

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Synthèse d'hélicène via métathèse d'oléfines suivie d'une arylation
catalysée par le palladium

Par

Julie Côté

Département de Chimie

Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître es sciences
en chimie

Février 2009

© Julie Côté, 2009



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :
Synthèse d'hélicène via métathèse d'oléfines suivie d'une arylation
catalysée par le palladium

Présenté par :
Julie Côté

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Prof. Shawn K. Collins; directeur de recherche
Prof. Andreea R. Schmitzer, président-rapporteur
Prof. Stephen Hanessian, membre du jury

Résumé

Ce mémoire présente une nouvelle approche vers la synthèse d'hélicènes impliquant deux réactions clés. Les hélicènes sont connus pour avoir des propriétés médicinales et opto-électroniques intéressantes. Évidemment, la découverte de nouvelles propriétés est directement reliée à la disponibilité des méthodes synthétiques d'hélicènes. Ainsi, des méthodes de synthèses sont en continuel développement, cependant rares sont celles qui allonge le squelette carboné d'un hélicène déjà formé.

La première réaction clé, la métathèse d'oléfine, vise à former un noyau benzène très tendu afin de construire le squelette du [5]hélicène. Des catalyseurs à base de ruthénium seront utilisés lors de cette réaction. De plus, des méthodologies développées au sein de notre groupe seront mises à profit.

La seconde étape clé est l'arylation directe intramoléculaire catalysée par le palladium. Cette réaction est gouvernée par deux facteurs notamment les effets stériques et l'électroniques. Ainsi, il y a possibilité de former deux produits : celui hélicoïdal résultant d'une cyclisation à l'intérieur de l'hélicène et l'autre que nous appellerons di-pseudo-linéaire qui résulte d'une cyclisation à l'extérieur. Du fait de la préférence électronique et de l'encombrement de l'hélicène le produit di-pseudo-linéaire est favorisé. Quelques études d'additifs et de ligands seront effectuées afin d'augmenter la sélectivité de la réaction en vu de former le produit hélicoïdal.

Le blocage de la position extérieure de l'hélicène par un groupement méthyle sera envisagé afin de forcer l'arylation à s'effectuer à l'intérieur de l'hélicène formant un produit hélicoïdal.

Finalement, les réactions clés seront appliquées à d'autres substrats afin d'observer un éventuel changement de sélectivité. Ainsi, des hélicènes possédant des groupements nitro et des groupements aromatiques seront synthétisés.

Mots-clés : hélicènes, métathèse, ruthénium, arylation, palladium.

Abstract

A new approach toward the synthesis of helicenes via two key reactions is presented. Helicenes are known to have interesting medicinal and opto-electronic properties. In fact, the discovery of new properties is directly related to the availability of new synthetic methods for helicene synthesis. Many new methods are being developed, but few are being studied that would extend an already formed helicene carbon skeleton.

The first key reaction studied involve a olefin metathesis reaction in order to form a strain benzene ring and construct the [5]helicene skeleton. Protocols developed in our labs using ruthenium-based catalysts will be studied for this reaction.

The second key reaction is an intramolecular direct arylation catalyzed by palladium complexes. This reaction is governed by both steric and electronic effects. Upon direct arylation of [5]helicene skeletons, two products are possible: a helical product resulting from cyclization at the interior of the helicene skeleton and a product called the “di-pseudo-linear” resulting from cyclization at the exterior of the helicene skeleton. Electronic and steric preferences were found to favor the formation of the di-pseudo-linear product. Additive and ligand studies were performed to try and increase the selectivity for the helical product.

Blocking the exterior position of the helicene with a methyl group was investigated in order to force the arylation to proceed at the interior of the helicene skeleton to form the helical product.

Finally, the two key reactions described above will be applied to other helicene substrates containing nitro groups and larger aromatic groups in order to investigate the structural effects on the arylation selectivity.

Keywords : helicenes, metathesis, ruthenium, arylation, palladium.

Table des matières

Liste des figures.....	vii
Liste des schémas.....	viii
Liste des abréviations.....	ix
Remerciements.....	x
Chapitre 1 : Introduction : Les hélicènes dans la littérature.....	1
1.1 Les propriétés des hélicènes.....	1
1.2 Synthèse d'hélicène dans la littérature.....	4
1.2.1 Synthèse d'hélicène de Newman.....	4
1.3 Synthèse d'hélicène de Martin.....	6
1.4 Synthèse d'hélicène de Gingras et Dubois.....	7
1.5 Synthèse d'hélicène de Katz et Carreño.....	9
1.6 Synthèse d'hélicène de Stary.....	11
1.7 Synthèse d'hélicène de Kamikawa.....	15
1.8 Synthèse d'hélicène d'Ichikawa.....	17
1.9 Synthèse d'hélicène de Collins.....	19
Chapitre 2 : La métathèse d'oléfines comme voie d'accès aux hélicènes.....	20
2.1 Brève introduction à la réaction de métathèse d'oléfine.....	20
2.2 Travaux antérieurs de notre groupe de recherche.....	22
2.2.2 Synthèse d'hélicène énantioenrichie par métathèse d'oléfines.....	26
2.3 Arylation	28
2.3.1 Arylation : catalyseur de première génération.....	29
2.3.2 Arylation : catalyseur de seconde génération.....	31
2.3.3 Arylation : catalyseur de troisième génération	32
2.3.4 Arylation : effet de l'acide pivalique.....	35
2.3.5 Arylation : préférence électronique.....	37
2.3.6 Arylation : Application en synthèse de produits naturels.....	39

2.4 Objectif du projet.....	39
Chapitre 3: Synthèse d'hélicènes par métathèse d'oléfines et arylation directe.....	42
3.1 Rappel du projet.....	42
3.2 Arylation du [5]hélicène avec des groupements aryles.....	42
3.2.1 Optimisation de la réaction d'arylation.....	53
3.3 Blocage de la position extérieure de l'hélicène.....	56
3.4 Arylation du [5]hélicène avec des groupements aryles nitrés.....	60
3.5 Arylation du [5]hélicène avec des groupements dérivés naphthalènes.....	64
3.6 Augmentation de la solubilité de l'hélicène.....	67
Chapitre 4: Conclusion.....	71
Chapitre 5: Travaux futurs.....	73
Chapitre 6 : Partie Expérimentale.....	77
Annexes	79

Liste des figures

Figure 1 : Numérotation du [5]helicène.....	2
Figure 2 : Structure de la bisquinone[6]helicène fonctionnalisée non racémique...	3
Figure 3 : Structure du (<i>P</i>)-thiohelicène.....	3
Figure 4 : Mécanisme d'inhibition de l'enzyme télomérase.....	4
Figure 5 : Structure du TAPA.....	6
Figure 6 : Catalyseurs de ruthénium utilisés en métathèse d'oléfines.....	22
Figure 7 : Cycle catalytique avec additif pour la formation du [7]helicène.....	28
Figure 8 : Réaction contemporaine de couplage croisé.....	28
Figure 9 : Réaction d'arylation directe.....	29
Figure 10 : Mécanisme d'arylation directe en présence d'iodure d'aryle.....	35
Figure 11 : Mécanisme d'arylation directe en présence d'acide pivalique	36
Figure 12 : Illustration de l'approche synthétique envisagée.....	40
Figure 13 : Modélisation moléculaire du 2-dibenzyloxy-[5]helicène.....	41
Figure 14 : Rétro synthèse pour la formation du dioxo[9]helicène 121	43
Figure 15 : Illustration des produits d'arylations possibles à obtenir par réaction d'arylation directe intramoléculaire.....	51
Figure 16 : Réaction d'arylation directe effectuée sur un substrat moins tendu.....	53
Figure 17 : Réaction d'arylation directe intramoléculaire visant à former le produit hélicoïdal 171	60
Figure 18 : Première alternative à la formation du dioxo[9]helicène 121	73
Figure 19 : Seconde alternative à la formation du dioxo[9]helicène 121	74

Liste des schémas

Schéma 1 : Première synthèse du [6]helicène développée par le groupe de Newman.....	5
Schéma 2 : Réaction de photocyclisation de stilbène.....	7
Schéma 3 : Synthèse du [7]helicène via un couplage carbénoïque.....	8
Schéma 4 : Synthèse d'helicène fonctionnalisé par une réaction de Diels-Alder.....	10
Schéma 5 : Synthèse d'helicène énantioenriche par réaction de Diels-Alder.....	11
Schéma 6 : Synthèse d'helicène par une réaction de [2+2+2] cyclotrimérisation des triènes.....	12
Schéma 7 : Synthèse du 3-hydroxy[6]helicène par une réaction de [2+2+2] cyclotrimérisation des triènes.....	13
Schéma 8 : Synthèse d'une variété d'helicènes fonctionnalisés à partir du 3-hydroxy[6]helicène.....	14
Schéma 9 : Synthèse du 2-aza[6]helicène par une réaction de [2+2+2] cyclotrimérisation des triènes.....	15
Schéma 10 : Synthèse d'un dérivé du [5]helicène par une réaction d'arylation catalysé par le palladium.....	16
Schéma 11 : Formation d'un dérivé du [6]helicène par réaction d'arylation catalysé par le palladium.....	17
Schéma 12 : Réaction et mécanisme de cyclisation de la Friedel-Crafts.....	18
Schéma 13 : Synthèse du 5,6,7,8-tétrahydronaphtho[1,2-a]anthracène par réaction de Friedel-Crafts.....	18
Schéma 14 : Synthèse du 6-méthyl[5]helicène par réaction de Friedel-Crafts.....	19
Schéma 15 : Synthèse de phénanthrènes fonctionnalisés par métathèse d'oléfines.....	24
Schéma 16 : Synthèse du [5]helicène par métathèse d'oléfines.....	25

Schéma 17 : Synthèse du [6]héliène et [7]héliène par métathèse d'oléfines.....	26
Schéma 18 : Synthèse asymétrique du [7]héliène par résolution cinétique utilisant une réaction de métathèse d'oléfines.....	27
Schéma 19 : Réaction d'arylation directe avec un catalyseur de première génération.....	30
Schéma 20 : Réaction d'arylation directe avec un catalyseur de première génération.....	31
Schéma 21 : Réaction d'arylation directe avec un catalyseur de deuxième génération.....	32
Schéma 22 : Réaction d'arylation directe avec un catalyseur de deuxième génération.....	33
Schéma 23 : Sélectivité du catalyseur dans la réaction d'arylation directe.....	34
Schéma 24 : Réaction d'arylation directe en présence d'iodure d'aryle.....	35
Schéma 25 : Réaction d'arylation directe en présence d'acide pivalique.....	37
Schéma 26 : Préférence électronique lors de l'arylation directe intramoléculaire.....	38
Schéma 27 : Préférence électronique lors de l'arylation directe intramoléculaire avec le [1,3]dioxanebenzène.....	38
Schéma 28 : Régiosélectivité de la réaction d'arylation directe intramoléculaire.....	39
Schéma 29 : Synthèse de l'aporphine 116 par réaction d'arylation directe intramoléculaire.....	39
Schéma 30 : Synthèse du binaphthyle triflé 128	43
Schéma 31 : Essai de différents couplages afin de former le divinyle 123	45
Schéma 32 : Couplage de Buchwald-Hartwig.....	46
Schéma 33 : Réaction de carboxyméthylation formant le diester 133	47
Schéma 34 : Première synthèse proposée pour la formation du divinyle 136	48

Schéma 35 : Synthèse optimisée visant la formation des divinyles 142 , 143 ou 144 ...	49
Schéma 36 : Réaction de métathèse d'oléfines formant des [5]helicènes fonctionnalisés.....	50
Schéma 37 : Étude de l'effet d'halogénures sur l'arylation directe intramoléculaire...	52
Schéma 38 : Étude d'additifs pour l'arylation directe intramoléculaire.....	55
Schéma 39 : Études de ligands pour la réaction d'arylation directe intramoléculaire.	56
Schéma 40 : Synthèse du diester 161	57
Schéma 41 : Synthèse du [5]helicène méthylé 166	58
Schéma 42 : Réaction d'arylation directe intramoléculaire effectuée sur le [5]helicène méthylé 166	59
Schéma 43 : Tentatives d'alkylations.....	61
Schéma 44 : Synthèse du [5]helicène nitré 170	62
Schéma 45 : Réaction d'arylation directe intramoléculaire effectuée sur le [5]helicène nitré 170	64
Schéma 46 : Synthèse de l'hydroxynaphthyle 184	65
Schéma 47 : Synthèse du [5]helicène 189	66
Schéma 48 : Réaction d'arylation directe intramoléculaire effectuée sur le [5]helicène 189	67
Schéma 49 : Synthèse du précurseur naphthyle 197	68
Schéma 50 : Synthèse du [5]helicène 201 possédant les chaînes heptyle.....	69
Schéma 51 : Réaction de d'arylation directe intramoléculaire effectuée sur [5]helicène 201	70
Schéma 52 : Arylation de type Friedel-Crafts.....	75

Liste des abréviations

Ac	acétyle
ADN	acide désoxyribonucléique
Aq.	aqueux
BINAP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthalène
Bn	benzyle
Bu	butyle
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
Bz	benzoyle
°C	degré Celsius
cal	calorie
CAN	nitrate de cérium ammonium
cat.	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
Cy	cyclohexyle
d	doublet
δ	déplacement chimique
Dave Phos	2'-(dicyclohexylphosphino)-N,N-diméthyl[1,1'-biphényl]-2-amine
DCB	1,2-dichlorobenzène
deg	degré

DCM	dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIAD	diisopropylazodicarboxylate
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DMA	diméthylacétamide
dppb	1,4-Bis(diphénylphosphino)butane
dppp	1,3-Bis(diphénylphosphino)propane
<i>e.e</i>	excès énantiomère
équiv.	équivalent
Et	éthyle
Et ₃ N	triéthylamine
g	gramme
GP	groupe protecteur
h	heure
hν	rayonnement ultraviolet
HMDS	hexaméthylidisilazide
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HPLC	chromatographie en phase liquide de haute performance
Hz	Hertz
<i>i</i>	iso

<i>J</i>	constante de couplage
LAH	hydrure de lithium et d'aluminium
<i>m</i>	multiplet
<i>m</i>	méta
Me	méthyle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
min	minute
mL	millilitre
mmol	millimole
mol%	pourcentage molaire
NBS	N-bromosuccinimide
nm	nanomètre
NMP	N-méthylpyrrolidinone
<i>o</i>	ortho
PCC	Pyridinium chlorochromate
ph	phényle
Piv	pivaloyle
psi	livres par pouce carré
pyr.	pyridine
<i>q</i>	quadruplet
R	groupement générale

RMN	résonnance magnétique nucléaire
<i>s</i>	singulet
sec	seconde
S-Phos	2-(dicyclohexylphosphino)-2',6'-diméthoxy-1,1'-biphényle
<i>t</i>	triplet
T.P	température pièce
TBDMS	tert-butyl diméthylsilyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle (triflate)
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TMEDA	N,N,N',N'-Tétraméthyléthylènediamine

Remerciements

Tout d'abord, j'aimerais exprimer toute ma reconnaissance à mon directeur de recherche, le Dr. Shawn K. Collins. Je désire le remercier de m'avoir permis de travailler dans son laboratoire, merci de m'avoir fait confiance. De plus, merci d'avoir été si facile d'approche. Ton optimisme et ta bonne humeur ont su rendre mon séjour des plus agréables. Merci pour tout.

De plus, j'aimerais remercier tous les membres du groupe Collins que j'ai côtoyés durant ma maîtrise. J'aimerais remercier la première mouture, Joe Zakarian, PAF et Alain Grandbois pour l'ambiance incroyable que vous avez su créer au labo, j'ai passé de très bons moments en votre compagnie. Merci à Yassir El-Azizi pour ses bons conseils et pour son sens de l'humour hors du commun. Un énorme merci à ma complice Jolaine Savoie. Merci d'avoir été présente dans les moments plus difficiles et merci pour tous les fous rires. J'aimerais aussi remercier mon camarade Brice, Bruce ou Brian Stenne. Merci pour nos longues discussions autour d'un bon café et pour notre belle complicité. Pour terminer, j'aimerais remercier le petit dernier Philippe Bolduc, merci pour nos soirées de chimie cela a paru moins pire en ta compagnie et merci d'avoir été si facile d'approche.

Un merci spécial à Marc Vidal, merci pour la complicité qu'on a su développer au fil des années. Merci de m'avoir supporté dans les moments de déprime, merci pour nos discussions matinales et pour les activités extrascolaires. Merci à Nadim Noujeim pour tes conseils chimiques et pour ta disponibilité.

Je désire dire un énorme merci à ma mère Diane et à mon père Roger pour m'avoir supporté tout au long de mes études. Vous m'avez toujours encouragé dans les moments plus difficiles et vous avez toujours cru en moi. Par le fait même, j'aimerais remercier Jean-françois Racine pour l'immense soutien moral qu'il m'a apporté. Merci à Julie Tremblay pour avoir été si compréhensive.

J'aimerais remercier Colette Côté pour la correction de ce mémoire. Merci beaucoup tu as été d'une aide exceptionnelle.

De plus, je remercie les membres du groupe Schmitzer, Charrette, Hanessian et Lebel pour leur générosité face au prêt de produits chimiques. Merci à tous les professeurs que j'ai côtoyés, vous avez été une inspiration. J'aimerais remercier spécialement la professeure Andreea R. Schmitzer pour les modélisations moléculaires son aide a été essentielle et cela est grandement apprécié. Merci à Martin Vachon pour les rayons X. Merci à Francine Bélanger-Gariépy pour l'analyse rayons X. Merci aux responsables de la RMN pour leur disponibilité. Un merci spécial à Minh Tan Phan Viet, merci d'avoir été si agréable à côtoyer. Merci à Marie-Christine Tang et Alexandra Furtos pour les analyses de spectres de masse, merci pour votre professionnalisme. Pour terminer j'aimerais remercier Lyne Laurin et Barbara Bessis pour leur soutien administratif.

Chapitre 1

Introduction : Les hélicènes dans la littérature

1.1 Les propriétés des hélicènes

Depuis déjà quelques années, les molécules aux structures hélicoïdales ont su fasciner les chimistes.^{1,2} Plus particulièrement, les hélicènes font partie de cette famille de composés aux propriétés intéressantes. Les hélicènes sont composés d'un enchaînement de groupements aromatiques formant un angle variable selon la tension de cycle, établissant ainsi une structure hélicoïdale. La structure hélicoïdale des hélicènes provient de la répulsion stérique entre les groupements aromatiques terminaux, ce qui cause une structure très tendue.³ De plus, ces molécules sont optiquement actives en raison de ces deux énantiomères dont la superposition des images miroirs est impossible. Les deux énantiomères d'un hélicène n'impliquent aucun carbone asymétrique, mais la molécule est chirale due à sa structure hélicoïdale tendue. Un hélicène allant dans le sens horaire est l'énantiomère *P* et celui allant dans le sens anti-horaire est l'énantiomère *M*. La nomenclature des hélicènes est spécifique pour ce type de composés à structure hélicoïdale.⁴ Tout d'abord, la numérotation des carbones débute par celui situé à l'intérieur de l'hélicène tel qu'illustré à la figure 1. La subtilité de la numérotation survient à la jonction des cycles, notamment le carbone est numéroté de façon identique au précédent mais un prime lui est joint. De ce fait, le dernier carbone de l'hélicène porte le numéro 14'''. De plus, pour nommer un hélicène il suffit de compter le nombre de groupements aromatiques qui le composent, ainsi l'hélicène de la figure 1 est un [5]hélicène. Il est intéressant de savoir que le [5]hélicène possède une

¹ Hopf, H. *Classics in Hydrocarbon Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2000.

² Schmuck, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 2448 – 2452.

³ Amemiya, R.; Yamaguchi, M. *Org. Biomol. Chem.* 2008, 6, 26-28.

⁴ Janke, R. H.; Haufe, G.; Wurthwien, E. U.; Borkent, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 6031.

tension de cycle équivalent à 28 kcal/mol et que cet hélicène racémise à une température approximative de 21 °C.^{2,5}

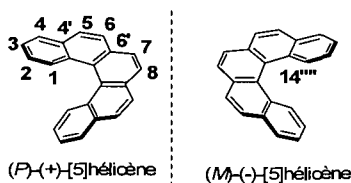


Figure 1 : Numérotation du [5]hélicène.

À ce jour, plusieurs investigations ont été faites afin de mieux connaître les hélicènes et ainsi pouvoir leur trouver des applications précises. En 1998, le groupe de Katz a décelé des propriétés optiques des hélicènes notamment en tant que cristaux liquides.^{6,7} Leur étude a démontré que le [6]hélicène **1** forme une mésophase à température ambiante tandis qu'il forme une agrégation de molécules dans une solution de dodécane. Les auteurs ont découvert que la molécule du [6]hélicène fonctionnalisé **1** avait deux propriétés hors du commun attribuables à l'agrégation spontanée de ces molécules. La première propriété est son habileté à dévier la lumière polarisée. La seconde propriété est la capacité de l'hélicène **1** à s'organiser spontanément en structure fibreuse macroscopique qui est notamment visible par microscopie optique.

⁵ Grimme, S.; Peyerimhoff, S. D. *Chem. Phys.* **1996**, *204*, 411.

⁶ Nuckolls, C.; Katz, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9541-9544.

⁷ Vyklicky, L.; Eichorn, S. H.; Katz, T. J. *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 3594 – 3601.

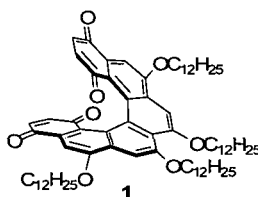


Figure 2 : Structure de la bisquinone[6]hélécène fonctionnalisée non racémique.

De plus, des recherches ont démontré que certains hélécènes avaient des propriétés médicinales. En 2004, le groupe de Tanaka rapporte pour la première fois l'interaction d'un hélécène avec une biomacromolécule tel que l'ADN.⁸ Le (*P*)-thiohélécène **2** illustré dans la figure 3 est la première petite molécule énantiosélective capable de convertir l'ADN B en ADN Z. Cela est sans équivoque très prometteur pour agir en tant qu'inhibiteur de la fonction biologique de l'ADN Z, mais cette dernière n'est pas bien définie jusqu'à maintenant. Il reste que ce domaine est en plein avancement.

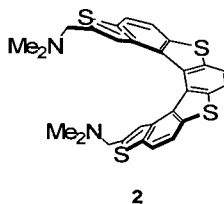


Figure 3 : Structure du (*P*)-thiohélécène.

Plus récemment, le groupe de Xu a étudié l'interaction d'un hélécène avec le G-quadruplexe.⁹ En fait, la séquence particulière de l'ADN télomérique composée de répétitions du motif GGTTAG, riche en guanines, permet la formation d'une structure d'ADN non usuelle en quadruplexe de guanines qui est communément

⁸ Xu, Y.; Zhang, Y. X.; Sugiyama, H.; Umamo, T.; Osuga, H.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6566-6567.

⁹ Xu, Y.; Yamazaki, S.; Osuga, H.; Sugiyama, H. *Nucleic Acids Symposium Series* **2006**, *50*, 183-184.

appelée le G-quadruplexe.¹⁰ Le G-quadruplexe est une cible thérapeutique ayant pour but d'inhiber télomérase. Cette enzyme est impliquée dans la division des cellules lors de l'élongation des brins. Dans les cellules cancéreuses la télomérase a une activité accru, car il y a moins de G-quadruplexes. D'après les auteurs de la publication, l'hélicène s'intercalerait entre deux dimères du G-quadruplexe ayant pour effet de stabiliser les G-quadruplexes et cela outrepasserait sa dégradation et inhiberait la télomérase (figure 4).

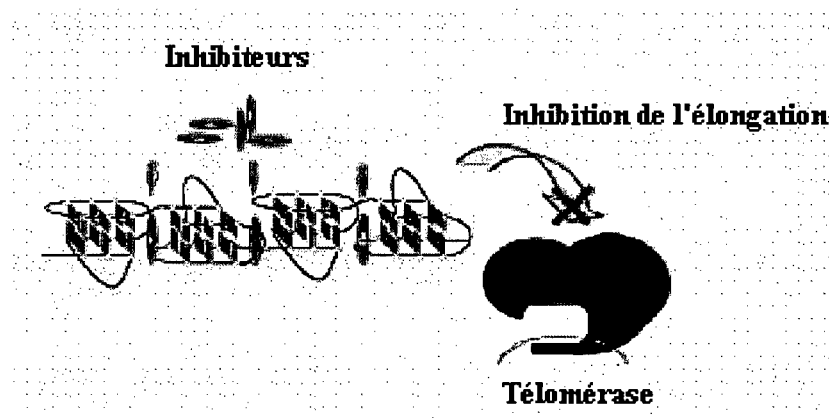


Figure 4 : Mécanisme d'inhibition de l'enzyme télomérase.

1.2 Synthèse des hélicènes dans la littérature

De 1956 à nos jours, plusieurs chercheurs se sont intéressés à la synthèse d'hélicènes. De nombreuses voies synthétiques ont été rapportées dans la littérature. Ces différentes approches seront décrites par ordre chronologique dans cette section.

1.2.1 Synthèse d'hélicène de Newman

La synthèse du premier hélicène a été rapportée par le groupe de Newman en 1956 (schéma 1).¹¹ À cette époque, c'était la première molécule hydrocarbonée

¹⁰ Riou, J.; Gomez, D.; Trentesaux, C. *Bulletin du Cancer*. 2003, 90, 305-313.

¹¹ Newman, M. S.; Lednicer, D. *J. Am Chem. Soc.* 1956, 78, 4765-4769.

aromatique qui était chirale sans avoir de carbone asymétrique. La synthèse du [6]héliène débute par la condensation du 1-naphthalaldehyde **3** avec le malonate d'éthyle pour former le diester **4**. Par la suite, le diester **4** est converti en dinaphthalène par une addition de Michael avec une réaction de Grignard afin d'installer le deuxième motif naphthyle. Les diesters du dinaphthalène sont ainsi réduits en alcool primaire par LiAlH_4 pour former le composé **5**. Les alcools primaires sont par la suite transformés en groupements sulfonyles de méthane. Le dinaphthalène soufré est traité avec du cyanure de potassium pour convertir les groupements sulfonyles de méthane en groupements cyano qui seront immédiatement transformés en acide **6** par hydrolyse.

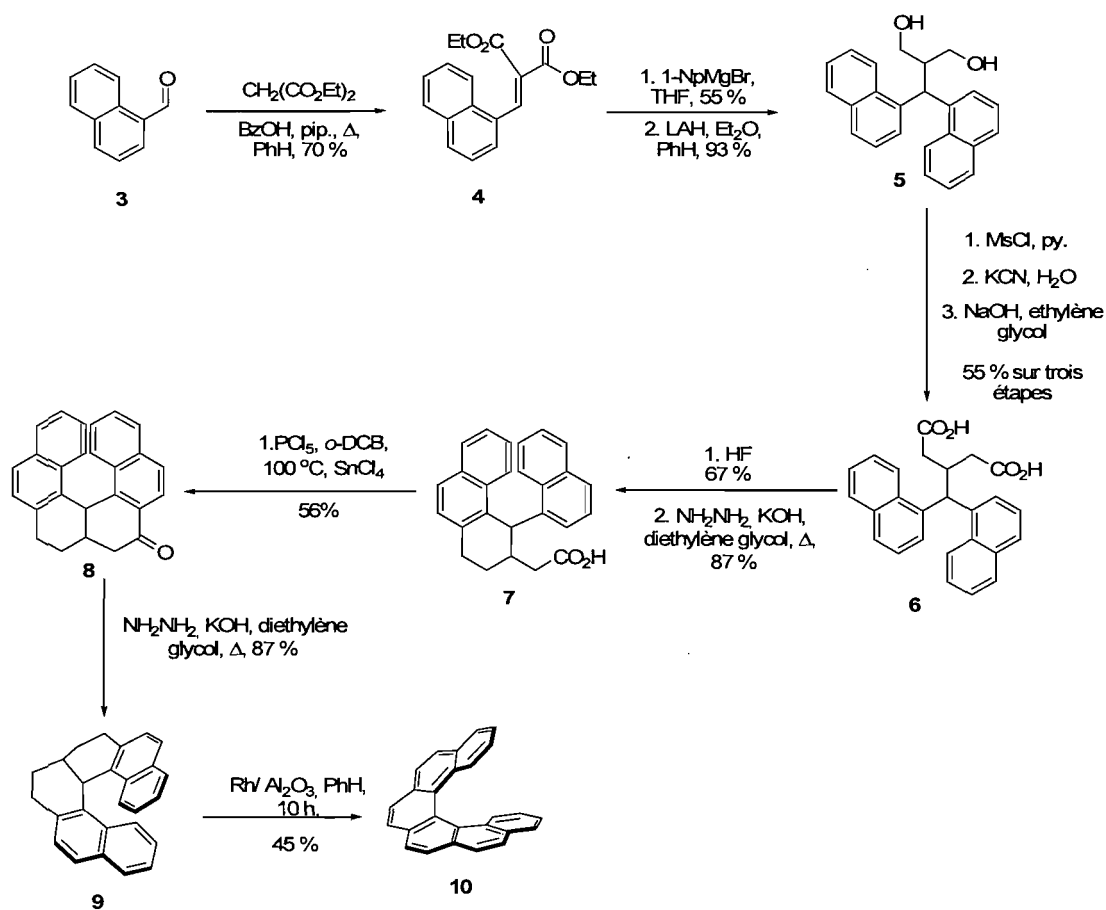


Schéma 1 : Première synthèse du [6]héliène développée par le groupe de Newman.

Les acides ainsi installés permettent d'effectuer la première étape-clé qui est la cyclisation en présence de fluorure d'hydrogène qui forme le cétoacide avec 67% de rendement. Le cétoacide formé est réduit sélectivement sous les conditions de Huang-Minlon pour former le produit **7**. La seconde cyclisation, qui est la deuxième étape-clé de la synthèse, est effectuée avec un peu plus de difficultés en raison de la tension de cycle qui est augmentée. De ce fait, l'acide **7** est soumis au pentachlorophosphorane pour transformer l'acide en chlorure d'acyle. Par la suite, le chlorure d'acyle est traité avec l'acide de Lewis, le tétrachlorure d'étain, pour former la cyclohexanone **8** par une réaction Friedel-Crafts avec un rendement de 56%. La cyclohexanone **8** est réduite sous les mêmes conditions de Huang-Minlon pour former le produit cyclique **9** et l'aromaticité est rétablie par déhydrogénation par un catalyseur de rhodium pour former le [6]héliène **10** racémique avec 45% de rendement. Plusieurs techniques de résolutions ont été investiguées afin de séparer des composés qui ne contiennent aucun groupement fonctionnel capable de former un sel en présence d'un acide ou d'une base optiquement active. La résolution de ce [6]héliène a été effectuée à l'aide de l'acide 2-(2,4,5,7-tétranitro-9-fluorénylidèneaminoxy)-propionique (TAPA) qui est un agent complexant (figure 5).¹² Ainsi, en mélangeant le mélange racémique du [6]héliène avec le (-)-TAPA dans le benzène il y a formation d'un complexe de couleur rouge vif, qui en présence d'éthanol permet la cristallisation du [6]héliène actif. Une recristallisation est nécessaire afin d'obtenir le complexe (-)-TAPA-[6]héliène. Il est aussi possible d'accéder au complexe (+)-TAPA-[6]héliène en utilisant le (+)-TAPA.

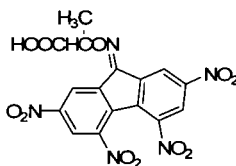


Figure 5 : Structure du TAPA.

¹² Newman, M. S.; Lutz, W.B. *J. Am Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2469-2473.

1.3 Synthèse d'hélicène de Martin

Quelques années plus tard, le groupe de Martin rapporte la première synthèse d'hélicène de haut degré, qui correspond à un hélicène d'enchaînement aromatique égal ou supérieur à sept.¹³ La synthèse comporte 3 étapes dont deux étapes-clés qui sont l'incorporation des groupements stilbènes sur le squelette du [5]hélicène et la photocyclisation de ces stilbènes (schéma 2). L'avantage de cette synthèse est sa simplicité synthétique. Notamment l'une des étapes-clés implique une réaction de Wittig impliquant le dialdéhydephénanthrène **11** avec le sel de phosphonium **12** formant le divinyle **13**. En revanche, l'étape de photocyclisation est plutôt problématique pour former le [13]hélicène **14**. Tout d'abord, cette photocyclisation doit être faite dans des conditions très diluées afin d'éviter la polymérisation du composé. Cela a pour effet d'augmenter le temps de réaction qui par conséquent, favorise la synthèse du produit de dimérisation. Cela rend aussi la réaction moins accessible à la synthèse sur grande échelle. En second lieu, la réaction de photocyclisation est incompatible avec des groupements sensibles en milieu acide dû à la formation d'acide hydriotique. D'autres parts, les groupements nitro et amino sont également incompatibles avec les conditions de réaction utilisées car ces groupements ont les capacités de neutraliser l'état singulet lors de la photocyclisation perturbant ainsi le déroulement de la réaction.¹⁴ Ainsi, la formation d'hélicènes fonctionnalisés par cette réaction est limitée.

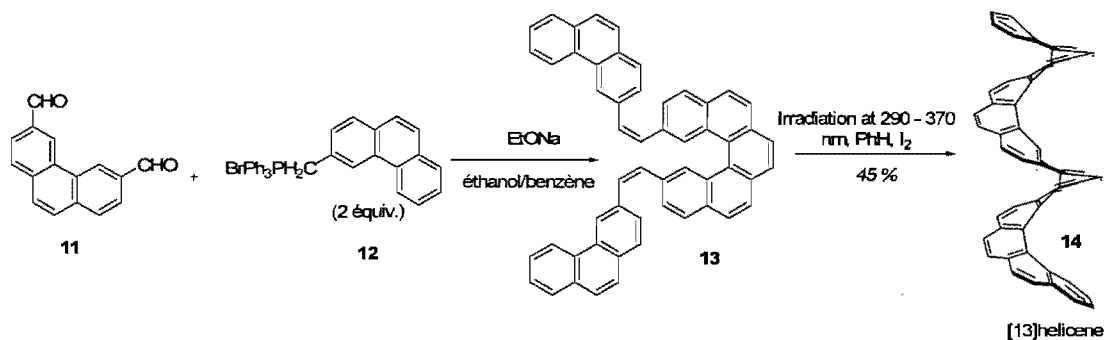


Schéma 2 : Réaction de photocyclisation de stilbène.

¹³ Martin, R. H.; Baes, M. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2135 – 2137.

¹⁴ Fox, J. M.; Goldberg, N.A.; Katz, T.J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7456-7462.

1.4 Synthèse d'hélicène de Gingras et Dubois

En 1999, Gingras et Dubois innovent en publiant la première synthèse non-photochimique d'hélicène depuis celle du groupe de Newman tel qu'illustré dans le schéma 3.¹⁵

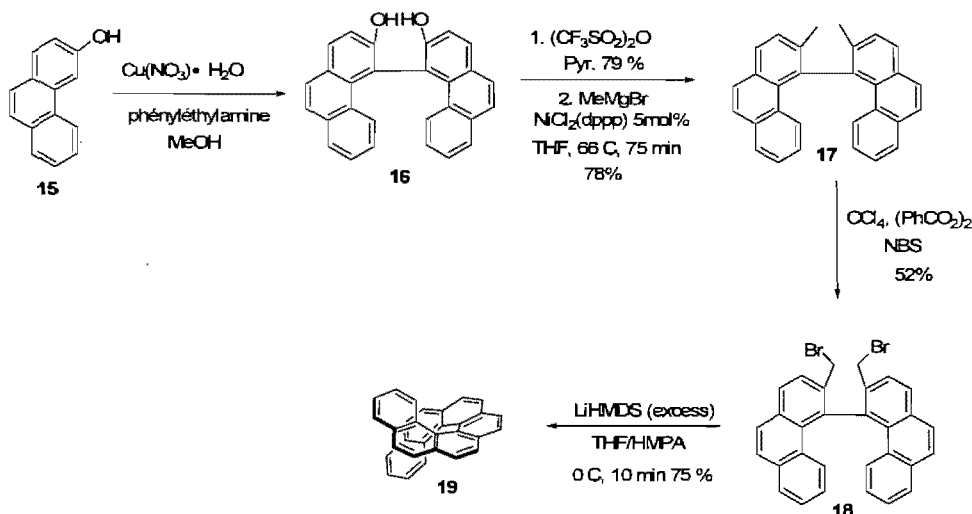


Schéma 3 : Synthèse du [7]hélicène via un couplage carbénoïque.

Les auteurs ont choisi de débiter leur synthèse avec le 3-phénanthrole **15** en vue de former le biphénanthrole **16** par un couplage oxydatif au cuivre.¹⁶ Par la suite, les groupements phénols du biphénanthrole **16** sont convertis en groupements triflates qui seront transformés en groupements méthyles par un couplage de Kumada formant le biphénanthryle méthylé **17**. Le composé dibromé **18** est obtenu en soumettant le biphénanthryle méthylé **17** aux conditions de la réaction de Wohl-Ziegler. L'étape-clé de la synthèse est le couplage carbénoïque qui s'effectue en présence de LiHMDS pour former le [7]hélicène **19** avec 75% de rendement. La synthèse du [7]hélicène par cette voie synthétique non-photochimique ne nécessite aucune dilution excessive.

¹⁵ Gingras, M.; Dubois, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1309-1312.

¹⁶ Feringa, B.; Wynberg, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4447-4450.

1.5 Synthèse d'hélicène de Katz et Carreño

En 1999, le groupe de Katz a développé une synthèse d'hélicène impliquant une réaction de Diels-Alder (schéma 4).^{11,17} Ainsi, les auteurs de la publication présentent la première synthèse des [7]hélicènequinones par réaction de Diels-Alder. Ils débutent leur synthèse avec le 9,10-phénanthrènequinone **20** disponible commercialement. Ce dernier est soumis aux conditions de bromuration radicalaire avec le dibromure et l'initiateur de radicaux, le peroxyde de benzoyle, pour former le dibromophénanthrènequinone **21**. Par la suite, les quinones sont réduites en phénols en présence d'hydrosulfite de sodium et d'eau pour obtenir le dibromophénanthrole **22**. Le précurseur commercial **20** est un choix judicieux pour la synthèse du [7]hélicène en raison de la possibilité de former 185 g de dibromophénanthrole **22** en une journée. La synthèse se poursuit avec une silylation des groupements hydroxyles afin de les transformer en groupements *tert*-butyldimethylsilane formant le composé silylé **23**. Les groupements bromo du dibromophénanthrole **23** sont convertis en acétophénone **25** par un couplage de Stille à l'aide du réactif d'étain **24**. L'énolate de l'acétophénone **25** est ensuite piégé à l'aide du triisopropylsilyl triflate et conduit à l'éther d'énol **26**. La formation de l'éther d'énol **26** a créé simultanément le motif diène qui peut réagir avec le diénophile, la *p*-benzoquinone pour construire le squelette de l'hélicène par réaction de Diels-Alder. Le [7]hélicène fonctionnalisé **27** est obtenu avec un rendement de 37%. Fait intéressant, 30 g de [7]hélicène fonctionnalisé **27** peuvent être isolés après une réaction effectuée dans un ballon de 1L. Cette nouvelle voie synthétique à 6 étapes permet la synthèse à grande échelle et, de plus, elle permet l'obtention d'hélicènes fonctionnalisés. D'autre part, la présence de groupements alkoxyyles sur le squelette du [7]hélicène, accessible par déprotection des groupements protecteurs, offrirait une meilleure solubilité à l'hélicène. En revanche, cette synthèse nonstéréosélective devrait être revisitée afin de la rendre stéréosélective.

¹⁷ Phillips, K. E. S.; Katz, T. J.; Jockusch, S.; Lovinger, A. J.; Turro, N. J. *Am Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11899-11907.

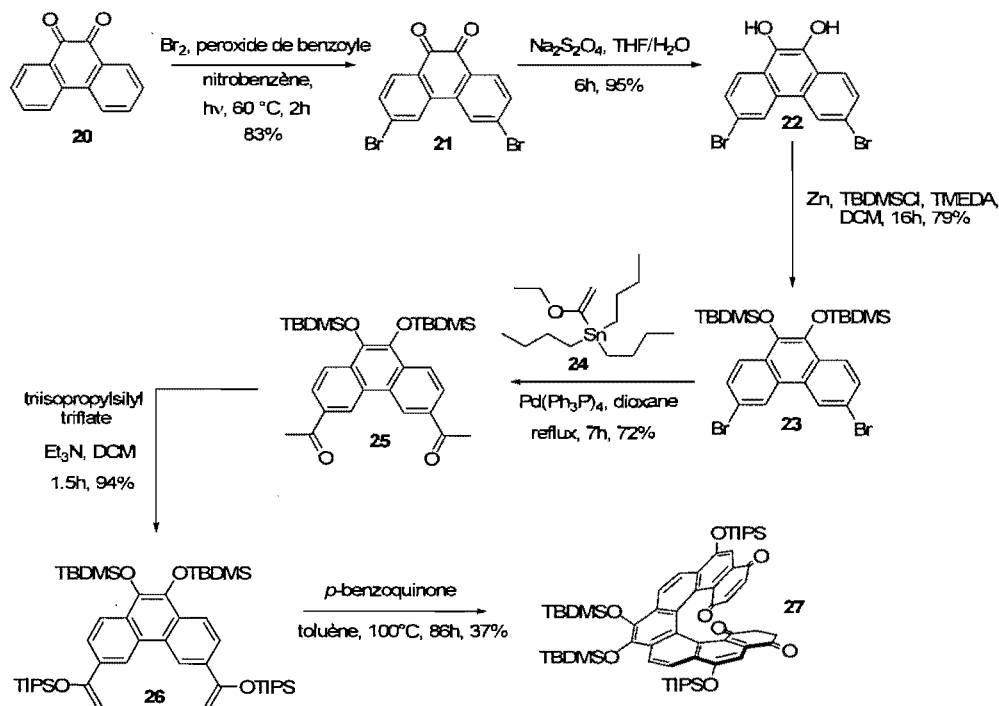


Schéma 4 : Synthèse d'hélicène fonctionnalisé par une réaction de Diels-Alder.

C'est au début des années 2000 que les versions asymétriques de synthèse d'hélicène ont fait leur apparition dans la littérature. Carreño et son groupe de recherche ont développé une version asymétrique de la réaction de Diels-Alder développée précédemment par le groupe de Katz tel que mentionné plus haut (schéma 5).¹⁸ La chiralité est instaurée grâce au sulfoxyde énantiomérique **29** qui joue le rôle de diénophile lors de la réaction de Diels-Alder avec le diène du phénanthrène fonctionnalisé **28**. Le rendement de cette étape-clé est de 75%. Après avoir effectué la cycloaddition, une oxydation avec le DDQ est nécessaire afin d'obtenir le (*P*)-dihydro[5]hélicènequinone fonctionnalisé **30**. Cette synthèse donne accès, dans ce cas-ci au (*P*)-dihydro[5]hélicènequinone fonctionnalisé **31** avec un rendement de 88% et un excès énantiomérique de 96 % en faveur de l'énantiomère *P*. D'ailleurs, il est possible d'inverser la stéréosélectivité en faveur de l'énantiomère *M* (**32**) en utilisant le réactif d'oxydation CAN.

¹⁸ Carreño, M.C.; Garcia-Cerrada, S.; Urbano, A. *Chem. Eur. J.* 2003, 9, 4118-4131.

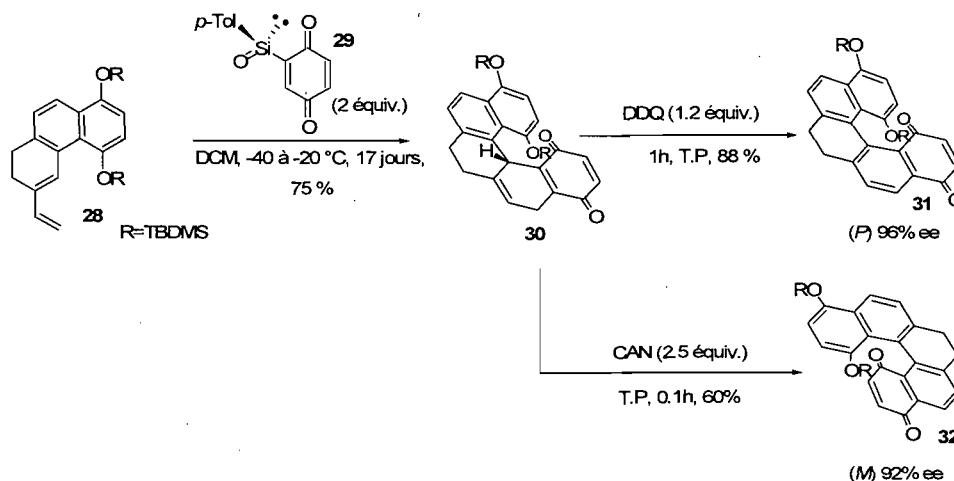


Schéma 5 : Synthèse d'hélicène énantioenriche par réaction de Diels-Alder.

1.6 Synthèse d'hélicène de Stary

La catalyse asymétrique est un domaine d'intérêt en synthèse organique. C'est exactement dans cette direction que le groupe de Stary voulait aller avec la réaction de [2+2+2] cyclotrimérisation de triène **33** et **36**. Le groupe a publié en 2002 une synthèse catalytique d'hélicène catalysée par le nickel (schéma 6).¹⁹ Le tétrahydro[6]hélicène **34** et le tétrahydro[7]hélicène **37** ont été synthétisés grâce à ce protocole avec un rendement respectif de 80% et 60%. Cependant, quelques aspects de cette réaction devaient être améliorés comme par exemple la quantité de catalyseurs employés était élevée (100 mol%) et la réaction n'était pas énantioenrichie. Ainsi en 2006, une version améliorée, de cette réaction a été publiée par les mêmes auteurs. En utilisant le ligand chiral (S)-(-)-BOP **35** (40 mol%) en combinaison avec le catalyseur Ni(COD)₂ (20 mol%) à -20 °C, le tétrahydro[6]hélicène et tétrahydro[7]hélicène ont été obtenus avec des rendements et excès énantiomériques respectifs de 81% et 54% ee, 81% et 48% ee. À ce jour, la réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] illustrée au schéma 6, est la première qui implique une version asymétrique mais aussi catalytique de synthèse d'hélicènes.

¹⁹ Teply, F.; Stara, I. G.; Stary, I.; Kollarovic, A.; Saman, D.; Rulisek, L.; Fiedler, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9175-9180.

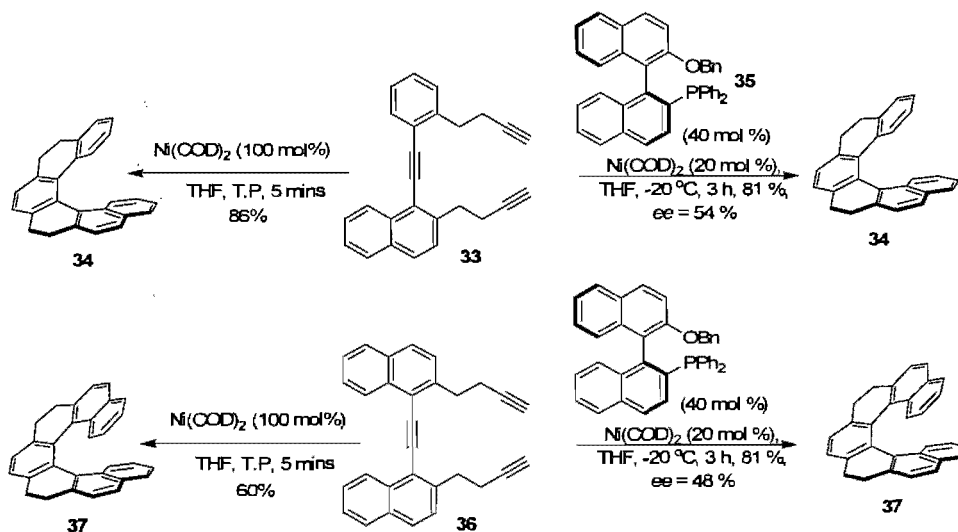


Schéma 6 : Synthèse d'hélicène par une réaction de [2+2+2] cyclotrimérisation des triènes.

Par ailleurs, le 3-hydroxy[6]hélicène a été synthétisé par la réaction de [2+2+2] cyclotrimérisation des triènes (schéma 7).²⁰ Le précurseur, le méthoxy triène **38**, est soumis aux conditions de cyclotrimérisation développées pour le tétrahydro[6]hélicène énantiomériquement enrichi **34** vu plus haut. Ainsi, en présence d'un groupement électrodonneur, le squelette du tétrahydro[6]hélicène a été formé avec 74% de rendement et 42% ee **39**. Le groupement protecteur méthoxy est déprotégé à l'aide du tribromure de bore pour former le groupement phénol **40**. Une réaction de déhydrogénation est nécessaire afin de créer l'aromaticité du 3-hydroxy[6]hélicène. La fonctionnalisation de l'hélicène à la position 3 vise la synthèse d'une variété d'hélicènes fonctionnalisés qui jusqu'à maintenant se limitait au groupement phénol et acide, étant donné la difficulté synthétique.

²⁰ Teply, F.; Stara, I. G.; Stary, I.; Kollarovic, A.; Saman, D.; Rulisek, L.; Fiedler, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5193-5197.

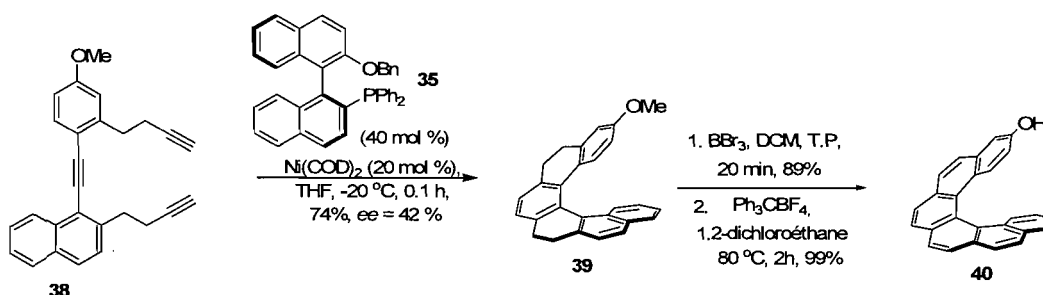


Schéma 7 : Synthèse du 3-hydroxy[6]héliçène par une réaction de [2+2+2] cyclotrimérisation des triènes.

En fait, deux approches synthétiques peuvent être considérées afin de fonctionnaliser un héliçène : celle de fonctionnaliser un héliçène dépouillé de groupements fonctionnels par une substitution électrophile aromatique ou de former l'héliçène par l'assemblage de synthons déjà fonctionnalisés. En revanche, la fonctionnalisation d'un héliçène par réaction de substitution électrophile aromatique est rarement rencontrée dans la littérature due à son manque de sélectivité. Donc, le 3-hydroxy[6]héliçène **40** qui a été synthétisé par assemblage de synthons déjà fonctionnalisés s'est avéré être un précurseur de choix en raison de sa facilité à être converti en une multitude d'héliçènes fonctionnalisés. Tout d'abord, le groupement phénol du 3-hydroxy[6]héliçène **40** a été converti en groupement triflate **41** (schéma 8). La formation du triflate en présence de Et_3N et de l'anhydrique triflique a échoué et requiert une base plus forte tel que le $n\text{-BuLi}$ pour réussir à déprotoner le groupement phénol. Le groupement triflate du [6]héliçène **41** peut être déplacé dans les conditions du couplage de Buchwald-Hartwig pour fonctionnaliser le [6]héliçène **44** par une imine avec un rendement de 85%. Qui plus est, le groupement triflate du [6]héliçène **41** peut aussi être transformé en oxyde de diphénylphosphine selon la méthodologie développée par Hayashi pour la synthèse de binaphthyles par catalyse au palladium formant l'héliçène phosphoré **45**.²¹ Une réaction de réduction suffit pour réduire le groupement oxyde de diphénylphosphine en diphénylphosphine par le réducteur HSiCl_3 . L'accès aux héliçènes possédant un groupement phosphine

²¹ Uozumi, Y.; Tanahashi, A.; Lee, S.-Y.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1945-1948.

46 vise à servir de ligand pour les métaux de transition en catalyse asymétrique. En dernier lieu, les auteurs rapportent pour la première fois la synthèse d'un 3-thiacarbamate-[6]héliçène **42** obtenu par une réaction de substitution nucléophile avec le chlorure de diméthylthiocarbamoylé suivi d'un réarrangement de Newman-Kwart pour former le carbamate **43** avec un rendement respectif de 83% et 86%. Des études effectuées par le groupe de Stary sont en cours afin d'optimiser la version chirale de la synthèse d'héliçènes fonctionnalisés par la réaction de [2+2+2] cyclotrimérisation de triène.

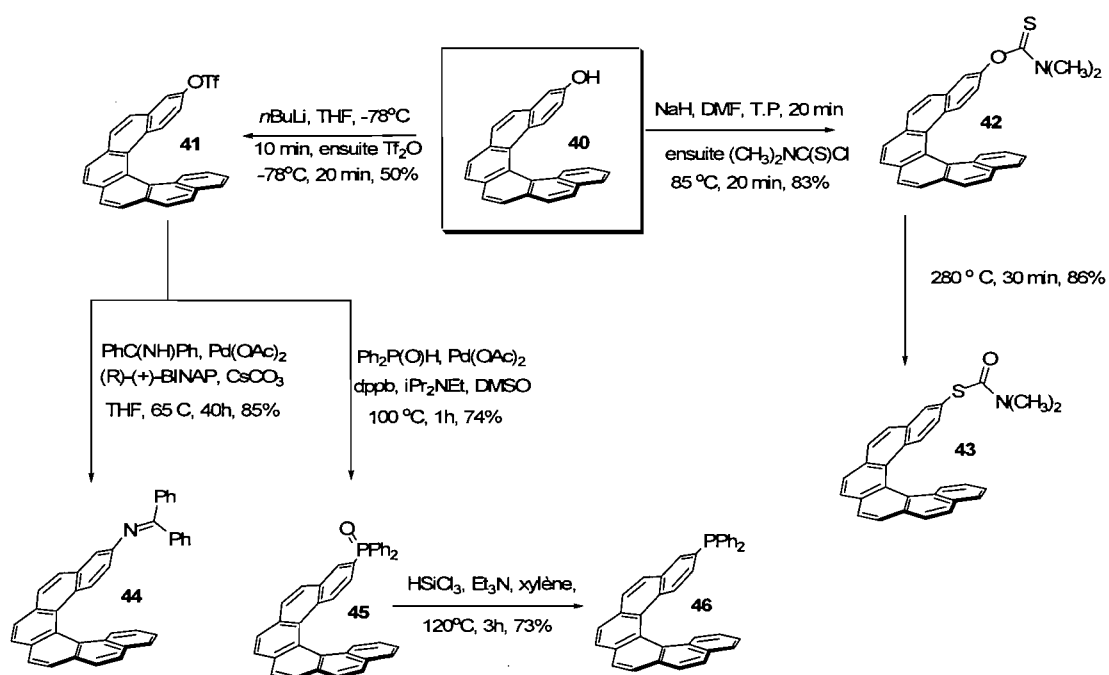


Schéma 8 : Synthèse d'une variété d'héliçènes fonctionnalisés à partir du 3-hydroxy[6]héliçène.

Dans le même ordre d'idées, le groupe de Stary a voulu étendre la fonctionnalisation jusqu'à la formation d'aza-héliçènes. Le groupe publie en 2007 la synthèse du 2-aza[6]héliçène **49** par la réaction de [2+2+2] cyclotrimérisation de

triène (schéma 9).²² Le pyridotriène **47** est soumis aux conditions de cyclotrimérisation catalysées par le cobalt et après cyclisation forme le squelette du pyrido[6]héliène. L'aromatisation du précurseur du 2-aza[6]héliène **48** a échoué aux conditions préalablement établies mentionnées plus haut. Les auteurs ont donc modifié leur approche et ont traité le précurseur 2-aza[6]héliène **48** en présence d'oxyde de magnésium sous irradiations aux micro-ondes et la réaction de déhydrogénation a formé le 2-aza[6]héliène **49** avec 53% de rendement. Somme toute, le potentiel des aza[n]héliène n'a pas encore été approfondi dû au fait qu'il n'existait pas de synthèse générale conduisant aux azahéliènes dans la littérature. L'avènement de ces groupements pyridines sur le squelette des héliènes est d'autant plus stimulant car lors des réactions photochimiques, ces groupements ne sont pas tolérés. Ce domaine, encore inconnu, est très prometteur et d'éventuelles études pour mieux connaître les propriétés de ces azahéliènes sont mises en branle.

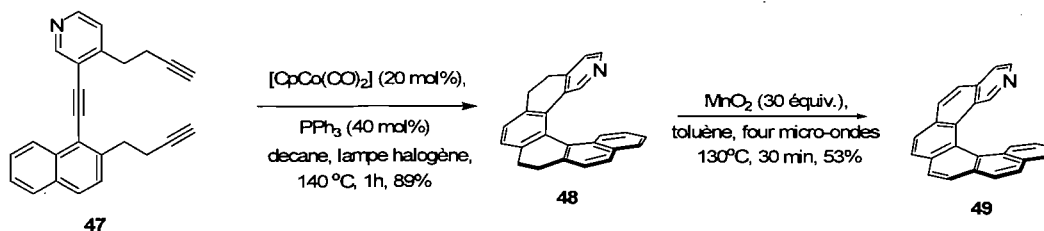


Schéma 9 : Synthèse du 2-aza[6]héliène par une réaction de [2+2+2] cyclotrimérisation des triènes.

1.7 Synthèse d'héliène de Kamikawa

Le groupe de Kamikawa a aussi fait sa place dans le domaine des héliènes en élaborant une nouvelle approche synthétique. L'étape-clé de leur nouvelle approche implique une double réaction d'arylation catalysée par le palladium

²² Teply, F.; Stara, I. G.; Stary, I.; Kollarovic, A.; Saman, D.; Rulisek, L.; Fiedler, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3188-3191.

(schéma 10).²³ Tout d'abord, le dialdéhyde **51** et le sel de phosphonium **53** sont couplés par une réaction de Wittig pour former le précurseur **54** contenant le motif bromure d'aryle. Le dialdéhyde **51** est synthétisé par une dilithiation du diméthoxy **50** par le *n*-BuLi en présence de TMEDA suivi par l'addition du DMF et d'eau pour faire une hydroformylation formant ainsi le dialdéhyde. Le précurseur du sel de phosphonium **53** est synthétisé en traitant le 1-bromo-4-fluoro-6-méthylebenzène disponible commercialement **52** avec le dibromure pour former le groupement bromométhyle. Ce groupement bromométhyle ainsi formé est déplacé par la triphénylphosphine formant le sel de phosphonium **53** attendu.

