodium ou encore le ruthénium sont extrêmement chers du fait de leur rareté. C'est pourquoi, ces dernières années on assiste au développement de catalyseurs faisant intervenir des métaux de transition plus abondants. Le fer notamment présente bien des avantages en termes de disponibilité, de coût et aussi celui d'une faible toxicité. C'est pourquoi, dans la littérature de nombreux procédés sont reportés faisant intervenir ce métal, avec une efficacité comparable aux métaux précieux.[166] Cependant, les processus

[165] (a) Chen, W.; Chen, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15825. (b) Hamilton, J. Y.; Sarlah, D.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3006. (c) García-Yebra, C.; Janssen, J. P.; Rominger, F.; Helmchen, G. *Organometallics* **2004**, *23*, 5459.

[166] Bauer, I.; Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170.

de catalyse asymétrique au fer restent encore peu développés. C'est dans ce contexte que nous avons souhaité utiliser le phosphahélicène en tant que ligand du fer.

Pour préparer des complexes de fer(II), on utilise couramment le précurseur métallique à 18 électrons $CpFe(CO)_2I$ (schéma 156).[167] Dans ce cas on réalise la substitution du ligand I^- par la phosphine souhaitée, pour obtenir le complexe cationique **163**.

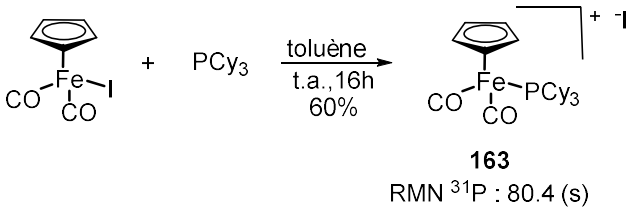


Schéma 156

Nous avons alors réalisé la complexation, de la phosphine hélicoïdale **159**, dans les mêmes conditions que celles détaillées ci-dessus faisant intervenir la tricyclohexylphosphine.

La phosphine trivalente hélicoïdale **159** a été solubilisée dans du toluène dégasé sous argon. Puis un équivalent d'iodure de cyclopentadiényldicarbonyl Fe (II) est additionné et le mélange est agité à température ambiante. Après une nuit d'agitation, aucune trace de la phosphine coordiné au fer (II) n'a pu être observée. Même en forçant les conditions réactionnelles, seule la phosphine libre et le complexe de fer ont été récupérés.

Nous avons alors imaginé que notre phosphine n'est pas assez nucléophile pour déplacer l'équilibre vers le complexe phosphahélicène-fer souhaité.

Afin de contourner ce problème, nous avons entrepris d'utiliser un complexe cationique avec un anion moins coordinant. Nous nous sommes alors intéressés aux travaux décrits par Schumann qui a reporté la synthèse du complexe cationique **164** présentant un contre-ion PF_6^-.[168] Ce complexe est synthétisé par une réaction d'oxydoréduction entre le dimère de Fer $[CpFe(CO)_2]_2$ et l'hexafluorophosphate de ferricinium (schéma 157).

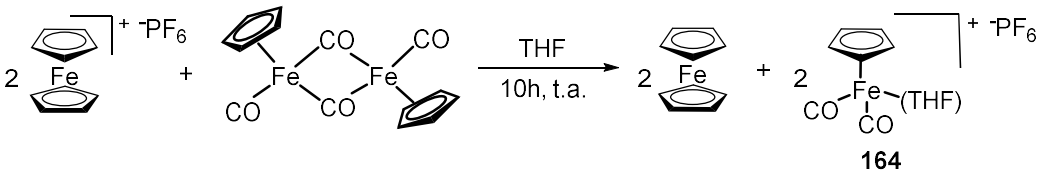


Schéma 157

Ce nouveau complexe de fer cationique stabilisé par une molécule de THF a été additionné à une solution du phosphahélicène **159** dans du THF dégazé (schéma 158).

[167] (a) Zheng, J.; Misal Castro, L. C.; Roisnel, T.; Darcel, C.; Sortais, J.-B. *Inorg. Chim. Acta.* **2012**, *380*, 301. (b) Kumar, D.; Prakasham, A. P.; Bheeter, L. P.; Sortais, J.-B.; Gangwar, M.; Roisnel, T.; Kalita, A. C.; Darcel, C.; Ghosh, P. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *762*, 81.

[168] Schumann, H. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *304*, 341.

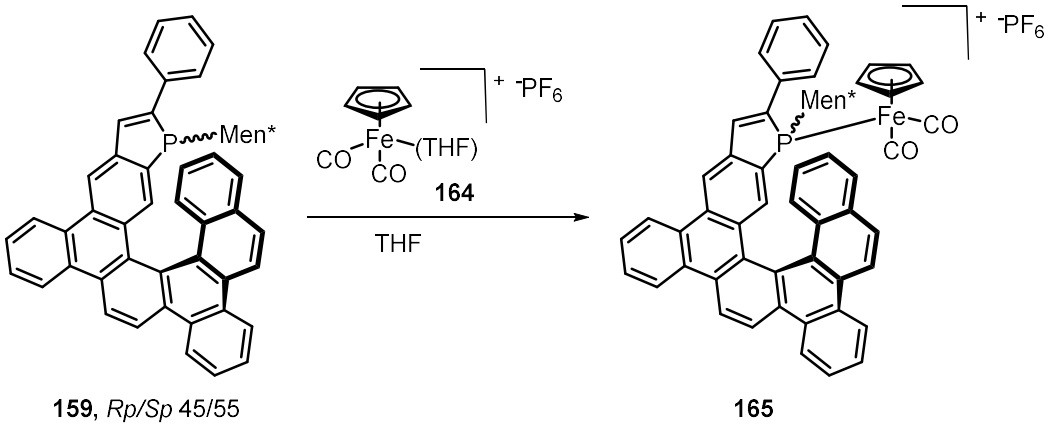


Schéma 158

Après 2h d'agitation à température ambiante, les signaux RMN ^{31}P correspondant à la phosphine **159** ont totalement disparus. Le mélange réactionnel est alors chromatographié. Nous avons isolé une fraction qui présente en RMN ^{31}P deux singulets à 74.5 et 72.5 ppm et un septuplet à -144 ppm. Ces déplacements chimiques sont en accord avec ceux des complexes de fer (II)-phosphine décrits dans la littérature,[167] ce qui confirmerait la formation de complexes fer phosphahélicène **165**. Dans notre cas, la présence des deux signaux à 74.5 et 72.5 ppm peut s'expliquer par la présence de deux diastéréoisomères de configuration opposée sur le phosphore. Le signal à -144 ppm correspond quant à lui au phosphore du contre-ion PF_6^-.

La caractérisation complète des produits formés **165** n'a pu être réalisée à cause de l'instabilité de ces composés en solution. En effet, nous avons observé une dégradation des composés organométalliques par décomplexation du ligand phosphine **159**.

Du fait de leur instabilité, ces composés n'ont pas été caractérisés par cristallographie ni utilisés en catalyse organométallique. Une modification des ligands portés par le Fer pourrait être effectuée afin de stabiliser les complexes et permettre d'éventuelles applications.

IV.B Organocatalyse par les phosphahélicènes

IV.B.1 Introduction

Jusqu'ici, nous avons montré que les phosphahélicènes pouvaient être utilisés en tant que ligand en catalyse organométallique énantiosélective et notamment en catalyse à l'or.

Comme nous l'avons vu au Chapitre I, très peu d'exemples de l'utilisation d'hélicènes en organocatalyse énantiosélective sont reportés dans la littérature. Profitant alors de l'expertise du laboratoire dans le domaine de l'organocatalyse énantiosélective par les phosphines,[169] nous avons décidé en collaboration avec Yang Zhang et Maxime Gicquel (Doctorants) d'évaluer le potentiel des phosphahélicènes.

Nous avons sélectionné comme modèle une réaction de cyclisation [3+2] entre une oléfine pauvre en électrons et un allène (schéma 159). Dans cette réaction développée par Lu en 2006 en version racémique, un allénoate réagit avec un arylidènemalononitrile en présence de triphénylphosphine pour former un cyclopentène.[170]

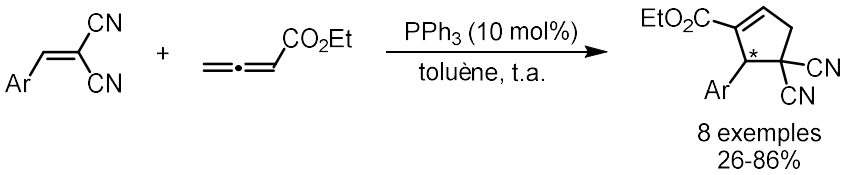


Schéma 159

Cette réaction a par la suite été développée en version énantiosélective par le groupe de Zhao[171] en utilisant un catalyseur bifonctionnel, ainsi que par notre groupe[172] en faisant intervenir une phosphine à chiralité axiale, la *t*Bu-Binépine.

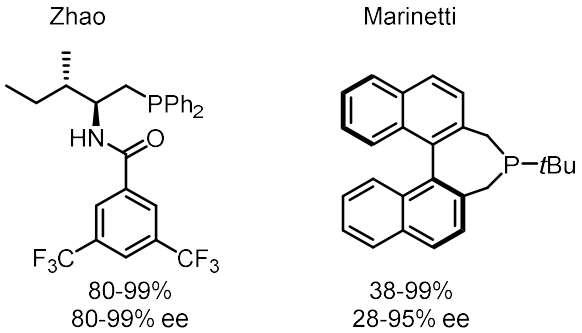


Figure 33

[169] (a)Voituriez, A.; Panossian, A.; Fleury-Brégeot, N.; Retailleau, P.; Marinetti, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14030. (b) Voituriez, A.; Marinetti, A.; Gicquel, M. *Synlett* **2015**, *26*, 142.

[170] Lu, X.; Lu, Z.; Zhang, X. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 457.

[171] Xiao, H.; Chai, Z.; Zheng, C.-W.; Yang, Y.-Q.; Liu, W.; Zhang, J.-K.; Zhao, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4467.

[172] Schuler, M.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1569.

Le mécanisme de cette réaction débute par l'addition de la phosphine sur le carbone β de l'allénoate pour former un intermédiaire zwitterionique **I**. Le carbone α de ce dernier peut ensuite s'additionner sur l'arylidènemalononitrile (**II**) pour donner après une deuxième addition nucléophile le cycle à 5 chainons **III**. Celui-ci peut alors subir une migration [1,2] de proton (**IV**) suivie de l'élimination de la phosphine pour régénérer le catalyseur et former le produit final.

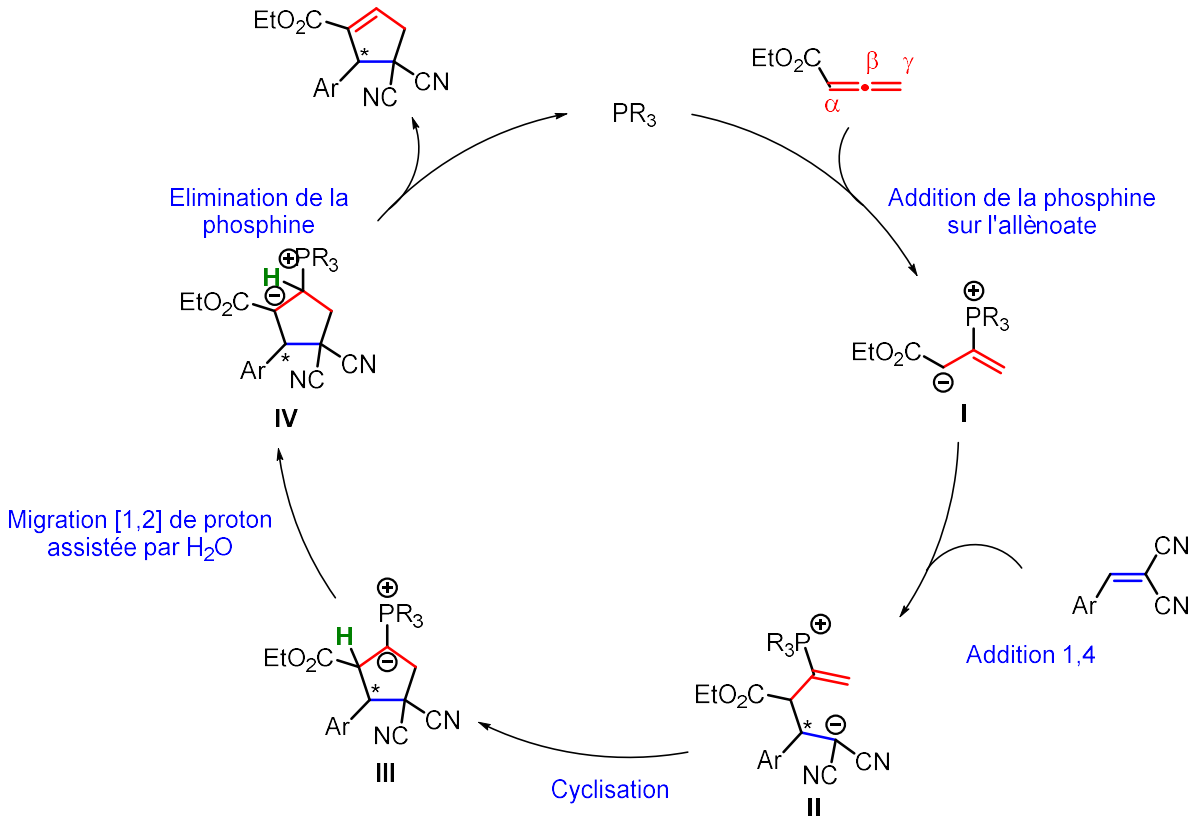
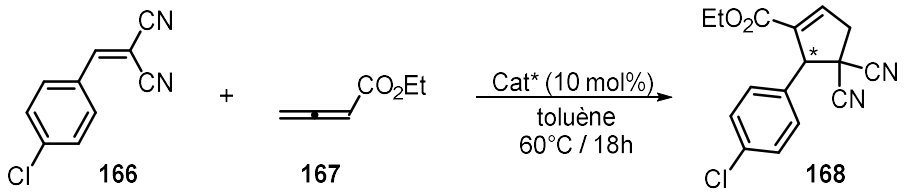


Schéma 160

IV.B.2 Les phosphahélicènes dans la réaction de cyclisation [3+2]

Nous avons alors évalué les phosphadibenzohélicènes dans la réaction de cyclisation [3+2] entre l'arylidènemalononitrile **166** et le 2,3-butadiénoate d'éthyle **167** présentée ci-dessous. Nous avons commencé par comparer les activités et énantiosélectivités des deux phosphahélicènes diastéréoisomères **159** et **161**. Chaque phosphine est présente sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères en équilibre dû à l'épimérisation du phosphore du noyau phosphindole. Les phosphines trivalentes hélicoïdales sont solubilisées avec l'allène et l'arylidène malononitrile dans du toluène dégasé et le mélange réactionnel est chauffé à 60°C. Les résultats obtenus en termes d'activité et d'énantiosélectivité sont présentés dans le tableau ci-dessous.



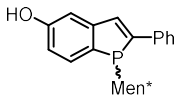
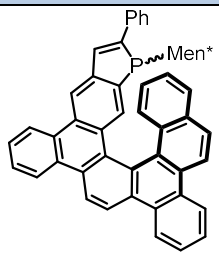
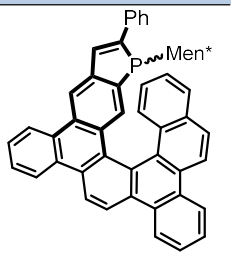
169		(*P*)-159		(*M*)-161	
					
Conv.	ee	Conv.	ee	Conv	Ee
50%	8%	10%	(+) 70%	30%	(-) 72%

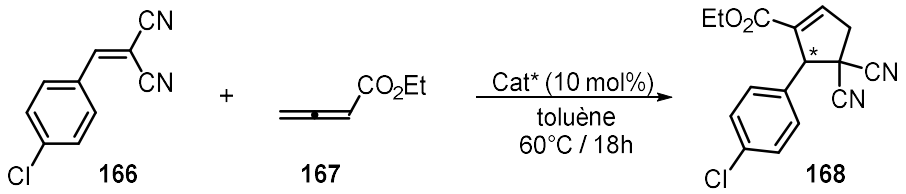
Tableau 26

Les phosphadibenzohélicènes **159** et **161** de chiralité hélicoïdale (*P*) et (*M*) ont donné accès au cyclopentène **168** avec des conversions faibles mais des excès énantiomériques encourageants, de l'ordre de 70%.

L'enchainement polyaromatique hélicoïdal est essentiel à l'obtention du composé avec une bonne énantiosélectivité. En effet, le phosphindole **169** seul, utilisé comme catalyseur chiral ne permet pas d'induire de l'énantiosélectivité (seulement 8% ee). Contrairement aux catalyses à l'or par les phosphahélicènes étudiées au chapitre II, nous n'observons pas d'effet match/mismatch entre la chiralité du groupe menthyle et la chiralité hélicoïdale. En revanche, comme précédemment c'est la chiralité hélicoïdale qui contrôle la configuration absolue du produit formé. On peut tout de même observer que le diastéréoisomère **161** donne des résultats légèrement meilleurs en termes d'activité que le diastéréoisomère **159**.

Nous avons jugé ces résultats préliminaires très encourageants et nous avons décidé d'évaluer l'influence de la substitution du noyau phosphole sur l'énantiosélectivité et l'activité catalytique de la réaction.

Les autres phosphadibenzohélicènes synthétisés dans le chapitre II ont alors été évalués dans la réaction de cyclisation [3+2]. Les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau ci-dessous.



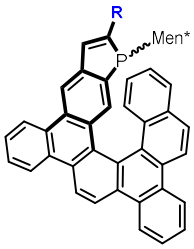
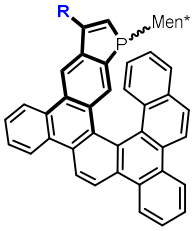
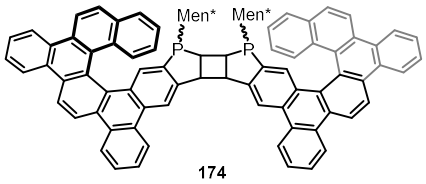
Entrée	Cat* (*M*)	R =	Conv.%	ee %
1		Phényle **161**	30	72
2		H **170**	100	50
3		Anthracyle **171**	<10	-
4		Phényle **172**	100	46
5		Anthracyle **173**	100	20
6	 174		100	18

Tableau 27

Lorsque le phosphahélicène mis en jeu ne possède pas de groupement en position 2 du phosphole, les conversions sont totales (entrée 2,4,5). En revanche, la présence d'un groupement phényle dans cette position a pour conséquence de diminuer l'activité catalytique (entrée 2) et un groupement encore plus encombrant tel qu'un anthracyle n'a pas permis d'obtenir le composé cyclopentène avec un rendement exploitable (entrée 3). Le dimère de phosphine hélicoïdale **174** a quant a lui permis l'obtention du produit souhaité avec une conversion totale (entrée 6).

Concernant l'énantiosélectivité, nous pouvons néanmoins observer qu'un encombrement plus conséquent en position 2 du phosphole créé par le substituant phényle permet d'augmenter les excès énantiomériques de 50 à 72% (entrées 1,2). La présence en position 3 d'un phényle affecte peu l'excès énantiomérique. En revanche, un groupement anthracyle dans cette position du phosphahélicène diminue considérablement l'énantiosélectivité de la réaction.

D'une façon générale, il est très difficile ici de rationnaliser les excès énantiomériques obtenus. Du fait de l'épimérisation de la phosphine trivalente du noyau phosphindole (cf chapitre II), nous avons deux phosphines dans le milieu réactionnel susceptibles de catalyser la réaction. En effet, le doublet non liant du phosphore peut s'orienter vers l'intérieur ou l'extérieur de la structure polyaromatique

permettant potentiellement la réaction sur les deux faces. De plus, les différents substituants introduits sur le phosphole peuvent influencer l'équilibre entre les deux phosphines ce qui rend la compréhension du système encore plus difficile.

Les modulations réalisées sur ces structures hélicoïdales n'ont pas permis d'accroitre l'induction asymétrique. En revanche Maxime Gicquel a montré que l'énantiosélectivité de ces réactions de cyclisations [3+2] augmente considérablement par l'utilisation d'un phosphahélicène substitué par un groupement isopinocamphéyle sur le phosphore. Ces réactions ont donné accès à un large panel de cyclopentènes différemment substitués avec de bons rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 97% (schéma 161).[173]

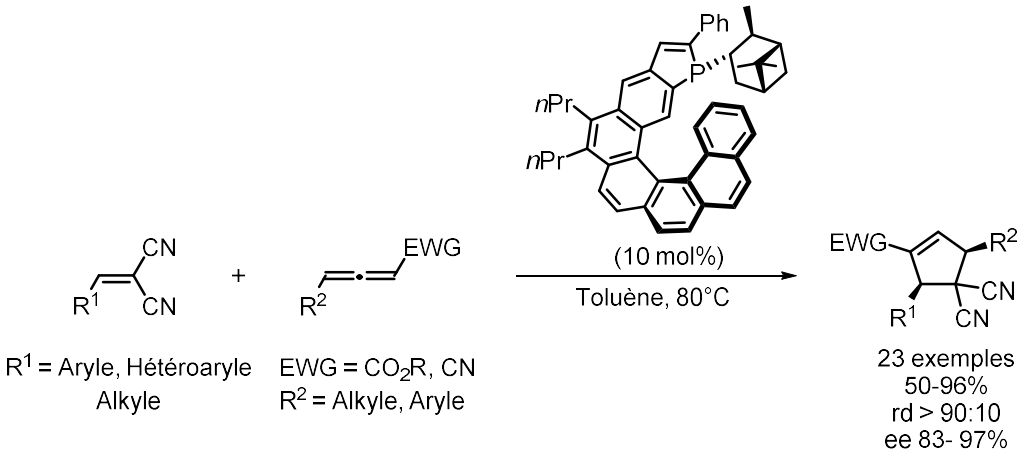


Schéma 161

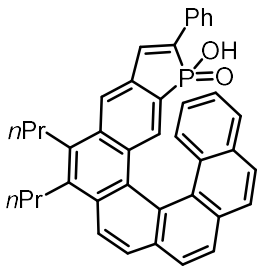
[173] Gicquel, M.; Zhang, Y.; Aillard, P.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5470.

IV.C Synthèse d'acides phosphiniques à structure hélicoïdale

IV.C.1 Objectif du projet

Le but de ce projet et de développer une nouvelle famille de phosphahélicènes portant une fonction acide phosphinique comme groupement phosphoré. Nous avons vu dans ce manuscrit que les phosphahélicènes ont des propriétés intéressantes en catalyse à l'or ainsi qu'en organocatalyse énantiosélective. Nous nous sommes demandé si les mêmes squelettes hélicoïdaux pourraient être adaptés à la synthèse de composés acides pour des applications en organocatalyse.[174]

Par analogie à nos précédentes synthèses, nous avons désigné comme cible la structure 175 ci-dessous.



175

Figure 34

Dans ce cas la fonction phosphine trivalente des phosphahélicènes vus précédemment est remplacée par une fonction acide phosphinique. Contrairement aux phosphahélicènes, ces structures ne possèderaient que la chiralité hélicoïdale.

Même si la fonction acide phosphinique est beaucoup moins utilisée en catalyse asymétrique que la fonction acide phosphorique, elle peut avoir des propriétés et une réactivité comparable.[175] Dans notre étude, voulant intégrer le phosphore dans un cycle à 5 chaînons au bout de la structure hélicoïdale, il est synthétiquement plus aisé d'intégrer une fonction acide phosphinique.

Notre nouvelle molécule cible prévoit un substituant phényle en position 2 du phosphindole. En effet, nous avons vu déjà dans ce manuscrit que ce substituant est essentiel pour permettre une bonne induction asymétrique dans une variété de réactions.

[174] Pour une revue sur les transformations énantiosélectives : Rueping, M.; Kuenkel, A.; Atodiresei, I. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539.

[175] Rowland, G. B.; Zhang, H.; Rowland, E. B.; Chennamadhavuni, S.; Wang, Y.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696.

IV.C.2 Synthèse d'acides phosphiniques hélicoïdaux et tests catalytiques préliminaires

Afin de synthétiser les acides phosphiniques **175**, nous avons proposé une stratégie basée sur la réaction de photocyclisation oxydante de la diaryloléfine **176** où la fonction P(O)OMe serait le précurseur de la fonction P(O)OH. L'oléfine **176** pourrait être obtenue par un couplage de Suzuki entre le triflate de phosphindole **177** et le tétraarylvinylboronate **31** déjà décrit précédemment (schéma 162).

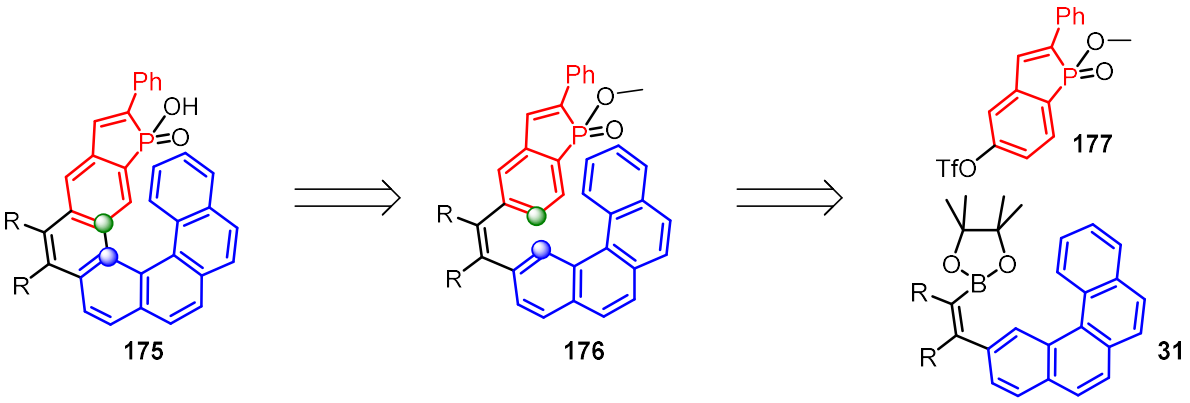


Schéma 162

Dans cette synthèse la fonction phosphorée est apportée encore une fois sous la forme d'un motif phosphindole. Le défi de cette voie de synthèse est l'accès au phosphindole **177**. Ce dernier a été préparé par la même méthode que celle utilisée pour les oxydes de phosphindole à partir du dibromostyrène **54** (schéma 163).

Le sens d'addition des réactifs s'est avéré crucial pour l'obtention du composé cyclique avec des rendements exploitables. En effet, dans ce cas le composé dilithié, obtenu par échange halogène métal sur le dérivé dibromé **54**, doit être additionné à une solution de dichlorophosphate de méthyle dans l'éther à -78°C. Après déprotection et triflation du phénol, nous avons obtenu le phosphinate souhaité **177** avec un rendement global de 42% (schéma 163).

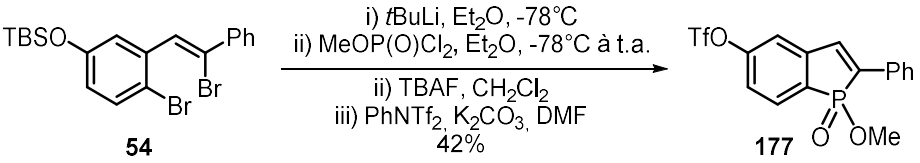


Schéma 163

Le triflate **177** a alors été engagé dans une réaction de Suzuki en présence de $Pd(SPhos)_2Cl_2$ pour former la diaryloléfine **176** avec un rendement 83% (schéma 164).

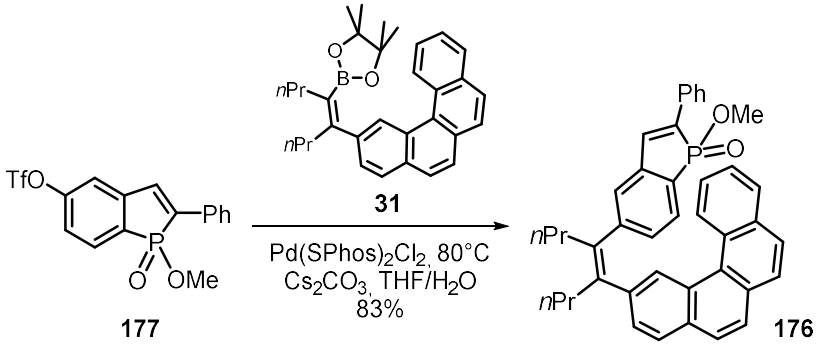


Schéma 164

Nous avons ensuite placé l'oléfine **176** dans les conditions habituelles de la réaction de photocyclisation. Cependant, aucun produit hélicoïdal n'a pu être identifié dans le milieu réactionnel.

Nous avons estimé que la présence du groupement méthyle du phosphinate pouvait influencer la cyclisation. Nous avons alors hydrolysé le phosphinate par réaction avec le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO). Enfin, la fonction acide phosphinique **178** est restituée, avec un rendement de 96%, après traitement par une solution d'acide chlorhydrique 6*M* (schéma 165).

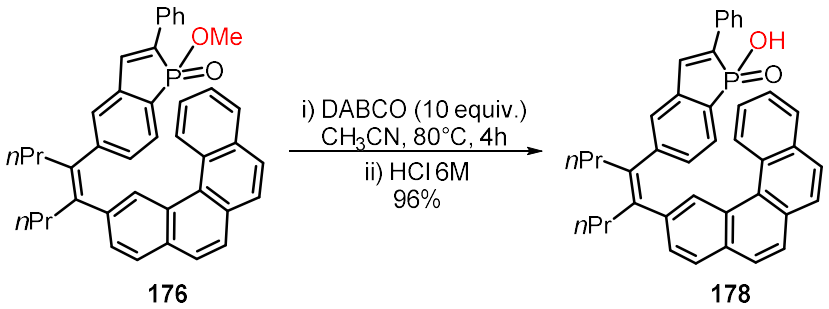


Schéma 165

Nous avons ensuite solubilisé l'acide phosphinique **178** dans un minimum de THF. La solution a été diluée dans 300 mL de cyclohexane et placée sous irradiation dans le réacteur photochimique. Après 1h de réaction, un suivi par RMN ^{1}H nous informe de la présence de signaux caractéristiques de l'hélicène souhaité **175** (δ= 7,26 et 6,73 ppm) et la disparition de l'oléfine de départ **178**. Le brut réactionnel est alors chromatographié et l'acide **175** est isolé avec un rendement de 20%.

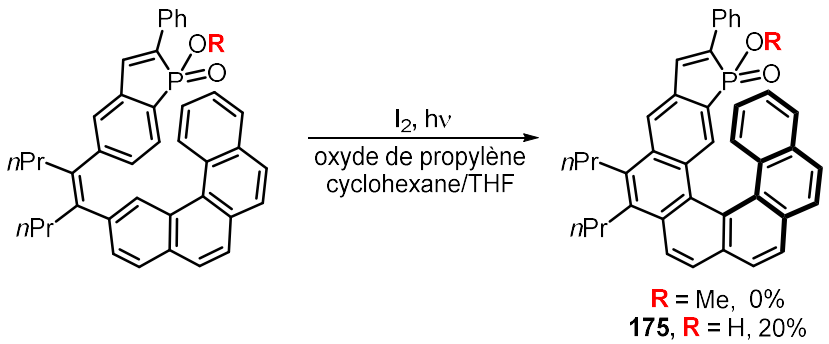


Schéma 166

La structure du composé hélicoïdal a pu être confirmée par diffraction de rayons X (schéma ci-dessous).

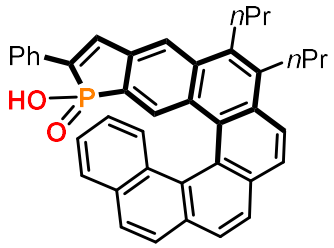
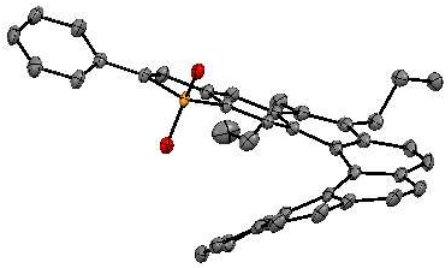
 **175**		Pas de l'hélice : 4.95 Å Longueurs de liaison : P=O : 1.49 Å P-OH : 1.55 Å

Schéma 167

Nous avons estimé que le rendement de 20% ne permettrait pas d'exploiter aisément ces nouvelles structures hélicéniques en catalyse. C'est pourquoi, nous avons décidé d'optimiser les conditions réactionnelles de l'étape de photocyclisation.

Dans les réactions photochimiques, le solvant à une importance primordiale quant à la sélectivité des transformations. Nous avons alors réalisé la même réaction dans d'autres solvants couramment employés dans les électrocyclisations photochimiques. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau ci-dessous.

Entrée	Solvant	Rdt.%
1	Cyclohexane	20
2	Toluène	6
3	Acétone	32
4	Acétonitrile	0
5	Dichloroéthane	35
6	Méthyl*tert*butyléther	**47**

Tableau 28

L'utilisation d'un solvant aromatique (toluène) ou polaire (acétonitrile) n'a pas permis d'obtenir le composé hélicènique désiré **175** en quantité significative (entrées 2,4). En revanche, l'acétone ou un solvant chloré comme le dichloroéthane ont permis l'obtention du composé hélicoïdal avec des rendements de 32% et 35% respectivement (entrées 3,5). Finalement, les meilleurs résultats ont été obtenus dans le méthyltertbutyléther et l'acide phosphinique a été isolé avec un rendement de 47% (entrée 6).

Les hélices **175** sont obtenues sous la forme d'un mélange racémique. Dans le but d'appliquer ces nouvelles structures hélicoïdales en catalyse énantiosélective, il est nécessaire de les obtenir sous forme énantiopure. Il a été possible de séparer les deux énantiomères de configuration absolue (*P*) et (*M*) par HPLC sur colonne chirale (schéma 168).

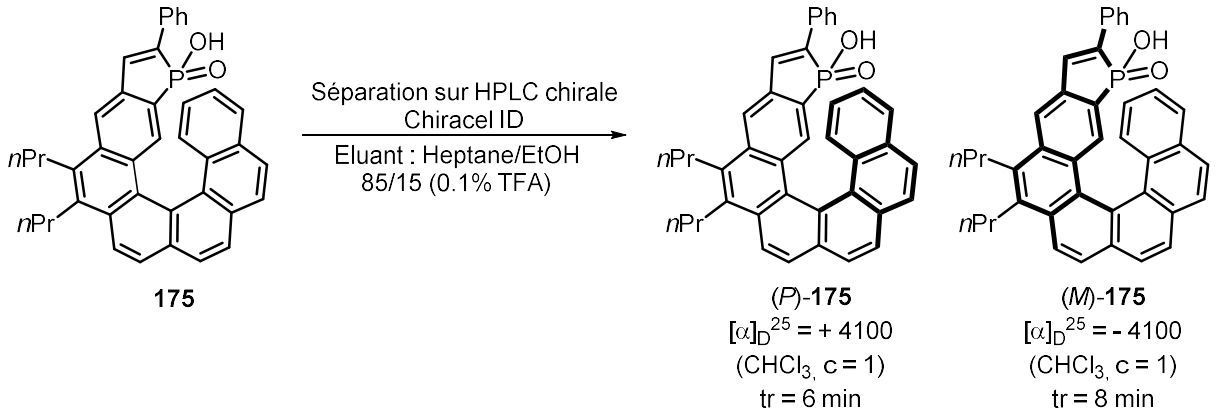


Schéma 168

Pour ce faire, nous avons utilisé une colonne chiracel ID semi-préparative avec un éluant composé de 85% d'heptane, de 15% d'éthanol et d'un tampon de 0.1% d'acide trifluoroacétique à un débit de 5 mL/min. Les énantiomères (*P*)-**175** et (*M*)-**175**, possédant un temps de rétention de 6 et 8 minutes respectivement, ont été obtenus avec une pureté de 99%. La configuration absolue des composés a été attribuée par polarimétrie en admettant qu'un pouvoir rotatoire positif est signe d'une hélice de configuration (*P*).

Une fois les acides phosphiniques énantiopurs obtenus, nous nous sommes penchés sur leur évaluation en catalyse énantiosélective.

Nous avons évalué l'activité catalytique des acides phosphiniques hélicoïdaux (*P*)-**175** et (*M*)-**175**, ainsi que leur capacité à induire de l'énantiosélectivité dans une réaction modèle déjà étudiée au laboratoire. Nous avons choisi pour cela la réaction de réduction de la 2-phénylquinoléine par les esters de Hantzsch.

Cette réaction catalysée habituellement par des acides phosphoriques dérivés du BINOL a été décrite par Rueping en 2006 (schéma 169).[176] Ce dernier a montré que le niveau d'énantiosélectivité pouvait être modulé par la nature des substituants en position 3,3' du catalyseur. Finalement, le meilleur résultat est obtenu avec des groupements phénantryles et permet l'accès à la tétrahydroquinoléine **179** avec un excès énantiomérique de 99%.

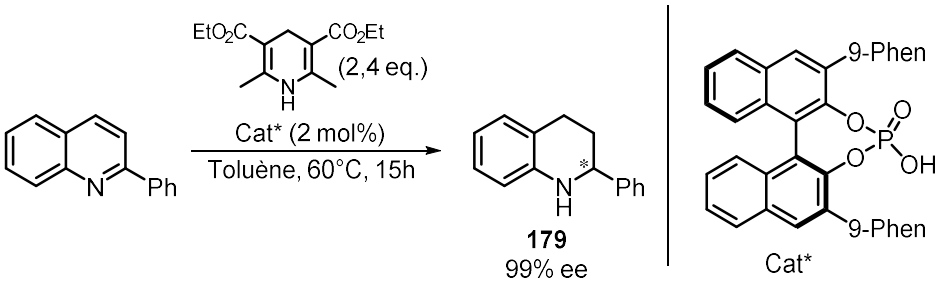


Schéma 169

[176] Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683.

Nous avons alors réalisé la réaction dans les mêmes conditions que Rueping, avec l'acide phosphinique à chiralité hélicoïdale (*P*)-**175**. Une conversion totale est obtenue après 16h de réaction à 60°C, ainsi qu'un excès énantiomérique de 28% (schéma 170). Les quantités d'acides **175** énantiopurs obtenus ne nous ont pas permis d'optimiser cette réaction, seul un autre test à été réalisé, dans le dichloroéthane, et nous a permis d'augmenter légèrement l'excès énantiomérique jusqu'a 31%.

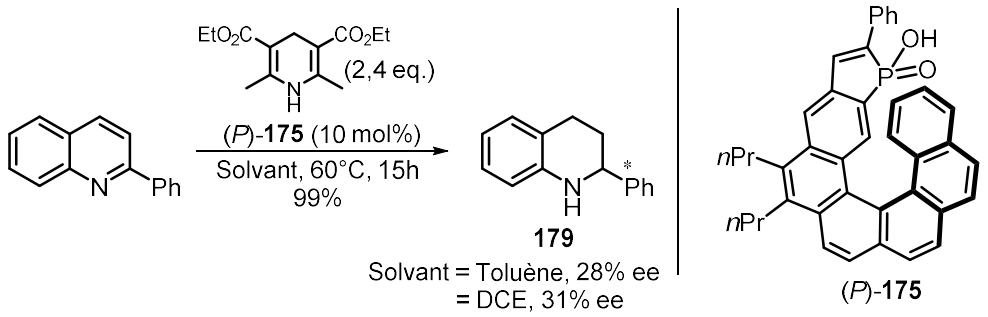


Schéma 170

Bien que les excès énantiomériques obtenus soient relativement faibles, ces deux premiers résultats préliminaires permettent de valider l'efficacité de ce nouvel acide phosphinique à chiralité hélicoïdale. Notamment, ces catalyseurs sont suffisamment acides pour catalyser ces réactions. Il reste beaucoup de travail pour optimiser l'induction asymétrique apportée par ce nouveau catalyseur. Nous envisageons par exemple de moduler la structure du catalyseur en substituant le phényle, en position 2 du phosphindole, par des groupements stériquement et électroniquement différents.

Pour ma part, je crois que ce projet représente l'avenir concernant les structures hélicoïdales phosphorées en catalyse énantiosélective. En effet, la présence de la fonction acide ouvre de nombreuses nouvelles perspectives. Nous pouvons imaginer de réaliser à la fois des transformations organocatalysées par les acides ou se servir de ces structures en tant que contre-ions chiraux en catalyse organométallique.

CONCLUSION GENERALE

Dans la première partie de ce manuscrit de thèse, nous avons évoqué les différentes voies décrites dans la littérature permettant l'accès aux hélicènes. Nous avons ensuite présenté l'utilisation des structures hélicoïdales dans le domaine de la catalyse asymétrique. Comme nous avons pu le constater, les exemples d'applications catalytiques sont relativement rares et les résultats obtenus sont perfectibles, en particulier pour ce qui concerne les hélicènes phosphorés et leurs applications. C'est cette dernière remarque qui a motivé ces travaux de thèse.

Nous avons proposé la synthèse de phosphahélicènes où le phosphore est intégré à l'enchaînement polyaromatique hélicoïdal par le biais d'un motif phosphindole. Ce dernier situé à l'extrémité de la structure polyaromatique se retrouve au cœur de la chiralité hélicoïdale dans un environnement dissymétrique marqué. Ce choix de structures cible s'explique par notre volonté d'utiliser ces structures en catalyse asymétrique.

En s'inspirant des travaux de la littérature, nous avons proposé de synthétiser des phosphahélicènes par une réaction clé de cyclotrimérisation d'alcynes. Cette voie synthétique a permis l'accès à des phosphahélicènes aux squelettes hélicoïdaux variés, carbohélicène et oxahélicènes. D'autre part, dans la continuité des travaux réalisés au laboratoire par le Dr. Keihann Yavari, nous avons utilisé une réaction de photocyclisation oxydante pour la synthèse d'autres phosphahélicènes. Par cette méthode il a été possible d'obtenir des hélices différemment substituées ainsi que des phosphathiahélicènes. Dans toutes ces synthèses, le produit de départ est un oxyde de phosphindole convenablement fonctionnalisé. Les oxydes de phosphindole énantiopurs servent de point de départ pour préparer des phosphahélicènes énantiopurs.

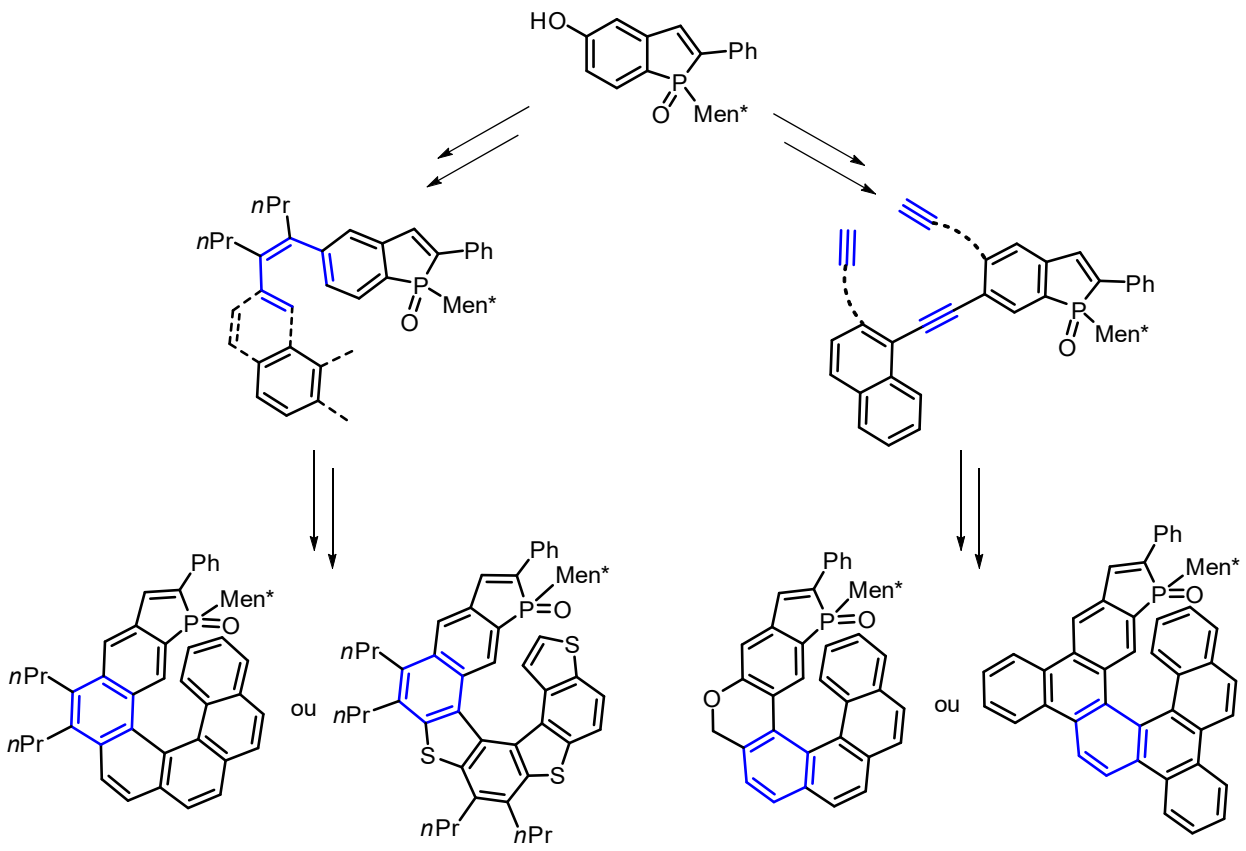


Schéma 171

Les deux méthodologies développées sont complémentaires, tant en termes d'efficacité, de sélectivité que de diversité structurale.

	Photocyclisation de diaryloléfines	Cyclotrimérisation d'alcynes
Rapidité	✓	✗
Rendement	✗	✓
Régiosélectivité	✗	✓
Diastéréosélectivité	✓	✗
Diversité structurale	✓	✓

Tableau 29

Les nouvelles phosphines à chiralité hélicoïdale ont été évaluées en tant que ligands en catalyse asymétrique à l'or. Les résultats obtenus avec certains de ces ligands ont été très convaincants. Les trois complexes donnant les meilleurs résultats en catalyse sont les (HelPhos-K)AuCl, (HelPhos-S)AuCl et (HelPhos-P)AuCl représentés ci-dessous. Pour tous, un squelette hélicoïdal de configuration (*P*) est associé à un phosphore de configuration (*S*). Le substituant du phosphore est le (*l*)-menthyle.

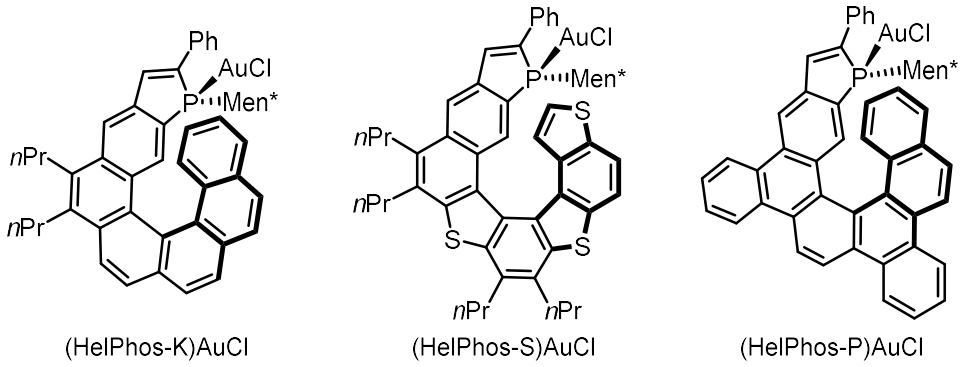


Figure 35

Des méthodes de post-fonctionnalisation des ligands phosphahélicènes ont été mises au point ce qui a permis dans certains cas d'augmenter les performances en catalyse à l'or.

Les meilleurs résultats obtenus dans différentes réactions, comme les cycloisomérisations d'énynes 1,6, les cycloadditions [4+2] et [2+2] d'allènenes ainsi que la réaction tandem cyclisation/addition de nucléophile sont résumés ci-après.

Par le biais de ces réactions, nous avons pu former un large panel de composés polycycliques avec de hauts degrés d'énantiosélectivité.

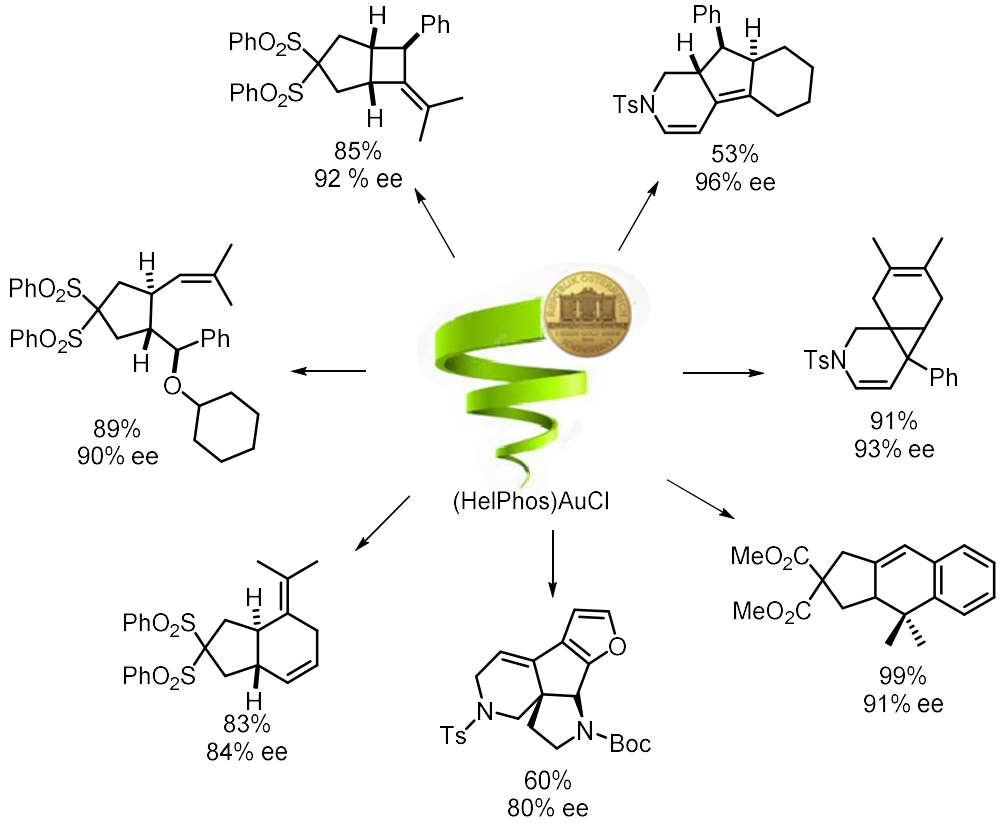


Schéma 172

Les complexes d'or phosphahélicènes offrent donc une alternative intéressante aux ligands déjà connus pour leur efficacité en catalyse à l'or.

Ces travaux concernant la synthèse et l'utilisation des phosphahélicènes en catalyse asymétrique à l'or ont fait l'objet de quatre publications et une revue.[177]

Encouragés par les bons résultats donnés par les phosphahélicènes en catalyse énantiosélective à l'or, nous nous sommes penchés sur l'étude de la complexation des hélicènes par différents métaux de transition tels que le palladium, l'iridium ou le fer. Des complexes de Pd(II) et un complexe d'Ir(I) ont été caractérisés et seront exploités prochainement en catalyse.

D'autre part, profitant de l'expertise du laboratoire en organocatalyse énantiosélective par les phosphines, nous avons testé les phosphahélicènes dans une réaction de cyclisation [3+2] entre un allénoate et un arylidènemalononitrile. Bien que les phosphines hélicoïdales présentées dans ce manuscrit n'aient pas permis d'obtenir des résultats optimaux, un phosphahélicène étudié en parallèle par le Dr. Maxime Gicquel a conduit à d'excellents résultats. Ces travaux ont été rapportés dans une publication de 2015.[173]

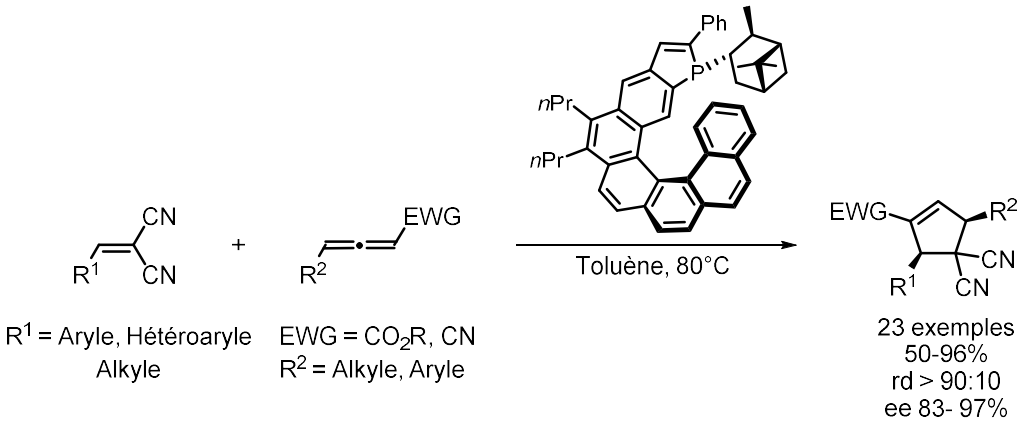


Schéma 173

Finalement, après avoir étudié la catalyse énantiosélective en utilisant les phosphahélicènes soit en tant que ligands de l'or soit en tant que bases de Lewis (phosphines trivalentes), nous avons entrepris la synthèse d'un catalyseur acide de Brønsted possédant une fonction acide phosphinique. Cet acide a pu être synthétisé par voie photochimique.

[177] Aillard, P.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2199.
Yavari, K.; Aillard, P.; Zhang, Y.; Nuter, F.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 861.
Aillard, P.; Voituriez, A.; Dova, D.; Cauteruccio, S.; Licandro, E.; Marinetti, A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12373.
Aillard, P.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11989.

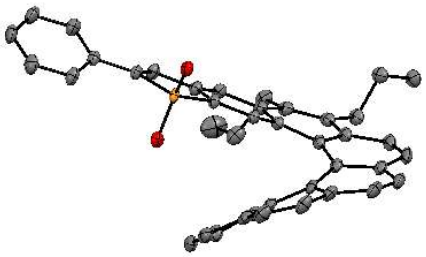


Figure 36

Les deux énantiomères ont été séparés par HPLC chirale et ont donné des résultats préliminaires encourageants dans une réaction de réduction de quinoléine. La présence d'une fonction acide phosphinique intégrée au squelette hélicoïdal permet d'envisager de nouvelles réactivités et offre de belles perspectives à ce projet.

EXPERIMENTAL PART

Table of Contents

EXPERIMENTAL PART 173

General remarks 176

Synthesis of phosphahelicenes using photocyclization pathway 177

Synthesis of phosphathiahelicenes using photocyclization pathway 195

Functionalization of phosphathiahelicenes 201

Synthesis of heterophosphahelicenes using alkynes cyclotrimerization pathway 206

Synthesis of phosphadibenzohelicenes using alkynes cyclotrimerization route 220

Functionalization of phosphadibenzohelicenes 226

Synthesis of phosphahelicene-gold complexes 236

Gold promoted cyclization procedure 255

Synthesis of phosphahelicene-palladium complexe 266

Synthesis of phosphahelicenes containing phosphinic acid function 267

Representative NMR Spectra 272

General remarks

Column chromatography: Unless specially stated, purification by column chromatography was performed on silica gel 60 (Merck: particle size 40-63 µm, or Carlo Erba SDS: particle size 35-70 µm) or by flash chromatography with CombiFlash® Companion on Redistep column.

NMR spectroscopy: Nuclear Magnetic Resonance spectra were recorded on Avance 300 and Avance 500 Bruker spectrometers. The frequencies were respectively 300 MHz and 500 MHz for proton spectroscopy (^{1}H NMR), 75 MHz and 125 MHz for carbon spectroscopy (^{13}C NMR), 202.5 and 121 MHz for phosphorus spectroscopy (^{31}P NMR). Chemical shifts (δ) were given in parts per million (ppm), using solvent residual signals as references for proton and carbon NMR (^{1}H NMR: 7.26 ppm for $CHCl_3$ in $CDCl_3$; ^{13}C NMR: 77.16 ppm for $CHCl_3$ in $CDCl_3$).

Signal multiplicity is described as follows: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), quint (quintet), sex (sextet), m (multiplet), broad singlets and broad triplets, for instance, are described as bs and br t. Coupling constants (*J*) are given in Hz.

Polarimetry: Optical rotation was measured at 589 nm (sodium D line) on a Jasco P-1010 polarimeter. Specific optical rotation $[\alpha]_D = (\alpha_{obs} \times 100)/(l \times c)$, where α_{obs} is the observed optical rotation in degrees, *l* is the path length in dm and *c* is the sample concentration in grams of product per 100 mL of solution. $[\alpha]_D$ is given without units.

HRMS analysis: High Resolution Mass spectroscopy (HRMS) was performed on LCT Waters equipment.

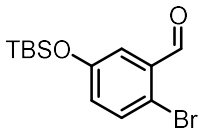
HPLC analysis: High Performance Liquid Chromatography (HPLC) was performed on a Water 2695 Seperations Module equipped with a diode array UV detector. Data are reported as follows: column type, eluent, flow rate, retention times.

IR : Infra-red spectra were recorded on a Perkin-Elmer FT-IR spectrophotometer and are reported in reciprocal centimeters (cm^{-1}).

Solvent: When "distilled solvents" were necessary, they were ususally distilled with classical methods (unless specially stated) or purified by an Innovatives Technology Inc. PureSolv apparatus.

Synthesis of phosphahelicenes using photocyclization pathway

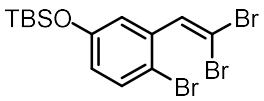
2-bromo-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzaldehyde[178] 52



To a solution of 2-bromo-5-hydroxybenzaldehyde (30.0 mmol, 6.03 g) in 50 mL of DMF were added tert-butylchlorodimethylsilane (36.6 mmol, 5.52 g) and imidazole (73.2 mmol, 4.98 g). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours and a saturated solution of NH_4Cl was added. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. Thecombined organic layers were washed with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (heptanes/EtOAc gradient, from 0% to 10% EtOAc) to afford **52** as an orange oil (9.31 g, 99%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.30 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.00 (s, 12H), 0.23 (s, 6H).

(4-bromo-3-(2,2-dibromovinyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane 53



A solution of PPh_3 (3.0 eq.) in dry CH_2Cl_2 (1.5 ml/mmol) was added dropwise to an ice-cold solution of 2-bromo-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzaldehyde **52** (1.0 eq.) and CBr_4 (1.5 eq.) in CH_2Cl_2 (2 ml/mmol) cooled with an ice bath. The reaction was stirred at 0 °C for 10 min, then at r.t. for 10 min. The red heterogeneous mixture was diluted with ice-cold *n*-hexane and the suspension was filtered over celite/silica; the filtration cake washed two times with ice-cold *n*-hexane. Flash chromatography on silica gel (cyclohexane) afforded **53** as a colorless oil (90%).

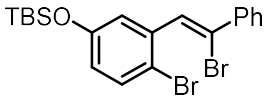
R_f = 0.80 (petroleum ether).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.21 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 155.0 (C), 136.8 (C), 136.7 (CH), 133.4 (CH), 122.3 (CH), 122.0 (CH), 114.5 (C), 92.8 (C), 25.8 (CH_3), 18.3 (C), -4.3 (CH_3).

[178] S. Laue, L. Greiner, J. Wöltinger, A.Liese, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 711

(*Z*)-(4-bromo-3-(2-bromo-2-phenylvinyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane 54



To a solution of **53** (1.0 equiv.) in 1,4-dioxane was added phenylboronic acid (1.05 equiv.), Cs_2CO_3 (2.0 ml, 1 M aqueous solution, 2.0 equiv.), Pd_2dba_3 (2.5 mol%) and tris(2-furyl)phosphine (15 mol%). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 2h. After cooling to r.t., the mixture was diluted with water, the organic layer extracted twice with ethyl acetate, washed with brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel with heptane afforded **54** as a colorless oil (60%).

R*f* = 0.50 (petroleum ether).

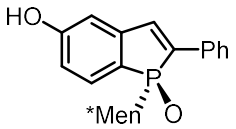
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75-7.68 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.23 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154.8 (C), 140.2 (C), 137.8 (C), 133.2 (CH), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 128.6 (CH x 2), 128.1 (CH x 2), 126.9 (C), 122.6 (CH), 121.8 (CH), 115.6 (C), 25.8 (CH_3), 18.4 (C), -4.2 (CH_3).

5-hydroxy-2-phenyl-1-menthyl-1*H*-phosphindole 1-oxide (*Sp*)-55a and (*Rp*)-55b

To a solution of *tert*-butyllithium 1.7 M in pentane (17.9 mmol, 10.5 mL) was added (*Z*)-(4-bromo-3-(2-bromo-2-phenylvinyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane **54** (4.27 mmol, 2.0 g) in anhydrous diethyl ether (45 mL) at -78°C. The reaction mixture was then stirred for 20 min before adding dichloro((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)phosphine[90] (8.54 mmol, 2.07 g). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. A saturated solution of $NaHCO_3$ was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was then dissolved in 50 mL of CH_2Cl_2, then H_2O_2 (33% solution, 4 equiv.) was added. After 10 min a tetrabutylammonium fluoride solution (1.0 M in THF, 12.8 mmol) was added. After 30 min stirring, the mixture was hydrolyzed with 50 mL of a saturated NH_4Cl solution. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with a CH_2Cl_2-MeOH gradient (0% to 3% MeOH) to afford the desired compounds (1.4 g, 86%). The epimers were then separated on preparative HPLC with an AcOEt/heptanes gradient (90 to 100% AcOEt), retention times: 9 min (S_P)-**55a** and 12 min (R_P)-**55b**.

(*Sp*)-55a



R*f* = 0.70 (pure EtOAc).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J_{H-P} = 34.0 Hz, 1H), 6.71 (dt, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.61 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.77-1.41 (m, 4H), 1.22-1.08 (m, 2H), 1.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.69-0.61 (m, 1H), 0.62 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.33-0.24 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.8 (C), 144.7 (d, J_{C-P} = 27.2 Hz, C), 137.4 (d, J_{C-P} = 89.4 Hz, C), 136.4 (d, J_{C-P} = 17.0 Hz, CH), 133.4 (d, J_{C-P} = 10.4 Hz, C), 130.9 (d, J_{C-P} = 11.0 Hz, CH), 129.2 (CH x 2), 128.8 (CH), 126.3 (d, J_{C-P} = 6.0 Hz, CH x 2), 117.1 (d, J_{C-P} = 104.2 Hz, C), 115.7 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz, CH), 113.6 (d, J_{C-P} = 9.8 Hz, CH), 44.6 (CH), 40.6 (d, J_{C-P} = 64.9 Hz, CH), 34.2 (CH_2), 34.1 (CH_2), 32.7 (d, J_{C-P} = 14.7 Hz, CH), 30.0 (CH), 24.9 (d, J_{C-P} = 13.1 Hz, CH_2), 22.4 (CH_3), 21.6 (CH_3), 16.1 (CH_3).

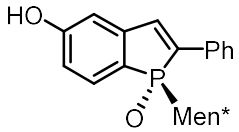
^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 60.6.

IR: ν_{max} = 3041, 2953, 2926, 2869, 1604, 1586, 1558, 1454, 1370, 1268, 1248, 1200, 1148, 1130, 1117, 1061, 897, 857, 793, 759, 691 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{24}H_{30}O_2P$ $[M+H]^+$: 381.1983, found: 381.1990.

$[\alpha]_D^{25}$= +33 (c = 1, $CHCl_3$).

(*Rp*)-55b



R*f* = 0.68 (pure EtOAc).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.40-7.29 (m, 4H), 6.92 (d, J_{H-P} = 34.0 Hz, 1H), 6.70-6.64 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.59-

1.52 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 1H), 1.20-1.14 (m, 1H), 0.98-0.82 (m, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.73-0.65 (m, 1H), 0.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.56 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.6 (C), 144.0 (d, J_{C-P} = 26.2 Hz, C), 138.8 (d, J_{C-P} = 87.2 Hz, C), 138.3 (d, J_{C-P} = 17.5 Hz, CH), 134.6 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz, C), 129.9 (d, J_{C-P} = 11.0 Hz, CH), 129.0 (CH x 2), 128.8 (CH), 126.6 (d, J_{C-P} = 5.4 Hz, CH x 2), 118.9 (d, J_{C-P} = 106.9 Hz, C), 116.0 (d, J_{C-P} = 11.0 Hz, CH), 113.8 (d, J_{C-P} = 9.8 Hz, CH), 43.8 (CH), 40.1 (d, J_{C-P} = 63.2 Hz, CH), 34.9 (CH_2), 34.5 (CH_2), 33.2 (d, J_{C-P} = 13.1 Hz, CH), 28.3 (CH), 25.0 (d, J_{C-P} = 13.1 Hz, CH_2), 22.6 (CH_3), 21.3 (CH_3), 15.9 (CH_3).

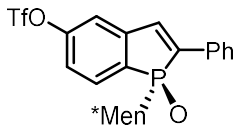
^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 58.2.

IR: ν_{max} = 3056, 2954, 2926, 2869, 1604, 1588, 1559, 1455, 1370, 1301, 1269, 1248, 1199, 1146, 1130, 1116, 1063, 899, 790, 761, 696 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{24}H_{30}O_2P$ $[M+H]^+$: 381.1983, found: 381.1986.

$[\alpha]_D^{25}$= -194 (c = 1, $CHCl_3$).

(*Sp*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)-1-oxo-2-phenyl-1*H*-phosphindol-5-yl trifluoromethanesulfonate 56a



To a solution of (*Sp*)-**55a** (0.66 mmol, 0.25 g) in 5 mL of DMF were added K_2CO_3 (0.92 mmol, 0.13 g) and $PhNTf_2$ (0.79 mmol, 0.28 g). The solution was stirred overnight and then quenched with a saturated NH_4Cl solution. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with a heptane-EtOAc gradient (20% to 100% EtOAc) to afford the desired compounds **56a** (91%).

R*f* = 0.70 (30% EtOAc/ petroleum ether).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50-7.25 (m, 6H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.70-1.48 (m, 2H), 1.21-1.10 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.75-0.65 (m, 1H), 0.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.33-0.22 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152.8 (d, J_{C-P} = 2.3 Hz, C), 145.8 (d, J_{C-P} = 26.8 Hz, C), 141.3 (d, J_{C-P} = 86.9 Hz, C), 133.5 (d, J_{C-P} = 15.4 Hz, CH), 133.0 (d, J_{C-P} = 10.1 Hz, C), 131.3 (d, J_{C-P} = 10.7 Hz, CH), 130.5 (d, J_{C-P} =

93.8, C), 129.8 (CH), 129.4 (CH x 2), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 120.7 (d, J_{C-P} = 10.1 Hz, CH), 118.8 (q, J_{C-F} = 318.9 Hz, CF_3), 117.7 (d, J_{C-P} = 9.21 Hz, CH), 45.1 (d, J_{C-P} = 3.0 Hz, CH), 40.6 (d, J_{C-P} = 63.4 Hz, CH), 34.3 (CH_2), 34.2 (d, J_{C-P} = 1.3 Hz, CH_2), 32.8 (d, J_{C-P} = 15.0 Hz, CH), 30.0 (d, J_{C-P} = 2.3 Hz, CH), 25.1 (d, J_{C-P} = 13.1 Hz, CH_2), 22.4 (CH_3), 21.6 (CH_3), 16.1 (CH_3).

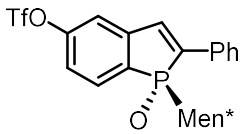
^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 57.1.

IR: ν_{max} = 2958, 1595, 1427, 1210, 1142, 1123, 940, 853, 762 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{25}H_{29}F_3O_4PS$ $[M+H]^+$: 513.1476, found: 513.1478.

$[\alpha]_D^{25}$= +42 (c = 1.0, $CHCl_3$).

(*Rp*)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)-1-oxo-2-phenyl-1*H*-phosphindol-5-yl trifluoromethanesulfonate 56b



Following the same procedure as for the synthesis of (*Sp*)-**56a**, (*Rp*)-**56b** was obtained as a colorless oil in 95% yield.

R*f* = 0.70 (30% EtOAc/ petroleum ether).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84-7.75 (m, 3H), 7.48-7.37 (m, 3H), 7.35-7.20 (m, 3H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 1H), 1.70-1.53 (m, 3H), 1.30-1.13 (m, 2H), 1.08-0.75 (m, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152.7 (d, J_{C-P} = 2.3 Hz, C), 144.9 (d, J_{C-P} = 26.4 Hz, C), 142.4 (d, J_{C-P} = 82.6 Hz, C), 135.4 (d, J_{C-P} = 16.4 Hz, CH), 134.3 (d, J_{C-P} = 10.0 Hz, C), 132.2 (d, J_{C-P} = 97.1 Hz, C), 130.3 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz, CH), 129.6 (CH), 129.2 (CH x 2), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 121.0 (d, J_{C-P} = 10.3 Hz, CH), 118.8 (q, J_{C-F} = 318.7 Hz, CF_3), 117.5 (d, J_{C-P} = 9.3 Hz, CH), 43.8 (d, J_{C-P} = 2.6 Hz, CH), 40.4 (d, J_{C-P} = 62.7 Hz, CH), 35.1 (CH_2), 34.4 (d, J_{C-P} = 1.4 Hz, CH_2), 33.1 (d, J_{C-P} = 14.0 Hz, CH), 28.5 (d, J_{C-P} = 2.1 Hz, CH), 25.1 (d, J_{C-P} = 13.4 Hz, CH_2), 22.5 (CH_3), 21.2 (CH_3), 15.9 (CH_3).

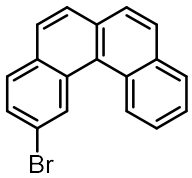
^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 54.5.

IR: ν_{max} = 2957, 2930, 1595, 1426, 1207, 1139, 1112, 936, 846, 762, 694 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{25}H_{29}F_3O_4PS$ $[M+H]^+$: 513.1476, found: 513.1453.

$[\alpha]_D^{25}$= -150 (c = 0.2, $CHCl_3$).

2-Bromobenzo[*c*]phenanthrene[179] 58



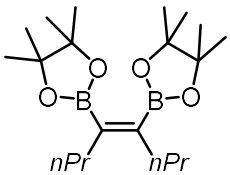
To (*Z*)-2-(4-bromostyryl)-naphthalene[180] **57** (2.0 mmol, 0.62 g) dissolved in 5 mL of THF was added iodine (4.0 mmol, 1.0 g), propylene oxide (100 mmol, 7.0 mL) and 340 mL of cyclohexane. The mixture was irradiated with a Mercury Heraeus UV lamp TQ 150 Watts for 6 hours. The mixture was then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (heptanes) to afford the desired compound **58** as a white powder (440 mg, 70%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.4Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 133.7, 132.1, 131.7, 131.6, 130.4, 130.3, 129.2, 128.9, 128.4, 127.57, 127.55, 127.2, 126.91, 126.86, 126.5, 126.4, 120.8.

HRMS, calcd for $C_{18}H_{11}Br$ $[M+H]^+$: 306.0044, found : 306.0044.

(*Z*)-4,5-Bis[(4',4',5',5'-tetramethyl-[1',3',2']-dioxaborolan-2'-yl)]oct-4-ene 59



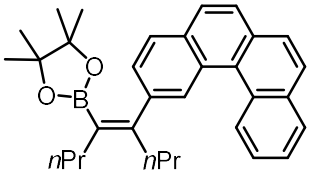
To a solution of *bis*(pinacolato)diboron (20.0 mmol, 5.09 g) in 100 mL of DMF was added 4-octyne (22.0 mmol, 2.42 g,) and *tetrakis*(triphenylphosphine)platinum (0.6 mmol, 746 mg). The mixture was stirred for 12 hours at 80°C. The reaction mixture was then extracted with AcOEt, washed with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with an heptane-ethyl acetate gradient (0% to 8% EtOAc) to afford compound **59** as a colorless solid (7.10 g, 98%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.17 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 1.3-1.4 (m, 4 H), 1.28 (s, 24 H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H).

[179] a) R. H. Martin, J. Moriau, N. Defay, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 179-185; b) M. A. Brooks, L. T. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5444.
[180] Brooks, M.A.; Scott, L.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5444.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 83.3, 33.1, 25.0, 23.0, 14.6.

(E)-2-(5-(benzo[*c*]phenanthren-2-yl)oct-4-en-4-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 31



To a solution of (*Z*)-4,5-bis[(4',4',5',5'-tetramethyl-[1',3',2']-dioxaborolan-2'-yl)]oct-4-ene **59** (6.60 mmol, 2.4 g) in 60 mL of toluene were added 2-bromobenzo[c]phenanthrene **58** (6.78 mmol, 2.0 g), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.33 mmol, 382 mg), 53 mL of a solution of Na_2CO_3 2M in water and 30 mL of EtOH. The reaction mixture was stirred for 1.5h at 85°C. The crude mixture was extracted with EtOAc, washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with an heptane/ethyl acetate gradient (0% to 10% EtOAc) to afford the desired compound **31** as a colorless solid (1.76 g, 57%).

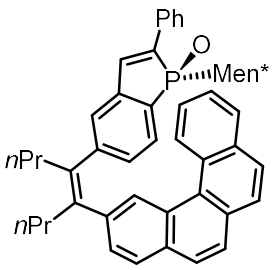
R_f = 0.7 (10% EtOAc/heptane).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$**)** δ 9.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.92-7.86 (m, 3H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.77 (s, 12H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 151.1 (C), 143.5 (C), 133.5 (C), 132.4 (C), 131.2 (C), 130.6 (C), 130.1 (C), 128.7 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.85 (CH), 127.82 (CH), 127.6 (C), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 82.9 (C x 2), 35.6 (CH_2), 33.7 (CH_2), 24.4 (CH_3 x 4), 23.5 (CH_2), 21.5 (CH_2), 14.6 (CH_3), 14.2 (CH_3)

HRMS (ESI) calcd. for $C_{32}H_{41}NO_2B$ $[M+NH_4]^+$: 482.3230, found: 482.3219.