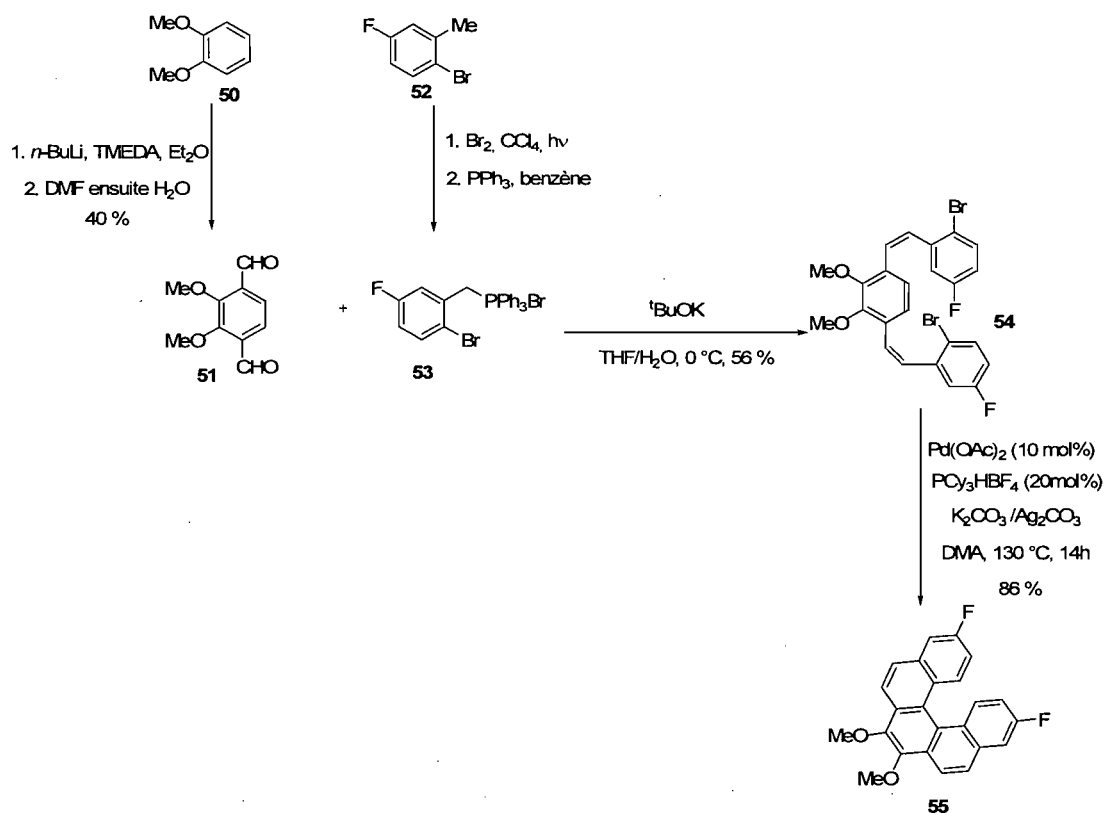


Schéma 10 : Synthèse d'un dérivé du [5]helicène par une réaction d'arylation catalysée par le palladium.

²³ Kamikawa, K.; Takemoto, I.; Takemoto, S.; Matsuzaka, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7406-7408.

La réaction d'arylation catalysée par le palladium a bien évolué depuis quelques années principalement en raison des recherches menées à terme par les membres du groupe de Fagnou (voir chapitre 2). Ainsi, le groupe de Kamikawa s'est basé sur les études de Fagnou pour élaborer leur réaction d'arylation. Il est intéressant de remarquer que les groupements méthoxy dans la molécule **56** sont essentiels afin d'obtenir le produit désiré. En effet, en absence de groupements à cette position l'arylation pourrait s'effectuer avec les protons qui seraient à cet endroit et former d'autres sous-produits qui ne formeraient plus une structure hélicoïdale. Le [5]hélécène **55** et [6]hélécène **57** ont été synthétisés en utilisant le protocole d'arylation illustré aux schémas 10 et 11. Cependant, il reste que la synthèse du [7]hélécène par cette voie de synthèse n'a pas pu être réalisée. Il est postulé que la synthèse du [7]hélécène par cette approche est un grand défi synthétique résultant de problème stérique.

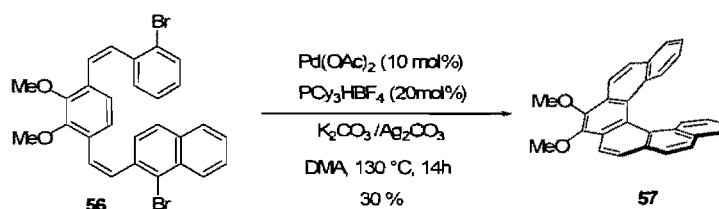


Schéma 11 : Formation d'un dérivé du [6]hélécène par réaction d'arylation catalysée par le palladium.

1.8 Synthèse d'hélécène d'Ichikawa

La synthèse d'hélécènes la plus récente rapportée dans la littérature est celle du groupe d'Ichikawa.²⁴ Ce groupe a établi un protocole qui utilise la réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire pour synthétiser leurs hélécènes. Le groupe a fait des études modèles avec le composé **58** sous les conditions décrites au schéma 12. Les groupements fluorures qui sont présents sur la structure **58** agissent comme groupements partants et comme stabilisateurs de carbocation. La stabilisation du carbocation par le fluorure est engendrée par la donation de ses paires d'électrons

²⁴ Ichikawa, J.; Yokota, M.; Kudo, T.; Umezaki, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1-5.

dans l'orbitale p vide de l'atome de carbone. La première étape de la réaction est la protonation du difluoroalcène par l'acide fort $\text{FSO}_3\text{H}\cdot\text{SbF}_5$ pour former l'intermédiaire **59**. L'acide en question provoque l'élimination du fluorure d'hydrogène et forme le produit cyclique **60**. Ainsi, en piégeant le carbocation du produit **61** avec l'eau la cétone cyclique **62** est obtenue avec 82% de rendement.

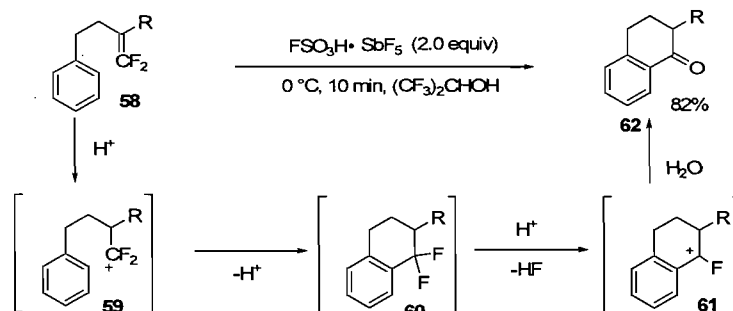


Schéma 12 : Réaction et mécanisme de cyclisation de la Friedel-Crafts.

Vu le succès de la réaction, la méthodologie a été appliquée au composé **58** en espérant former le [5]héliène (schéma 13). Il est intéressant de constater qu'il y a possibilité de former deux produits à partir du produit **63** : soit le produit qui provient de la cyclisation à la position 1 soit à la position 3. D'après les résultats, la cyclisation à la position 3 est plus favorisée et conduit à l'obtention du composé **64** et non le dérivé du [5]héliène attendu tel qu'illustré au schéma **13**.

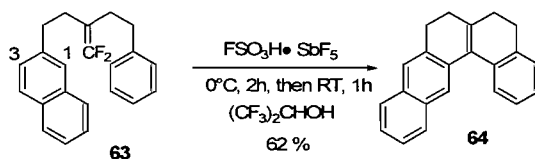


Schéma 13 : Synthèse du 5,6,7,8-tétrahydronaphtho[1,2-a]anthracène par réaction de Friedel-Crafts.

Pour remédier à ce problème de sélectivité, la position 3 a été bloquée par un groupement méthyle (schéma 14). Ainsi, le produit **65** a été soumis aux conditions de la réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire pour former le produit de cyclisation

voulu **66**. Une simple réaction de déhydrogénation est utilisée afin d'obtenir l'hélicène correspondant **67**. Cette réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire a quelques lacunes notamment les groupements sensibles aux conditions acides ne sont pas tolérés en raison de l'acide puissant utilisé.

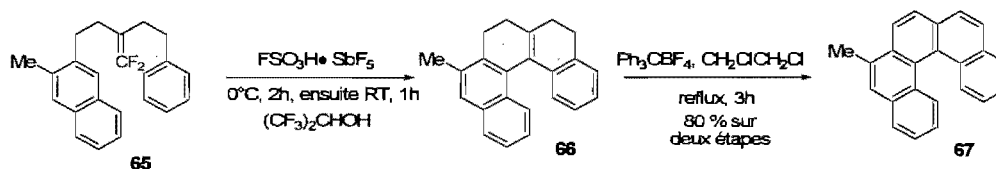


Schéma 14 : Synthèse du 6-méthyl[5]hélicène par réaction de Friedel-Crafts.

1.9 Synthèse d'hélicène de Collins

Le groupe Collins a développé une réaction de métathèse d'oléfines pouvant synthétiser des hélicènes. Ces travaux seront détaillés au second chapitre.

Chapitre 2

La métathèse d'oléfines comme voie d'accès aux héliènes

2.1 Brève introduction à la réaction de métathèse d'oléfine

Tout d'abord, le terme métathèse d'oléfines a été introduit en chimie organique en 1967 par le groupe de Calderon.²⁵ Actuellement, la métathèse d'oléfines par fermeture de cycle, est l'une des réactions les plus puissantes en chimie organique. L'avènement de cette réaction a su simplifier la synthèse de nombreux composés ainsi que de nombreuses synthèses totales en raison de sa fiabilité et de sa tolérance à plusieurs groupements fonctionnels.^{26,27} Toutefois, l'application de la réaction de métathèse d'oléfines aux synthèses complexes a fait éruption seulement dans les années 90 en raison du manque de stabilité et de la faible tolérance aux groupements fonctionnels des catalyseurs de l'époque.²⁸ En 1992, Robert H. Grubbs, le troisième lauréat du prix Nobel pour la réaction de métathèse d'oléfines, a innové dans le domaine en synthétisant des catalyseurs très actifs.²⁹ Ces catalyseurs à base de ruthénium sont stables à l'air, contrairement aux catalyseurs à base de molybdène. Ainsi, le premier catalyseur développé par ce dernier est le Grubbs 1^{ère} génération **68** et s'en suivit la synthèse du second catalyseur : le Grubbs 2^{ème} génération **69** (figure 6).^{30,31} Ce qui les différencie est le ligand carbène *N*-hétérocyclique (NHC) présent dans le catalyseur Grubbs 2^{ème}

²⁵ Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W.; *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3327-3329.

²⁶ Hoveyda, A. H. In *Handbook of Metathesis*; Grubbs, R. H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2003; Vol. 2, Chapter 2.3.

²⁷ Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 4592-4633.

²⁸ Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.

²⁹ Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3974-3975.

³⁰ Schwab, P.; Ziller, J. Z.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100-110.

³¹ Belderrain, T. R.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1997**, 16, 4001-4003.

génération **69**.^{32,33,34} En fait, des études mécanistiques ont démontré que l'activité du catalyseur ou l'espèce active, engendrée lors de l'étape d'initiation, nécessitait la perte d'un des ligands neutres sur le métal, créant un site vacant. Tout porte à croire que la présence du ligand *N*-hétérocyclique (NHC) augmenterait l'activité du catalyseur en favorisant l'étape de propagation, due à la forte capacité sigma-donneur du ligand *N*-hétérocyclique (NHC).^{35,36} Hoveyda a aussi fait sa place dans le domaine en modifiant le catalyseur Grubbs 2^{ème} génération **69** et en le rendant encore plus actif. L'augmentation de l'activité de ce nouveau catalyseur connu sous le nom de Grubbs-Hoveyda 2^{ème} génération **70** repose sur le principe qu'il n'y a pas de bris de liaison mais plutôt un bris d'interaction du groupement *iso*-propyloxy avec le ruthénium.³⁷ Le bris de cette interaction demande moins d'énergie et, par conséquent, l'étape d'initiation s'effectuera plus rapidement.

Le dernier catalyseur qui sera abordé est le catalyseur de Blechert **71**.³⁸ Ce dernier est le plus actif des trois, car en plus d'avoir seulement un bris d'interaction comme celui de Grubbs-Hoveyda 2^{ème} génération **70**, la présence du groupement phényle sur l'aryle vient affaiblir cette interaction et c'est la combinaison de ces deux effets qui le rend plus actif. Avec l'avènement de ces nouveaux catalyseurs, il est possible d'imaginer d'effectuer la réaction de métathèse d'oléfines sur des oléfines tendues. Grâce à ces variétés de catalyseurs, il est aussi possible de sélectionner celui qui a une réactivité adéquate pour former l'oléfine tendue désirée.

³² Lynn, D. M.; Kanaoka, S.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 784-790.

³³ Schöll, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.

³⁴ Hoveyda, A.; Zhugralin, A. R. *Nature* **2007**, *450*, 243-251.

³⁵ Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140.

³⁶ Love, J. A.; Sanford, M. S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10103-10109.

³⁷ Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 8168-8179.

³⁸ Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2403-2405.

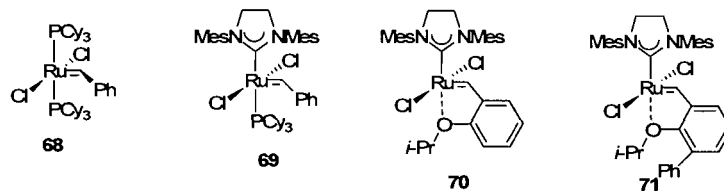


Figure 6 : Catalyseurs de ruthénium utilisés en métathèse d'oléfines.

La fermeture de cycle par métathèse est une réaction qui donne accès à des composés carbocycliques et hétérocycles à cinq- et six- membres allant jusqu'à des composés macrocycliques. Malgré sa grande popularité, la synthèse de certaines molécules par métathèse d'oléfines reste un défi. Notamment, les cycles tendus sont souvent problématiques, car dans certains cas le processus d'ouverture de cycles peut-être plus favorable thermodynamiquement que la fermeture de cycles et, d'autre part, le système peut-être trop tendu pour permettre la cyclisation.

2.2 Travaux antérieurs de notre groupe de recherche

Le groupe Collins a aussi fait sa place dans le domaine de la métathèse d'oléfines. En effet, le groupe s'intéresse justement à la réaction de métathèse d'oléfines appliquée à des types de molécules aux structures tendues notamment pour synthétiser des hélicènes. Dans cette section, nous verrons les diverses recherches effectuées dans notre laboratoire en relation avec la métathèse d'oléfines.

2.2.1 La synthèse d'hélicènes par métathèse d'oléfines

C'est en 1976 que le groupe de Katz construit, pour la première fois, un groupement benzène grâce à la réaction de métathèse d'oléfines.³⁹ Plus

³⁹ Katz, T. J. ; Rothchild, R. J. *Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2519-2526.

précisément, le 2,2'-divinylbiphényle a été converti en phénanthrène et cette expérience avait pour unique but de prouver un mécanisme. Il est surprenant de savoir que la métathèse d'oléfines est utilisée afin de former une variété de cycles mais peu d'exemples sont rapportés concernant la synthèse du groupement benzène, qui représente un des cycles les plus importants en chimie organique. En 2004, le groupe de Giuliano a repris le travail de Katz et a étudié de nouveau la réaction avec le précurseur 2,2'-divinylbiphényle **73** et ses dérivés (schéma 15).⁴⁰ Avec l'avènement des nouveaux catalyseurs, la métathèse d'oléfines est évidemment rendue un outil encore plus puissant que dans les années 70. Ainsi, lorsque le 2,2'-divinylbiphényle **73** est soumis aux conditions de métathèse avec le catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération **68**, il y a conversion totale en phénanthrène **75** après deux heures. Lorsque des groupements méthoxy du composé **74** sont installés aux positions 5,5',6'6', il y a une inhibition de la réaction de cyclisation car un rendement de seulement 30% est obtenu. Ce qui est proposé pour expliquer ce phénomène c'est que la présence de groupements méthoxy à la position 6 et 6' rend impossible la position coplanaire du dérivé du 2,2'-divinylbiphényle. Ainsi, pour minimiser l'interaction stérique des méthoxy la structure adopte une conformation qui est moins favorable à la réaction de cyclisation. Pour remédier à ce manque de réactivité, le catalyseur plus réactif de Grubbs 2^{ème} génération **69** a été utilisé. Grâce à ce catalyseur plus réactif, le dérivé du phénanthrène **74** a été obtenu de façon quantitative. Ces travaux ont permis de synthétiser des groupements benzènes relativement non tendus par métathèse d'oléfines.⁴¹

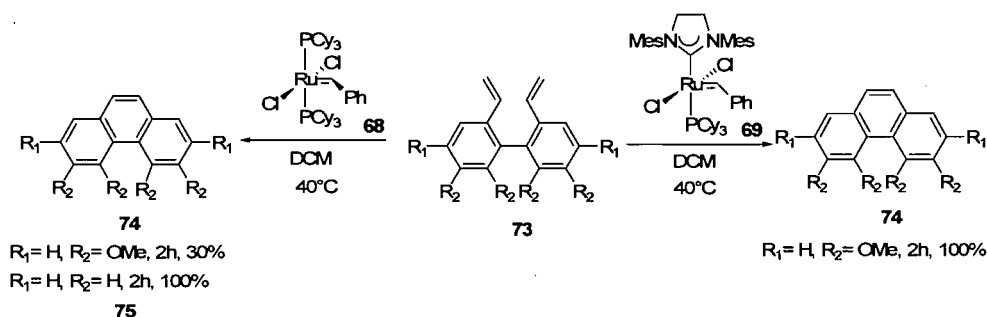


Schéma 15 : Synthèse de phénanthrènes fonctionnalisés par métathèse d'oléfines.

⁴⁰ Iuliano, A.; Piccioli, P.; Fabbri, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3711-3714.

⁴¹ Collins, S. K. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5122-5128.

D'autre part, le groupe Collins a examiné les possibilités de construire des groupements benzènes tendus.^{42,15} En fait, plusieurs aspects de la réaction devaient être étudiés. Premièrement, l'élaboration d'une synthèse efficace pour la synthèse du divinyle **76** à partir de dérivés de binaphthyle devait être investiguée. Par la suite, la réaction de métathèse d'oléfines devait aussi être étudiée afin de savoir si elle était en mesure de former un cycle benzylique très tendu présent dans la structure d'un hélicène. Par ailleurs, l'ouverture de cycle n'était pas perçue comme problématique, car la réaction donne accès à des molécules aromatiques favorisées thermodynamiquement. Donc la métathèse d'oléfines pourrait être une réaction douce permettant la synthèse des hélicènes.

Tout d'abord, deux protocoles ont été optimisés dans notre laboratoire en vue de construire le squelette du [5]hélicène **77**. Le premier protocole utilise le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération **69** dans le micro-ondes (100°C) pour effectuer la fermeture de cycle par métathèse du divinyle **76** (schéma 16). Après 25 minutes le divinyle **76** est converti de façon reproductible en [5]hélicène **77** avec une conversion de 100% et un rendement de 88%. Le chauffage par le biais du micro-ondes a une certaine limitation face au substrat, car il utilise une température intense et certains groupements ne le toléreraient pas. Un second protocole a donc été élaboré pour rendre la réaction accessible à une plus grande variété de substrats. Ainsi, le catalyseur plus réactif de Blechert **71** permet la formation du cycle benzylique présent dans le [5]hélicène **77** sans avoir recours au micro-ondes avec une conversion de 100% et un rendement variant de 73 à 93 %. Ces études permirent de synthétiser des groupements benzènes tendus qui sont présents dans le [5]hélicène **77** et qui a une énergie de tension de 28 kcal/mol.

⁴² Collins, S. K.; Grandbois, A.; Vachon, M. P.; Côté, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2923-2926.

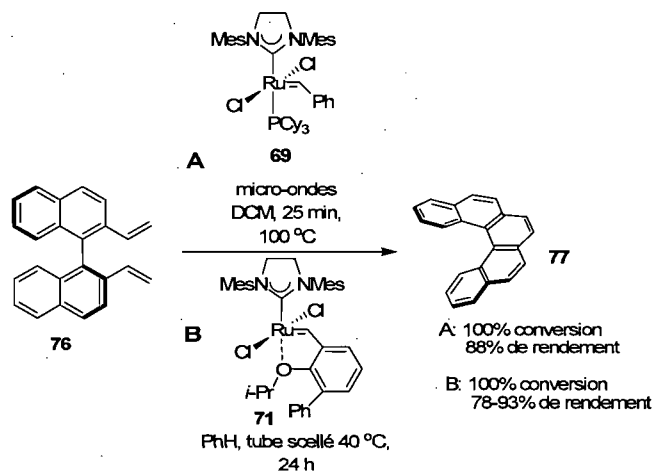


Schéma 16 : Synthèse du [5]héliçène par métathèse d'oléfines.

Après le succès de la réaction de métathèse avec le [5]héliçène **77**, les protocoles discutés plus haut ont été appliqués à la synthèse du [6]héliçène **79** et du [7]héliçène **81** (schéma 17). Par ailleurs, la synthèse du [6]héliçène **79** à partir du divinyle **78** avec le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération **69** en chauffant au micro-ondes donne 80% de rendement tandis qu'avec le catalyseur de Blechert **70**, le rendement est de 70%. De l'autre côté, la synthèse du [7]héliçène à partir du divinyle **80** avec le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération **69** en chauffant au micro-ondes donne 81% de rendement ce qui est similaire avec le catalyseur de Blechert **70** notamment 80% de rendement.

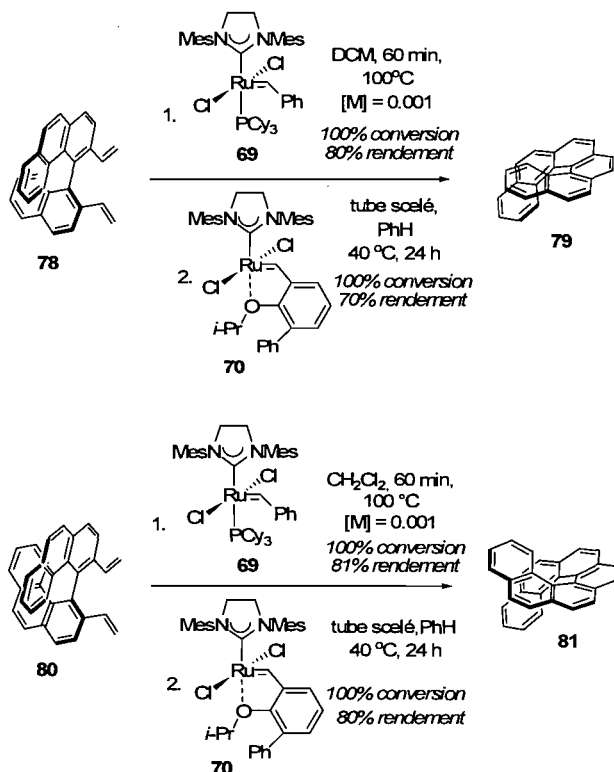


Schéma 17 : Synthèse du [6]héliène et [7]héliène par métathèse d'oléfines.

2.2.2 Synthèse d'héliène énanti enrichie par métathèse d'oléfines

Il est possible d'obtenir des héliènes énanti enrichis par résolution sur une phase stationnaire chirale mais, le développement d'une approche asymétrique efficace de synthèse d'héliènes est toujours d'intérêt. Dernièrement, Alain Grandbois et le Dr. Collins ont publié les résultats de ses recherches portant sur la synthèse asymétrique du [7]héliène **81** par résolution cinétique utilisant une réaction de métathèse d'oléfines (schéma 18).⁴³ Plusieurs études ont été faites afin d'augmenter les énantiosélectivités, notamment des études de catalyseurs, d'additifs et de solvants. D'après les résultats, la meilleure combinaison est l'utilisation du catalyseur de ruthénium qui porte un ligand C_1 -symétrique **82**, avec le vinylcyclohexane comme additif dans l'hexafluorobenzène. Ainsi en traitant le

⁴³ Grandbois, A.; Collins, S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9323-9329.

divinyle **80** sous ces conditions de réaction, le (*M*)-[7]hélécène **81** est obtenu avec un *ee* de 80% et une conversion de 38%.

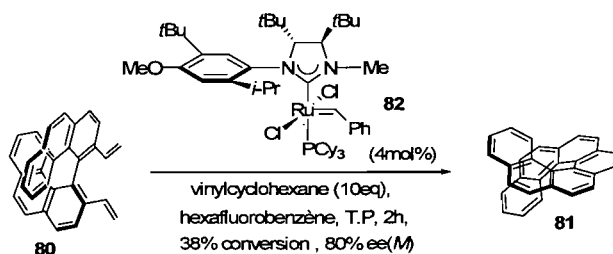


Schéma 18 : Synthèse asymétrique du [7]hélécène par résolution cinétique utilisant une réaction de métathèse d'oléfines.

Conséquemment, l'additif, le vinylcyclohexane, peut jouer deux rôles. La première possibilité est que le vinylcyclohexane facilite la liaison réversible du substrat au catalyseur tel qu'illustré à la figure 6. La réaction réversible ainsi facilitée permet au catalyseur d'améliorer sa capacité énantiosélective. La seconde possibilité du rôle de l'additif est l'altération de l'espèce carbène présente dans le cycle catalytique tel qu'illustré à la figure 7. Cela permettrait d'augmenter la stabilité de l'espèce propagée ce qui aurait pour conséquence directe d'augmenter la conversion et aussi les *ee*. L'hypothèse du mécanisme repose sur la différence d'électronique du vinylcyclohexane ajouté, car il est connu qu'en modifiant la nature de l'oléfine l'énantiosélectivité en est grandement affectée. En effet, ce phénomène a aussi été observé par les groupes de Hoveyda et de Giudici.⁴⁴ Pour ce qui est du solvant, le choix s'est arrêté à l'hexafluorobenzène car, la présence de groupement benzène permet des interactions π - π avec le divinyle. C'est grâce à la combinaison des deux effets que le [7]hélécène a pu être synthétisé avec 80% *ee*.

⁴⁴ R. E. Giudici, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 3824–3825.

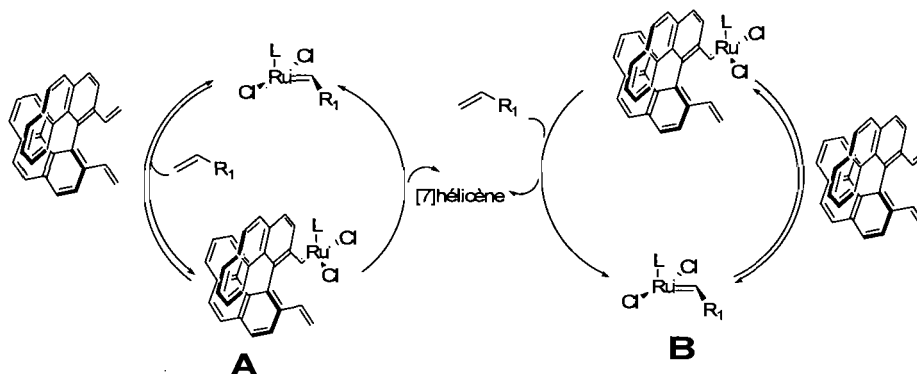


Figure 7 : Cycle catalytique avec additif pour la formation du [7]héliène.

2.3 Arylation

La synthèse de molécules biaryles est depuis longtemps un domaine d'actualité (figure 8).⁴¹ Il y a déjà plus d'un siècle, fut rapportée la première synthèse de biaryles par le couplage d'Ullmann.^{45,46} Par la suite, il y a eu l'apparition des réactions de couplages croisés, catalysées par des métaux de transition.⁴⁷ Ces réactions de couplages donnent accès à la synthèse de biaryles avec de bons rendements, en employant des conditions douces et en utilisant des catalyseurs tolérants à plusieurs groupements fonctionnels. Le bon fonctionnement de cette réaction est notable. Cependant quelques aspects restent à être améliorés.

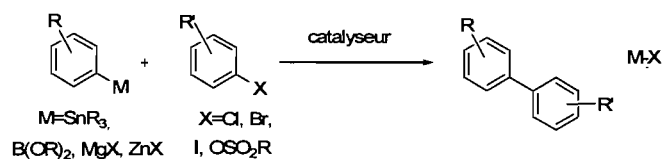


Figure 8 : Réaction contemporaine de couplage croisé.

⁴⁵ Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1252-1264.

⁴⁶ Ullmann, F.; Bielecki, J. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2174.

⁴⁷ Diederich, F.; Stang, P. J. *Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, New York, 1998.

En fait, le problème n'est pas au niveau de l'obtention du produit de couplage mais plutôt au niveau de la disponibilité des produits de départ ainsi que leurs synthèses. Les aryles de départ d'une réaction de couplage doivent être préalablement fonctionnalisés avec un métal et l'autre aryle avec un halogénure pour que la réaction puisse s'effectuer et ces fonctionnalités ne sont même pas présentes sur le squelette du produit final. De ce fait, la pré-activation des partenaires de couplages est peu intéressante du point de vue synthétique. Ainsi, il serait plus avantageux de trouver une approche qui évite ce problème synthétique. Aujourd'hui, avec l'apparition de la réaction d'arylation directe, il est possible de faire réagir un aryle pré-activé avec maintenant un aryle non-activé tel qu'illustré à la figure 9. Plus précisément, c'est l'aryle possédant le substituant organométallique qui est remplacé, vu sa faible stabilité et sa plus grande complexité synthétique.



Figure 9 : Réaction d'arylation directe.

De 2004 à nos jours, le groupe de Fagnou a su faire avancer la recherche grâce à ses études axées sur l'arylation directe. Les récentes études de ce groupe de recherche seront mises en évidence dans la section suivante, plus précisément celles qui sont significatives pour ce mémoire. Évidemment, d'autres groupes ont contribué à ce domaine, mais leurs études ne seront pas discutées dans ce mémoire.⁴⁸

2.3.1 Arylation : catalyseur de première génération

Le premier aspect étudié par le groupe de Fagnou est l'arylation directe intramolécule. En 2004, le groupe visait à construire des molécules biaryles

⁴⁸ Li, B-J.; Yang, F-D. ; Shi, Z-J. *Synlett* **2008**, 7, 949-057.

tricycliques par la réaction d'arylation directe intramoléculaire (schéma 19).⁴⁹ Au premier abord, le groupe était intéressé à utiliser le système Pd⁰/Pd^{II} lors du cycle catalytique. Ainsi, après optimisation, les chercheurs ont formé l'éther cyclique **85** avec 96% de rendement en traitant le bromobenzène-phénolate **83** avec 0.1 mol% de Pd(OAc)₂, avec le DavePhos **84**, K₂CO₃ dans le DMA à 145 °C. Le sous-produit formé est celui de déhalogénéation **86** du produit de départ, mais grâce à l'optimisation de la réaction, seulement des traces de ce produit ont été observées. La réaction a aussi démontré son efficacité lors de la synthèse d'une variété de biaryles tricycliques possédant des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs.

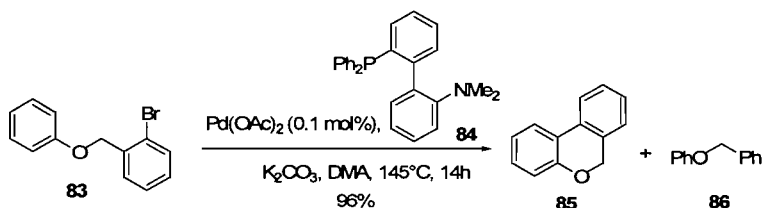


Schéma 19 : Réaction d'arylation directe avec un catalyseur de première génération.

La formation des cycles plus grands par cette méthode a été envisagée (schéma 20). Cependant en employant des conditions similaires énoncées plus haut, le produit cyclique **89** est obtenu avec un rendement de 35%. En tentant d'augmenter la réactivité du catalyseur face à la palladation électrophile un nouveau ligand **88** a été synthétisé. Ce ligand électron-déficient a permis de synthétiser le produit cyclique **89** à sept membres en utilisant 1 mol% de catalyseur avec un rendement de 90%. Les auteurs croient fortement que le bon fonctionnement de la réaction avec ce ligand est dû à la facilité de dissociation du ligand électron-déficient encombré **88** cela permettant ainsi une coordination plus facile de l'arène. Ceci est très prometteur pour le groupe, car la plupart des ligands développés vise la préparation de systèmes encombrés riches en électrons.

⁴⁹ Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Leblanc, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9186.

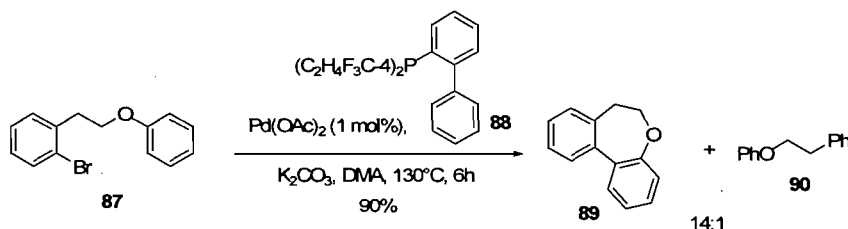


Schéma 20 : Réaction d'arylation directe avec un catalyseur de première génération.

En revanche, les catalyseurs de première génération développés par le groupe de Fagnou ne s'appliquent pas au substrat chlorure ou iodure d'aryle. Ainsi, d'autres investigations seront nécessaires afin de rendre cette réaction plus générale.

2.3.2 Arylation : catalyseur de seconde génération

Les ligands carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) sont de plus en plus utilisés en catalyse. Ces ligands, aux propriétés électro-donneuses, semblent idéaux pour la réaction d'arylation directe intramoléculaire avec les substrats dérivés de chlorure d'aryle.^{50,51} De ce fait, le taux de roulement du catalyseur **91** avec le chlorobenzène-phénolate **93** est de 70 (schéma 21). Toutefois, lorsque le IPr-HCl **92** est ajouté à la réaction, le taux de roulement du catalyseur est augmenté à 116.⁵² Il semblerait que le catalyseur réduit au Pd⁰ n'est pas affecté par un petit excès de IPr-HCl **92** et ainsi le carbène *N*-hétérocycle libre recapture le Pd⁰ pour reformer l'espèce active. L'utilisation de ce sel d'imidazolium comme additif en combinaison avec le catalyseur mono-NHC **91** a permis l'utilisation d'une variété de substrats chlorés qui sont connus pour être peu coûteux. Par exemple, en soumettant le

⁵⁰ Littke, A. F.; Fu, G. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *41*,4176-4179.

⁵¹ Campeau, L.-C.; Thansandote, P.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1857-1859.

⁵² Jackstell, R.; Harkal, S.; Jiao, H.; Spannenberg, A.; Borgmann, C.; Rottger, D.; Nierlich, F.; Elliot, M.; Niven, S.; Cavell, K.; Navarro, O.; Viciu, M. S.; Nolan, S. P.; Beller, M. *Chem Eur.J.* **2004**, *10*,3891-3895.

précurseur chlorobenzène-phénolate **93** contenant un groupement méthoxy, la cyclisation selon la réaction d'arylation directe intramoléculaire s'effectue avec un rendement de 89%. Cependant, ce catalyseur de deuxième génération n'est pas en mesure de cycliser les précurseurs chlorés encombrés et n'est pas optimisé pour réagir avec des substrats bromés ou iodés.

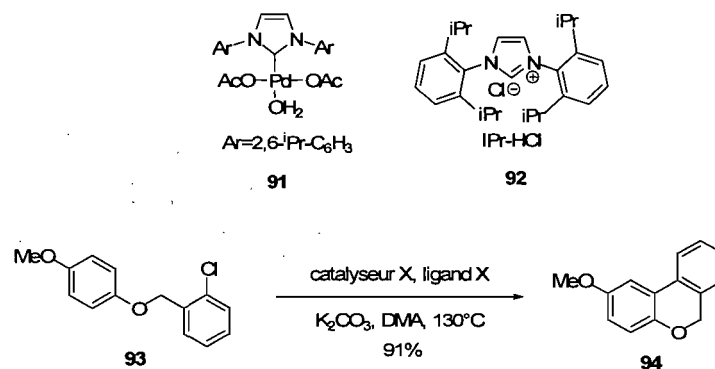


Schéma 21 : Réaction d'arylation directe avec un catalyseur de deuxième génération.

2.3.3 Arylation : catalyseur de troisième génération

Après avoir développé un système catalytique permettant l'arylation directe intramoléculaire avec des substrats chlorés et bromés, le groupe de Fagnou s'est attardé au développement d'un système général (schéma 22).¹⁸ Le groupe a découvert que les deux ligands donneurs notamment le tricyclohexylphosphine **97** et le di-*tert*-butylmethylphosphine **96** additionnés en tant que sel HBF₄ avec le Pd(OAc)₂ donnaient de très bons résultats.^{53,54} Lorsque le chlorobenzène-phénolate **95** est soumis aux conditions du catalyseur de première génération **84**, le rendement est de 52% et avec le catalyseur de seconde génération **92** le rendement est de 73%. Ainsi avec les catalyseurs de troisième génération notamment le

⁵³ Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 581-590.

⁵⁴ Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Org. Lett.* 2001, 3, 4295.

tricyclohexylphosphine HBF₄ **97** le rendement augmente jusqu'à 99% et avec le di-*tert*-butylmethylphosphine HBF₄ **96** le rendement est de 93%. Il est intéressant de savoir que le sel HBF₄ n'est pas essentiel à la réaction, mais il est très utilisé, car il offre une stabilité au ligand notamment en permettant sa pesée à l'air ambiant.

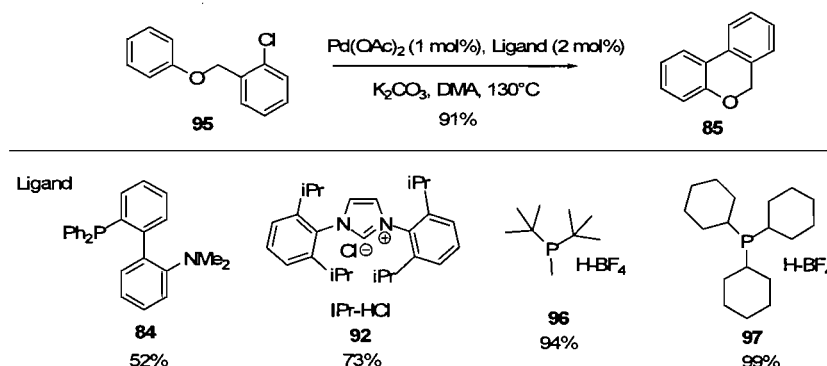


Schéma 22: Réaction d'arylation directe avec un catalyseur de deuxième génération.

La réaction utilisant le ligand le tricyclohexylphosphine HBF₄ **97** avec des dérivés bromobenzène-phénolates a aussi donné de bons rendements, variant selon le substrat utilisé (schéma 23). De plus, de récents développements ont été dirigés à la synthèse de biaryles encombrés tel qu'illustré au schéma 23. Dans le cas des substrats méta-substitués **98**, il y a possibilité de former deux produits car les deux sites ne sont plus équivalents. Ainsi, lorsque des substrats méta-substitués sont traités avec la tricyclohexylphosphine HBF₄ **97** en combinaison avec le Pd(OAc)₂ une conversion de 100% est observée, tandis que la sélectivité dépendant du substrat varie de bonne à moins bonne.

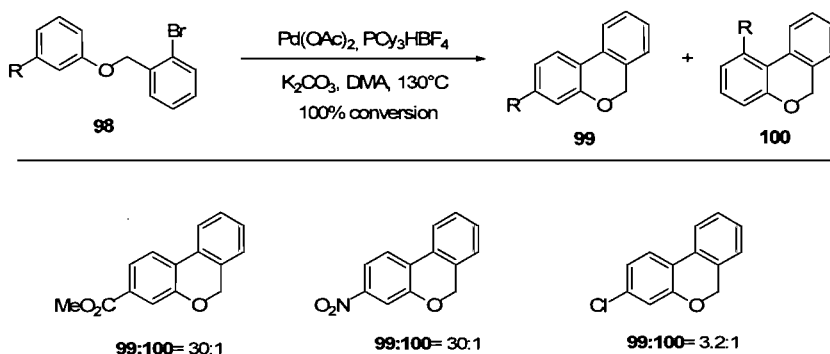


Schéma 23 : Sélectivité du catalyseur dans la réaction d'arylation directe.

Il est bien connu que l'étape d'addition oxydante C-X est plus facile avec des dérivés d'iodure d'aryles, fait qui pourrait être exploité dans le cycle catalytique de l'arylation directe intramoléculaire.⁵⁵ Le groupe de Alper a donc débuté ses études avec l'iodobenzène-phénolate **101** soumis aux conditions déjà optimisées énoncées plus haut. La réaction a démontré que le taux de roulement est de 64 contrairement à 100 pour un dérivé bromé **83** sous les mêmes conditions. Pour tenter de comprendre ce qui se passe, le groupe a étudié en détail la réaction pour se rendre compte que la réaction initiale s'effectue très rapidement mais ralentit à 40% de conversion et plafonne à environ 64%. De plus, le seul produit secondaire formé lors de la réaction est l'accumulation de l'anion iodure. Pour cette raison, des études ont été amorcées afin de savoir si cette accumulation empoisonnait le catalyseur. Pour étudier l'effet de l'anion iodure, l'iodure de potassium a été rajouté à une réaction connue qui fonctionne bien (schéma 24). Ainsi, lorsqu'une source d'iode est introduite dans la réaction avec le bromobenzène-phénolate **83** sous les mêmes conditions optimisées, 5% de produit sont obtenus. Les études précédentes prouvent sans équivoque que l'accumulation d'ions iodures empoisonne le catalyseur et empêche le bon fonctionnement de la réaction d'arylation. Il s'est avéré qu'en ajoutant soit le sel d'argent AgOTf soit le Ag₂CO₃ au dérivé iodé **101**, le rendement était augmenté à 99%.⁵⁶

⁵⁵ Grushin, V. V.; Alper, H. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047.

⁵⁶ Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467.

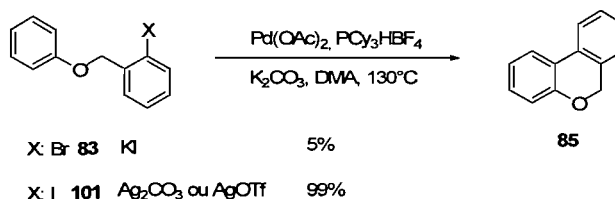


Schéma 24 : Réaction d'arylation directe en présence d'iodure d'aryle.

Pour bien comprendre le phénomène d'empoisonnement en présence d'anion iodure il faut regarder le mécanisme (figure 10). La première étape est l'addition oxydante. Cette étape n'est pas jugée problématique et elle a plusieurs antécédents dans la littérature.⁵⁷ Il est de même pour la dernière étape qui est l'élimination réductive. En fait, l'étape jugée problématique est celle de l'arylation directe intramoléculaire. L'iodure est bien connu pour interagir avec le complexe de palladium(II) formant un complexe **102** stable tel que celui illustré dans le cycle catalytique.⁵⁸ Le complexe **102** bloque la coordination d'un autre ligand au palladium notamment le ligand arène.

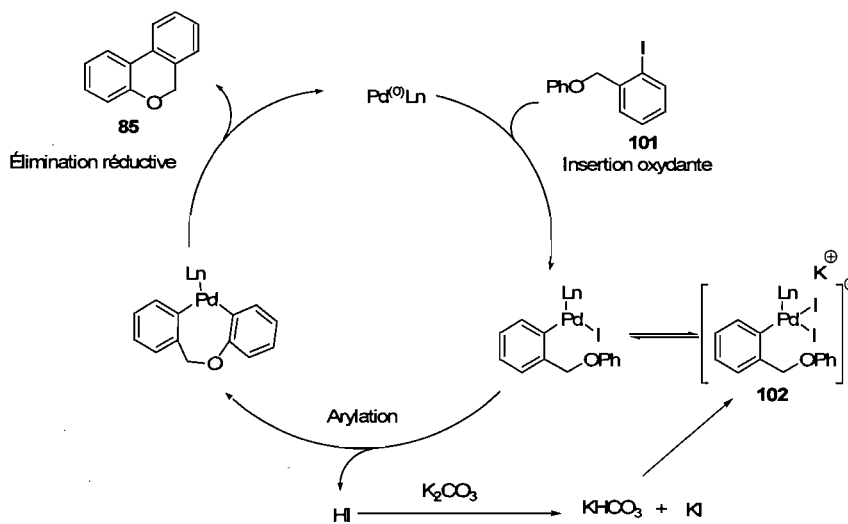


Figure 10 : Mécanisme d'arylation directe en présence d'iodure d'aryle.

⁵⁷ Fagnou, K.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 26-47.

⁵⁸ Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314-321.

2.3.4 Arylation : effet de l'acide pivalique⁵⁹

Dans le même ordre d'idée, quelques additifs ont été explorés afin d'étudier leur efficacité dans la réaction d'arylation. Il s'est avéré que l'utilisation d'une quantité catalytique d'acide pivalique en combinaison avec un catalyseur de palladium, rendait ce catalyseur encore plus actif. En fait, en jetant un coup d'œil à la partie importante du cycle catalytique il est possible de comprendre ce phénomène (figure 11). C'est l'anion pivalate qui diminue l'énergie du bris du lien C-H et agit en tant que transporteur catalytique de protons (**103**). De plus, d'autres acides carboxyliques ont été testés, mais il reste que l'encombrement stérique de l'acide pivalique et la basicité de sa base conjugués semblent jouer un rôle important au bon fonctionnement de la réaction.

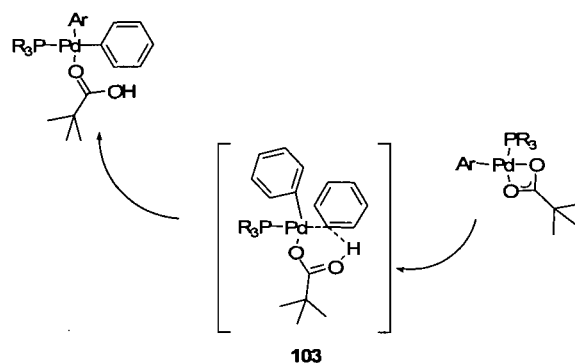


Figure 11 : Mécanisme d'arylation directe en présence d'acide pivalique.

Ainsi, en traitant le bromobenzène-phénolate **83** avec le Pd(OAc)₂, utilisant le ligand P(*p*-FPh)₃, le carbonate de potassium comme base et l'acide pivalique comme additif dans le DMA, le produit cyclisé **85** est obtenu avec une conversion de 100% (schéma 25). Il est intéressant de savoir que sans acide pivalique le produit cyclisé **85** est obtenu avec une conversion de 32%.

⁵⁹ Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496-16497.

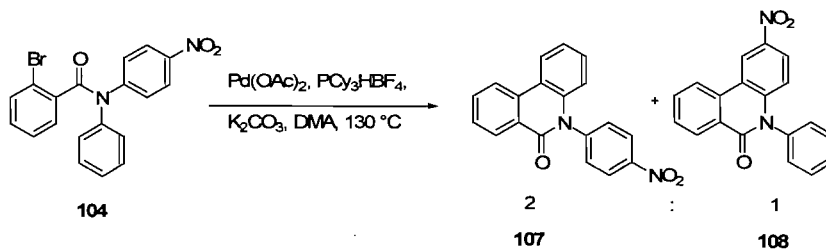


Schéma 26 : Préférence électronique lors de l'arylation directe intramoléculaire.

Dans le cas illustré plus bas d'une réaction intermoléculaire, c'est le proton le plus acide du [1,3]dioxanebenzène **109**, celui situé le plus près du dioxane, qui est couplé avec le 9-bromophénanthrène **110** pour former le produit de couplage **111** avec un rendement 81% (schéma 27).

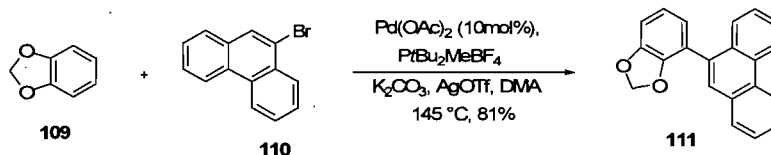


Schéma 27 : Préférence électronique lors de l'arylation directe intermoléculaire avec le [1,3]dioxanebenzène.

La régiosélectivité du substrat naphthyle **112** a aussi été étudiée (schéma 28). De prime abord, il est bien connu dans la littérature que les additions électrophiles sur des dérivés naphthalènes sont préférentiellement observées à la position 1. Cependant, lorsque le naphthyle **112** est soumis aux conditions de réaction d'arylation standard il y a formation de deux produits de cyclisation notamment l'un en position 1 **113** et l'autre en position 3 **114** dans un rapport de 1.3 : 1. Cette réaction offre une très faible sélectivité et ce type de substrat ne semble pas suivre la même tendance que celle des additions électrophiles.

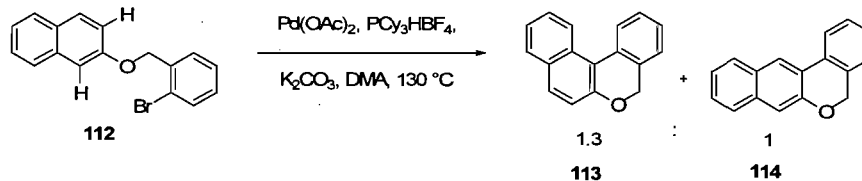


Schéma 28 : Régiosélectivité de la réaction d'arylation directe intramoléculaire.

2.3.6 Arylation : Application en synthèse de produits naturels

Les alcaloïdes sont des composés cycliques azotés qui sont habituellement des produits naturels qui sont reconnus pour avoir des propriétés médicinales telles que la morphine, la nicotine, la caféine et bien d'autres. Ainsi, le groupe de Fagnou rapporte en 2007 la synthèse d'un alcaloïde notamment un dérivé de l'aporphine (schéma 29).⁶¹ Le squelette d'un aporphine peut être construit par une réaction d'arylation directe intramoléculaire. L'aporphine **116** a été obtenu par réaction d'arylation avec le Pd(OAc)₂, le DavePhos **84** comme ligand, le carbonate de potassium dans le DMA. Le rendement de cette réaction est de 99%. Cette synthèse permet de mettre l'accent sur l'utilité de la réaction d'arylation en synthèse organique et plus précisément en tant qu'outil pour l'introduction de la diversité dans les composés ayant des propriétés médicinales.

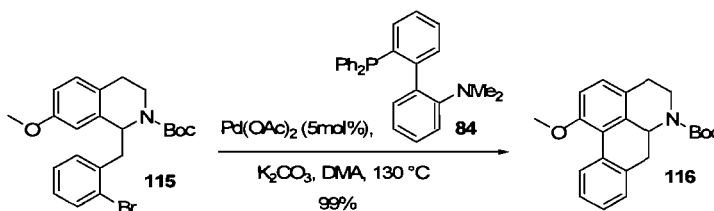


Schéma 29 : Synthèse de l'aporphine **116** par réaction d'arylation directe intramoléculaire.

2.4 Objectif du projet

Aux termes de ce qui précède, le domaine des hélicènes est en plein essor. De plus, les propriétés des hélicènes, énumérées au chapitre 1, sont très prometteuses. Il est intéressant de savoir que ces propriétés varient considérablement avec la longueur de l'hélicène ou par l'addition de divers

⁶¹ Lafrance, M.;Blaquiere, N.; Fagnou, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 811-825.

groupements fonctionnels. Évidemment, la découverte de nouvelles propriétés est directement reliée à la disponibilité des méthodes de synthèses d'hélicènes. Des méthodes de synthèses sont en continuel développement, cependant rares sont les synthèses qui allongent le squelette carboné d'un hélicène déjà formé. Ainsi pour être en mesure de poursuivre ces études et pour approfondir dans le domaine il est important de trouver une voie de synthèse efficace. Une version catalytique et avec possibilité de version asymétrique serait évidemment à envisager. La stratégie que nous proposons est de synthétiser le divinyle **117** par des transformations chimiques que nous verrons au chapitre 3 et d'utiliser les motifs des divinyles libres pour effectuer une métathèse d'oléfines afin de former un groupement benzène du composé **119** (figure 12). La métathèse d'oléfine peut engendrer des produits énantiométriques en utilisant un catalyseur adéquat à l'exception des dérivés du [5]hélicène car ils ont une température de racémisation approximative de 21 °C.

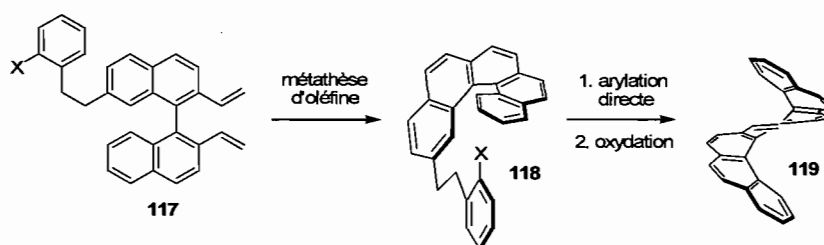


Figure 12 : Illustration de l'approche synthétique envisagée.

Par la suite, l'idée est d'utiliser le motif d'halogénure d'aryle du dérivé du [5]hélicène **118** afin d'effectuer une réaction d'arylation intramoléculaire formant le composé **119**. Des études de modélisation moléculaire du [5]hélicène fonctionnalisé **120** ont été effectuées afin de mieux orienter notre recherche (figure 13). Ces études de modélisation ont été accomplies par la Dr. Schmitzer, professeure à l'Université de Montréal. La figure 13 illustre le nuage électronique de l'hélicène **120**. En fait, l'intérieur de l'hélicène **120** est de couleur rouge ce qui signifie que cet endroit sur l'hélicène est riche en électrons. Tandis que l'extérieur de l'hélicène est de couleur bleu et signifie que cet endroit sur l'hélicène est pauvre en électrons. D'après ces études de modélisation, il a été possible de conclure que les protons les plus acides se situent à l'extérieur de l'hélicène tandis que les protons les moins acides se

situent à l'intérieur de l'hélicène. Ces informations seront mises à profits dans l'élaboration de l'approche synthétique visant la synthèse d'hélicènes. Ainsi, nous voulons développer un protocole d'arylation directe qui pourrait faire la distinction entre ces deux types de protons possédant des propriétés électroniques différentes. Les informations sur la modélisation sont détaillées dans la partie expérimentale (chapitre 6).

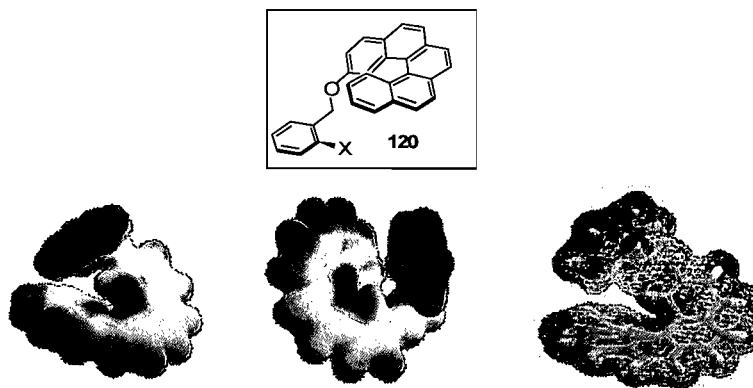


Figure 13 : Modélisation moléculaire du 2-dibenzyloxy-[5]hélicène.

Cette arylation directe permettrait d'accéder à des hélicènes de hauts degrés et une variété d'hétérocycles pourrait en découler. Parallèlement une version asymétrique de cette réaction est possible en utilisant des ligands chiraux. Un avantage notable de la réaction d'arylation est qu'il n'est pas nécessaire de fonctionnaliser directement le carbone à l'intérieur de l'hélicène. Ceci est un gros avantage car, il est excessivement difficile de fonctionnaliser cette position dû au problème stérique. Il y a très peu d'exemples dans la littérature où cette position de l'hélicène est fonctionnalisée. Former le lien carbone-carbone à la position la plus encombrée reste un défi significatif. Après avoir optimisé ces réactions, une autre partie du projet est d'étendre la synthèse en synthétisant d'autres substrats.

Chapitre 3

Synthèse d'hélicènes par métathèse d'oléfines et arylation directe

3.1 Rappel du projet

Tel qu'élaboré dans le chapitre 2, le projet consiste à la recherche d'une voie de synthèse efficace d'hélicènes. La synthèse proposée compte deux étapes-clés notamment la métathèse d'oléfines et l'arylation directe intramoléculaire catalysée par le palladium. Ainsi dans ce chapitre, les synthèses de cinq différents hélicènes employant ces deux réactions-clés seront présentées.

3.2 Arylation du [5]hélicène avec des groupements aryles

Tout d'abord, la première étape du projet consistait en l'élaboration d'une voie de synthèse permettant d'atteindre le précurseur divinyle **123** de façon efficace pour, par la suite, étudier les deux étapes-clés notamment la métathèse d'oléfines et l'arylation directe intramoléculaire. La rétro synthèse illustre bien l'approche synthétique envisagée (figure 14). La synthèse proposée débutera avec le produit commercial le 7-méthoxy-2-naphthol **126** qui, après un couplage oxydatif, sera transformé en dérivé du binaphthol **124**. Par la suite, quelques transformations seront nécessaires afin d'obtenir le divinyle **123**. Le divinyle **123** ainsi formé sera utilisé lors de la métathèse d'oléfines pour construire le squelette du [5]hélicène **122**. Finalement, les motifs d'halogénures d'aryles seront utilisés lors de l'arylation directe intramoléculaire en vue de former le dioxo[9]hélicène **121**.

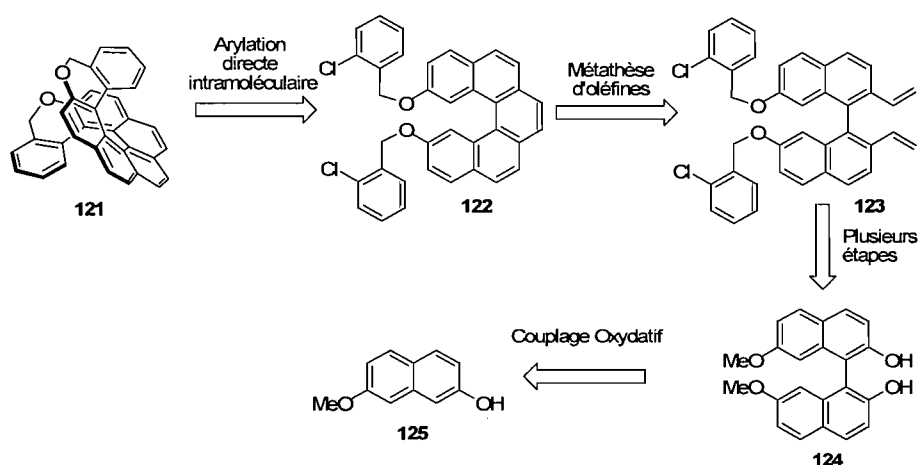


Figure 14 : Rétro-synthèse pour la formation du dioxo[9]hélécène **121**.