(*Sp*)-60a



To a solution of (*E*)-2-(5-(benzo[c]phenanthren-2-yl)oct-4-en-4-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane **31** (1.5 equiv.) in a THF (12 mL/mmol) - water (1.5 mL/mmol) mixture, was added the phosphindole triflate **56a** (1 equiv.), Cs_2CO_3 (3 equiv.) and $Pd(SPhos)_2Cl_2$ (0.1 equiv.). The mixture was stirred at 80°C overnight. The reaction mixture was then extracted with EtOAc, dried on $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with Heptane/EtOAc mixtures (from 10% to 40% EtOAc) to obtain the olefin **60a** as a white powder (90%).

R*f* = 0.33 (30% EtOAc/heptane).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (bs, 1H), 8.10 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 4H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.06 (d, *J* = 33.0 Hz, 1H), 6.98 (bs, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 6H), 1.02-0.82 (m, 12H), 0.78-0.60 (m, 2H), -0.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), (-)0.50-(-)0.60 (m, 1H), (-)0.95-(-)1.05 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.2 (C), 142.5 (d, J_{C-P} = 15.2 Hz, C), 141.3 (C), 141.0 (C), 139.0 (C), 138.0 (d, J_{C-P} = 53.0 Hz, C), 135.6 (d, J_{C-P} = 10.0 Hz, CH), 133.7 (d, J_{C-P} = 6.2 Hz, C), 133.5 (C), 131.8 (C), 131.3 (C), 130.3 (C), 129.9 (C), 129.5 (CH), 129.1 (d, J_{C-P} = 5.9 Hz, CH x 2), 129.0 (CH x 2), 128.72 (CH), 128.68 (CH), 128.19 (CH), 128.17 (CH), 127.8 (d, J_{C-P} = 5.1 Hz, CH), 127.4 (CH), 127.28 (d, J_{C-P} = 58.0 Hz, C), 127.26 (CH), 127.2 (C), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 126.35 (CH), 126.27 (CH), 125.7 (CH), 43.9 (d, J_{C-P} = 1.4 Hz, CH), 40.4 (d, J_{C-P} = 38.0 Hz, CH), 36.7 (CH_2), 36.1 (CH_2), 33.6 (CH_2), 32.8 (CH_2), 31.9 (d, J_{C-P} = 8.9 Hz, CH), 29.6 (CH), 24.6 (d, J_{C-P} = 7.8 Hz, CH_2), 21.8 (CH_2), 21.6 (CH_2), 21.4 (CH_3), 21.2 (CH_3), 16.0 (CH_3), 14.2 (CH_3), 14.1 (CH_3).

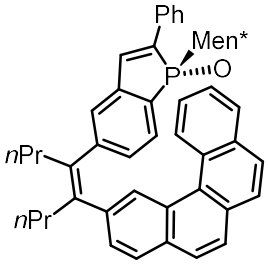
^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 58.9.

IR: ν_{max} = 3053, 2956, 2929, 2869, 1601, 1455, 1206, 1179, 1168, 845, 764, 752 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{50}H_{54}OP$ $[M+H]^+$: 701.3912, found: 701.3920.

$[\alpha]_D^{25}$= +434 (c = 0.14, $CHCl_3$).

(*Rp*)-60b



Following the same procedure as for the synthesis of (*Sp*)-**60a**, (*Rp*)-**60b** was obtained as a white powder in 92% yield.

R*f* = 0.33 (30% EtOAc/heptane).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (bs, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78-7.69 (m, 3H), 7.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 4H), 7.10 (d, J_{H-P} = 33.5 Hz, 1H), 7.08 (bs, 1H), 2.73-2.60 (m, 4H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.45-1.15 (m, 6H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.90-0.80 (m, 5H), 0.70-0.58 (m, 2H), 0.57-0.45 (m, 1H), 0.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.32-0.22 (m, 1H), 0.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.1 (C), 141.9 (d, J_{C-P} = 25.1 Hz, C), 141.2 (C), 140.5 (C), 139.4 (d, J_{C-P} = 84.0 Hz, C), 138.7 (C), 137.6 (d, J_{C-P} = 17.9 Hz, CH), 135.0 (d, J_{C-P} = 10.4 Hz, C), 133.5 (C), 131.9 (C), 131.2 (C), 130.3 (d, J_{C-P} = 9.9 Hz, CH), 129.98 (C), 129.96 (d, J_{C-P} = 58.3 Hz, C), 129.2 (CH), 128.9 (CH x 2), 128.64 (CH), 128.59 (CH), 128.3 (d, J_{C-P} = 10.0 Hz, CH), 128.24 (C), 128.16 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127.40 (CH), 127.37 (C), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (d, J_{C-P} = 8.8 Hz, CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 126.0 (CH), 125.8 (CH), 43.3 (CH), 40.2 (d, J_{C-P} = 62.5 Hz, CH), 36.9 (CH_2), 36.4 (CH_2), 34.9 (CH_2), 34.1 (CH_2), 32.7 (d, J_{C-P} = 13.8 Hz, CH), 28.1 (CH), 24.8 (d, J_{C-P} = 13.1 Hz, CH_2), 21.76 (CH_2), 21.69 (CH_3 + CH_2), 20.9 (CH_3), 15.7 (CH_3), 14.2 (CH_3), 14.1 (CH_3).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 56.3.

IR: ν_{max} = 2957, 2869, 1601, 1456, 1202, 1167, 908, 845, 763, 731 cm^{-1}.

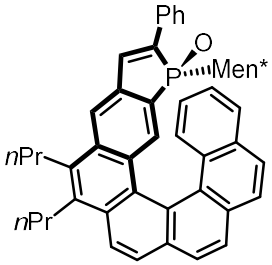
HRMS (ESI) calcd. for $C_{50}H_{54}OP$ $[M+H]^+$: 701.3912, found: 701.3936.

$[\alpha]_D^{25}$= +266 (c = 1.0, $CHCl_3$).

Photochemical cyclization-dehydrogenation

To the olefinic substrate (0.1 mmol) dissolved in 25 mL of THF was added iodine (0.2 mmol, 54 mg), propylene oxide (10 mmol, 0.7 mL) and cyclohexane (350 mL).). The mixture was irradiated for 2h00 (Heraeus TQ, 150 Watt). After removal of the solvent, the crude mixture was purified by column chromatography on silica gel with an heptane-EtOAc (10% to 40%) gradient.

(*Sp,M*)-62



Yield: 32%

R*f* = 0.30 (30% EtOAc/heptane).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02-7.88 (m, 6H), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.40-7.27 (m, 3H), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.35-3.25 (m, 4H), 2.70-2.52 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 5H), 1.78-1.58 (m, 4H), 1.30-0.85 (m, 9H), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.75-0.63 (m, 6H), (-)0.12-(-)0.26 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 139.7 (d, J_{C-P} = 13.1 Hz, C), 139.0 (d, J_{C-P} = 52.0 Hz, C), 137.1 (d, J_{C-P} = 15.5 Hz, CH), 136.1 (C), 134.9 (C), 134.1 (d, J_{C-P} = 11.6 Hz, C), 133.2 (C), 132.6 (C), 132.4 (C), 131.6 (C), 131.4 (d, J_{C-P} = 10.8 Hz, C), 130.9 (d, J_{C-P} = 11.0 Hz, CH), 130.7 (C), 129.3 (C), 129.1 (CH x 3), 129.0 (C), 128.6 (CH), 128.5 (C), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (CH x 2), 127.0 (d, J_{C-P} = 97.5 Hz, C), 126.4 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 125.6 (CH), 124.9 (CH), 123.9 (C), 123.1 (CH), 120.3 (d, J_{C-P} = 8.0 Hz, CH), 42.8 (d, J_{C-P} = 3.1 Hz, CH), 39.4 (d, J_{C-P} = 64.5 Hz, CH), 33.6 (CH_2), 33.2 (CH_2), 32.8 (d, J_{C-P} = 15.5 Hz, CH), 31.8 (CH_2), 31.3 (CH_2), 28.9 (CH), 25.3 (d, J_{C-P} = 13.2 Hz, CH_2), 24.9 (CH_2), 24.5 (CH_2), 22.4 (CH_3), 21.3 (CH_3), 16.3 (CH_3), 14.9 (CH_3), 14.7 (CH_3).

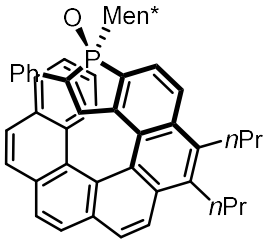
^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 58.6.

IR: ν_{max} = 3049, 2956, 2927, 2869, 1607, 1455, 1207, 1166, 903, 838, 763, 746, 696 cm^{-1}

HRMS (ESI) calcd. for $C_{50}H_{52}OP$ $[M+H]^+$: 699.3756, found: 699.3784.

$[\alpha]_D^{25}$= -2486 (c = 9.3 10^{-5} M, CH_2Cl_2).

(*Sp,P*)-63



Yield: 28%

R*f* = 0.20 (30% EtOAc/heptane).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.08-8.00 (m, 4H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 6H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.76 (d, J_{H-P} = 35.0 Hz, 1H), 3.35-3.25 (m, 4H), 1.98-1.80 (m, 6H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.38-0.98 (m, 9H), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.93-0.83 (m, 2H), 0.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 140.6 (d, J_{C-P} = 19.3 Hz, CH), 139.5 (d, J_{C-P} = 82.1 Hz, C), 138.4 (d, J_{C-P} = 26.1 Hz, C), 136.0 (d, J_{C-P} = 10.4 Hz, C), 135.7 (C), 135.3 (C), 133.9 (C), 132.2 (C), 131.8 (C), 131.6 (C), 131.5 (C), 130.6 (d, J_{C-P} = 97.7 Hz, C), 128.5 (CH + C), 128.2 (C), 127.9 (CH x 2), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 127.01 (d, J_{C-P} = 10.5 Hz, CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 125.7 (C), 125.4 (CH), 125.0 (C), 124.4 (CH), 123.1 (CH), 123.0 (d, J_{C-P} = 9.6 Hz, CH), 42.05 (d, J_{C-P} = 3.1 Hz, CH), 41.99 (d, J_{C-P} = 64.7 Hz, CH), 36.9 (CH_2), 33.9 (CH_2), 33.1 (d, J_{C-P} = 13.9 Hz, CH), 31.8 (CH_2), 31.7 (CH_2), 29.5 (CH), 24.8 (CH_2), 24.6 (d, J_{C-P} = 12.7 Hz, CH_2), 24.4 (CH_2), 22.5 (CH_3), 21.1 (CH_3), 15.6 (CH_3), 14.9 (CH_3), 14.8 (CH_3).

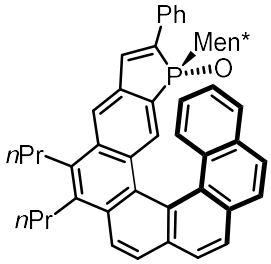
^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 57.1.

IR: ν_{max} = 3051, 2955, 2869, 1455, 1161, 839, 763, 698 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{50}H_{52}OP$ $[M+H]^+$: 699.3756, found: 699.3788.

$[\alpha]_D^{25}$= +2145 (c = 7.9 10^{-5} M, CH_2Cl_2).

(*Rp,P*)-64



Yield: 38%

R*f* = 0.40 (30% EtOAc/heptane).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.07-7.93 (m, 5H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.0, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.5, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.40-7.26 (m, 4H), 7.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.35-3.20 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.70-1.45 (m, 3H), 1.40-1.10 (m, 9H), 1.00-0.35 (m, 13H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138.5 (d, J_{C-P} = 25.1 Hz, C), 137.6 (CH), 136.1 (C), 135.1 (C), 133.3 (C), 132.6 (C), 132.1 (C), 131.6 (C), 130.9 (C), 130.1 (CH + C), 129.6 (C), 128.8 (CH x 2), 128.6 (CH), 128.5 (C), 128.0 (CH), 127.9 (CH x 2), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 126.6 (CH x 2), 126.5 (CH), 126.0 (CH), 124.9 (CH), 123.9 (C), 123.2 (CH), 120.2 (CH), 42.7 (CH), 39.3 (d, J_{C-P} = 62.5 Hz, CH), 34.1 (CH_2), 33.8 (CH_2), 32.4 (CH), 32.0 (CH_2), 31.6 (CH_2), 27.6 (CH), 25.1 (d, J_{C-P} = 13.5 Hz, CH_2), 24.9 (CH_2), 24.4 (CH_2), 22.6 (CH_3), 21.5 (CH_3), 16.0 (CH_3), 14.9 (CH_3), 14.7 (CH_3).

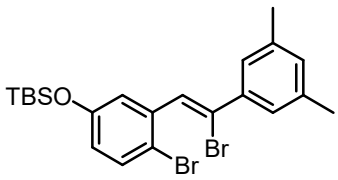
^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 56.9 (bs).

IR: ν_{max} = 3048, 2954, 2923, 2869, 1609, 1454, 1202, 1167, 902, 837, 761, 744, 734, 696 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{50}H_{52}OP$ $[M+H]^+$: 699.3756, found: 699.3756.

$[\alpha]_D^{23}$= +2340 (c = 9.3 10^{-5} M, CH_2Cl_2).

(*Z*)-(4-bromo-3-(2-bromo-2-(3,5-dimethyl)phenylvinyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane 65



Following the same procedure as for the synthesis of **54** with the use of 3,5-dimethylphenylboronic acid, **65** was obtained as a colorless oil in 55% yield.

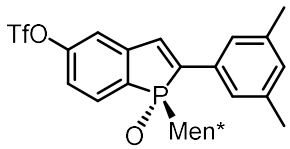
R*f* = 0.35 (heptane).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.31 (bs, 2H), 7.25 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (bs, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 6H), 1.01 (s, 9H), 0.24 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154.8 (C), 140.3 (C), 138.1 (C x 2), 138.0 (C), 133.2 (CH), 131.0 (CH), 129.2 (CH), 127.2 (C), 126.0 (CH x 2), 122.6 (CH), 121.7 (CH), 115.6 (C), 25.8 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 21.5 (2 x CH_3), 18.4 ($\underline{C}(CH_3)_3$), -4.2 ($Si(\underline{C}H_3)_2$).

IR: ν_{max} = 2957, 2929, 2859, 1588, 1463, 1288, 1255, 989, 905, 840, 729 cm^{-1}.

(*Rp*)-67b



(R_P)-67b have been synthesized from **65** by following the same procedure as for **(R_P)-56b** (71% yield).

R*f* = 0.47 (20% EtOAc/heptane).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (bs, 2H), 7.31-7.18 (m, 3H), 7.03 (bs, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.38-2.20 (m, 1H), 1.66-1.41 (m, 3H), 1.28-1.16 (m, 2H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.72-0.66 (m, 1H), 0.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

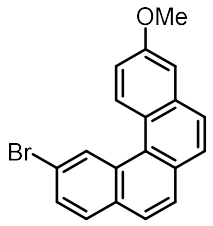
^{13}C NMR (75 Hz, $CDCl_3$) δ 152.6 (C), 145.0 (d, J_{C-P} = 26.3 Hz, C), 142.4 (d, J_{C-P} = 81.8 Hz, C), 138.7 (C x 2), 135.1 (d, J_{C-P} = 16.4 Hz, CH), 134.2 (d, J_{C-P} = 9.8 Hz, C), 132.3 (d, J_{C-P} = 98.2 Hz, C), 131.4 (CH), 130.1 (d, J_{C-P} = 11.0 Hz, CH), 124.5 (d, J_{C-P} = 5.5 Hz, CH x 2), 120.9 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz, CH), 117.3 (d, J_{C-P} = 9.8 Hz, CH), 118.4 (q, J_{C-F} = 290.2 Hz, CF_3), 43.7 (CH), 40.3 (d, J_{C-P} = 62.2 Hz, CH), 34.9 (CH_2), 34.4 (CH_2), 33.0 (d, J_{C-P} = 14.2 Hz, CH), 28.5 (CH), 25.1 (d, J_{C-P} = 14.2 Hz, CH_2), 22.5 (CH_3), 21.5 (CH_3 x 2), 21.2 (CH_3), 15.9 (CH_3).

^{31}P NMR (121 Hz, $CDCl_3$) δ 54.9; IR: ν_{max} = 2955, 2927, 2870, 1597, 1426, 1213, 1143, 944, 850 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{27}H_{33}F_3O_4PS$ $[M+H]^+$: 541.1789, found: 541.1806.

$[\alpha]_D^{25}$= -135 (c = 1.0, $CHCl_3$).

2-bromo-10-methoxybenzo[c]phenanthrene 69



To a solution of 6-methoxy-2-naphthaldehyde (1.0 equiv.) in ethanol (2.5 mL/mmol) was added (4-bromobenzyl)triphenylphosphonium bromide (1.1 equiv.), followed by NaOEt (1.2 equiv., 1[M] in ethanol) which was added portionwise. After 5h at r.t., the reaction mixture was quenched with a saturated solution of $NaHCO_3$, extracted with EtOAc, washed with water and dried on $MgSO_4$ before being concentrated *in vacuo*, to obtain the 6-(4-bromostyryl)-1-methoxynaphthalene **68** as a light yellow solid (*Z*/*E* mixture, 77%). To this crude compound (1.0 mmol, 310 mg) dissolved in 80 mL of THF was added iodine (2.0 mmol, 0.51 g), propylene oxide (100 mmol, 7.0 mL) and 280 mL of toluene. The mixture was irradiated with a Mercury Heraeus UV lamp TQ 150 Watts for 5 hours. The mixture was then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc) to afford compound **69** as a pale yellow powder (225 mg, 73%).

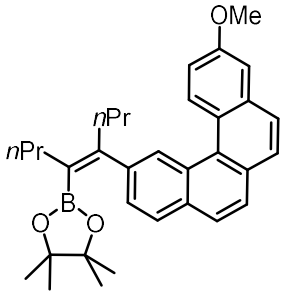
R*f* = 0.12 (petroleum ether).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.86-7.72 (m, 5H), 7.68 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 4.00 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.8 (C), 135.2 (C), 132.1 (C), 131.4 (C), 130.3 (C + CH), 130.1 (CH), 129.04 (CH), 128.96 (CH), 127.55 (CH), 127.46 (CH), 127.3 (CH), 126.7 (C), 126.1 (CH), 124.8 (C), 120.4 (C), 117.6 (CH), 108.3 (CH), 55.5 (CH_3).

IR: ν_{max} = 2960, 1612, 1461, 1356, 1263, 1234, 1195, 1031, 853, 813, 669 cm^{-1}.

(*E*)-2-(5-(10-methoxybenzo[c]phenanthren-2-yl)oct-4-en-4-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 70



To a solution of (*Z*)-4,5-bis[(4',4',5',5'-tetramethyl-[1',3',2']- dioxaborolan-2'-yl)]oct-4-ene **59** (1.0 equiv.) in toluene (0.11 M) were added the aryl bromide **69** (1.05 eq.), *tetrakis*(triphenylphosphine)palladium (5%), 16 equivalents of Na_2CO_3 2M and EtOH (0.05 M). The reaction mixture was stirred for 2.5h at 85°C. The crude mixture was extracted with EtOAc, washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with a heptane/ethyl acetate gradient (0% to 40% EtOAc) to afford the desired compound **70** as a colorless oil (53%).

R*f* = 0.45 (10% EtOAc/ petroleum ether).

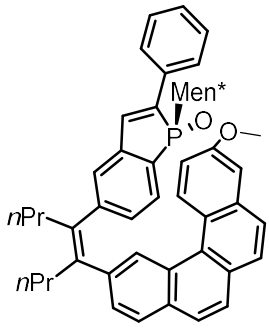
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.84 (bs, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.84-7.70 (m, 4H), 7.49 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.58-2.48 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.78 (s, 12H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.5 (C), 151.1 (C), 143.2 (C), 135.1 (C), 132.5 (C), 130.0 (CH), 129.9 (C), 129.8 (C), 127.83 (CH), 127.77 (CH), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH x 2), 125.3 (C), 117.2 (CH), 108.0 (CH), 82.9 (C x 2), 55.5 (CH_3), 35.6 (CH_2), 33.6 (CH_2), 24.4 (CH_3), 23.5 (CH_2), 21.4 (CH_2), 14.6 (CH_3), 14.2 (CH_3).

IR: ν_{max} = 2956, 2930, 2870, 1611, 1432, 1356, 1294, 1268, 1234, 1129, 1038, 854 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{33}H_{40}BO_3$ $[M+H]^+$: 495.3071, found: 495.3114.

(*Rp*)-71a



Following the same procedure as for the synthesis of (*Rp*)-**60b**, (*Rp*)-**71a** was obtained using (*Rp*)-**56b** and **70** in 78% yield.

R*f* = 0.27 (20% EtOAc/heptane).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (bs, 1H), 8.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.76-7.66 (m, 6H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 6H), 7.13 (d, J_{H-P} = 33.5 Hz, 1H), 7.11 (bs, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.70-2.65 (m, 4H), 2.36-2.31 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 2H),

1.34-1.16 (m, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.86-0.81 (m, 2H), 0.76-0.68 (m, 2H), 0.63-0.56 (m, 2H), 0.39 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.33-0.25 (m, 1H), 0.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 157.5 (C), 149.1 (C), 141.8 (d, J_{C-P} = 25.6 Hz, C), 140.9 (C), 140.5 (C), 139.5 (d, J_{C-P} = 83.9 Hz, C), 138.6 (C), 137.5 (d, J_{C-P} = 18.2 Hz, CH), 135.1 (C), 135.0 (d, J_{C-P} = 12.8 Hz, C), 131.9 (C), 130.3 (d, J_{C-P} = 10.1 Hz, CH), 129.9 (C), 129.7 (C), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH x 2), 128.5 (CH), 128.3 (d, J_{C-P} = 9.1 Hz, CH), 128.1 (CH), 127.6 (C), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 126.8 (d, J_{C-P} = 11.9 Hz, CH), 126.70 (CH), 126.64 (CH), 126.60 (CH), 126.56 (CH), 126.2 (CH), 125.1 (C), 117.1 (CH), 107.9 (CH), 55.5 (CH_3), 43.2 (CH), 40.3 (d, J_{C-P} = 62.9 Hz, CH), 36.8 (CH_2), 36.4 (CH_2), 35.0 (CH_2), 34.1 (CH_2), 32.7 (d, J_{C-P} = 13.6 Hz, CH), 28.1 (CH), 24.8 (d, J_{C-P} = 13.6 Hz, CH_2), 21.74 (CH_2), 21.71 (CH_3), 21.66 (CH_2), 20.9 (CH_3), 15.7 (CH_3), 14.14 (CH_3), 14.10 (CH_3).

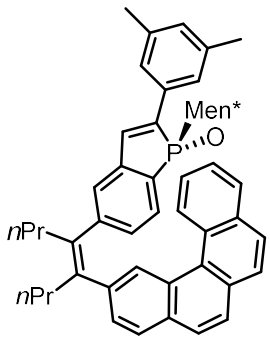
^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 56.2.

IR: ν_{max} = 2957, 2930, 2869, 1611, 1454, 1265, 1236, 1197, 1166, 1038, 855, 841, 753 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{51}H_{56}O_2P$ $[M+H]^+$: 731.4018, found: 731.4052.

$[\alpha]_D^{25}$= -211 (c = 1.0, $CHCl_3$).

(*Rp*)-71b



Following the same procedure as for the synthesis of (*Rp*)-**60b**, (*Rp*)-**71b** was obtained using (*Rp*)-**67b** and **31** in 76% yield.

R*f* = 0.40 (20% EtOAc/heptane).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (bs, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.78-7.67 (m, 3H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.07 (d, J_{H-P} = 33.0 Hz, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.72-2.61 (m, 4H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 2H), 1.30-1.19 (m, 4H), 0.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.92-0.84 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.5

Hz, 3H), 0.75-0.60 (m, 2H), 0.54 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.49-0.40 (m, 1H), 0.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.32-0.23 (m, 1H), 0.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148.9 (C), 141.9 (d, *J* = 25.1 Hz, C), 141.2 (C), 140.3 (C), 138.8 (C), 138.3 (C x 2), 137.2 (d, J_{C-P} = 18.0 Hz, CH), 134.9 (d, J_{C-P} = 9.8 Hz, C), 133.5 (C), 131.8 (C), 131.2 (C), 130.4 (CH), 130.3 (C), 130.0 (d, J_{C-P} = 10.4 Hz, CH), 129.9 (d, J_{C-P} = 17.5 Hz, C), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH x 2), 127.9 (d, J_{C-P} = 8.8 Hz, CH), 127.4 (CH + C), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (d, J_{C-P} = 8.7 Hz, CH), 126.4 (CH), 125.9 (CH), 125.6 (CH), 124.3 (CH), 124.2 (CH), 43.3 (CH), 40.1 (d, J_{C-P} = 62.7 Hz, CH), 36.9 (CH_2), 36.5 (CH_2), 34.7 (CH_2), 34.2 (CH_2), 32.6 (d, J_{C-P} = 14.2 Hz, CH), 28.1 (CH), 24.9 (d, J_{C-P} = 13.0 Hz, CH_2), 21.8 (CH_2), 21.7 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.4 (CH_3 x 2), 20.9 (CH_3), 15.8 (CH_3), 14.2 (CH_3), 14.1 (CH_3).

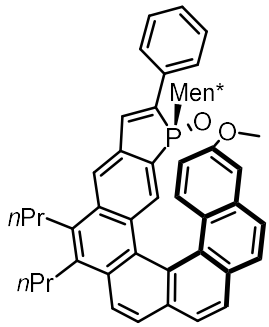
^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 56.2.

IR: ν_{max} = 2956, 2927, 2869, 1599, 1455, 1202, 1162, 906, 844, 728 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{52}H_{58}OP$ $[M+H]^+$: 729.4225, found: 729.4210.

$[\alpha]_D^{25}$= -249 (c = 1.0, $CHCl_3$).

(*Rp,P*)-72a



(*Rp,P*)-**72a** was synthesized in 57% yield following the same photochemical cyclisation-dehydrogenation procedure as for compound (*Rp,P*)-**64**, starting from olefin (*Rp*)-**71a**.

R*f* = 0.30 (30% EtOAc/heptane).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98-7.85 (m, 5H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.27 (m, 4H), 7.08 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.32-3.23 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 5H), 1.72-1.48 (m, 2H), 1.35-0.30 (m, 22H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.0 (C), 138.6 (d, J_{C-P} = 23.8 Hz, C), 137.3 (d, J_{C-P} = 16.1 Hz, CH), 136.1 (C), 134.9 (C), 133.7 (C), 133.3 (C), 132.7 (C), 130.8 (C), 130.5 (C), 130.2 (C), 129.5 (CH), 128.91 (C), 128.89

(CH x 3), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 126.48 (CH), 126.46 (CH), 125.5 (CH), 123.6 (C), 123.2 (CH), 120.4 (CH), 116.3 (CH), 107.3 (CH), 54.8 (CH_3), 43.1 (CH), 39.6 (d, *J* = 63.9 Hz, CH), 34.1 (CH_2 x 2), 33.0 (CH), 31.9 (CH_2), 31.6 (CH_2), 27.5 (CH), 25.2 (d, *J* = 13.8 Hz, CH_2), 24.9 (CH_2), 24.4 (CH_2), 22.5 (CH_3), 21.2 (CH_3), 16.1 (CH_3), 14.9 (CH_3), 14.7 (CH_3).

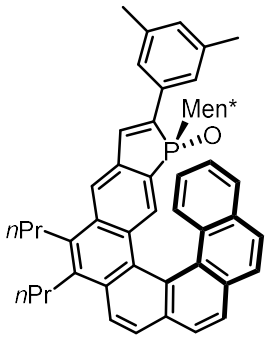
^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 55.7 (bs).

IR: ν_{max} = 2957, 2924, 2854, 1612, 1463, 1275, 1237, 1168, 1038, 852, 763, 750, 695 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{51}H_{54}O_2P$ $[M+H]^+$: 729.3861, found: 729.3867.

$[\alpha]_D^{25}$= +2450 (c = 0.3, $CHCl_3$).

(*Rp,P*)-72b



(*Rp,P*)-**72b** was synthesized in 30% yield following the same photochemical cyclisation-dehydrogenation procedure as for compound (*Rp,P*)-**64**, starting from olefin (*Rp*)-**71b**.

R*f* = 0.40 (30% EtOAc/heptane).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.04-7.92 (m, 5H), 7.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.77 (d , *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (d , *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J_{H-P} = 32.7 Hz, 1H), 7.32 (bs, 2H), 7.17 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.93 (bs, 1H), 6.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.40-3.20 (m, 4H), 2.30 (s, 6H), 1.94-1.84 (m, 4H), 1.64-1.52 (m, 4H), 1.32-1.16 (m, 9H), 0.90-0.35 (m, 12H);.

^{13}C NMR (75 Hz, $CDCl_3$) δ 138.2 (C x 2), 137.5 (d, J_{C-P} = 16.3 Hz, CH), 135.9 (C), 135.1 (C), 133.2 (C), 132.6 (C), 132.1 (C), 131.6 (C), 130.8 (C), 130.4 (CH), 130.0 (CH), 129.6 (C), 128.86 (C), 128.80 (d, J_{C-P} = 61.1 Hz, C), 128.5 (C), 127.9 (CH x 3), 127.8 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.6 (CH), 125.9 (CH), 124.8 (CH), 124.35 (CH), 124.30 (CH), 123.9 (C), 123.2 (CH), 119.8 (CH), 42.8 (CH), 39.3 (d, J_{C-P} = 64.3 Hz, CH), 34.1 (CH_2), 33.8 (CH_2), 32.0 (CH_2), 31.7 (CH_2), 29.9 (CH), 27.5 (CH), 25.2 (d, J_{C-P} = 13.1 Hz, CH_2), 24.9 (CH_2), 24.4 (CH_2), 22.6 (CH_3), 21.5 (CH_3 x 3), 15.9 (CH_3), 14.9 (CH_3), 14.8 (CH_3).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 58.4 (bs).

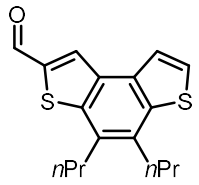
IR: ν_{max} = 2957, 2926, 2870, 1602, 1455, 1376, 1250, 1204, 1164, 898, 838, 753 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{52}H_{56}OP$ $[M+H]^+$:727.4069, found: 727.4092.

$[\alpha]_D^{25}$= +2117 (c = 1.0, CH_2Cl_2).

Synthesis of phosphathiahelicenes using photocyclization pathway

4,5-dipropylbenzo[1,2-b:4,3-b']dithiophene-2-carbaldehyde 76



A solution of *n*BuLi (1.55 M in hexane, 2.11 mL, 3.28 mmol) was added dropwise to a solution of 4,5-dipropylbenzo[1,2-b:4,3-b']dithiophene (900 mg, 3.28 mmol) in dry THF (30 mL) at –78 °C, under argon. The solution was stirred for 30 min at –78 °C and 30 min at room temperature. The resulting yellow suspension was treated with DMF (5 mL) at 0 °C and, after 10 minutes, the yellow solution was warmed to room temperature. The reaction was monitored by TLC (10% EtOAc/hexane). After 1 h the suspension was diluted with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (30 mL). THF was removed under reduced pressure, the crude material was taken up with CH_2Cl_2 (10 mL) and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). The organic phase was dried with Na_2SO_4, concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (10% EtOAc/hexane) to give **76** as an orange solid (731 mg, 74%).

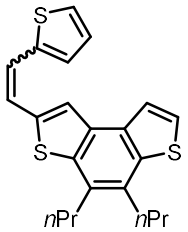
R_f = 0.3 (10% EtOAc/Petroleum Ether)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.06 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.02-2.91 (m, 4H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.15-1.04 (m, 6H, Me).

^{13}C NMR (75 Hz, $CDCl_3$) δ 184.3 (HCO), 143.1 (C), 141.6 (C), 139.6 (C), 135.0 (C), 134.2 (C), 132.4 (CH), 132.0 (C), 130.4 (C), 126.7 (CH), 122.2 (CH), 34.7 (CH_2), 34.1 (CH_2), 23.2 (CH_2), 23.0 (CH_2), 14.7 (CH_3), 14.6 (CH_3).

HRMS (EI) calcd. for $C_{17}H_{18}OS_2$: 302.0799, found: 302.0791.

(*E*)-4,5-dipropyl-2-(2-(thiophen-2-yl)vinyl)benzo[1,2-b:4,3-b']dithiophene 77



Compound **76** (2.35 mmol, 1.03 g) and triphenyl(thiophen-2-ylmethyl)phosphonium bromide (2.35 mmol, 714 mg) were added to a solution of NaOMe obtained from 54 mg Na (2.35 mmol) in 40 mL MeOH. The reaction mixture was then stirred for 18 h at room temperature. Then, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc. The extract was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified then by flash chromatography on silica gel with a heptane-EtOAc gradient (0% to 100% EtOAc) to afford the desired product **77** as a pale yellowish powder (800 mg, 88%).

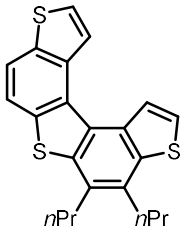
R*f* = 0.8 (10% CH_2Cl_2/Petroleum Ether).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.08-6.98 (m, 1H), 3.08-2.80 (m, 4H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.35-0.95 (m, 6H, Me).

^{13}C NMR (75 Hz, $CDCl_3$) δ 142.5 (C), 141.3 (C), 139.1 (C), 137.8 (C), 133.4 (C), 132.6 (C), 131.1 (C), 130.1 (C), 127.8 (CH), 126.5 (CH), 125.3 (CH), 124.8 (CH), 123.1 (CH), 122.5 (CH), 122.3 (CH), 122.0 (CH), 34.6 (CH_2), 34.4 (CH_2), 23.3 (CH_2), 23.2 (CH_2), 14.8 (CH_3).

HRMS (EI) calcd. for $C_{22}H_{22}S_3$: 382.0883, found: 382.0879.

4,5-dipropyl-trithia[5]hélicène 78



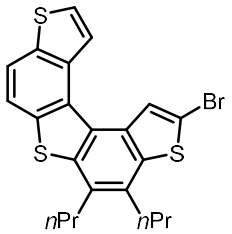
To a solution of **77** (770 mg, 2.01 mmol) in 3,2 L of toluene was added iodine (40 mg, 0.1 mmol). The mixture was irradiated in presence of air and monitored by ^{1}H NMR. After 9h the solvent was removed and the crude mixture was purified by column chromatography on silica gel with heptane as the eluent to afford the desired product **78** as white powder (570 mg, 74 %).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.11-3.03 (m, 4H), 1.90-1.78 (m, 4H), 1.20-1.10 (m, 6H, Me).

^{13}C NMR (75 Hz, $CDCl_3$) δ 140.4 (C), 139.2 (C), 138.1 (C), 136.2 (C), 134.5 (C), 132.8 (C), 131.2 (C), 130.3 (C), 128.7 (C), 125.9 (CH), 125.2 (CH), 124.8 (CH), 124.7 (CH), 120.6 (CH), 119.0 (CH), 34.67 (CH_2), 34.62 (CH_2), 23.3 (CH_2), 14.8 (CH_3).

HRMS (EI) calcd. for $C_{22}H_{20}S_3$: 380.0727, found: 380.0724.

2-bromo-4,5-dipropyl-trithia[5]hélicène 79



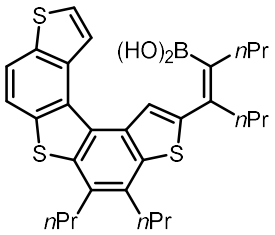
To a solution of **78** (450 mg, 1.18 mmol) in 20 mL of DMF was added NBS (231 mg, 1.1 mmol). The reaction mixture was stirred then for 1.5 h at 60 °C before cooling to room temperature. The reaction mixture was extracted with EtOAc, the extract washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with heptanes to afford the desired product **79** as a pale yellowish powder (387 mg, 71%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.02-2.94 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.18-1.08 (m, 6H, Me).

^{13}C NMR (75 Hz, $CDCl_3$) δ 141.3 (C), 139.4 (C), 138.1 (C), 136.1 (C), 134.2 (C), 132.6 (C), 131.7 (C), 130.6 (C), 127.9 (CH), 126.2 (CH), 124.2 (CH), 120.7 (CH), 118.8 (CH), 113.5 (C), 34.5 (CH_2), 23.2 (CH_2), 14.8 (CH_3).

HRMS (ESI) calcd. for $C_{22}H_{19}S_3Br$ $[M+H]^+$: 457.9832, found: 457.9827.

Boronic acid trithiahelicene 75



To a solution of (*Z*)-4,5-bis[(4',4',5',5'-tetramethyl-[1',3',2']-dioxaborolan-2'-yl)]oct-4-ene **59** (1.3 mmol, 574 mg) in 6 mL of toluene were added **79** (0.65 mmol, 300 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.03 mmol, 38 mg), 5.3 mL of a solution of Na_2CO_3 (2M in water) and 3 mL of EtOH. The reaction mixture was stirred for 1.5h at 85°C. The crude mixture was extracted with EtOAc, washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with a heptane/ethyl acetate gradient (0% to 10% EtOAc) to afford the desired compound **75** as a pale yellow solid (210 mg, 55%).

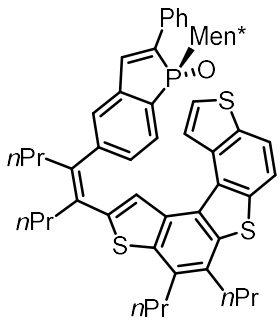
R*f* = 0.2 (10% EtOAc/Petroleum Ether).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.10-2.96 (m, 4H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.45-2.32 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 4H), 1.60-1.36 (m, 4H), 1.20-1.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 Hz, $CDCl_3$) δ 145.7 (C), 139.0 (C), 138.5 (C), 138.1 (C), 136.3 (C), 134.6 (C), 134.5 (C), 133.7 (C), 132.6 (C), 131.2 (C), 130.7 (C), 130.2 (C), 128.3 (C), 125.7 (CH), 124.6 (CH), 120.5 (CH), 120.3 (CH), 119.1 (CH), 34.7 (CH_2), 34.5 (CH_2), 23.3 (CH_2), 23.0 (CH_2), 14.9 (CH_3), 14.5 (CH_3).

MS (FAB+) *m/z* = 534 (95%) $[M]^+$ ($C_{30}H_{35}BO_2S_3$).

(*Rp*)-80



Cs_2CO_3 (1.32 mmol, 450 mg), $PdCl_2(SPhos)_2$ (0.06 mmol, 46 mg) and 0.8 mL of degassed water were added to a solution of (*Rp*)-**56b** (0.46 mmol, 236 mg) and **75** (0.60 mmol, 320 mg) in THF (8 mL). The

reaction mixture was heated for 18h at 85°C. After cooling to room temperature, the mixture was extracted with EtOAc, the extract washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with a heptane-EtOAc gradient (0% to 100% EtOAc) to afford the desired product (*Rp*)-**80** as a pale yellow powder (400 mg, 95%).

R_f = 0.4 (20% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 4H), 7.20 (bs, 1H), 7.16 (d, J_{H-P} = 33.5 Hz, 1H), 2.99-2.92 (m, 4H), 2.69-2.58 (m, 4H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 4H), 1.58-1.25 (m, 6H), 1.17-1.05 (m, 6H), 1.02-0.90 (m, 9H), 0.80-0.60 (m, 3H), 0.42 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.24 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148.6 (C), 144.0 (C), 142.1 (d, J_{C-P} = 25.1 Hz, C), 141.4 (C), 140.1 (C), 139.7 (d, J_{C-P} = 84.5 Hz, C), 138.9 (C), 138.0 (C), 137.3 (d, J_{C-P} = 17.5 Hz, CH), 136.1 (C), 135.0 (d, J_{C-P} = 10.4 Hz, C), 134.3 (C), 133.0 (C), 132.6 (C), 132.3 (C), 131.1 (C), 129.9 (C), 129.7 (d, J_{C-P} = 10.4 Hz, CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (d, J_{C-P} = 10.5 Hz, CH), 128.2 (C), 126.6 (d, J_{C-P} = 5.4 Hz, CH), 126.0 (CH), 125.6 (CH), 125.3 (CH), 124.9 (CH), 120.4 (CH), 119.0 (CH), 43.3 (d, J_{C-P} = 1.1 Hz, CH), 40.4 (d, J_{C-P} = 62.7 Hz, CH), 37.4 (CH_2), 36.9 (CH_2), 35.1 (CH_2), 34.6 (CH_2), 34.1 (CH_2), 32.8 (d, J_{C-P} = 13.6 Hz, CH), 28.1 (CH), 24.8 (d, J_{C-P} = 13.7 Hz, CH_2), 23.3 (CH_2), 23.2 (CH_2), 22.0 (CH_2), 21.8 (CH_3), 21.4 (CH_2), 20.9 (CH_3), 15.8 (CH_3), 14.92 (CH_3), 14.87 (CH_3), 14.1 (CH_3).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 59.1.

IR: ν_{max} = 2958, 2928, 2869, 1601, 1455, 1388, 1202, 1179, 1162, 1094, 900, 829, 786, 762, 697 cm^{-1}.

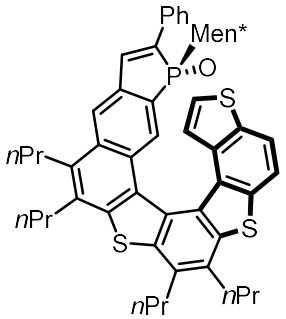
HRMS (ESI) calcd. for $C_{54}H_{62}OPS_3$ $[M+H]^+$: 853.3700, found: 853.3723.

$[\alpha]_D^{25}$= -187 (c = 1, $CHCl_3$).

Photochemical cyclization-dehydrogenation of (*Rp*)-80

To (*Rp*)-**80** (0.094 mmol, 80 mg) dissolved in 5 mL of THF was added iodine (0.2 mmol, 80 mg), propylene oxide (10 mmol, 0.7 mL) and cyclohexane (350 mL). The mixture was irradiated for 90 min (Heraeus TQ, 150 Watt). The same procedure was repeated on other samples of (*Rp*)-**80**, for a total amount of 400 mg (47 mmol). After removal of the solvent, the crude residue was monitored by ^{1}H NMR and purified then by column chromatography on silica gel with a heptane/ethyl acetate gradient (0% to 20% EtOAc, 20 minutes). The two helical structures (*Rp,P*)-**81** (210 mg, 52% yield) and (*Rp,M*)-**82** (54 mg, 14% yield) have been isolated separately in 66% total yield.

(*Rp,P*)-81



R*f* = 0.4 (10% EtOAc/Petroleum Ether).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (bs, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.42-7.25 (m, 4H), 6.82 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.73-6.63 (m, 1H), 3.25-3.06 (m, 8H), 2.00-1.80 (m, 8H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.36-1.12 (m, 16H), 0.90-0.45 (m, 13H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 140.3 (d, J_{C-P} = 11.0 Hz, C), 139.0 (C), 138.1 (d, J_{C-P} = 15.0 Hz, CH), 135.4 (C), 135.3 (C), 134.4 (C), 132.5 (C), 132.2 (C), 132.1 (C), 128.8 (CH), 128.7 (C), 128.5 (CH), 127.4 (d, J_{C-P} =12.8 Hz, CH), 126.6 (d, J_{C-P} = 4.3 Hz, CH), 125.4 (CH), 124.1 (CH), 120.4 (bs, CH), 119.4 (CH), 42.6 (CH), 37.7 (d, J_{C-P} = 61.6 Hz, CH), 35.5 (CH_2), 34.4 (CH_2), 34.1 (CH_2), 33.7 (CH_2), 32.2 (d, J_{C-P} = 21.8 Hz, CH), 31.2 (CH_2), 27.2 (CH), 25.0 (d, J_{C-P} = 13.1 Hz, CH_2), 24.7 (CH_2), 23.7 (CH_2), 23.6 (CH_2), 23.3 (CH_2), 23.1 (CH_3), 21.6 (CH_3), 15.8 (CH_3), 15.0 (CH_3), 14.9 (CH_3), 14.8 (CH_3).

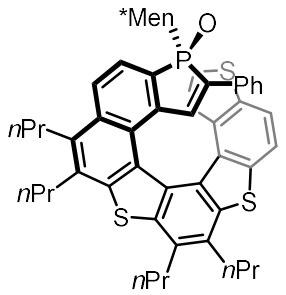
^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 58.8.

IR: ν_{max} = 2957, 2927, 2869, 1455, 1260, 1199, 1161, 1092, 1031, 902, 785, 752, 697, 664 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{54}H_{60}OPS_3$ $[M+H]^+$: 851.3544, found: 851.3563.

$[\alpha]_D^{25}$= +1358 (c = 1, $CHCl_3$).

(*Rp,M*)-82



R*f* = 0.2 (10% EtOAc/heptane).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) 7.90 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (d, J_{H-P} = 32.0 Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 3H), 6.77 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.31-3.12 (m, 8H), 2.00-1.82 (m, 8H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.40-1.15 (m, 14H), 0.95-0.85 (m, 4H), 0.65-0.55 (m, 1H), 0.59 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) 0.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.38-0.32 (m, 1H), 0.30-0.22 (m, 1H), 0.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 140.4 (C), 140.2 (d, J_{C-P} = 86.2 Hz, C), 140.0 (C), 138.9 (C), 138.3 (C), 137.4 (d, J_{C-P} = 25.1 Hz, C), 137.1 (d, J_{C-P} = 17.0 Hz, CH), 135.4 (d, J_{C-P} = 10.4 Hz, C), 135.24 (C), 135.21 (C), 134.9 (C), 134.4 (C), 132.4 (C), 132.0 (d, J_{C-P} = 21.2 Hz, C), 131.9 (C), 131.3 (C), 129.3 (d, J_{C-P} = 11.0 Hz, C), 128.8 (d, J_{C-P} = 11.4 Hz, C), 128.70 (CH), 128.66 (d, J_{C-P} = 11.1 Hz, CH), 128.3 (CH), 126.6 (d, J_{C-P} = 5.4 Hz, CH), 124.7 (CH), 124.6 (CH), 122.1 (CH), 119.8 (d, J_{C-P} = 8.2 Hz, CH), 118.3 (CH), 43.4 (CH), 40.6 (d, J_{C-P} = 63.8 Hz, CH), 35.7 (CH_2), 35.4 (CH_2), 34.6 (CH_2), 34.4 (CH_2), 34.3 (CH_2), 33.1 (d, J_{C-P} = 13.1 Hz, CH), 31.2 (CH_2), 28.3 (CH), 24.8 (CH_2), 24.6 (d, J_{C-P} = 13.7 Hz, CH_2), 23.6 (CH_2), 23.54 (CH_2), 23.47 (CH_2), 22.3 (CH_3), 21.2 (CH_3), 15.7 (CH_3), 15.1 (CH_3), 14.9 (CH_3).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 51.4.

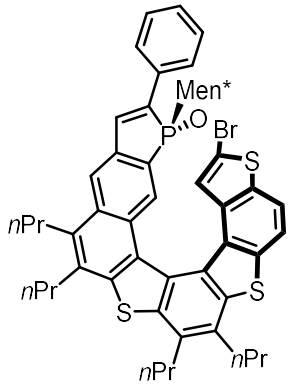
IR: ν_{max} = 2957, 2929, 2869, 1465, 1456, 1200, 1162, 1091, 902, 787, 753, 698 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{54}H_{60}OPS_3$ $[M+H]^+$: 851.3544, found: 851.3568.

$[\alpha]_D^{25}$= -1366 (c = 1, $CHCl_3$).

Functionalization of phosphathiahelicenes

bromophosphathiahelicene (*Rp,P*)-83



To a solution of phosphathiahelicene **81** (0.058 mmol, 50 mg) in 4 mL of $CHCl_3$ was added NBS (2.1 mmol, 21 mg). The reaction mixture was then stirred for 3 h at r.t.. The reaction mixture was then concentrated and the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a heptanes-EtOAc (10% EtOAc) to afford the desired bromo compound **83** as a pale yellowish powder (45mg, 83%).

R_f = 0.4 (10% EtOAc/Heptane).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.97 (brs, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 7.42-7.28 (m, 4H), 6.62 (brs, 1H), 3.36-3.06 (m, 8H), 1.96- 1.81 (m, 8H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.37-1.15 (m, 16H), 0.89-0.46 (m, 13H).

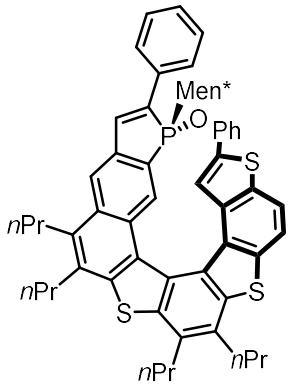
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 140.5 (d, *J*C-P = 21.8 Hz, C), 139.1 (C), 138.5 (brs, CH), (C), 137.2 (d, *J*C-P = 60.0 Hz, C), 135.9 (C), 135.0 (C), 134.4 (C), 132.6 (C), 132.5 (2xC), 131.5 (C), 131.0 (C), 128.83 (2xCH), 128.76 (C), 128.6 (CH), 128.3 (C), 128.1 (C), 127.1 (brs, CH), 126.9 (d, *J*C-P = 4.9 Hz, C), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 120.9 (brs, CH), 119.6 (CH), 119.1 (brs, CH), 113.2 (C), 42.6 (CH), 38.0 (d, *J*C-P = 64.4 Hz, CH), 35.7 (CH_2), 34.4 (2xCH_2), 34.2 (CH_2), 34.0 (CH_2), 32.6 (brs, CH), 30.8 (CH_2), 27.2 (CH), 25.1 (d, *J*C-P = 13.1 Hz, CH_2), 25.0 (CH_2), 23.61 (CH_2), 26.58 (CH_2), 23.3 (CH_2), 23.0 (CH_3), 21.5 (CH_3), 15.8 (CH_3), 14.9 (2xCH_3), 14.81 (CH_3), 14.77 (CH_3).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl3) δ 58.9 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{54}H_{61}OPS_3Br$ $[M+H]^+$: 931.2806, found: 931.2727.

$[\alpha]_D^{25}$ = + 1753 (c=1, CH_3Cl).

(*R_P,P*)-84a



To a solution of boronic acid (0.096 mmol, 12 mg) in 3 mL of THF were added bromo derivative (0.096 mmol, 45 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.0024 mmol, 3 mg), 3 mL of a solution of Na_2CO_3 0.45 M in water and 1.5 mL of EtOH. The reaction mixture was stirred for 2h at 85°C. The crude mixture was extracted with EtOAc, washed with water and brine, dried over MgSO4 and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with an heptane/ethyl acetate gradient (0% to 10% EtOAc) to afford the desired compound **84a** as a pale yellow solid (45 mg, 99%).

R_f = 0.4 (10% EtOAc/Heptane);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (brs, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 4H), 7.16-7.14 (m, 3H), 6.92 (brs, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.30-3.09 (m, 8H), 2.05-1.84 (m, 8H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.30-1.16 (m, 16H), 0.91-0.38 (m, 13H).

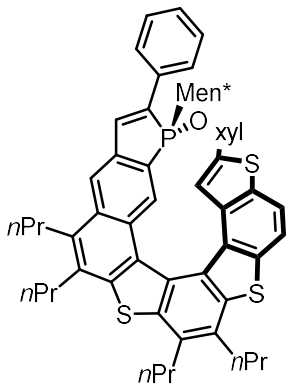
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141.9 (C), 140.5 (C), 139.1 (C), 138.2 (brs, CH), (C), 137.9(C), 136.23 (d, *J*C-P =40.9 Hz, C), 136.16 (C), 135.6 (C), 135.3 (C), 134.5 (C), 134.0 (C), 132.60 (C), 132.55 (C), 132.3 (C), 131.9 (C), 130.1 (brs, C), 129.6 (C), 128.8 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (brs, CH), 126.62 (CH), 126.57 (CH), 126.0 (2xCH), 121.6 (CH), 120.3 (brs, CH), 119.5 (CH), 42.6 (CH), 37.9 (d, *J*C-P = 62.2 Hz, CH), 35.5 (CH_2), 34.4 (2xCH_2), 34.2 (CH_2), 33.8 (CH_2), 32.2 (d, *J*C-P = 19.7 Hz, CH), 31.4 (CH_2), 27.3 (CH), 25.4 (CH_2), 25.1 (d, *J*C-P = 13.1 Hz, CH_2), 23.7 (CH_2), 23.6 (CH_2), 23.3 (CH_2), 22.8 (CH_3), 21.5 (CH_3), 15.8 (CH_3), 15.2 (CH_3), 14.8 (3xCH_3);

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl3) δ 58.9 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{60}H_{64}OPS_3$ $[M+H]^+$: 927.3857, found: 927.3903.

$[\alpha]_D^{25}$= +1716 (c = 1, $CHCl_3$).

(*Rp,P*)-84b



Following the same procedure as for the synthesis of **84a** using 3,5 dimethylphenylboronic acid, **84b** was obtained as a pale yellow solide in 78% yield.

R_f = 0.37 (10% EtOAc/Heptane).

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.23 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.33-7.26 (m, 4H), 6.98 (brs, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 3.34-3.08 (m, 8H), 2.23 (s, 6H), 2.10-1.73 (m, 8H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.32-1.14 (m, 16H), 0.82-0.59 (m, 12H), 0.52-0.36 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl3) δ 142.3 (C), 140.5 (C), 139.1 (C), 138.3 (brs, CH), 137.9 (d, *J*C-P =26.2 Hz, C), 136.3 (C), 136.1 (d, *J*C-P =45.8 Hz, C), 135.0 (C), 134.8 (C), 133.8 (C), 132.7 (C), 132.6 (C), 132.4 (C),

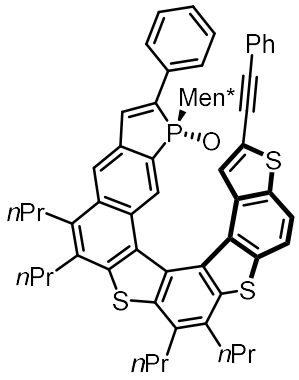
132.2 (C), 131.9 (C), 130.1 (brs, C), 129.7 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 127.6 (brs, CH),126.6 (d, *J*C-P =4.9 Hz, CH), 123.7 (CH), 121.3 (CH), 120.3 (brs, CH), 119.3 (CH), 42.7 (CH), 37.9 (d, *J*C-P = 62.2 Hz, CH), 35.3 (CH_2), 34.4 (2xCH_2), 34.2 (CH_2), 33.9 (CH_2), 32.3 (bs, CH), 32.0 (CH_2), 27.3 (CH), 25.1 (d, *J*C-P = 13.7 Hz, CH_2), 24.9 (CH_2), 23.9 (CH_2), 23.6 (CH_2), 23.3 (CH_2), 22.9 (CH_3), 21.5 (CH_3), 21.4 (2xCH_3), 15.9 (CH_3), 15.1 (CH_3), 15.0 (CH_3), 14.8 (2xCH_3).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl3) δ 59.1 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{62}H_{68}OPS_3$ $[M+H]^+$: 955.4170, found: 955.4216.

$[\alpha]_D^{25}$= +1562 (c = 1, $CHCl_3$).

(*Rp,P*)-85a



To a solution of phenyl acetylene (0.118 mmol, 13 mL) in 3 mL of triethylamine were added bromo derivative **83** (0.059 mmol, 55 mg), copper iodide (0.0012 mmol, 0.2 mg) and Bis(triphenylphosphine)palladium dichloride (0.0024 mmol, 3 mg). The reaction mixture was stirred for 6h at 80°C. The crude mixture was concentrated and purified by flash chromatography on silica gel with an heptane/ethyl acetate gradient (0% to 10% EtOAc) to afford the desired compound **85a** as a yellow solid (38 mg, 68%).

R_f = 0.32 (10% EtOAc/Heptane).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.43-7.28 (m, 9H), 6.82 (s, 1H), 3.35-3.05 (m, 8H), 2.04-1.81 (m, 8H), 1.74-1.52 (m, 2H), 1.34-1.04 (m, 16H), 0.94-0.59 (m, 13H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl3) δ 140.6 (C), 139.0 (C), 138.4 (bs, CH), 137.2 (C), 136.7 (C), 135.9 (C), 134.7 (C), 134.1 (C), 132.5 (C), 131.7 (C), 131.6 (C), 131.4 (CH), 130.5 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.3 (brs, CH), 126.6 (bs ,CH), 122.8 (C), 120.8 (bs, CH), 120.6 (CH), 119.6 (brs, CH), 94.4 (C), 82.9 (C), 42.6 (CH), 38.0 (d, *J*C-P = 65.4 Hz, CH), 35.7 (CH_2), 34.4 (2xCH_2), 34.2 (CH_2), 33.9 (CH_2), 32.5 (d, *J*C-P = 18.0 Hz, CH), 30.9 (CH_2), 27.3 (CH), 25.3 (CH_2), 25.1 (d, *J*C-P = 13.6 Hz, CH_2), 23.63 (CH_2), 23.60 (CH_2), 23.4 (CH_2), 23.0 (bs, CH_3), 21.5 (CH_3), 15.8 (CH_3), 14.9 (CH_3), 14.84 (2xCH_3), 14.79 (CH_3).

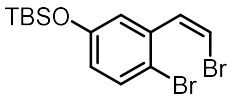
^{31}P NMR (121 MHz, CDCl3) δ 58.6 ppm.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{62}H_{64}OPS_3$ $[M+H]^+$: 951.3857, found: 951.3898.

$[\alpha]_D^{25}$= +2141 (c = 1, $CHCl_3$).

Synthesis of heterophosphahelicenes using alkynes cyclotrimerization pathway

(*Z*)-(4-bromo-3-(2-bromovinyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethyl-silane 90



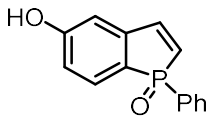
To a solution of *t*BuOK (11.9 mmol, 1.33 g) in 40 mL of anhydrous THF at -78°C was added portionwise (bromomethyl)triphenylphosphonium bromide (12.07 mmol, 5.26 g). The reaction mixture was stirred for 1.5 hours, then a solution of 2-bromo-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzaldehyde (6.35 mmol, 2.0 g) in 10 mL of THF was added. After 2h at -78°C, the mixture was warmed up to r.t. and stirred for 1 hour. The reaction mixture was filtered on a plug of Celite and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (heptanes) to afford the desired compound **90** as a light yellow oil (2.02 g, 81% as a 1/0.09:*Z*/*E* mixture).

R_f = 0.5 (heptane).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.22 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154.6 (C), 135.7 (C), 133.2 (CH), 132.1 (CH), 121.9 (CH), 121.8 (CH), 115.0 (C), 109.3 (CH), 25.7 (CH_3), 18.3 (C), -4.3 (CH_3).

(*Z*)-(4-bromo-3-(2-bromovinyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethyl-silane 89



To a solution of *tert*-butyllithium 1.7 M in pentane (16.8 mmol, 9.9 mL) was added (*Z*)-(4-bromo-3-(2-bromovinyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane **90** (4.0 mmol, 1.57 g) in 20 mL of anhydrous diethyl ether at -78°C. The reaction mixture was stirred 10 min before adding dichlorophenylphosphine (8 mmol, 1.08 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred 1 hour at this temperature and then warmed to room temperature, then a saturated solution of $NaHCO_3$ was added. The layers were separated, and the aqueous loyer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in 50 mL of CH_2Cl_2 before adding m-CPBA (2.1 g, 12.0 mmol, 3 eq). 10 min later was added tetrabutylammonium fluoride (1 M, 10.0 mmol, 10 mL). After 30 min stirring, a saturated solution of NH_4Cl (50 mL) was added. The layers

were separated, and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with a CH_2Cl_2-MeOH gradient (0% to 3% MeOH) to afford the desired compound **89** as a white powder (561 mg, 58%).

R_f = 0.3 (EtOAc).

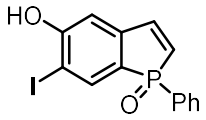
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (m, 2H), 7.52 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, J_{H-P} = 26.1 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 164.2 (d, J_{C-P} = 2.0 Hz, C), 147.3 (d, J_{C-P} = 12.8 Hz, CH), 146.3 (d, J_{C-P} = 33.7 Hz, C), 133.7 (d, $J_{C,P}$ = 2.8 Hz, CH), 131.8 (d, J_{C-P} = 11.0 Hz, CH x 2), 131.6 (d, J_{C-P} = 12.2 Hz, CH), 130.4 (d, J_{C-P} = 103.1 Hz, C), 130.1 (d, J_{C-P} = 12.5 Hz, CH x 2), 127.5 (d, J_{C-P} = 96.3 Hz, CH), 121.0 (d, J_{C-P} = 116.5 Hz, C), 116.9 (d, J_{C-P} = 11.8 Hz, CH), 114.3 (d, J_{C-P} = 11.3 Hz, CH).

^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ 43.7.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{14}H_{11}NaO_2P$ $[M+Na]^+$: 265.0394, found: 265.0404.

6-iodo-1-oxo-1-phenyl-1*H*-phosphindol-5-ol 92



To a solution of 5-hydroxy-1-phenyl-1*H*-phosphindole 1-oxide **89** (1.6 mmol, 385 mg) in DMF (14 mL) was added NIS (1.6 mmol, 358 mg) at -78°C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred at this temperature for 1h. The reaction mixture was quenched by the addition of $NH_4Cl_{sat.}$ and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers was washed with water, dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with a CH_2Cl_2-MeOH gradient (2% to 5% MeOH) to afford the desired compound **92** (432 mg, 74% yield, white powder);

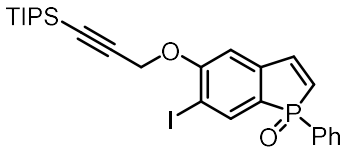
R_f = 0.23 (pure EtOAc).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.56-7.48 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.68 (dd, J_{H-P} = 26.5 Hz, J_{H-H} = 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ 160.8 (C), 144.6 (d, J_{C-P} = 11.9 Hz, CH), 144.1 (d, J_{C-P} = 33.6 Hz, C), 138.6 (d, J_{C-P} = 11.9 Hz, CH), 132.2 (CH), 130.5 (d, J_{C-P} = 99.3 Hz, C), 130.4 (d, J_{C-P} = 10.1 Hz, CH x 2), 128.9 (d, J_{C-P} = 11.9 Hz, CH x 2), 127.8 (d, J_{C-P} = 93.0 Hz, CH), 123.7 (d, J_{C-P} = 108.4 Hz, C), 111.9 (d, J_{C-P} = 11.0 Hz, CH), 85.1 (d, J_{C-P} = 12.8 Hz, C).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ = 37.1.

6-iodo-1-oxo-1-phenyl-5-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-ynyloxy)-1*H*-phosphindole 94



To a solution of **92** (1.09 mmol, 400 mg) in DMF (7 mL) was added K_2CO_3 (2.18 mmol, 301 mg) and (3-bromoprop-1-yn-1-yl)triisopropylsilane[102] (1.31 mmol, 360 mg). The mixture was stirred at room temperature for 3h. The reaction mixture was quenched by the addition of $NH_4Cl_{sat.}$ and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers was washed with water, dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with a petroleum ether/EtOAc gradient (60% to 100% AcOEt), to afford the desired compound **94** as a pale yellow oil (583 mg, 95% yield).

R*f* = 0.59 (pure EtOAc).

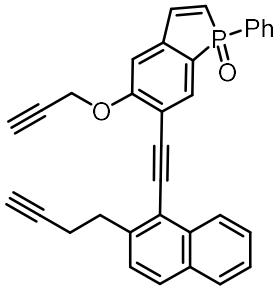
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.29 (dd, J_{H-P} = 39.0 Hz, J_{H-H} = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, J_{H-P} = 25.5 Hz, J_{H-H} = 8.5 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 1.03 (s, 21H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 160.1 (C), 144.1 (d, J_{C-P} = 32.2 Hz, C), 144.0 (d, J_{C-P} = 12.0 Hz, CH), 139.6 (d, J_{C-P} = 12.0 Hz, CH), 132.5 (CH), 130.8 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz, CH x 2), 128.9 (d, J_{C-P} = 12.5 Hz, CH x 2), 128.8 (d, J_{C-P} = 102.0 Hz, C), 128,3 (d, J_{C-P} = 94.4 Hz, CH), 126.1 (d, J_{C-P} = 109.7 Hz, C), 110.1 (d, J_{C-P} = 11.5 Hz, CH), 100.4 (C), 91.6 (C), 87.3 (d, J_{C-P} = 12.6 Hz, C), 57.9 (CH_2), 18.5 (CH_3 x 6), 11.1 (CH x 3).

^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 39.3.

IR: ν_{max} = 2943, 2865, 1591, 1528, 1461, 1438, 1262, 1236, 1199, 1166, 1113, 1029, 989, 883, 745, 680 cm^{-1}.

6-((2-(but-3-ynyl)naphthalen-1-yl)ethynyl)-1-oxo-1-phenyl-5-(prop-2-ynyloxy)-1*H*-phosphindole 99



A Schlenk flask was charged with **94** (1.03 mmol, 580 mg), $Pd(PPh_3)_4$ (0.021 mmol, 24 mg), CuI (0.041 mmol, 8 mg), and flushed with argon. Diisopropylamine (2 mL) and then (4-(1-ethynylnaphthalen-2-yl)but-1-ynyl)triisopropylsilane[100] **36** (1.24 mmol, 447 mg) in diisopropylamine (2 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 80°C for 15 min. The reaction mixture was quenched by the addition of $NH_4Cl_{sat.}$ and extracted three times with EtOAc. The combined fractions were concentrated and the residue was diluted in THF (5 mL). Tetrabutylammonium fluoride (1 M in THF) (2.58 mmol, 2.6 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 2h. The solution was evaporated in *vacuo* to dryness and the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a CH_2Cl_2-MeOH gradient (2% to 5% MeOH), to obtain the desired triyne **99**. (352 mg, 71% yield, yellow oil).

R_f = 0.45 (pure EtOAc).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.82-7.72 (m, 4H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.48-7.34 (m, 5H), 7.10 (bs, 1H), 6.56 (dd, J_{H-P} = 25.0 Hz, J_{H-H} = 8.5 Hz, 1H), 5.00-4.93 (m, 2H), 3.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.68-2.61 (m, 3H), 1.97 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.0 (C), 144.5 (d, J_{C-P} = 12.0 Hz, CH), 143.8 (d, J_{C-P} = 31.7 Hz, C), 141.7 (C), 133.52 (d, J_{C-P} = 12.0 Hz, CH), 133.49 (C), 132.6 (d, J_{C-P} = 2.2 Hz, CH), 132.0 (C), 131.1 (CH), 131.0 (CH), 129.09 (CH), 129.08 (d, J_{C-P} = 95.4 Hz, CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.65 (d, J_{C-P} = 41.5 Hz, C), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 124.4 (d, J_{C-P} = 110.7 Hz, C), 119.2 (C), 114.7 (d, J_{C-P} = 12.6 Hz, C), 109.3 (d, J_{C-P} = 11.0 Hz, CH), 94.3 (C), 92.9 (C), 84.2 (C), 77.7 (C), 77.0 (CH), 69.1 (CH), 56.9 (CH_2), 34.6 (CH_2), 19.7 (CH_2).

^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 40.0.

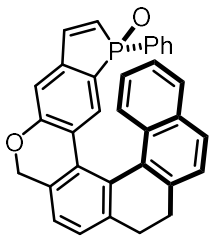
IR: ν_{max} = 3297, 3057, 2929, 1721, 1593, 1524, 1438, 1411, 1292, 1265, 1195, 1166, 1113, 1033, 838, 749, 694 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{33}H_{24}O_2P$ $[M+H]^+$: 483.1514, found: 483.1521.

Nickel catalyzed [2+2+2] cycloisomerization of 99

A Schlenk flask was charged with $Ni(cod)_2$ (0.044 mmol, 12 mg) and triphenylphosphine (0.087 mmol, 23 mg) under inert atmosphere and tetrahydrofuran (2ml) was added. In another Schlenk flask, a solution of triyne **99** (0.22 mmol, 106 mg) was diluted in tetrahydrofuran (3 ml) under argon. The triyne solution was added dropwise to the solution of the catalyst and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a CH_2Cl_2-MeOH gradient (2% to 5% MeOH) to afford the cyclic product as a mixture 40/60 of the two diastereoisomers (*Sp**, *M**)-**100a** and (*Rp**, *M**)-**100b** (64 mg, 60% yield). The diastereoisomers were then separated on preparative HPLC with AcOEt eluant (retention times: 7 min (**100a**) and 9 min (**100b**)).

(*Sp**,*P**)-100a



R_f = 0.46 (pure EtOAc).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.23 (dd, J_{H-P} = 25.0 Hz, J_{H-H} = 8.5 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.95-2.83 (m, 3H), 2.71-2.64 (m, 1H).

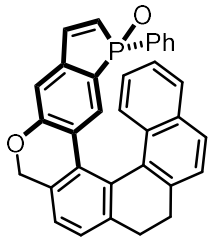
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5 (C), 143.4 (d, J_{C-P} = 12.8 Hz, CH), 142.8 (C), 142.3 (d, J_{C-P} = 2.2 Hz, C), 138.3 (C), 133.9 (C), 133.6 (C), 131.8 (CH), 131.2 (C), 130.8 (CH), 130.7 (CH), 129.8 (C), 129.2 (CH), 128.9 (C), 128.70 (CH), 128.67 (d, J_{C-P} = 16.4 Hz, CH), 128.6 (CH), 128.50 (d, J_{C-P} = 93.9 Hz, CH), 128.49 (CH), 127.9 (C), 126.9 (CH), 126.1 (CH), 125.9 (d, J_{C-P} = 11.8 Hz, C), 125.4 (CH), 124.9 (CH x 2), 124.0 (d, J_{C-P} = 111.1 Hz, C), 122.6 (CH), 114.4 (d, J_{C-P} = 11.9 Hz, CH), 70.0 (CH_2), 30.8 (CH_2), 30.5 (CH_2).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 32.8.

IR: ν_{max} = 3252, 2928, 1603, 1526, 1436, 1292, 1262, 1242, 1201, 1143, 1113, 1038, 827, 743, 694 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{33}H_{24}O_2P$ $[M+H]^+$: 483.1514, found: 483.1536.

(*Sp,*M**)-100b**



R*f* = 0.42 (pure EtOAc).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.65 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 4H), 7.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J_{H-P} = 38.5 Hz, J_{H-H} = 8.5 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.22 (dd, J_{H-P} = 25.0 Hz, J_{H-H} = 8.0 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.95-2.81 (m, 3H), 2.58 (td, *J* = 15.0, 4.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.6 (C), 144.5 (d, J_{C-P} = 11.8 Hz, CH), 142.8 (C), 142.2 (d, J_{C-P} = 32.8 Hz, C), 138.5 (C), 134.0 (C), 132.7 (C), 132.2 (d, J_{C-P} = 10.0 Hz, CH), 132.0 (d, J_{C-P} = 28.3 Hz, CH), 130.8 (C), 130.6 (d, J_{C-P} = 11.9 Hz, CH), 130.3 (C), 129.0 (d, J_{C-P} = 12.8 Hz, CH), 128.8 (d, J_{C-P} = 12.8 Hz, CH), 128.6 (d, J_{C-P} = 11.8 Hz, CH), 128.5 (C), 128.4 (CH), 128.24 (C), 128.18 (CH), 127.8 (d, J_{C-P} = 94.8 Hz, CH), 127.0 (CH), 126.7 (d, J_{C-P} = 11.9 Hz, C), 126.3 (CH), 125.14 (CH), 125.09 (CH), 124.23 (d, J_{C-P} = 111.1 Hz, C), 124.22 (CH), 122.6 (CH), 115.4 (d, J_{C-P} = 11.0 Hz, CH), 70.1 (CH_2), 30.8 (CH_2), 30.3 (CH_2).

^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 41.4.

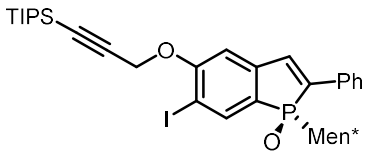
IR: ν_{max} = 3050, 2937, 2849, 1602, 1527, 1437, 1292, 1242, 1189, 1115, 1037, 836, 741, 727, 693 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{33}H_{24}O_2P$ $[M+H]^+$: 483.1514, found: 483.1535.

Procedure for the iodination propargylation of (*Sp*)-55a and (*Rp*)-55b

To a solution of **55a** or **55b** (1.0 equiv) in DMF (0.2M) was added NIS (1.1 equiv) at -78°C. Then the reaction was warmed to room temperature and stirred at this temperature for 1h. K_2CO_3 (3 equiv) and (3-bromoprop-1-yn-1-yl)triisopropylsilane (2.1 equiv) were added and the mixture was stirred at room temperature for 3h. The reaction mixture was quenched by the addition of sat NH_4Cl solution and extracted with EtOAc. The combined organic layers was washed with water, dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by a silica gel column chromatography with a 60/40: petroleum ether /EtOAc eluant mixture, to obtain the desired compound **101a** or **101b**.

6-iodo-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)-2-phenyl-5-(3- (triisopropylsilyl)prop-2-ynyloxy)-1*H*-1-oxo-phosphindole (*Sp*)-101a



Yield: 30%

R_f = 0.75 (40% EtOAc / petroleum ether).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.23 (d, J_{H-P} = 31.5 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.92-4.85 (m, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.51-1.46 (m, 2H), 1.21-0.96 (m, 29 H), 0.73-0.64 (m, 1H), 0.64 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.30-0.21 (m, 1H).

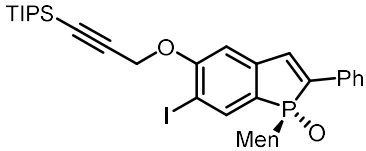
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.9 (C), 144.8 (d, J_{C-P} = 26.2 Hz, C), 140.6 (d, J_{C-P} = 11.0 Hz, CH), 139.6 (d, J_{C-P} = 87.8 Hz, C), 134.3 (d, J_{C-P} = 16.4 Hz, CH), 133.5 (d, J_{C-P} = 10.4 Hz, C), 129.3 (CH x 2), 129.2 (CH), 126.4 (d, J_{C-P} = 6.0 Hz, CH x 2), 123.8 (d, J_{C-P} = 97.7 Hz, C), 109.6 (d, J_{C-P} = 9.8 Hz, CH), 100.6 (C), 91.5 (C), 85.6 (d, J_{C-P} = 11.5 Hz, C), 57.9 (CH_2), 45.1 (CH), 40.9 (d, J_{C-P} = 64.4 Hz, CH), 34.5 (CH_2), 34.2 (CH_2), 32.7 (d, J_{C-P} = 14.8 Hz, CH), 30.0 (CH), 25.1 (d, J_{C-P} = 13.1 Hz, CH_2), 22.5 (CH_3), 21.5 (CH_3), 18.7 (CH_3 x 6), 16.1 (CH_3), 11.2 (CH x 3).