À prime à bord, la première étape de la synthèse est un couplage oxydatif afin de convertir le 7-méthoxy-2-naphthol **126** en dérivé du binaphthol **127** (schéma 30). Pour ce faire, un protocole, déjà établi dans la littérature, a été utilisé.⁶² En traitant le 7-méthoxy-2-naphthol **126** avec du CuCl_2 suivi de la *t*-butylamine dans le méthanol, le produit de couplage **127** est obtenu avec 78% de rendement. Cette réaction peut s'effectuer à grande échelle sans aucun problème (20 g). Par la suite, les groupements phénols sont convertis en groupements triflates **128** par réaction de triflation illustrée ci-bas (schéma 30) avec un rendement de 99%.⁶³

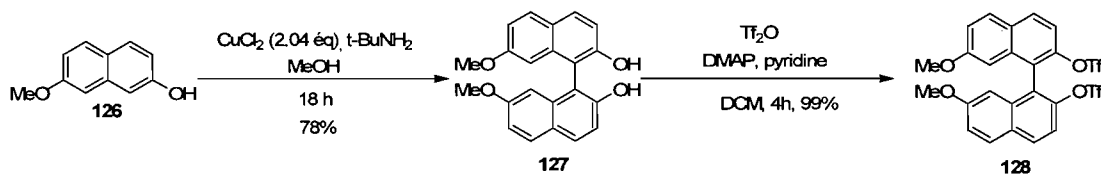


Schéma 30 : Synthèse du binaphthyle triflé **128**.

⁶² Hovorka, M.; Gunterova, J.; Zavada, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 413-416.

⁶³ Che, D.; Andersen, N. G.; Lau, S. Y. W.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, 11, 1919-1925.

Après avoir obtenu la molécule possédant les groupements triflates **128**, plusieurs options étaient envisageables. La première était d'effectuer un couplage croisé formant des liens carbone-carbone tels que les couplages de Kumada, Stille ou Heck. Ainsi, le premier essai a été dirigé vers le couplage de Kumada. Dans la littérature, il y a très peu d'exemples de couplages de Kumada impliquant le réactif de Grignard le bromure de vinylmagnésium sur ce type de substrat. En fait, la plupart des couplages sont effectués sur des molécules mono-triflées leur conférant moins d'encombrements stériques. Cependant, il est possible d'effectuer un couplage de Kumada avec le réactif de Grignard, le bromure de méthylmagnésium, sur un binaphthyle possédant deux groupements triflates aux positions 2 et 2' formant ainsi un binaphthyle diméthylé.⁶⁴ Maintenant, lorsque le bromure de vinylmagnésium réagit avec le binaphthyle triflé **128** en présence du $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (schéma 31), les produits observés sont le produit de départ, le binaphthol et des produits de dégradation non caractérisés. Par la suite, quelques couplages de Stille avec le tributylvinylétain comme réactif de couplage ont été testés et plusieurs paramètres ont été étudiés. Divers catalyseurs ont été investigués tels que le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, le $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ainsi que deux solvants notamment le toluène et le DMF. De plus, l'effet d'un additif, le chlorure de lithium, a été étudié. Finalement, des études de température ont aussi été réalisées. Malheureusement, aucune des réactions n'a porté fruit et les produits observés sont identiques à ceux observés avec le couplage de Kumada. Le dernier couplage croisé envisagé a été celui de Heck impliquant une pression de 130 PSI d'éthylène, le catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, la base de Hunig et le chlorure de lithium (schéma 31). Malheureusement, seuls des produits de dégradation ont été observés.

⁶⁴ Bulman, P. C.; Farah, M. M.; Buckley, B. R.; Blacker, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4424-4430.

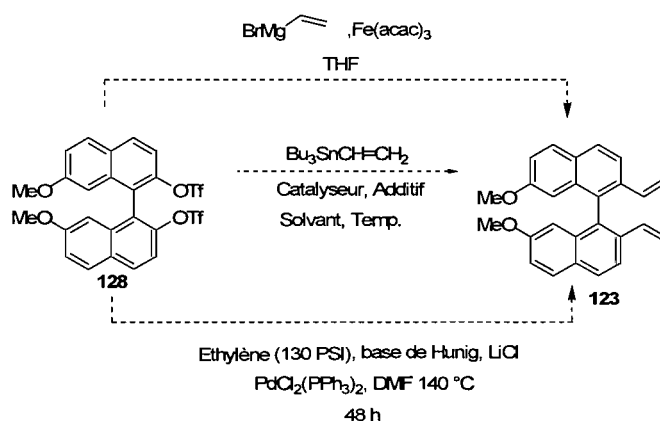


Schéma 31 : Essais de différents couplages afin de former le divinyle **123**.

Le groupe de Buchward a aussi observé ce phénomène lors d'un couplage de Buchward-Hartwig (schéma 32).⁶⁵ Le groupe a remarqué que le couplage pour obtenir **130** à partir d'un dérivé binaphthyle **129** possédant des groupements triflates aux positions 2 et 2' ne fonctionnait guère, tandis que lorsqu'il protégeait la position 2' en laissant la position 2 fonctionnalisée par un groupement triflate **131**, le produit de couplage **132** était obtenu sans problème. Il est intéressant de savoir que le produit de dicouplage peut être obtenu tout simplement en enlevant le groupe protecteur, suivi de la formation du groupement triflate, qui par la suite est soumis aux conditions du couplage de Buchward-Hartwig. À ce jour, ce phénomène n'est pas encore bien compris, il semble y avoir d'autres facteurs que les facteurs stériques qui gouverneraient cette réaction.

⁶⁵ Singer, R. A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1095-1098.

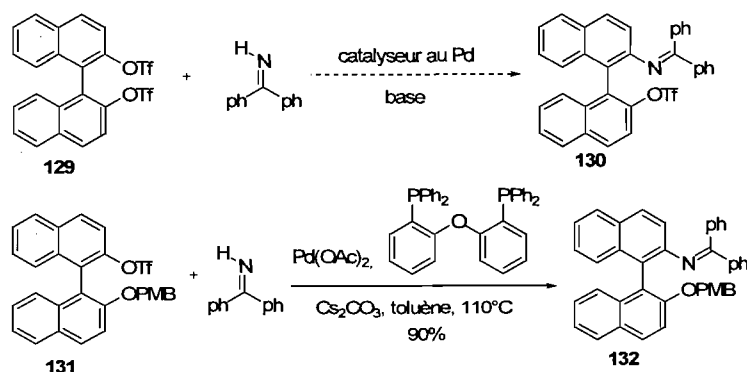


Schéma 32 : Couplage de Buchwald-Hartwig.

Après avoir étudié ces couplages croisés, une autre voie synthétique a été envisagée pour accéder aux divinyles **123**. Ainsi, le ditriflate **128** est converti en diester **133** par réaction de méthoxycarboxylation (schéma 33).⁶⁶ La haute pression de monoxyde de carbone est essentielle au bon fonctionnement de la réaction en raison de l'encombrement stérique causé par les groupements en positions 2 et 2'. Pour accéder au rendement optimal de la réaction soit 60% il faut prendre plusieurs précautions. Premièrement, le ditriflate **128** doit être préalablement recristallisé pour éliminer les impuretés qui pourraient nuire à la réaction. Deuxièmement, le mélange de solvant notamment le méthanol, le DMSO et la base de Hunig doivent être dégazés pour éliminer toute trace d'oxygène. La base de Hunig doit aussi être préalablement distillée. De plus, cette réaction doit être effectuée dans une boîte à gants pour éviter tout contact avec l'oxygène de l'air. La réaction est effectuée dans l'autoclave et d'après les conditions de la réaction elle ne peut contenir que 3 g de produit du ditriflate **128** à la fois. On laisse la réaction agiter pendant trois jours pour de meilleurs résultats. Cette réaction est, sans équivoque, très capricieuse et évidemment la synthèse à grande échelle de cette réaction était impossible due à la contrainte de la quantité limite de l'autoclave.

⁶⁶ Ohta, T.; Ito, M.; Inagaki, K.; Takaya H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1615-1616.

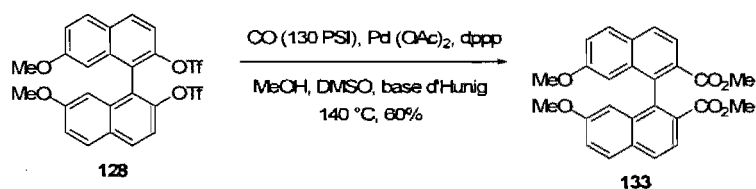


Schéma 33 : Réaction de carboxyméthylation formant le diester **133**.

La première approche visant la synthèse du précurseur divinyle **135** de façon efficace est décrite au schéma 34. Donc, les groupements esters du diester **133** sont réduits en alcools primaires par l'agent réducteur le LiAlH_4 avec 95% de rendement. Par la suite, les alcools primaires du dihydroxybinaphthyle sont convertis en groupements bromures par bromuration avec le tribromure de bore et les groupements protecteurs méthoxy sont déprotégés simultanément formant le dihydroxybinaphthyle dibromé avec un rendement de 99%. Les motifs d'iodures d'aryles sont installés sur le squelette du binaphthyle par une réaction de Mitsunobu formant le bis(2-iodobenzoyloxy)binaphthyle **134** avec un rendement de 45%. La synthèse se poursuit avec une réaction de substitution nucléophile déplaçant le groupement bromure par un acétate, suivie successivement par une saponification convertissant les groupements acétates en alcool primaire avec un rendement de 99%. Une réaction d'oxydation employant le PCC est utilisée pour former le dialdéhyde correspondant. Le dialdéhyde est finalement transformé en divinyle par la réaction de Wittig formant ainsi le divinyle **135** désiré avec 95% de rendement. Deux aspects rendent cette synthèse moins attrayante. Le premier aspect est le faible rendement obtenu lors de la réaction de Mitsunobu. Le second aspect est le manque de convergence de la synthèse causé principalement par le fait que les alcools primaires sont installés lors de la réaction de réduction pour être aussitôt transformés en bromure et finalement reconvertis en alcool primaire.

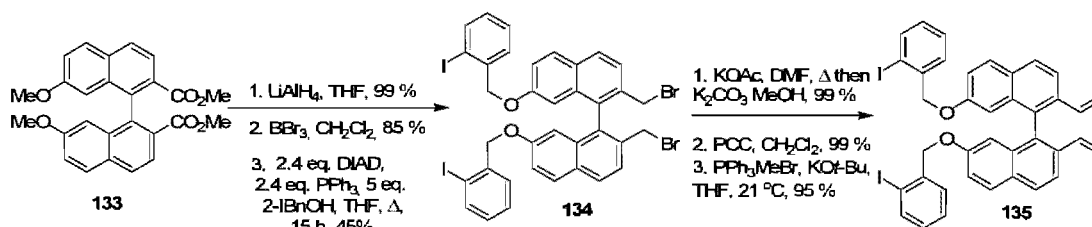


Schéma 34 : Première synthèse proposée pour la formation du divinyle **136**.

La synthèse a donc été revisitée et la deuxième approche visant la synthèse du précurseur divinyle **142**, **143** ou **144** est décrite au schéma 35. La synthèse débute avec les mêmes réactions qu'illustrées précédemment notamment une réduction avec le réducteur LiAlH_4 suivie d'une bromination déprotection avec le tribromure de bore. Le dihydroxybinaphthyle dibromé **136** est soumis aux conditions de la réaction d'oxydation de Kornblum pour générer directement le dialdéhyde **138** avec 70% de rendement. Le sel d'argent **137** n'est pas disponible commercialement mais est facilement synthétisé à partir du nitrate d'argent.^{67,68} Un point intéressant est que le sel d'argent est facilement éliminé par traitement acide générant ainsi un précipité qui est rapidement séparé du mélange réactionnel. Cependant, le petit bémol de cette réaction est qu'elle n'est pas reproductible à grande échelle. Aussi, il est nécessaire d'effectuer la réaction à la noirceur pour ne pas réduire le sel d'argent. L'argent, du sel d'argent **137**, est essentiel au bon fonctionnement de la réaction, car il est postulé qu'il affaiblirait le lien carbone-brome facilitant ainsi l'attaque du DMSO. Une autre modification de la synthèse a été apportée pour pallier au faible rendement de la Mitsunobu. Ainsi, une réaction d'alkylation a été envisagée pour introduire les halogénures d'aryles sur le squelette. La réaction implique le chlorure de 2-chlorobenzyle combiné avec le *t*-butoxyde de potassium et de l'iodure de sodium dans le NMP formant les produits d'alkylation **139**, **140** ou **141** avec 77% de rendement. Une réaction de Wittig est employée afin de convertir le

⁶⁷ Gao, X.; Matsuo, Y.; Snider, B. B. *Org. Lett.* **1006**, *8*, 2123-2126.

⁶⁸ Homsj, F.; Robin, S.; Rousseau, G. *Org. Synth.* **1999**, *77*, 206-211.

dialdéhyde en divinyle **142**, **143** ou **144** et ces précurseurs sont obtenus avec 85% de rendement.

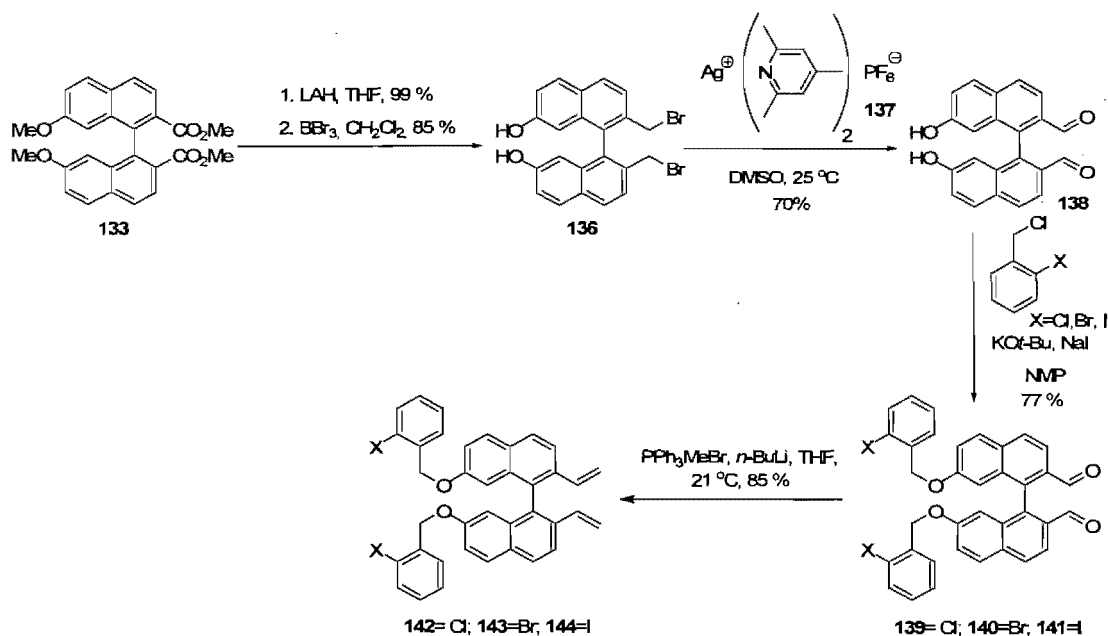


Schéma 35 : Synthèse optimisée visant la formation du divinyle **142**, **143** ou **144**.

Après avoir formé le divinyle **142**, **143** ou **144** la première étape-clé peut maintenant être testée (schéma 36). Le choix des conditions de réaction découlent des études précédentes, élaborées dans notre laboratoire, discutées au chapitre 2. La réaction de métathèse d'oléfines implique le Grubbs-Hoveyda II **69** dans le dichlorométhane à 60 °C dans un tube scellé. Ainsi, les divinyles **142**, **143** et **144** sont transformés en [5]héliçène fonctionnalisé **145**, **146** ou **147** avec un rendement de 60%. Le sous-produit de la réaction est le produit de départ qui n'a pas réagi, ce produit est récupéré et resoumis aux conditions de la réaction. D'après les résultats, la réaction tolère bien les groupements fonctionnels présents sur le squelette notamment les halogénures d'aryles. L'emploi de ces conditions douces vont permettre d'accéder à d'autres héliçènes fonctionnalisés.

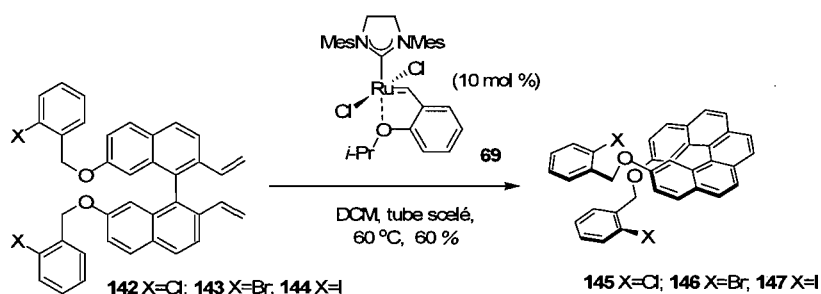


Schéma 36 : Réaction de métathèse d'oléfines formant des [5]helicènes fonctionnalisés.

Pour terminer la synthèse, la dernière réaction-clé est l'arylation directe intramolécule. De prime à bord, il est intéressant de savoir que l'arylation peut s'effectuer à deux endroits sur le squelette du [5]helicène (figure 15). Une réaction d'arylation qui s'effectuerait à la position intérieure de l'helicène engendrerait un produit hélicoïdal tandis qu'une réaction d'arylation à la position extérieure engendrerait un produit, que nous appellerons, le di-pseudo-linéaire. Tel que discuté au chapitre 2, les protons à l'intérieur de l'helicène sont plus riches en électrons que les protons à l'extérieur ce qui a été démontré par des études de modélisation moléculaire qui a su mettre en évidence le nuage électronique d'un l'helicène modèle **120** (figure 13). L'acidité de ces protons joue un rôle essentiel dans la réaction. En fait, tel que couvert au chapitre 2 l'arylation semble avoir une faible préférence pour réagir avec les protons plus acides. Il est certain que l'objectif ultime serait d'atteindre un produit tout hélicoïdal. Cependant, les éventuelles problèmes d'acidité ou d'encombrement pourraient nuire à cet objectif. D'autre part, le fait d'obtenir un produit linéaire ne serait guère un échec, car ce produit reste un [5]helicène fonctionnalisé. Seulement il n'est pas tout hélicoïdal.

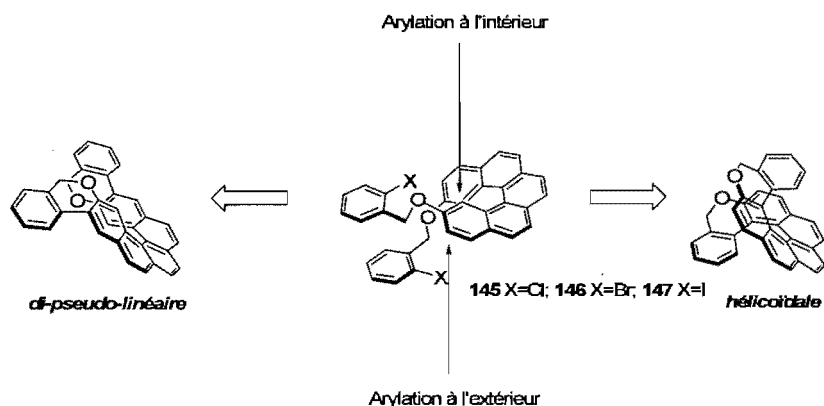


Figure 15 : Illustration des produits d'arylations possibles à obtenir par réaction d'arylation directe intramoléculaire.

À cet égard, le développement du protocole d'arylation directe intramoléculaire provient intrinsèquement des études élaborées par le groupe de Fagnou. La première étude consistait à étudier l'influence des halogénures qui sont présents sur le squelette du [5]helicène face à l'arylation directe intramoléculaire (schéma 37). Ainsi, le protocole implique le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mol%) combiné au ligand PCy_3HBF_4 (4 mol%) en présence de carbonate de potassium dans le DMA à 130 °C. Ainsi, avec le dérivé du [5]helicène **145** avec les chlores, il a été possible d'isoler 11% du produit di-pseudo-linéaire **148** et 50% du produit mono-pseudo-linéaire **149**. Le produit mono-pseudo-linéaire **148** implique que l'un des chlorures d'aryles n'a pas réagi. Puis, lorsque le même protocole est appliqué au dérivé du [5]helicène **146** avec les bromes, il a été possible d'isoler 30% du produit di-pseudo-linéaire **148** et 50% du produit mono-pseudo-linéaire **150**. Il est possible de constater qu'en changeant les chlores pour des bromes il y a une augmentation de la réactivité, mais pas de changement de sélectivité en vue de synthétiser le produit hélicoïdal. Afin de convertir le produit mono-pseudo-linéaire en di-pseudo-linéaire, la quantité de catalyseur et de ligand a été augmentée. Donc, en soumettant le dérivé du [5]helicène **147** avec les iodes à 20 mol% de catalyseur et 40 mol% de ligand, le produit di-pseudo-linéaire **148** est formé avec un rendement de 95%. Ainsi, en soumettant le dérivé du [5]helicène **145** avec les chlores à 10 mol% de catalyseur et 20 mol% de ligand le produit di-pseudo-linéaire **148** est formé avec un rendement de

95%. Notamment, le résultat le plus prometteur est le précédent, car le produit di-pseudo-linéaire **148** est obtenu avec 95% de rendement en utilisant une quantité moindre de catalyseur et de ligand.

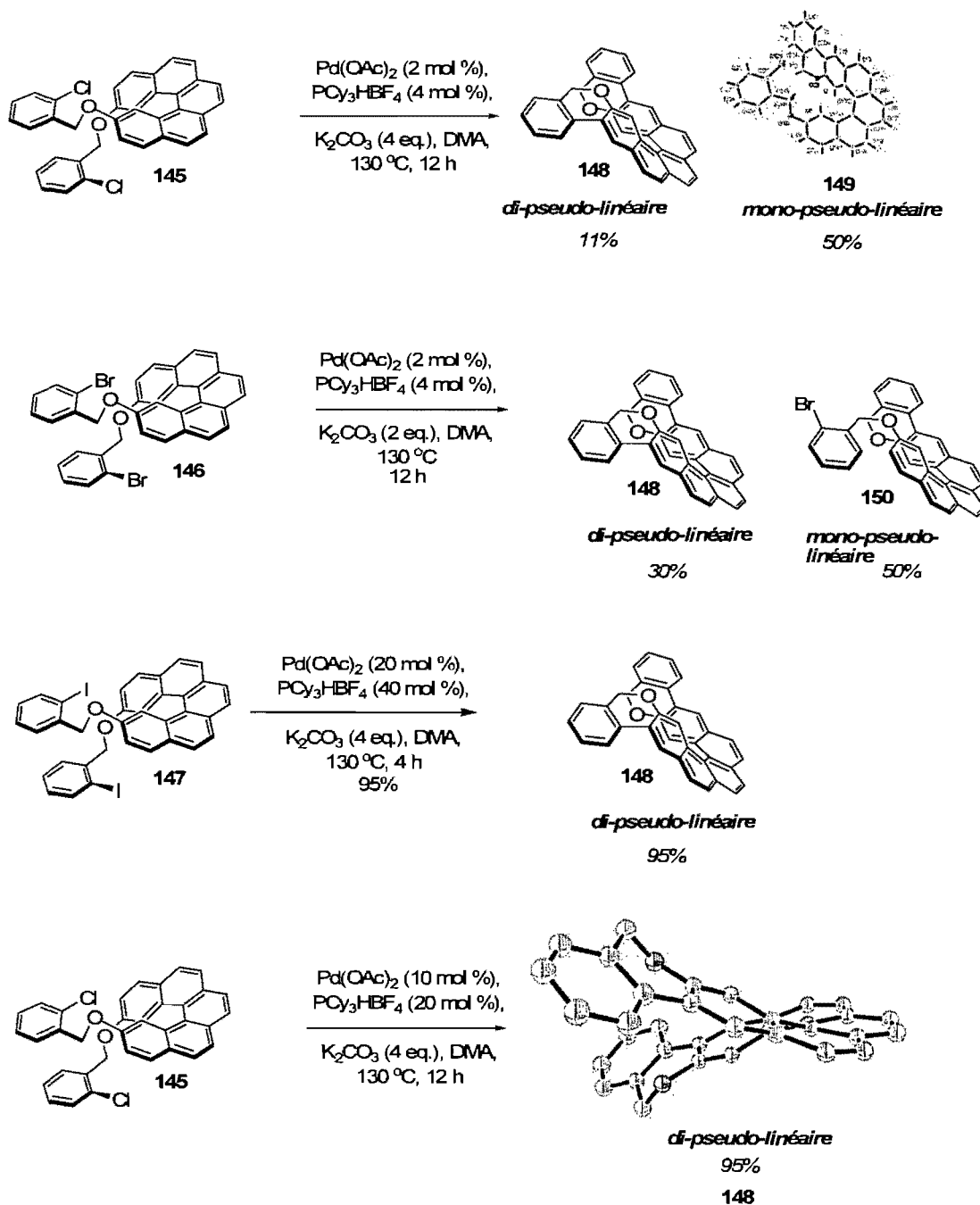


Schéma 37 : Étude de l'effet d'halogénures sur l'arylation directe intramoléculaire.

À première vue, ces composés peuvent sembler difficiles à différencier et à caractériser. Tout d'abord, un spectre RMN d'apparence symétrique est un très bon indice du produit obtenu. Par la suite, la présence de protons spécifiques est aussi un bon indice, par exemple les protons à l'intérieur du di-pseudo-linéaire **148**, notamment ceux situés sur les carbones 1 et 14 correspondent à un singulet. Ce singulet est facile à identifier : il correspond aux protons les plus déblindés du composé et le déplacement chimique (δ) sur le spectre RMN protons est aux alentours de 8.24 ppm. Un bon outil pour identifier la présence du produit mono-pseudo-linéaire est la spectrométrie de masse qui dénote la présence ou non d'halogénure sur la molécule. Finalement, l'analyse par rayons X est sans équivoque celle la plus utilisée et elle a été réalisée pour confirmer la structure du di-pseudo-linéaire **148** et du mono-pseudo-linéaire (schéma 37).

3.2.1 Optimisation de la réaction d'arylation

D'après les résultats précédents, aucune trace de produit hélicoïdal **151** n'a été observée. L'ordre de réaction a été modifié afin de savoir si le squelette du [5]héliène empêchait l'arylation à l'intérieur de l'héliène à cause de l'encombrement stérique causé par la tension de cycle de l'héliène. De ce fait, les conditions d'arylations ont été appliquées au divinyle **142** et seuls des produits de dégradation ont été observés (figure 16). L'hypothèse de l'échec de la réaction repose sur la présence de divinyle libre qui permet la formation de polymères.

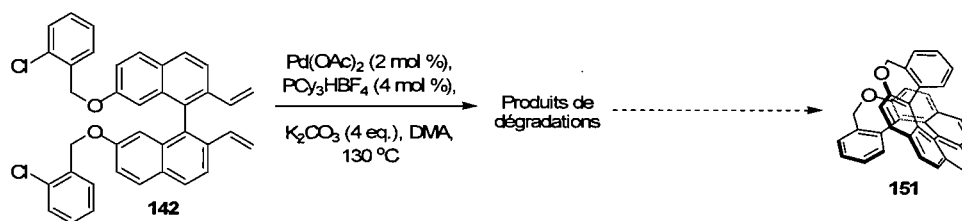


Figure 16 : Réaction d'arylation directe effectuée sur un substrat moins tendu.

Enfin, quelques paramètres ont été étudiés en vue de synthétiser le produit hélicoïdal **151**. Toutes les études suivantes ont été effectuées avec 2 mol% de

catalyseur et 4 mol% de ligand car, ces études visent à modifier la sélectivité non pas la réactivité. Premièrement des études d'additifs ont été faites tel qu'illustré au schéma 38. Le premier additif testé est le fluorure de potassium, qui vise à réduire la taille de l'halogénure sur le palladium. Le fait de réduire la taille de l'halogénure diminuerait l'encombrement stérique et permettrait la cyclisation à la position la plus encombrée d'un hélicène, notamment l'intérieur de l'hélicène. En présence de fluorure de potassium, le produit mono-pseudo-linéaire **150** et le produit di-pseudo-linéaire **148** sont obtenus avec un rendement respectif de 44 et 13%. D'après les résultats, l'additif, le fluorure de potassium, n'a aucun effet sur la réaction, car les rendements, avec et sans additif, sont similaires et aucun changement de sélectivité n'est observé. Quelques temps après l'obtention de ces résultats, le groupe de Fagnou a publié le mécanisme de la réaction. Il semblerait que l'halogénure n'intervienne pas dans le mécanisme, car il serait déplacé directement par le carbonate de potassium. Ainsi, le fait que nos résultats avec et sans fluorure de potassium soient similaires va en se sens. D'autre part, il a été discuté au chapitre 2 du rôle de l'acide pivalique dans la réaction d'arylation. C'est l'anion pivalate de cet acide qui diminue l'énergie du lien C-H et qui agit en tant que transfert de proton catalytique. Le groupe de Fagnou avait remarqué une amélioration considérable de la réactivité de la réaction d'arylation lorsque cet additif y était ajouté. Dans notre cas, l'utilisation de l'acide pivalique visait, d'une part une augmentation de réactivité, mais d'autre part un changement de sélectivité. D'après les résultats, seule une augmentation de réactivité a été observée avec un rendement de 20% pour le mono-pseudo-linéaire **149** et 41% pour le di-pseudo-linéaire **148**. L'utilisation de l'acide benzoïque a typiquement le même effet que l'acide pivalique et le rendement diffère de peu : 11% est obtenu pour le mono-pseudo-linéaire **149** et 40% pour le di-pseudo-linéaire **148**. En fait, l'acide benzoïque avait été envisagé, car il était possible d'y installer des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs sur l'aryle, cependant cela n'a pas été étudié.

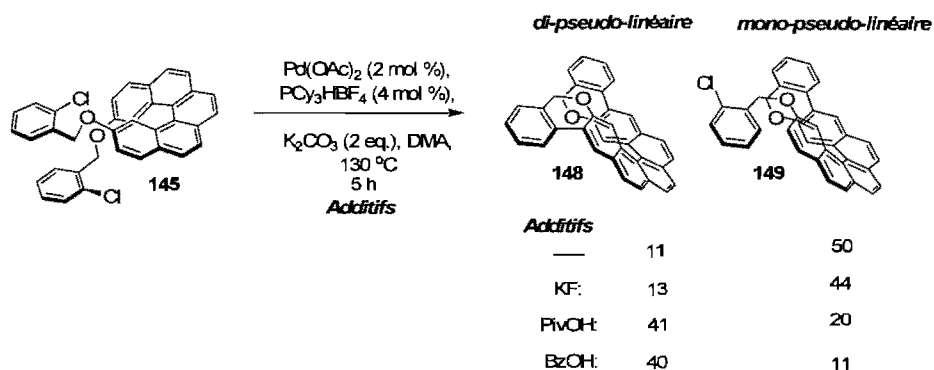


Schéma 38 : Étude d'additifs pour l'arylation directe intramoléculaire.

La seconde étude porte sur le choix des ligands : nous nous sommes arrêtés sur ceux qui semblaient fonctionner dans les arylations directes intramoléculaires du groupe de Fagnou (schéma 39). Le premier ligand testé a été le S-Phos mais seulement des traces de produits ont été observées. Par la suite, un autre ligand de type biaryle, le DavePhos, a été testé et très peu de conversions ont été observées notamment le mono-pseudo-linéaire **149** a été obtenu avec 5% de rendement et le di-pseudo-linéaire **148** avec 13%. L'hypothèse de la faible réactivité et sélectivité de ces ligands repose sur des facteurs stériques engendrés par la grosseur des ligands biaryles. Ensuite, le ligand, le sel de *t*-butylméthylphosphine, a démontré une plus grande réactivité qu'en présence de ligands biaryles. Ainsi 31% du mono-pseudo-linéaire **149** et 20% du di-pseudo-linéaire **148** ont été obtenus. Aucun changement de sélectivité n'a été observé avec ce ligand. Cette fois-ci un autre type de ligand a été envisagé, les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) **152** et **153**. Malgré le fait que ces ligands auraient été une alternative des ligands à base de phosphine, aucune réaction n'a été observée.

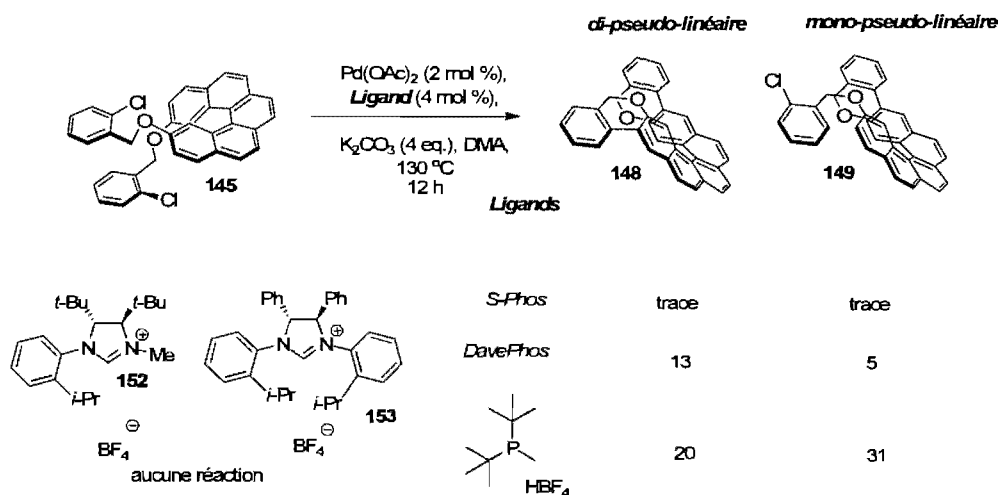


Schéma 39 : Études de ligands pour la réaction d'arylation directe intramoléculaire.

3.3 Blocage de la position extérieure de l'hélicène

Afin de forcer l'arylation à s'effectuer à l'intérieur de l'hélicène formant un produit hélicoïdal, il a été envisagé de bloquer la position extérieure avec un groupement méthyle. La synthèse développée pour synthétiser le diester diméthylé **161** est illustrée au schéma 40. Ainsi, la synthèse débute avec le 2,7-dihydroxynaphthalène **154** disponible commercialement. Ce produit commercial subit une bromuration avec le Br₂ pour installer un brome à la position 6 par une substitution électrophile aromatique.⁶⁹ Plus précisément, en présence de Br₂ il y a addition de deux bromes sur le squelette du naphthalène et l'étain est utilisé afin d'éliminer un brome pour reformer l'aromaticité et obtenir le naphthalène bromé **155** avec 91% de rendement. Par la suite, une mono-protection sélective est effectuée suivant un protocole déjà établi dans la littérature.⁷⁰ Cette réaction doit être faite avec précaution pour éviter la formation du produit de dialkylation. En revanche le produit de départ peut être reformé par déprotection de ces deux groupes protecteurs. Le produit mono-protégé **156** est obtenu avec un rendement maximal

⁶⁹ Lipshutz, B. H.; Buzard, D. J.; Olsson, C.; Noson, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4443-4449.

⁷⁰ Sebo, L.; Schweizer, B.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 80-92.

de 50%. Puis, le second groupement hydroxyle est protégé avec un groupement benzyle, formant le produit diprotégé **157** avec un rendement de 94%. Ce groupement hydroxyle est protégé pour éviter des complications lors de la réaction de couplage qui suit. Ainsi, il est primordial d'utiliser des groupements protecteurs qui ne seront pas déprotégés simultanément. La synthèse se poursuit avec un couplage de Kumada pour ainsi incorporer un méthyle à la position 6 et le produit méthylé **158** est obtenu avec 74% de rendement. L'hydroxynaphthalène méthylé **159** est obtenu avec 92% de rendement lors de la déprotection du groupement benzyle par une réaction d'hydrogénation.

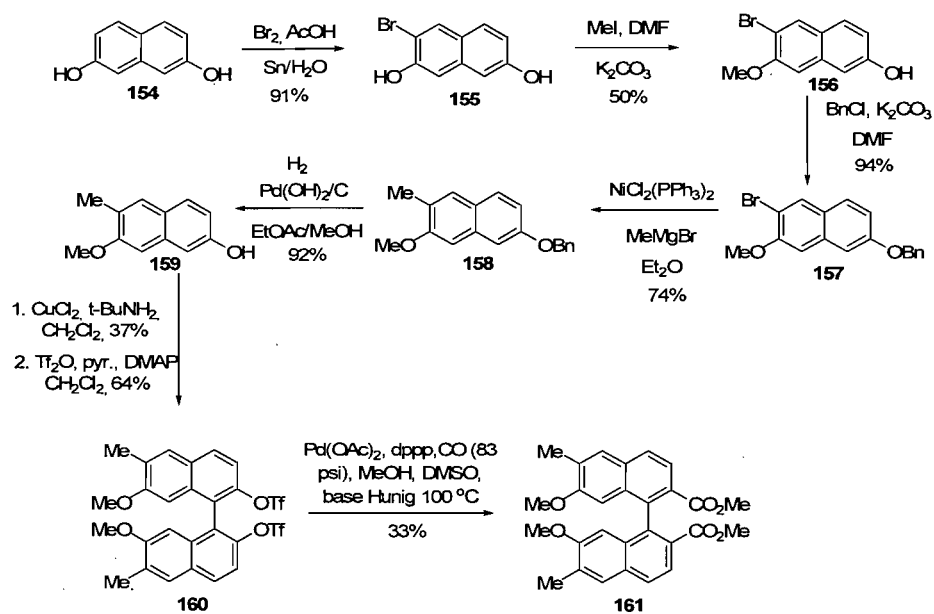


Schéma 40 : Synthèse du diester **161**.

Les étapes qui suivent sont celles qui ont été appliquées pour la synthèse détaillée plus haut (schéma 41). Un couplage oxydatif permet de former le squelette du binaphthalène avec 37% de rendement suivi d'une réaction de triflation pour convertir les groupements hydroxyles en triflates pour former le binaphthalène triflé **160** avec 64% de rendement. Une réaction de carboxyméthylation est effectuée pour obtenir le diester méthylé **161** avec 33% de rendement. Les réactions de couplage oxydatif, de triflation et de carboxyméthylation n'ont malheureusement pas été

optimisées par manque de temps. La synthèse se poursuit avec la réduction du diester **161** en alcool primaire en présence de l'agent réducteur LiAlH_4 avec un rendement de 99%. Puis, les alcools primaires sont transformés en bromures en utilisant le tribromure de bore avec un rendement de 85% du produit bromé **162**. L'aldéhyde **163** est obtenu à 70% de rendement par une réaction d'oxydation de Kornblum. Le motif de chlorure d'aryle est installé sur le squelette du binaphthalène **164** par une alkylation de type $\text{S}_{\text{N}}2$ avec 77% de rendement du produit d'alkylation. Le divinyle **165** est obtenu par une réaction de Wittig avec 85% de rendement. La première étape-clé, la réaction de métathèse d'oléfines, est appliquée au divinyle formant ainsi le dérivé du [5]héliène fonctionnalisé **166** avec un rendement de 60%.

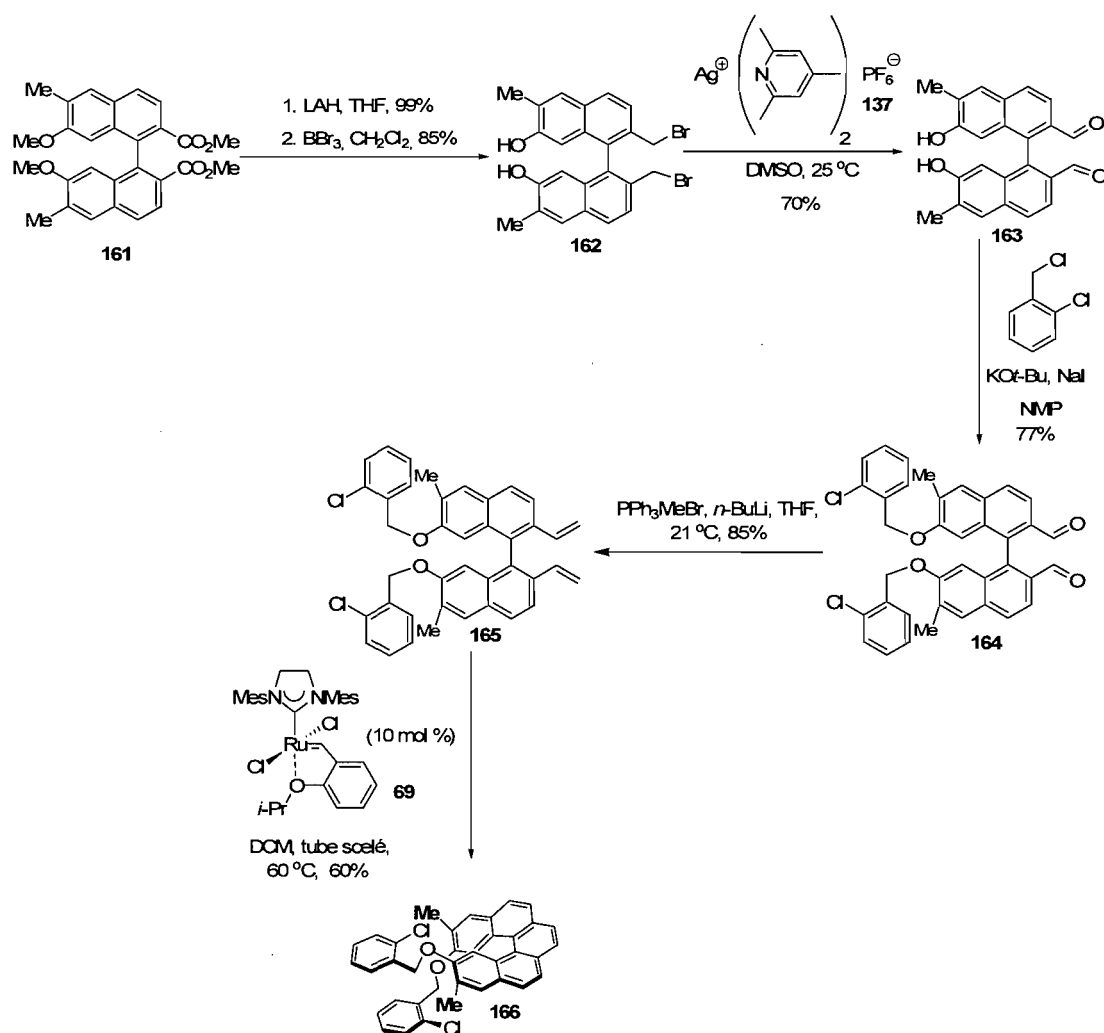


Schéma 41 : Synthèse du [5]héliène méthylé **166**.

La seconde étape-clé, l'arylation directe intramoléculaire, peut maintenant être testée afin de vérifier si le fait de bloquer la position 6, notamment la position extérieure de l'hélicène, va altérer la sélectivité en faveur du produit hélicoïdal (schéma 42). Le premier essai implique le Pd(OAc)₂ 10 mol%, le PCy₃HBF₄ 20 mol%, avec le carbonate de potassium en présence d'acide pivalique dans le DMA. Sous ces conditions, trois produits ont été obtenus : 23% de produit de départ **166**, 45% de produit monodéhalogéné **167** et 32% de produit didéhalogéné **168**. Vu l'échec de la réaction, des conditions un peu plus intenses ont été envisagées. En fait, les mêmes conditions de réaction ont été utilisées à l'exception du mode de chauffage qui, dans ce cas, est le micro-ondes. L'emploi du micro-ondes dans la réaction d'arylation a été rapporté à quelques reprises par le groupe de Fagnou. Ainsi, il a été possible de former 85% d'un produit de dégradation **169** qui dénote d'un côté de l'hélicène, déhalogénéation de l'aryle et de l'autre côté une perte totale du groupement chlorure de benzyle. Il est très clair que l'arylation ne veut guère cycliser à l'intérieur de l'hélicène même en forçant cette réaction. Le problème d'encombrement stérique semble bien expliquer cette observation.

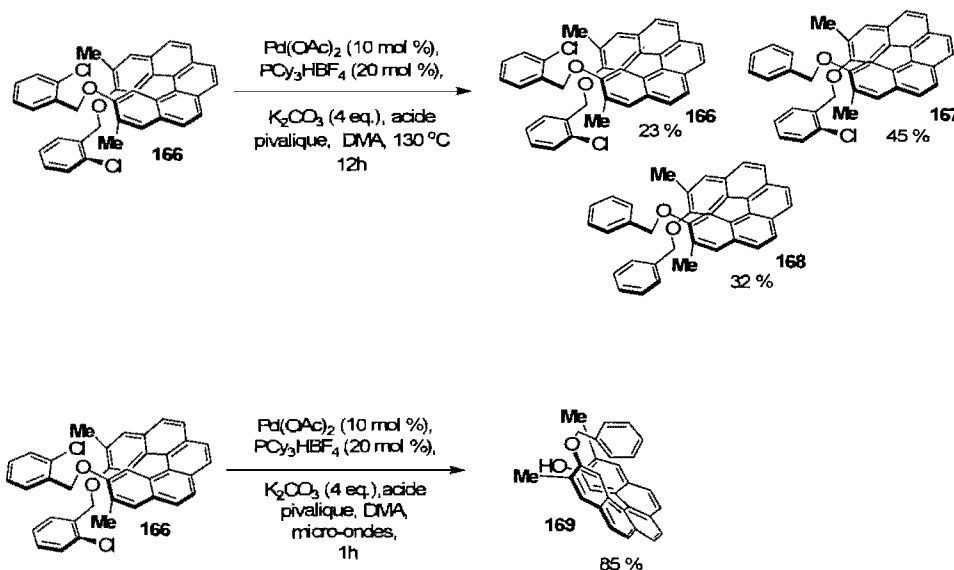


Schéma 42 : Réaction d'arylation directe intramoléculaire effectuée sur le [5]hélicène méthylé **166**.

3.4 Arylation du [5]hélicène avec des groupements aryles nitrés

Dans cette section, la synthèse d'un nouveau substrat impliquant des groupements aryles nitrés **170** est décrite. Ainsi, le changement des paramètres électroniques pourrait peut-être jouer sur la sélectivité de la réaction favorisant la formation du produit hélicoïdal **171** (figure 17). Plusieurs essais ont été tentés afin d'installer l'aryle possédant le groupement nitro sur le squelette du binaphthyle. Évidemment, la même stratégie synthétique, élaborée lors de la synthèse du premier substrat décrit plus haut, a été utilisée en premier lieu.

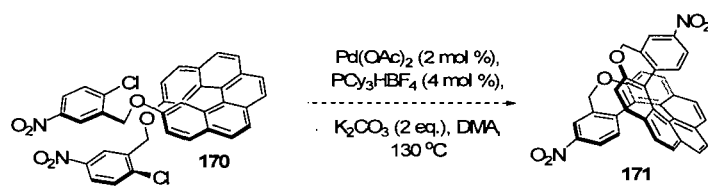


Figure 17 : Réaction d'arylation directe intramoléculaire visant à former le produit hélicoïdal **171**.

Ainsi, il a été impossible de former le produit de dialkylation **173** en traitant le dihydroxybinaphthaldéhyde **172** avec le 2-bromométhyl-1-chloro-4-nitrobenzène; le *t*-butoxyde de potassium, l'iodure de sodium dans le NMP (schéma 43). L'échec de la réaction n'est pas encore bien compris jusqu'à présent. D'après le spectre RMN du produit majeur formé, les aldéhydes semblent réagir ensemble pour former un sous-produit plus polaire que le produit de départ. L'identification exacte du sous-produit n'a pas été investiguée, cependant une autre voie synthétique a été envisagée. En vue d'enrayer ce problème synthétique, les groupements aldéhydes ont été transformés en groupements divinyles pour former le divinyle **174** par réaction de Wittig avec 85% de rendement. D'autres tentatives d'alkylations ont été faites sur le substrat **174** possédant le divinyle. Aucune réaction n'a été observée lorsque la réaction d'alkylation emploie l'hydrure de sodium dans le DMF de 0°C à température ambiante. Cependant, lorsque cette réaction est chauffée à 50 °C, 18% de produit de dialkylation **175** est obtenu. Après avoir constaté ces résultats, la même réaction d'alkylation a été testée en y ajoutant l'éther couronne, le dibenzo-18-couronne-6, dans l'optique d'augmenter le rendement de la réaction. L'éther couronne est connu pour solvater les cations, ainsi cela a pour effet de rendre

l'alcoolate plus nucléophile. Cependant, l'éther couronne, dans ces conditions, semble dégrader le 2-(bromométhyl)-1-chloro-4-nitrobenzène empêchant la réaction d'avoir lieu.

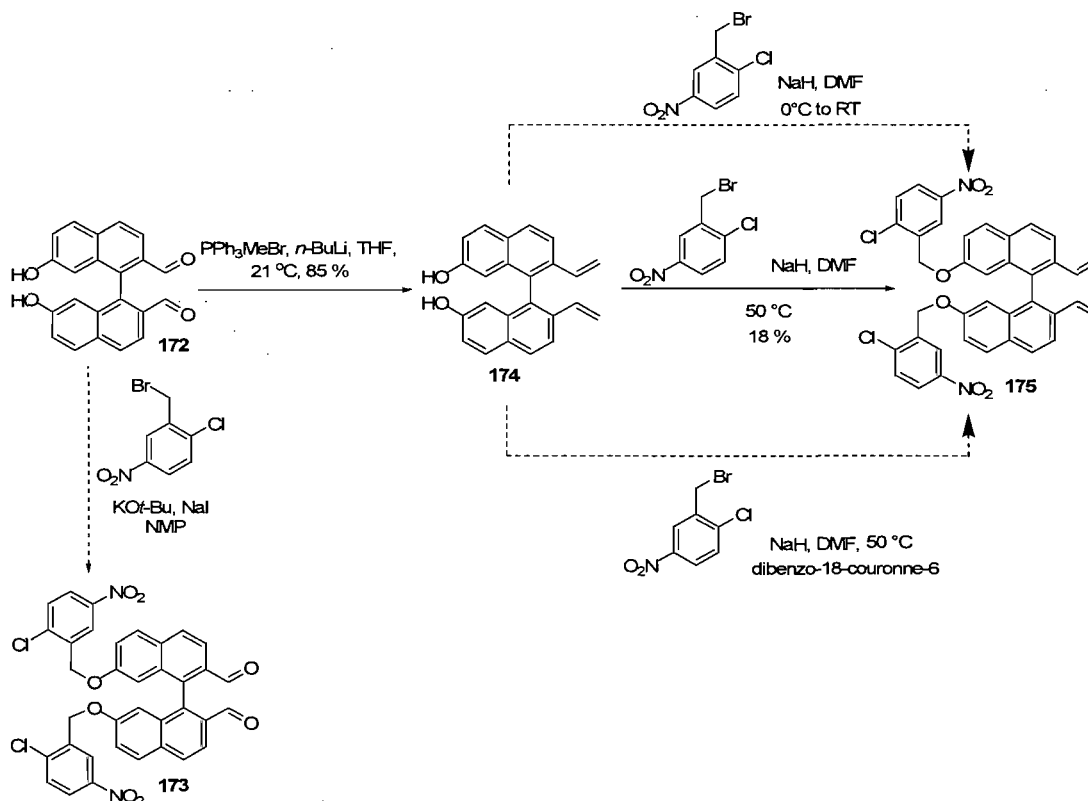


Schéma 43 : Tentatives d'alkylations.

Après avoir fait face à tous ces problèmes synthétiques, une autre approche a été développée (schéma 44). Ainsi en soumettant le dihydroxynaphthalène bromé **176** aux conditions de Mitsunobu, il a été possible d'installer les groupements chlorure de 4-nitrobenzène sur le squelette pour former le produit **177** avec 54% de rendement. La synthèse se poursuit avec la réaction d'oxydation de Kornblum pour convertir les bromes du composé **177** en aldéhyde pour former le dialdéhyde **173** avec 99% de rendement. Par la suite, l'utilisation de la réaction de Wittig effectuée dans le THF afin de former le divinyle **175** n'a donné que 24% de rendement. Le faible rendement de cette réaction est dû au problème de solubilité du dialdéhyde **173** dans le THF. Après avoir consulté la littérature, un ajustement des conditions de

la réaction a été apporté.^{71,72,73} Ainsi, pour augmenter le niveau de solubilité du dialdéhyde **173** en solution, un mélange de DMSO et THF 5 :1 a été utilisé comme solvant de la réaction de Wittig pour former le divinyle **175** avec un rendement de 80%. Il est primordial d'utiliser un peu de THF dans la réaction, car il y a précipitation du bromure de méthyltriphenylphosphonium dans le DMSO à 0°C. La synthèse se poursuit avec la métathèse d'oléfines avec le catalyseur de Grubbs-Hoveyda II **69**. Le divinyle **175** est converti en hélicène **170** avec 75% de rendement. Il est intéressant de savoir que les groupements nitro sont tolérés sous ces conditions de métathèse. Cela ouvre la porte à la synthèse de plusieurs variétés d'hélicènes fonctionnalisés.

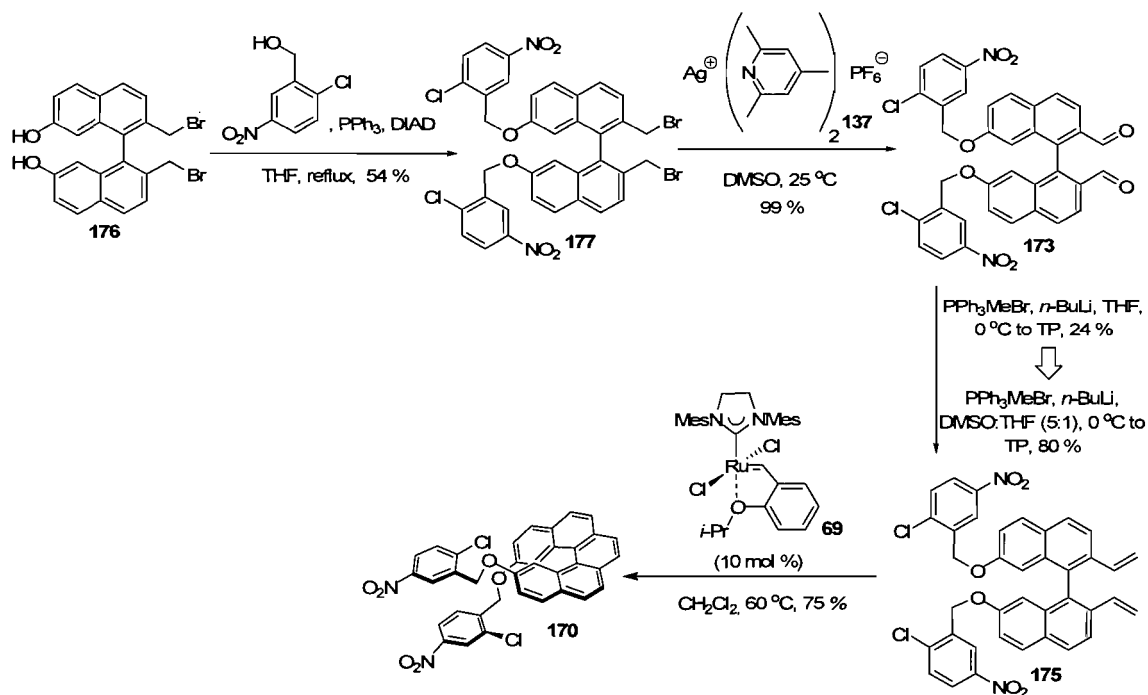


Schéma 44 : Synthèse du [5]hélicène nitré **170**.

⁷¹ Harvey, R. G.; Luna, E. Lee, H.; Pataki, J.; Dai, W.; Abu-Shgara, E. *Polycyclic Aromatic Compounds* **1994**, 5, 43-50.

⁷² Wilcox, C. F. Jr.; Farley, E. N. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 351-358.

⁷³ Katritzky, A. R.; Tala, S. R.; Singh, S. K. *Synthesis* **2006**, 19, 3231-3237.

Parallèlement, la réaction d'arylation directe intramoléculaire n'a pas donné d'aussi bons résultats. En utilisant 10 mol% de Pd(OAc)₂ avec 20 mol% de PCy₃HBF₄, avec du carbonate de potassium dans le DMA à 130 °C un mélange de produits est obtenu. L'analyse de la réaction brute par spectrométrie de masse suggère la présence du produit di-pseudo-linéaire nitré **178**. Les produits formés sont extrêmement insolubles dans la plupart des solvants organiques couramment utilisés. Par ailleurs, les résidus de PCy₃ viennent contaminer la réaction. Pour pallier à cette contamination, la quantité de catalyseur et de ligand a été diminuée et correspond respectivement à 5 mol% et à 10 mol%. Cette modification n'a malheureusement pas amélioré la réaction. Par la suite, plusieurs essais de séparation ont été tentés notamment la séparation par colonne chromatographique en variant les conditions d'élutions et par CCM préparative. Le seul produit qui a pu être isolé est le produit de dégradation **179**. Le produit de dégradation **179** implique une débenzylation tel qu'observé lors de l'arylation dans le micro-ondes du substrat méthylé **169** (schéma 45). La formation de ce produit de dégradation semble survenir via une substitution nucléophile aromatique avec l'atome de chlore. La structure du produit de dégradation **179** a été confirmée par une analyse de diffraction de rayons X.

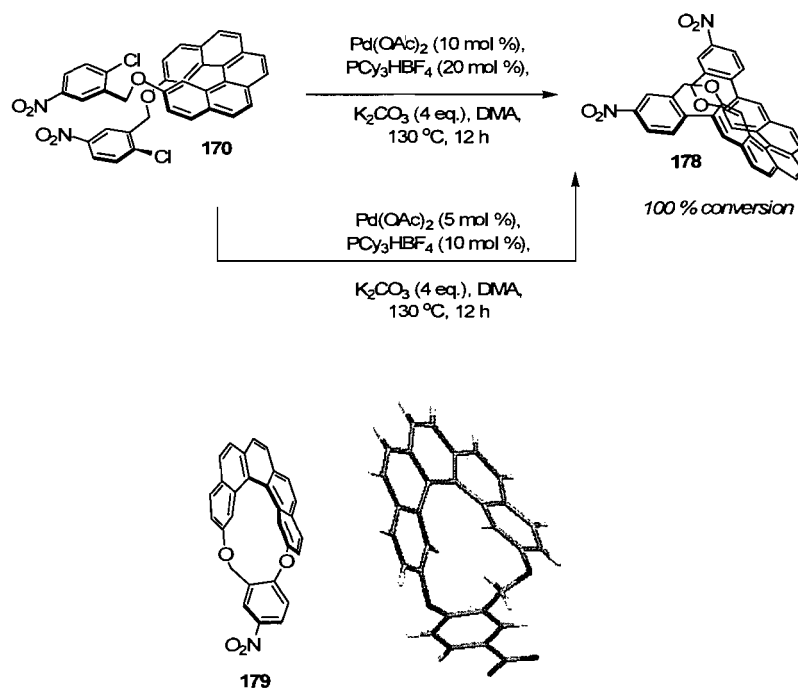


Schéma 45 : Réaction d'arylation directe intramoléculaire effectuée sur le [5]helicène nitré **170**.

3.5 Arylation du [5]helicène avec des groupements dérivés naphthalènes

Par la suite, le second substrat envisagé est celui possédant des groupements aromatiques plus volumineux notamment des groupements naphthyles. Tout d'abord, la première étape consistait à synthétiser l'hydroxynaphthyle **184**, non commercial, qui sera éventuellement introduit sur le squelette du dihydroxybinaphthalène **185**. La synthèse développée afin de synthétiser le naphthyle **184** est illustrée au schéma 46. La synthèse débute avec le 2-naphthol **180** disponible commercialement. Ce produit subit une chloration dirigée suivant un protocole décrit dans la littérature formant le 1-chloro-napht-2-ol **181** avec 90% de rendement.⁷⁴ Par la suite, le groupement hydroxyle du composé **181** est converti en groupement triflate pour générer le

⁷⁴ Vyas, P.V.; Bhatt, A.K.; Ramachandraiah, G.; Bedekar, A.V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4085-4088.

naphthyle triflé **182** avec 93% de rendement.⁷⁵ Le groupement triflate est transformé en ester par une réaction de carboxyméthylation formant le diester **183** avec 70% de rendement. Il est intéressant de savoir que la réaction de carboxyméthylation sur le substrat triflé **182** n'est pas effectuée sous haute pression de monoxyde de carbone, car ce substrat n'est pas encombré. De plus, les quantités de réactifs ajoutées à la réaction sont très importantes en raison de la possibilité de convertir le chlore en ester ce qui formerait un diester non voulu. Finalement, une réaction de réduction avec l'agent réducteur le LiAlH_4 est utilisée afin de réduire l'ester en alcool primaire pour former l'hydroxynaphthyle **184** avec 96% de rendement.

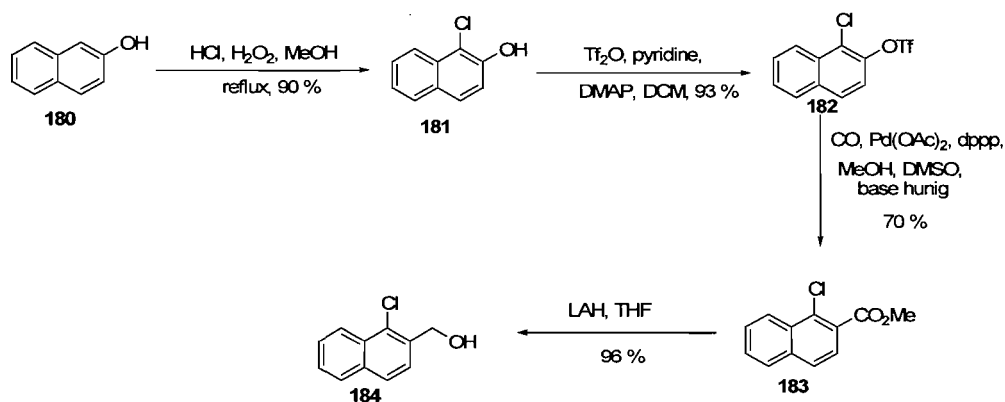


Schéma 46 : Synthèse de l'hydroxynaphthyle **184**.

Après avoir synthétisé l'hydroxynaphthyle **184** ce dernier est couplé au dihydroxybinaphthalène **185** par une réaction de Mitsunobu pour générer le composé **186** avec 56% de rendement (schéma 47). Les groupements bromos du composé **186** sont transformés en dialdéhyde par une réaction d'oxydation de Kornblum pour former le dialdéhyde **187** avec 99% de rendement. La synthèse se poursuit avec une réaction de Wittig afin de convertir le dialdéhyde **187** en divinyle **188** avec 85% de rendement. Ainsi, le divinyle **188** est soumis aux conditions de la réaction de métathèse d'oléfines utilisant le catalyseur de Grubbs-Hoveyda II **69** formant

⁷⁵ Charmant, J.P.H.; Fallis, I.A.; Hunt, N. J.; Lloyd-Jones, G.C.; Murray, M.; Nowak, T. J. *Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 1723-1732.

l'hélicène **189** avec 85% de rendement. D'après ce résultat, les groupements dérivés du naphthyles sont tolérés sous ces conditions de métathèse d'oléfines et forme l'hélicène **189** avec de très bons rendements. L'hélicène **189** est un solide qui forme des cristaux assez organisés qui ne veulent plus se solubiliser une fois évaporés. Ainsi, les spectres RMN de cet hélicène présentent quelques impuretés dues à la difficulté de purification en relation au manque de solubilité du composé **189**. Ainsi, afin de confirmer la structure une analyse par diffraction de rayons X a été effectuée.

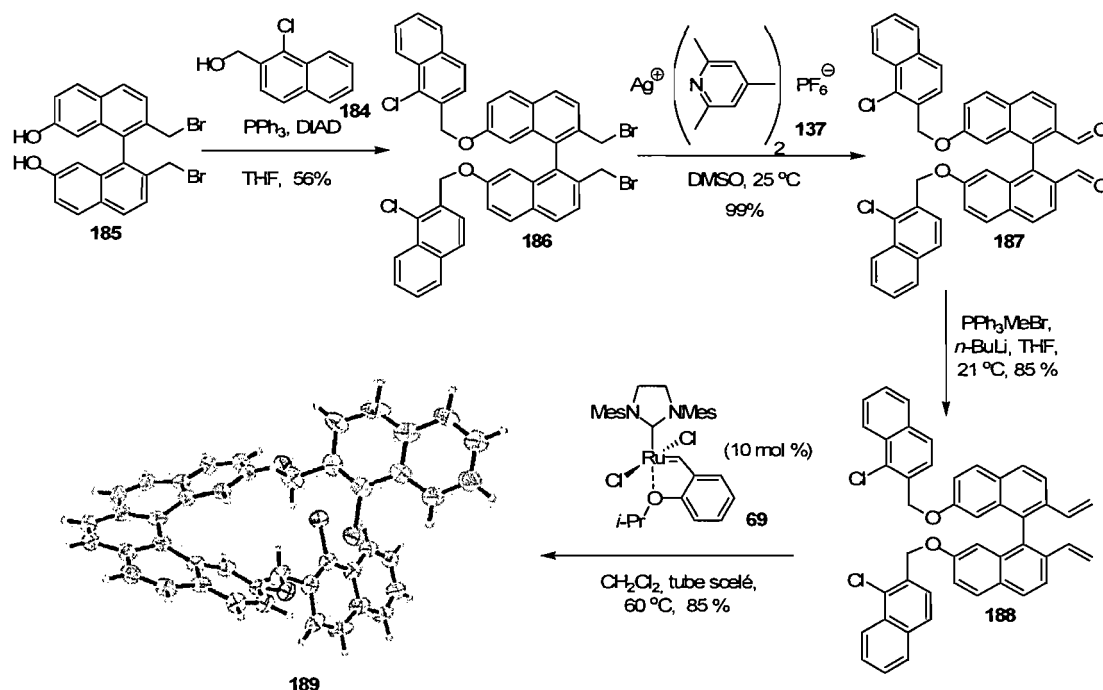


Schéma 47 : Synthèse du [5]hélicène **189**.

Après avoir construit le squelette du [5]hélicène par réaction de métathèse d'oléfines, les conditions d'arylation directe intramoléculaire peuvent maintenant être appliquées au substrat **189** (schéma 48). Les conditions utilisées sont les mêmes que celles discutées plus haut, notamment avec 10 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et 20 mol% de PCy_3HBF_4 . Le même problème de solubilité est rencontré lors de cette réaction d'arylation. Il est excessivement difficile de travailler avec ce type de composé. La purification et la caractérisation sont un réel problème. Pour ajouter à ce problème,

les résidus de PCy_3 rendent difficile la caractérisation même avec réduction de la quantité de catalyseur et de ligand respectivement à 5 mol% et à 10 mol%. Une CCM préparative a été utilisée afin de purifier le mélange réactionnel de cette réaction qui a démontré une certaine solubilité dans le THF chaud. Ainsi, deux produits ont pu être isolés et l'un semble être C_1 -symétrique et l'autre C_2 -symétrique par RMN. De plus, ces deux produits ont démontré une masse identique par spectroscopie de masse. Sous toute réserve, le produit C_2 -symétrique serait le produit di-pseudo-linéaire **190** et le C_1 -symétrique serait le produit **191** qui implique d'un côté une cyclisation vers l'extérieur de l'hélicène et de l'autre côté une cyclisation vers l'intérieur. À ce moment, cela était très encourageant, car il était possible d'avoir synthétisé pour la première fois un produit qui cyclise vers l'intérieur. Étant donné les problèmes rencontrés lors de cette synthèse et en vue de confirmer la structure des produits d'arylations synthétisés, une nouvelle synthèse a été envisagée.

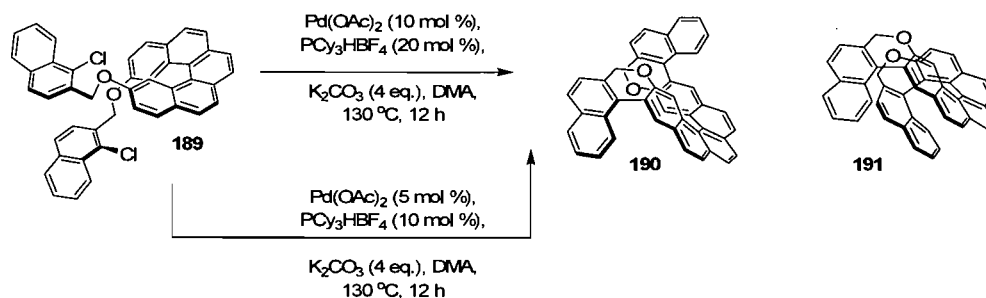


Schéma 48 : Réaction d'arylation directe intramoléculaire effectuée sur le [5]hélicène **189**.

3.6 Augmentation de la solubilité de l'hélicène

La nouvelle approche vise à augmenter la solubilité des produits d'arylation afin de pouvoir les caractériser comme il se doit. Ainsi, l'outil synthétique envisagé

est celui d'ajouter une longue chaîne heptyle sur le squelette du naphthyle afin d'augmenter la solubilité de l'hélicène. La synthèse développée, qui découle de la synthèse précédente, est illustrée au schéma 49. La synthèse débute avec le 2,7-dihydroxynaphthalène **192** disponible commercialement qui subit une réaction de mono-alkylation afin d'installer la chaîne heptyle sur le squelette du naphthyle formant un produit d'alkylation **193** avec 23% de rendement. Par la suite, une chloration dirigée est effectuée pour former le produit chloré **194** avec 80% de rendement. La synthèse se poursuit avec la transformation du groupement hydroxyle de l'hydroxynaphthalène **194** en groupement triflate par une réaction de triflation formant le naphthalène triflé **195** avec 95% de rendement. Une réaction de carboxyméthylation est utilisée pour convertir le groupement triflate du composé **196** en groupement ester avec 71% de rendement. Il suffit de réduire le groupement ester de l'ester **196** en alcool primaire par une réaction de réduction formant l'hydroxynaphthène **197** avec 89% de rendement.

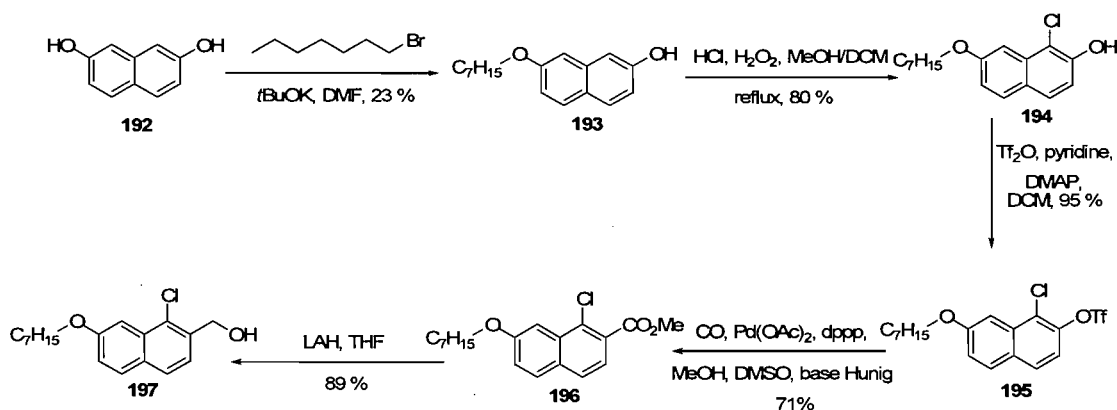


Schéma 49 : Synthèse du précurseur naphthyle **197**.

Après avoir synthétisé l'hydroxynaphthène **197**, ce dernier peut être installé sur le binaphthyle **176** par une réaction de Mitsunobu formant le composé **198** avec un rendement très faible notamment 15% (schéma 50). Malheureusement, l'optimisation de cette réaction n'a pas été investiguée due au manque de temps. La

synthèse se poursuit avec la réaction d'oxydation de Kornblum afin de convertir les bromes primaires en dialdéhyde formant le dialdéhyde **199** avec 99% de rendement. Le précurseur divinyle **200** est obtenu avec un rendement de 96% en soumettant le dialdéhyde **199** aux conditions de Wittig. Les conditions de réactions de métathèse d'oléfines sont appliquées au divinyle **200** formant ainsi l'hélicène **201** avec 74% de rendement. Tout au long de cette synthèse, il a été possible d'apprécier l'augmentation de la solubilité des composés grâce à l'ajout de la chaîne heptyle notamment au point de vue purification et caractérisation.

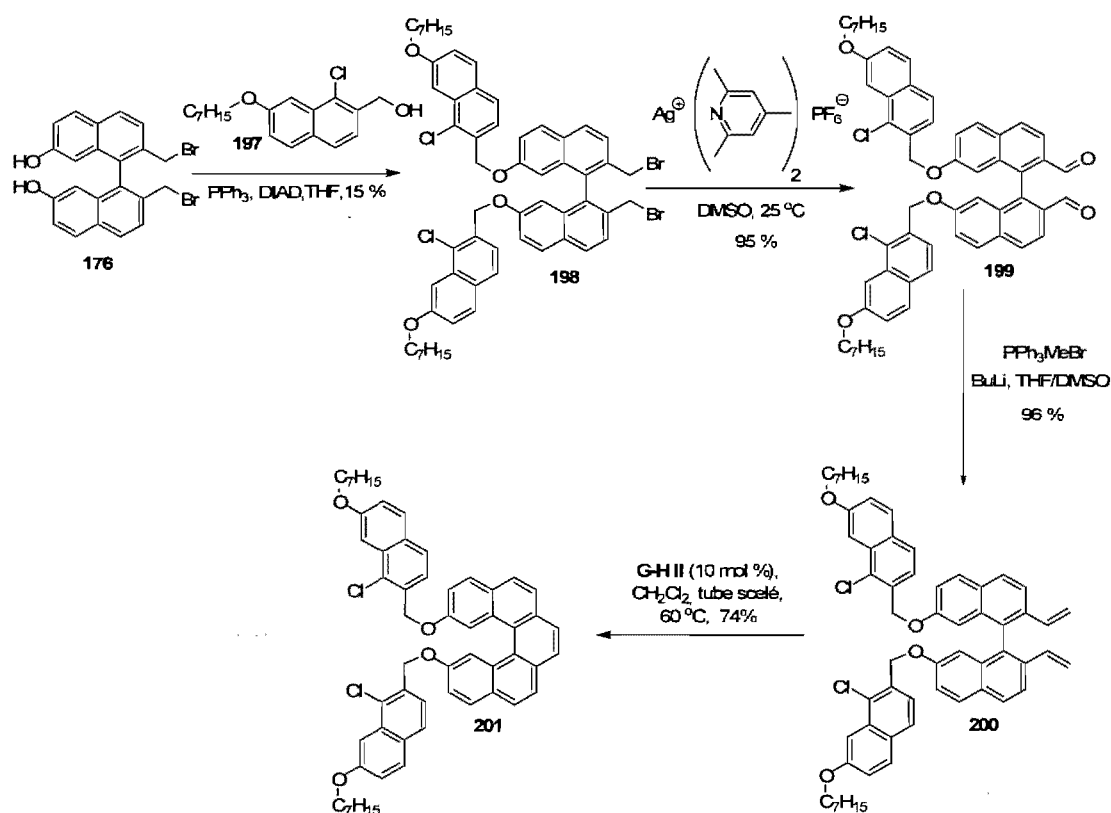


Schéma 50 : Synthèse du [5]hélicène **201** possédant les chaînes heptyle.

Ainsi, l'hélicène **201** est soumis aux conditions d'arylation décrites précédemment mais cette fois-ci avec un rapport 1:1 de catalyseur-ligand notamment 10 mol% (schéma 51). Évidemment, cette modification vise à diminuer

les résidus de PCy_3 qui contaminerait la réaction. De plus, l'acide pivalique a été ajouté pour les raisons qui ont été discutées antérieurement au chapitre 2. La purification de la réaction a été faite par CCM préparative et deux produits ont pu être isolés. Le premier produit obtenu est le mono-pseudo-linéaire **203** avec 37% de rendement et le di-pseudo-linéaire **202** avec 20% de rendement. Malheureusement, aucune trace de cyclisation à l'intérieur formant le produit **202a** n'a été observé. Plus précisément, la non formation du produit hélicoïdal **202a** s'explique par les effets stériques qui sont causés par la tension de cycle de l'hélicène. Il est difficile d'établir une corrélation entre la réaction d'arylation directe développée par le groupe de Fagnou avec la réaction d'arylation directe appliquée aux hélicènes présentés dans ce mémoire. En fait, les études effectuées par le groupe de Fagnou ont été appliquées à des systèmes très peu encombrés en comparaison aux hélicènes.

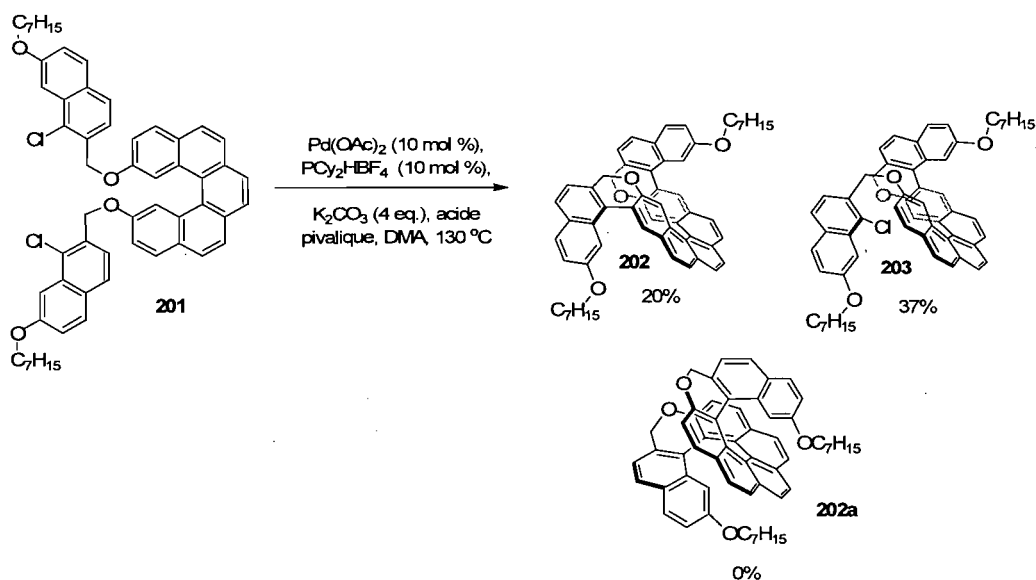


Schéma 51 : Réaction de d'arylation directe intramoléculaire effectuée sur le [5]hélicène **201**.

Chapitre 4

4.1 Conclusion

Dans le chapitre 3, la construction de cinq différents hélicènes synthétisé par les deux réactions clés notamment la métathèse d'oléfines catalysé par le ruthénium et l'arylation directe catalysé par le palladium ont été décrites. Ainsi, il a été possible de synthétiser le 2,13-bis(2-chlorobenzyloxy)-[5]hélicène **145** par métathèse d'oléfines avec 60% de rendement. Par la suite, la réaction d'arylation directe sur ce substrat **145** a formé 95% de rendement du produit di-pseudo-linéaire **148**. La réaction d'arylation directe offre une excellente réactivité et sélectivité pour former un produit linéaire cependant, il n'offre aucune sélectivité au produit hélicoïdal. Ainsi, quelques études d'additifs tel que le fluorure de potassium, l'acide pivalique et l'acide benzoïque ont été effectuées afin d'altérer la sélectivité en vu de former le produit hélicoïdal. De plus, une étude de ligands a été investiguées aussi afin d'altérer la sélectivité. Cependant, aucune de ces études n'a permis de former un produit hélicoïdal. Pour forcer l'arylation à cycliser à l'intérieur de l'hélicène, la position extérieure, notamment la position 3 et 12, à été bloquée à l'aide d'un groupement méthyle. Le 2,13-bis(2-chlorobenzyloxy)-3,12-diméthyl-[5]hélicène **166** a pu être synthétisé par métathèse d'oléfines avec 60% de rendement. Cette astuce synthétique n'a pas permis la cyclisation à l'intérieur de l'hélicène, mais a plutôt engendré la dégradation du produit de départ lors de la réaction d'arylation directe. La combinaison d'effet stérique et électronique pourraient expliquer ce phénomène. De plus, afin d'étudier les limites de la réaction et d'altérer la sélectivité, des groupements nitro et naphthyle ont été ajoutés sur le squelette. Tout d'abord avec les groupements nitro la réaction de métathèse d'oléfines a formé le 2,13-bis(2-chloro-5-nitrobenzyloxy)-[5]hélicène **170** avec 75% de rendement. Cependant, il a été impossible d'isoler un produit de cyclisation résultant de la réaction d'arylation effectuée sur ce substrat **170** dû au manque de solubilité du composé et dû au résidu de PCy_3 . Par la suite, avec les groupements naphthyles la réaction de métathèse d'oléfines a formé le 2,13-bis(2-chloronaphthyloxy)-[5]hélicène **189** avec 85% de rendement. Cependant, il a été impossible d'isoler un produit de cyclisation

résultant de la réaction d'arylation effectuée sur ce substrat **189** dû aux mêmes problèmes de solubilité du composé et dû au résidu de PCy₃ rencontrés avec le substrat possédant les groupements nitro. Ainsi, pour remédier à ce problème de solubilité une longue chaîne heptyle a été ajoutée sur le squelette du naphthyle. Il a donc été possible d'obtenir le 2,13-bis(2-chloro-4-heptyloxynaphthyloxy)-[5]héliène avec **201** 74% de rendement par métathèse d'oléfines. Finalement, il a été possible d'isoler le produit de cyclisation, le heptyl-héliène **202**, par réaction d'arylation directe avec 20% de rendement.

Chapitre 5

5.1 Travaux futurs

Tout d'abord, si l'on vise à conserver l'arylation directe intramoléculaire en tant que réaction clé il faut absolument changer l'approche visant la formation du produit tout hélicoïdal. La première option serait d'essayer de nouveau l'arylation sur un substrat ne possédant pas le squelette d'un hélicène et ne possédant pas de divinyle libre. D'une part, le squelette de l'hélicène crée une tension de cycle nuisible à la réaction d'arylation et d'autre part, le divinyle libre donne accès à des produits de polymérisations sous les conditions d'arylation employées (figure 16). En fait, il serait intéressant de synthétiser un substrat tel que le **204** et d'appliquer premièrement le protocole d'arylation décrit dans ce mémoire en vu de former le produit **205** (figure 18). Ainsi, après quelques transformations il serait possible d'obtenir le précurseur divinyle **206** pour ensuite tester la réaction de métathèse d'oléfines pour former le produit tout hélicoïdal **121**.

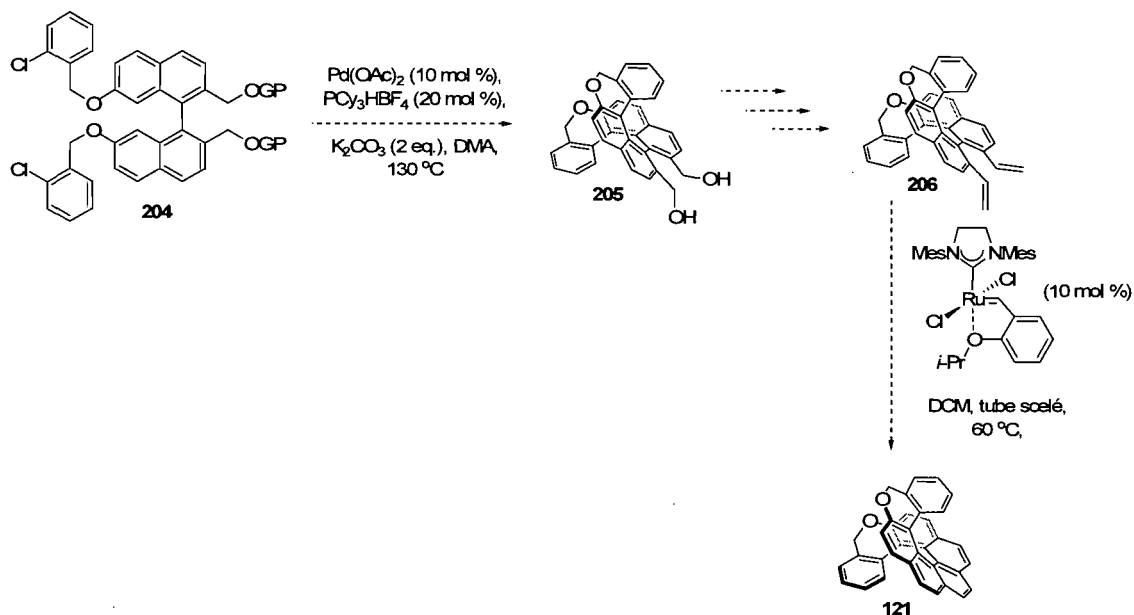


Figure 18 : Première alternative à la formation du dioxo[9]hélicène **121**.

Dans le même ordre d'idées, il serait intéressant d'appliquer le protocole d'arylation directe intramoléculaire sur un substrat possédant directement l'halogénure à la position intérieure de l'hélicène (position 1 et 12) (figure 19). Cependant, très peu de littérature dénote une fonctionnalisation à cette position, car cette position est la plus encombrée.⁷⁶

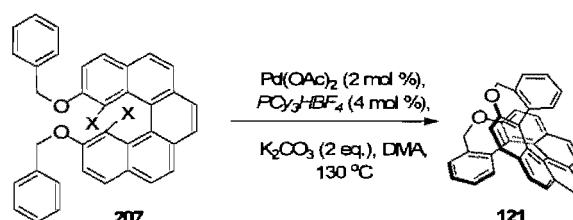


Figure 19 : Seconde alternative à la formation du dioxo[9]hélicène **121**.

Une autre option viserait un changement d'approche total pour maintenant exploiter la nucléophilie de l'intérieur de l'hélicène contrairement aux l'arylations précédentes qui favorisait le site le plus pauvre en électrons. Ainsi, la nouvelle étape clé proposée est une réaction d'arylation de type Friedel-Crafts intramoléculaire pour former le produit hélicoïdal. Tel que mentionné au chapitre 2, grâce à la modélisation moléculaire (figure 13) il a été possible de déterminer que le site à l'intérieur de l'hélicène était plus riche en électrons que l'extérieur. Ainsi, une réaction d'arylation de type Friedel-Crafts aurait plus tendance à favoriser la réaction de cyclisation vers l'intérieur que celle à l'extérieur, car cette réaction implique une substitution électrophile aromatique.

Par exemple, en 2006 le groupe d'Itami a démontré qu'un catalyseur de rhodium possédant des phosphines pauvres en électrons avait une sélectivité de type Friedel-Crafts lors de la réaction d'arylation.⁷⁷ Ainsi, en traitant le 3-méthoxythiophène **208** et l'iodobenzène acétate **209** aux conditions d'arylations

⁷⁶ Paruch, K.; Vyklicky, L.; Wang, D. Z.; Katz, T. J.; Incarvito, C.; Zakharov, L.; Rheingold, A. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8539-8544.

⁷⁷ Yanagisawa, S.; Sudo, T.; Noyori, R.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *288*, 11748-11749.

décrites au schéma 52 en présence du catalyseur de rhodium, le produit d'arylation **210** est obtenu avec 94% de rendement. De plus, il s'est avéré que les substrats iodés donnaient de meilleurs résultats. Il est intéressant de remarquer que le couplage s'effectue à la position la plus nucléophile et cela démontre bien la sélectivité de type Friedel-Crafts lors de cette arylation. Par le fait même, cette méthodologie pourrait éventuellement être appliquée à la synthèse d'hélicène.

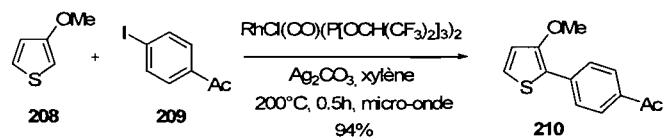


Schéma 52 : Arylation de type Friedel-Crafts.

Chapitre 6

Partie expérimentale

Réactifs

Tous les produits chimiques ont été achetés de Sigma-Aldrich ou d'Alfa Aesar et ont été utilisés tel quel.

Conditions de réactions anhydres.

Toutes les réactions anhydres ont été faites sous une atmosphère d'azote sec. La verrerie, les aiguilles et les agitateurs magnétiques ont été séchés soit flambés à la torche ou placé dans une étuve à 110-140°C, puis refroidis à température ambiante sous un flux d'azote. Les solvants tel que le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, l'éther diéthylique, le toluène et l'hexane ont été obtenus à partir d'un système de solvant Seca de GlassContour qui filtre les solvants sur une colonne d'alumine sous atmosphère d'argon.

Chromatographie

La chromatographie flash sur gel de silice a été effectuée selon la procédure de Still⁷⁸ en utilisant, pour les composés organiques, la silice de Silicycle Chemical Division (40-63nm; 230-240 de maille) et la silice de TSI America (40-63nm; 230-240 de maille) pour les complexes organométalliques. La chromatographie sur couche mince a été faite en utilisant les plaques commerciales de verre, plaquées de gel de silice 60 F254 ayant une épaisseur de 25 µm. La chromatographie préparative sur couche mince a été faite en utilisant les plaques commerciales de verre, plaquées de gel de silice 60 F254 ayant une épaisseur de 25 µm. La visualition des produits actifs à l'UV sur les plaques CCM ou Prep CCM a été faite à l'aide d'une lampe UV254. Au besoin, les plaques CCM seulement ont été révélées avec les révélateurs suivants :

- Permanganate de potassium (KMnO_4) : Préparé en dissolvant 1.5 grammes de permanganate de potassium , 10 grammes de carbonate de

⁷⁸Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

potassium et 1.25 mL d'une solution aqueuse de NaOH 10% dans 200 mL d'eau.

Instrumentation

Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire :

Les spectres de résonance magnétique nucléaire de routine ont été enregistrés sur une appareil Bruker AMX 300 (^1H 300 MHz, ^{13}C 75 MHz), un Bruker Av 300 (^1H 300 MHz, ^{13}C 75 MHz), un Bruker Arx 400 (^1H 400 MHz, ^{13}C 101 MHz) ou un Bruker Av 400 (^1H 400 MHz, ^{13}C 101 MHz). Les spectres de résonance magnétique nucléaire des complexes organométalliques ont été enregistrés sur une appareil Bruker 700 (^1H 700 MHz, ^{13}C 176 MHz). Les déplacements chimiques (δ) et les constantes de couplage (J) sont donnés en partie par million (ppm) et en hertz (Hz) respectivement. Les abréviations utilisées pour décrire la multiplicité des signaux dans les spectres RMN sont les suivantes :

s : singulet

d : doublet

t : triplet

q : quadruplet

sept : septuplet

dd : doublet de doublets

dt : doublet de triplet

m : multiplet

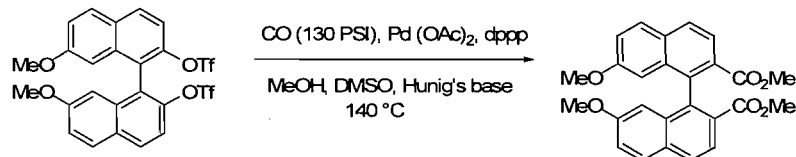
Modélisation moléculaire :

Les propriétés structurales et électroniques du [5]helicène **120** présenté à la figure 13 ont été calculées par la théorie AM1 en utilisant le logiciel Hyperchem v. 7.5.

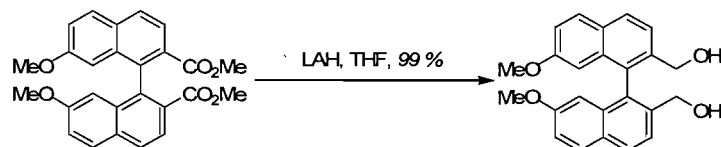
Spectrométrie de masse

Les spectres de masse haute résolution (HRMS) ont été faits par le Centre régional de spectroscopie de masse au département de chimie, université de Montréal, avec un LC-MSD-TOF d'Agilent Technologies avec un mode d'ionisation électrospray positif. Pour déterminer la formule empirique, soit la masse protonnée $[M+H]^+$, la masse de la partie cationique des sels $[M-BF_4]^+$, la masse des catalyseurs ayant ajouté un atome de sodium et perdu un atome de chlore $[M+Na-Cl]^+$, ou leur adduit ayant perdu un atome de chlore $[M-Cl]^+$.

ANNEXES

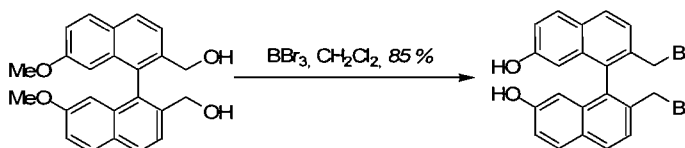


***rac*-7,7'-bis(methoxy)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthanoate (133)**: In a dry high-pressure bomb was added *rac*-7,7'-bis(methoxy)-2,2'-bis(trifluoromethanesulfonyloxy)-1,1'-binaphthyl (3.0 g, 4.92 mmol, 1.0 eq), Pd(OAc)₂ (220 mg, 0.98 mmol, 0.2 eq) and dppp (410 mg, 0.98 mmol, 0.2 eq). Anhydrous DMSO (26.1 mL), anhydrous MeOH (9.7 mL) and Hunig's base (3.7 mL) were added. The bomb was purged under vacuum and backfilled with CO(g) (80 psi) three times and the final pressure of CO was then raised to 130 psi. The reaction was allowed to stir at 140 °C for 60 hours. Water (70 mL) was then added and the aqueous layer was separated and extracted with diethyl ether (4 x 30 mL). The combined organic extracts were then concentrated under reduced pressure. The red reaction mixture was then washed with saturated aqueous NaCl (200 mL) and then dried (Na₂SO₄). Silica gel was directly added to the solution and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatography (10:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford pure *rac*-7,7'-bis(methoxy)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthanoate (1.13 g, 60 %) as an off-white solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.21 (dd, *J* = 2.1, 11.0 Hz, 2H), 6.42 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.51 (s, 6H), 3.45 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 152.2, 143.7, 126.2, 121.8, 118.7, 117.8, 116.2, 116.0, 112.6, 109.2, 96.2, 50.1, 47.3; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₂₆H₂₂O₆Ag [M+Ag]⁺, 537.0462, found 537.0455.

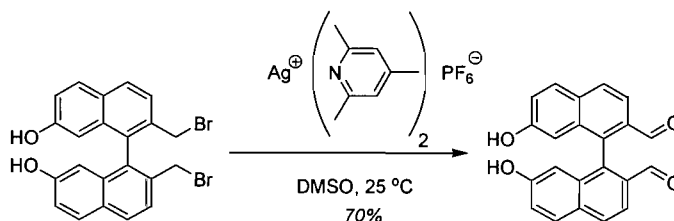


***rac*-7,7'-bis(methoxy)-2,2'-dihydroxymethyl-1,1'-binaphthyl (133-1)**: In a flame dried round bottom flask was added LiAlH₄ (237 mg, 6.24 mmol, 2.4 eq). Anhydrous THF (20 mL) was added and the solution was cooled to 0 °C. A second flame dried round bottom flask is charged with *rac*-7,7'-bis(methoxy)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthanoate (1.13 g, 2.6 mmol, 1.0 eq) and diluted with anhydrous THF (10 mL). This solution is slowly transferred to the LiAlH₄/THF suspension. The reaction mixture is warmed to room temperature and stirred for 2 hours. Once all the starting material is consumed, the reaction is quenched with water and HCl (6 N) is added. The mixture is stirred until all aggregates/salts are dissolved and the reaction mixture is homogeneous. The aqueous layer was separated and extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic extracts were then concentrated under reduced pressure to afford pure *rac*-7,7'-bis(methoxy)-2,2'-dihydroxymethyl-1,1'-binaphthyl (0.97 g, 99 %) as an off-white solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 2.2, 8.9 Hz, 2H), 6.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 4.3 (d, *J* = 11.5

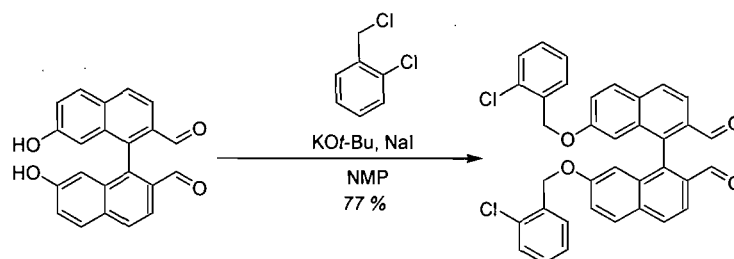
Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 11.5$ Hz 2H), 3.91 (s, 2H), 3.46 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 139.3, 135.9, 135.1, 131.5, 130.6, 130.2, 127.2, 120.1, 107.3, 65.8, 57.9; HRMS (ESI⁺) m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 397.1410, found 397.1402.



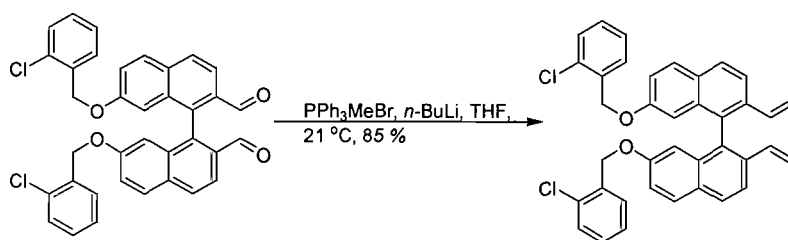
***rac*-7,7'-bis(hydroxy)-2,2'-dibromomethyl-1,1'-binaphthyl (136):** In a flame dried round bottom flask was added *rac*-7,7'-bis(methoxy)-2,2'-dihydroxymethyl-1,1'-binaphthyl (0.97 g, 2.6 mmol, 1.0 eq.) and diluted with anhydrous CH_2Cl_2 (20 mL). The solution was cooled down to 0 °C then BBr_3 (1.18 mL, 11.7 mmol, 4.5 eq.) was added slowly to the solution. The reaction mixture is warmed to room temperature and stirred for 5 hours. Once all the starting material was consumed, the reaction was quenched with water and filtered over Celite®. The organic layer of the filtrate was separated and the remaining aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). The combined organic extracts were then concentrated under reduced pressure to afford *rac*-7,7'-bis(hydroxy)-2,2'-dibromomethyl-1,1'-binaphthyl (1.04 g, 85 %) as an off-white solid; ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) δ 8.87 (s, 2H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.01 (dd, $J = 2.3, 11.0$ Hz, 2H), 6.36 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 4.15 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H) 4.12 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) δ 157.6, 136.0, 135.8, 134.5, 131.2, 130.6, 129.9, 126.7, 121.5, 110.8, 36.3; HRMS (ESI⁺) m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Br}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 470.9586, found 470.9595.



***rac*-7,7'-bis(hydroxy)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (138):** In a flame dried round bottom flask protected from light was added *rac*-7,7'-bis(hydroxy)-2,2'-dibromomethyl-1,1'-binaphthyl (50 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq.) and the Bis(2,4,6-collidine)silver(I) hexafluorophosphate (169 mg, 341 μmol , 3.1 eq.). The solids were dissolved in DMSO (3 mL) and allowed to stir at 25 °C for 15 h. HCl (6N, 10 mL) was added and the mixture was filtered over Celite®. The organic layer of the filtrate was separated and the remaining aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). The combined organic extracts were then washed with saturated aqueous NaCl and then dried (Na_2SO_4). The product was evaporated and afford *rac*-7,7'-bis(hydroxy)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (30.1 mg, 84 %) as a yellow solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 - $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.51 (s, 2H), 8.65 (s, 2H), 7.90-7.87 (m, 4H), 7.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.53 (d, $J = 3.0$ Hz 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) δ 174.1, 142.7, 125.7, 122.7, 121.0, 118.6, 118.0, 117.3, 111.1, 108.2, 98.9; HRMS (ESI⁺) m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 365.0784, found 365.0778.

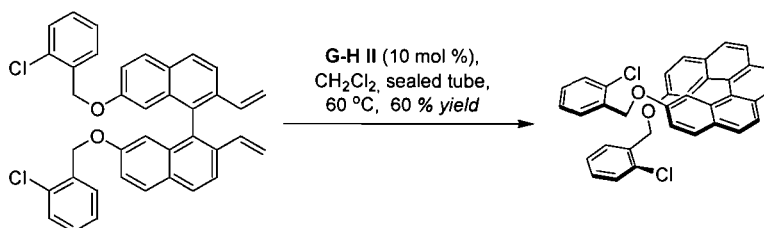


***rac*-7,7'-bis(2-chlorobenzoyloxy)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (139):** In a flame dried round bottom flask was added *rac*-7,7'-bis(hydroxy)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (30 mg, 0.087 mmol, 1 eq.). Anhydrous NMP (0.4 mL) was added and the mixture was stirred until dissolution. Potassium *tert*-butoxide (49 mg, 0.430 mmol, 5 eq.) was added and the reaction was stirred for 5 minutes, then 2-chlorobenzyl chloride (66 μ L, 0.52 mmol, 6 eq.) and NaI (2 mg, 0.009 mmol, 0.1 eq.) were added. The reaction was allowed to stir for 20 minutes at room temperature. The progress of the reaction was monitored by thin layer chromatography. After 30 mins, the reaction was quenched with water (10 mL). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extracts were then washed with saturated aqueous NaCl (25 mL) and with a saturated solution of CuSO₄ (10 mL). The organic phase was dried (Na₂SO₄), silica gel was directly added to the reaction mixture, and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (20:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford pure *rac*-7,7'-bis(2-chlorobenzoyloxy)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (40 mg, 77 %) as a yellow solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (s, 2H), 8.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 3.0, 12.0 Hz, 2H), 7.19-7.02 (m, 8H), 6.33 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H); 4.86 (s, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 192.0, 158.0, 139.1, 135.2, 134.3, 133.3, 132.5, 130.9, 130.2, 130.1, 129.9, 129.4, 127.6, 122.9, 121.3, 108.2, 106.9, 67.7; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₃₆H₂₄Cl₂O₄Na [M+Na]⁺, 613.0944, found 613.0931.

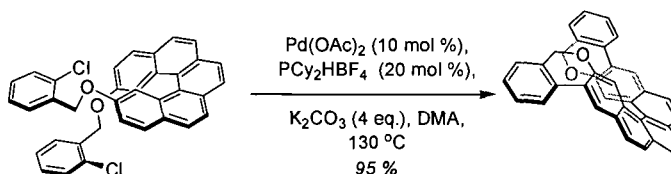


***rac*-7,7'-bis(2-chlorobenzoyloxy)-2,2'-divinyl-1,1'-binaphthyl (142):** In a flame dried round bottom flask, methyltriphenylphosphonium bromide (364.4 mg, 1.0 mmol 6 eq.) was added and dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (10 mL). The suspension was cooled to 0 °C and *n*-butyllithium (4 eq., 0.27 mL of a 2.5M solution in hexanes) was added to the suspension of the phosphonium salt. The orange solution was warmed to room temperature for 10 minutes and then cooled back to 0 °C. A second flame dried round bottom flask was charged with *rac*-7,7'-bis(2-chlorobenzoyloxy)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (100 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and diluted with anhydrous THF (2

mL). This solution was slowly cannulated to the orange solution of phosphorus ylide. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 2.5 hours. The progress of the reaction was monitored by thin layer chromatography. When all of the starting material was consumed, silica gel was directly added to the reaction mixture and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (20:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford pure *rac*-7,7'-bis(2-chlorobenzyloxy)-2,2'-divinyl-1,1'-binaphthyl (85 mg, 85 %) as an off-white solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.17-6.97 (m, 10H), 6.26 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 6.22-6.12 (m, 2H), 5.70 (d, $J = 17.6$ Hz, 2H), 4.99 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.79 (s, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 158.0, 136.9, 136.4, 136.0, 135.9, 134.8, 134.4, 131.3, 131.1, 130.7, 130.6, 129.7, 128.5, 122.5, 120.4, 117.1, 109.6, 69.6, 33.0; HRMS (ESI $^+$) m/z calculated for $\text{C}_{38}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 587.1539, found 587.1526.

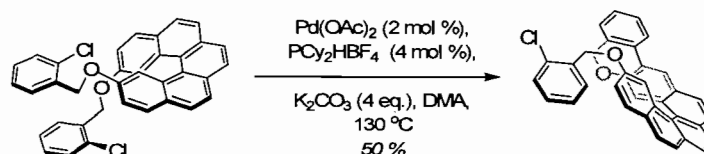


2,13-bis(2-chlorobenzyloxy)-[5]helicene (145): In a dry sealed tube was added *rac*-7,7'-bis(2-chlorobenzyloxy)-2,2'-divinyl-1,1'-binaphthyl (59 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.). Anhydrous CH_2Cl_2 (1 mL) was added followed by the Grubbs-Hoveyda second generation catalyst (6.27 mg, 10 mol %). The reaction was allowed to stir at 60 °C for 24 hours. Silica gel was directly added to the reaction mixture and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (30:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford pure *rac*-2,13-bis(2-chlorobenzyloxy)-[5]helicene (34.1 mg, 60 %) as an off-white solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 4H), 4.97 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 4.85 (d, $J = 12$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 141.4, 122.3, 120.8, 120.7, 119.4, 117.8, 117.6, 117.3, 116.4, 115.9, 115.5, 115.3, 114.9, 113.1, 107.4, 101.1, 61.0, 29.6; HRMS (ESI $^+$) m/z calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 581.1045, found 581.1043.

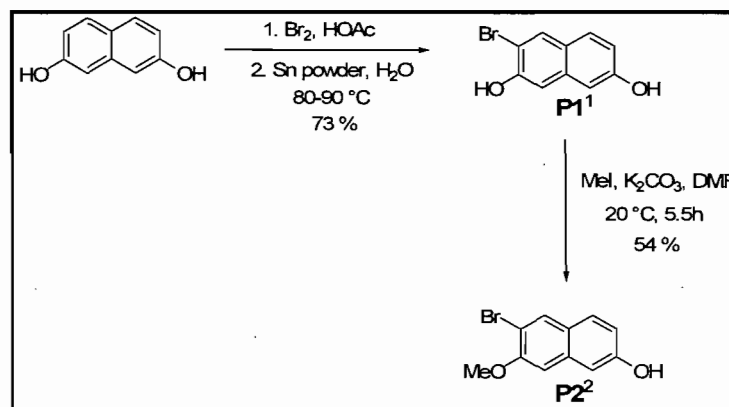


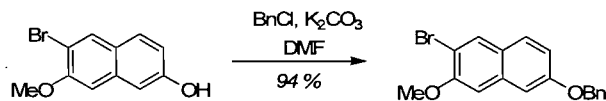
Helicene (148): In a glove box to a dry sealed tube was added $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.24 mg, 0.005 mmol, 10 mol%), tricyclohexylphosphine tetrafluoroborate (4.05 mg, 0.01 mmol, 20 mol%) and potassium carbonate (30.4 mg, 0.22 mmol, 4eq.). A solution of *rac*-2,13-bis(2-chlorobenzyloxy)-[5]helicene (25.8 mg, 0.046 mmol, 1 eq.) in anhydrous *N,N*-

dimethylacetamide was added to the sealed tube. The tube was sealed, removed from the glovebox and the reaction mixture was allowed to stir at 140 °C for 24 hours. Silica gel was directly added to the reaction mixture and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (30:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford pure (22 mg, 95 %) as an off-white solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 2H), 8.14 (s, 2H), 8.00 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.83 (s, 2H), 7.76 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.50 (td, $J=7.8, 1.5$ Hz, 2H), 7.36 (td, $J=7.5, 0.9$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 5.16 (d, $J=13.4$ Hz, 2H), 4.99 (d, $J=13.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3) δ 151.5, 133.0, 130.9, 128.8, 128.6, 128.4, 127.9, 126.8, 126.4, 125.9, 125.1, 124.6, 124.0, 123.5, 123.3, 121.2, 115.9, 68.9; HRMS (ESI^+) m/z calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{23}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 487.1693, found 487.1684.

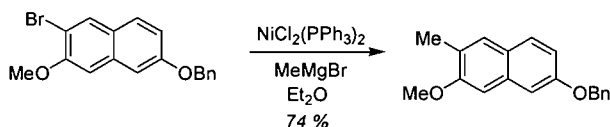


Mono-Helicene (150): In a glove box to a dry sealed tube was added $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.25 mg, 0.001 mmol, 2 mol%), tricyclohexylphosphine tetrafluoroborate (0.81 mg, 0.002 mmol, 4 mol%) and potassium carbonate (30.4 mg, 0.22 mmol, 4eq.). A solution of *rac*-2,13-bis(2-chlorobenzoyloxy)-[5]helicene (30.1 mg, 0.054 mmol, 1 eq.) in anhydrous *N,N*-dimethylacetamide was added to the sealed tube. The tube was sealed, removed from the glovebox and the reaction mixture was allowed to stir at 140 °C for 24 hours. Silica gel was directly added to the reaction mixture and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (30:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford pure (14.6 mg, 50 %) as an off-white solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 8.07 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 7.96-7.80 (m, 6H), 7.77 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.27 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.16-7.06 (m, 4H), 5.12 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 5.0 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 4.89 (d, $J=12.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 151.5, 134.3, 132.4, 132.3, 132.2, 131.3, 131.0, 129.7, 129.1, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.6, 127.3, 127.0, 126.9, 126.8, 126.4, 126.3, 124.7, 124.6, 124.4, 124.0, 122.9, 122.4, 122.2, 118.0, 115.4, 110.7, 68.2, 66.7; HRMS (ESI^+) m/z calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{23}\text{ClO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 545.1278, found 545.1274.

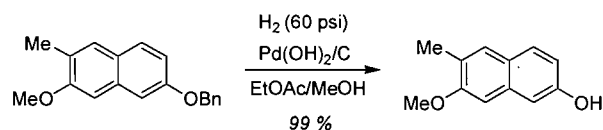




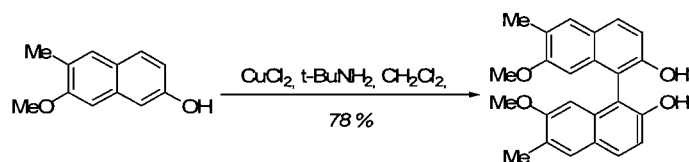
2-Benzyloxy-6-bromo-7-methoxynaphthalene (157): In a flame dried round bottom flask was added 6-bromo-7-methoxynaphthalen-2-ol (54 mg, 0.21 mmol, 1 eq.). Anhydrous DMF (5 mL) was added and the mixture was stirred until dissolution of 6-bromo-7-methoxynaphthalen-2-ol. Potassium carbonate (60.8 mg, 0.44 mmol 2.1 eq.) and benzyl chloride (29 μ l, 0.25 mmol, 1.2 eq.) were added. The reaction was allowed to stir overnight at 80 °C. The progress of the reaction was monitored by thin layer chromatography. When the starting material was completely consumed the reaction was filtered over Celite®. The reaction was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extracts were then washed with saturated aqueous NaCl (15 mL) and with a saturated solution of CuSO₄ (15 mL). The organic phases were dried (Na₂SO₄), silica gel was directly added to the reaction mixture, and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (7:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford pure 2-benzyloxy-6-bromo-7-methoxynaphthalene (67.6 mg, 94 %) as an off-white solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.60-7.36 (m, 6H), 7.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H) 7.05 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.97 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 157.4, 153.9, 136.6, 134.7, 131.8, 128.6, 128.2, 128.0, 127.4, 124.8, 117.2, 110.3, 106.3, 105.9, 69.9, 56.0; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₁₈H₁₅O₂ [M+H]⁺, 343.0328, found 343.0326.



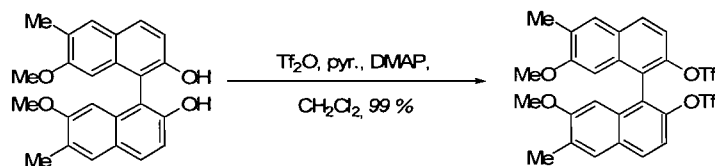
2-Benzyloxy-7-methoxy-6-methylnaphthalene (158): In a flame dried round bottom flask was added 2-benzyloxy-6-bromo-7-methoxynaphthalene (67.6 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq.). Anhydrous ether (5 mL) was added followed by NiCl₂(PPh₃)₂ (13.1 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq) and the mixture was stirred 5 minutes at 0 °C. Methylmagnesium bromide (0.13 mL, 3.0 M in diethyl ether, 0.41 mmol, 2.0 eq.) was added dropwise. The reaction was allowed to stir overnight at room temperature. After 12 h, the reaction is quenched with a saturated solution of NH₄Cl. The reaction was extracted with ether (3 x 10 mL). The combined organic extracts were then washed with saturated aqueous NaCl (15 mL). The organic phase was dried (Na₂SO₄), silica gel was directly added to the reaction mixture, and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (30:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford pure 2-benzyloxy-7-methoxy-6-methylnaphthalene (41.4 mg, 74 %) as an off-white solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 3H), 7.46-7.35 (m, 3H) 7.17 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 158.2, 138.9, 136.3, 130.5, 130.4, 130.3, 129.8, 129.5, 127.8, 126.2, 118.2, 108.7, 106.1, 72.7, 58.2, 20.2; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₁₉H₁₈O₂Ag [M+Ag]⁺, 385.0350, found 385.0322.



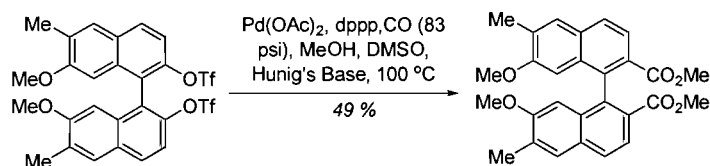
7-methoxy-6-methylnaphthalen-2-ol (159): In a dry high-pressure bomb was added 2-benzyloxy-7-methoxy-6-methylnaphthalene (0.60 g, 2.16 mmol, 1.0 eq.). A mixture of ethyl acetate (15 mL) and methanol (1.5 mL) was added followed by Pd(OH)₂/C 20 wt.% (303 mg, 0.432 mmol, 0.2 eq.). The bomb was purged under vacuum and backfilled with H_{2(g)} (60 psi) three times. The reaction was allowed to stir at 120 °C for 12 hours. When the starting material was completely consumed the reaction was filtered over Celite®. The evaporated solution affords pure 7-methoxy-6-methylnaphthalen-2-ol as an off-white solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.02 (br, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 154.7, 136.5, 130.7, 130.6, 127.9, 126.2, 117.1, 110.9, 105.7, 58.2, 20.2; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₁₂H₁₂O₂ [M+H]⁺, 189.0910, found 189.0909.



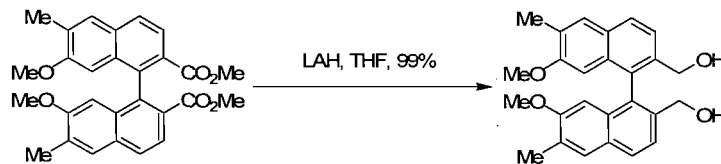
rac-7,7'-bis(methoxy)-2,2'-dihydroxy-6,6'-dimethyl-1,1'-binaphthyl (159-1): In a flame dried round bottom flask is added 7-methoxy-6-methylnaphthalen-2-ol (294 mg, 1.56 mmol, 1 eq.) and CuCl₂ (430 mg, 3.19 mmol, 2.04 eq.). Anhydrous methanol (10 mL) was added and the reaction was allowed to stir 5 minutes. A freshly prepared solution of *t*-butylamine (1.37 mL, 12.6 mmol, 8.1 eq.) in methanol (4mL) was slowly added and the reaction was stirred for 3 days. The mixture reaction was slowly poured over a slurry of ice and 6N HCl (25 mL). The mixture was evaporated under vacuum to remove methanol. The resulting residue was taken up in CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) and washed with saturated aqueous NaCl solution (2x). The organic phase was dried (Na₂SO₄), silica gel was directly added and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (4:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford pure *rac*-7,7'-bis(methoxy)-2,2'-dihydroxy-6,6'-dimethyl-1,1'-binaphthyl as a brown solid (115 mg, 78 %); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.44 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.55 (s, 6H), 2.33 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.8, 153.9, 135.0, 132.0, 131.2, 128.2, 126.5, 116.9, 112.3, 103.5, 58.1, 20.1; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₂₄H₂₃O₄ [M+H]⁺, 375.1586, found 375.1591.



***rac*-7,7'-bis(methoxy)-2,2'-bis(trifluoro-methanesulfonyloxy)-6-6'-dimethyl-1-1'-binaphthyl (160)**: In a flame dried round bottom flask, is added *rac*-7,7'-bis(methoxy)-2,2'-dihydroxy-6-6'-dimethyl-1-1'-binaphthyl (1.28 g, 3.42 mmol, 1.0 eq.). Anhydrous CH₂Cl₂ (20 mL) was added and the mixture was stirred until dissolution of the starting material. Pyridine (2.77 mL, 34.2 mmol, 10 eq.) was added followed by DMAP (0.21 g, 1.71 mmol, 0.5 eq.). The reaction was cooled down to 0 °C and trifluoromethanesulfonic anhydride (2.4 mL, 13.7 mmol, 4 eq.) was added dropwise. The reaction was allowed to stir 7 hours at room temperature. The reaction was cooled down to 0 °C and quenched with NaHCO₃ (20 mL). The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 25 mL). The combined organic extracts were then washed with saturated NH₄Cl (100 mL) and brine and dried (Na₂SO₄). Evaporation yielded an orange solid that was recrystallized in hexane to afford a pure *rac*-7,7'-bis(methoxy)-2,2'-bis(trifluoro-methanesulfonyloxy)-6-6'-dimethyl-1-1'-binaphthyl (1.53 g, 70 %) as an off-white solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.40 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H) 6.43 (s, 2H), 3.45 (s, 6H), 2.34 (s, 6H); ¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) δ 158.3, 145.2, 133.3, 130.5, 130.3, 129.1, 129.0, 127.8, 122.2, 116.6, 103.4, 55.3, 16.9; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₂₆H₂₀F₆O₈S₂Na [M+Na]⁺, 661.0396, found 661.0386.