^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 57.6.

IR: ν_{max} = 2944, 2865, 1578, 1460, 1368, 1265, 1206, 1163, 1076, 1034, 1018, 996, 884, 762, 680, 664 cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{25}$= +89 (c = 1, $CHCl_3$).

6-iodo-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)-2-phenyl-5-(3- (triisopropylsilyl)prop-2-ynyloxy)-1*H*-1-oxo-phosphindole (*Rp*)-101b



Yield: 70%

R_f = 0.72 (40% EtOAc / petroleum ether).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.15 (d, J_{H-P} = 33.5 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.91-4.84 (m, 2H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 3H), 1.20-1.17 (m, 1H), 1.05-0.92 (m, 23 H), 0.84-0.76 (m, 1H), 0.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.72 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.71-0.63 (m, 1H), 0.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.8 (C), 144.0 (d, J_{C-P} = 26.2 Hz, C), 140.5 (d, J_{C-P} = 83.0 Hz, C), 139.2 (d, J_{C-P} = 11.5 Hz, CH), 136.3 (d, J_{C-P} = 17.0 Hz, CH), 134.7 (d, J_{C-P} = 9.8 Hz, C), 129.0 (CH x 3), 126.6 (d, J_{C-P} = 5.4 Hz, CH x 2), 125.7 (d, J_{C-P} = 100.4 Hz, C), 109.5 (d, J_{C-P} = 9.8 Hz, CH), 100.6 (C), 91.4 (C), 85.9 (d, J_{C-P} = 11.4 Hz, C), 57.9 (CH_2), 43.6 (CH), 40.4 (d, J_{C-P} = 63.3 Hz, CH), 35.0 (CH_2), 34.4 (CH_2), 32.9 (d, J_{C-P} = 13.6 Hz, CH), 28.3 (CH), 25.0 (d, J_{C-P} = 13.1 Hz, CH_2), 22.5 (CH_3), 21.2 (CH_3), 18.6 (CH_3 x 6), 15.9 (CH_3), 11.1 (CH x 3).

^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 55.0.

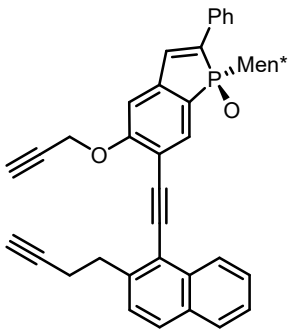
IR: ν_{max} = 2944, 2866, 1717, 1572, 1460, 1392, 1367, 1347, 1266, 1229, 1204, 1164, 1078, 1034, 993, 884, 761, 696, 679, 666 cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{25}$= -168 (c = 1, $CHCl_3$).

General procedure for the formation of triyne 102a and 102b

A Schlenk flask was charged with **101a** or **101b** (1.0 equiv), $Pd(PPh_3)_4$ (2 mol %), CuI (4 mol %), and flushed with argon. Diisopropylamine (0.6 mL) and then (4-(1-ethynylnaphthalen-2-yl)but-1-ynyl)triisopropylsilane **36** (1.2 equiv) in diisopropylamine (0.6 mL) were added and the reaction mixture was stirred at 80°C for 15 min. The reaction mixture was quenched by the addition of sat NH_4Cl solution and extracted three times with EtOAc. The combined fractions were concentrated and THF was added (0.2 M). Tetrabutylammonium fluoride (2.5 equiv) was then added and the mixture was stirred at room temperature for 2h. The solution was evaporated *in vacuo* to dryness and the residue was purified on silica gel with a CH_2Cl_2-MeOH gradient (0% to 3% MeOH) to obtain the desired triyne **102a** or **102b**.

6-((2-(but-3-ynyl)naphthalen-1-yl)ethynyl)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)-2-phenyl-5-(prop-2-ynyloxy)-1*H*-1-oxo-phosphindole (*Sp*)-102a



Yield: 81%

R*f* = 0.63 (40% EtOAc / petroleum ether).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 5H), 7.09 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.02-4.95 (m, 2H), 3.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.72 (td, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.01 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.19-1.11 (m, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.75-0.67 (m, 1H), 0.66 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.38-0.29 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.8 (C), 144.6 (d, J_{C-P} = 25.6 Hz, C), 141.5 (C), 140.3 (d, J_{C-P} = 87.2 Hz, C), 134.8 (d, J_{C-P} = 15.8 Hz, CH), 134.2 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz, CH), 133.6 (C), 133.4 (d, J_{C-P} = 10.4 Hz, C), 132.0 (C), 129.3 (CH x 2), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 122.0 (d, J_{C-P} = 100.1 Hz, C), 119.4 (C), 113.2 (d, J_{C-P} = 11.4 Hz, C), 108.8 (d, J_{C-P} = 9.8 Hz, CH), 94.8 (C), 92.6 (C), 84.2 (C), 77.8 (C), 76.8 (CH), 69.1 (CH), 56.8 (CH_2), 45.1 (CH), 41.0 (d, J_{C-P} = 64.4 Hz, CH), 34.6 (CH_2), 34.5 (CH_2), 34.2 (CH_2), 32.7 (d, J_{C-P} = 15.3 Hz, CH), 30.1 (CH), 25.1 (d, J_{C-P} = 13.1 Hz, CH_2), 22.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 19.7 (CH_2), 16.2 (CH_3).

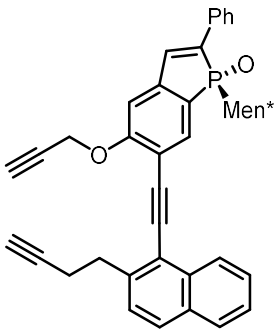
^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 58.0.

IR: ν_{max} = 3305, 3055, 2953, 2869, 1591, 1447, 1249, 1205, 1154, 1069, 1039, 761, 752, 692 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{43}H_{42}O_2P$ $[M+H]^+$: 621.2922, found: 621.2919.

$[\alpha]_D^{25}$= +148 (c = 1, $CHCl_3$).

6-((2-(but-3-ynyl)naphthalen-1-yl)ethynyl)-1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl)-2-phenyl-5-(prop-2-ynyloxy)-1*H*-1-oxo-phosphindole (*Rp*)-102b



Yield: 68%

R*f* = 0.60 (40% EtOAc / petroleum ether).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88-7.78 (m, 4H), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 4H), 7.30 (d, J_{H-P} = 33.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.00-4.95 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 3H), 2.64 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.39-2.25 (m, 1H), 2.04 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.78-1.55 (m, 3H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.05-0.95 (m, 1H), 0.96-0.82 (m, 1H), 0.77 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 0.76-0.65 (m, 1H), 0.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.7 (C), 143.8 (d, J_{C-P} = 25.6 Hz, C), 141.6 (C), 141.4 (d, J_{C-P} = 82.9 Hz, C), 136.9 (d, J_{C-P} = 16.9 Hz, CH), 134.9 (d, J_{C-P} = 10.4 Hz, C), 133.6 (C), 133.0 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz, CH), 132.1 (C), 129.1 (CH x 3), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 126.4 (CH), 126.1 (CH), 124.2 (d, J_{C-P} = 102.5 Hz, C), 119.4 (C), 113.6 (d, J_{C-P} = 12.0 Hz, C), 108.8 (d, J_{C-P} = 9.8 Hz, CH), 94.8 (C), 92.8 (C), 84.3 (C), 77.8 (C), 76.9 (CH), 69.1 (CH), 56.9 (CH_2), 43.8 (CH), 40.6 (d, J_{C-P} = 63.5 Hz, CH), 35.1 (CH_2), 34.7 (CH_2), 34.5 (CH_2), 33.1 (d, J_{C-P} = 13.6 Hz, CH), 28.5 (CH), 25.1 (d, J_{C-P} = 13.7 Hz, CH_2), 22.6 (CH_3), 21.3 (CH_3), 19.8 (CH_2), 16.0 (CH_3).

^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 55.6.

IR: ν_{max} = 3305, 2956, 2928, 2868, 1712, 1592, 1477, 1447, 1331, 1266, 1238, 1202, 1164, 1154, 1120, 1069, 1039, 761, 695 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{43}H_{42}O_2P$ $[M+H]^+$: 621.2922, found: 621.2906.

$[\alpha]_D^{25}$= -232 (c = 1, $CHCl_3$).

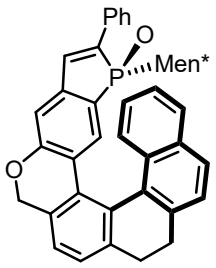
General procedure on nickel catalyzed [2+2+2] cycloisomerization of 102a and 102b

A Schlenk flask was charged with $Ni(cod)_2$ (20 mol%) and triphenylphosphine (40 mol%) under inert atmosphere and tetrahydrofuran (2 ml) was added. In another Schlenk flask, a solution of triyne **102a** or **102b** (1.0 equiv) in tetrahydrofuran (0.5 ml) was prepared under argon. The triyne solution was added dropwise to the solution of the catalyst and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was chromatographed on silica gel to afford pure products.

Starting from the (*Sp*)-**102a** epimer, the cyclisation step occurred in 68% yield, with a *ratio* (*Sp*,*P*)-**103a** / (*Sp*,*M*)-**103b** = 33 /67.

Starting with (*Rp*)-**102b**, the helical structures are obtained in 71% yield, with a *ratio* (*Rp*,*P*)-**104a** / (*Rp*,*M*)-**104b** = 86 /14.

(*Sp*,*P*)-103a



R_f = 0.38 (20% EtOAc / 40% petroleum ether / 40% toluene).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83-7.79 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.95-2.86 (m, 3H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.20-0.85 (m, 4H), 0.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.62 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.51 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.47-0.39 (m, 1H), (-)0.04-(-)0.14 (m, 1H).

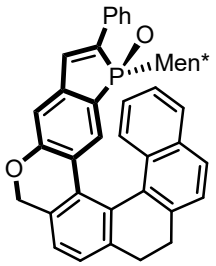
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1 (C), 142.89 (d, J_{C-P} = 26.4 Hz, C), 142.86 (C), 139.2 (d, J_{C-P} = 88.2 Hz, C), 138.0 (C), 134.2 (d, J_{C-P} = 16.4 Hz, CH), 134.0 (C), 133.9 (d, J_{C-P} = 12.8 Hz, C), 133.7 (C), 131.0 (C), 130.1 (C), 129.3 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz, CH), 129.0 (CH x 2), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (C), 126.7 (CH), 126.45 (CH), 126.41 (CH), 126.1 (CH), 125.6 (CH), 125.1 (CH), 124.9 (CH), 124.5 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz, C), 122.6 (CH), 122.2 (d, J_{C-P} = 105.6 Hz, C), 113.7 (d, J_{C-P} = 10.0 Hz, CH), 69.8 (CH_2), 44.4 (CH), 40.8 (d, J_{C-P} = 64.6 Hz, CH), 34.3 (CH_2 x 2), 32.6 (d, J_{C-P} = 14.5 Hz, CH), 30.8 (CH_2), 30.6 (CH_2), 29.3 (CH), 24.8 (d, J_{C-P} = 12.8 Hz, CH_2), 22.4 (CH_3), 21.7 (CH_3), 16.1 (CH_3).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 54.6; IR: ν_{max} = 2952, 2927, 2867, 1603, 1447, 1364, 1323, 1246, 1205, 1178, 1168, 1143, 1042, 810, 829, 791, 745, 693 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{43}H_{42}O_2P$ $[M+H]^+$: 621.2922, found: 621.2943.

$[\alpha]_D^{25}$= +1506 (c = 1, $CHCl_3$).

(*Sp*,*M*)-103b



R_f = 0.32 (20% EtOAc / 40% petroleum ether / 40% toluene).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73-7.67 (m, 4H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 3H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.06 (td, *J* = 14.5, 4.0 Hz, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 1H), 0.93-0.83 (m, 3H), 0.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.63 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.37-0.33 (m, 1H), (-)0.43-(-)0.51 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.7 (C), 143.6 (d, J_{C-P} = 26.2 Hz, C), 142.9 (C), 139.2 (d, J_{C-P} = 90.5 Hz, C), 138.6 (C), 135.4 (d, J_{C-P} = 15.3 Hz, CH), 134.6 (C), 133.6 (d, J_{C-P} = 9.8 Hz, C), 133.2 (C), 130.9 (C), 130.6 (C), 129.3 (CH x 2), 129.1 (CH x 2), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz, C), 126.7 (CH), 126.24 (CH), 126.17 (CH), 125.7 (CH), 125.6 (CH), 124.7 (CH), 123.8 (d, J_{C-P} = 98.2 Hz, C), 122.6 (CH), 115.2 (d, J_{C-P} = 9.8 Hz, CH), 70.2 (CH_2), 43.1 (CH), 39.6 (d, J_{C-P} = 64.4 Hz, CH), 33.4 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.6 (d, J_{C-P} = 15.2 Hz, CH), 31.1 (CH_2), 30.3 (CH_2), 29.1 (CH), 25.1 (d, J_{C-P} = 13.1 Hz, CH_2), 22.3 (CH_3), 21.3 (CH_3), 16.4 (CH_3).

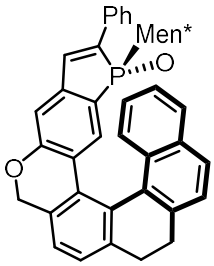
^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 58.7.

IR: ν_{max} = 2952, 2929, 2866, 1601, 1467, 1446, 1435, 1318, 1246, 1206, 1163, 1142, 1039, 901, 829, 811, 796, 762, 749, 695 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{43}H_{42}O_2P$ $[M+H]^+$: 621.2922, found: 621.2896.

$[\alpha]_D^{25}$= -902 (c = 1, $CHCl_3$).

(*Rp,P*)-104a



R_f = 0.31 (40% toluene / 40% petroleum ether / 20% EtOAc).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 4H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 4H), 7.18-7.03 (m, 4H), 6.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.06 (td, *J* = 15.0, 4.5 Hz, 1H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.60 (td, *J* = 15.0, 4.5 Hz, 1H), 1.59-1.35 (m, 4H), 1.14-1.03 (m, 1H), 0.84-0.30 (m, 13H), 0.28-0.13 (m, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2 (C), 143.0 (C), 139.0 (C), 136.1 (d, J_{C-P} = 15.4 Hz, CH), 134.1 (C), 133.2 (C), 131.0 (C), 130.7 (C), 129.1 (C), 128.9 (CH x 2), 128.8 (CH+C), 128.4 (CH x 2), 128.3 (CH), 126.91 (CH), 126.86 (CH), 126.62 (CH), 126.57 (CH), 126.0 (CH), 125.7 (CH), 125.1 (CH), 122.7 (CH), 115.3 (d, J_{C-P} = 7.4 Hz, CH), 70.1 (CH_2), 42.5 (CH), 39.0 (d, J_{C-P} = 60.1 Hz, CH), 34.0 (CH_2), 33.7 (CH_2), 32.6 (bs, CH), 31.2 (CH_2), 30.5 (CH_2), 27.6 (CH), 25.2 (d, J_{C-P} = 13.6 Hz, CH_2), 22.5 (CH_3), 21.4 (CH_3), 15.9 (CH_3).

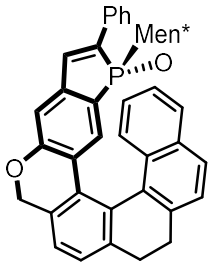
^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 56.9 (bs).

IR: ν_{max} = 2950, 2928, 2869, 1603, 1446, 1366, 1320, 1288, 1246, 1203, 1165, 1143, 1042, 1030, 897, 830, 808, 697 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{43}H_{42}O_2P$ $[M+H]^+$: 621.2922, found: 621.2944.

$[\alpha]_D^{25}$= + 844 (c = 0.3, $CHCl_3$).

(*Rp*,*M*)-104b



R*f* = 0.44 (40% toluene / 40% petroleum ether / 20% EtOAc).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31-7.19 (m, 4H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J_{H-P} = 32.4 Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.01-2.86 (m, 3H), 2.70 (td, *J* = 14.4, 5.4 Hz, 1H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.50-0.85 (m, 5H), 0.78-0.66 (m, 1H), 0.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.42-0.37 (m, 1H), 0.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.9 (C), 142.8 (C), 142.2 (d, J_{C-P} = 27.3 Hz, C), 140.6 (d, J_{C-P} = 85.1 Hz, C), 138.1 (C), 135.9 (d, J_{C-P} = 17.5 Hz, CH), 135.2 (d, J_{C-P} = 9.8 Hz, C), 133.9 (C), 133.5 (C), 131.1 (C), 130.2 (C), 129.1 (C), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH x 2), 128.6 (CH), 128.2 (d, J_{C-P} = 12.0 Hz, CH), 128.1 (C), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 125.8 (CH x 2), 125.2 (CH), 124.9 (CH), 122.6 (CH), 113.8 (d, J_{C-P} = 11.4 Hz, CH), 69.9 (CH_2), 43.5 (CH), 40.5 (d, J_{C-P} = 63.2 Hz, CH), 35.4 (CH_2), 34.4 (CH_2), 33.0 (d, J_{C-P} = 14.2 Hz, CH), 30.8 (CH_2), 30.7 (CH_2), 28.3 (CH), 24.8 (d, J_{C-P} = 13.1 Hz, CH_2), 22.5 (CH_3), 21.3 (CH_3), 15.8 (CH_3).

^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 52.4.

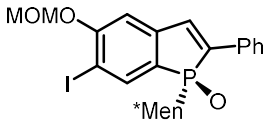
IR: ν_{max} = 2959, 2928, 2869, 1604, 1447, 1260, 1092, 1040, 1026, 799, 746, 697, 663 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{43}H_{42}O_2P$ $[M+H]^+$: 621.2922, found: 621.2904.

$[\alpha]_D^{25}$= -906 (c = 1, $CHCl_3$).

Synthesis of phosphadibenzohelicenes using alkynes cyclotrimerization route

(*Sp*)-111



To a solution of (*Sp*)-5-hydroxy-1-phenyl-1H-phosphindole-1-oxide **55a** (13.1 mmol, 5.0 g) in anhydrous DMF (50 mL) was added $NaHCO_3$ (26.2 mmol, 2.2 g). The reaction mixture was warmed to 0°C and a solution of I_2 (13.1 mmol, 3.3 g) in DMF (50mL) was added dropwise over 1h. The resulting mixture was then warmed to room temperature and stirred 1 h. K_2CO_3 (39.3 mmol, 5.4 g) and chloro(methoxy)methane (26.2 mmol, 2.0 mL) were successively added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3h. The reaction mixture was quenched by addition of a solution of NH_4Cl_{sat} and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with water, dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography with a 60/40 petroleum ether /EtOAc mixture to afford the desired compound **111** (4.1 g, 57% yield, colorless oil).

R_f = 0.46 (40% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.27 (d, J_{H-P} = 33.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 2H), 1.21-1.11(m, 2H), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.74-0.66 (m, 1H), 0.66 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.35-0.25 (m, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 159.7 (C), 145.0 (d, J_{C-P} = 26.1 Hz, C), 140.4 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz, CH), 139.3 (d, J_{C-P} = 87.8 Hz, C), 134.5 (d, J_{C-P} = 15.8 Hz, CH), 133.3 (d, J_{C-P} = 9.8 Hz, C), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 126.3 (d, J_{C-P} = 6.0 Hz, CH), 124.3 (d, J_{C-P} = 96.5 Hz, C), 110.8 (d, J_{C-P} = 9.2 Hz, CH), 94.9 (CH_2), 85.9 (d, J_{C-P} = 11.5 Hz, C), 56.7 (CH_3), 44.9 (d, J_{C-P} = 3.3 Hz, CH), 40.8 (d, J_{C-P} = 64.4 Hz, CH), 34.3 (CH_2), 34.1 (CH_2), 32.6 (d, J_{C-P} = 14.7 Hz, CH), 29.9 (d, J_{C-P} = 2.7 Hz, CH), 25.0 (d, J_{C-P} = 12.5 Hz, CH_2), 22.4 (CH_3), 21.4 (CH_3), 16.0 (CH_3).

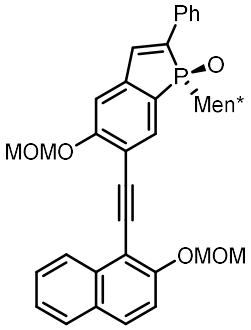
^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 MHz) δ 57.5.

IR: ν_{max} = 2954, 2929, 2869, 1713, 1578, 1458, 1368, 1248, 1205, 1150, 1074, 990, 925, 896, 857, 794, 749, 692 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{26}H_{33}IO_3P$ $[M+H]^+$: 551.1212, found: 551.1219.

$[\alpha]_D^{25}$ +89 (*c* = 1 in $CHCl_3$).

(*Sp*)-115



A Schlenk flask was charged with **111** (1.62 mmol, 890 mg), $Pd(PPh_3)_4$ (0.032 mmol, 37 mg), CuI (0.064 mmol, 12 mg), and flushed with argon. Diisopropylamine (2 mL) and 1-ethynyl-2-(methoxymethoxy)naphthalene[43] **112** (1.94 mmol, 412 mg) in diisopropylamine (2 mL) were added and the reaction mixture was stirred at 80°C for 1h. The reaction mixture was quenched by the addition of NH_4Cl_{sat} and extracted three times with EtOAc. The combined fractions were evaporated *in vacuo* to dryness and the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a EtOAc-petroleum ether gradient (30% to 50% EtOAc), to obtain the desired compound **115** (1.0 g, 97% yield, yellow solid).

R_f = 0.36 (40% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.86-7.81 (m, 4H), 7.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 5H), 7.36 (d, J_{H-P} = 33.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.47-5.40 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.76-0.67 (m, 1H), 0.67 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.38-0.29 (m, 1H).

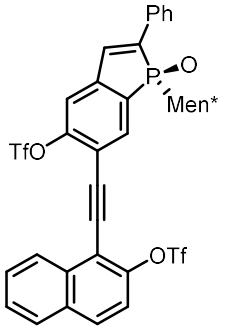
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 161.3 (d, J_{C-P} = 2.2 Hz, C), 156.7 (C), 144.4 (d, J_{C-P} = 26.2 Hz, C), 140.0 (d, J_{C-P} = 87.8 Hz, C), 134.9 (d, J_{C-P} = 15.8 Hz, CH), 134.4 (C), 134.4 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz, CH), 133.5 (d, J_{C-P} = 9.9 Hz, C), 130.3 (CH), 129.4 (C), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 127.3 (CH), 126.4 (d, J_{C-P} = 5.4 Hz, CH), 125.6 (CH), 124.8 (CH), 122.4 (d, J_{C-P} = 98.7 Hz, C), 116.7 (CH), 113.7 (d, J_{C-P} = 12.0 Hz, C), 110.9 (d, J_{C-P} = 9.8 Hz, CH), 108.6 (C), 95.6 (CH_2), 95.0 (C), 94.8 (CH_2), 90.4 (C), 56.7 (CH_3), 56.5 (CH_3), 44.9 (d, J_{C-P} = 3.2 Hz, CH), 40.9 (d, J_{C-P} = 64.4 Hz, CH), 34.4 (CH_2), 34.2 (CH_2), 32.7 (d, J_{C-P} = 14.7 Hz, CH), 30.0 (d, J_{C-P} = 2.2 Hz, CH), 25.0 (d, J_{C-P} = 12.5 Hz, CH_2), 22.5 (CH_3), 21.4 (CH_3), 16.1 (CH_3); ^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 MHz) 57.9.

IR: ν_{max} = 2955, 2930, 1714, 1590, 1475, 1250, 1205, 1151, 1086, 1066, 1033, 1012, 964, 924, 811, 751 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{40}H_{44}O_5P$ $[M+H]^+$: 635.2926, found: 635.2936;

$[\alpha]_D^{25}$ +180 (*c* = 1 in $CHCl_3$).

(*Sp*)-109



To a solution of **115** (1.57 mmol, 1.0 g) in anhydrous dichloromethane (15 mL) at -78°C under argon was added 4.7 ml of boron trichloride solution (1M in hexane). The mixture was stirred at -78°C for 15 minutes and the reaction was quenched at -78°C with 2 mL of a methanol/water/triethylamine solution (3/1/1). The mixture was then added to a solution of NH_4Cl_{sat} and extracted three times with EtOAc. The combined fractions were dried, concentrated and the residue was diluted in anhydrous DMF at room temperature. *N*-Phenyl-*bis*(trifluoromethanesulfonimide) (3.30 mmol, 1.1 g) and triethylamine (3.77, 0.51 mL) were successively added and the reaction mixture was stirred 1h at room temperature. The reaction mixture was then quenched by the addition of NH_4Cl_{sat} and extracted three times with EtOAc. The combined fractions were evaporated *in vacuo* to dryness and the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a EtOAc- petroleum ether gradient (20% to 50% EtOAc), to obtain the compound **109** (1.09 g , 86% yield, yellow oil).

R_f = 0.5 (40% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.74 (dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.5, 7.0 Hz, 1H), 7.50-7.35 (m, 5H), 7.38 (d, J_{H-P} = 32.5 Hz, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.67-1.65 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 1H), 1.30-1.13 (m, 2H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.79-0.69 (m, 1H), 0.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.40-0.30 (m, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 152.8 (d, J_{C-P} = 1.8 Hz, C), 148.8 (C), 145.5 (d, J_{C-P} = 26.0 Hz, C), 142.6 (d, J_{C-P} = 86.5 Hz, C), 135.1 (d, J_{C-P} = 11.4 Hz, CH), 133.6 (C), 133.2 (d, J_{C-P} = 14.5 Hz, CH), 133.0 (d, J_{C-P} = 10.0 Hz, C), 132.1 (C), 131.8 (CH), 130.7 (d, J_{C-P} = 92.5 Hz, C), 130.1 (CH), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 126.86 (CH), 126.81 (CH), 126.76 (CH), 119.4 (CH), 118.9 (q, J_{C-F} = 318.3 Hz, CF_3), 118.8 (q, J_{C-F} = 319.3 Hz, CF_3), 117.5 (d, J_{C-P} = 9.1 Hz, CH), 116.6 (d, J_{C-P} = 11.4 Hz, C), 114.2 (C), 94.0 (C), 89.9 (C), 44.9 (d, J_{C-P} = 2.6 Hz, CH), 40.6 (d, J_{C-P} = 63.4 Hz, CH), 34.2 (CH_2), 34.1 (CH_2), 32.8 (d, J_{C-P} = 15.0 Hz, CH), 30.0 (CH), 25.1 (d, J_{C-P} = 13.1 Hz, CH_2), 22.5 (CH_3), 21.3 (CH_3), 16.2 (CH_3).

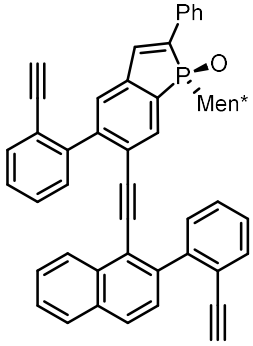
^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 MHz) δ 57.2.

IR: ν_{max} = 2959, 2930, 1584, 1471, 1426, 1245, 1210, 1180, 1139, 1111, 1064, 1002, 951, 834, 764, 666 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{38}H_{33}F_6O_7PS_2$ $[M+H]^+$: 811.1388, found: 811.1422.

$[\alpha]_D^{25}$ +126 (*c* 1 in $CHCl_3$).

(*Sp*)-108



Triisopropyl((2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)ethynyl)silane[112] **110** (0.85 mmol, 326 mg), Cs_2CO_3 (1.02 mmol, 333 mg) and *bis*-triflate **109** (0.34 mmol, 276 mg) were stirred in a THF/water mixture (5 mL/0.5 mL). $Pd(SPhos)_2Cl_2$ (0.017 mmol, 17 mg) was then added and the reaction mixture was stirred at 80°C for 3h. The reaction mixture was then extracted three times with EtOAc. The combined fractions were dried, concentrated and the residue was diluted in THF (3 mL). Tetrabutylammonium fluoride (1 M in THF) (1.02 mmol, 1 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 2h. The solution was evaporated *in vacuo* to dryness and the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a 70/30 petroleum ether /EtOAc mixture, to furnish the desired triyne **108** (209 mg, 86% yield, yellow solid).

R_f = 0.3 (20% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.81 (dd, *J* = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.55-7.29 (m, 16H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 3H), 1.20-1.04 (m, 8H), 0.76-0.68 (m, 1H), 0.67 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.41-0.32 (m, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 147.2 (d, J_{C-P} = 2.2 Hz, C), 143.8 (C), 143.1 (C), 141.8 (d, J_{C-P} = 25.1 Hz, C), 141.4 (C), 139.3 (d, J_{C-P} = 88.3 Hz, C), 135.2 (d, J_{C-P} = 16.4 Hz, CH), 133.7 (d, J_{C-P} = 10.4 Hz, C), 133.6 (C), 133.4 (CH), 133.2 (d, J_{C-P} = 10.4 Hz, CH), 132.4 (C), 130.8 (CH), 130.03 (d, J_{C-P} = 12.5 Hz, C), 129.95 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 128.05 (CH), 127.96 (CH), 127.88 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 126.38 (d, J_{C-P} = 8.7 Hz, CH), 123.3 (d, J_{C-P} = 12.0 Hz, C), 121.6 (C), 119.3 (C), 96.7 (C), 92.5 (C), 82.9 (C), 82.3 (C), 81.2 (CH), 80.6

(CH), 44.5 (d, J_{C-P} = 2.7 Hz, CH), 40.4 (d, J_{C-P} = 62.7 Hz, CH), 34.4 (CH_2), 34.2 (CH_2), 32.8 (d, J_{C-P} = 15.3 Hz, CH), 29.7 (d, J_{C-P} = 2.2 Hz, CH), 25.1 (d, J_{C-P} = 12.5 Hz, CH_2), 22.6 (CH_3), 22.0 (CH_3), 16.2 (CH_3).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 MHz) δ 58.6.

IR: ν_{max} = 3291, 3056, 2953, 2927, 2869, 1464, 1443, 1264, 1250, 1205, 1167, 905, 857, 823, 756, 734, 693 cm^{-1}.

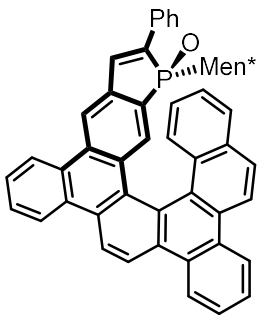
HRMS (ESI) calcd. for $C_{52}H_{44}OP$ $[M+H]^+$: 715.3130, found: 715.3166.

$[\alpha]_D^{25}$ = +202 (*c* 1 in $CHCl_3$).

Procedure for the synthesis of phosphahélicènes (*Sp,M*)-107a and (*Sp,P*)-107b

A Schlenk flask was charged with $Ni(cod)_2$ (0.109 mmol, 30 mg) and triphenylphosphine (0.218 mmol, 57 mg) under inert atmosphere and degassed THF (5 ml) was added. In another Schlenk flask, a solution of triyne **108** (0.545 mmol, 390 mg) was diluted in degassed THF (15 ml) under argon. The catalyst solution was added dropwise to the solution of the triyne and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1h. The solvent was then removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a EtOAc-petroleum ether gradient (15% to 40% EtOAc), to afford the desired enantiopure phosphahelicenes (*Sp*,*M*)-**107a** and (Sp,*P*)-**107b** as two yellow solids, in a 38:62 ratio (96% overall yield).

(*Sp,M*)-107a



R_f = 0.34 (30% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.77-8.69 (m, 4H), 8.67-8.61 (m, 2H), 8.31 (bs, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.72-7.60 (m, 5H), 7.48 (d, *J* = 8. 5 Hz, 1H), 7.40-7.24 (m, 4H), 7.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.24-1.13 (m, 1H), 1.12-0.96 (m, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.83-0.74 (m, 1H), 0.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), (-)0.24- (-)0.35 (m, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 140.5 (d, J_{C-P} = 24.0 Hz, C), 139.2 (d, J_{C-P} = 89.4 Hz, C), 136.7 (d, J_{C-P} = 15.3 Hz, CH), 133.9 (d, J_{C-P} = 10.4 Hz, C), 132.5 (d, J_{C-P} = 21.8 Hz, C), 132.4 (C), 132.0 (d, J_{C-P} = 10.4 Hz, C), 131.3 (C), 130.8 (C), 130.6 (d, J_{C-P} = 12.0 Hz, CH), 130.0 (C), 129.7 (C), 129.4 (C), 129.1 (CH), 128.9 (C), 128.8 (CH), 128.71 (CH), 128.69 (CH), 128.6 (C), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 125.7 (CH), 125.6 (CH), 124.1 (CH), 123.9 (CH), 123.7 (CH), 123.6 (CH), 122.3 (CH), 121.8 (CH), 121.6 (CH), 120.3 (d, J_{C-P} = 8.7 Hz, CH), 42.7 (d, J_{C-P} = 2.7 Hz, CH), 39.1 (d, J_{C-P} = 63.8 Hz, CH), 33.8 (CH_2), 33.0 (CH_2), 32.8 (d, J_{C-P} = 15.3 Hz, CH), 28.9 (CH), 25.4 (d, J_{C-P} = 13.1 Hz, CH_2), 22.4 (CH_3), 21.4 (CH_3), 16.5 (CH_3)

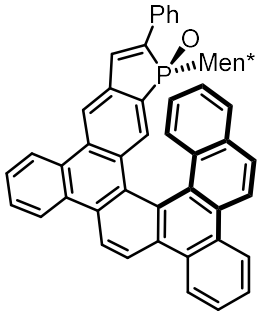
^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 MHz) δ = 58.9.

IR: ν_{max} = 2952, 2925, 2867, 1607, 1459, 1260, 1206, 1160, 905, 856, 813, 804, 757 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{52}H_{44}OP$ $[M+H]^+$: 715.3130, found: 715.3146.

$[\alpha]_D^{25}$ = -961 (*c* = 1 in $CHCl_3$).

(*Sp,P*)-107b



R_f = 0.21 (30% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.85-8.78 (m, 3H), 8.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.5, 7.0 Hz, 1H), 7.82-7.74 (m, 5H), 7.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 5H), 7.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.60-1.20 (m, 4H), 0.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.79-0.70 (m, 2H), 0.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.18-0.10 (m, 1H), (-)0.27-(-)0.36 (m, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 139.7 (d, J_{C-P} = 26.2 Hz, C), 138.7 (d, J_{C-P} = 88.4 Hz, C), 135.1 (d, J_{C-P} = 15.8 Hz, CH), 133.9 (d, J_{C-P} = 10.4 Hz, C), 133.0 (C), 132.4 (C), 130.9 (C), 130.7 (d, J_{C-P} = 9.8 Hz, CH), 130.6 (C), 130.1 (d, J_{C-P} = 10.4 Hz, C), 129.9 (C), 129.75 (C), 129.70 (C), 129.4 (C), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.54 (CH), 128.47 (CH), 128.2 (C), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (d, J_{C-P} = 11.5 Hz, C), 127.1 (C), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 125.9 (CH), 125.4 (CH), 124.4 (C), 124.1 (CH),

123.8 (CH), 123.7 (CH), 123.5 (CH), 121.9 (CH), 121.6 (CH), 120.3 (CH), 118.4 (d, J_{C-P} = 8.7 Hz, CH), 43.9 (d, J_{C-P} = 2.7 Hz, CH), 40.6 (d, J_{C-P} = 64.4 Hz, CH), 34.2 (CH_2), 33.8 (CH_2), 32.4 (d, J_{C-P} = 14.7 Hz, CH), 29.4 (CH), 24.6 (d, J_{C-P} = 12.6 Hz, CH_2), 22.2 (CH_3), 22.1 (CH_3), 16.2 (CH_3).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 MHz) δ = 55.7.

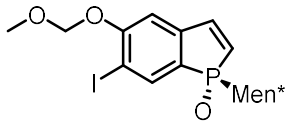
IR: ν_{max} = 2956, 2924, 2867, 1608, 1460, 1249, 1204, 1166, 857, 804, 792, 756, 694 cm^{-1}.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{52}H_{44}OP$ $[M+H]^+$: 715.3130, found: 715.3138.

$[\alpha]_D^{25}$ = +1725 (*c* = 1 in $CHCl_3$).