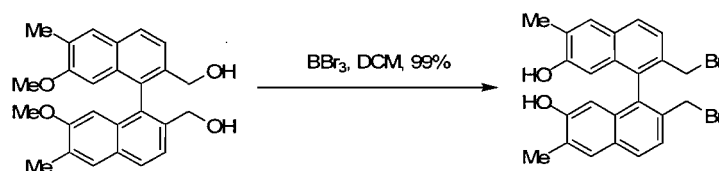


***rac*-7,7'-bis(methoxy)-6-6'-dimethyl-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthanoate (161)**: In a dry high-pressure bomb was added *rac*-7,7'-bis(methoxy)-2,2'-bis(trifluoro-methanesulfonyloxy)-6-6'-dimethyl-1-1'-binaphthyl (1.53 g, 2.40 mmol, 1.0 eq.), Pd(OAc)₂ (110 mg, 0.48 mmol, 0.2 eq.) and dppp (200 mg, 0.48 mmol, 0.2 eq.). Anhydrous DMSO (12.7 mL), anhydrous MeOH (4.73 mL) and Hunig's base (1.8 mL) were added. The bomb was purged under vacuum and backfilled with CO(g) (80 psi) three times and the final pressure of CO was then raised to 130 psi. The reaction was allowed to stir at 140 °C for 60 hours. Water (70 mL) was then added and the aqueous layer was separated and extracted with diethyl ether (4 x 30mL). The combined organic extracts were then concentrated under reduced pressure. The red reaction mixture was then washed with saturated aqueous NaCl (200 mL) and then dried (Na₂SO₄). Silica gel was directly added to the reaction mixture and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatography (10:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford pure *rac*-7,7'-bis(methoxy)-6-6'-dimethyl-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthanoate (521 mg, 48 %) as an off-white solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (s 2H), 6.32 (s, 2H), 3.50 (s, 6H), 3.38 (s, 6H), 2.33 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.0, 158.7, 140.6, 134.5, 132.5, 132.3, 130.7, 128.6, 128.5, 125.8, 105.9, 57.8, 54.8, 20.3, 20.3; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₂₈H₂₇O₆ [M+H]⁺, 459.1802, found 459.1802.

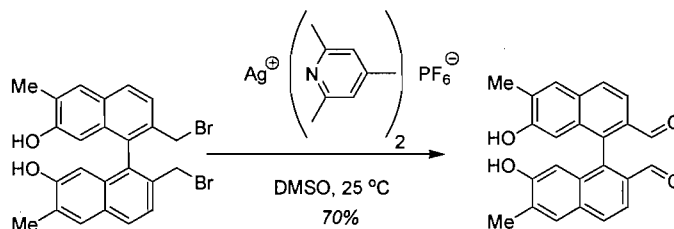


***rac*-7,7'-bis(methoxy)-2,2'-dihydroxymethyl-6,6'-dimethyl-1,1'-binaphthyl (161-1):**

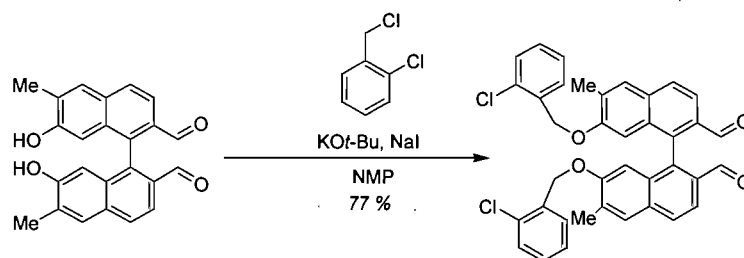
In a flame dried round bottom flask was added LiAlH_4 (110 mg, 2.72 mmol, 2.4 eq.). Anhydrous THF (15 mL) was added and the solution was cooled to 0 °C. A second flame dried round bottom flask is charged *rac*-7,7'-bis(methoxy)-6,6'-dimethyl-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthanoate (520 g, 1.13 mmol, 1.0 eq.) and diluted with anhydrous THF (4 mL). This solution is slowly transferred to the LiAlH_4 /THF suspension. The reaction mixture is warmed to room temperature and stirred for 2 hours. Once all the starting material is consumed, the reaction is quenched with water followed by 6N HCl. The mixture is stirred until all aggregates/salts are dissolved and the reaction mixture is homogeneous. The aqueous layer was separated and extracted with dichloromethane (2 x 20 mL). The combined organic extracts were then concentrated under reduced pressure to afford pure *rac*-7,7'-bis(methoxy)-2,2'-dihydroxymethyl-6,6'-dimethyl-1,1'-binaphthyl (0.453 g, 99 %) as an off-white solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.25 (s, 2H), 4.33 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 3.40 (s, 6H), 2.34 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.9, 136.0, 132.9, 132.5, 128.6, 128.3, 128.2, 127.1, 124.8, 102.6, 62.8, 54.6, 16.4; HRMS (ESI⁺) m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 425.1723, found 425.1719.



***rac*-7,7'-bis(hydroxy)-2,2'-dibromomethyl-6,6'-dimethyl-1,1'-binaphthyl (162):** In a flame dried round bottom flask was added *rac*-7,7'-bis(methoxy)-2,2'-dihydroxymethyl-6,6'-dimethyl-1,1'-binaphthyl (459 mg, 1.14 mmol, 1.0 eq.) and diluted with anhydrous CH_2Cl_2 (15 mL). The solution was cooled down to 0 °C then BBr_3 (0.5 mL, 4.6 mmol, 4.6 eq.) was added slowly to the solution. The reaction mixture is warmed to room temperature and stirred for 5 hours. Once all the starting material was consumed, the reaction was quenched with water and filtered over Celite®. The organic layer of the filtrate was separated and the remaining aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 20 mL). The combined organic extracts were then concentrated under reduced pressure to afford *rac*-7,7'-bis(hydroxy)-2,2'-dibromomethyl-6,6'-dimethyl-1,1'-binaphthyl (570 mg, 95 %) as an off-white solid. This product was used without further purification.

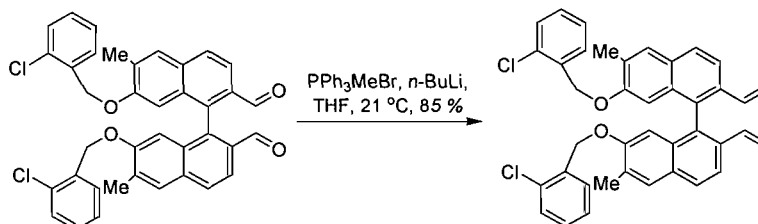


***rac*-7,7'-bis(hydroxy)-6,6'-dimethyl-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (163):** In a flame dried round bottom flask protected from light was added *rac*-7,7'-bis(hydroxy)-2,2'-dibromomethyl-6,6'-dimethyl-1,1'-binaphthyl (295 mg, 0.59 mmol, 1 eq.) and the bis(2,4,6-collidine)silver(I) hexafluorophosphate (910 mg, 1.83 mmol, 3.1 eq.). The solids were dissolved in DMSO (12.2 mL) and allowed to stir at 25 °C for 12 h. HCl (6N, 10 mL) was added and the mixture was filtered over Celite®. The organic layer of the filtrate was separated and the remaining aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). The combined organic extracts were then washed with saturated aqueous NaCl and then dried (Na₂SO₄). Silica gel was directly added to the reaction mixture and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatography (4:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford *rac*-7,7'-bis(hydroxy)-6,6'-dimethyl-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (153 mg, 70 %) as a yellow solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (s, 2H), 8.34 (br, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (s, 2H), 6.51 (s, 2H), 2.34 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃/DMSO-*d*₆) δ 192.1, 157.5, 139.6, 135.1, 133.8, 133.7, 132.3, 130.8, 129.8, 120.7, 109.8, 20.1; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₂₄H₁₈O₄Na [M+Na]⁺, 393.1097, found 393.1093.

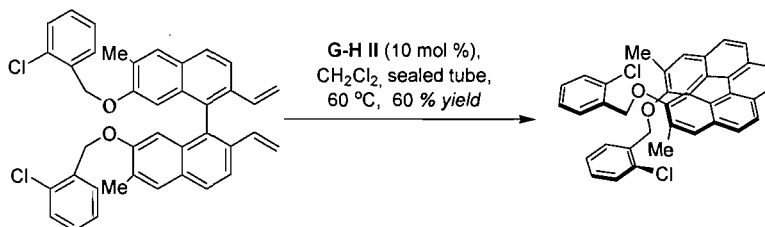


***rac*-7,7'-bis(2-chlorobenzoyloxy)-6,6'-dimethyl-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (164):** In a flame dried round bottom flask was added *rac*-7,7'-bis(hydroxy)-6,6'-dimethyl-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (100 mg, 0.27 mmol, 1 eq.). Anhydrous NMP (3 mL) was added and the mixture was stirred until dissolution of the starting material. Potassium *tert*-butoxide (91 mg, 0.81 mmol, 3.0 eq.) was added and the reaction was stirred for 5 minutes, then 2-chlorobenzyl chloride (0.17 mL, 1.35 mmol, 5eq.) and NaI (4 mg, 0.03mmol, 0.1 eq.) were added. The reaction was allowed to stir for 20 minutes at room temperature. The progress of the reaction was monitored by thin layer chromatography. When the starting material was completely consumed, the reaction was quenched with water (5 mL) and filtered over Celite®. The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic extracts were then washed with saturated aqueous NaCl (30 mL) and with a saturated solution of CuSO₄ (30 mL). The organic phase was dried (Na₂SO₄), silica gel was

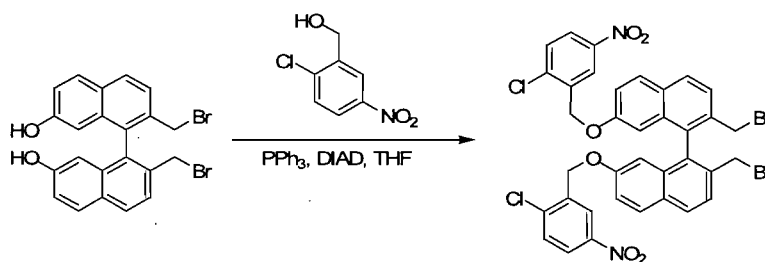
directly added to the reaction mixture, and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (20:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford pure *rac*-7,7'-bis(2-chlorobenzoyloxy)-6,6'-dimethyl-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (129 mg, 77 %) as a yellow solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.41 (s, 2H), 7.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.09-6.93 (m, 8H), 6.18 (s, 2H), 4.75 (s, 4H), 2.49 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 191.1, 156.0, 138.1, 133.4, 132.8, 132.7, 132.5, 132.3, 131.5, 129.3, 129.1, 128.6, 128.2, 128.1, 126.4, 120.2, 106.5, 66.3, 17.2; HRMS (ESI $^+$) m/z calculated for $\text{C}_{38}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 641.1257, found 641.1250.



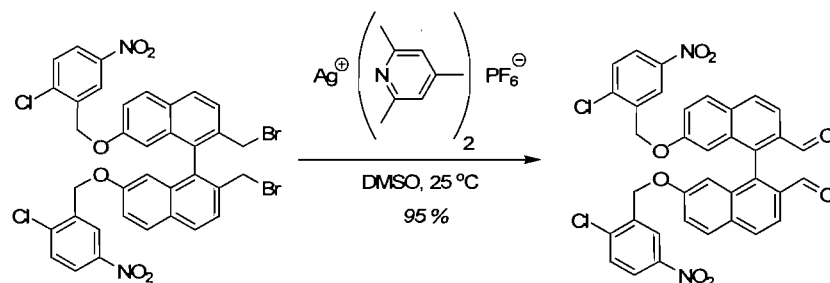
***rac*-7,7'-bis(2-chlorobenzoyloxy)-6,6'-dimethyl-2,2'-divinyl-1,1'-binaphthyl (165):** In a flame dried round bottom flask, methyltriphenylphosphonium bromide (1.4 g, 3.6 mmol, 10 eq.) was added and dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (10 mL). The suspension was cooled to 0 °C and *n*-butyllithium (1 mL, 2.5M solution in hexanes) was added to the suspension of the phosphonium salt. The orange solution was warmed to room temperature for 10 minutes and then cooled back to 0 °C. A second flame dried round bottom flask was charged with *rac*-7,7'-bis(2-chlorobenzoyloxy)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (220 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.) and diluted with anhydrous THF (4 mL). This solution was slowly cannulated to the orange solution of phosphorus ylide. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 2.5 hours. The progress of the reaction was monitored by thin layer chromatography. When all of the starting material was consumed, silica gel was directly added to the reaction mixture and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (30:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford pure *rac*-7,7'-bis(2-chlorobenzoyloxy)-6,6'-dimethyl-2,2'-divinyl-1,1'-binaphthyl (188 mg, 85 %) as an off-white solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.14-6.92 (m, 8H), 6.23-6.14 (m, 4H), 5.67 (d, $J = 18.0$ Hz, 2H), 4.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.75 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.69 (d, $J = 15.0$ Hz, 2H), 2.42 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 135.1, 134.2, 133.4, 132.8, 132.7, 132.4, 129.0, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 128.3, 126.8, 126.3, 120.1, 114.1, 105.5, 66.4, 16.8; HRMS (ESI $^+$) m/z calculated for $\text{C}_{40}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 615.1852, found 615.1836.



2,13-bis(2-chlorobenzyloxy)-3,12-dimethyl-[5]helicene (166): In a dry sealed tube was added *rac*-7,7'-bis(2-chlorobenzyloxy)-2,2'-divinyl-1,1'-binaphthyl (93.3 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.). Anhydrous CH₂Cl₂ (1.5 mL) was added followed by the Grubbs-Hoveyda second generation catalyst (10 mg, 0.015 mmol, 10 mol %). The reaction was allowed to stir at 60 °C for 24 hours. Silica gel was directly added to the reaction mixture and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (30:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford pure 2,13-bis(2-chlorobenzyloxy)-3,12-dimethyl-[5]helicene (69.4 mg, 60 %) as an off-white solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 2H), 7.85-7.83 (m, 4H), 7.78 (s, 2H), 7.76 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 4H), 4.87 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 4.68 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.51 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.8, 134.4, 132.3, 131.8, 129.3, 128.9, 128.8, 128.3, 128.2, 127.7, 127.5, 126.6, 126.3, 126.1, 125.8, 123.9, 109.3, 66.2, 16.5; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₃₈H₂₉Cl₂O₂ [M+H]⁺, 587.1539, found 587.1528.

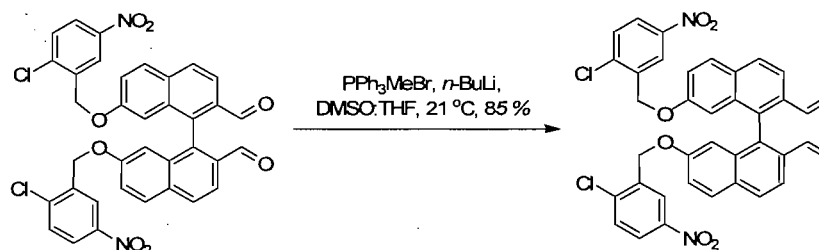


***rac*-7,7'-bis(2-chloro-5-nitrobenzyloxy)-2,2'-dibromomethyl-1,1'-binaphthyl(177):** In a flame dried round bottom flask was added *rac*-7,7'-bis(hydroxy)-2,2'-dibromomethyl-1,1'-binaphthyl (60 mg, 0.127 mmol, 1 eq.), triphenylphosphine (73.3 mg, 0.279 mmol, 2.2 eq.) and 2-chloro-5-nitrobenzyl alcohol (54.8 mg, 0.292 mmol, 2.3 eq.). The solids were dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (1.1 mL) and allowed to stir at room temperature for 5 minutes. Then the solution was heated at reflux using a heat gun. DIAD (5.5 μL, 0.279 mmol, 2.2 eq.) was added dropwise while the solution at reflux. After the addition of DIAD, the reaction is allowed to stir at room temperature for 30 minutes. Silica gel was directly added to the reaction mixture, and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (1:1 Toluene: Hexanes) to afford pure *rac*-7,7'-bis(2-chloro-5-nitrobenzyloxy)-2,2'-dibromomethyl-1,1'-binaphthyl (55.6 mg, 54%) as an off-white solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 7.97-7.84 (m, 6H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33-7.26 (m, 4H), 6.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 4.87 (s, 4H), 4.20 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 157.0, 147.4, 139.5, 137.2, 135.7, 134.1, 133.6, 130.9, 130.8, 130.0, 129.9, 126.9, 124.3, 124.0, 120.3, 108.0, 67.1, 33.4; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₃₆H₂₄Cl₂N₂O₆Ag [M+Ag]⁺, 914.8423, found 914.8434.



***rac*-7,7'-bis(2-chloro-5-nitrobenzyloxy)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (173):**

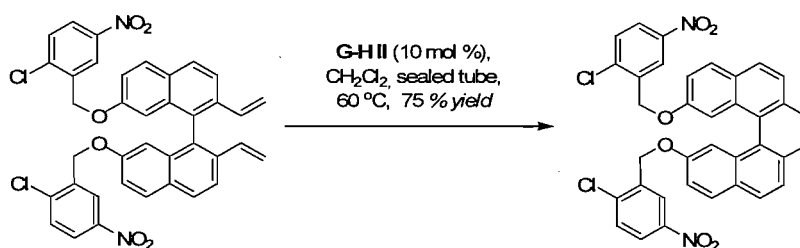
In a flame dried round bottom flask protected from light was added *rac*-7,7'-bis(2-chloro-5-nitrobenzyloxy)-2,2'-dibromomethyl-1,1'-binaphthyl (50 mg, 0.062 mmol, 1 eq.) and the bis(2,4,6-collidine)silver(I) hexafluorophosphate (107 mg, 0.230 mmol, 3.7 eq.). The solids were dissolved in DMSO (2 mL) and allowed to stir at 25 °C for 12 h. HCl (6N, 10 mL) was added and the mixture was filtered over Celite®. The organic layer of the filtrate was separated and the remaining aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). The combined organic extracts were then washed with saturated aqueous NaCl and then dried (Na₂SO₄). The combined organic extracts were then concentrated under reduced pressure to afford pure *rac*-7,7'-bis(2-chloro-5-nitrobenzyloxy)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (41.5 mg, 99 %) as a off-white solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.49 (s, 2H), 8.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 8.08-7.96 (m, 8H), 7.45 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.21 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 4.91 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 4.84 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 191.7, 157.6, 147.4, 139.4, 138.7, 136.5, 135.0, 134.3, 132.6, 131.4, 131.1, 130.3, 124.6, 124.0, 122.8, 121.7, 107.8, 66.9; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₃₆H₂₃Cl₂N₂O₈ [M+H]⁺, 681.0826, found 681.0821.



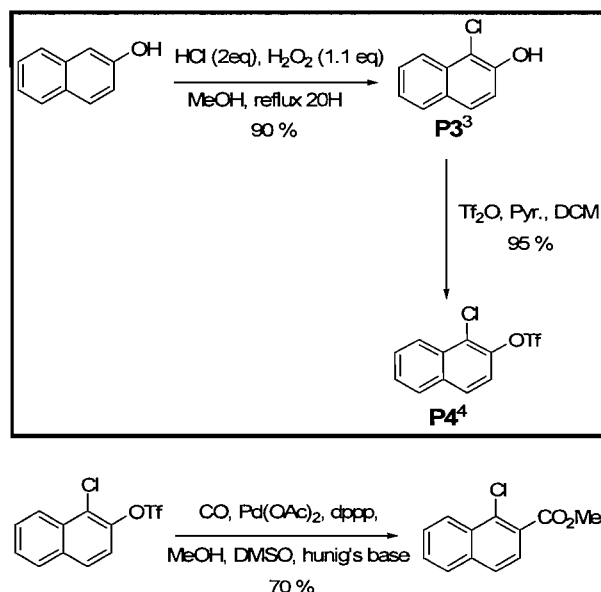
***rac*-7,7'-bis(2-chloro-5-nitrobenzyloxy)-2,2'-divinyl-1,1'-binaphthyl (175):**

In a flame dried round bottom flask, methyltriphenylphosphonium bromide (472 mg, 1.32 mmol, 5 eq.) was added and dissolved in a mixture of anhydrous dimethyl sulfoxide (3mL) and tetrahydrofuran (0.6 mL). The clear solution was cooled to 0 °C and *n*-butyllithium (0.48 mL, 2.5M solution in hexanes) was added to the suspension of the phosphonium salt. The yellow solution was warmed to room temperature for 10 minutes and then cooled back to 0 °C. A second flame dried round bottom flask was charged with *rac*-7,7'-bis(2-chloro-5-nitrobenzyloxy)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (180 mg, 0.264 mmol, 1.0 eq.) and diluted with anhydrous dimethyl sulfoxide (1 ml). This solution was slowly canulated to the yellow solution of phosphorus ylide. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 2.5 hours. The progress of the reaction was monitored by thin layer chromatography. When all of the starting material was consumed, The solution is extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic extracts were

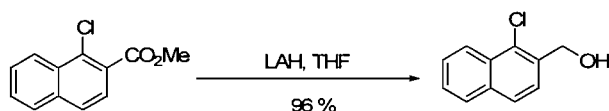
then washed with saturated aqueous NaCl (30 mL). The organic phase was dried (Na_2SO_4), silica gel was directly added to the reaction mixture, and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (1:1 Toluene:Hexanes) to afford pure *rac*-7,7'-bis(2-chloro-5-nitrobenzyloxy)-2,2'-divinyl-1,1'-binaphthyl (152 mg, 85 %) as an off-white solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 7.97 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 2H), 7.85-7.80 (m, 4H), 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 2H), 6.16-6.06 (m, 2H), 6.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 5.68 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 4.98 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 4.83-4.80 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 141.7, 133.2, 126.0, 124.1, 122.5, 122.4, 121.7, 120.7, 118.3, 118.0, 117.2, 116.3, 112.1, 112.0, 109.8, 107.7, 104.8, 97.3, 60.2; HRMS (ESI $^+$) m/z calculated for $\text{C}_{38}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 677.1240, found 677,1226.



2,13-bis(2-chloro-5-nitrobenzyloxy)-[5]helicene (170): In a flame dried round bottom flask was added *rac*-7,7'-bis(2-chloro-5-nitrobenzyloxy)-2,2'-divinyl-1,1'-binaphthyl (140 mg, 0.207 mmol, 1.0 eq.). Anhydrous CH_2Cl_2 (2 mL) was added followed by the Grubbs-Hoveyda second generation catalyst (13 mg, 0.02 mmol, 10 mol %). The reaction was allowed to stir at 60°C for 24 hours. Silica gel was directly added to the reaction mixture and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (30:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford pure 2,13-bis(2-chloro-5-nitrobenzyloxy)-3,12-dimethyl-[5]helicene (101 mg, 75 %) as an off-white solid; ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 8.035 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.92-7.91 (m, 4H), 7.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 2H), 4.90 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 4.80 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (175 MHz, CDCl_3) δ 154.7, 146.6, 138.8, 136.6, 132.8, 131.0, 130.2, 130.0, 128.4, 127.6, 127.1, 126.1, 124.9, 123.6, 123.0, 118.2, 110.9, 65.9; HRMS (ESI $^+$) m/z calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 649.0928, found 649.0953.

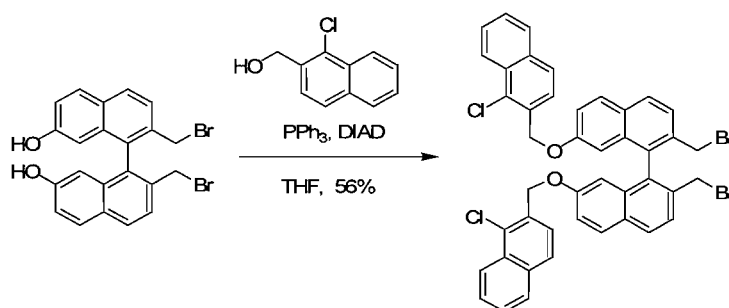


Methyl 1-chloro-2-naphthanoate (183): In a flame dried round bottom flask was added 1-chloro-2-trifluoromethylsulfonyloxynaphthalene (1.00 g, 3.22 mmol, 1.0 eq.), Pd(OAc)₂ (36.1 mg, 0.161 mmol, 5 mol%) and dppp (66.3 mg, 0.161 mmol, 5 mol%). Anhydrous DMSO (8.5 mL), anhydrous MeOH (3.2 mL) and Hunig's base (1.2 mL) were added. The flask was purged with CO(g) three times and the flask was fitted with a balloon of CO. The reaction was allowed to stir at 75 °C for 10 hours. Water (70 mL) was then added and the aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (4 x 30 mL). The combined organic extracts were then concentrated under reduced pressure. The reaction mixture was then washed with saturated aqueous NaCl (200 mL) and then dried (Na₂SO₄). Silica gel was directly added to the reaction mixture and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatography (7:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford pure methyl 1-chloro-2-naphthanoate (496 mg, 70 %) as an off-white solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82-7.45 (m, 3H), 7.63-7.55 (m, 2H), 4.00 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 166.6, 135.0, 131.8, 130.7, 127.9, 127.7, 127.5, 127.4, 126.6, 125.5, 125.4, 52.3; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₁₂H₁₀ClO₂ [M+H]⁺, 221.0364, found 221.0367.

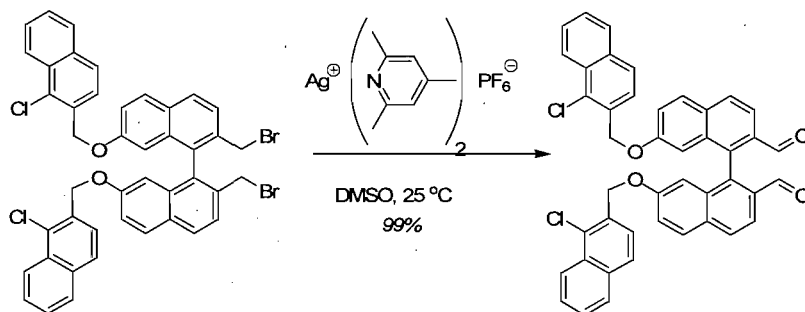


1-chloro-2-hydroxymethylnaphthalene (184): In a flame dried round bottom flask was added LiAlH₄ (343 mg, 9.03 mmol, 1.4 eq.). Anhydrous THF (25 mL) was added and the suspension was cooled to 0 °C. A second flame dried round bottom flask is charged methyl 1-chloro-2-naphthanoate (1.42 g, 6.45 mmol, 1.0 eq.) and diluted with anhydrous THF (15 mL). This solution is slowly transferred to the LiAlH₄/THF suspension. The reaction mixture is warmed to room temperature and stirred for 2 hours. Once all the starting material is consumed, the reaction is quenched with water followed by 6N HCl.

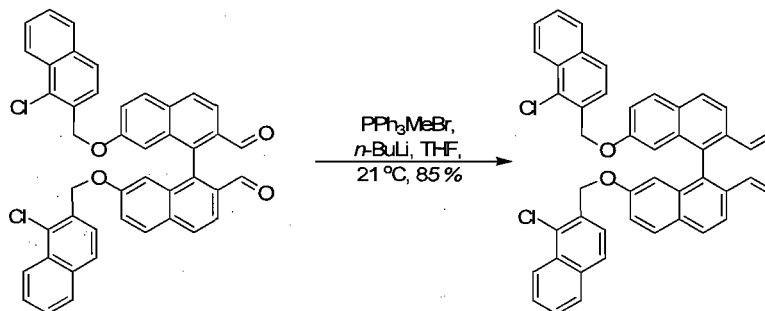
The mixture is stirred until all aggregates/salts are dissolved and the reaction mixture is homogeneous. The aqueous layer was separated and extracted with dichloromethane (2 x 20 mL). The combined organic extracts were then concentrated under reduced pressure to afford pure 1-chloro-2-hydroxymethylnaphthalene (1.19 g, 96 %) as an off-white solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 1.92 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 136.4, 134.8, 131.7, 130.5, 128.9, 128.1, 128.0, 127.4, 126.6, 125.1, 64.2; HRMS (ESI $^+$) m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{OCINa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 215.0234, found 215.0242.



***rac*-7,7'-bis(2-chloronaphthyloxy)-2,2'-dibromomethyl-1,1'-binaphthyl (186):** In a flame dried round bottom flask was added *rac*-7,7'-bis(hydroxy)-2,2'-dibromomethyl-1,1'-binaphthyl (487 mg, 1.03 mmol, 1 eq.), triphenylphosphine (595 mg, 2.27 mmol, 2.2 eq.) and 1-chloro-2-hydroxymethylnaphthalene (437 mg, 2.27 mmol, 2.2 eq.). The solids were dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (12 mL) and allowed to stir at room temperature for 5 minutes. Then the solution was heated to a reflux using a heat gun. DIAD (0.45 mL, 2.27 mmol, 2.2 eq.) was added dropwise as the solution is refluxing. After the addition of DIAD, the reaction is allowed to stir at room temperature for 30 minutes. Silica gel was directly added to the reaction mixture, and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (1:1 Toluene: Hexanes) to afford pure *rac*-7,7'-bis(2-chloronaphthyloxy)-2,2'-dibromomethyl-1,1'-binaphthyl; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.76-7.72 (m, 4H), 7.66-7.51 (m, 6H), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 19.2$ Hz, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 2H), 6.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 5.04 (s, 4H) 3.99 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 156.2, 134.1, 133.5, 133.1, 132.6, 131.6, 130.5, 129.2, 129.1, 128.6, 128.5, 128.0, 127.0, 126.5, 126.4, 125.4, 124.6, 124.3, 119.1, 106.9, 67.2, 32.6; HRMS (ESI $^+$) m/z calculated for $\text{C}_{44}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 840.9882, found 840.9877.

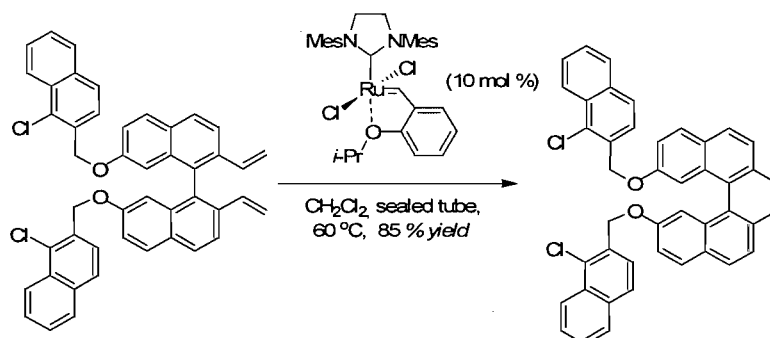


***rac*-7,7'-bis(2-chloronaphthoxy)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (187):** In a flame dried round bottom flask protected from light was added *rac*-7,7'-bis(2-chloronaphthoxy)-2,2'-dibromomethyl-1,1'-binaphthyl (80 mg, 0.098 mmol, 1 eq.) and the bis(2,4,6-collidine)silver(I) hexafluorophosphate (169.1 mg, 0.36 mmol, 3.7 eq.). The solids were dissolved in DMSO (2 mL) and allowed to stir at 25 °C for 12 h. HCl (6N, 10 mL) was added and the mixture was filtered over Celite®. The organic layer of the filtrate was separated and the remaining aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic extracts were then washed with saturated aqueous NaCl and then dried (Na₂SO₄). The solvent was evaporated under vacuum to afford *rac*-7,7'-bis(2-chloronaphthoxy)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (67.6 mg, 99 %) as a off-white solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (s, 2H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 2H), 7.67 (m, 4H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.17-7.11 (m, 4H), 6.10 (s, 2H), 5.04 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 4.97 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 191.9, 157.8, 139.0, 134.9, 134.6, 134.0, 132.1, 131.9, 131.3, 130.6, 129.9, 129.8, 129.1, 128.0, 127.7, 127.6, 125.2, 125.1, 122.7, 121.0, 108.1, 68.3; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₄₄H₂₉Cl₂O₄ [M+H]⁺, 691.1437, found 691.1428.

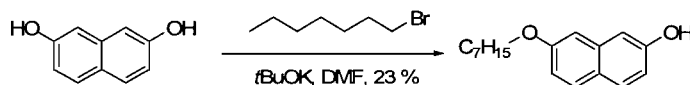


***rac*-7,7'-bis(2-chloronaphthoxy)-2,2'-divinyl-1,1'-binaphthyl (188):** In a flame dried round bottom flask, methyltriphenylphosphonium bromide (266 mg, 0.744 mmol, 6.0 eq.) was added and dissolved in a mixture of anhydrous dimethyl sulfoxide (0.3 mL) and tetrahydrofuran (15 mL). The suspension was cooled to 0 °C and *n*-butyllithium (0.25 mL, 2.5M solution in hexanes) was added to the suspension of the phosphonium salt. The yellow solution was warmed to room temperature for 10 minutes and then cooled back to 0 °C. A second flame dried round bottom flask was charged with *rac*-7,7'-bis(2-chloronaphthoxy)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (85.4 mg, 0.124 mmol, 1.0 eq.) and diluted with anhydrous THF (2 mL). This solution was slowly cannulated to the yellow

solution of phosphorus ylide. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 2.5 hours. When all of the starting material was consumed, the solution was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic extracts were then washed with saturated aqueous NaCl (30 mL). The organic phase was dried (Na_2SO_4), silica gel was directly added to the reaction mixture, and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (7:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford pure *rac*-7,7'-bis(2-chloronaphthyloxy)-2,2'-divinyl-1,1'-binaphthyl (71.4 mg, 85 %) as an off-white solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.66-7.60 (m, 4H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.04 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 2H), 6.11-6.01 (m, 4H), 5.42 (d, $J = 17.6$ Hz, 2H), 5.01 (s, 4H), 4.83 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.7, 136.6, 136.1, 135.8, 135.6, 134.7, 133.8, 132.6, 131.1, 131.0, 130.4, 130.0, 129.5, 128.9, 128.7, 128.3, 126.7, 126.4, 122.2, 120.3, 116.7, 109.4, 70.0; HRMS (ESI $^+$) m/z calculated for $\text{C}_{46}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{O}_2\text{Ag}$ $[\text{M}+\text{Ag}]^+$, 793.0833, found 793.0825.

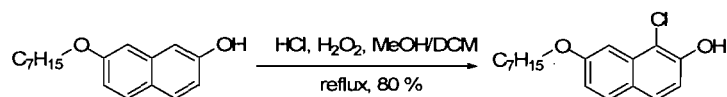


2,13-bis(2-chloronaphthyloxy)-[5]helicene (189): In a flame dried round bottom flask was added *rac*-7,7'-bis(2-chloronaphthyloxy)-2,2'-divinyl-1,1'-binaphthyl (75.7 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq.). Anhydrous CH_2Cl_2 (1.1 mL) was added followed by the Grubbs-Hoveyda second generation catalyst (6.9 mg, 0.011 mmol, 10 mol %). The reaction was allowed to stir at 60°C for 24 hours. Then the reaction is filtered onto neutral alumina. Silica gel was directly added to the reaction mixture and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (30:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford pure 2,13-bis(2-chloronaphthyloxy)-[5]helicene (61.5 mg, 85 %) as an off-white solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.83-7.78 (m, 6H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.50-7.39 (m, 8H), 7.16 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 2H), 5.08 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.96 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 133.7, 132.4, 131.8, 131.0, 130.5, 129.4, 129.3, 127.9, 127.8, 127.2, 127.0, 126.9, 126.8, 126.4, 126.0, 125.0, 124.1, 124.0, 117.9, 110.9, 67.1; HRMS (ESI $^+$) m/z calculated for $\text{C}_{44}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Cl}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 659.1532, found 659.1539.

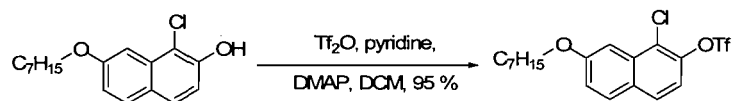


7-heptyloxy-2-naphthol (193): In a flame dried round bottom flask was added 2,7-dihydroxynaphthalene (3.0 g, 18.7 mmol, 1 eq.). Anhydrous DMF (80 mL) was added

and the mixture was stirred until dissolution of 2,7-dihydroxynaphthalene then potassium *tert*-butoxide (2.5 g, 22.48 mmol, 1.2 eq.) was added. A solution of heptyl bromide (2.64 ml, 16.9 mmol, 0.9 eq.) in DMF (5 mL) was added dropwise until the apparition of the dialkylated product. The progress of the reaction was monitored by thin layer chromatography. The reaction was quenched with water and was extracted with ethyl ether (3 x 40 mL). The combined organic extracts were then washed with saturated aqueous NaCl (100 mL) and with a saturated solution of CuSO₄ (100 mL). The organic phases were dried (Na₂SO₄), silica gel was directly added to the reaction mixture, and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (4:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford pure 7-heptyloxy-2-naphthol (1.1 g, 23 %) as an off-white solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 0.84 Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.06 (t, *J* = 6.59 Hz, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 6H), 0.94 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 157.6, 153.9, 136.1, 129.6, 129.2, 124.3, 116.6, 115.2, 109.0, 105.6, 68.1, 31.8, 29.2, 29.1, 26.1, 22.6, 14.1; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₁₇H₂₂O₂Na [M+Na]⁺, 281.1512, found 281.1503.

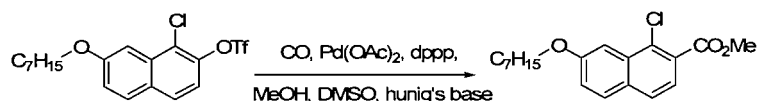


1-chloro-7-heptyloxy-2-naphthol (194): In a flame dried round bottom flask was added 2-heptyloxy-7-naphthol (0.84 g, 3.25 mmol, 1.0 eq.). A mixture of anhydrous MeOH (30 mL) and CH₂Cl₂ (10 mL) was added followed by conc. HCl (3 mL, 11.1 eq). Hydrogen peroxide 30% wt. (0.74 mL, 2.2 eq) was then slowly added to the reaction. The reaction was allowed to stir at reflux for 12 hours. The solvent was evaporated and was extracted with DCM (2 x 40 mL). The combined organic extracts were then washed with saturated aqueous NaCl (100 mL). The organic phases were dried (Na₂SO₄), silica gel was directly added to the reaction mixture, and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (10:1 Hexanes: Ethyl Acetate) to afford pure 1-chloro-7-heptyloxy-2-naphthol (0.76 g, 80 %) as an off-white solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.13 (t, *J* = 6.57 Hz, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 6H), 0.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.7, 150.7, 133.3, 130.7, 128.9, 125.5, 117.8, 115.2, 113.2, 103.2, 69.0, 32.7, 30.1, 30.0, 26.9, 23.5, 15.0; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₁₇H₂₂ClO₂ [M+H]⁺, 293.1304, found 293.1307.

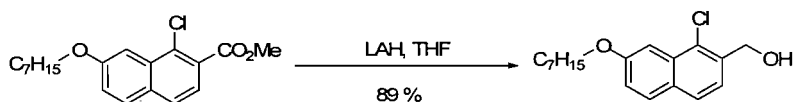


1-chloro-7-heptyloxy-2-trifluoromethylsulfonylnaphthalene (195): In a flame dried round bottom flask, is added 1-chloro-7-heptyloxy-2-naphthol (0.76 g, 2.60 mmol, 1.0 eq.). Anhydrous CH₂Cl₂ (20 mL) was added and the mixture was stirred until

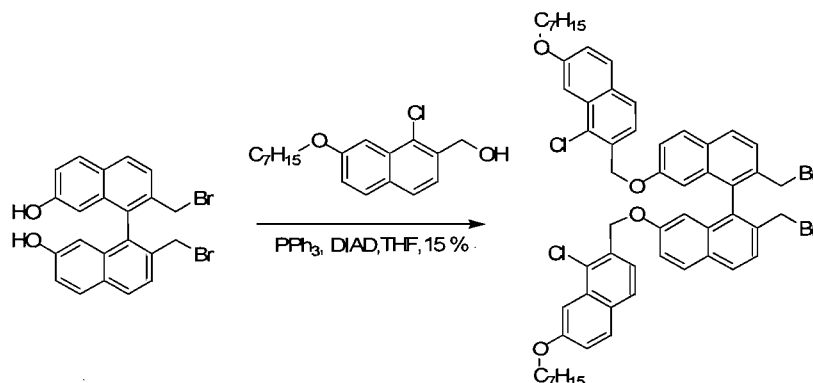
dissolution of the starting material. Pyridine (1.1 mL, 13.0 mmol, 5.0 eq.) was added followed by DMAP (79.4 mg, 0.65 mmol, 0.25 eq.). The reaction was cooled down to 0 °C and trifluoromethanesulfonyl anhydride (0.88 mL, 5.2 mmol, 2 eq.) was added dropwise. The reaction was allowed to stir 7 hours at room temperature. The reaction was cooled down to 0 °C and quenched with NaHCO₃ (20 mL). The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). The combined organic extracts were then washed with HCl 3N (100 mL) and brine and dried (Na₂SO₄). The combined organic extracts were then concentrated under reduced pressure to afford pure 1-chloro-7-heptyloxy-2-trifluoromethylsulfonyloxynaphthalene (1.05 g, 95 %) as a colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.53 Hz, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.57-1.41 (m, 2H), 1.43-1.30 (m, 6H), 0.95 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.2, 144.7, 133.8, 130.7, 130.6, 129.1, 129.0, 123.7, 121.0, 117.9, 104.4, 69.2, 32.7, 29.9, 29.8, 26.9, 23.5, 14.9; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₁₈H₂₁ClF₃O₄S [M+H]⁺, 425.0796, found 425.0797.



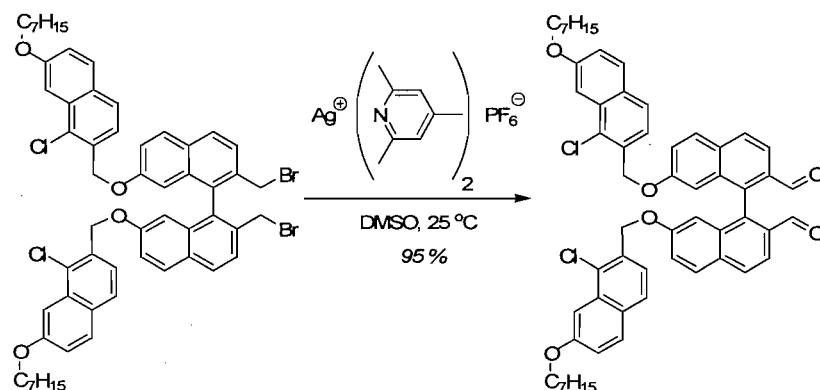
1-chloro-7-heptyloxy-2-methylnaphthanoate : same protocol as **183**. This product was used without further purification.



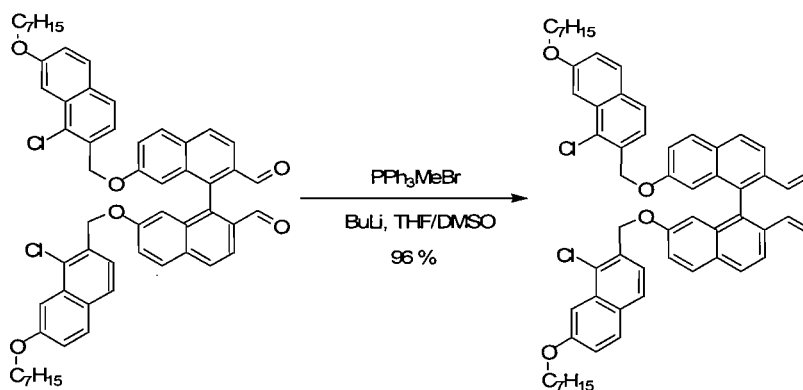
1-chloro-7-heptyloxy-2-hydroxymethylnaphthalene (197): In a flame dried round bottom flask was added LiAlH₄ (0.44 g, 11.6 mmol, 2.5 eq.). Anhydrous THF (15 mL) was added and the suspension was cooled to 0 °C. A second flame dried round bottom flask is charged 1-chloro-7-heptyloxy-2-methylnaphthanoate (1.55 g, 4.63 mmol, 1.0 eq.) and diluted with anhydrous THF (12 mL). This solution is slowly transferred to the LiAlH₄/THF suspension. The reaction mixture is warmed to room temperature and stirred for 2 hours. Once all the starting material is consumed, the reaction is quenched with water followed by 6N HCl. The mixture is stirred until all aggregates/salts are dissolved and the reaction mixture is homogeneous. The aqueous layer was separated and extracted with dichloromethane (2 x 20 mL). The combined organic extracts were then concentrated under reduced pressure to afford pure 1-chloro-7-heptyloxy-2-hydroxymethylnaphthalene (1.26g, 89%) as an off-white solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 4.11 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.90 (quint., *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.56 (quint., *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.42-1.41 (m, 6H), 0.96 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.0, 135.6, 131.7, 129.2, 128.9, 127.7, 126.4, 122.7, 119.2, 102.8, 67.8, 62.9, 31.5, 28.9, 28.8, 25.8, 22.3, 13.8; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₁₈H₂₃ClO₂Na [M+Na]⁺, 329.1279, found 329.1275.



***rac*-7,7'-bis(2-chloro-4-heptyloxynaphthyloxy)-2,2'-dibromomethyl-1,1'-binaphthyl (198)**: In a flame dried round bottom flask was added *rac*-7,7'-bis(hydroxy)-2,2'-dibromomethyl-1,1'-binaphthyl (438 mg, 0.926 mmol, 1 eq.), triphenylphosphine (0.97g, 3.71 mmol, 4.0 eq.) and 1-chloro-7-heptyloxy-2-hydroxymethylnaphthalene (823 mg, 2.68 mmol, 2.9 eq.). The solids were dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (12 mL) and allowed to stir at room temperature for 5 minutes. Then the solution was heated to reflux using a heat gun. DIAD (0.75 mL, 3.71 mmol, 4.0 eq.) was added dropwise as the solution is refluxing. After the addition of DIAD, the reaction is allowed to stir at room temperature for 30 minutes. Silica gel was directly added to the reaction mixture, and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (1:1 Toluene: Hexanes) to afford pure *rac*-7,7'-bis(2-chloro-4-heptyloxynaphthyloxy)-2,2'-dibromomethyl-1,1'-binaphthyl (146 mg, 15 %) as an off-white solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.13 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 5.06 (s, 4H), 4.24-4.19 (m, 4H), 4.05 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.00-1.92 (m, 4H), 1.83-1.60 (m, 4H), 1.64-1.57 (m, 12H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 157.3, 135.2, 134.1, 133.6, 132.9, 132.8, 130.5, 130.1, 129.9, 129.5, 129.4, 128.7, 127.2, 126.3, 123.2, 120.4, 120.1, 108.0, 104.3, 69.1, 68.4, 33.6, 32.7, 30.1, 30.0, 27.0, 23.5, 15.0; HRMS (ESI $^+$) m/z calculated for $\text{C}_{58}\text{H}_{59}\text{O}_4\text{Cl}_2\text{Br}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 1047.2132, found 1047.2152.

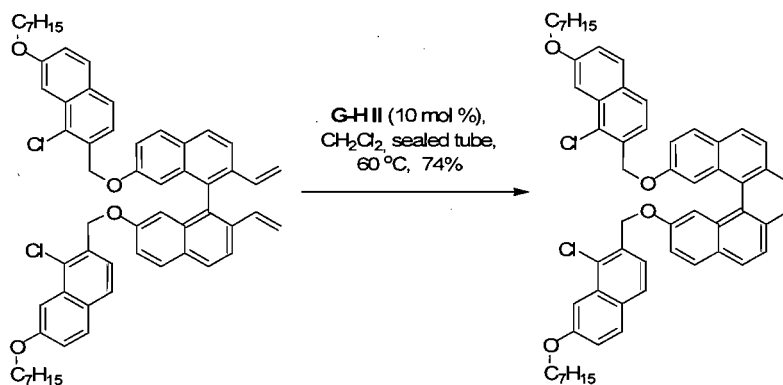


***rac*-7,7'-bis(2-chloro-4-heptyloxynaphthyloxy)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (199)**: In a flame dried round bottom flask protected from light was added *rac*-7,7'-bis(2-chloro-4-heptyloxynaphthyloxy)-2,2'-dibromomethyl-1,1'-binaphthyl (170 mg, 0.162 mmol, 1 eq.) and the bis(2,4,6-collidine)silver(I) hexafluorophosphate (280 mg, 0.6 mmol, 3.7 eq.). The solids were dissolved in DMSO (4 mL) and allowed to stir at 25 °C for 12 h. HCl (6N, 10 mL) was added and the mixture was filtered over Celite®. The organic layer of the filtrate was separated and the remaining aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic extracts were then washed with saturated aqueous NaCl and then dried (Na₂SO₄). The solvent was evaporated under vacuum to afford pure *rac*-7,7'-bis(2-chloro-4-heptyloxynaphthyloxy)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (149 mg, 99 %) as an off-white solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.38 (s, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.39-7.37 (m, 4H), 7.23 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 2H), 7.17 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.03 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 4.97 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 4.23-4.18 (m, 4H), 1.98-1.91 (m, 4H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.48-1.36 (m, 12H), 0.95-0.91 (m, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 192.0, 159.2, 157.9, 139.0, 134.9, 134.0, 132.7, 132.3, 132.1, 130.6, 130.5, 129.9, 129.8, 128.5, 127.4, 122.8, 122.7, 121.0, 120.5, 108.2, 104.4, 69.1, 68.6, 32.7, 30.1, 30.0, 27.0, 23.5, 15.0; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₅₈H₅₇O₆Cl₂ [M+H]⁺, 919.3503, found 919.3532.

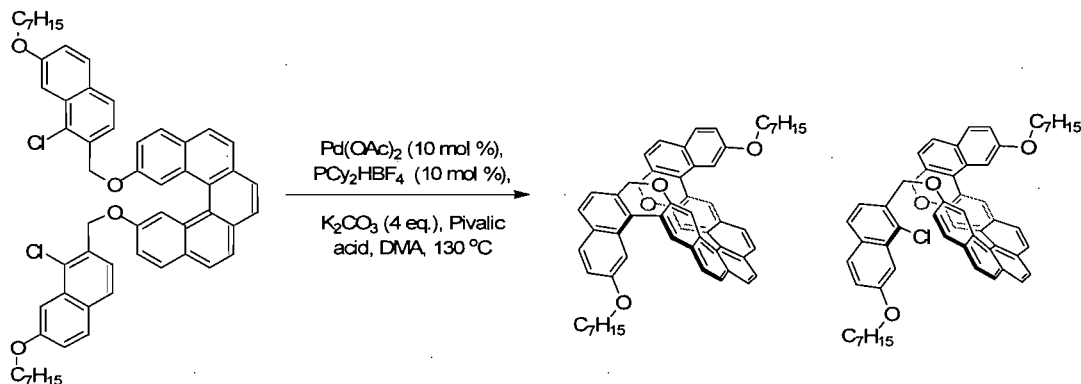


***rac*-7,7'-bis(2-chloro-4-heptyloxynaphthyloxy)-2,2'-divinyl-1,1'-binaphthyl (200)**: In a flame dried round bottom flask, methyltriphenylphosphonium bromide (220 mg, 0.6 mmol, 10.0 eq.) was added and dissolved in a mixture of anhydrous dimethyl sulfoxide (0.2 mL) and tetrahydrofuran (3 mL). The suspension was cooled to 0 °C and *n*-butyllithium (0.21 mL, 2.5M solution in hexanes) was added to the suspension of the phosphonium salt. The yellow solution was warmed to room temperature for 10 minutes and then cooled back to 0 °C. A second flame dried round bottom flask was charged with *rac*-7,7'-bis(2-chloro-4-heptyloxynaphthyloxy)-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthaldehyde (54.6 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq.) and diluted with anhydrous THF (2 mL). This solution was slowly cannulated to the yellow solution of phosphorus ylide. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 2.5 hours. When all of the starting material was consumed, the solution was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic extracts were then washed with saturated aqueous NaCl (30 mL). The organic phase was dried (Na₂SO₄), silica gel was directly added to the reaction mixture, and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified

by flash column silica gel chromatograph (1:1 Hexanes: Toluene) to afford pure *rac*-7,7'-bis(2-chloro-4-heptyloxynaphthyloxy)-2,2'-divinyl-1,1'-binaphthyl (53.1 mg, 96 %) as an off-white solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 2H), 6.15-6.05 (m, 4H), 5.49 (d, $J = 17.5$ Hz, 2H), 5.01 (s, 4H), 4.88 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 4.23-4.21 (m, 4H), 1.95-1.91 (m, 4H), 1.62-1.56 (m, 4H), 1.49-1.28 (m, 12H), 0.97-0.94 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.1, 156.2, 134.7, 134.2, 133.9, 132.7, 132.1, 131.8, 129.5, 129.0, 128.9, 128.4, 127.7, 127.4, 126.3, 122.3, 120.1, 119.4, 118.1, 114.5, 107.2, 103.3, 68.1, 67.4, 31.7, 29.2, 29.0, 26.0, 22.6, 14.0; HRMS (ESI $^+$) m/z calculated for $\text{C}_{60}\text{H}_{60}\text{O}_4\text{Cl}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 937.3761, found 937.3760.

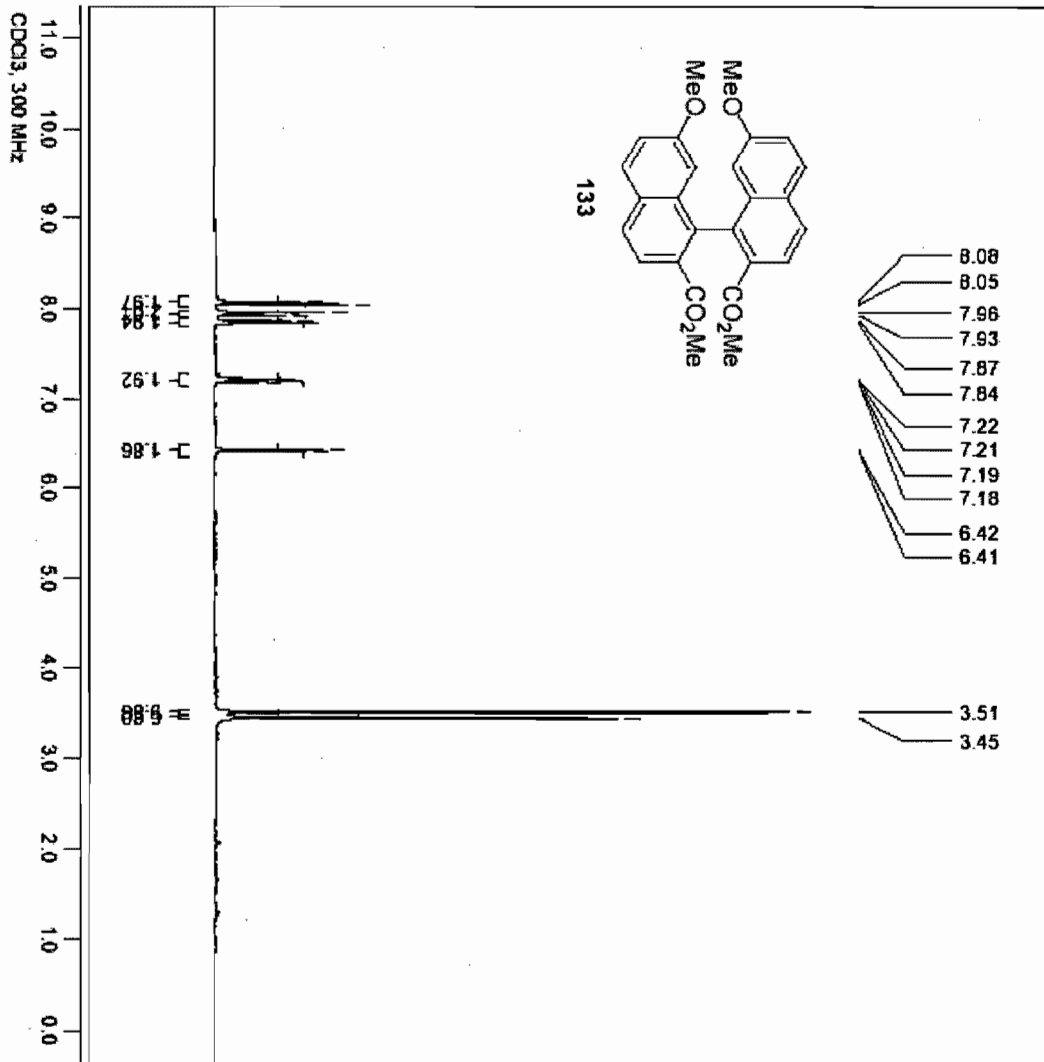


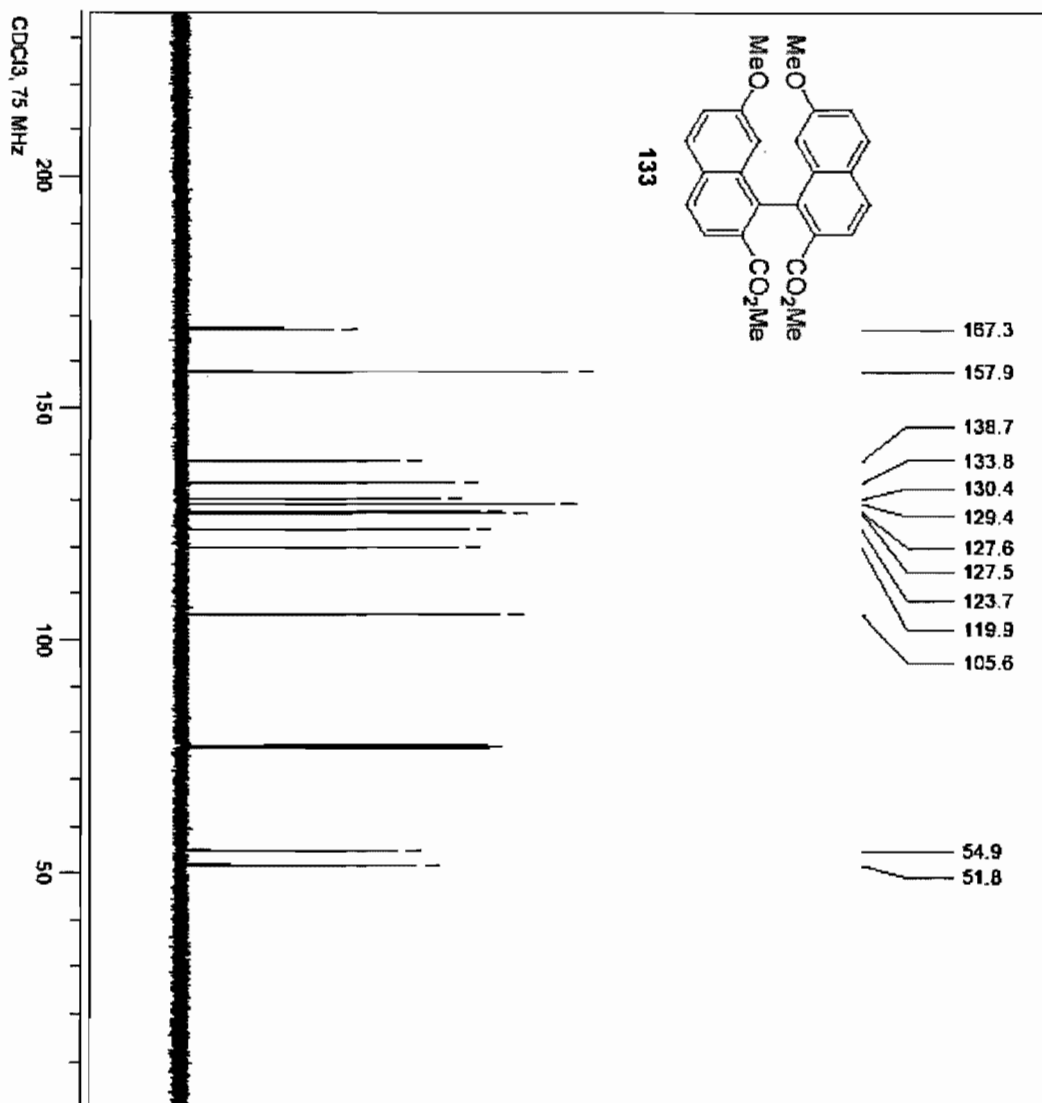
2,13-bis(2-chloro-4-heptyloxynaphthyloxy)-[5]helicene (201): In a flame dried round bottom flask was added *rac*-7,7'-bis(2-chloro-4-heptyloxynaphthyloxy)-2,2'-divinyl-1,1'-binaphthyl (53.1 mg, 0.058 mmol, 1.0 eq.). Anhydrous CH_2Cl_2 (0.6 mL) was added followed by the Grubbs-Hoveyda second generation catalyst (3.8 mg, 0.006 mmol, 10 mol %). The reaction was allowed to stir at 60°C for 24 hours. The mixture is filtered onto basic alumina and then silica gel was directly added to the reaction mixture and the solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by flash column silica gel chromatograph (10:1 *n*-Pentane:Dichloromethane) to afford pure 2,13-bis(2-chloro-4-heptyloxynaphthyloxy)-[5]helicene (38 mg, 74 %) as an off-white solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 7.94-7.89 (m, 6H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.50-7.44 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.16 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 2H), 5.19 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 5.07 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 4.14-4.12 (m, 4H), 1.91-1.86 (m, 4H), 1.60-1.54 (m, 4H), 1.44-1.37 (m, 12H), 0.96-0.89 (m, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.9, 155.3, 132.1, 131.7, 129.3, 129.2, 129.1, 128.9, 127.6, 127.0, 126.6, 126.3, 126.2, 124.0, 122.5, 119.3, 119.2, 117.7, 110.9, 103.0, 102.9, 67.8, 67.3, 31.5, 28.9, 28.8, 25.8, 22.3, 13.8; HRMS (ESI $^+$) m/z calculated for $\text{C}_{58}\text{H}_{57}\text{O}_4\text{Cl}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 887.3628, found 887.3610.

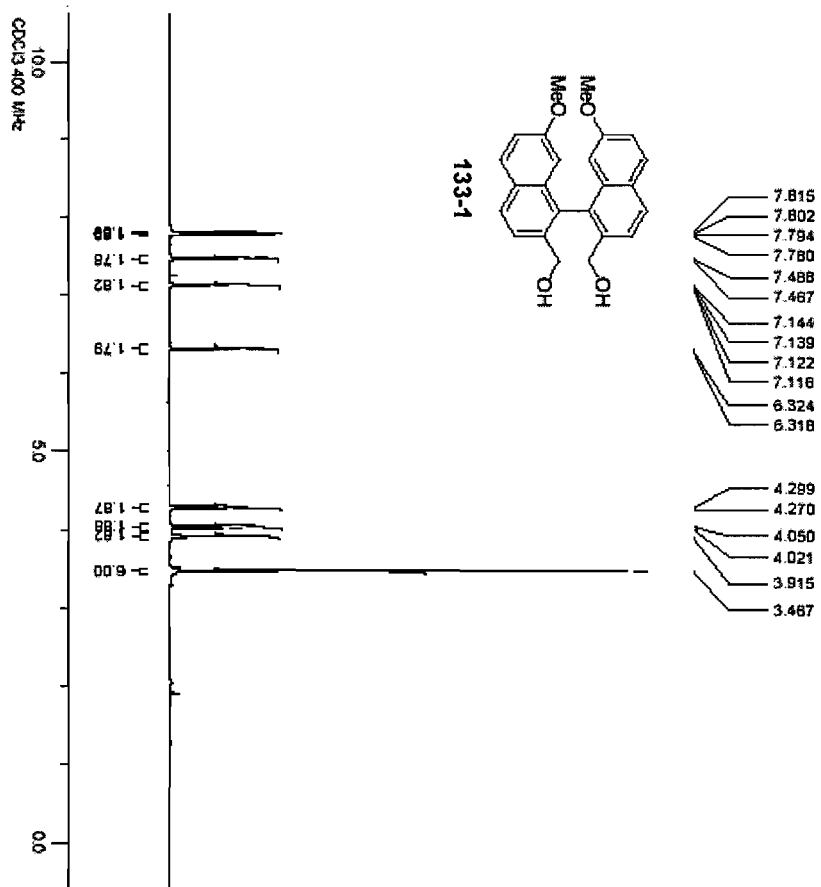


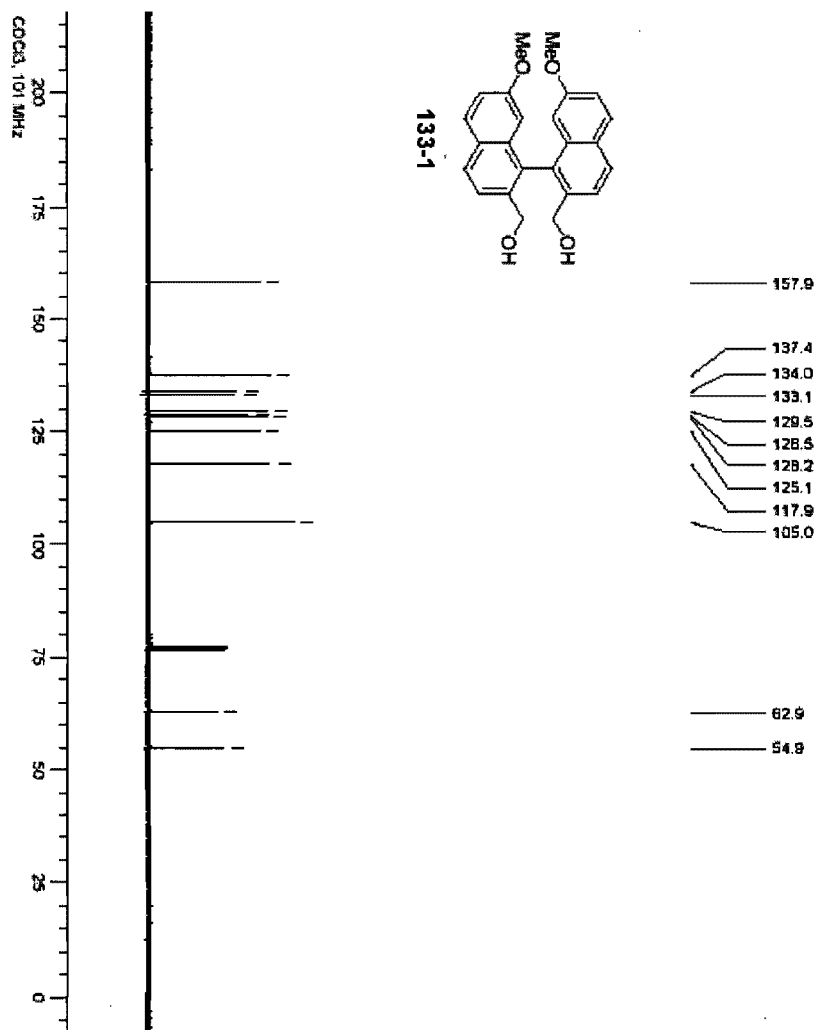
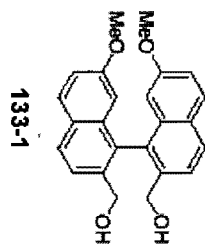
Hephthyl-Helicene (202-203): In a glove box, to a dry sealed tube, was added Pd(OAc)₂ (0.81 mg, 0.004 mmol, 10 mol%), tricyclohexylphosphine tetrafluoroborate (1.33 mg, 0.004 mmol, 10 mol%) and potassium carbonate (20.0 mg, 0.14 mmol, 4eq.). A solution of *rac*-2,13-bis(2-chloro-4-heptyloxynaphthyloxy)-[5]helicene **24a** (32.1 mg, 0.04 mmol, 1 eq.) in anhydrous *N,N*-dimethylacetamide (0.2 mL) was added to the sealed tube. The tube was sealed, removed from the glovebox and the reaction mixture was allowed to stir at 130 °C for 24 hours. The solvent was evaporated under vacuum. The resulting solid was purified by preparative thin layer chromatography (20:1 Hexanes: Ethyl Acetate). **Linear Helicene (202)** (14 mg, 20 % brsm) as an off-white solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 2H), 8.35 (s, 2H), 7.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.84 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.26-7.24 (m, 4H), 7.12 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.09 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H), 4.89 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H), 4.30-4.22 (m, 4H), 1.98-1.93 (m, 4H), 1.61-1.57 (m, 4H), 1.38-1.35 (m, 12H), 0.94-0.90 (m, 6H); ¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) δ 158.5, 153.6, 134.6, 132.8, 131.2, 130.8, 130.4, 129.8, 128.8, 128.2, 127.6, 127.5, 126.8, 126.7, 125.7, 125.2, 124.5, 120.2, 118.7, 116.0, 104.8, 70.1, 68.3, 31.9, 29.8, 29.3, 26.2, 22.7, 14.2; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₅₈H₅₄O₄Na [M+Na]⁺, 837.3914, found 837.3949.

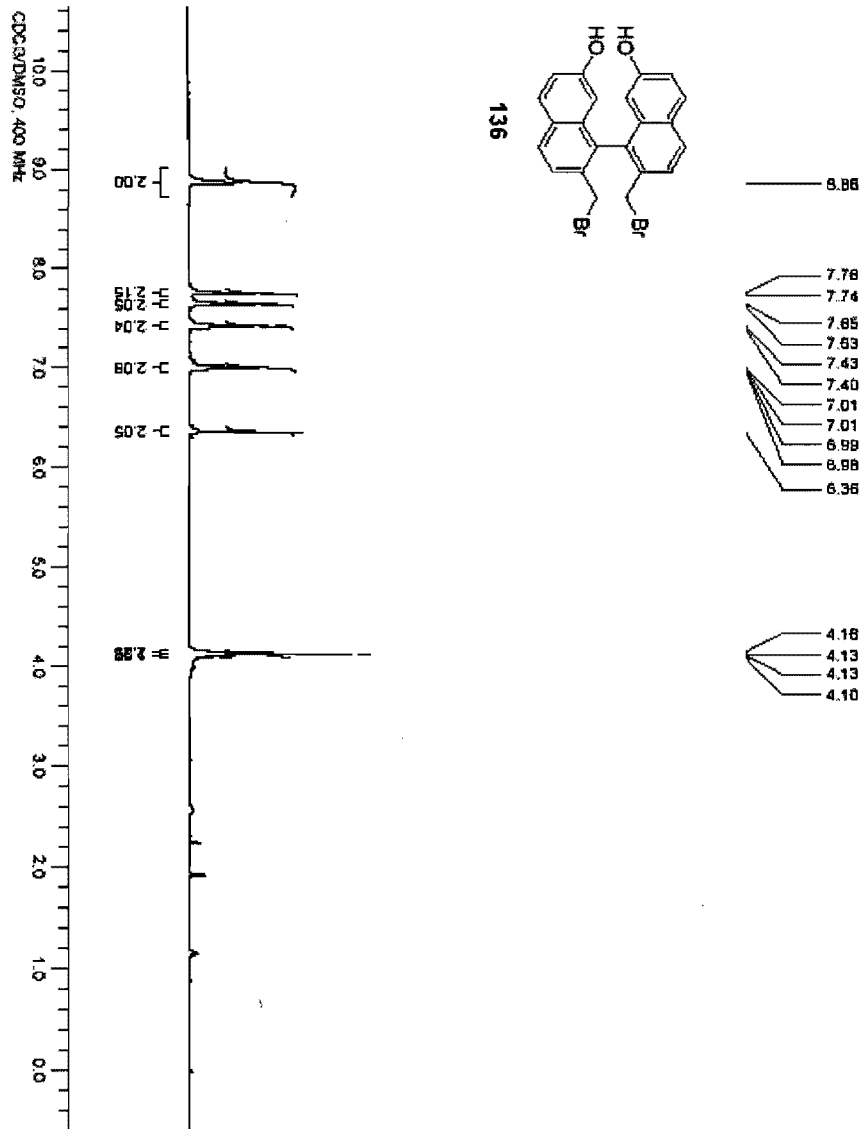
Mono-Linear Helicene (203) (26 mg, 37 % brsm) as an off-white solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.94-7.88 (m, 6H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.34 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.57-1.49 (m, 4H), 1.39-1.37 (m, 6H), 1.30-1.26 (m, 6H), 0.95-0.92 (m, 3H), 0.88-0.85 (m, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.5, 158.0, 156.0, 153.4, 134.6, 132.9, 132.8, 132.7, 131.8, 131.6, 131.1, 130.9, 130.4, 129.9, 129.6, 129.3, 129.0, 128.8, 128.2, 128.1, 127.7, 127.6, 127.4, 127.3, 127.2, 126.8, 126.6, 126.5, 126.4, 125.7, 125.2, 124.4, 124.3, 122.4, 120.3, 119.4, 118.6, 118.5, 116.4, 111.4, 105.0, 102.8, 70.0, 68.2, 68.0, 67.9, 31.9, 31.8, 29.7, 29.4, 29.3, 29.2, 26.2, 26.1, 22.7, 22.6, 14.2, 14.1; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₅₈H₅₅O₄ClNa [M+Na]⁺, 873.3681, found 873.3682.

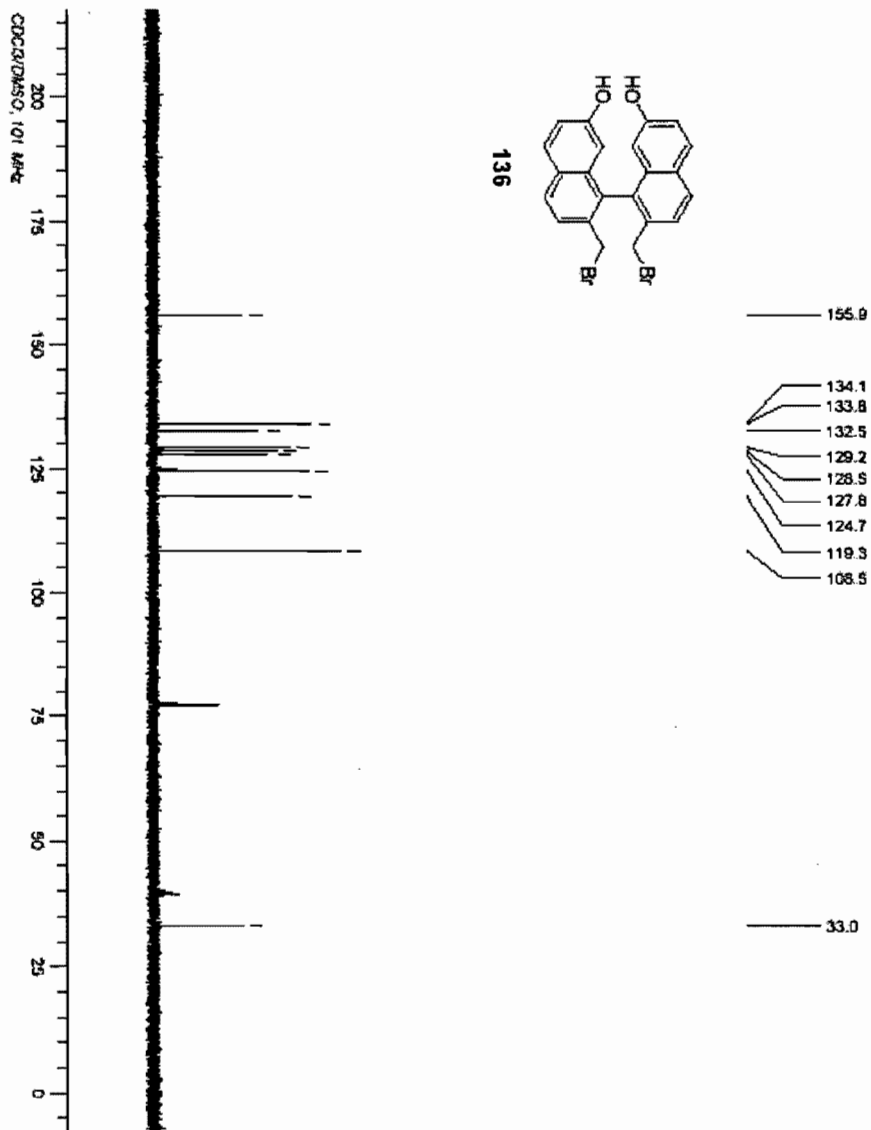
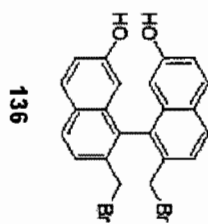


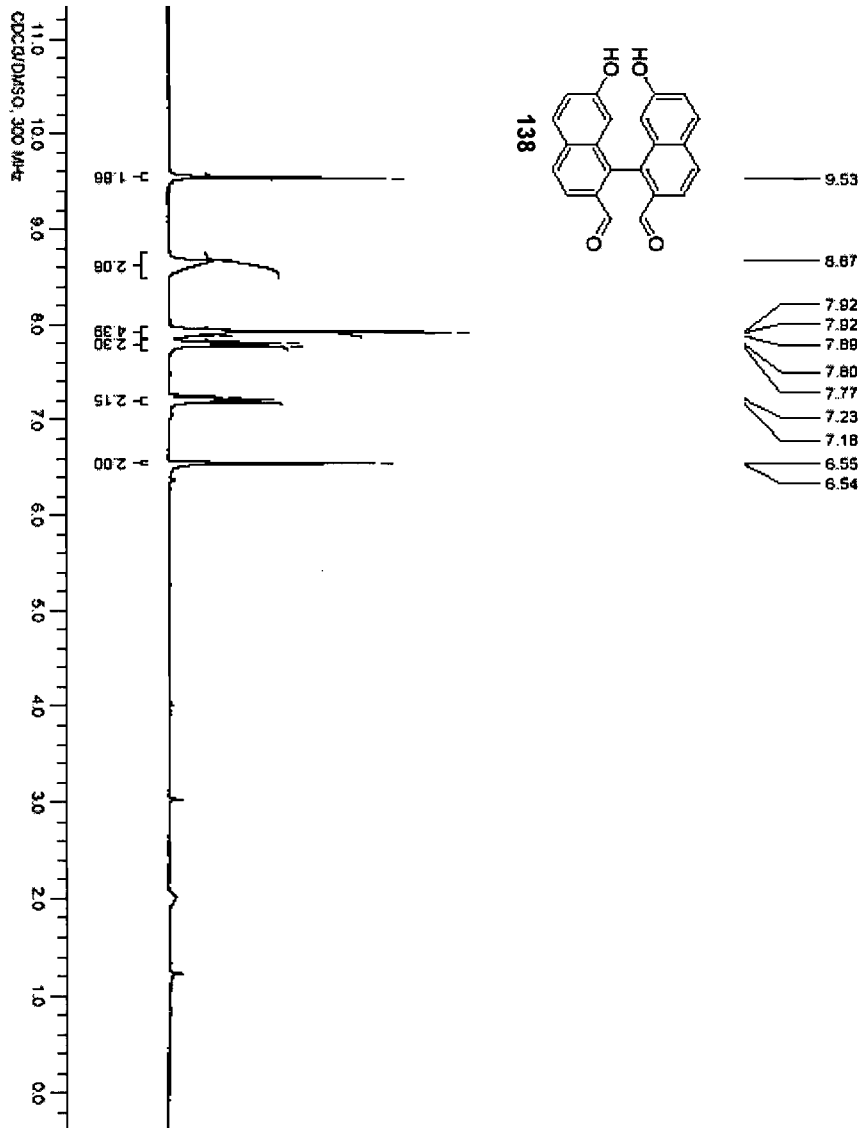


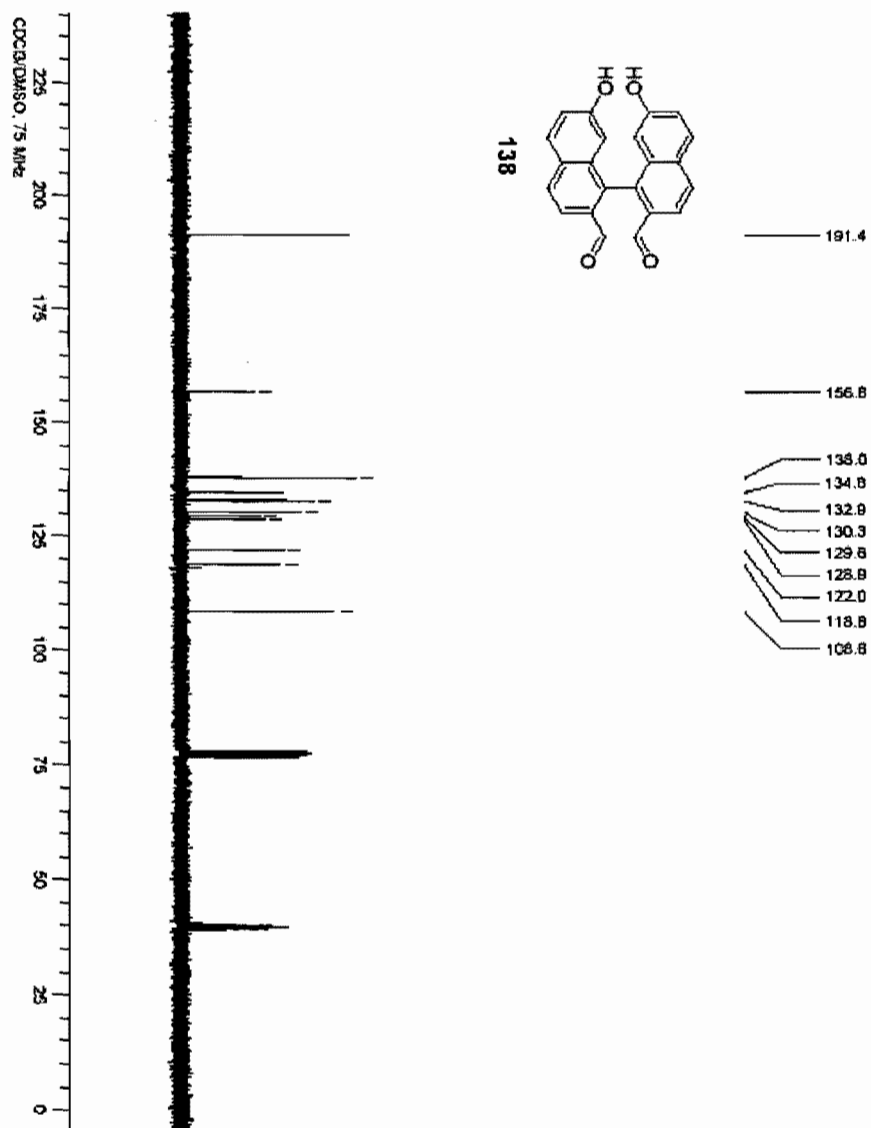


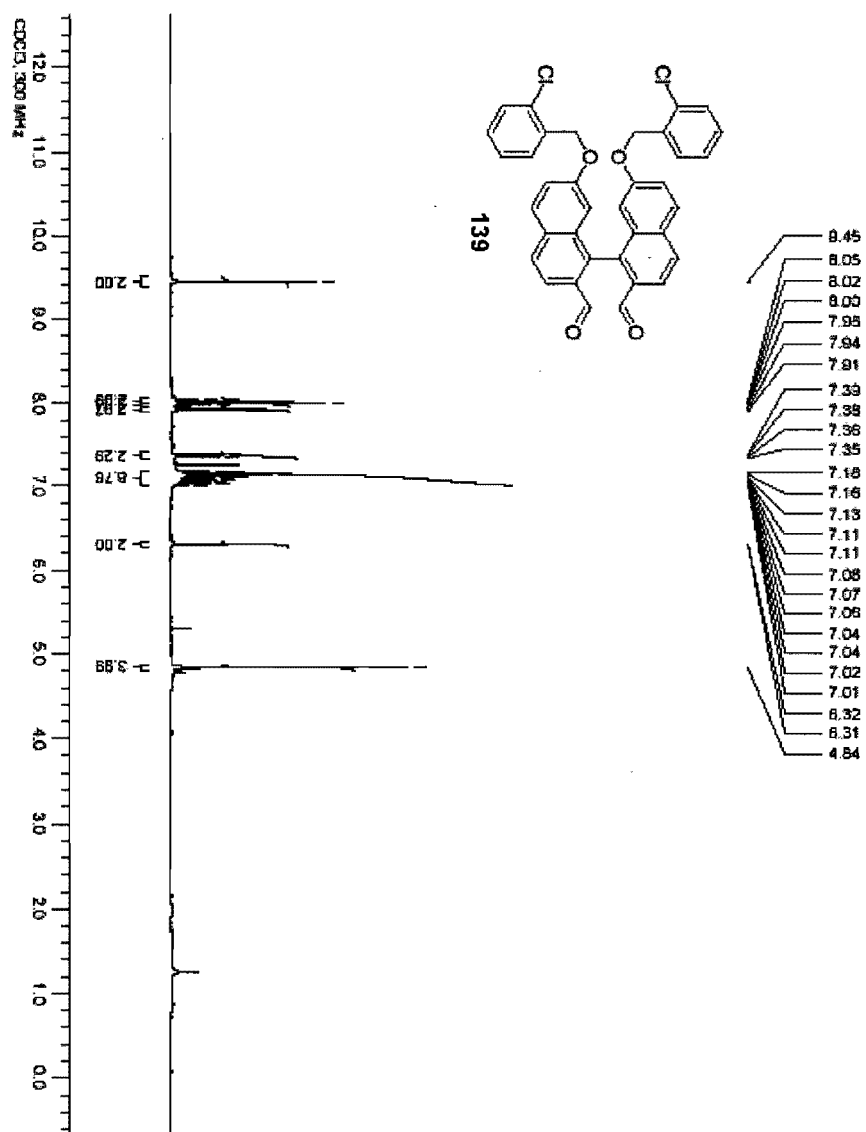


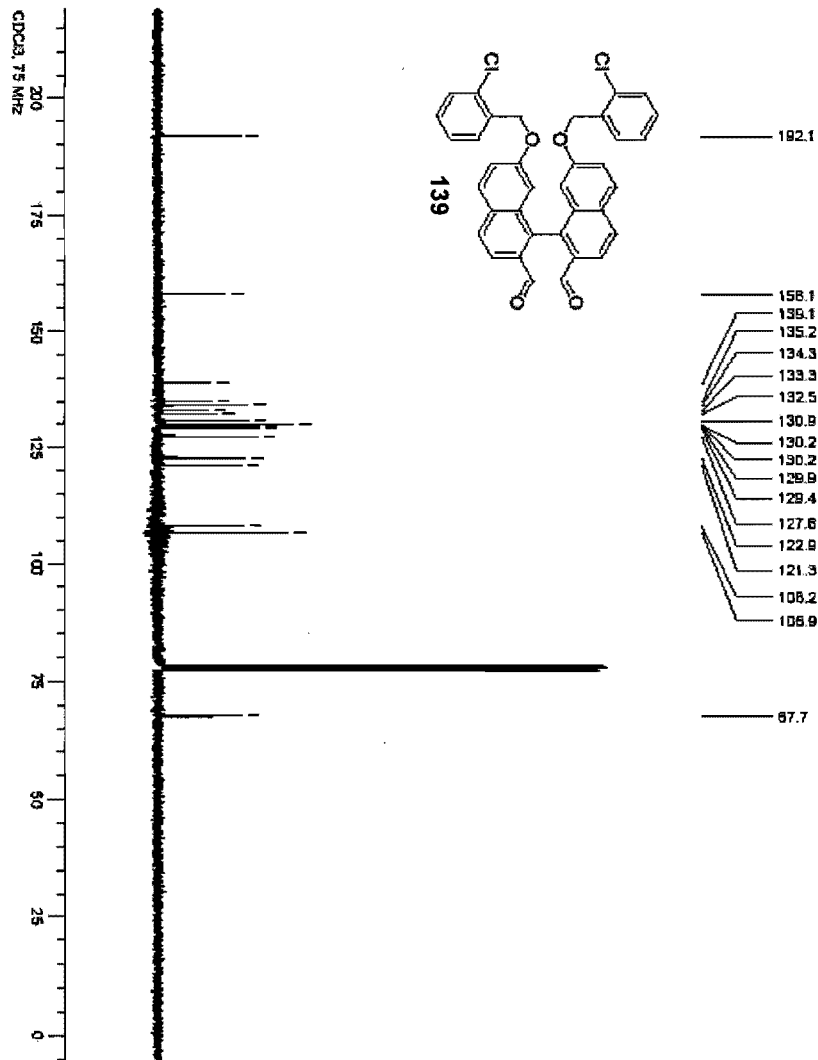


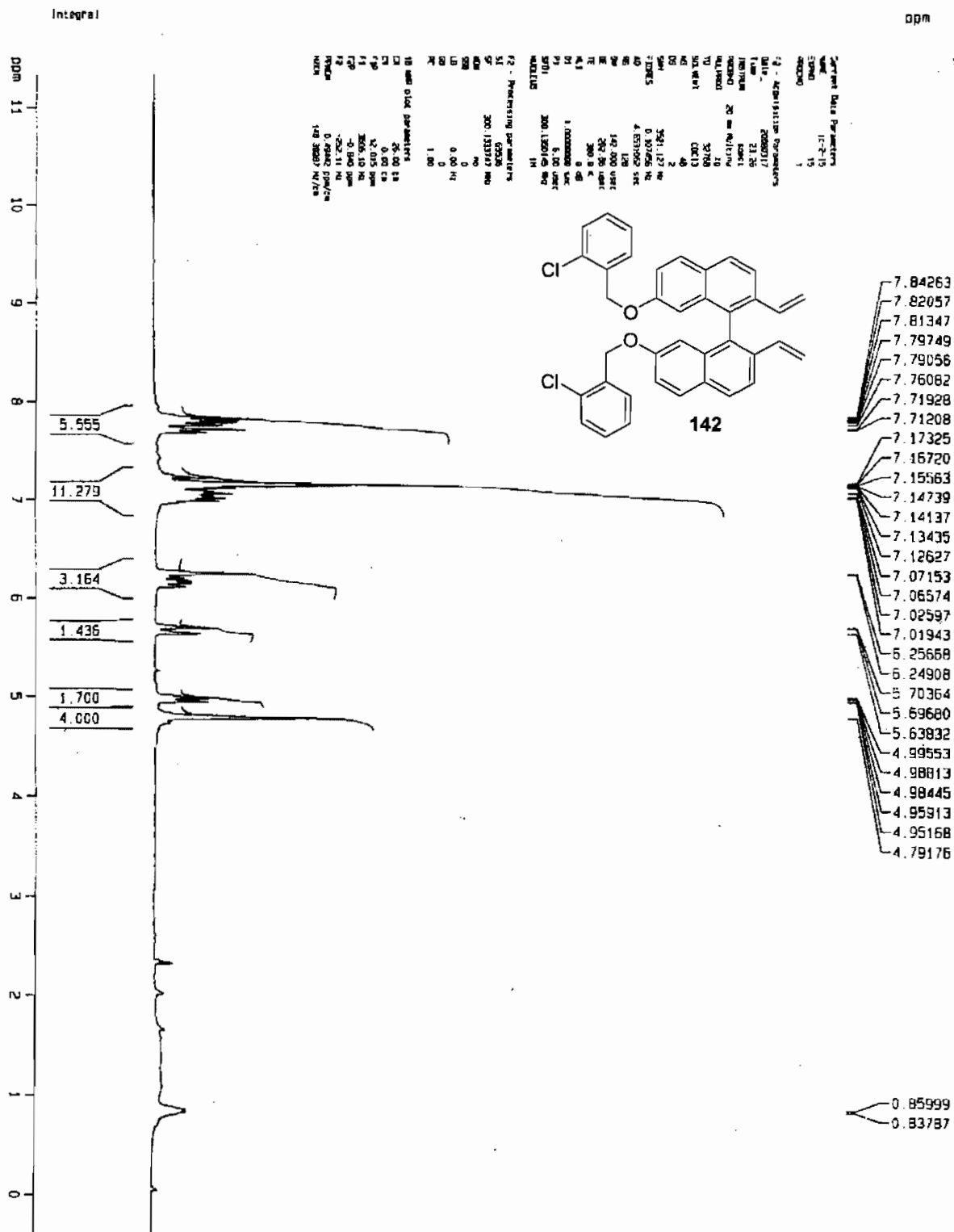












Current Data Parameters
 NAME jc-2-15
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

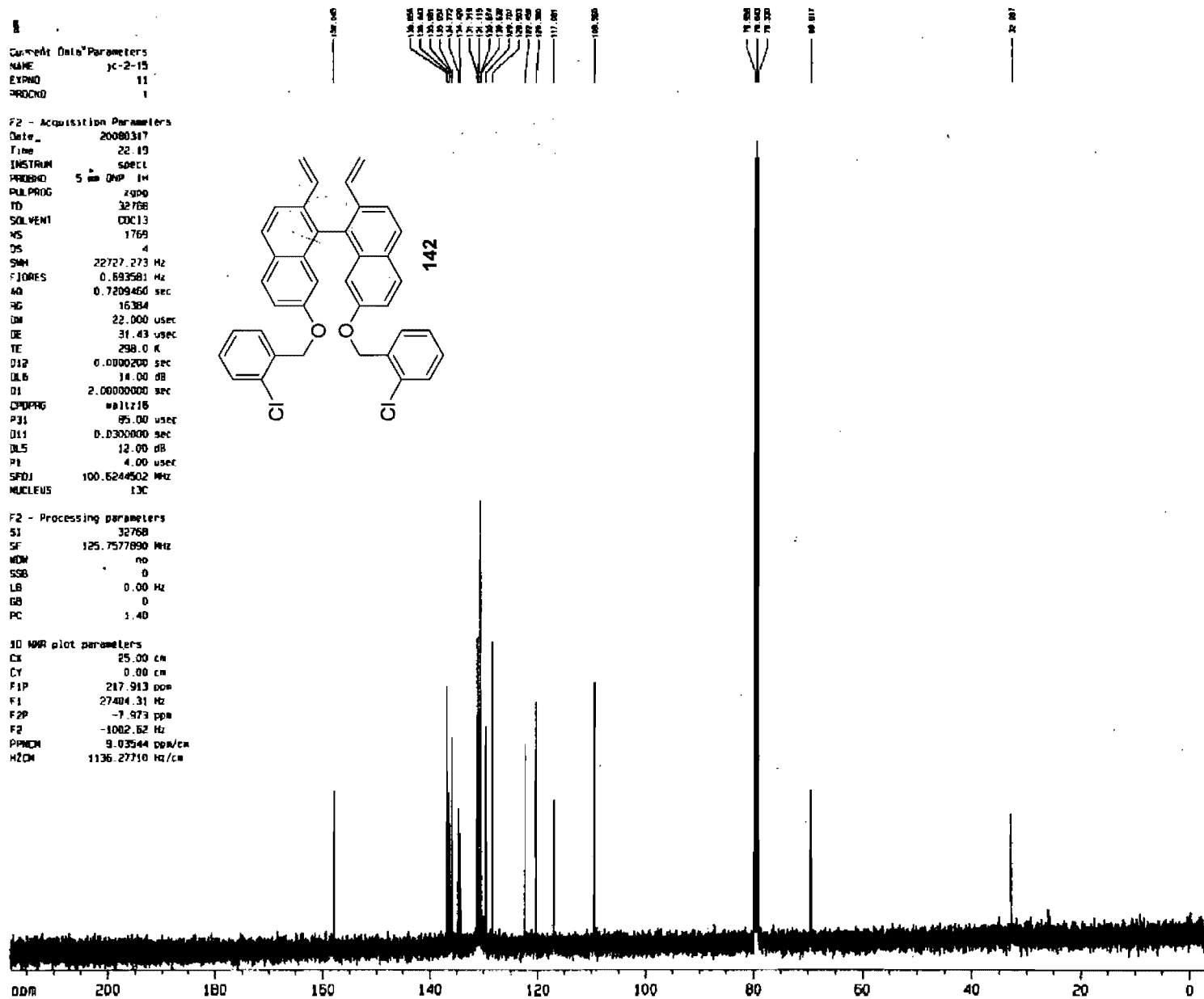
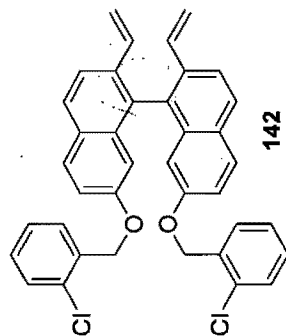
Date_ 20080317
 Time 22:19
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zgpg
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 1769
 DS 4
 SWH 22727.273 Hz
 FIDRES 0.893581 Hz
 AQ 0.7209456 sec
 RG 16384
 DM 22.000 usec
 DE 31.43 usec
 TE 298.0 K
 D12 0.000200 sec
 DL6 14.00 dB
 D1 2.0000000 sec
 CPDPRG #11218
 P31 85.00 usec
 D11 0.0300000 sec
 DL5 12.00 dB
 P1 4.00 usec
 SFO1 100.624502 MHz
 NUCLEUS 13C

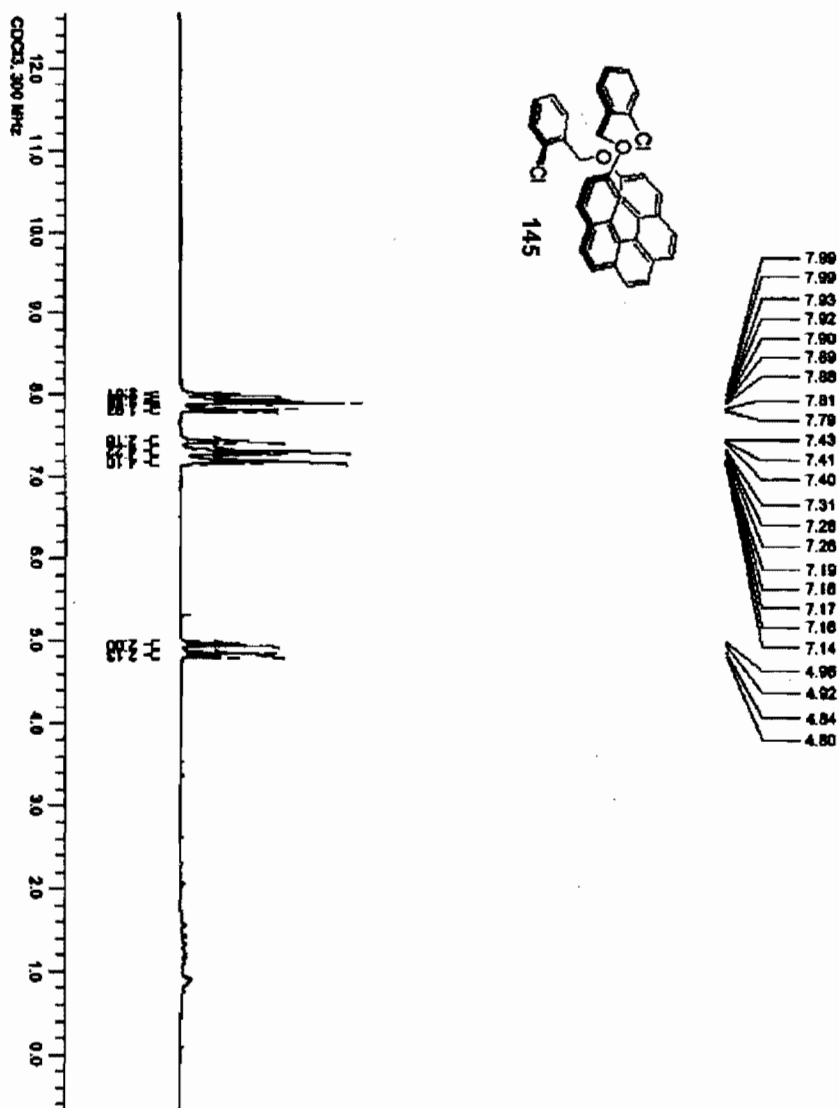
F2 - Processing parameters

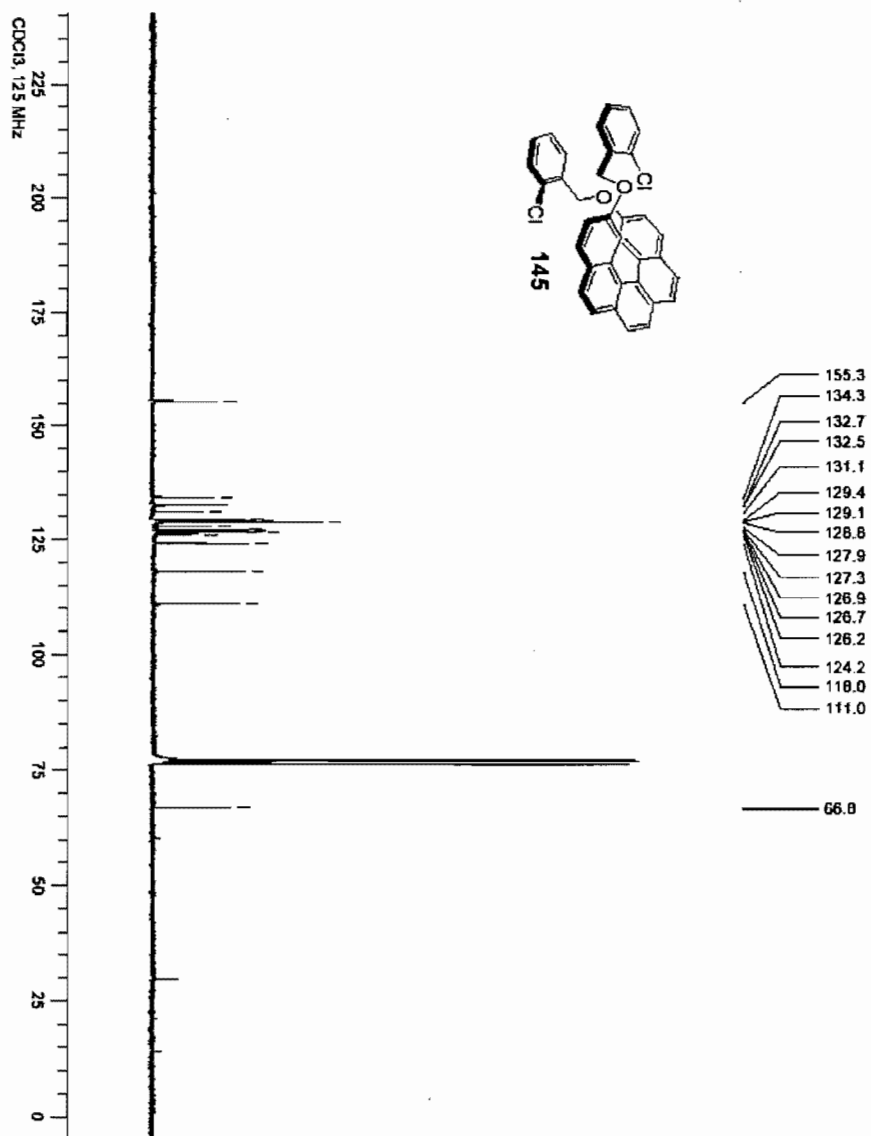
S1 32768
 SF 125.7577890 MHz
 MDW no
 SGB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

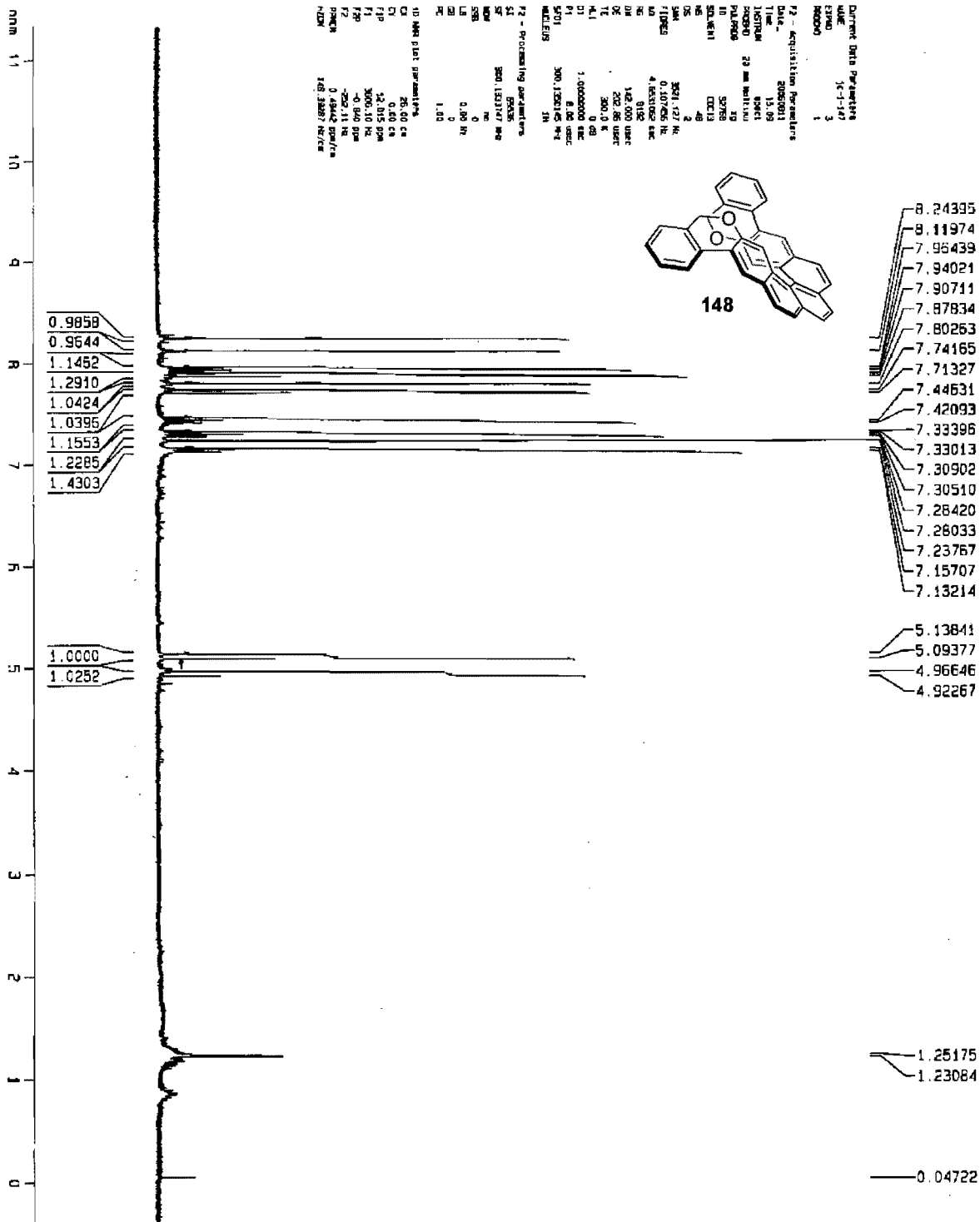
3D NMR plot parameters

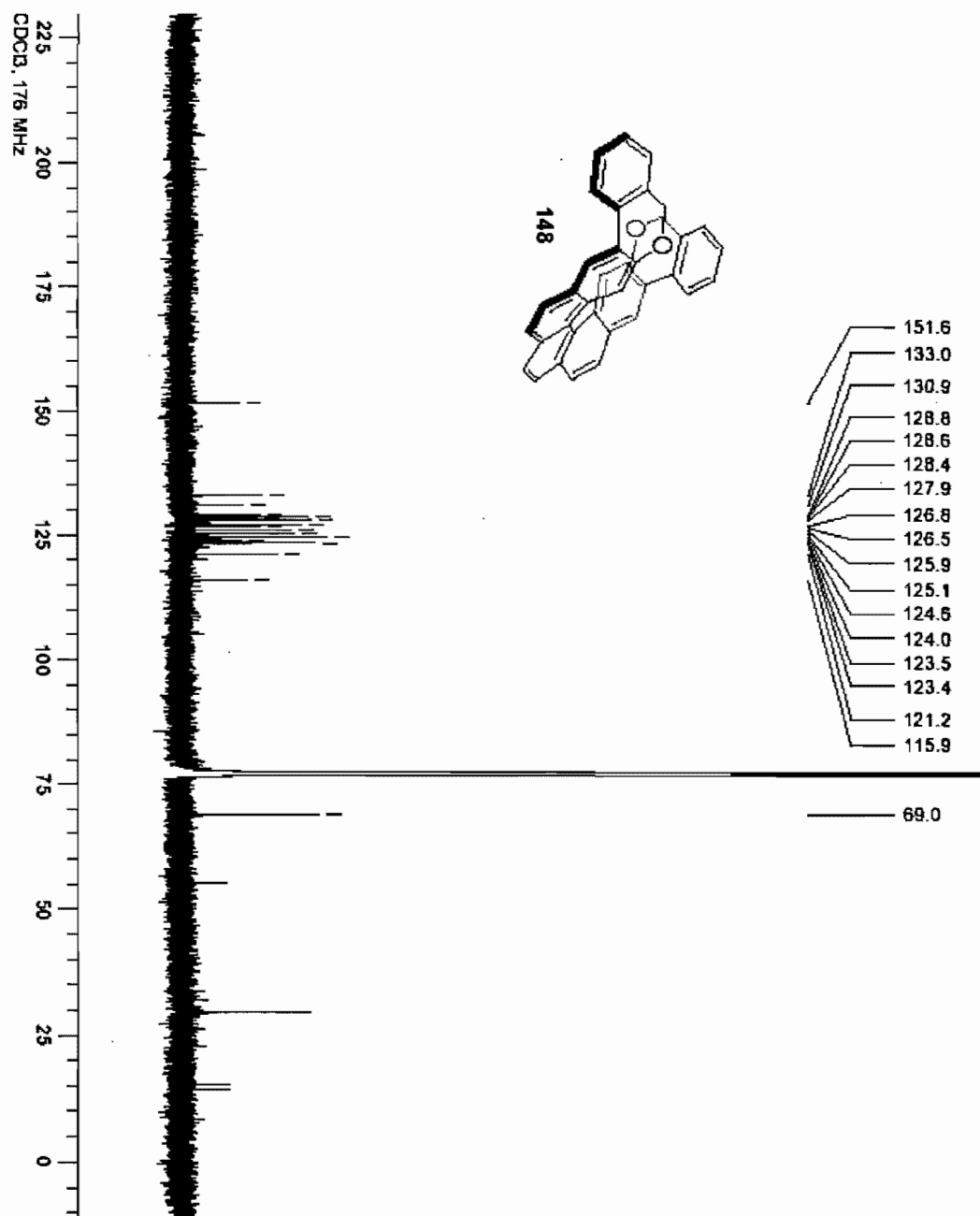
CX 25.00 cm
 CY 0.00 cm
 F1P 217.913 ppm
 F1 27404.31 Hz
 F2P -7.973 ppm
 F2 -1002.62 Hz
 PPMCM 9.03544 ppm/cm
 HZCM 1136.27710 Hz/cm







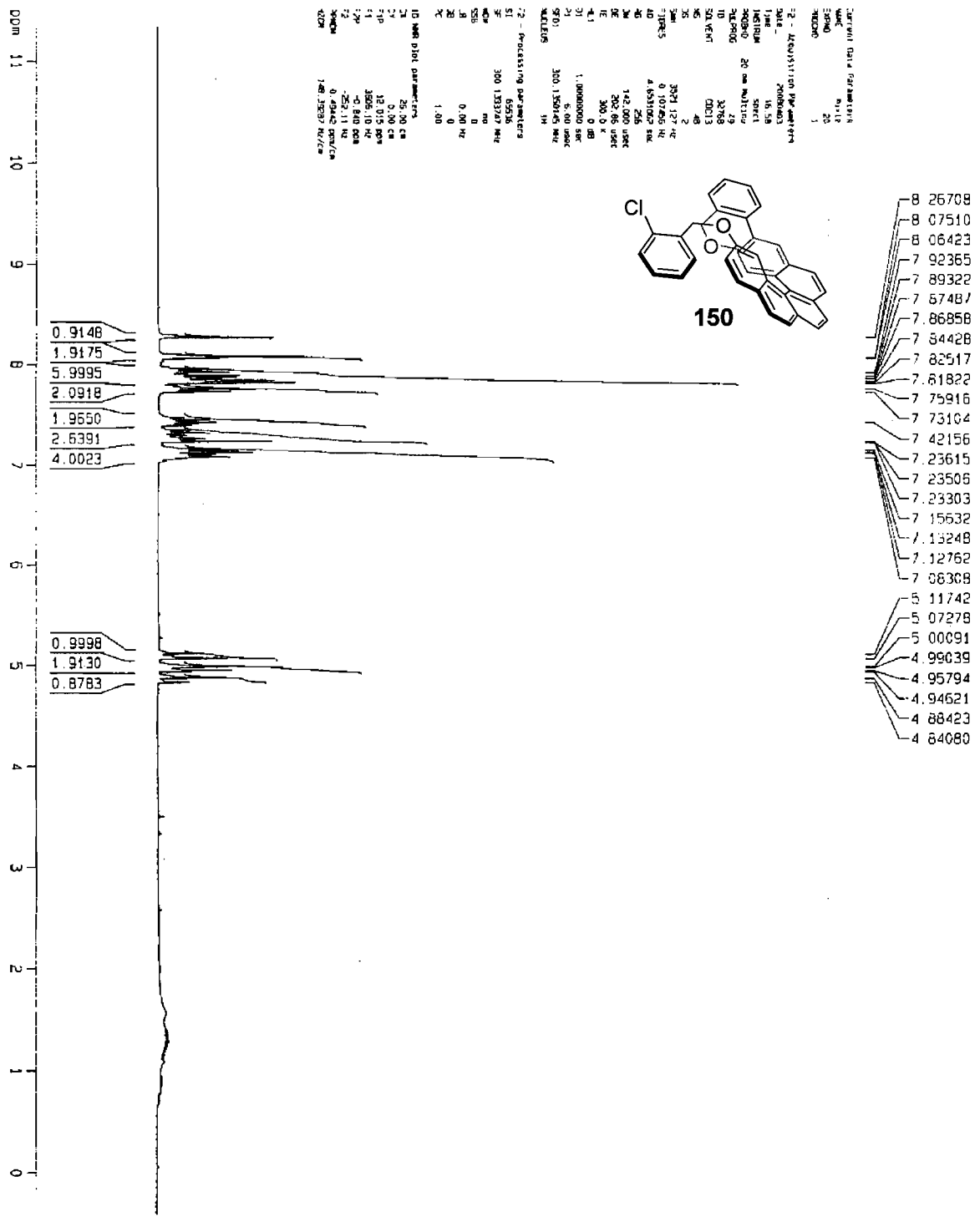
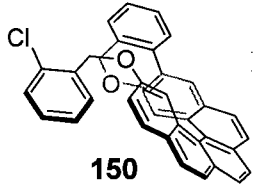