Functionalization of phosphadibenzohelicenes

(*Rp*)-120b



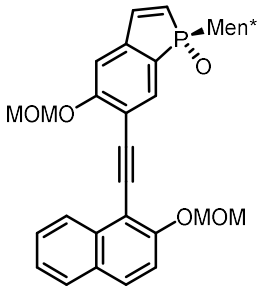
To a solution of (*Rp*)-5-hydroxy-1-phenyl-1H-phosphindole-1-oxide (11.1 mmol, 3.77 g) in anhydrous DMF (20 mL) was added $NaHCO_3$ (2.22 mmol, 1.86 g). The reaction mixture was warmed to 0°C and a solution of I_2 (13.3 mmol, 3.36 g) in DMF (20 mL) was added dropwise over 1h. The resulting mixture was then warmed to room temperature and stirred 1 h. K_2CO_3 (22.2 mmol, 3.07 g) and Chloromethyl methyl ether (16.7 mmol, 1.26 mL) were successively added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3h. The reaction mixture was quenched by addition of a saturated NH_4Clsat. solution and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water, dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography with a 30/70 petroleum ether/EtOAc mixture to afford the desired iodo-compound **120b** (5.26 g, 71% yield, colorless oil).

R_f = 0.5 (80/20 : AcOEt/PE).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 36.0, 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 25.0, 9.0 Hz, 1H), 5.31-5.27 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.51 (bs, 2H), 1.33 (bs, 1H), 1.40-1.05 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.90-0.79 (m, 2H), 0.79 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 Hz) δ 58.1.

(*Rp*)-122

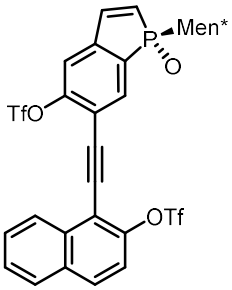


A Schlenk flask was charged with (*Rp*)-**120b** (5.59 mmol, 2.65 g), $Pd(PPh_3)_4$ (0.112 mmol, 129 mg), CuI (0.224 mmol, 43 mg), and flushed with argon. Diisopropylamine (15 mL) and then 1-ethynyl-2-(methoxymethoxy)naphthalene **112** (6.70 mmol, 1.42 g) in diisopropylamine (15 mL) were added and the reaction mixture was stirred at 80°C for 1h. The reaction mixture was quenched by the addition of NH_4Clsat. and extracted three times with EtOAc. The combined fractions were evaporated in vacuo to dryness and the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a EtOAc-PE gradient (30% to 80% EtOAc), to obtain the desired compound **122** (2.82 g, 96% yield);

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 35.5, 8.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.47 (dd, *J* = 24.5, 8.5 Hz, 1H), 5.56-5.39 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.59 (bs, 1H), 1.16-1.08 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.95-0.78 (m, 2H), 0.78 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 Hz) δ 58.7.

(*Rp*)-123



To a solution of protected phenol compound (*Rp*)-**122** (1.52 mmol, 0.80 g) in anhydrous dichloromethane (15 mL) at -78°C under argon was added 4.6 ml of boron trichloride solution (1M in hexane). The mixture was stirred at -78°C for 15 minutes, then the reaction was quenched by 2 mL of methanol-water-triethylamine (3-1-1) solution. The solution mixture is then added to a dropfunnel

containing NH_4Clsat. solution and extracted three times with EtOAc. The combined fractions were dried, concentrated and the residue was diluted in anhydrous DMF. N-Phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (3.34 mmol, 1.09 g) and triethylamine (3.95, 0.53 mL) were successively added and the reaction mixture was stirred 1h at room temperature. The reaction mixture was then quenched by the addition1 of NH_4Clsat. and extracted three times with EtOAc. The combined fractions were evaporated in vacuo to dryness and the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a EtOAc-PE gradient (30% to 100% EtOAc), to obtain the desired triflate compound **123** (994 mg , 90% yield, yellow oil).

R_f = 0.43 (30% petroleum ether/ EtOAc)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 6.67 (dd, *J* = 24.5, 8.5 Hz, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.37 (bs, 1H), 1.22-1.09 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.92-0.83 (m, 2H), 0.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H);

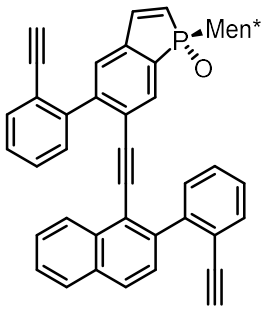
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 152.3 (C), 148.9 (C), 144.5 (d, *J* = 29.0 Hz, C), 143.1 (d, *J* = 9.3 Hz, CH), 134.7 (d, *J* = 12.0 Hz, CH), 133.5 (C), 132.2 (d, *J* = 95.5 Hz, C), 132.1 (C), 131.9 (CH), 129.7 (d, *J* = 85.7 Hz, CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 126.8 (CH), 119.4 (CH), 118.85 (q, J_{C-F} = 318.5 Hz, CF_3), 118.79 (q, J_{C-F} = 319.1 Hz, CF_3), 117.9 (d, *J* = 9.3 Hz, CH), 117.6 (d, *J* = 12.0 Hz, C), 114.0 (C), 93.8 (C), 90.1 (C), 45.3 (CH), 41.1 (d, *J* = 66.5 Hz, CH), 36.4 (CH_2), 34.3 (CH_2), 33.1 (d, *J* = 14.7 Hz, CH), 30.0 (CH), 25.1 (d, *J* = 13.1 Hz, CH_2), 22.4 (CH_3), 21.7 (CH_3), 15.9 (CH_3) ;

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 Hz) δ 57.9

HRMS (ESI) calcd. for $C_{32}H_{30}O_7F_6PS_2$ $[M+H]^+$: 735.1075, found: 735.1080.

$[\alpha]_D^{25}$ = - 175 (c=1, $CHCl_3$).

(*Rp*)-119



Triisopropyl((2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)ethynyl)silane **110** (5.04 mmol, 1.94 g), Cs_2CO_3 (5.04 mmol, 1.64 g), and triflate **123** (1.68 mmol, 1.68 g) were stirred in a THF (25 mL) water (2.5 mL) mixture. $Pd(SPhos)_2Cl_2$ (0.168 mmol, 167 mg) was then added and the reaction mixture was stirred at 80°C for 3h. The reaction mixture was then extracted three times with EtOAc. The combined fractions were dried, concentrated and the residue was diluted in THF (10 mL). Tetrabutylammonium fluoride (1 M in THF) (6.00 mmol, 6 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 2h. The solution was evaporated in vacuo to dryness and the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a 40/60 petroleum ether /EtOAc mixture desired triyne **119** (1.31 g, 80% yield, yellow solid).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.82-7.79 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 9H), 7.34-7.25 (m, 3H), 6.48 (dd, *J* = 25.0, 8.5 Hz, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.41-1.33 (m, 1H), 1.18-1.07 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.90-0.84 (m, 2H), 0.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 146.6 (C), 144.6 (d, *J* = 11.5 Hz, CH), 143.8 (C), 143.0 (C), 141.6 (C), 141.0 (d, *J* = 27.8 Hz, C), 133.4 (C), 133.3 (CH), 132.9 (CH), 132.7 (CH), 132.3 (C), 130.9 (CH), 130.8 (d, *J* = 97.1 Hz, C), 129.9 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 126.7 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 124.2 (d, *J* = 12.0 Hz, C), 121.6 (C), 119.3 (C), 96.6 (C), 92.6 (C), 82.8 (C), 82.1 (C), 81.2 (CH), 80.6 (CH), 45.3 (d, *J* = 1.7 Hz, CH), 40.9 (d, *J* = 66.5 Hz, CH), 36.3 (CH_2), 34.5 (CH_2), 33.1 (d, *J* = 14.2 Hz, CH), 29.5 (d, *J* = 2.3 Hz, CH), 25.1 (d, *J* = 13.1 Hz, CH_2), 22.5 (CH_3), 21.8 (CH_3), 16.0 (CH_3).

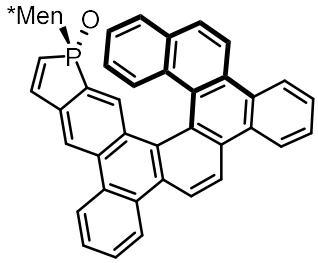
^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 Hz) δ 58.9.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{46}H_{40}OP$ $[M+H]^+$: 639.2817, found: 639.2816.

Procedure for the synthesis of phosphahelicenes (*Rp,P*)-118a and (*Rp,M*)-118b

A Schlenk flask was charged with $Ni(COD)_2$ (0.085 mmol, 23 mg) and triphenylphosphine (0.169 mmol, 44 mg) under inert atmosphere and degassed THF (2.5 ml) was added. In another Schlenk flask, a solution of triyne **119** (0.423 mmol, 270 mg) was diluted in degassed THF (15 ml) under argon. The catalyst solution was added dropwise to the solution of the triyne **119** and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1h. The solvent was then removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a EtOAc-PE gradient (40% to 80% EtOAc), to afford the desired enantiopure phosphahelicenes (*Rp,P*)-**118a** / (*Rp,M*)-**118b** in a 70:30 ratio (84% isolated yield).

(*Rp,P*)-118a



R$_f$ = 0.5 (70% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 8.47-8.72 (m, 6H), 8.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.83-7.75 (m, 6H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 35.0, 8.5 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 25.0, 8.5 Hz, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.19-1.05 (m, 2H), 0.90-0.81 (m, 11H), 0.67-0.59 (m, 1H), 0.38-0.29 (m , 1H);

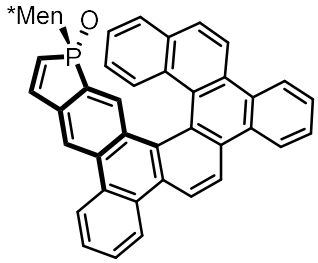
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 145.4 (d, *J* = 9.8 Hz, CH), 139.4 (d, *J* = 27.3 Hz, C), 132.5 (C), 132.2 (C), 131.6 (d, *J* = 10.9 Hz, C), 131.1 (C), 130.6 (C), 130.2 (C), 130.0 (C), 129.7 (C), 129.6 (d, *J* = 11.0 Hz, CH), 129.3 (C), 129.0 (C), 128.6 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.49 (CH), 127.45 (C), 126.2 (d, *J* = 12.0 Hz, CH), 126.0 (CH), 125.7 (CH), 124.2 (CH), 124.0 (CH), 123.9 (CH), 123.8 (CH), 123.8 (C), 123.5 (CH), 122.0 (CH), 121.90 (CH), 121.86 (CH), 120.5 (d, *J* = 8.7 Hz, CH), 45.2 (CH), 39.0 (d, *J* = 66.0 Hz, CH), 34.4 (CH_2), 33.4 (CH_2), 32.3 (d, *J* = 14.7 Hz, CH), 28.4 (CH), 25.2 (d, *J* = 13.7 Hz, CH_2), 22.7 (CH_3), 21.7 (CH_3), 15.9 (CH_3).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 Hz) δ 60.1.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{46}H_{40}OP$ $[M+H]^+$: 639.2817, found: 639.2836.

$[\alpha]_D^{25}$ = + 1142 (c=1, $CHCl_3$).

(*Rp,M*)-118b



R$_f$ = 0.23 (70% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.93-8.67 (m, 7H), 8.26 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.86-7.75 (m, 4H), 7.53 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.35-7.18 (m, 2H), 6.72 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 23.4, 8.4 Hz, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.56-1.19 (m, 5H), 1.04-0.91 (m, 1H), 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.82-0.59 (m, 3H), 0.58 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 144.1 (d, *J* = 11.0 Hz, CH), 139.3 (d, *J* = 28.9 Hz, C), 132.9 (C), 131.8 (C), 130.8 (C), 130.7 (C), 130.6 (C), 130.5 (d, *J* = 12.6 Hz, CH), 129.9 (C), 129.8 (C), 129.7 (C), 129.5 (CH), 129.4 (C), 129.3 (C), 128.9 (C), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (C), 127.9 (C), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (C), 126.4 (CH), 126.0 (CH), 125.4 (CH), 124.3 (C), 124.1 (CH), 123.8 (CH), 123.7 (CH), 123.6 (CH), 121.9 (CH), 121.7 (CH), 120.3 (CH), 118.7 (d, *J* = 9.3 Hz, CH), 44.1 (d, *J* = 2.2 Hz, CH), 41.3 (d, *J* = 67.6 Hz, CH), 37.2 (CH_2), 34.3 (CH_2), 33.0 (d, *J* = 14.2 Hz, CH), 29.5 (d, *J* = 2.2 Hz, CH), 24.7 (d, *J* = 13.1 Hz, CH_2), 22.4 (CH_3), 21.7 (CH_3), 15.9 (CH_3);

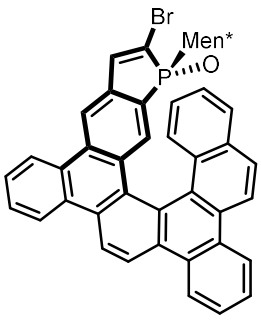
^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 Hz) δ 55.6.

$[\alpha]_D^{25}$ = - 1880 (c=1, $CHCl_3$).

Procedure for the bromination of 118b giving 124a and 124b

To a solution of phosphadibenzohelicene (*Rp,M*)-**118b** (1 eq.) in toluene at 0°C was added bromine (1 eq.). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 1h before being quenched by a saturated solution of $Na_2S_2O_3$ and extracted three times with EtOAc. The combined organic fractions were evaporated in vacuo to dryness and replaced in the desired solvent. Then a base was added and the reaction was monitored by TLC until the completion. The residue was then purified by flash chromatography to afford the 2-bromophosphadibenzohelicene **124a** and 3-bromophosphadibenzohelicene **124b** in a base, temperature dependent ratio.

2-bromophosphadibenzo-[6]-helicene (*Rp,M*)-124a

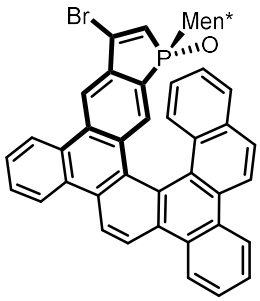


R$_f$ = 0.50 (50% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 8.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.85-8.82 (m, 4H), 8.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.88-7.76 (m, 4H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 23.0 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.59-1.42 (m, 3H), 0.96-0.84 (m, 2H), 0.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.82-0.70 (m, 1H), 0.60 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.63-0.57 (m, 1H), 0.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.52-0.42 (m, 1H).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 Hz) δ 47.5.

3-bromophosphadibenzo-[6]-helicene (*Rp,M*)-124b



R$_f$ = 0.44 (50% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 8.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.83-8.77 (m, 5H), 8.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85-7.75 (m, 4H), 7.54 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 18.0, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.58-1.34 (m, 5H), 1.03-0.91 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 0.84-0.76 (m, 1H), 0.739-0.65 (m, 2H), 0.60 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 0.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 137.7 (d, *J* = 21.3 Hz, C), 137.1 (d, *J* = 19.1 Hz, C), 132.9 (C), 131.8 (C), 131.2 (d, *J* = 11.5 Hz, C), 130.9 (C), 130.7 (C), 130.5 (C), 130.1 (d, *J* = 10.4 Hz, CH), 129.8 (C), 129.7 (C), 129.6 (CH), 129.2 (C), 128.9 (C), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 127.94 (C), 127.86 (CH), 127.84 (d, *J* = 97.1 Hz, C), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (d, *J* = 81.2 Hz, CH), 126.9 (C), 126.1 (CH), 125.6 (CH), 124.4 (C), 124.1 (CH), 124.0 (CH), 123.7 (CH), 123.6 (CH), 122.3 (CH), 121.7 (CH), 120.3 (CH), 118.9 (d, *J* = 9.8 Hz, CH), 43.9 (d, *J* = 2.2 Hz, CH), 41.6 (d, *J* = 69.3 Hz, CH), 37.3 (CH_2), 34.1 (CH_2), 33.0 (d, *J* = 14.2 Hz, CH), 29.7 (d, *J* = 2.2 Hz, CH), 24.6 (d, *J* = 12.9 Hz, CH_2), 22.3 (CH_3), 21.7 (CH_3), 15.8 (CH_3).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 Hz) δ 49.1

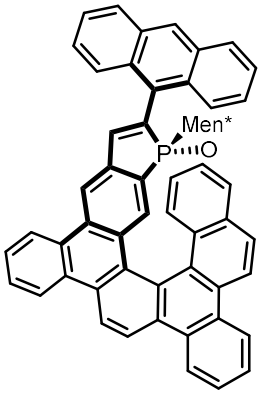
HRMS (ESI) calcd. for $C_{46}H_{39}OBrP$ $[M+H]^+$: 717.1922, found: 717.1940.

$[\alpha]_D^{25}$ = - 1433 (c = 1, $CHCl_3$)

General procedure for the Suzuki coupling of 124a and 124b

To a solution of bromophosphadibenzohelicene **124a** (or **124b**) in a THF (12 mL/mmol) - water (1.5 mL/mmol) mixture, were added aryl boronic acid (1.2 equiv.), Cs_2CO_3 (3 equiv.) and $Pd(SPhos)_2Cl_2$ (5 mol%). The mixture was stirred for 5h at 80°C. The reaction mixture was then extracted with EtOAc, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with a heptane/EtOAc gradient (10% to 70% EtOAc) to obtain the desired coupling product.

(*Rp,M*)-125b

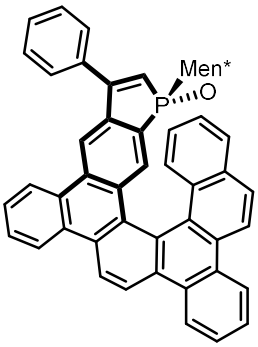


Yield = 57%.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 9.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.94-8.83 (m, 4H), 8.78-8.72 (m, 2H), 8.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.17-8.07 (m, 2H), 8.05-7.94 (m, 2H), 7.92-7.78 (m, 4H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.58-7.39 (m, 5H), 7.38-7.31 (m, 2H), 6.81 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.03-0.94 (m, 1H), 0.92-0.43 (m, 6H), 0.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.30-0.20 (m, 1H),(-) 0.62 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 Hz) δ 56.7.

(*Rp,M*)-126a



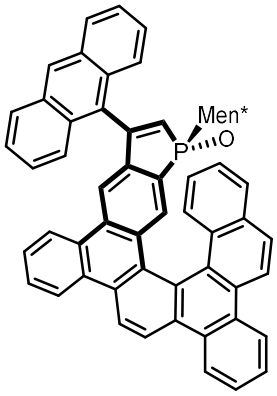
Yield = 58%.

R*f* = 0.41 (50% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 8.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.87-8.82 (m, 4H), 8.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 3H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 5H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 22.5, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 3H), 1.45-1.31 (m, 2H), 1.09-0.97 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 1H), 0.82 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.81-0.64 (m, 2H), 0.63 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 Hz) δ 50.5.

(*Rp,M*)-126b



Yield = 41%.

R*f* = 0.4 (50% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 8.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.81-8.78 (m, 2H), 8.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.16-8.12 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.0 Hz,

1H), 7.61-7.54 (m, 4H), 7.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 6.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 23.0), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 1H), 1.35-1.23 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 1H), 0.94-0.85 (m, 1H), 0.84 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.79-0.68 (m, 1H), 0.60 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

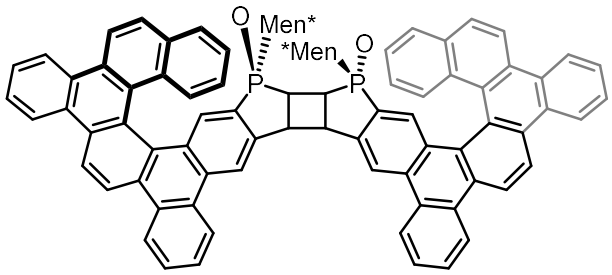
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 154.7 (d, *J* = 13.3 Hz, C), 141.0 (d, *J* = 25.5 Hz, C), 133.2 (C), 132.0 (C), 137.7 (C), 131.4 (C), 130.8 (C), 130.64 (C), 130.63 (d, *J* = 10.0 Hz, CH), 130.57 (C), 130.5 (C), 130.0 (d, *J* = 14.1 Hz, C), 129.9 (C), 129.8 (CH), 129.7 (C), 129.5 (C), 129.3 (C), 129.1 (C), 129.04 (C), 129.01 (CH), 128.97 (CH), 128.8 (d, *J* = 97.0 Hz, C), 128.7 (CH), 128.5 (d, *J* = 86.5 Hz, CH), 128.3 (CH), 128.2 (C), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.53 (CH), 127.49 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (C), 126.7 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 125.9 (C), 125.6 (CH), 125.5 (CH), 125.3 (CH), 125.1 (CH), 124.7 (C), 123.9 (CH), 123.8 (CH), 123.6 (CH), 122.1 (CH), 121.5 (CH), 120.3 (CH), 118.0 (d, *J* = 10.0 Hz, CH), 45.1 (d, *J* = 1.9 Hz, CH), 41.8 (d, *J* = 68.4 Hz, CH), 37.3 (CH_2), 34.6 (CH_2), 33.0 (d, *J* = 14.1 Hz, CH), 29.6 (d, *J* = 1.8 Hz, CH), 25.0 (d, *J* = 12.8 Hz, CH_2), 22.6 (CH_3), 21.7 (CH_3), 16.0 (CH_3).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 Hz) δ 52.0.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{60}H_{48}OP$ $[M+H]^+$: 815.3443, found: 815.3442.

$[\alpha]_D^{25}$ = - 1080 (c = 1, $CHCl_3$).

(*Rp,M,Rp,M*)-127



A solution of phosphadibenzohelicene (*Rp,M*)-**118b** (20 mg, 0,03 mmol) in 2 mL of THF/Benzene (1/8) was irradiated for 90 min (Heraeus TQ, 150 Watt). After removal of the solvent, the crude residue was monitored by ^{1}H NMR and purified then by column chromatography on silica gel with a heptane/ethyl acetate gradient (20% to 100% EtOAc). The desired helical dimer **127** was isolated in 91% yield.

R_f = 0.28 (70% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 8.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.95-8.83 (m, 10H), 8.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.43 (s, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.96-7.78 (m, 8H), 7.58 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.48 (d,

J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 6.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.26-3.16 (m, 2H), 2.34-2.23 (m, 2H), 1.75-1.42 (m, 10H), 0.93-0.79 (m, 4H), 0.75 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 0.71 (d, *J* = 5.5 Hz, 6H), 0.66-0.57 (m, 2H), 0.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 0.31-0.18 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 145.2 (d, *J* = 12.6 Hz, C), 133.2 (C), 132.8 (C), 131.8 (d, *J* = 2.7 Hz, C), 131.0 (C), 130.9 (C), 130.7 (C), 130.5 (bs, CH), 129.9 (C), 129.8 (C), 129.7 (CH), 129.3 (C), 128.9 (C), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (C), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 126.9 (C), 124.8 (CH), 124.3 (CH), 123.92 (CH), 123.89 (CH), 123.6 (CH), 122.0 (CH), 121.6 (CH), 120.4 (CH), 118.9 (bs, CH), 52.2 (CH), 43.4 (CH), 40.9 (d, *J* = 67.1 Hz, CH), 35.2 (CH_2), 34.2 (CH_2), 32.65 (CH), 32.65 (d, *J* = 14.2 Hz, CH), 29.0 (CH), 24.9 (d, *J* = 12.0 Hz, CH_2), 22.3 (CH_3), 21.8 (CH_3), 15.8 (CH_3).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 Hz) δ 66.0.

$[\alpha]_D^{25}$ = - 1001 (c = 0.9, $CHCl_3$).

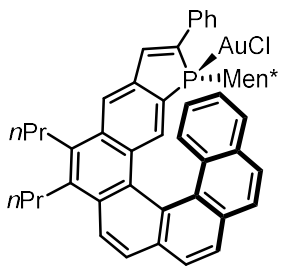
Synthesis of phosphahelicene-gold complexes

General procedure for the gold complexation

To the enantiopure phosphahelicene (1.0 equiv) in degassed anhydrous toluene (0.1M) in a Schlenk tube under argon was added $PhSiH_3$ (3.0 equiv) and *bis*(4-nitrophenyl)phosphate (15 mol%). Then the reaction mixture was stirred 2h at 100°C under argon before being quenched by a degassed solution of sodium hydroxide in water (1M) and extracted twice with degassed dichloromethane. The combined organic layers were then evaporated under inert atmosphere.

To a solution of [(SMe_2)AuCl] (1.0 equiv) in degassed dichloromethane (0.1M) was added a solution of phosphine in degassed dichloromethane (0.1M). The reaction was stirred at room temperature for 1 h. Then the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a EtOAc-Petroleum Ether gradient (10% to 20% EtOAc) to obtain the complexes as yellow powders.

(*Sp,P*)-*endo*-131a



Yield: 28%

R*f* = 0.20 (90/8/2: heptanes/acetone/ethanol).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24-8.18 (m, 2H), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.09-8.04 (m, 2H), 8.00 (d, 8.5 Hz, 1H), 7.97 (d, 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J_{H-P} = 26.5 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.36-3.26 (m, 4H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 4H), 1.35-1.25 (m, 6H), 1.20-1.05 (m, 2H), 0.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.95-0.75 (m, 3H), 0.72-0.62 (m, 1H), 0.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.30-0.15 (m, 1H), -0.25 to -0.30 (m, 1H).

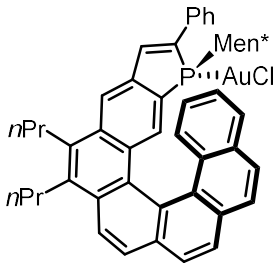
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 142.2 (d, J_{C-P} = 15.5 Hz, C), 138.3 (d, J_{C-P} = 53.3 Hz, C), 137.4 (d, J_{C-P} = 8.8 Hz, CH), 136.3 (C), 134.9 (C), 133.7 (d, J_{C-P} = 12.6 Hz, C), 132.6 (C x 2), 132.34 (C), 132.25 (d, J_{C-P} = 13.9 Hz, CH), 131.55 (C), 131.48 (CH), 130.6 (C), 129.4 (CH x 2), 129.2 (d, J_{C-P} = 10.8 Hz, CH), 129.0 (C), 128.8 (d, J_{C-P} = 60.6 Hz, CH), 128.4 (d, J_{C-P} = 11.2 Hz, C), 128.1 (C), 127.8 (C), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH), 124.8 (CH), 123.8 (C), 123.0 (CH), 119.9 (d, J_{C-P} = 6.3 Hz, CH), 43.9 (CH), 39.6 (d, J_{C-P} = 28.9 Hz, CH), 34.1 (d, J_{C-P} = 6.0 Hz, CH_2), 33.5 (CH_2), 33.0 (d, *J* = 11.2 Hz, CH), 32.1 (CH_2), 31.6 (CH_2), 29.7 (d, *J* = 9.2 Hz, CH), 24.9 (CH_2), 24.8 (d, *J* = 13.2 Hz, CH_2), 24.5 (CH_2), 22.0 (CH_3), 21.0 (CH_3), 16.4 (CH_3), 15.1 (CH_3), 14.9 (CH_3).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 24.3.

IR: ν_{max} = 2956, 2924, 2854, 1459, 1276, 1261, 839, 751, 693 cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{25}$= +2330 (c = 0.14, $CHCl_3$).

(*Rp,P*)-*exo*-131b



Yield: 26%

R*f* = 0.15 (90/8/2: heptane/ acetone/ethanol).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d, *J* = 8.7, 1H), 8.14-7.95 (m, 5H), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 3H), 7.61 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.48 (d, J_{H-P} = 26.4 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.80-6.70 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 4H), 2.0-1.84 (m, 4H), 1.68-1.46 (m, 2H), 1.35-1.15 (m, 10H), 0.95-0.35 (m, 13H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141.3 (d, J_{C-P} = 15.9 Hz, C), 136.2 (C), 134.8 (C), 132.8 (C), 132.7 (C), 132.0 (C), 131.8 (CH, bs), 131.6 (C), 131.0 (C), 129.5 (C), 129.1 (CH x 3), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (C),

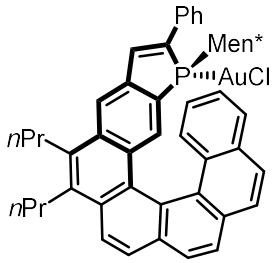
127.9 (CH x 2), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (C), 127.2 (CH), 126.7 (CH), 125.9 (CH, bs), 124.9 (CH, bs), 123.6 (C), 123.3 (CH), 120.6 (CH, bs), 42.6 (CH, bs), 39.7 (d, J_{C-P} = 39.3 Hz, CH), 33.7 (CH_2 x 2, bs), 33.0 (CH, bs), 32.0 (CH_2), 31.6 (CH_2), 28.8 (CH, bs), 25.4 (d, J_{C-P} = 11.3 Hz, CH_2), 24.8 (CH_2), 24.4 (CH_2), 22.3 (CH_3), 21.3 (CH_3), 15.6 (CH_3, bs), 14.9 (CH_3), 14.7 (CH_3).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 23.9 (bs).

IR: ν_{max} = 2956, 2926, 2870, 1456, 1276, 839, 757, 694 cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{25}$= +2232 (c = 0.25, $CHCl_3$).

(*Rp,M*)-*endo*-132a



Yield: 15%

R*f* = 0.30 (90/8/2: heptane/ acetone/ethanol).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.20-8.15 (m, 2H), 8.07-7.98 (m, 4H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J_{H-P} = 26.5 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.35-3.25 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 4H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.40-0.80 (m, 11H), 0.65-0.55 (m, 1H), 0.61 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.48-0.38 (m, 2H), 0.41 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

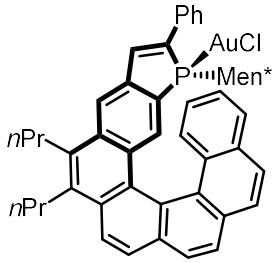
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141.0 (d, J_{C-P} = 15.7 Hz, C), 139.3 (d, J_{C-P} = 50.7 Hz, C), 139.2 (d, J_{C-P} = 9.5 Hz, CH), 136.2 (C), 135.6 (d, J_{C-P} = 11.8 Hz, C), 134.8 (C), 132.6 (C), 132.3 (C), 131.8 (d, J_{C-P} = 78.4 Hz, C), 131.7 (d, J_{C-P} = 14.6 Hz, CH), 131.3 (CH), 130.8 (C), 129.5 (CH), 129.1 (C), 129.0 (CH x 2), 128.8 (CH), 128.5 (d, J_{C-P} = 11.7 Hz, C), 128.1 (C), 127.94 (CH), 127.85 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 125.8 (CH), 124.9 (CH), 123.9 (C), 123.1 (CH), 120.0 (d, J_{C-P} = 6.0 Hz, CH), 46.5 (CH), 42.3 (d, J_{C-P} = 29.4 Hz, CH), 38.8 (CH_2), 33.8 (CH_2), 33.2 (d, J_{C-P} = 12.8 Hz, CH), 32.1 (CH_2), 31.5 (CH_2), 29.6 (d, J_{C-P} = 7.1 Hz, CH), 24.90 (d, J_{C-P} = 9.9 Hz, CH_2), 24.85 (CH_2), 24.5 (CH_2), 22.0 (CH_3), 21.4 (CH_3), 15.5 (CH_3), 15.0 (CH_3), 14.8 (CH_3).

^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 30.2.

IR: ν_{max} = 2956, 2927, 2870, 1456, 1086, 900, 839, 759, 694 cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{25}$= -1880 (c = 0.14, $CHCl_3$).

(*Sp,M*)-*exo*-132b



Yield: 30%

R*f* = 0.16 (90/8/2: heptane/ acetone/ethanol).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20-8.15 (m, 2H), 8.08-8.02 (m, 3H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 3H), 7.60 (d, J_{H-P} = 26.4 Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 4H), 7.16 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.73 (td, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 3.40-3.25 (m, 4H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 5H), 1.76-1.52 (m, 2H), 1.35-1.05 (m, 8H), 1.05-0.90 (m, 2H), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.69 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.65-0.50 (m, 1H), (-)0.15-(-)0.30 (m, 1H).

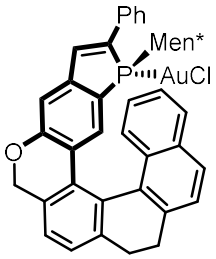
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141.8 (d, J_{C-P} = 18.7 Hz, C), 138.0 (d, J_{C-P} = 55.3 Hz, C), 137.7 (d, J_{C-P} = 10.3 Hz, CH), 136.2 (C), 134.7 (C), 133.5 (d, J_{C-P} = 12.0 Hz, C), 132.8 (C), 132.7 (d, J_{C-P} = 1.4 Hz, C), 132.3 (C), 132.1 (d, J_{C-P} = 13.5 Hz, CH), 131.7 (C), 130.8 (C), 129.4 (CH x 2), 129.2 (C), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.4 (C), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (d, J_{C-P} = 67.3 Hz, C), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.41 (CH), 127.36 (CH), 127.3 (CH), 126.7 (CH), 125.6 (CH), 125.5 (d, J_{C-P} = 61.7 Hz, C), 125.0 (CH), 123.7 (C), 123.2 (CH), 120.6 (d, J_{C-P} = 6.1 Hz, CH), 42.3 (CH), 38.7 (d, J_{C-P} = 28.5 Hz, CH), 33.6 (d, J_{C-P} = 5.9 Hz, CH_2), 33.3 (CH_2), 33.28 (d, J_{C-P} = 10.7 Hz, CH), 31.9 (CH_2), 31.3 (CH_2), 29.8 (d, J_{C-P} = 9.3 Hz, CH), 25.4 (d, J_{C-P} = 11.6 Hz, CH_2), 24.9 (CH_2), 24.4 (CH_2), 22.1 (CH_3), 21.1 (CH_3), 16.6 (CH_3), 14.9 (CH_3), 14.7 (CH_3).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 24.1.

IR: ν_{max} = 2954, 2926, 2868, 1455, 899, 839, 759, 695 cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{25}$= -2313 (c = 1, $CHCl_3$).

(*Rp,M*)-*endo*-133a



Yield: 11%

R*f* = 0.43 (20% EtOAc/petroleum ether).

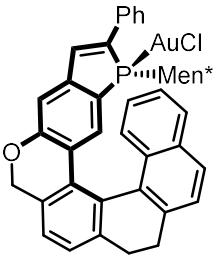
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ = 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 5H), 7.23-7.13 (m, 4H), 6.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.00-2.89 (m, 3H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.49-1.43 (m, 3H), 1.04-0.93 (m, 2H), 0.78-0.70 (m, 1H), 0.61 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.53 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.53-0.42 (m, 1H), 0.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H);

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 MHz) δ 31.0

IR: ν_{max} = 2954, 2924, 2853, 1603, 1445, 1433, 1410, 1261, 1215, 1146, 1094, 1041, 991, 895, 829, 810, 748, 695, 667 cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{25}$ = -716 (*c* = 0.25 in $CHCl_3$).

(*Sp,M*)-*exo*-133b



Yield: 46%

R*f* = 0.30 (20% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ = 7.71-7.66 (m, 4H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 5H), 7.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.17 (td, *J* = 15.0, 4 Hz, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 3.00-

2.93 (m, 2H), 2.63 (td, *J* = 15.0, 4.5 Hz, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.00-0.97 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.93-0.87 (m, 3H), 0.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.61 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 0.24-0.20 (m, 1H), -0.46-(-)0.54 (m, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ = 159.2 (C), 145.4 (d, *J* = 17.4 Hz, C), 143.0 (C), 140.0 (d, *J* = 54.8 Hz, C), 138.9 (C), 136.5 (d, *J* = 10.0 Hz, CH), 135.0 (C), 133.3 (d, *J* = 11.9 Hz, C), 133.2 (C), 130.8 (C), 130.6 (C), 130.0 (d, *J* = 14.5 Hz, CH), 129.4 (2xCH), 129.2 (2xCH), 129.0 (C), 128.8 (C), 128.2 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (d, *J* = 11.9 Hz, C), 125.8 (CH), 125.6 (CH), 124.7 (CH), 122.8 (CH), 122.4 (d, *J* = 62.9 Hz, C), 115.2 (d, *J* = 7.3 Hz, CH), 70.3 (CH_2), 42.7 (CH), 38.9 (d, *J* = 29.1 Hz, CH), 33.5 (d, *J* = 6.4 Hz, CH_2), 33.2 (CH_2), 33.1 (d, *J* = 10.9 Hz, CH), 31.0 (CH_2), 30.3 (CH_2), 29.9 (d, *J* = 10.0 Hz, CH), 25.3 (d, *J* = 11.9 Hz, CH_2), 21.9 (CH_3), 21.0 (CH_3), 16.6 (CH_3).

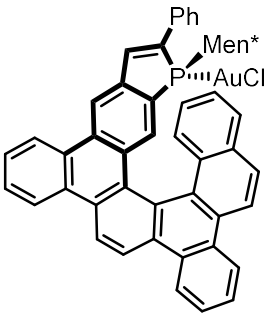
^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 MHz) δ 23.6.

IR: ν_{max} = 2953, 2927, 2853, 1599, 1462, 1445, 1431, 1370, 1240, 1142, 1094, 1036, 983, 895, 828, 820, 812, 792, 761, 748, 689 cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{25}$ = -847 (*c* = 1 in $CHCl_3$).

.