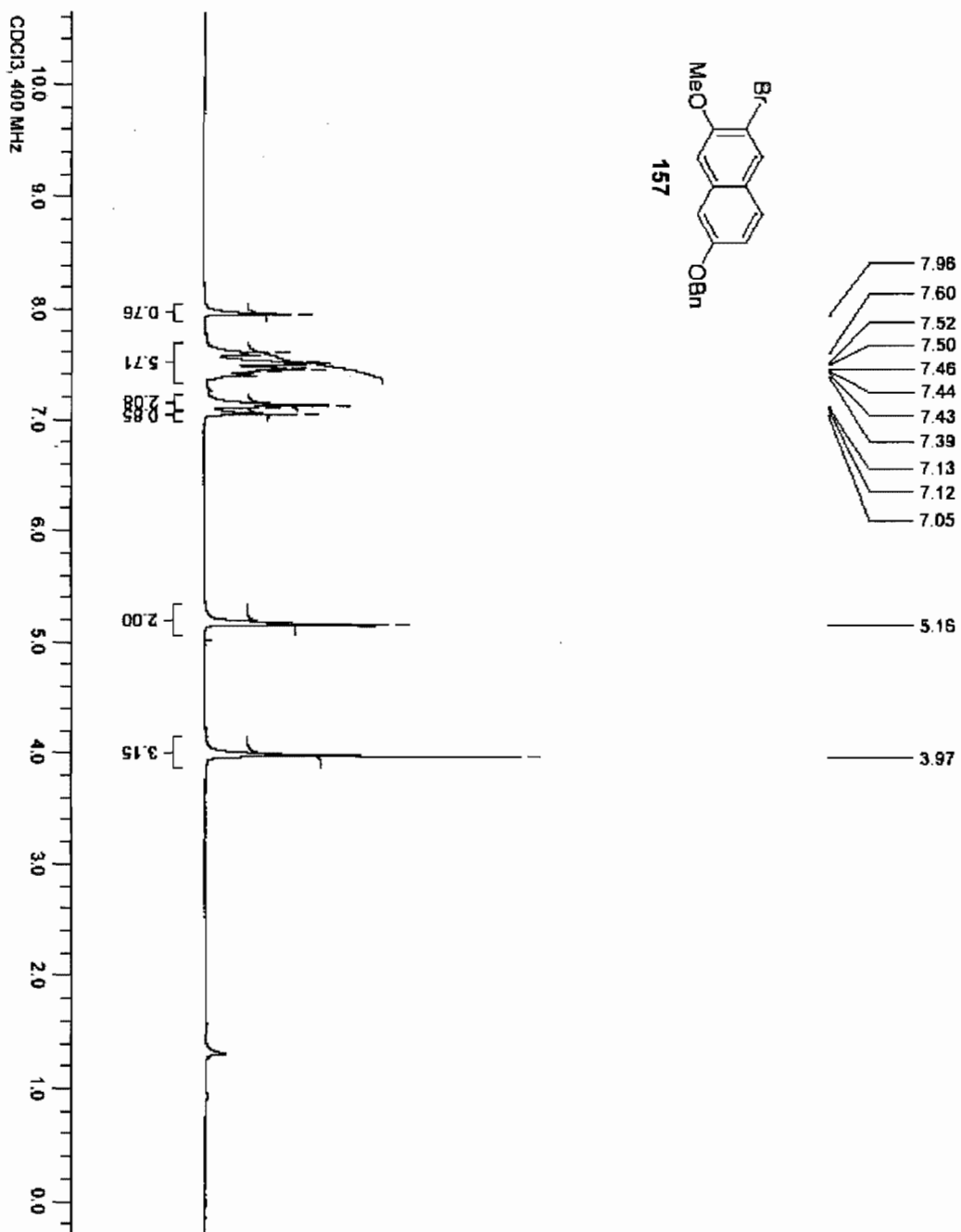


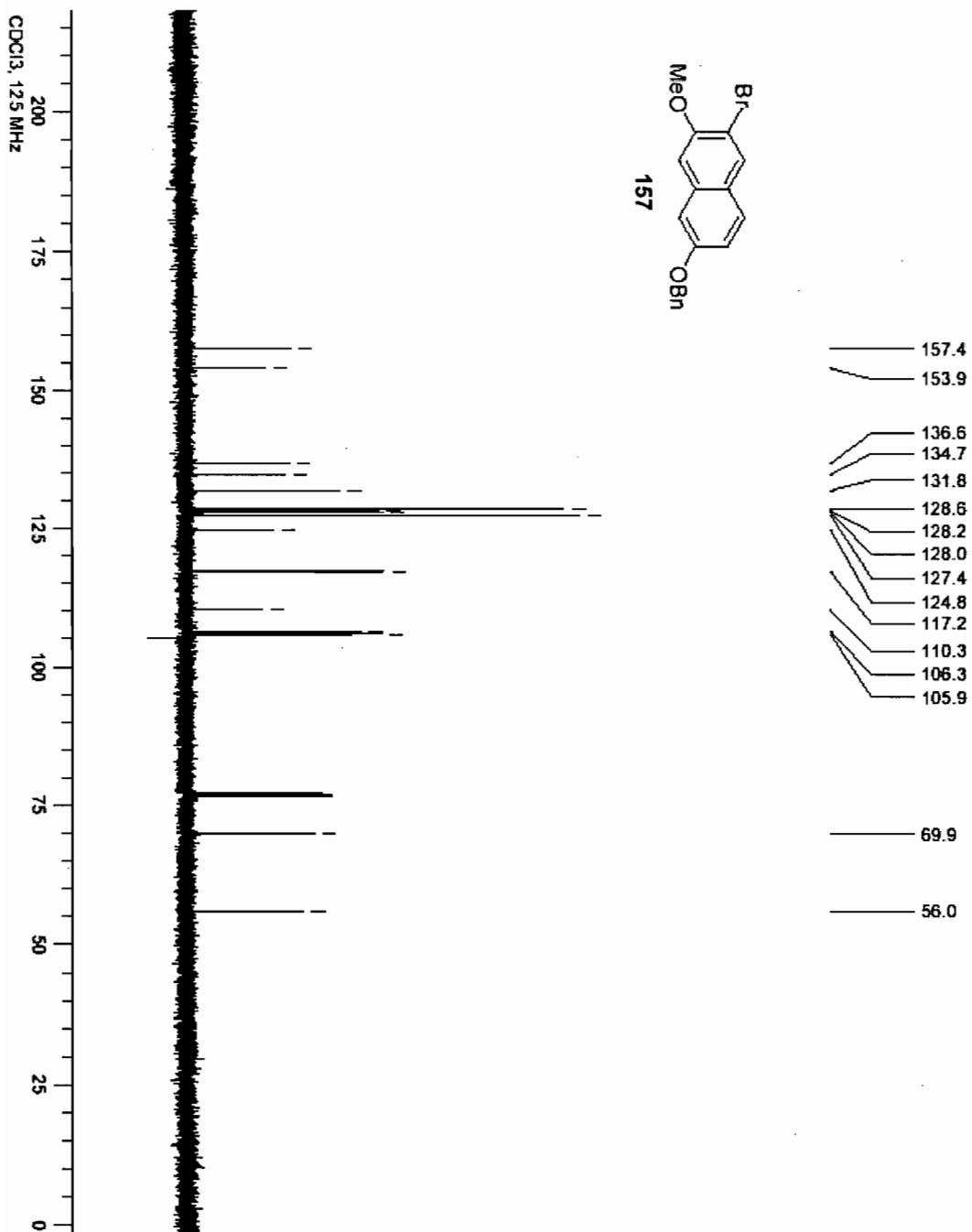
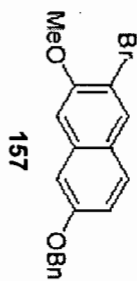
2 - Acquisition Parameters
 Name: 20080603
 Date: 06/03/08
 Time: 16:58
 Volume: 10.58
 Weight: 0.0517
 AcqDir: 20 cm Nal1779
 NucProg: 32768
 ID: 32768
 SA VENT: 00013
 NS: 48
 SS: 2
 SMC: 3278 127 Hz
 F1REQS: 0.100000 sec
 A: 4.639 256
 M: 142.000 usert
 DE: 202.86 usert
 IE: 300.0 K
 T1: 0.80
 T2: 1.00000000 sec
 SFO: 5.00 usert
 SFO1: 300.1350143 MHz
 NUCLEUS: 1H

2 - Processing parameters
 SI: 65536
 SF: 300.1350143 MHz
 NS: 48
 DS: 0
 SSB: 0.00 Hz
 ZF: 0.00 Hz
 GC: 1.00

10 MHz P102 parameters
 T1: 25.00 cm
 T2: 0.00 cm
 T1P: 12.015 sec
 T2P: 38.05 10 Hz
 T3: 38.05 10 Hz
 T4: 35.14 Hz
 T5: 35.14 Hz
 SFO: 0.00000000 sec
 SFO1: 300.1350143 MHz



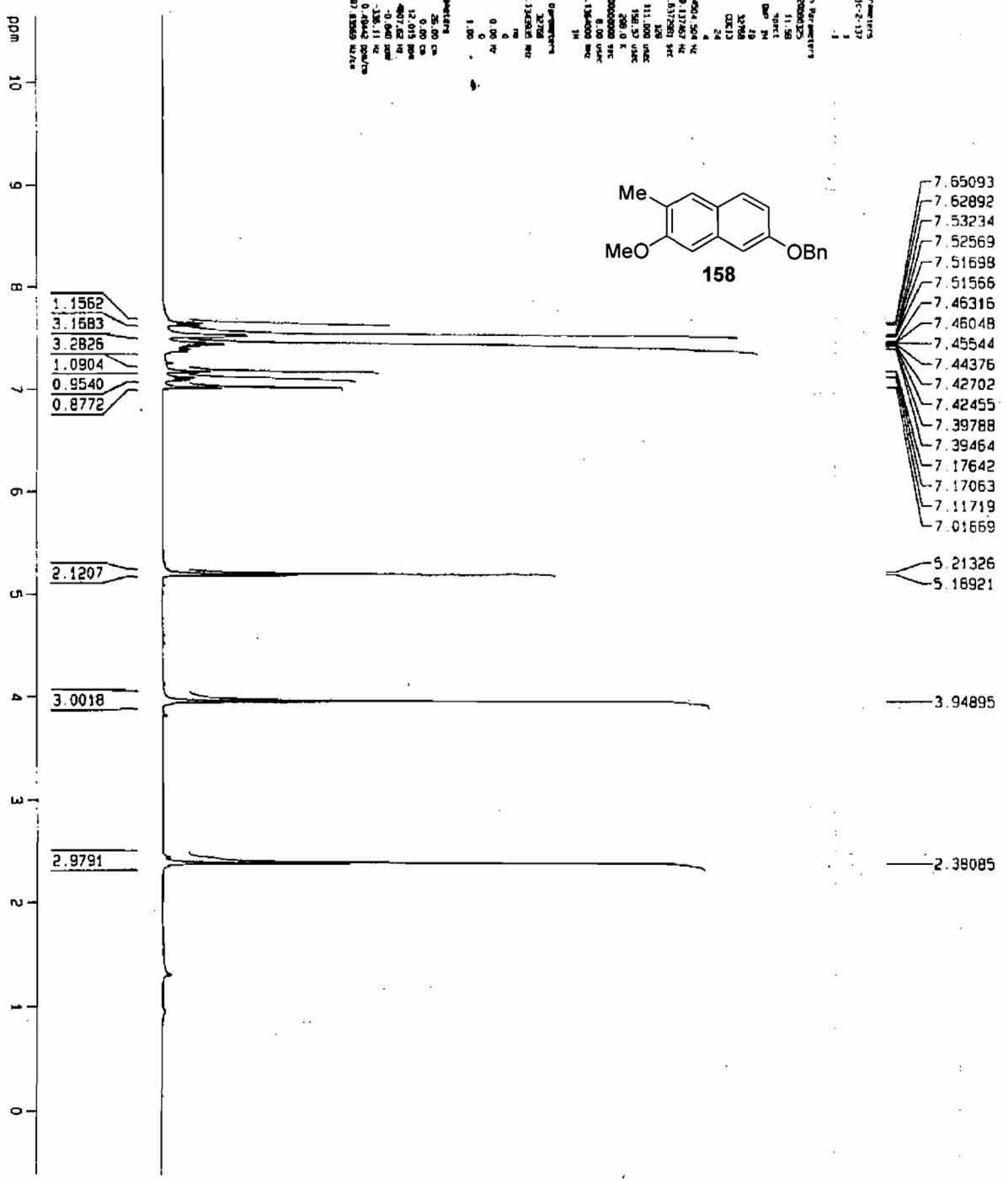
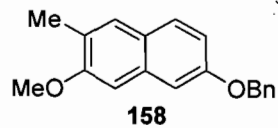


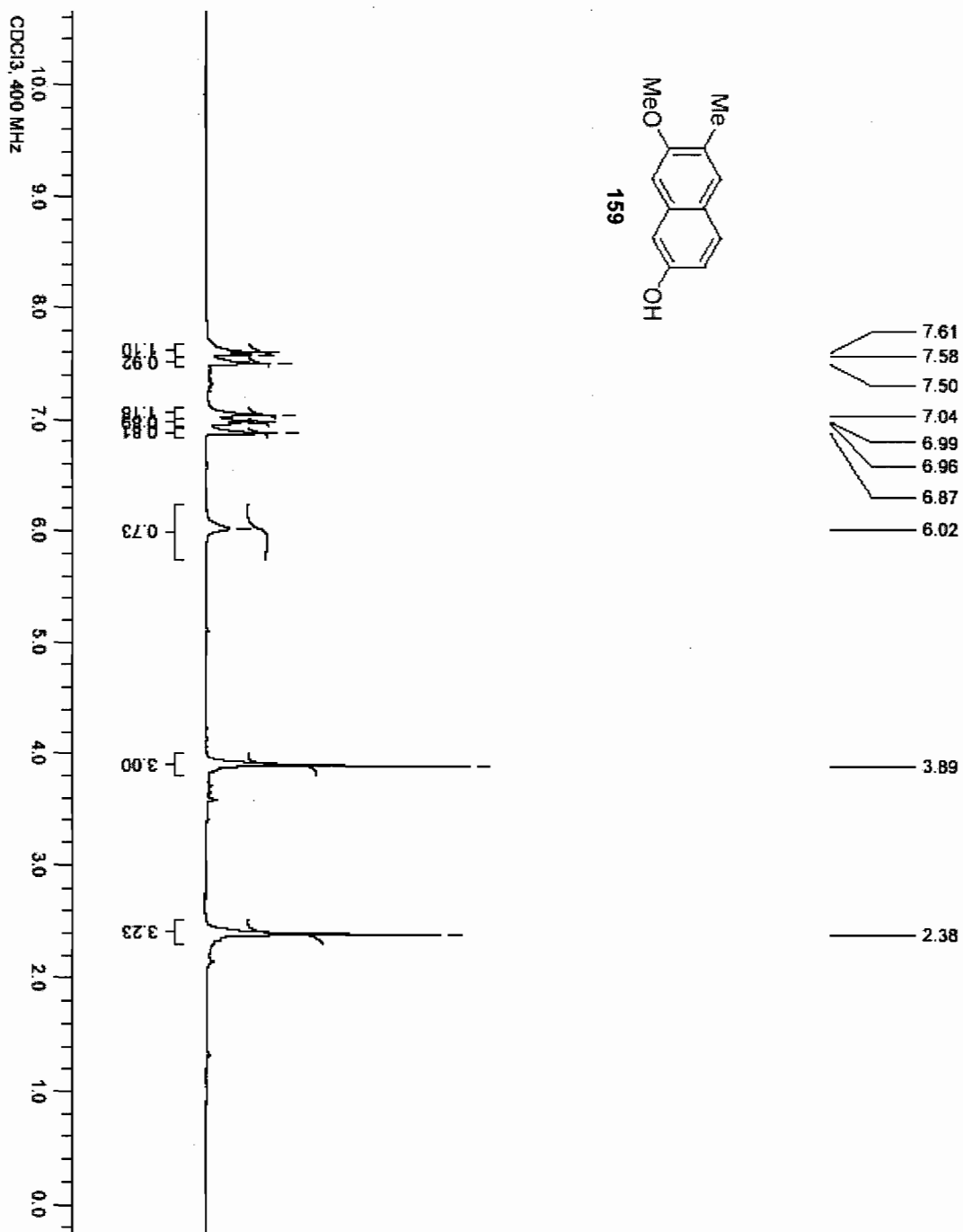
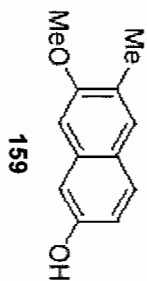


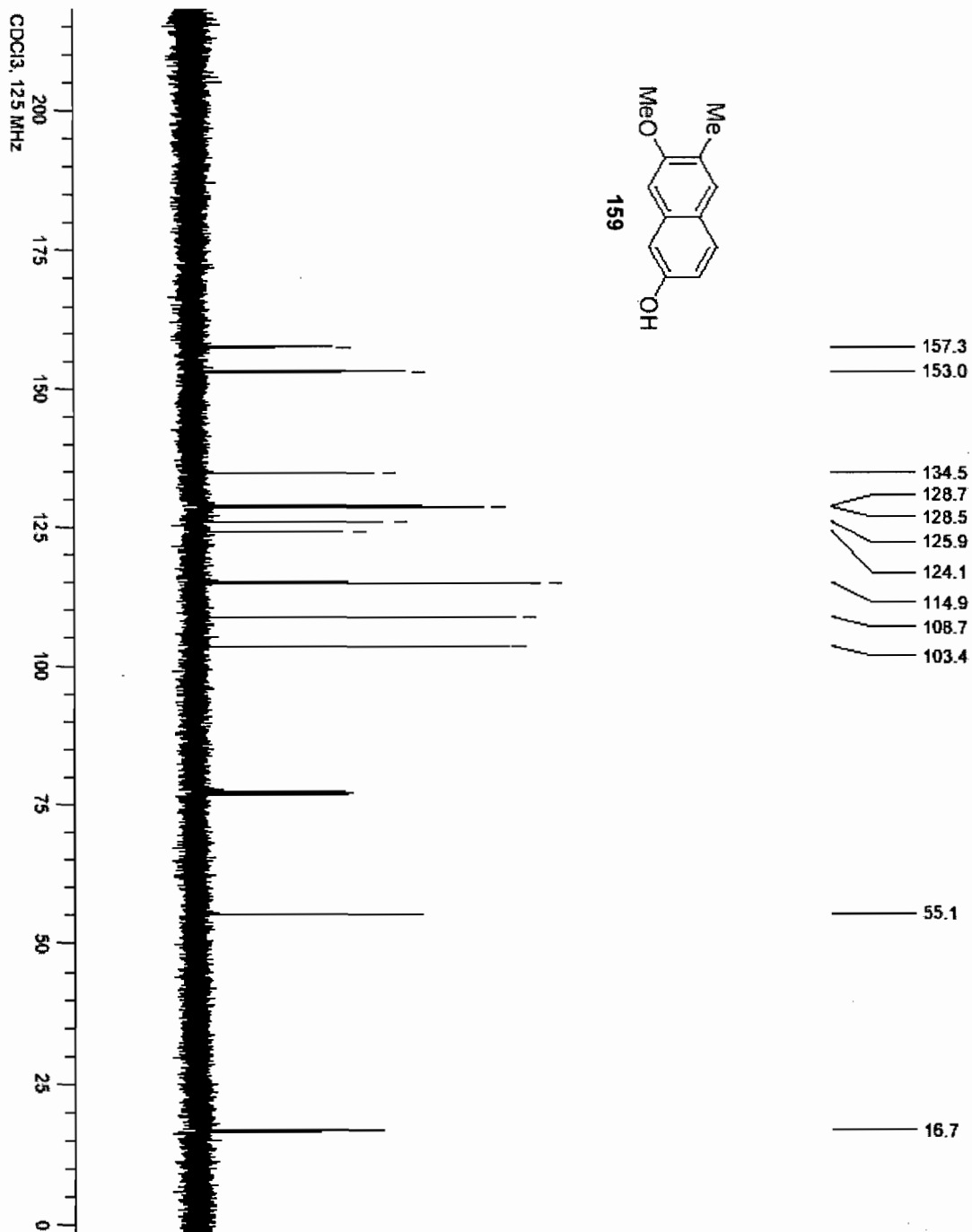
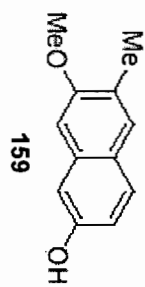
Current Data Parameters
 Name: 158-153
 Ethno: 1
 PROTON: 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20060525
 Time: 11:58
 Instrument: spect
 Processor: 5 mm QNP 1
 Nucleus1: 13
 P1: 12.00
 PD: 0.00
 PR: 1.00
 SOLVENT: CDCl3
 NS: 24
 DS: 4
 SWH: 4524.524 Hz
 FIDRES: 0.131663 Hz
 AQ: 3.817267 sec
 RG: 658
 DA: 11.000 udec
 DE: 150.53 udec
 TE: 298.0 K
 D1: 1.00000000 sec
 D11: 0.100 udec
 SFO1: 400.136400 MHz
 ACQUIS: 31

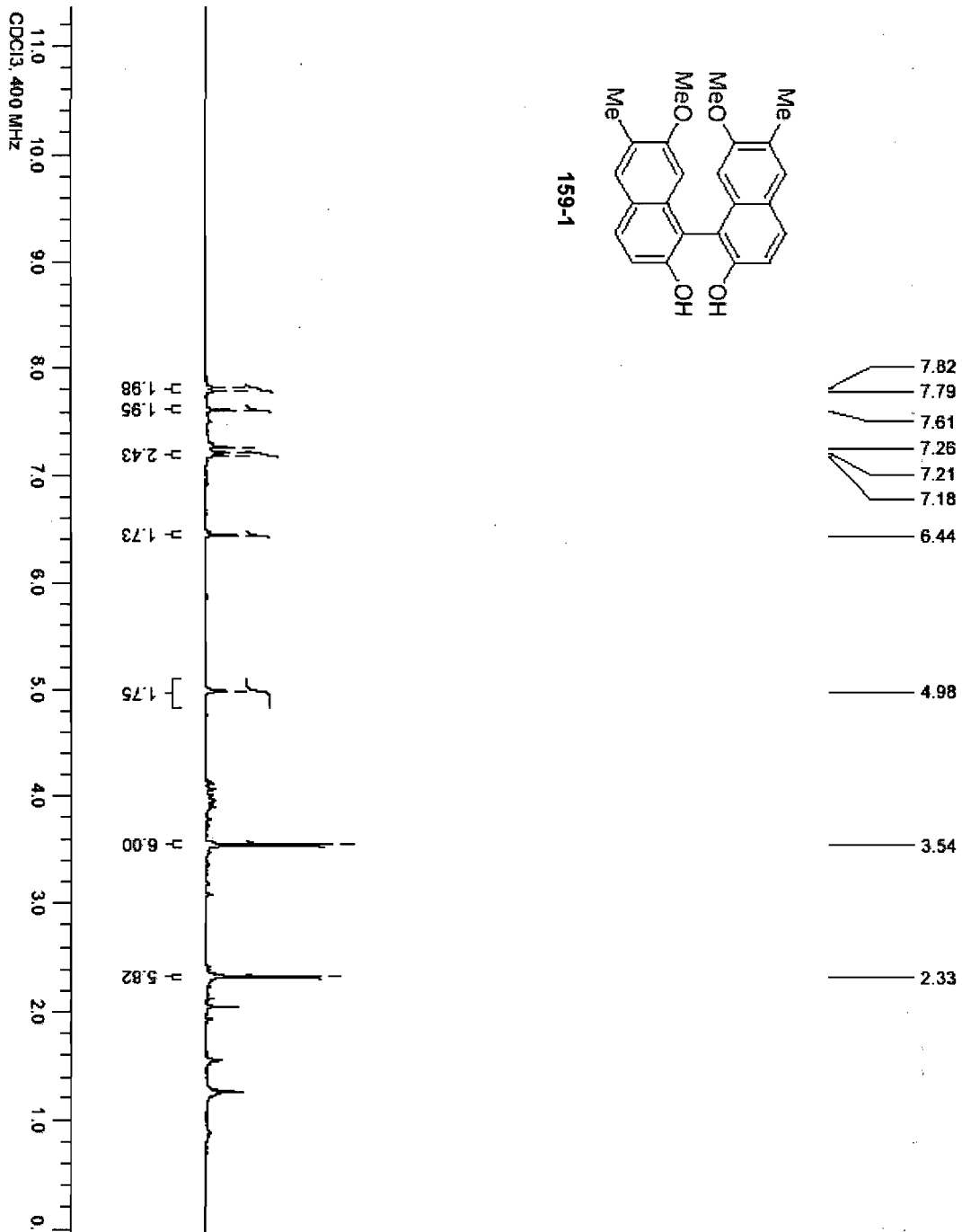
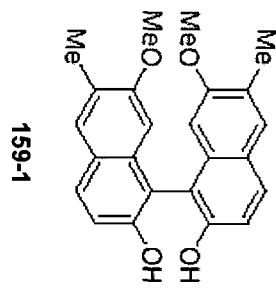
F2 - Processing parameters
 SI: 32768
 SF: 400.136400 MHz
 wdc: no
 SFO: 4
 LB: 0.00 Hz
 GB: 0
 PC: 1.00

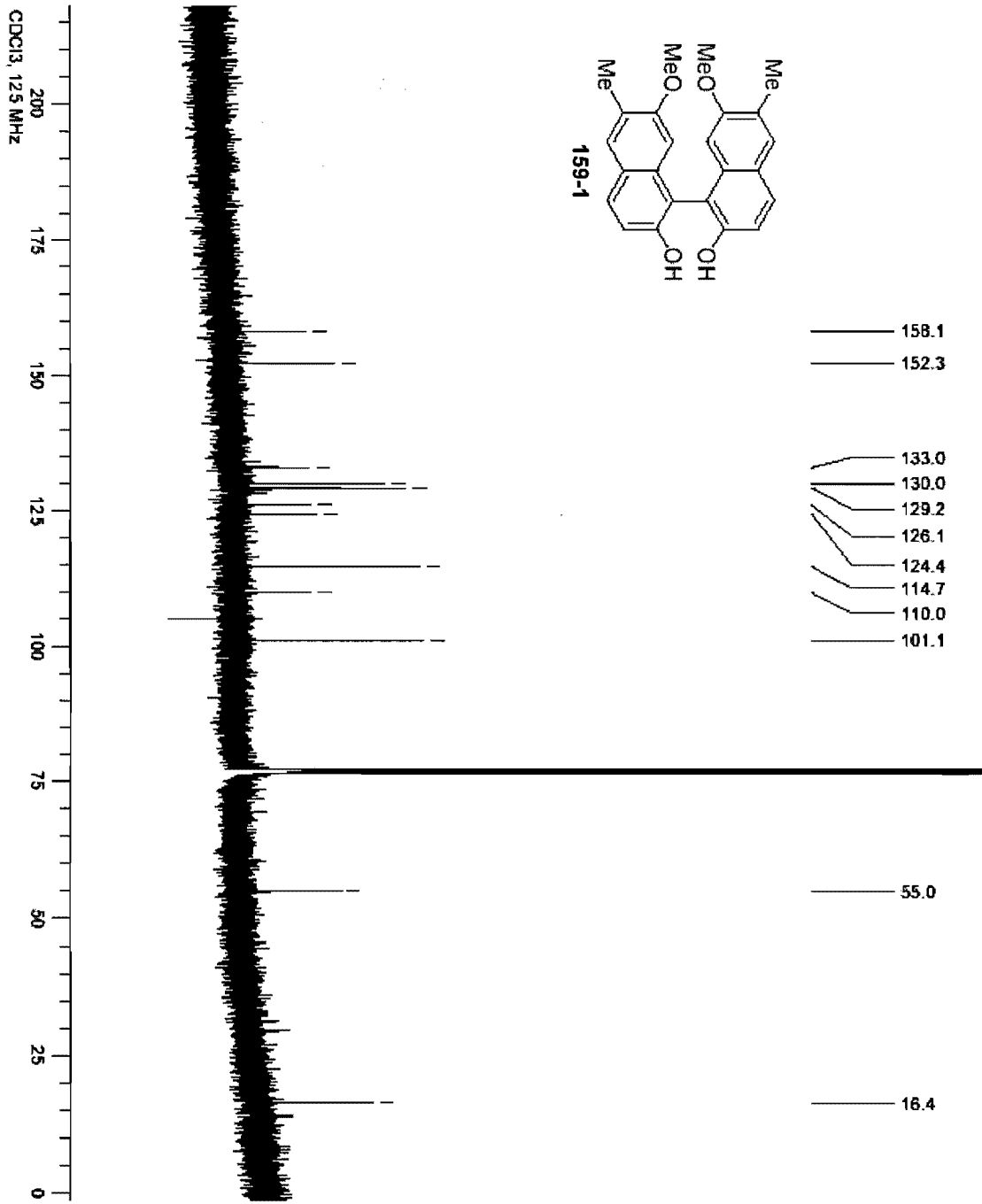
30 mm QNP 13C parameters
 C1: 25.00 cm
 C2: 0.00 cm
 F1P: 12.013 MHz
 F2P: 400.136 MHz
 F3P: 125.761 MHz
 T2: -136.11 us
 PROCN: 0.4044 sec/ks
 NUC13: 133.82659 MHz

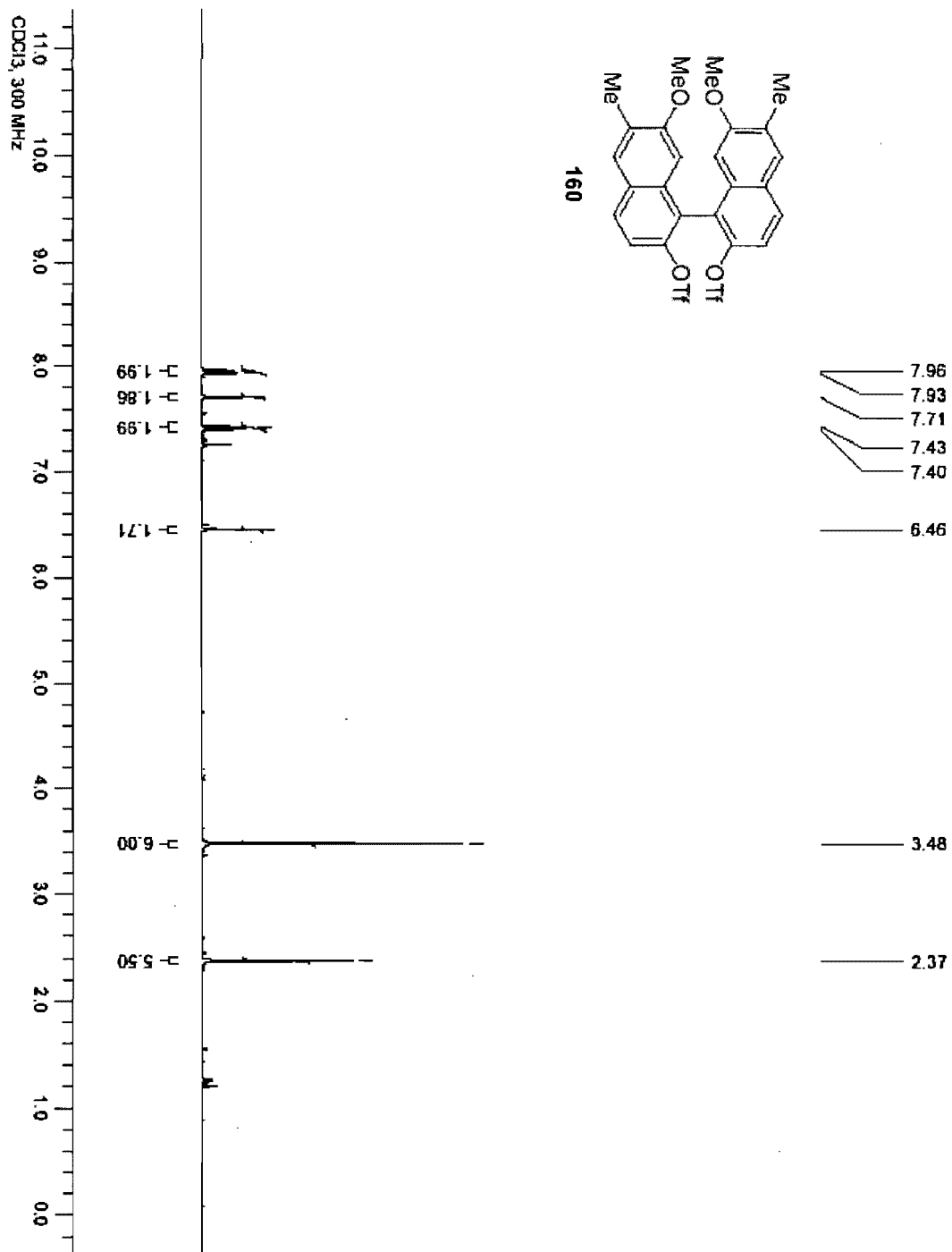


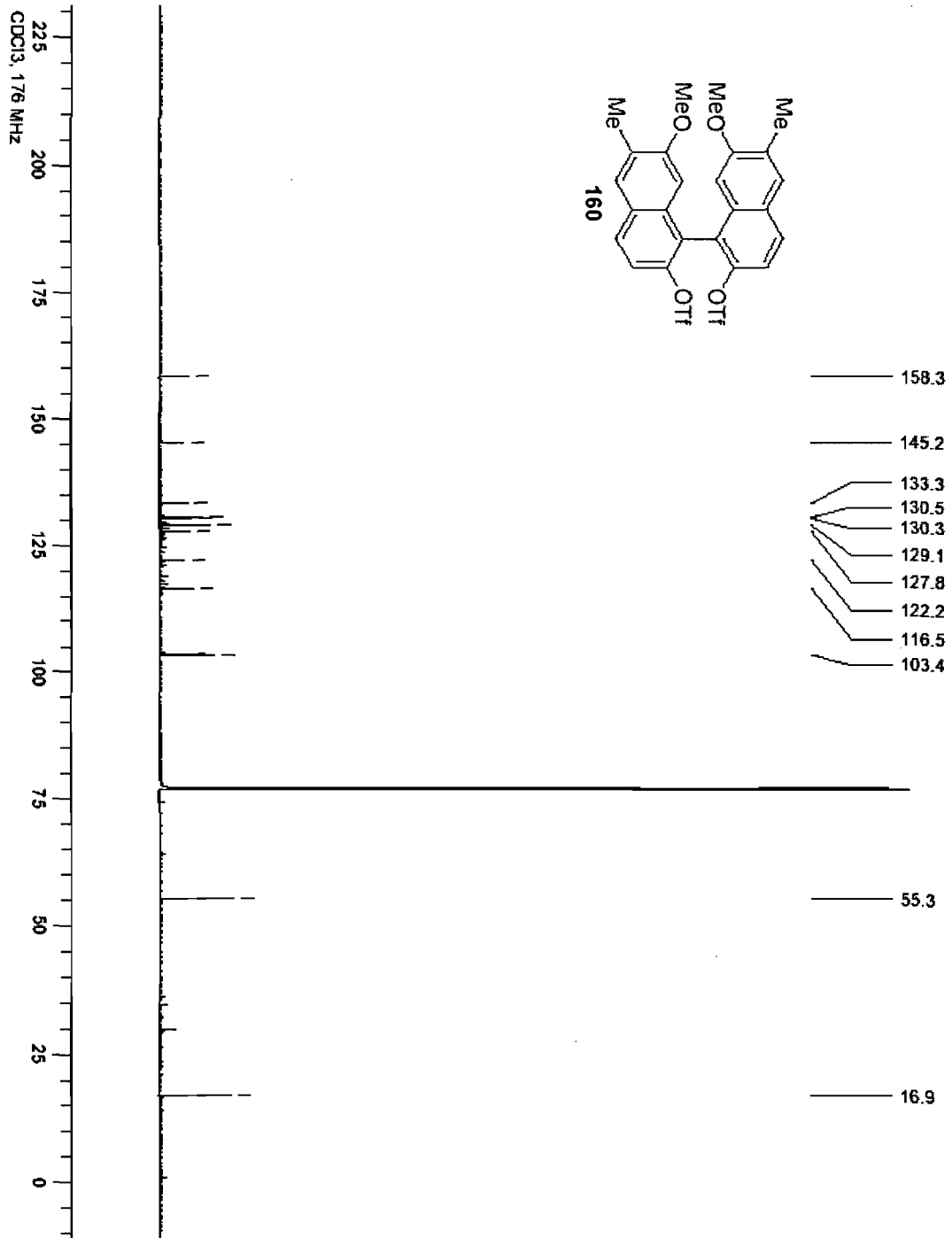










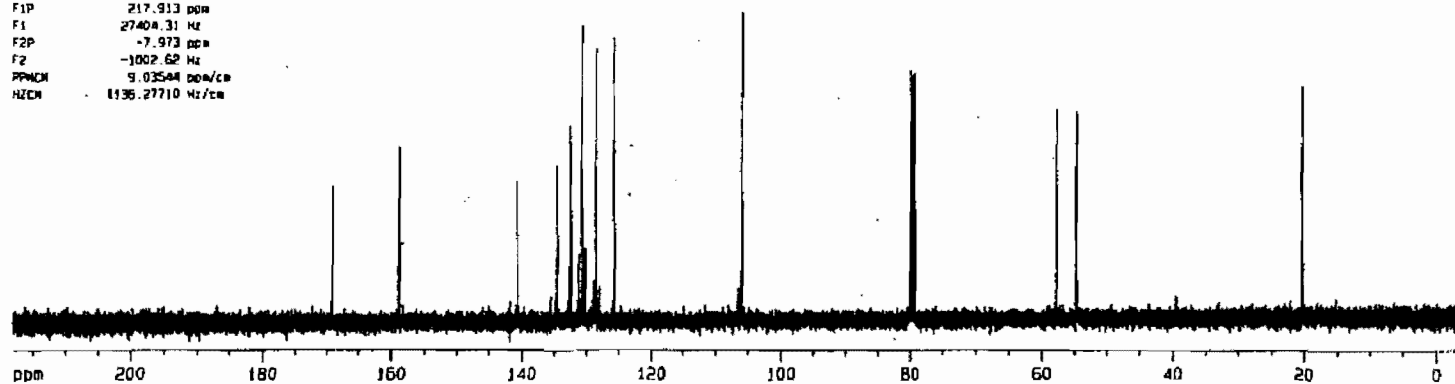
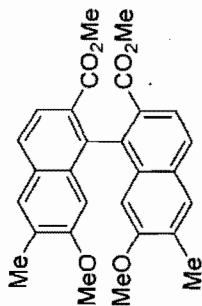


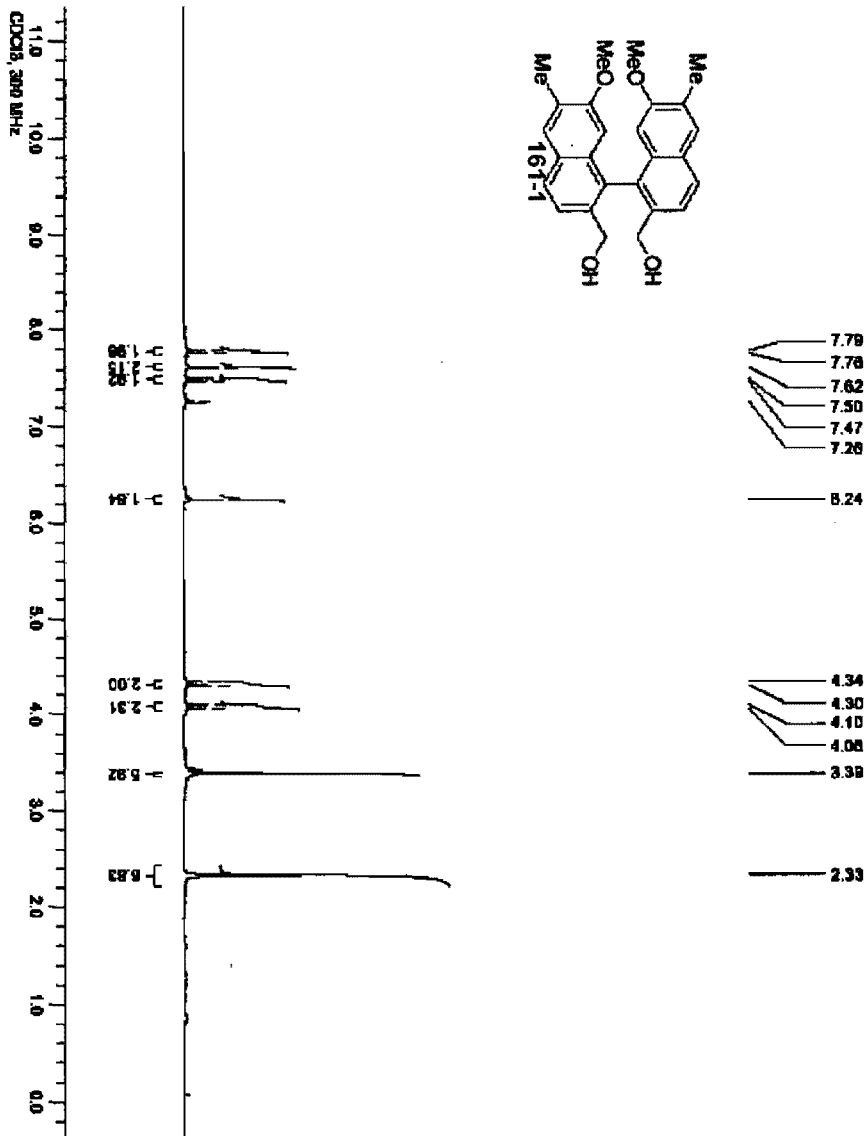
Current Data Parameters
 NAME JC-2-127
 EXPNO 13
 PROCNO 1

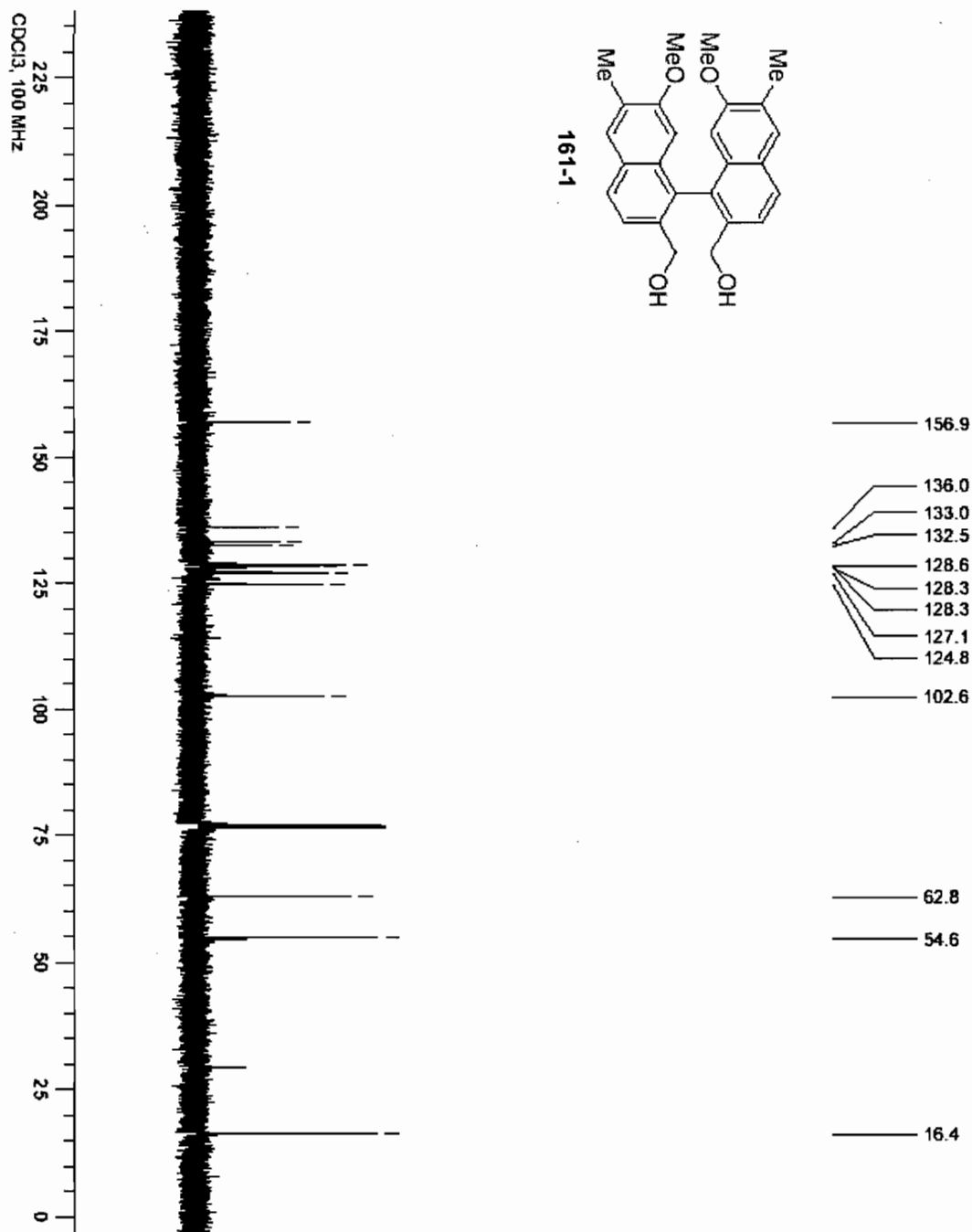
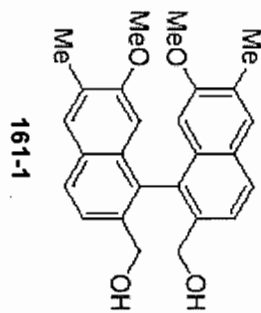
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080317
 Time 23.49
 INSTRUM spect
 PROCNO 5 on QNP 3M
 PULPROG zgpg30
 TO 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 360
 DS 4
 SM 22727.273 Hz
 FIDRES 0.693581 Hz
 AQ 0.7209460 sec
 RG 16384
 DN 22.000 usec
 DE 31.43 usec
 FE 298.0 K
 D12 0.0000200 sec
 DL6 14.00 dB
 D1 2.0000000 sec
 SPOFFS waitz16
 P31 85.00 usec
 D11 0.0300000 sec
 DL5 12.00 dB
 P1 4.00 usec
 SFO1 100.6244562 MHz
 NUCLEUS 13C

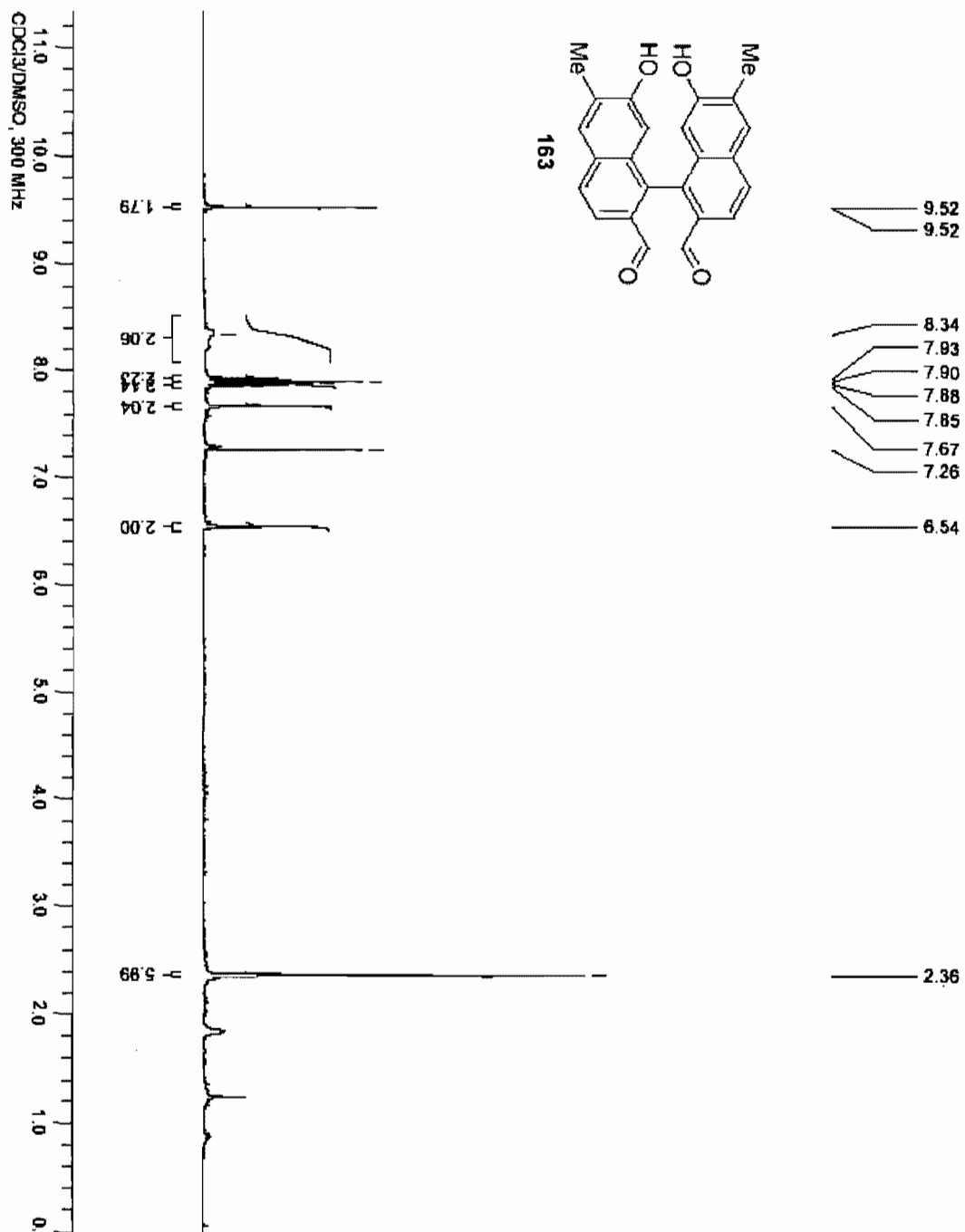
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 125.7577890 MHz
 HDW no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

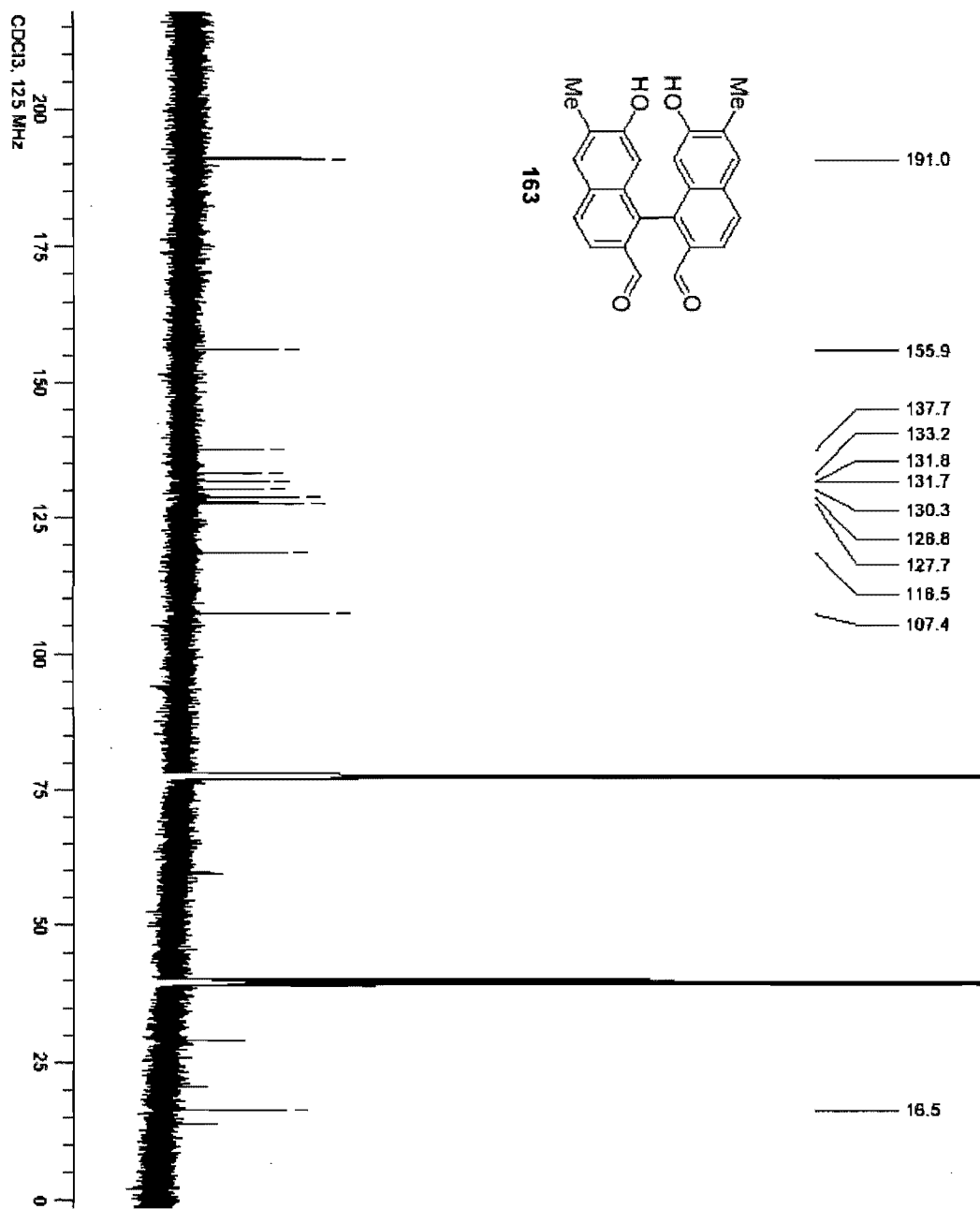
1D NMR plot parameters
 CX 25.00 cm
 CY 0.00 cm
 F1P 217.913 ppm
 F1 27404.31 Hz
 F2P -7.973 ppm
 F2 -1002.62 Hz
 PPMCH 9.03544 ppm/cm
 HZCH 1136.27710 Hz/cm