(*Rp,M*)-*endo*-134a



Yield: 19%

R*f* = 0.27 (20% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.89-8.82 (m, 4H), 8.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.90-7.76 (m, 6H), 7.67 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 27.5 Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 1H), 0.98-0.80 (m, 3H), 0.67-0.60 (m, 1H), 0.60 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.45-0.39 (m, 1H), 0.40 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

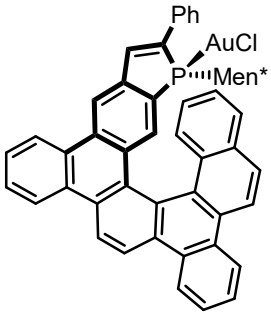
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 142.1 (d, *J* = 15.5 Hz, C), 139.9 (d, *J* = 50.1 Hz, C), 138.6 (d, *J* = 9.5 Hz, CH), 135.2 (d, *J* = 12.4 Hz, C), 132.9 (C), 131.8 (C), 131.5 (d, *J* = 14.1 Hz, CH), 131.0 (C), 130.7 (CH), 130.60 (C), 130.59 (CH), 129.9 (C), 129.8 (C), 129.09 (CH), 129.06 (C), 129.0 (CH), 128.9 (d, *J* = 63.3 Hz, C), 128.7 (CH), 128.1 (C), 128.0 (CH), 127.90 (CH), 127.85 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.9 (C), 125.9 (CH), 125.6 (CH), 124.4 (C), 124.2 (CH), 123.82 (CH), 123.79 (CH), 123.6 (CH), 122.1 (CH), 121.7 (CH), 120.2 (CH), 119.3 (d, *J* = 6.4 Hz, CH), 45.8 (CH), 41.8 (d, *J* = 28.6 Hz, CH), 38.3 (CH_2), 33.9 (CH_2), 33.2 (d, *J* = 12.8 Hz, CH), 29.5 (d, *J* = 6.8 Hz, CH), 25.0 (d, *J* = 12.3 Hz, CH_2), 22.0 (CH_3), 21.3 (CH_3), 15.6 (CH_3).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 MHz) δ 30.4.

IR: ν_{max} = 2954, 2924, 2854, 1607, 1461, 1453, 1369, 1247, 1216, 1092, 1076, 1043, 1029, 949, 897, 822, 814, 805, 756, 694, 666 cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{25}$ = -1109 (*c* = 0.5 in $CHCl_3$).

(*Sp,M*)-*exo*-134b



Yield: 59%

R*f* = 0.16 (20% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.85-8.74 (m, 5H), 8.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.87-7.77 (m, 4H), 7.75-7.68 (m, 4H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.17-0.94 (m, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.87-0.82 (m, 1H), 0.67 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.67-0.60 (m, 1H), (-)0.26-(-)0.35 (m, 1H).

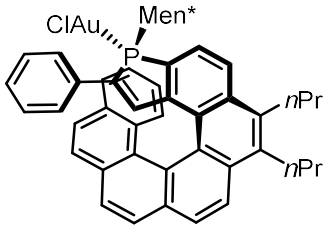
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 142.7 (d, *J* = 16.9 Hz, C), 139.1 (d, *J* = 54.5 Hz, C), 137.2 (d, *J* = 9.8 Hz, CH), 133.3 (d, *J* = 12.5 Hz, C), 132.32 (C), 132.26 (C), 132.0 (d, *J* = 14.2 Hz, CH), 131.6 (C), 131.5 (d, *J* = 10.9 Hz, C), 130.8 (C), 130.7 (C), 130.0 (C), 129.8 (C), 129.7 (C), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.10 (CH), 128.08 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (C), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 125.9 (CH), 125.7 (CH), 124.2 (CH), 123.9 (CH), 123.8 (CH+C), 123.7 (CH), 122.4 (CH), 122.2 (CH), 121.8 (CH), 120.6 (d, *J* = 6.5 Hz, CH), 42.1 (CH), 38.5 (d, *J* = 28.4 Hz, CH), 33.6 (d, *J* = 6.0 Hz, CH_2), 33.5 (CH_2), 33.2 (d, *J* = 11.4 Hz, CH), 29.9 (d, *J* = 9.8 Hz, CH), 25.5 (d, *J* = 11.5 Hz, CH_2), 22.0 (CH_3), 21.0 (CH_3), 16.5 (CH_3).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 MHz) δ = 24.6.

IR: ν_{max} = 2952, 2923, 2854, 1603, 1459, 1445, 1387, 1369, 1262, 1215, 1093, 1043, 1029, 898, 813, 804, 749, 691, 664 cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{25}$ = -1431 (*c* 1 in $CHCl_3$).

(*Rp,P*)-*endo*-135a



Yield: 34%

R*f* = 0.3 (90/8/2: heptanes/acetone/ethanol).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35-7.21 (m, 4H), 7.20-7.12 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.51-6.44 (m, 1H), 6.09 (d, J_{H-P} = 28.2 Hz, 1H), 3.40-3.25 (m, 4H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.05-1.80 (m, 5H), 1.48-1.33 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.15-0.95 (m, 2H), 0.81-0.70 (m, 2H), 0.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.47 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.40-0.25 (m, 2H).

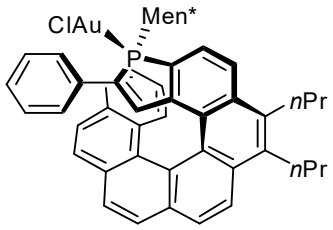
^{13}C NMR (75 Hz, $CDCl_3$) δ 141.4 (d, J_{C-P} = 15.7 Hz, C), 137.7 (d, J_{C-P} = 10.7 Hz, CH), 135.8 (C), 135.5 (d, J_{C-P} = 50.6 Hz, C), 135.1 (C), 134.5 (d, J_{C-P} = 12.5 Hz, C), 133.4 (d, J_{C-P} = 2.3 Hz, C), 132.3 (C), 131.7 (C), 131.4 (C), 131.1 (C), 129.7 (CH), 129.2 (d, J_{C-P} = 62.3 Hz, C), 128.7 (CH x 2), 128.4 (CH), 128.21 (CH), 128.16 (C), 127.7 (CH), 127.6 (C), 127.48 (d, J_{C-P} = 7.7 Hz, C), 127.47 (CH), 127.4 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 126.3 (CH), 125.4 (CH), 125.1 (C), 124.7 (C), 124.6 (d, J_{C-P} = 14.6 Hz, CH), 124.4 (CH), 124.0 (CH), 123.3 (d, J_{C-P} = 10.8 Hz, CH), 122.8 (CH), 44.0 (d, J_{C-P} = 2.6 Hz, CH), 39.9 (d, J_{C-P} = 28.4 Hz, CH), 37.2 (CH_2), 34.1 (CH_2), 33.4 (d, J_{C-P} = 13.0 Hz, CH), 31.9 (CH_2), 31.6 (CH_2), 28.5 (d, J_{C-P} = 6.9 Hz, CH), 25.3 (d, J_{C-P} = 11.0 Hz, CH_2), 24.8 (CH_2), 24.6 (CH_2), 22.2 (CH_3), 20.8 (CH_3), 15.6 (CH_3), 15.0 (CH_3), 14.8 (CH_3).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 28.7.

IR: ν_{max} = 2957, 2927, 2870, 1455, 1218, 839, 756, 695 cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{25}$= +1360 (c = 0.2, $CHCl_3$).

(*Sp,P*)-*exo*-135b



Yield: 10%

R*f* = 0.18 (90/8/2: heptane /acetone/ethanol).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.15-8.07 (m, 4H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 5H), 7.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (m, 1H), 5.99 (d, *J* = 29.0 Hz, 1H), 3.35-3.25 (m, 4H), 1.95-1.77 (m, 5H), 1.75-1.30 (m, 5H), 1.30-1.15 (m, 8H), 1.07-0.90 (m, 2H), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

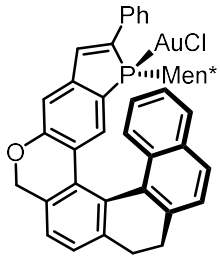
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 142.4 (d, J_{C-P} = 10.7 Hz, CH), 141.3 (d, J_{C-P} = 15.2 Hz, C), 137.6 (d, J_{C-P} = 48.2 Hz, C), 136.1 (C), 135.4 (C), 135.1 (d, J_{C-P} = 12.7 Hz, C), 133.1 (C), 132.1 (C), 131.9 (C), 131.8 (C), 131.7 (C), 129.1 (d, J_{C-P} = 13.4 Hz, CH), 128.8 (d, J_{C-P} = 61.0 Hz, CH), 128. 7 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (d, J_{C-P} = 34.4 Hz, C), 128.3 (CH), 128.11 (CH), 128.09 (d, J_{C-P} = 3.7 Hz, CH), 127.8 (CH), 127.7 (d, J_{C-P} = 8.0 Hz, C), 127.5 (CH x 2), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 125.5 (C), 125.4 (CH), 125.0 (C), 124.3 (CH), 123.2 (CH), 122.7 (d, J_{C-P} = 11.1 Hz, CH), 48.2 (CH), 42.2 (d, J_{C-P} = 30.2 Hz, CH), 39.4 (CH_2), 33.8 (CH_2), 33.2 (d, J_{C-P} = 13.2 Hz, CH), 31.8 (CH_2), 31.7 (CH_2), 30.5 (d, J_{C-P} = 5.5 Hz, CH), 24.9 (CH_2), 24.8 (d, J_{C-P} = 14.1 Hz, CH_2), 24.5 (CH_2), 22.3 (CH_3), 21.1 (CH_3), 15.2 (CH_3), 15.0 (CH_3), 14.8 (CH_3).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 35.3.

IR: ν_{max} = 2957, 2927, 2870, 1456, 1219, 1087, 840, 756, 696 cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{25}$= +1542 (c = 0.1, $CHCl_3$).

(*Sp,P*)-*endo*-136a



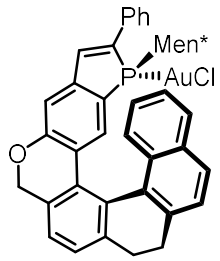
Yield: 26%

R*f* = 0.5 (20% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ = 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 6H), 7.18-7.15 (m, 3H), 6.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.96-2.89 (m, 3H), 2.5 (td, *J* = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.17-1.14 (m, 1H), 1.00-0.86 (m, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.49-0.38 (m, 1H), 0.00- (-) 0.09 (m, 1H);

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 MHz) δ 25.2.

(*Rp,P*)-*exo*-136b

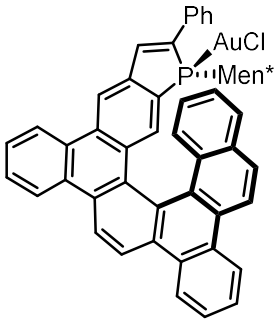


Yield: 21%

R*f* = 0.42 (20% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ = 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.27 (d, *J* = 26.5 Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.91-6.83 (m, 1H), 5.29 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.19 (td, *J* = 15.0, 3.5 Hz, 1H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.61 (td, *J* = 14.0, 4.5 Hz, 1H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.16-1.06 (m, 2H), 0.91-0.23 (m, 15H).

.(*Sp,P*)-*endo*-137a



Yield: 40%

R*f* = 0.24 (20% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.86-8.81 (m, 3H), 8.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.57 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.84-7.79 (m, 3H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 4H), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.14-1.10 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.94-0.84 (m, 1H), 0.84-0.64 (m, 2H), 0.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.33 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.19-0.10 (m, 1H), (-)0.24-(-)0.33 (m, 1H).

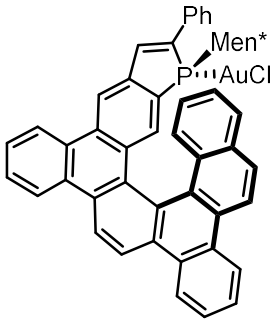
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 143.2 (d, *J* = 15.3 Hz, C), 139.0 (d, *J* = 53.0 Hz, C), 136.9 (d, *J* = 8.7 Hz, CH), 133.5 (d, *J* = 12.5 Hz, C), 132.9 (C), 132.1 (d, *J* = 13.7 Hz, CH), 131.9 (C), 131.0 (C), 130.64 (C), 130.56 (C), 130.56 (CH), 130.5 (CH), 129.8 (C), 129.7 (C), 129.6 (C), 129.43 (CH), 129.38 (d, *J* = 24.5 Hz, C), 129.3 (CH), 128.9 (C), 128.8 (CH), 128.3 (C), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 126.9 (CH+C), 126.8 (CH), 125.6 (CH), 125.5 (CH), 125.4 (d, *J* = 62.2 Hz, C), 124.4 (C), 124.2 (CH), 123.7 (CH), 123.5 (CH), 122.2 (CH), 121.5 (CH), 120.1 (CH), 119.1 (d, *J* = 6.5 Hz, CH), 43.9 (CH), 39.3 (d, *J* = 28.4 Hz, CH), 34.0 (d, *J* = 6.0 Hz, CH_2), 33.5 (CH_2), 32.9 (d, *J* = 11.0 Hz, CH), 29.8 (d, *J* = 9.3 Hz, CH), 24.8 (d, *J* = 11.5 Hz, CH_2), 21.9 (CH_3), 21.8 (CH_3), 16.5 (CH_3).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 MHz) δ 25.1.

IR: ν_{max} = 3063, 2954, 2925, 2861, 1607, 1461, 1250, 1042, 910, 895, 825, 813, 805, 757, 687 cm^{-1};

$[\alpha]_D^{25}$ = +1232 (*c* = 1 in $CHCl_3$).

(*Rp,P*)-*exo*-137b



Yield: 59%

R*f* = 0.19 (20% EtOAc/petroleum ether).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.45 (bs, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.86-7.74 (m, 5H), 7.72-7.64 (m, 4H), 7.41-7.31 (m, 4H), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 2H), 1.00-0.41 (m, 15H).

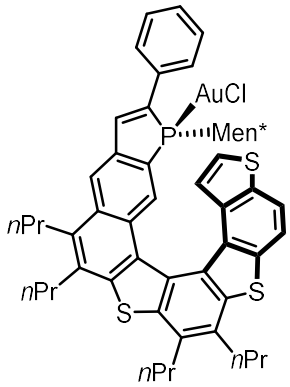
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 142.2 (d, *J* = 16.4 Hz, C), 132.2 (C), 132.0 (C), 131.5 (C), 131.2 (bs, CH), 130.8 (C), 130.6 (C), 130.0 (C), 129.89 (C), 129.85 (C), 129.4 (d, *J* = 8.2 Hz, C), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (C), 128.8 (C), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 127.92 (CH), 127.89 (CH), 127.8 (CH), 127.71 (CH), 127.65 (CH), 127.5 (C), 125.81 (CH), 125.77 (CH), 124.3 (CH), 124.2 (CH), 124.1 (CH), 123.7 (C), 123.5 (CH), 122.2 (CH), 122.1 (CH), 121.9 (CH), 120.7 (bs, CH), 43.0 (bs, CH), 40.0 (d, *J* = 25.1 Hz, CH), 33.8 (CH_2), 33.1 (CH_2 + CH), 28.8 (bs, CH), 25.5 (d, *J* = 11.5 Hz, CH_2), 22.3 (CH_3) 21.3 (CH_3), 15.7 (CH_3).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 MHz) δ 24.0 (bs).

IR: ν_{max} = 3057, 2954, 2925, 2868, 1607, 1462, 1448, 1370, 1268, 1249, 898, 824, 814, 756, 694, 682, 664 cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{25}$ = +1372 (*c* 1 in $CHCl_3$).

(*Sp,P*)-*endo*-138



Yield: 66%

R$_f$ = 0.5 (10% EtOAc/heptane).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88-7.75 (m, 3H), 7.69 (d, J_{H-P} = 26.1 Hz, 1H), 7.46-7.30 (m, 3H), 6.69 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.36-3.05 (m, 8H), 2.10-1.80 (m, 8H), 1.40-1.04 (m, 16H), 0.96-0.80 (m, 6H), 0.75-0.60 (m, 1H), 0.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.30-0.15 (m, 1H), -0.25-(-)0.40 (m, 1H).

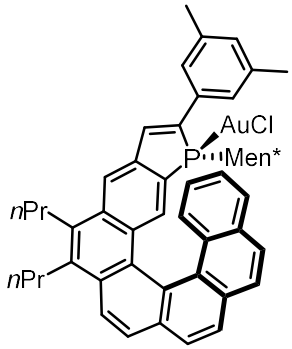
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141.5 (d, J_{C-P} = 15.6 Hz, C), 140.0 (C), 138.8 (C), 138.1 (C), 137.2 (d, J_{C-P} = 8.7 Hz, CH), 136.0 (C), 135.2 (C), 135.1 (C), 134.5 (C), 133.8 (d, J_{C-P} = 12.0 Hz, C), 132.7 (C), 132.0 (C), 131.8 (d, J_{C-P} = 25.1 Hz, C), 130.8 (d, J_{C-P} = 22.9 Hz, C), 130.3 (d, J_{C-P} = 12.5 Hz, CH), 130.0 (CH), 129.0 (CH), 128.47 (d, J_{C-P} = 11.0 Hz, C), 126.46 (C), 126.9 (d, J_{C-P} = 7.7 Hz, CH), 125.0 (CH), 124.6 (d, J_{C-P} = 12.0 Hz, CH), 122.6 (d, J_{C-P} = 47.4 Hz, C), 120.8 (d, J_{C-P} = 6.5 Hz, CH), 117.6 (CH), 43.5 (CH), 39.6 (d, J_{C-P} = 29.0 Hz, CH), 35.7 (CH_2), 34.57 (CH_2), 34.53 (CH_2), 33.9 (d, J_{C-P} = 5.4 Hz, CH_2), 33.6 (CH_2), 32.9 (d, J_{C-P} = 11.0 Hz, CH), 31.2 (CH_2), 29.8 (d, J_{C-P} = 9.2 Hz, CH), 24.9 (CH_2), 24.7 (d, J_{C-P} = 11.4 Hz, CH_2), 23.6 (CH_2), 23.55 (CH_2), 23.51 (CH_2), 22.1 (CH_3), 20.4 (CH_3), 16.7 (CH_3), 15.1 (CH_3), 15.0 (CH_3), 14.9 (CH_3), 14.8 (CH_3).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 25.0.

IR: ν_{max} = 2956, 2926, 2868, 1457, 1317, 1214, 1197, 1181, 1160, 1092, 897, 757, 708, 687 cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{25}$= +1080 (c = 1, $CHCl_3$).

(*Sp,P*)-*endo*-139



Yield: 40%

R*f* = 0.30 (90/8/2: heptane/ acetone/ethanol).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.08-8.03 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J_{H-P} = 27.0 Hz, 1H), 7.38 (bs, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.97 (bs, 1H), 6.62 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.35-3.24 (m, 4H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.34 (bs, 6H), 2.07 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.99-1.87 (m, 4H), 1.31-1.24 (m, 8H), 1.18-1.12 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.90-0.77 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 1H), 0.38 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.26-0.19 (m, 1H), (-)0.22-(-)0.31 (m, 1H).

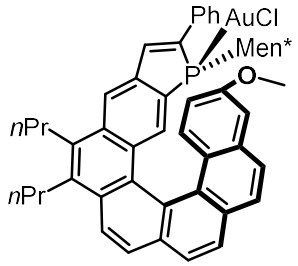
^{13}C NMR (125 Hz, $CDCl_3$) δ 142.4 (d, J_{C-P} = 16.4 Hz, C), 138.8 (C x 2), 138.7 (d, J_{C-P} = 52.8 Hz, C), 137.4 (d, J_{C-P} = 9.1 Hz, CH), 136.2 (C), 134.9 (C), 133.8 (d, J_{C-P} = 11.9 Hz, C), 132.61 (C), 132.60 (C), 132.4 (C), 132.2 (d, J_{C-P} = 12.8 Hz, CH), 131.6 (C), 131.5 (CH), 131.0 (CH), 130.5 (C), 129.3 (CH), 129.0 (C), 128.3 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz, C), 128.1 (C), 127.9 (C), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 126.3 (CH), 125.8 (CH x 2), 124.80 (CH x 2), 124.75 (CH), 123.9 (C), 123.6 (d, J_{C-P} = 63.8 Hz, C), 123.0 (CH), 119.6 (d, J_{C-P} = 6.4 Hz, CH), 44.0 (CH), 39.7 (d, J_{C-P} = 29.2 Hz, CH), 34.1 (d, J_{C-P} = 5.5 Hz, CH_2), 33.6 (CH_2), 33.0 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz, CH), 32.1 (CH_2), 31.6 (CH_2), 29.7 (d, J_{C-P} = 9.1 Hz, CH), 24.93 (CH_2), 24.88 (d, J_{C-P} = 13.6 Hz, CH_2), 24.5 (CH_2), 22.1 (CH_3), 21.6 (CH_3 x 2), 21.1 (CH_3), 16.5 (CH_3), 15.1 (CH_3), 14.9 (CH_3).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 24.8.

IR: ν_{max} = 2956, 2926, 2869, 1604, 1457, 1370, 1251, 1197, 1086, 912, 840, 756, 692 cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{25}$= +1711 (c = 1, $CHCl_3$).

(*Sp,P*)-*endo*-140



Yield: 27%

R*f* = 0.22 (90/8/2: heptane/ acetone/ethanol).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.10-8.04 (m, 3H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J_{H-P} = 27.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 3.93 (m, 3H), 3.35-3.25 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 4H), 1.35-1.10 (m, 8H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95-0.65 (m, 4H), 0.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.30-0.16 (m, 1H), -0.20 to -0.28 (m, 1H).

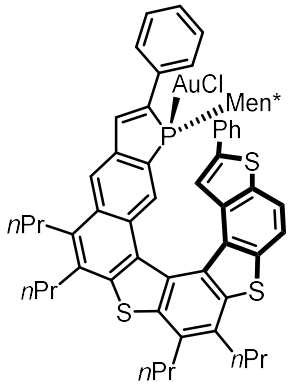
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.9 (C), 142.3 (d, J_{C-P} = 15.6 Hz, C), 138.1 (d, J_{C-P} = 53.5 Hz, C), 137.7 (d, J_{C-P} = 8.9 Hz, CH), 136.3 (C), 134.8 (C), 134.3 (C), 133.8 (d, J_{C-P} = 12.6 Hz, C), 132.5 (d, J_{C-P} = 23.4 Hz, C), 132.4 (d, J_{C-P} = 11.5 Hz, CH), 130.5 (C), 130.4 (C), 129.4 (CH x 2), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (C), 128.2 (d, J_{C-P} = 11.4 Hz, C), 127.9 (C), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 126.4 (CH), 125.3 (CH), 123.9 (C), 123.5 (C), 123.0 (d, J_{C-P} = 18.9 Hz, C), 122.9 (CH), 120.0 (d, J_{C-P} = 6.4 Hz, CH), 116.8 (CH), 110.0 (CH), 55.9 (CH), 43.9 (CH), 39.8 (d, J_{C-P} = 29.1 Hz, CH), 34.1 (d, J_{C-P} = 6.4 Hz, CH_2), 33.5 (CH_2), 33.0 (d, J_{C-P} = 11.1 Hz, CH), 32.0 (CH_2), 31.5 (CH_2), 29.8 (d, J_{C-P} = 8.9 Hz, CH), 24.90 (CH_2), 24.86 (d, J_{C-P} = 12.3 Hz, CH_2), 24.5 (CH_2), 22.1 (CH_3), 21.2 (CH_3), 16.5 (CH_3), 15.0 (CH_3), 14.8 (CH_3).

^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 24.4.

IR: ν_{max} = 2956, 2924, 2853, 1620, 1464, 1259, 1239, 855, 765, 751, 687 cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{25}$= +2037 (c = 0.2, $CHCl_3$).

(*Sp,P*)-*endo*-146a



Yield: 76%

R_f = 0.5 (10% EtOAc/heptane).

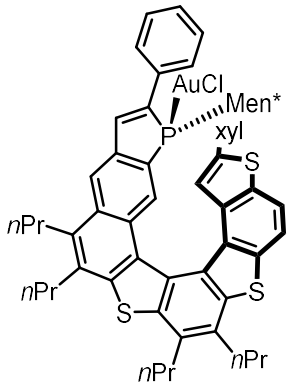
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 26.0 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.35-3.11 (m, 8H), 2.07-1.84 (m, 8H), 1.65 (m, 2H), 1.45-1.08 (m, 14H), 0.96-0.66 (m, 7H), 0.35 (m, 6H), 0.21 (m, 1H), (-)0.33 ppm (m, 1H).

^{13}C NMR (75 Hz, $CDCl_3$) δ 142.7 (C), 141.8 (d, J_{C-P} = 15.3 Hz, C), 140.8 (C), 140.2 (C), 138.8 (C), 138.1 (d, J_{C-P} = 53.4 Hz, C), 137.7 (C), 137.2 (d, J_{C-P} = 8.8 Hz, CH), 136.2 (C), 135.9 (C), 135.2 (C), 134.6 (C), 134.2 (C), 133.8 (d, J_{C-P} = 12.5 Hz, C), 132.8 (C), 132.1 (C), 131.8 (C), 131.0 (C), 130.4 (C), 130.0 (d, J_{C-P} = 12.5 Hz, CH), 129.3 (2xCH), 129.0 (CH), 128.5 (C), 128.41 (C), 128.36 (2xCH), 128.2 (C), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 126.3 (2xCH), 124.6 (CH), 123.5 (d, J_{C-P} = 62.2 Hz, C), 121.5 (CH), 120.8 (d, J_{C-P} = 6.5 Hz, CH), 117.6 (CH), 43.5 (CH), 39.6 (d, J_{C-P} = 28.9 Hz, CH), 35.7 (CH_2), 34.6 (2xCH_2), 34.0 (d, J_{C-P} = 6.5 Hz, CH_2), 33.6 (CH_2), 33.0 (d, J_{C-P} = 11.4 Hz, CH), 31.3 (CH_2), 29.8 (d, J_{C-P} = 8.7 Hz, CH), 25.2 (CH_2), 24.7 (d, J_{C-P} = 11.4 Hz, CH_2), 23.63 (CH_2), 23.57 (CH_2), 23.51 (CH_2), 22.0 (CH_3), 20.5 (CH_3), 16.7 (CH_3), 15.2 (CH_3), 15.0 (2xCH_3), 14.8 (CH_3).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 25 ppm.

$[\alpha]_D^{25}$= +1764 (c = 1, $CHCl_3$).

(*Sp,P*)-*endo*-146b



Yield: 78%

R_f = 0.5 (10% EtOAc/heptane).

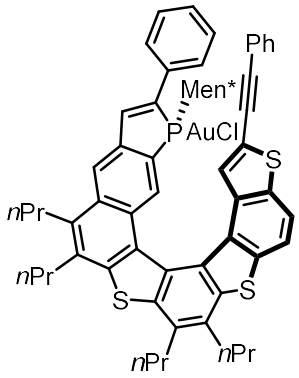
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H),), 7.57 (d, *J* = 26.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.36-3.11 (m, 8H), 2.20 (s, 6H), 2.07-1.78 (m, 9H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.35-1.09 (m, 16H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.36-0.34 (m, 6H), 0.26-0.17 (m, 1H), (-) 0.27- (-)0.38 (m, 1H);

^{13}C NMR (125 Hz, $CDCl_3$) δ 143.1 (C), 141.8 (d, J_{C-P} = 15.5 Hz, C), 140.6 (C), 140.1 (C), 138.8 (C), 138.1 (d, J_{C-P} = 53.8 Hz, C), 137.7 (C), 137.6 (C), 137.1 (d, J_{C-P} = 8.6 Hz, CH), 136.1 (C), 135.9 (C), 135.0 (C), 134.6 (C), 133.9 (C), 133.8 (d, J_{C-P} = 12.8 Hz, C), 132.7 (C), 132.0 (C), 131.8 (C), 131.2 (C), 130.4 (C), 130.0 (d, J_{C-P} = 12.8 Hz, CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.55 (C), 128.49 (C), 128.3 (d, J_{C-P} = 11.4 Hz, C), 126.8 (d, J_{C-P} = 7.3 Hz, CH), 124.7 (CH), 124.0 (CH), 123.5 (d, J_{C-P} = 61.4 Hz, C), 121.3 (CH), 120.6 (d, J_{C-P} = 6.4 Hz, CH), 117.5 (CH), 43.6 (CH), 39.7 (d, J_{C-P} = 29.1 Hz, CH), 35.5 (CH_2), 34.6 (CH_2), 34.0 (d, J_{C-P} = 5.9 Hz, CH_2), 33.6 (CH_2), 33.0 (d, J_{C-P} = 11.4 Hz, CH), 31.8 (CH_2), 29.8 (d, J_{C-P} = 9.6 Hz, CH), 25.0 (CH_2), 24.8 (d, J_{C-P} = 11.4 Hz, CH_2), 23.8 (CH_2), 23.6 (CH_2), 23.5 (CH_2), 22.1 (CH_3), 21.4 (CH_3), 20.5 (CH_3), 16.7 (CH_3), 15.2 (CH_3), 15.0 (CH_3), 14.9 (CH_3), 14.8 (CH_3);

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 25.3 ppm;

$[\alpha]_D^{25}$= +1779 (c = 1, $CHCl_3$).

(*Sp,P*)-*endo*-146d



Yield: 37%

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (bs, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 36.0 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.37-7.29 (m, 6H), 6.36 (s, 1H), 3.34-3.10 (m, 8H), 2.10-1.86 (m, 8H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.30-1.07 (m, 14H), 0.96-0.66 (m, 7H), 0.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.26-0.17 (m, 1H), (-)0.26-(-)0.35 ppm (m, 1H);

^{13}C NMR (75 Hz, $CDCl_3$) δ 141.8 (d, J_{C-P} = 15.8 Hz, C), 140.8 (C), 140.2 (C), 138.84 (C), 138.76 (C), 138.0 (d, J_{C-P} = 54.0 Hz, C), 137.3 (d, J_{C-P} = 9.0 Hz, CH), 136.4 (C), 135.7 (C), 134.4 (C), 134.1 (C), 133.8 (d, J_{C-P} = 12.5 Hz, C), 132.6 (C), 132.3 (C), 131.7 (C), 131.4 (2xCH), 130.5 (C), 130.4 (CH), 130.2 (C), 129.8 (d, J_{C-P} = 13.1 Hz, CH), 129.3 (2xCH), 129.0 (CH), 128.32 (3xCH), 128.3 (C), 128.2 (C), 126.88 (d, J_{C-P} = 7.6 Hz, 2xCH), 124.1 (CH), 123.4 (d, J_{C-P} = 61.1 Hz, C), 123.1 (CH), 121.5 (C), 121.2 (d, J_{C-P} = 6.0 Hz, CH), 118.7 (CH), 94.2 (C), 83.2 (C), 43.5 (CH), 39.5 (d, J_{C-P} = 29.0 Hz, CH), 35.8 (CH_2), 34.6 (2xCH_2), 33.9 (d, J_{C-P} = 6.0 Hz, CH_2), 33.6 (CH_2), 32.9 (d, J_{C-P} = 11.0 Hz, CH), 31.1 (CH_2), 29.8 (d, J_{C-P} = 8.2 Hz, CH), 25.2 (CH_2), 24.7 (d, J_{C-P} = 11.0 Hz, CH_2), 23.7 (CH_2), 23.6 (CH_2), 23.5 (CH_2), 22.1 (CH_3), 20.4 (CH_3), 16.7 (CH_3), 15.0 (CH_3), 14.9 (2xCH_3), 14.8 (CH_3).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ 24.7 ppm.

$[\alpha]_D^{25}$= +1902. (c = 1, $CHCl_3$).

Gold promoted cyclization procedure

General procedure for the gold catalyzed reactions

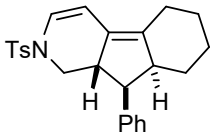
Silver salt (8 mol %) was added to a solution (0.1M) of gold catalyst (4 mol %) and substrate (1 equiv.) in toluene. The reaction was stirred under the desired condition and monitored by ^{1}H NMR. The solvent was removed under reduced pressure and the final product was purified by flash chromatography. Enantiomeric excesses have been measured by chiral HPLC.

6-phenyl-3-tosyl-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene 27

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 3H), 6.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 11.5, 1.0 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.37 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 0.89 (dd, *J* = 6.0, 5.0 Hz, 1H).

HPLC Analysis: 84% ee, from (S_P,*P*)-**15a'**-*endo* [CHIRALPAK® IA, 25°C, 10% EtOH/ *n*-heptane, 0.9 mL/min, 260 nm, retention times: 11.4 min (major) and 13.8 min (minor)].

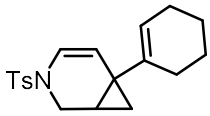
9-phenyl-2-tosyl-2,5,6,7,8,8a,9,9a-octahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridine 141



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34-7.20 (m, 5H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 11.0, 4.5 Hz, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.61 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.58-2.48 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 1.94-1.66 (m, 4H), 1.25-1.10 (m, 2H), 1.00-0.86 (m, 1H).

HPLC Analysis: [CHIRALPAK® IA, 25°C, 1% *i*PrOH/ *n*-hexane, 1 mL/min, 275 nm, retention times: 17.1 min (minor) and 20.6 min (major)].

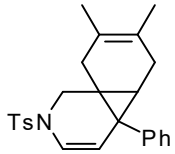
6-cyclohexenyl-3-tosyl-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene 142



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.48-5.40 (m, 1H), 5.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.00-1.85 (m, 4H), 1.60-1.42 (m, 5H), 0.96 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 0.51 (dd, *J* = 5.4, 5.1 Hz, 1H).

HPLC Analysis: [CHIRALPAK® IA, 25°C, 1% *i*PrOH/ *n*-hexane, 1 mL/min, 220 nm, retention times: 18.3 min (major) and 22.2 min (minor)].

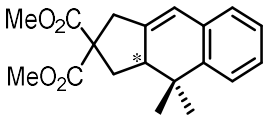
143



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.20-7.08 (m, 3H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.26-2.04 (m, 4H), 1.33 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).

HPLC Analysis: [CHIRALPAK® IC, 25°C, 20% *i*PrOH/ heptane, 1 mL/min, 2160 nm, retention times: 14.5 min (minor) and 16.8 min (major)].

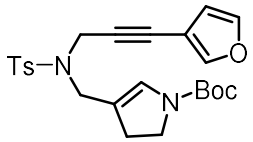
145



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.27 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.35 (bs, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H),3.31-3.28 (m, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.14 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.92 (s, 3H);

HPLC Analysis: [CHIRALPAK ® IA , 25°C, 2% iPrOH/ *n*-heptane, 1mL/min, 274 nm, retention times: 6.3 min (major) and 7.2 min (minor)].

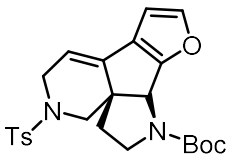
150



The HCl salt **149** (400 mg, 2.54 mmol) was dissolved in *t*BuOH (10 mL) and aldehyde **148** (359 mg, 1.82 mmol) and Et_3N (0.36 mL, 2.6 mmol) were added successively. The resultant mixture was stirred at rt overnight, concentrated under reduced pressure, and diluted with MeOH (10 mL). $NaBH_4$ (96.0 mg, 2.54 mmol) was added at 0°C and the stirring was continued for 15 min. Then the mixture was quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$ solution and extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give a crude secondary amine, which was directly used in to next step without purification. The above crude secondary amine was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL). TsCl (577 mg, 3.03 mmol), DMAP (22.2 mg, 0.182 mmol), and Et_3N (0.53 mL, 3.8 mmol) were added successively. The resultant solution was stirred for 1h, diluted with saturated aqueous $NaHCO_3$ solution, and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleumether,1:6) to give **150** (316 mg, 38%) as a pale brown solid.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.60 (brs, 1H), 6.43 (brs, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.22-4.20 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.80-3.71 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

151

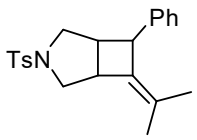


Was prepared using chiral gold promoted cycloisomerisation procedure. Starting from **150**.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74-7.65 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 6.29 (s,1H), 5.42 (brs, 1H), 4.81 (brs, 1H), 4.68 (brs, 1H), 4.27 (dd, *J* = 17.1, 3.3 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 10.8, 1H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.32 (d, *J* = 17.3, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.52-3.35 (m, 1H), 1.52 (s, 9H).

HPLC Analysis: [CHIRALPAK® IC, 25°C, 10% EtOH/heptane, 1 mL/min, 216 nm, retention times: 38.5 min (major) and 42.9 min (minor)].

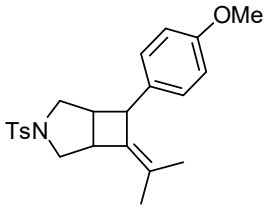
6-phenyl-7-(propan-2-ylidene)-3-tosyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptanes 153a



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 3H), 3.81 (bs, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 2H), 3.45-3.40 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

HPLC Analysis: [CHIRALPAK ® IA, 25°C, 5% *i*PrOH/ *n*-heptane, 1mL/min, 222 nm, retention times: 12.3 min (minor) and 17.0 min (major)].

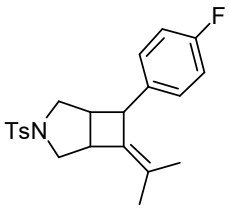
6-(4-methoxyphenyl)-7-(propan-2-ylidene)-3-tosyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptanes 153b



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (bs, 1H), 3.65 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.44-3.39 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

HPLC Analysis: [CHIRALPAK ® ID, 25°C, 8% *i*PrOH/ *n*-heptane, 1mL/min, 234 nm, retention times: 27.8 min (major) and 42.6 min (minor)].

6-(4-fluorophenyl)-7-(propan-2-ylidene)-3-tosyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptanes 153c

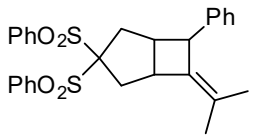


^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 2H), 3.80 (bs, 1H), 3.66 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.45-3.40 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 161.5 (d, J_{C-F} = 242.6 Hz, C), 143.8 (C), 139.6 (d, J_{C-F} = 2.8 Hz, C), 132.5 (C), 132.0 (C), 129.7 (CH), 128.9 (C), 128.6 (d, J_{C-F} = 7.6 Hz, CH), 128.2 (CH), 115.4 (d, J_{C-F} = 21.3 Hz, CH), 53.9 (CH_2), 53.1 (CH_2), 51.2 (CH), 44.0 (CH), 42.9 (CH), 21.7 (CH_3), 19.0 (CH_3), 18.8 (CH_3).

HPLC Analysis: [CHIRALPAK ® ID, 25°C, 8% *i*PrOH/ *n*-heptane, 1mL/min, 222 nm, retention times: 17.4 min (major) and 22.9 min (minor)].

6-phenyl-3,3-bis(phenylsulfonyl)-7-(propan-2-ylidene)bicyclo[3.2.0]heptanes 155



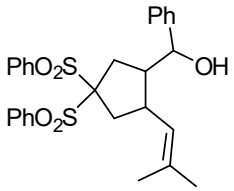
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.65-7.55 (m, 4H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 3.68 (bs, 1H), 3.63 (bs, 1H), 2.90-2.75 (m, 5H), 1.57 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

HPLC Analysis: [CHIRALPAK ® IB, 25°C, 8% *i*PrOH/ *n*-heptane, 1mL/min, 229 nm, retention times: 13.7 min (major) and 15.4 min (minor)].

General procedure for the gold-catalyzed cycloisomerization reactions/addition of a nucleophile

Silver salt (8 mol %) was added to a solution (0.1 M) of gold catalyst (4 mol %), nucleophile (H_2O or ROH) and substrate (1 equiv.) in toluene. The reaction was stirred under the desired condition and monitored by ^{1}H NMR. The solvent was removed under reduced pressure and the final product was purified by flash chromatography. Enantiomeric excesses have been measured by chiral HPLC.

(2-(2-methylprop-1-enyl)-4,4-bis(phenylsulfonyl)cyclopentyl)(phenyl)methanol 156a



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.72 (dd, *J* = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32-7.23 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.76 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.75-2.64 (m, 2H), 2.57 (dd, *J* = 15.0, 7.0

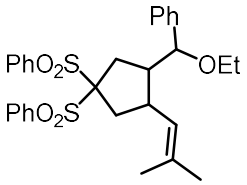
Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 15.5, 7.0 Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = 15.0, 11.5 Hz, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 143.4 (C), 136.63 (C), 136.58 (C), 135.8 (C), 134.6 (CH), 134.5 (CH), 131.6 (CH), 131.4 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 127.6 (CH), 125.5 (CH), 124.8 (CH), 91.3 (C), 71.9 (CH), 53.2 (CH), 40.6 (CH), 38.6 (CH_2), 31.6 (CH_2), 25.9 (CH_3), 18.4 (CH_3).

HRMS (ESI) calcd. for $C_{30}H_{33}NNaO_5S_2$ $[M+CH_3CN+Na]^+$: 574.1698, found: 574.1672.

HPLC Analysis: [CHIRALPAK ® IB, 25°C, 20% *i*PrOH/ *n*-heptane, 1mL/min, 209 nm, retention times: 12.5 min (minor) and 15.9 min (major)].

(ethoxy(2-(2-methylprop-1-enyl)-4,4 bis(phenylsulfonyl)cyclopentyl)methyl)benzene 156b



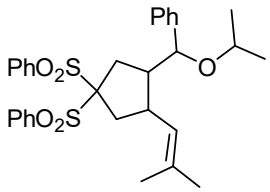
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32-7.22 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.74 (dd, *J* = 15.5, 12.0 Hz, 1H), 2.59-2.48 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 141.7 (C), 136.78 (C), 136.76 (C), 135.4 (C), 134.5 (CH), 134.4 (CH), 131.6 (CH), 131.4 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 127.4 (CH), 126.2 (CH), 124.9 (CH), 91.2 (C), 78.8 (CH), 64.6 (CH_2), 53.2 (CH), 40.3 (CH), 38.4 (CH_2), 32.0 (CH_2), 25.9 (CH_3), 28.2 (CH_3), 15.5 (CH_3).

HRMS (ESI) calcd. for $C_{32}H_{37}NNaO_5S_2$ $[M+CH_3CN+Na]^+$: 602.2011, found: 602.2028.

HPLC Analysis: [CHIRALPAK ® IB, 25°C, 13% *i*PrOH/ *n*-heptane, 1mL/min, 212 nm, retention times: 14.9 min (major) and 16.9 min (minor)].

(isopropoxy(2-(2-methylprop-1-enyl)-4,4 bis(phenylsulfonyl)cyclopentyl)methyl)benzene 156c



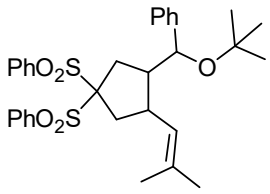
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 3H), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30-7.21 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.39 (sep, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 15.5, 11.5 Hz, 1H), 2.61-2.47 (m, 2H), 2.32 (dd, *J* = 15.0, 6.5 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 15.0, 11.5 Hz, 1H), 1.80-1.73 (m,1H), 1.63 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 142.5 (C), 136.9 (C), 136.8 (C), 135.5 (C), 134.5 (CH), 134.4 (CH), 131.6 (CH), 131.4 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 127.3 (CH), 126.3 (CH), 125.0 (CH), 91.1 (C), 76.1 (CH), 69.1 (CH), 53.5 (CH), 40.3 (CH), 38.4 (CH_2), 32.1 (CH_2), 25.8 (CH_3), 23.6 (CH_3), 21.0 (CH_3), 18.5 (CH_3).

HRMS (ESI) calcd. for $C_{33}H_{39}NNaO_5S_2$ $[M+CH_3CN+Na]^+$: 616.2167, found: 616.2191.

HPLC Analysis: [CHIRALPAK ® IA, 25°C, 15% *i*PrOH/ *n*-heptane, 1mL/min, 226 nm, retention times: 12.7 min (major) and 14.9 min (minor)].

(*tert*-butoxy(2-(2-methylprop-1-enyl)-4,4 bis(phenylsulfonyl)cyclopentyl)methyl)benzene 156d



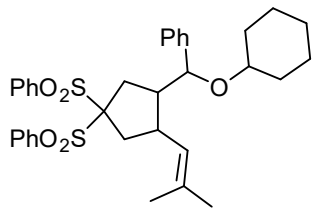
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 3H), 7.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26-7.12 (m, 5H), 4.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 15.5, 12.0 Hz, 1H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.24 (dd, *J* = 15.5, 7.0 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 14.5, 11.5 Hz, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.02 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 145.6 (C), 136.8 (C), 136.7 (C), 135.7 (C), 134.5 (CH), 134.4 (CH), 131.7 (CH), 131.4 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 126.8 (CH), 126.0 (CH), 125.1 (CH), 90.9 (C), 74.3 (C), 71.5 (CH), 54.4 (CH), 40.2 (CH), 38.3 (CH_2), 32.0 (CH_2), 28.8 (CH_3), 25.8 (CH_3), 18.7 (CH_3).

HRMS (ESI) calcd. for $C_{34}H_{41}NNaO_5S_2$ $[M+CH_3CN+Na]^+$: 630.2324, found: 630.2317.

HPLC Analysis: [CHIRALPAK ® IB, 25°C, 15% *i*PrOH/ *n*-heptane, 1mL/min, 210 nm, retention times: 11.8 min (major) and 13.9 min (minor)].

(cyclohexyloxy(2-(2-methylprop-1-enyl)-4,4-bis(phenylsulfonyl)cyclopentyl)methyl) benzene 156e



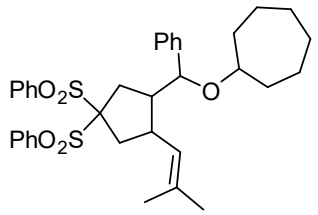
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.676-7.59 (m, 3H), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31-7.20 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.74 (dd, *J* = 15.5, 11.5 Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.52 (dd, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 15.5, 7.0 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 15.0, 11.5 Hz, 1H), 1.80-1.66 (m, 5H), 1.63 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.32-1.10 (m, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 142.8 (C), 136.8 (C), 136.7 (C), 135.4 (C), 134.5 (CH), 134.4 (CH), 131.7 (CH), 131.4 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 127.3 (CH), 126.3 (CH), 125.1 (CH), 91.1 (C), 76.1 (CH), 75.2 (CH), 53.7 (CH), 40.5 (CH), 38.4 (CH_2), 33.7 (CH_2), 32.2 (CH_2), 31.4 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.9 (CH_3), 24.3 (CH_2), 24.1 (CH_2), 18.6 (CH_3).

HRMS (ESI) calcd. for $C_{36}H_{43}NNaO_5S_2$ $[M+CH_3CN+Na]^+$: 656.2480, found: 656.2496.

HPLC Analysis: [CHIRALPAK ® IB, 25°C, 13% *i*PrOH/ *n*-heptane, 1mL/min, 222 nm, retention times: 11.4 min (minor) and 14.5 min (major)].

((2-(2-methylprop-1-enyl)-4,4-*bis*(phenylsulfonyl)cyclopentyl)(phenyl)methoxy)cycloheptane 156f



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 8.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29-7.20 (m, 3H), 7.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.72 (dd, *J* = 15.5, 12.0 Hz, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.54

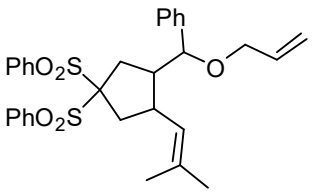
(dd, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 16.0, 7.5 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 15.0, 12.0 Hz, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.68-1.46 (m, 9H), 1.46 (s, 3H), 1.28-1.22 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 142.6 (C), 136.8 (C), 136.7 (C), 135.5 (C), 134.5 (CH), 134.4 (CH), 131.7 (CH), 131.4 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 127.2 (CH), 126.4 (CH), 125.0 (CH), 91.1 (C), 77.3 (CH), 76.2 (CH), 53.6 (CH), 40.4 (CH), 38.4 (CH_2), 35.4 (CH_2), 32.6 (CH_2), 32.3 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.7 (CH_2), 25.8 (CH_3), 23.1 (CH_2), 22.9 (CH_2), 18.6 (CH_3).

HRMS (ESI) calcd. for $C_{37}H_{45}NNaO_5S_2$ $[M+CH_3CN+Na]^+$: 670.2637, found: 670.2654.

HPLC Analysis: [CHIRALPAK ® IA, 30°C, 10% *i*PrOH/*n*-heptane, 1mL/min, 209 nm, retention times: 7.8 min (minor) and 9.2 min (major)].

(allyloxy(2-(2-methylprop-1-enyl)-4,4-bis(phenylsulfonyl)cyclopentyl)methyl) benzene 156g



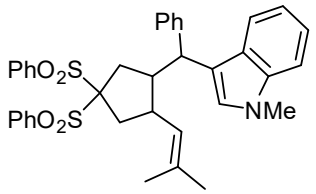
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.33-7.24 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.90-5.75 (m, 1H), 5.26 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 12.9, 4.8 Hz, 1H) , 3.62 (dd, *J* = 12.9, 5.7 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 15.6, 12.0 Hz, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.34 (dd, *J* = 15.6, 7.2 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 14.7, 11.7 Hz, 1H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 141.1 (C), 136.71 (C), 136.68 (C), 135.4 (C), 134.9 (CH), 134.55 (CH), 134.47 (CH), 131.6 (CH), 131.4 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 127.6 (CH), 126.3 (CH), 124.9 (CH), 116.4 (CH_2), 91.2 (C), 78.8 (CH), 69.9 (CH_2), 53.2 (CH), 40.4 (CH), 38.4 (CH_2), 32.2 (CH_2), 25.9 (CH_3), 18.3 (CH_3).

HRMS (ESI) calcd. for $C_{33}H_{37}NNaO_5S_2$ $[M+CH_3CN+Na]^+$: 614.2011, found: 614.2037.

HPLC Analysis: [CHIRALPAK ® IC, 30°C, 13% *i*PrOH/ *n*-heptane, 1mL/min, 227 nm, retention times: 19.8 min (major) and 23.0 min (minor)].

1-methyl-3-((2-(2-methylprop-1-enyl)-4,4-bis(phenylsulfonyl)cyclopentyl)(phenyl)methyl)-1H-indole 156i



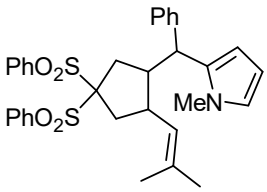
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 8.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.70 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60-7.54 (m, 3H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.30-7.17 (m, 7H), 7.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (bs, 1H), 4.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.32 (dd, *J* = 15.0, 11.5 Hz, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 143.8 (C), 137.2 (C), 136.6 (C), 136.2 (C), 134.6 (CH), 134.3 (CH), 134.0 (C), 131.6 (CH), 131.3 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (C), 127.3 (CH), 126.2 (CH), 125.8 (CH), 121.6 (CH), 120.0 (CH), 119.1 (CH), 115.5 (C), 109.3 (CH), 91.2 (C), 49.7 (CH), 45.2 (CH), 43.6 (CH), 38.5 (CH_2), 36.9 (CH_2), 33.0 (CH_3), 25.7 (CH_3), 18.3 (CH_3).

HRMS (ESI) calcd. for $C_{37}H_{38}NO_4S_2$ $[M+H]^+$: 624.2242, found: 624.2261.

HPLC Analysis: [CHIRALPAK ® IB, 30°C, 13% *i*PrOH/ *n*-heptane, 1mL/min, 224 nm, retention times: 13.3 min (minor) and 16.1 min (major)].

1-methyl-2-((2-(2-methylprop-1-enyl)-4,4-bis(phenylsulfonyl)cyclopentyl) (phenyl)methyl)-1H-pyrrole 156j



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.04-7.98 (m, 4H), 7.76-7.684 (m, 2H), 7.64-7.53 (m, 4H), 7.20-7.04 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.46 (bs, 1H), 6.14 (bs, 1H), 6.10 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.73-2.60 (m, 1H), 2.56-2.36 (m, 3H), 2.23 (dd, *J* = 15.6, 10.8 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

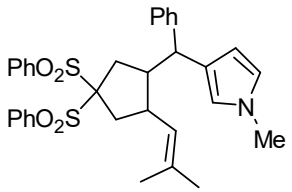
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 141.5 (C), 136.7 (C), 136.6 (C), 134.66 (CH), 134.64 (CH), 133.5 (C), 132.6 (C), 131.51 (CH), 131.49 (CH), 128.92 (CH), 128.90 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 126.7 (CH), 125.9

(CH), 121.7 (CH), 106.8 (CH), 106.6 (CH), 91.3 (C), 50.0 (CH), 48.0 (CH), 43.4 (CH), 38.9 (CH_2), 38.3 (CH_2), 34.0 (CH_3), 25.5 (CH_3), 18.0 (CH_3).

HRMS (ESI) calcd. for $C_{35}H_{38}N_2NaO_4S_2$ $[M+CH_3CN+Na]^+$: 637.2171, found: 637.2181.

HPLC Analysis: [CHIRALPAK ® IA, 25°C, 15% *i*PrOH/ *n*-heptane, 1mL/min, 215 nm, retention times: 15.5 min (major) and 19.1 min (minor)].

1-methyl-3-((2-(2-methylprop-1-enyl)-4,4-bis(phenylsulfonyl)cyclopentyl) (phenyl)methyl)-1H-pyrrole 156j'



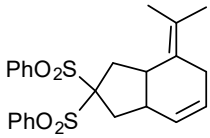
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 4H), 7.20-7.05 (m, 5H), 6.51 (bs, 1H), 6.32 (bs, 1H), 5.89 (bs, 1H), 4.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.52-2.30 (m, 4H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 144.9 (C), 136.8 (C), 136.7 (C), 134.5 (CH), 134.4 (CH), 133.6 (C), 131.58 (CH), 131.57 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.0 (CH), 125.9 (CH), 124.9 (C), 121.8 (CH), 120.0 (CH), 108.5 (CH), 91.2 (C), 50.2 (CH), 47.1 (CH), 43.5 (CH), 38.7 (CH_2), 36.9 (CH_2), 36.3 (CH_3), 25.6 (CH_3), 18.3 (CH_3).

HRMS (ESI) calcd. for $C_{35}H_{38}N_2NaO_4S_2$ $[M+CH_3CN+Na]^+$: 637.2171, found: 637.2203.

HPLC Analysis: 88% ee [CHIRALPAK ® IB, 25°C, 15% *i*PrOH/ *n*-heptane, 1mL/min, 216 nm, retention times: 16.9 min (minor) and 18.9 min (major)].

2,2-bis(phenylsulfonyl)-4-(propan-2-ylidene)-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-indene 158

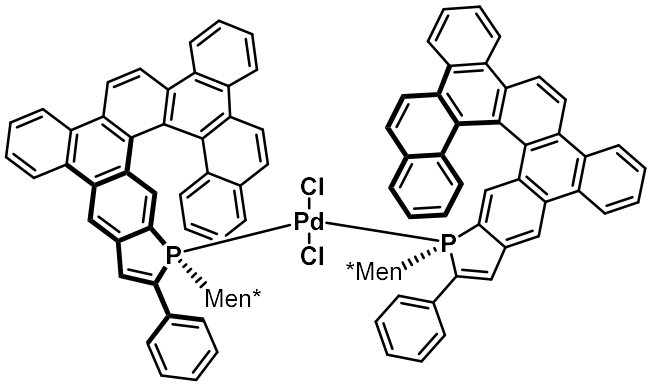


^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.10-8.07 (m, 4H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 4H), 5.81 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.76-5.72 (m, 1H), 3.01 (dd, *J* = 14.0, 5.5 Hz, 1H), 2.84-2.63 (m, 4H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

HPLC Analysis: [CHIRALPAK ® ID, 30°C, 15% *i*PrOH/ *n*-heptane, 1mL/min, 211nm, retention times: 21.8 min (major) and 23.8 min (minor)].

Synthesis of phosphahelicene-palladium complexe

(*Rp,P,Rp,P*)-160

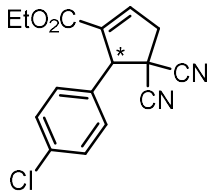


To a solution of freshly reduced phosphine (*Sp,P*)-**107b** (0.029 mmol, 20.0 mg) in degazed CH_2Cl_2 (2 mL) was added $PdCl_2(ACN_2)$ (0.015 mmol, 4.9 mg). The resulted mixture was stirred 2h at room temperature. The solution was then concentrated and the residue was purified by silical gel with a 20/80 PE/EtOAc eluant to afford the desired palladium complex **160** as yellow solid (8.4 mg, 37%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.51-8.46 (m, 4H), 8.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.05-8.00 (m, 4H), 7.92-7.87 (m, 4H), 7.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.66 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.54-7.36 (m, 12H), 7.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.81 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 4H), 1.33-1.17 (m, 2H), 0.96 (d, *J* = 5.5 Hz, 6H), 0.91-0.73 (m, 4H), 0.53 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 0.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 0.31-0.19 (m, 2H), 0.10-0.00 (m, 2H), (-)0.156-(-)0.23 (m, 2H).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 Hz) δ 38.9.

168



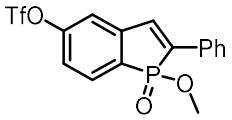
To a solution of 2-(4-chlorobenzylidene)malononitrile (0.15mmol) in degassed toluene (1.5 mL), was added ethyl 2,3-butadienoate (21 µL, 0.18 mmol) and then the phosphine catalyst (10 mol%). The reaction vessel was purged with argon, and the reaction mixture stirred at room temperature for 24h. The solvent was evaporated then under reduced pressure and the crude mixture purified by column chromatography on silica gel (Heptane/AcOEt gradient from 100/0 to 70/30) to give the desired compound **168** as a single regioisomer.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) d: 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (br s,1H), 4.79 (br s,1H), 4.21-4.10 (m, 2H), 3.46 (dd, J_{AB} = 18.5, J = 2.8 Hz, 1H), 3.40 (dd, J =18.5 Hz, 1H), 1.19 (t, J = 7.2Hz, 3H);

HPLC Analysis: [CHIRALPAK® IA, 25°C, 8% *i*PrOH/ *n*-heptane, 1 mL/min, 260 nm, retention times: 12.8 min and 13.9 min].

Synthesis of phosphahelicenes containing phosphinic acid function

1-methoxy-1-oxido-2-phenylphosphindol-5-yl trifluoromethanesulfonate 177



To a solution of tert-butyllithium at 1.7 M in pentane (2.20 mmol, 13.5 mL) was added **54** (0.56 mmol, 2.75 g) in anhydrous ether (56 mL) at -78°C under argon. The reaction mixture was stirred for 10 minutes at -78°C before being added to a solution of methyl dichlorophosphate (1.68 mmol, 1.7 mL) in anhydrous ether (14 mL) at -78°C. The reaction mixture was stirred for one hour at this temperature and then warmed to room temperature. The reaction mixture was then quenched by the addition of NH_4Clsat and H_2O_2 and extracted three times with EtOAc. The combined fractions

were evaporated and replaced in DCM (10 mL). Then TBAF trihydrate (6.72 mmol, 2.12 g) was added and the reaction mixture was stirred 1h at room temperature before being quenched by the addition of NH_4Clsat and extracted three times with EtOAc. The combined fractions were evaporated in vacuo and the residue was purified on silica gel (80% AcOEt/PE). The desired phenol derivative (2.94 mmol, 0.80 g) was dissolved in anhydrous DMF (5 mL) at room temperature. N-Phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (3.53 mmol, 1.26 g) and potassium carbonate (4.12 mmol, 0.57 g) were successively added. The reaction mixture was stirred 1h at room temperature and then quenched by the addition of NH_4Clsat. and extracted three times with EtOAc. The combined fractions were evaporated in vacuo to dryness and the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a EtOAc-PE gradient (20% to 80% EtOAc), to obtain the desired triflate compound **177** (0.95 g, 80% yield, White powder).

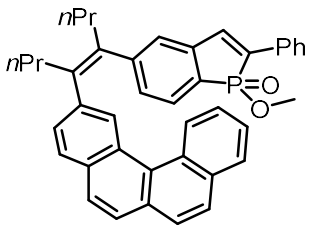
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.80-7.74 (m, 3H), 7.47-7.38 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.23 (bs, 1H), 3.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 153.2 (C), 143.1 (d, *J* = 37.7 Hz, C), 137.2 (d, *J* = 123.3 Hz, C), 133.4 (d, *J* = 24.6 Hz, CH), 131.7 (d, *J* = 9.8 Hz, C), 130.0 (CH), 129.7 (d, *J* = 10.4 Hz, CH), 129.4 (CH), 127.4 (d, *J* = 135.8 Hz, C), 126.9 (d, *J* = 7.1 Hz, CH), 121.5 (d, *J* = 12.0 Hz, CH), 118.8 (q, J_{C-F} = 318.5 Hz, CF_3), 118.0 (d, *J* = 12.5 Hz, CH), 52.9 (d, *J* = 6.6 Hz, CH_3);

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 Hz) δ 44.5.

HRMS (ESI) calcd. for $C_{16}H_{13}O_5F_3PS$ $[M+H]^+$: 405.0173, found: 405.0178.

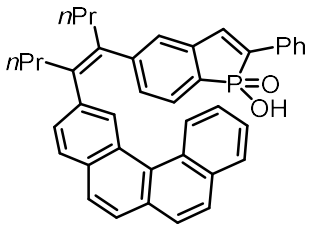
176



To trifluoromethanesulfonate derivative **177** (1.14 mmol, 460 mg) and (*Z*)-4,5-*bis*[(4',4',5',5'-tetramethyl-[1',3',2']-dioxaborolan-2'-yl)]oct-4-ene **31** (1.25 mmol, 581 mg) in 20 mL of THF was added Cs_2CO_3 (3.42 mmol, 1.11 g), $PdCl_2(SPhos)_2$ (0.11 mmol, 113 mg) and 2 mL of degassed water. The reaction mixture was then stirred for 18h at 85°C before cooling to room temperature. The reaction mixture was extracted with EtOAc, the extract washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography on silica gel with a heptane-EtOAc gradient (20% to 40% EtOAc) to afford the desired product **176** in 83% yield (564 mg)**.**

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.56 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.88-7.69 (m, 5H), 7.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.60-7.17 (m, 9H), 7.09 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 12.6 Hz, 3H), 2.74-2.64 (m, 4H), 1.48-1.21 (m, 4H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

178



To a solution of methyl phosphinate **176** (0.951 mmol, 564 mg) in acetonitrile (5mL) was added 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (9.51 mmol, 1.07 g). The reaction mixture was then stirred for 4h at 80°C. The crude mixture phosphinate DABCO salt product was purified by column chromatography (eluent: DCM/MeOH = 93:7 to 90:10). The fractions were collected, concentrated *in vacuo* and diluted in DCM (10 mL). This solution was treated with HCl 6N (3*10 mL). The organic layer was concentrated *in vacuo* to afford the phosphinic acid **178** as pale brown solid 96% (530 mg).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.81-7.69 (m, 5H), 7.63 (bs, 2H), 7.51 (bs, 2H), 7.40 (bs, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.07 (m, 5H), 7.03 (bs, 1H), 5.32 (bs, 1H), 2.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.44-1.26 (m, 4H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H).

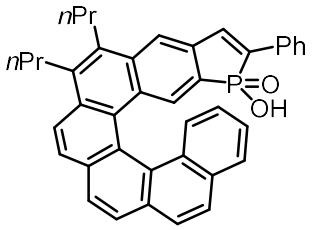
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 149.4 (C), 140.8 (C), 140.4 (C), 139.5 (d, *J* = 36.5 Hz, C), 138.1 (C), 136.1 (d, *J* = 27.3 Hz, CH), 133.5 (C), 132.4 (d, *J* = 9.9 Hz, C), 131.9 (C), 131.2 (C), 130.9 (d, *J* = 11.0 Hz, CH), 130.3 (C), 130.0 (C), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 126.74 (CH), 126.65 (CH), 126.58 (CH), 126.2 (CH), 125.9 (CH), 37.1 (CH_2), 36.5 (CH_2), 21.9 (CH_2), 21.7 (CH_2), 14.20 (CH_3), 14.17 (CH_3).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 121 Hz) δ 50.6.

Synthesis of helical phosphinic acid 175

To **178** (0.069 mmol, 40 mg) dissolved in 5 mL of THF was added iodine (0.138 mmol, 35 mg), propylene oxide (6.9 mmol, 0.48 mL) and *tert*butylmethylether (350 mL). The mixture was irradiated for 90 min (Heraeus TQ, 150 Watt), the lamp was switched off. After removal of the solvent, the crude mixture was monitored by ^{1}H NMR and separated then by column chromatography on silica

gel with a DCM/MeOH gradient (0% to 20% EtOAc in 20 minutes). After wash in acid condition the helical phosphinic acid **175** was obtained in 47% yield.



^{1}H NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23-8.20 (m, 3H), 8.13-8.06 (m, 3H), 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 39.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.45-3.25 (m, 4H), 1.93-1.79 (m, 4H), 1.32-1.18 (m, 6H).

^{13}C NMR (DMSO-d6, 125 MHz) δ 137.9 (d, *J* = 122.0 Hz, C), 136.5 (C), 136.4 (C), 136.2 (C), 136.0 (C), 135.4 (d, *J* = 22.8 Hz, CH), 133.8 (d, *J* = 10.0 Hz, C), 133.3 (C), 132.9 (C), 131.7 (C), 131.1 (C), 129.7 (CH), 129.6 (d, *J* = 12.8 Hz, C), 129.5 (C), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (C), 128.3 (C), 128.2 (CH), 127.4 (CH), 127.22 (CH), 127.16 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 125.6 (CH), 124.3 (CH), 123.7 (C), 120.6 (d, *J* = 10.9 Hz, CH), 31.9 (CH_2), 31.5 (CH_2), 25.4 (CH_2), 24.9 (CH_2), 15.4 (CH_3), 15.2 (CH_3).

^{31}P NMR (DMSO-d6, 121 Hz) δ 39.9.

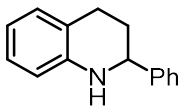
HRMS (ESI) calcd. for $C_{40}H_{34}O_2P$ $[M+H]^+$: 577.2296, found: 577.2325.

The tow enantiomers were further separated using semi-preparative chiral HPLC [©CHIRACEL ID, 25°C, 15% EtOH/*n*-heptane (0.1% TFA), 5 mL/min, retention times: 6 min and 8 min].

HPLC Analysis : [©CHIRACEL ID, 30°C, 20% EtOH/*n*-heptane (0.1% TFA), 1 mL/min, 260 nm, retention times : 6.2 min and 7.9 min] :

- (*P*)-**175** : 99% e.e., $[\alpha]_D^{25}$ = + 4100 (c = 1, $CHCl_3$)
- (*M*)-**175**: 99% e.e., $[\alpha]_D^{25}$ = - 4100 (c = 1, $CHCl_3$)

2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline 179



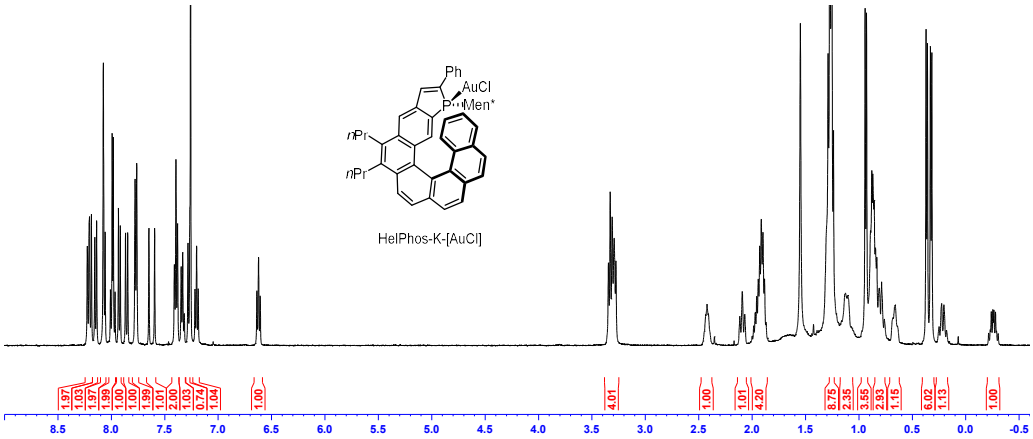
A round-bottomed flask was charged with 2-phenyl quinoline (0.05 mmol, 1eq), Hantzsch's ester (0.12 mmol, 2.4 eq) and phosphoric acid (0.005 mmol, 10 mol%). The solids were dissolved in toluene

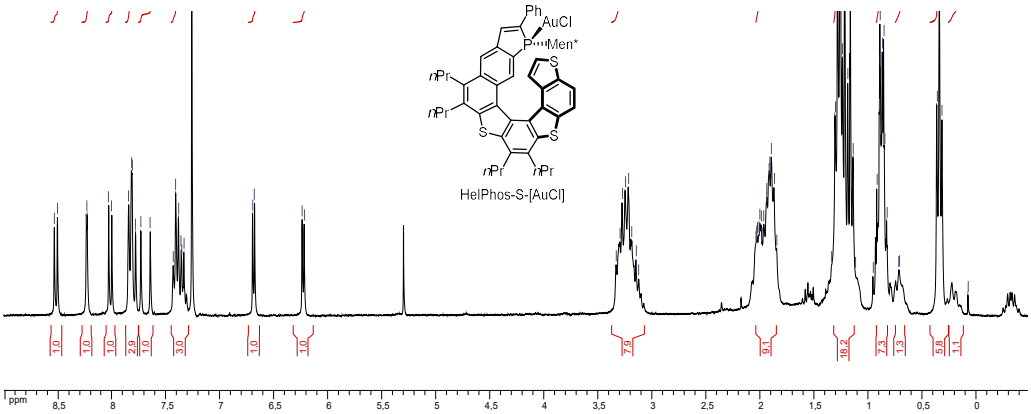
(1 mL) and the mixture was stirred overnight at 60°C. The solvent was then evaporated and the residue was purified on silica gel to afford the pure compound. The mixture of enantiomers was analyzed by chiral HPLC.

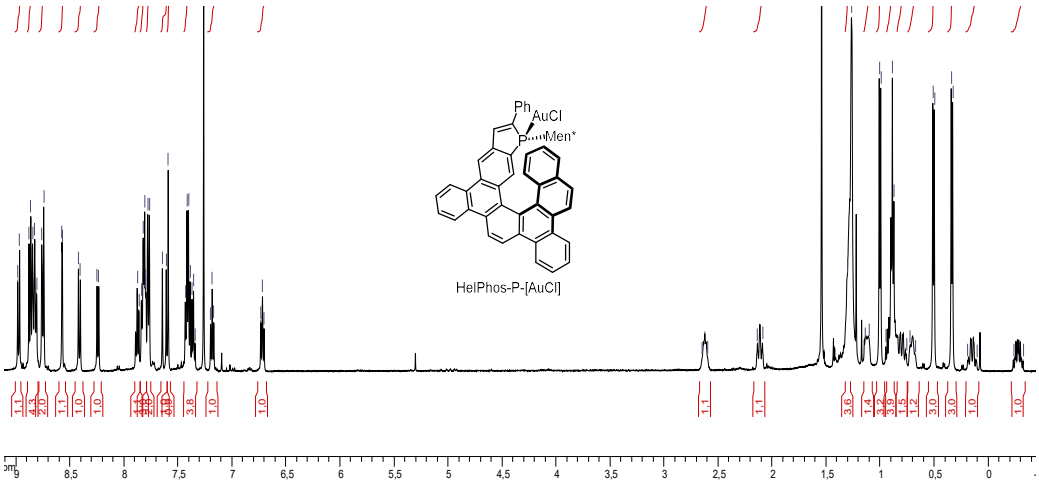
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.41-7.39 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 9.3, 3.5 Hz, 1H), 4.07 (bs, 1H), 2.93 (ddd, *J* = 16.4, 10.7, 5.4 Hz, 1H), 2.75 (dt, *J* = 16.4, 4.7 Hz, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H).

HPLC Analysis: [CHIRALPAK ® IB, 25°C, 5% *i*PrOH/ *n*-heptane, 1mL/min, 275 nm, retention times: 6.7 min (major) and 8.2 min (minor)].

Representative NMR Spectra







ÉCOLE DOCTORALE
Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes

Titre : Synthèse de nouvelles structures hélicoïdales incorporant des fonctions phosphorées. Applications en catalyse à l'or (I).

Mots clés : hélicène, chiralité hélicoïdale, catalyse asymétrique, énantiosélectivité, phosphine, or.

Résumé : Les hélicènes sont des composés polyaromatiques générant un squelette hélicoïdal. Si ces structures ont trouvé de nombreuses applications en chimie des matériaux, les résultats en catalyse asymétrique sont moins nombreux, surtout en ce qui concerne les hélices phosphorées. Au cours de cette thèse, nous avons développé des nouvelles voies d'accès à des phosphines possédant une chiralité hélicoïdale, et où le phosphore est inclus dans l'hélice elle-même, à son extrémité. Les structures hélicoïdales souhaitées ont été synthétisées par deux méthodologies différentes, faisant intervenir soit une étape de photocyclisation diastéréosélective ou soit une réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] d'alcynes. Les deux voies synthétiques développées font intervenir le même motif phosphindole.

Les phophahélicènes synthétisés ont été évalués en tant que ligand en catalyse énantiosélective à l'or. Une bonne activité catalytique et des excès énantiomériques atteignant 96% ont été mesurés dans des réactions de cycloisomérisation d'énynes ou de cycloadditions [2+2] et [4+2].

Les phosphahélicènes ont aussi été testés dans des réactions d'organocatalyse par les phosphines. Dans ce cas, des excès énantiomériques allant jusqu'à 97% ont été obtenus dans une réaction de cyclisation [3+2] entre une oléfine activée et un allénoate.

Title : **Synthesis of new helical structures including phosphorus functions. Applications in enantioselective gold(I) catalysis.**

Keywords : helicene, helical chirality, asymetric catalysis, enantioselectivity, phosphine, gold.

Abstract : Helicenes are ortho-fused polyaromatic compounds in which benzene rings are angularly annulated to give helically-shaped molecules.

Molecular scaffolds with helical chirality have been rarely used for building phosphorus ligands and catalysts. In this context, with the purpose of accessing unprecedented chiral auxiliaries for organo- and organometallic catalysis, we have synthesized new series of phosphahelicenes. These compounds have been prepared via two differents procedures: a diastereoselective photochemical cyclization and a [2+2+2] cyclotrimerisation of alkynes, starting from phosphindole as a key building block.

These phosphahelicenes have been evaluated as chiral ligand in gold promoted cyclisation reactions. These helical gold complexes proved to be highly efficient both in terms of catalytic activity and enantioselectivity in enyne cycloisomerizations, [2+2] and [4+2] cycloaddition reactions.

Phosphahelicenes have also been used in phosphine organocatalysis. Good yields and enantiomeric excesses up to 97% have been obtained in [3+2] cyclizations between olefins and allenoates.