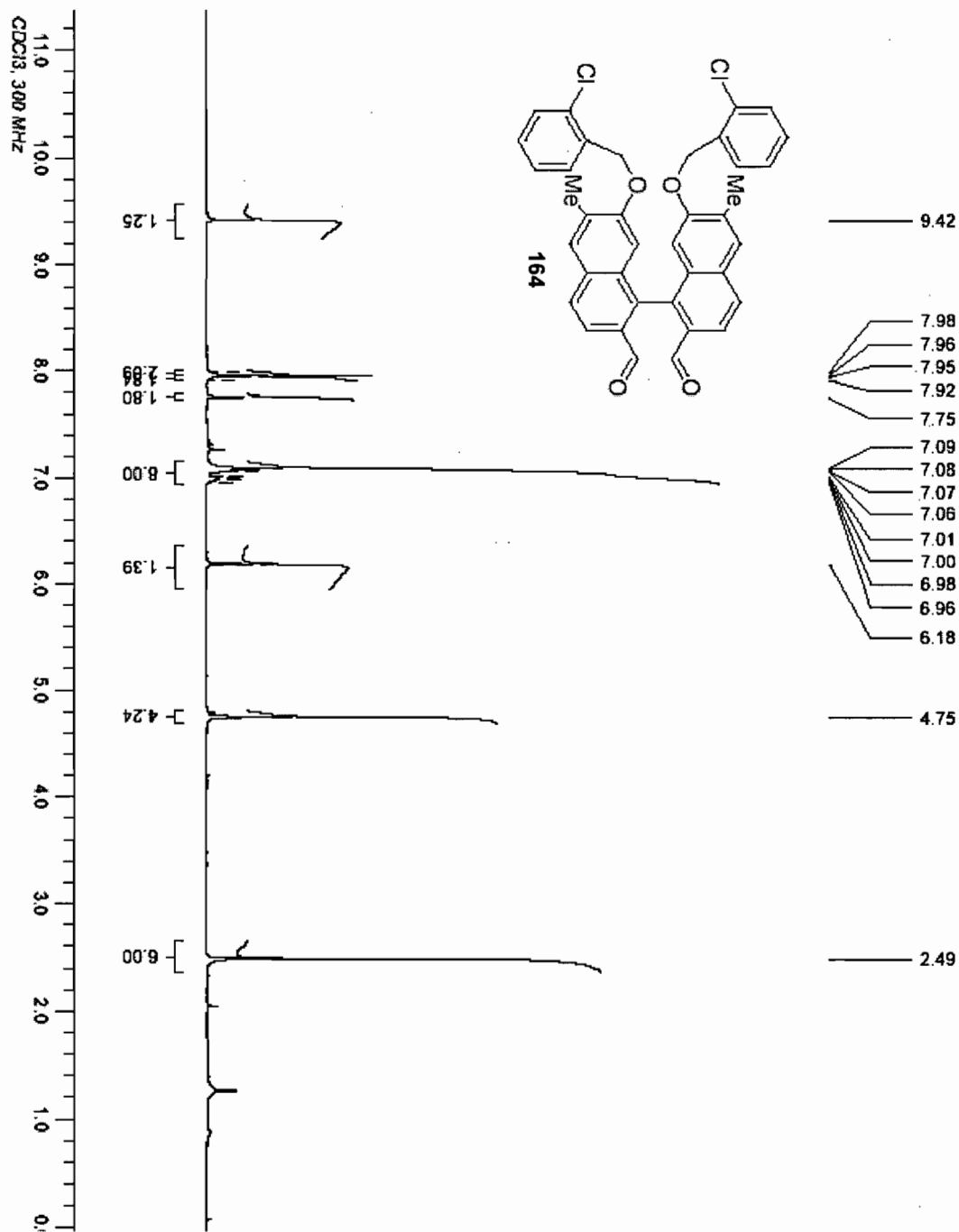


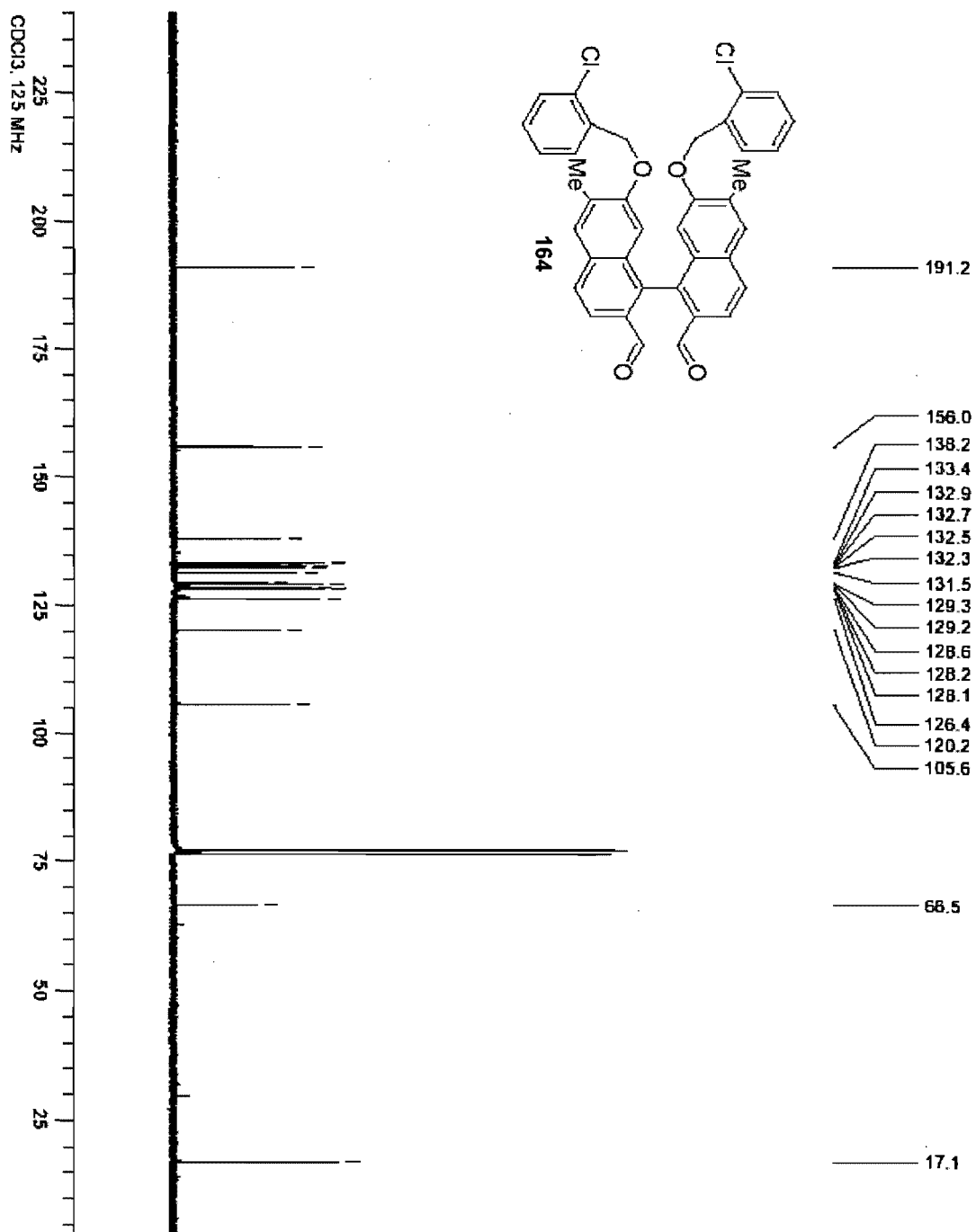


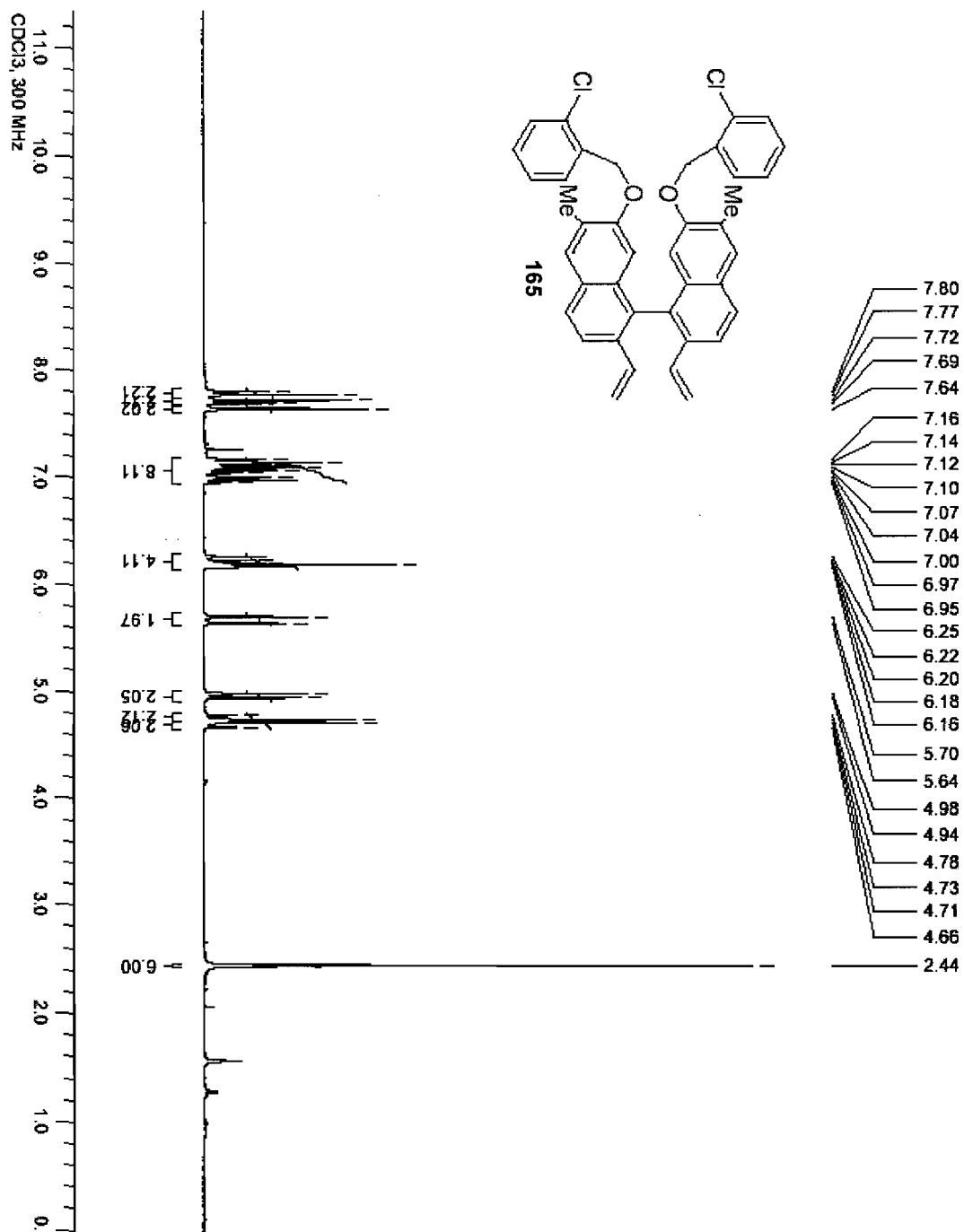


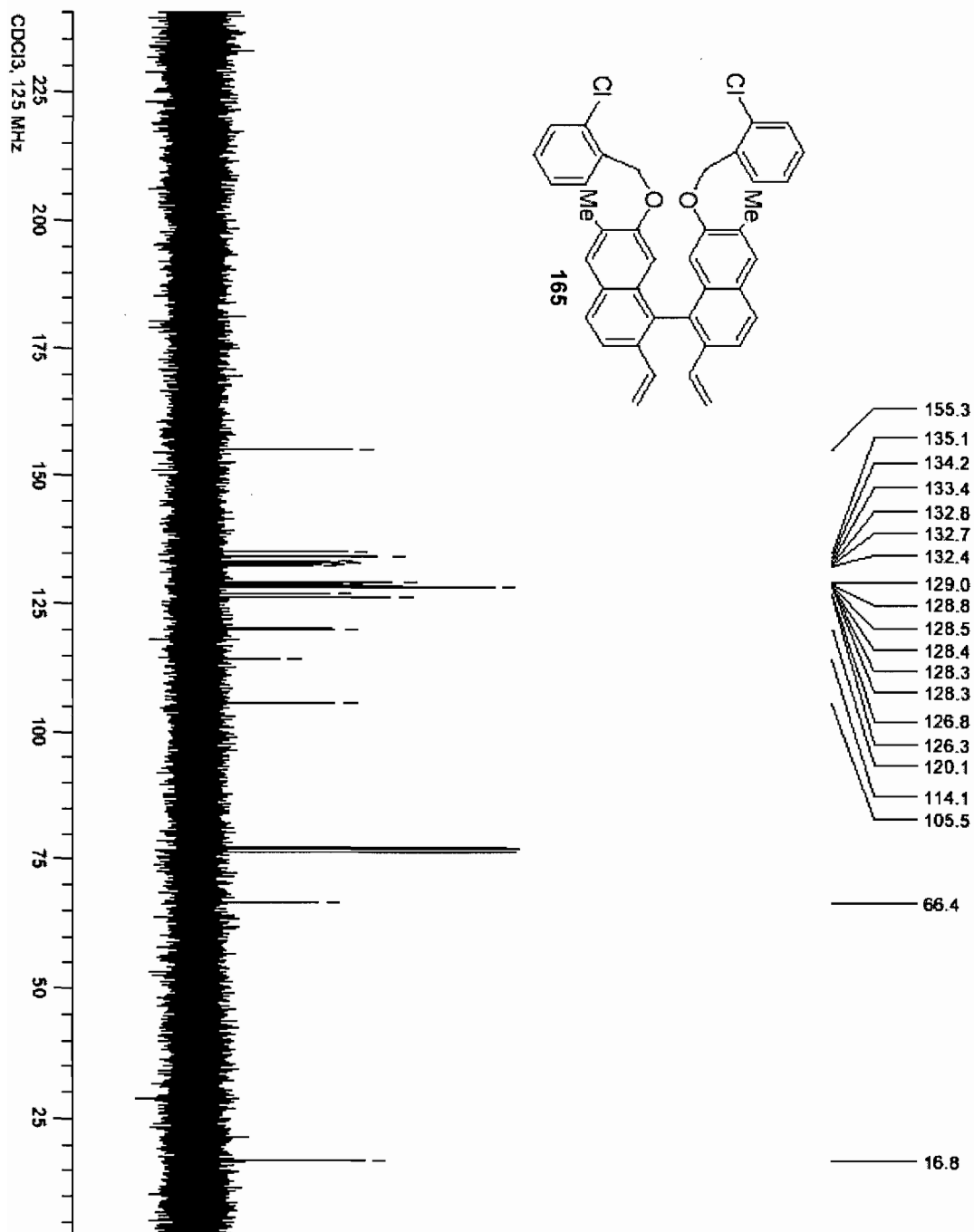


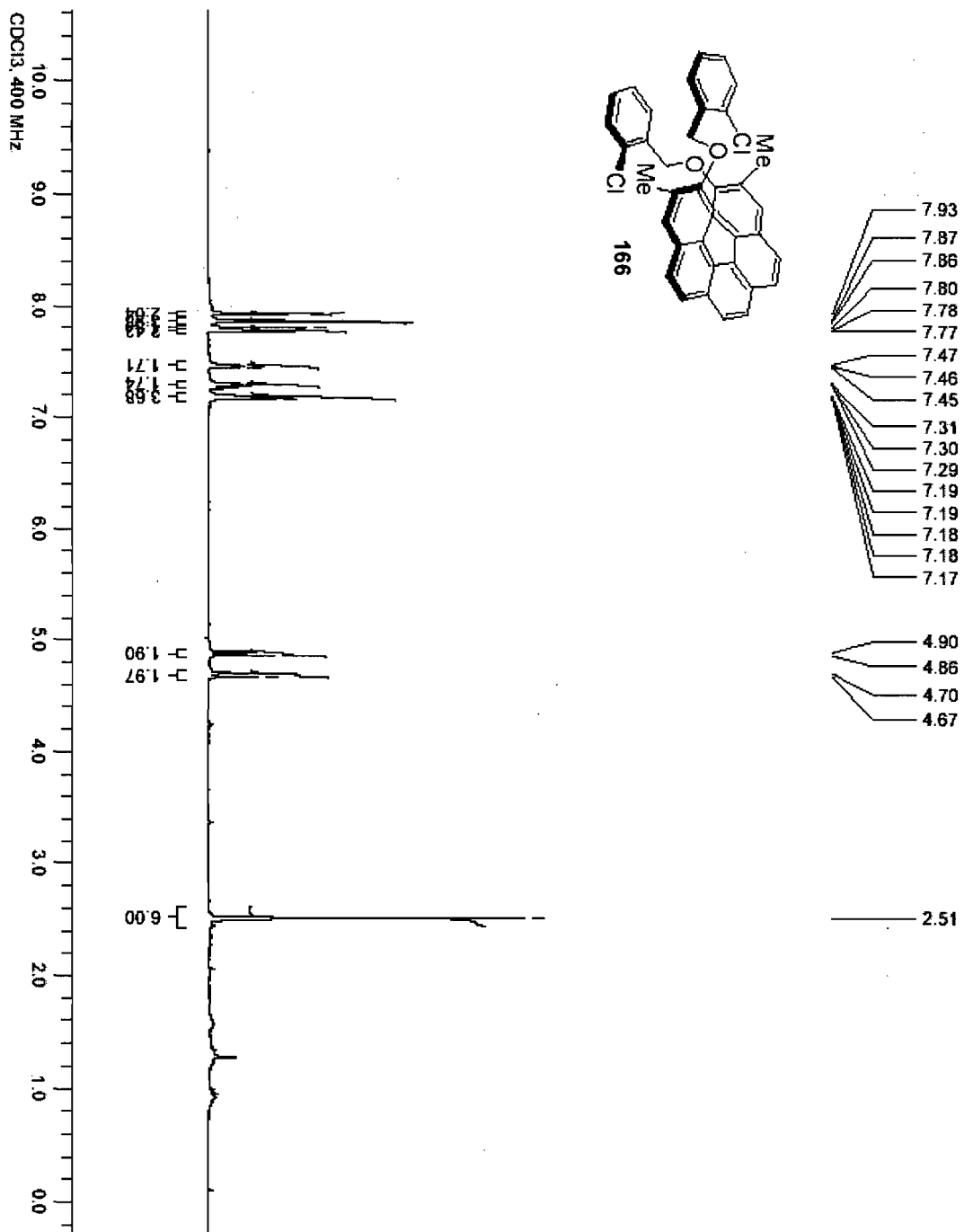


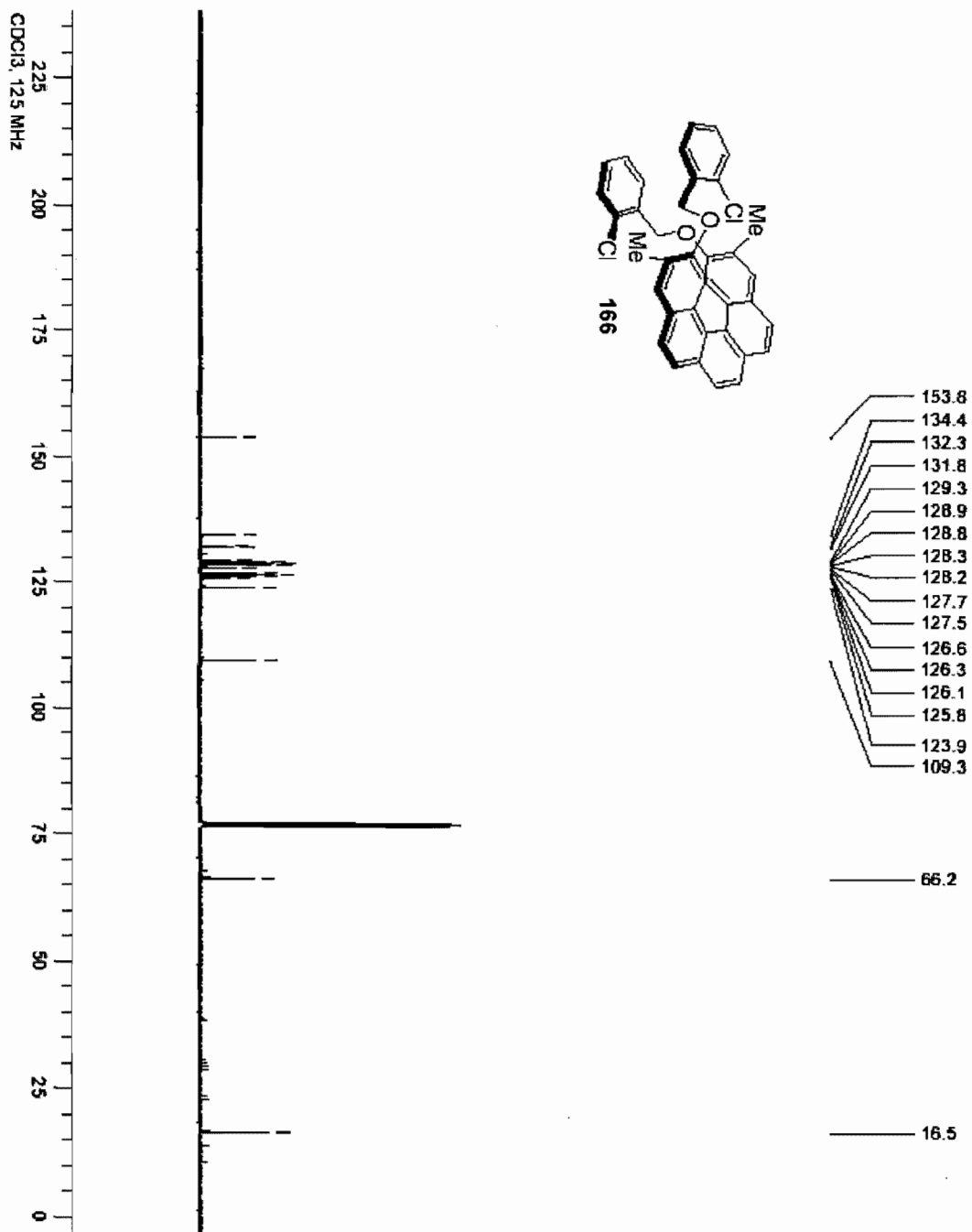


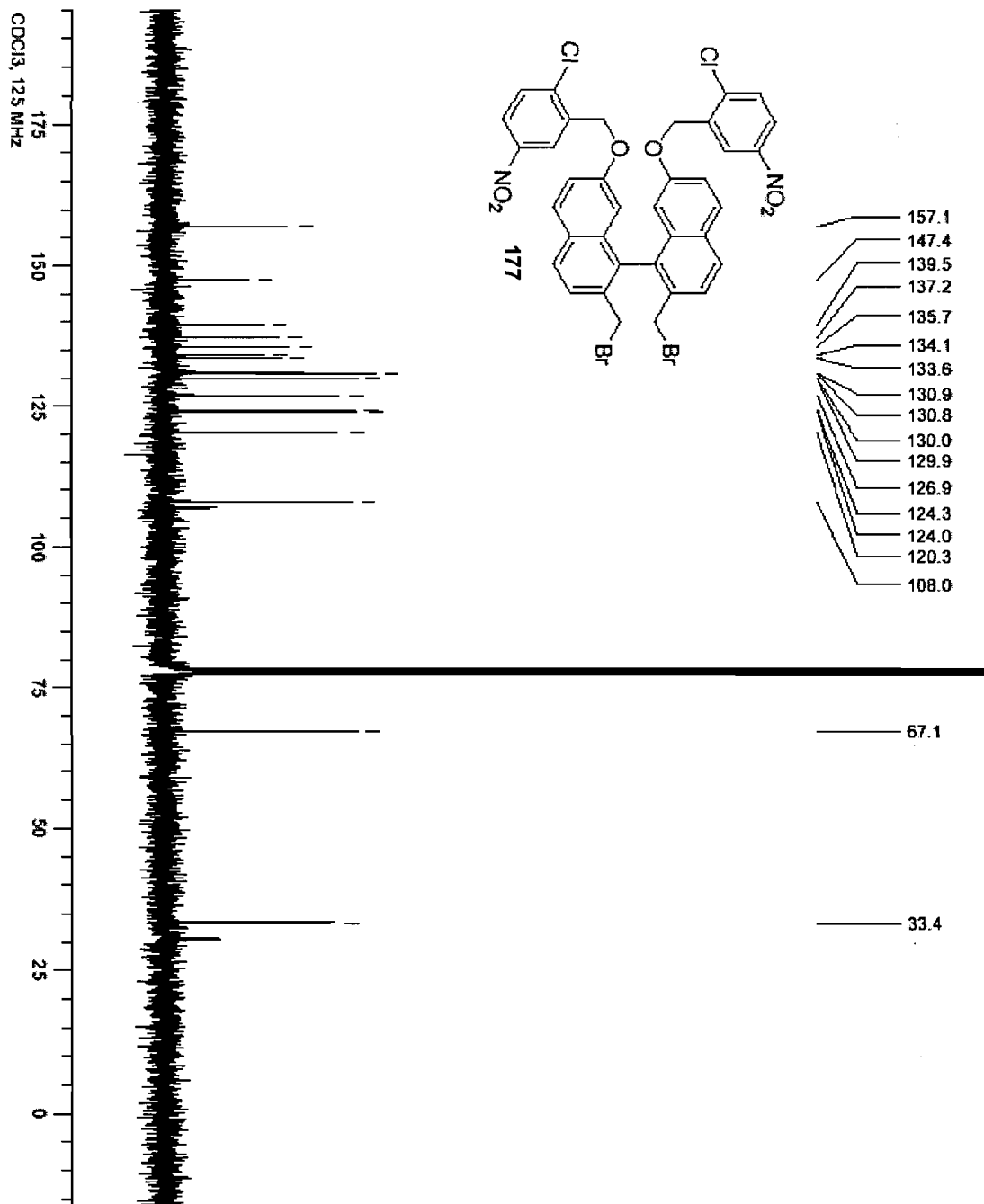


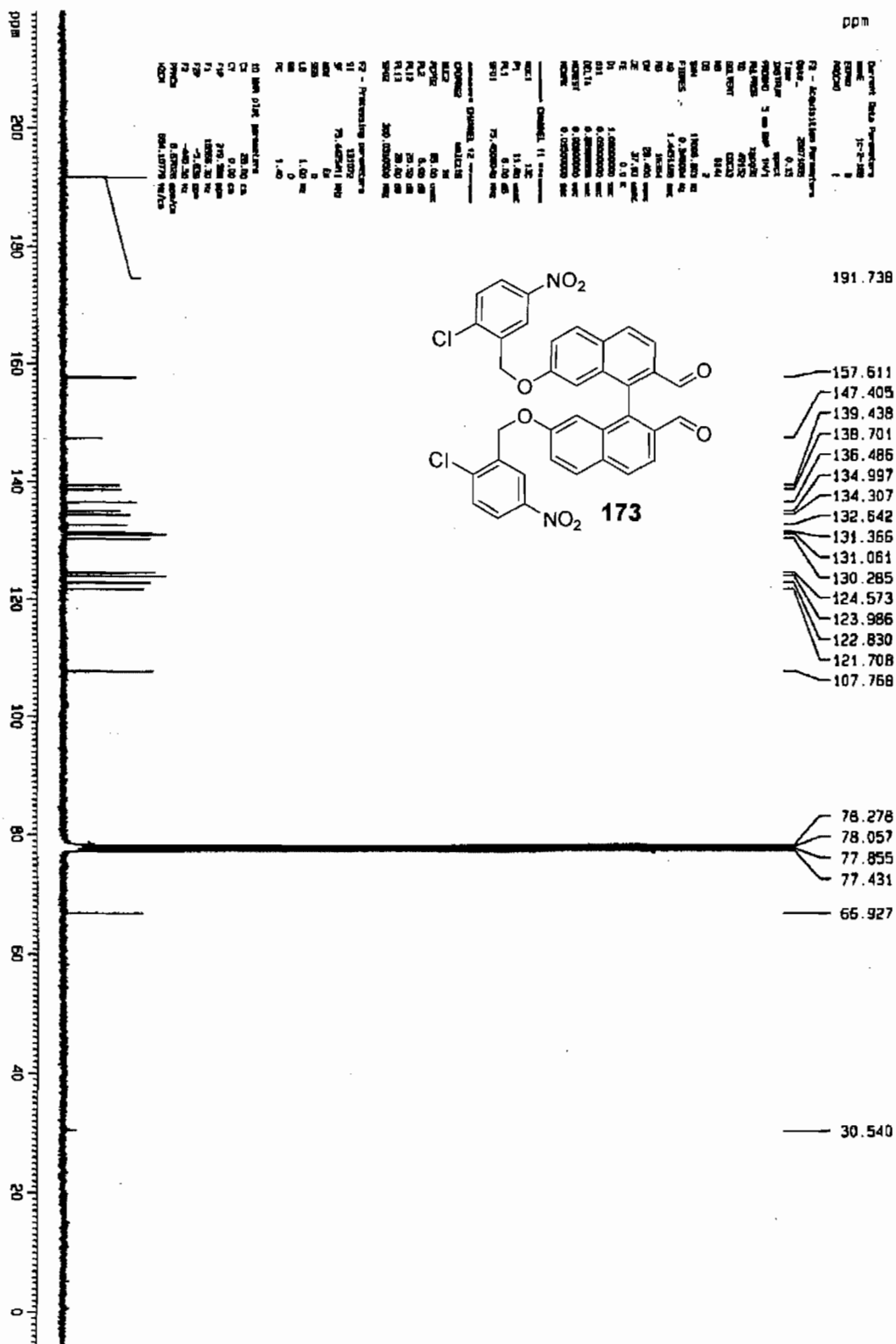




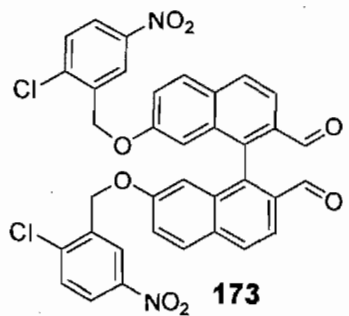


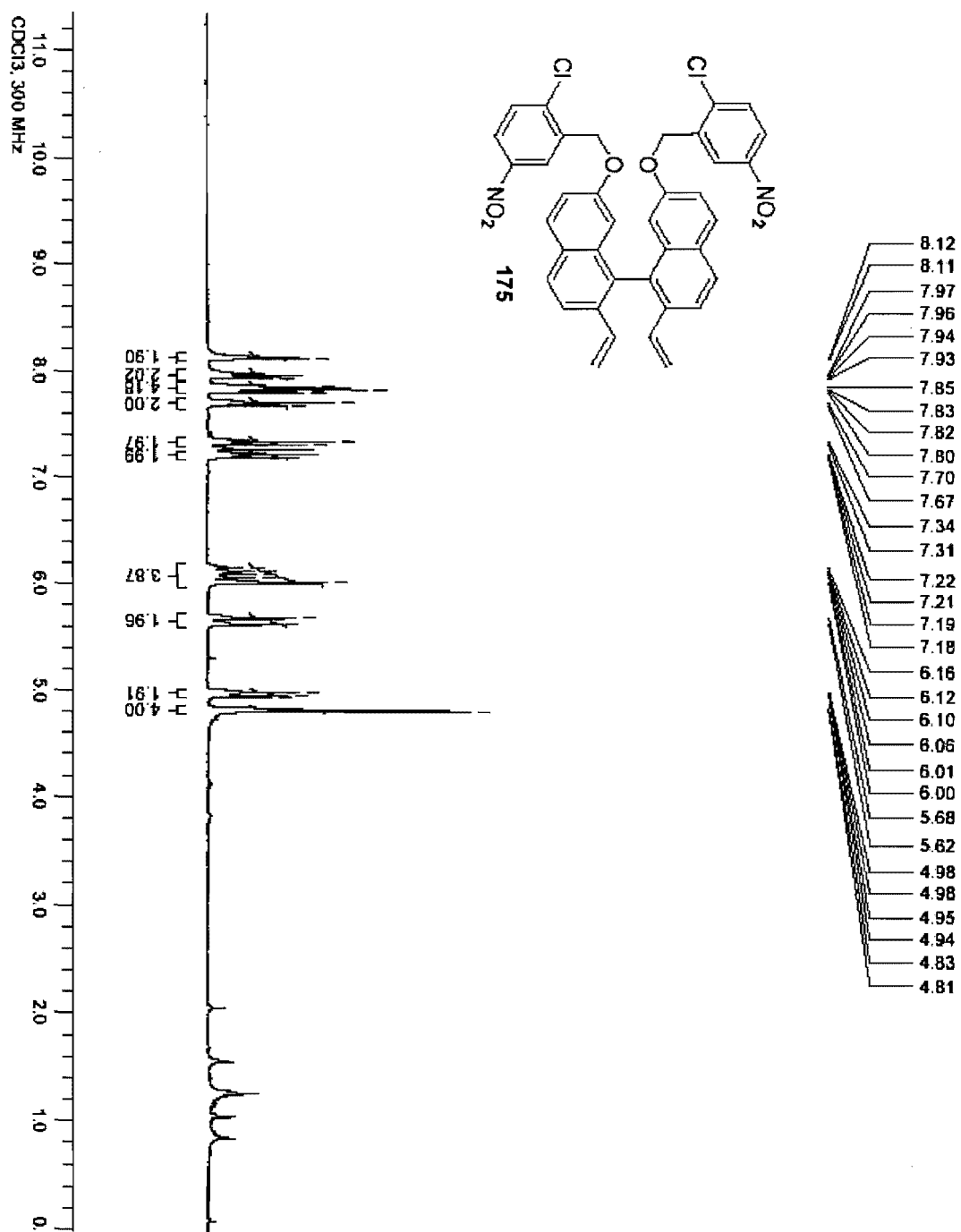






Name: 173
 Date: 2007/08/08
 Time: 0.33
 INSTRUM: spect
 PULPROG: zgpg30
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20070808
 Time_ 0.33
 INSTRUM_ spect
 PULPROG_ zgpg30
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.485141 MHz
 AQ 4.000000
 EQ 1.000000
 F2 - Acquisition Parameters
 Name_ 173
 Date_ 20070808
 Time_ 0.33
 INSTRUM_ spect
 PULPROG_ zgpg30
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.485141 MHz
 AQ 4.000000
 EQ 1.000000





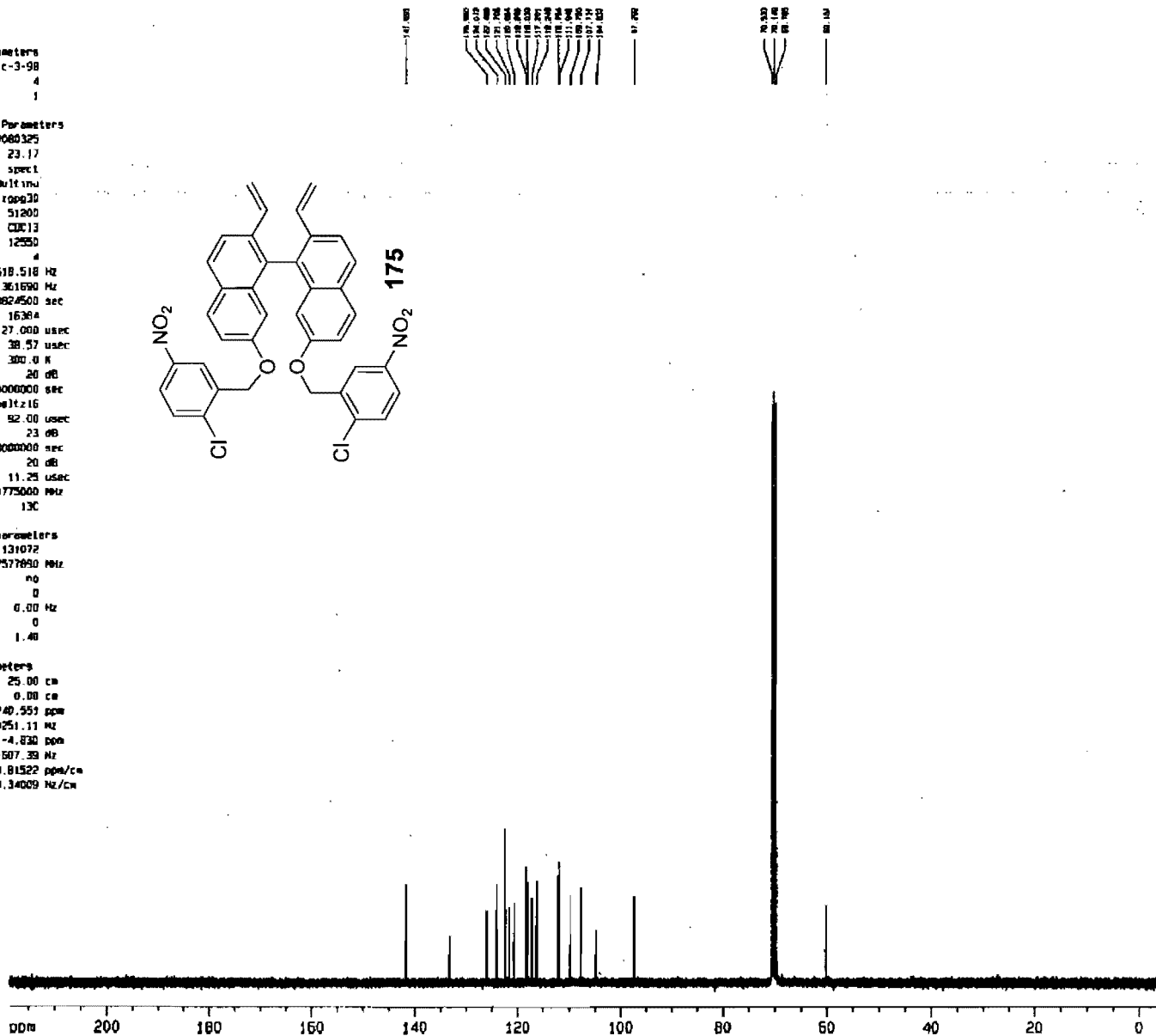
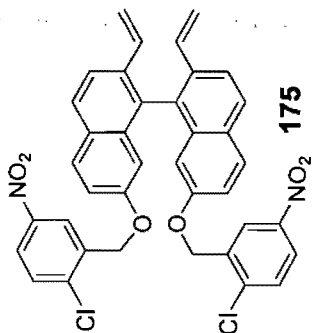
1.

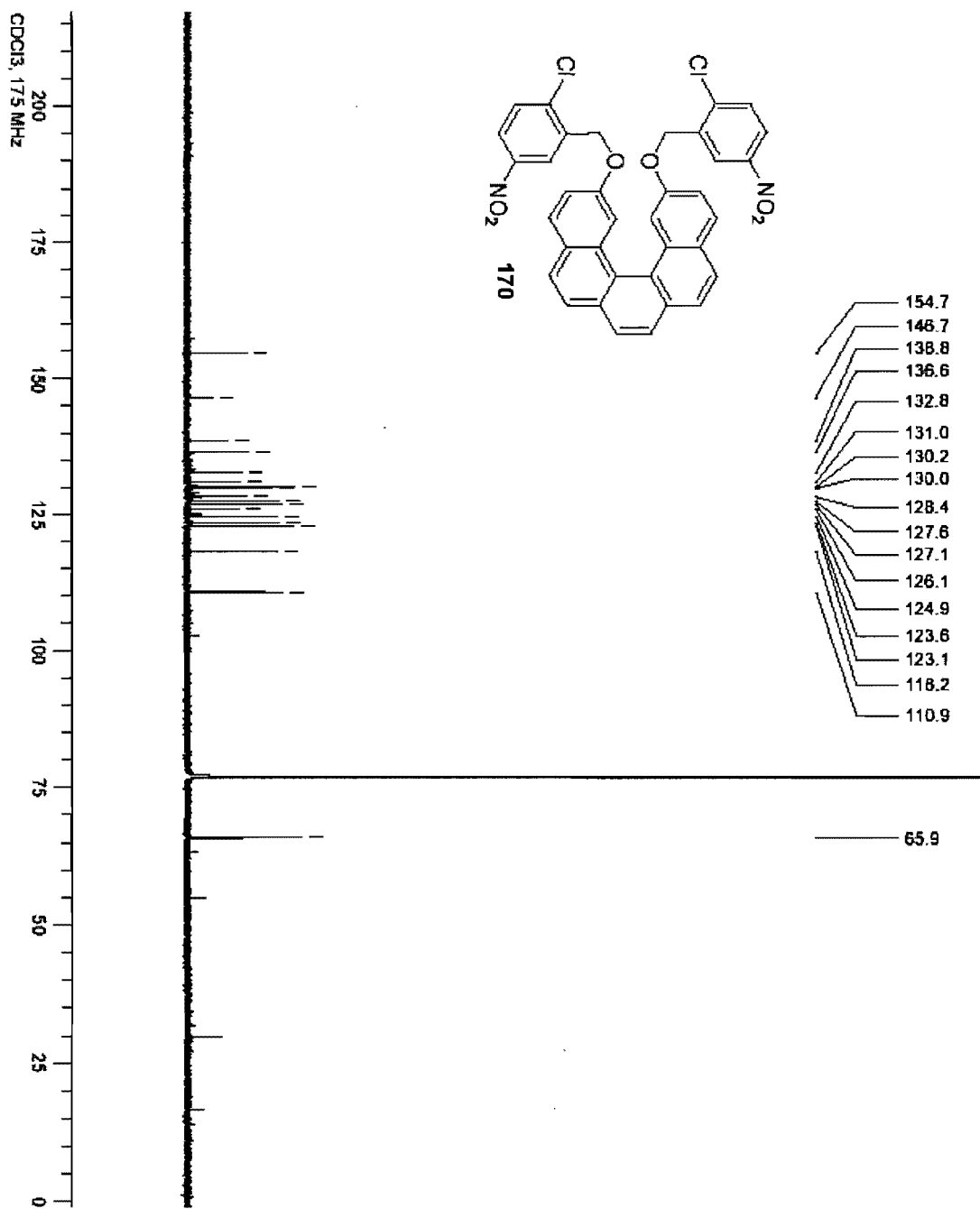
Current Data Parameters
 NAME jc-3-98
 EXPNO 4
 PROCNO 1

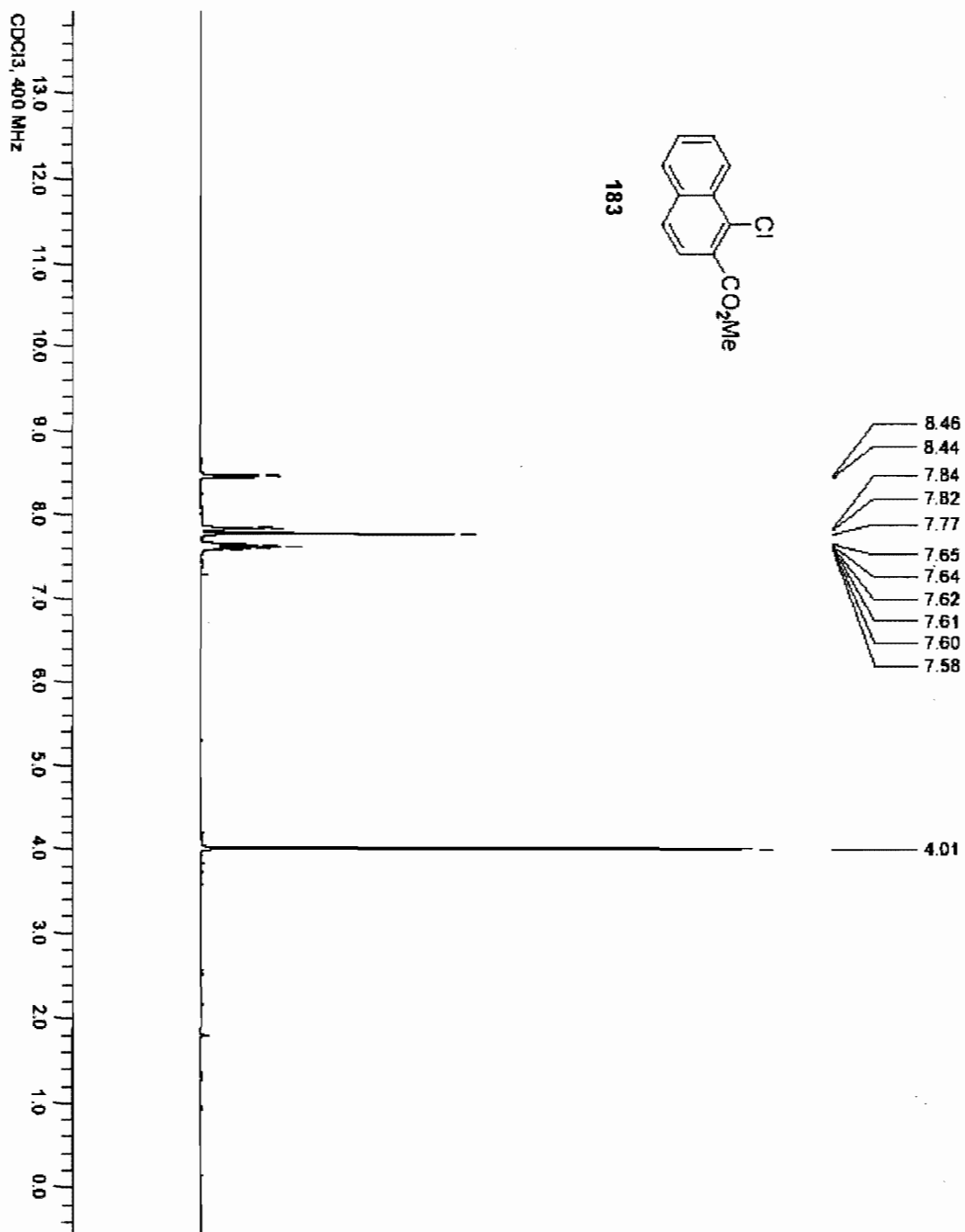
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080325
 Time 23:17
 INSTRUM spect
 PROBRW 20 Multinu
 PULPROG ropp30
 TD 51200
 SOLVENT CDCl3
 NS 12500
 DS 4
 SWH 18518.518 Hz
 FIDRES 0.361690 Hz
 AQ 1.3824500 sec
 RG 16384
 DR 27.000 usec
 DE 38.57 usec
 TE 300.0 K
 FLJ 20 dB
 D1 2.0000000 sec
 CPOPRG waltz16
 P31 92.00 usec
 S4 23 dB
 D11 0.0300000 sec
 S2 20 dB
 P1 11.25 usec
 SF01 75.4775000 MHz
 NUCLEUS 13C

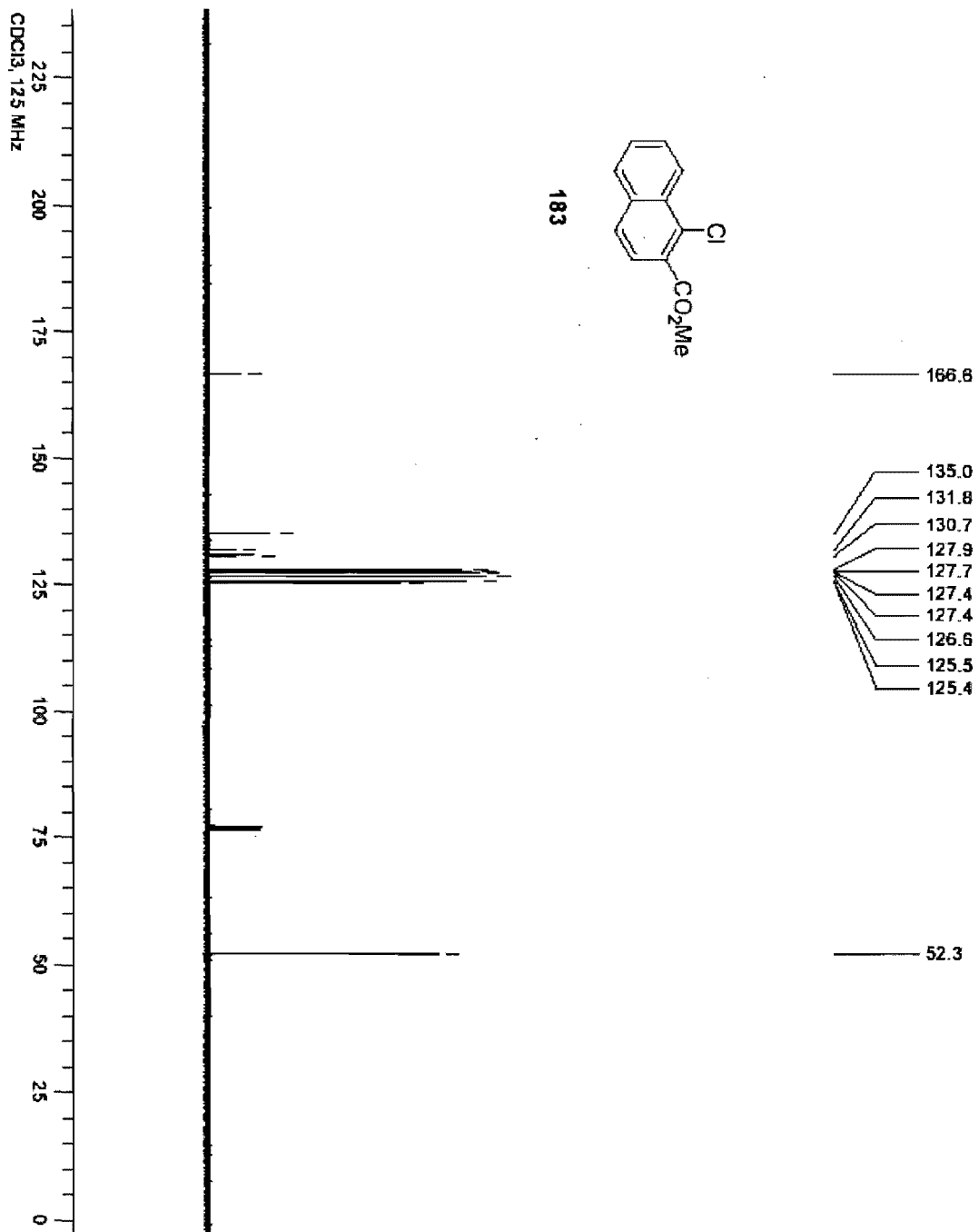
F2 - Processing parameters
 SI 131072
 SF 125.7577850 MHz
 MDW no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

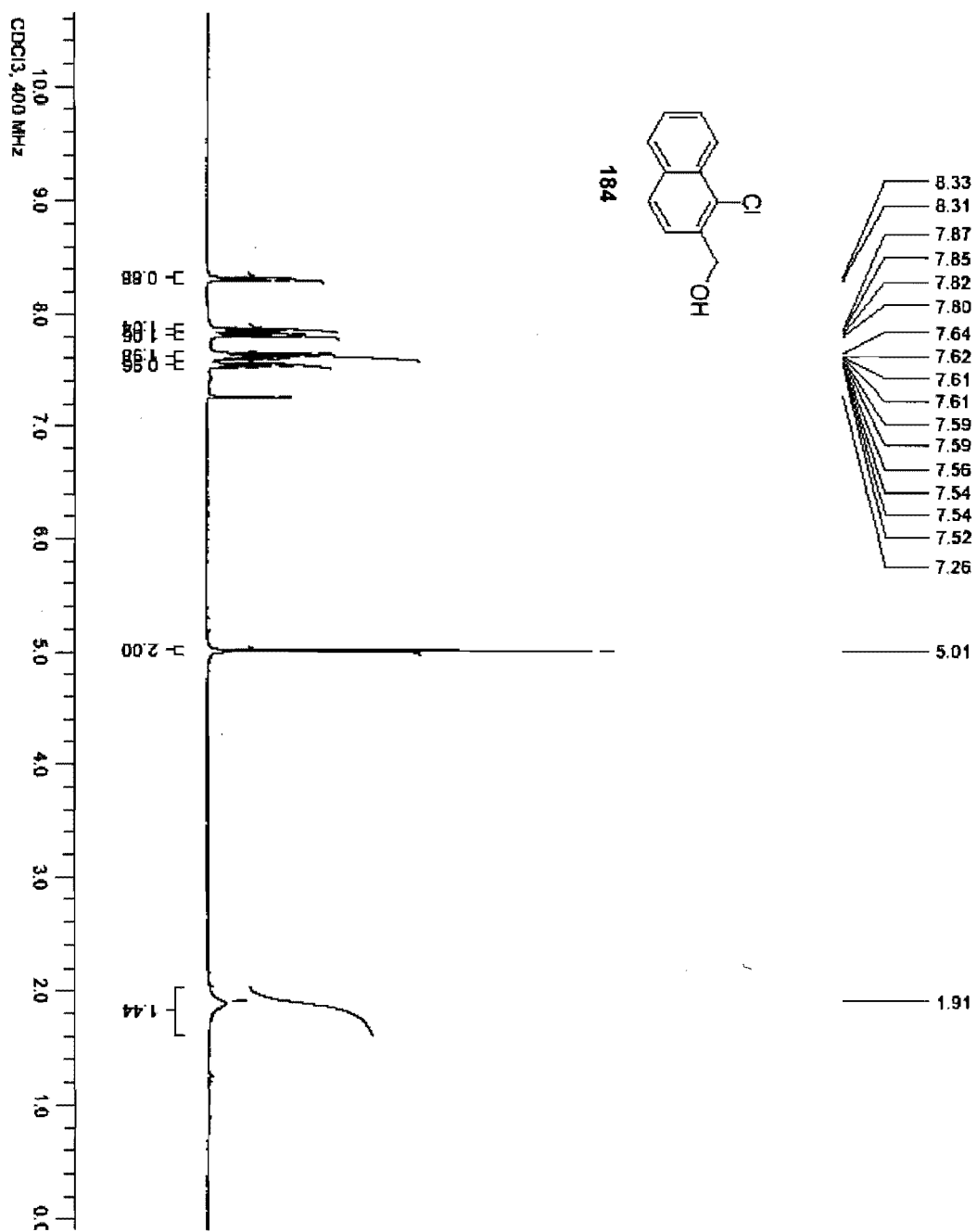
1D NMR plot parameters
 CX 25.00 cm
 CY 0.00 cm
 F1P 740.551 ppm
 F1 30251.11 MHz
 F2P -4.830 ppm
 F2 -507.39 MHz
 PRACH 9.81522 ppm/cm
 HZCM 1234.34009 MHz/cm

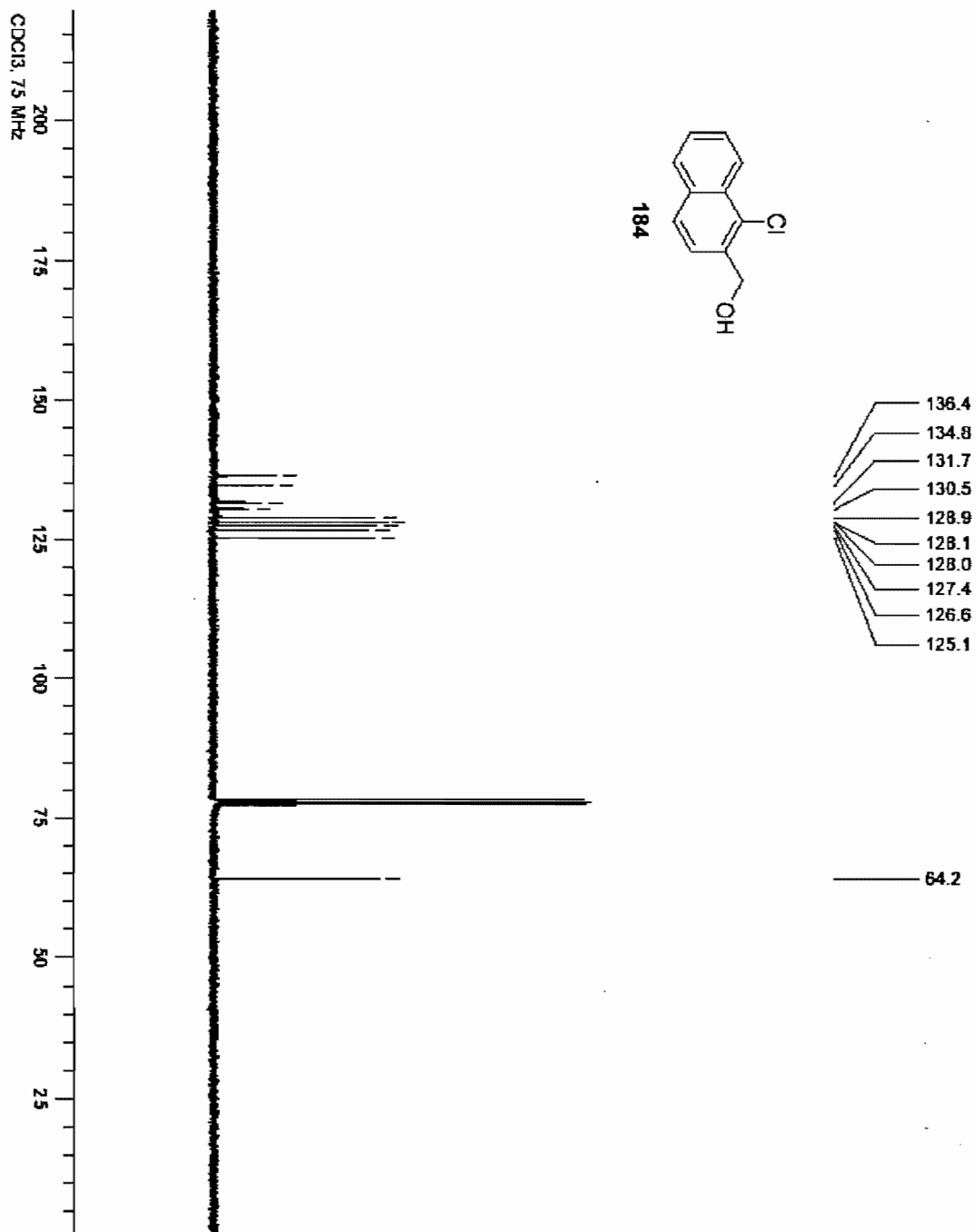
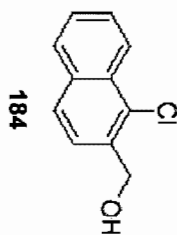


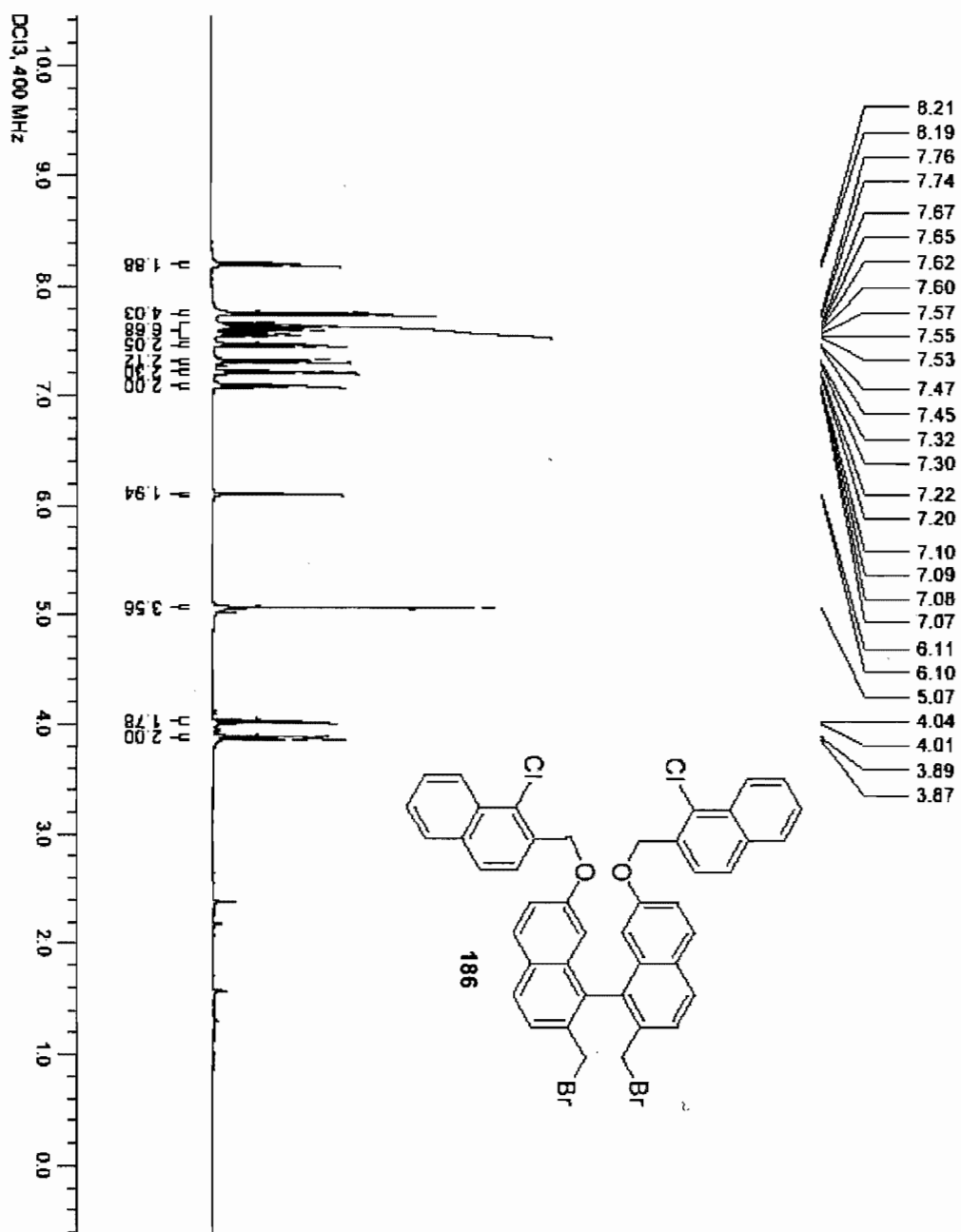


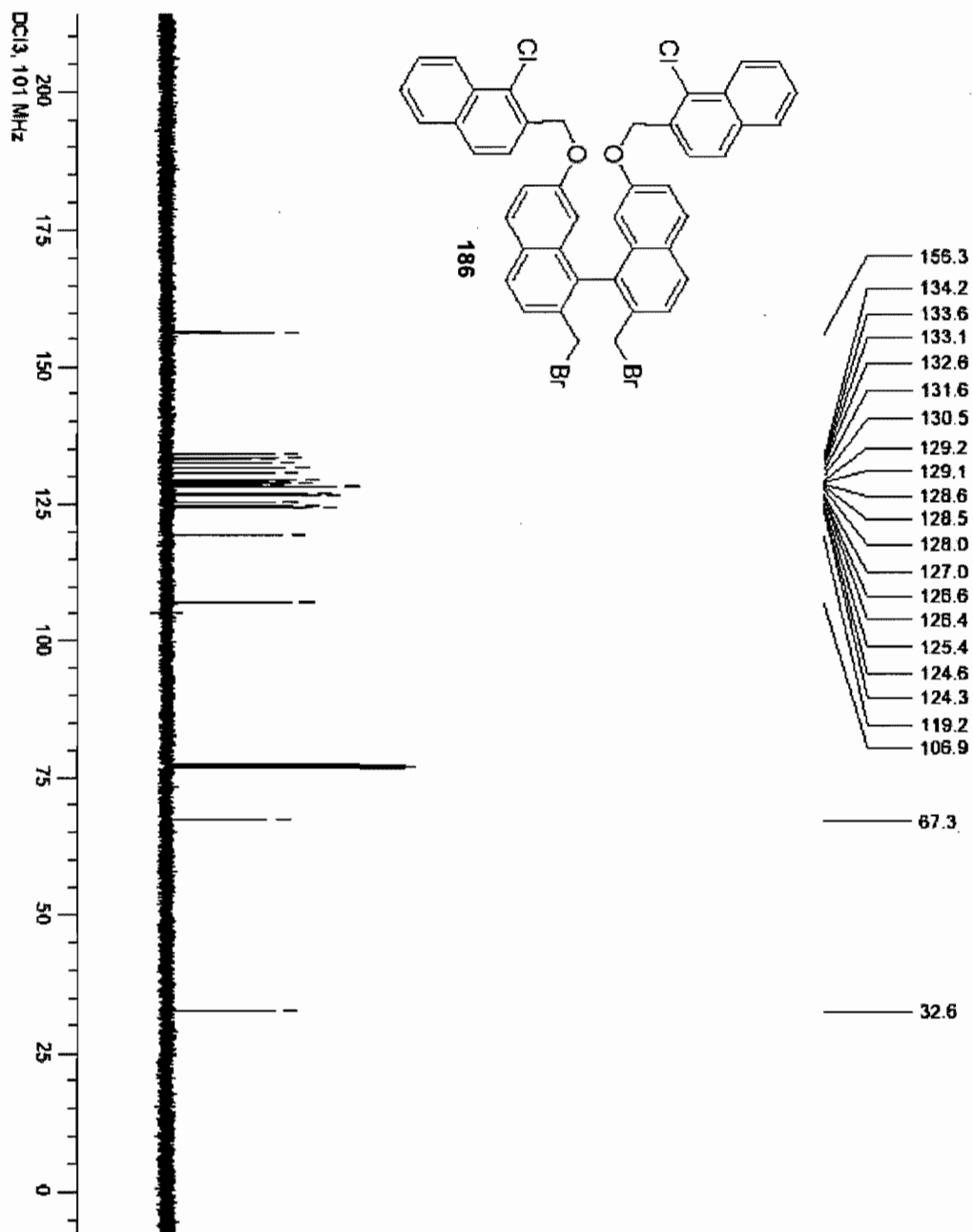


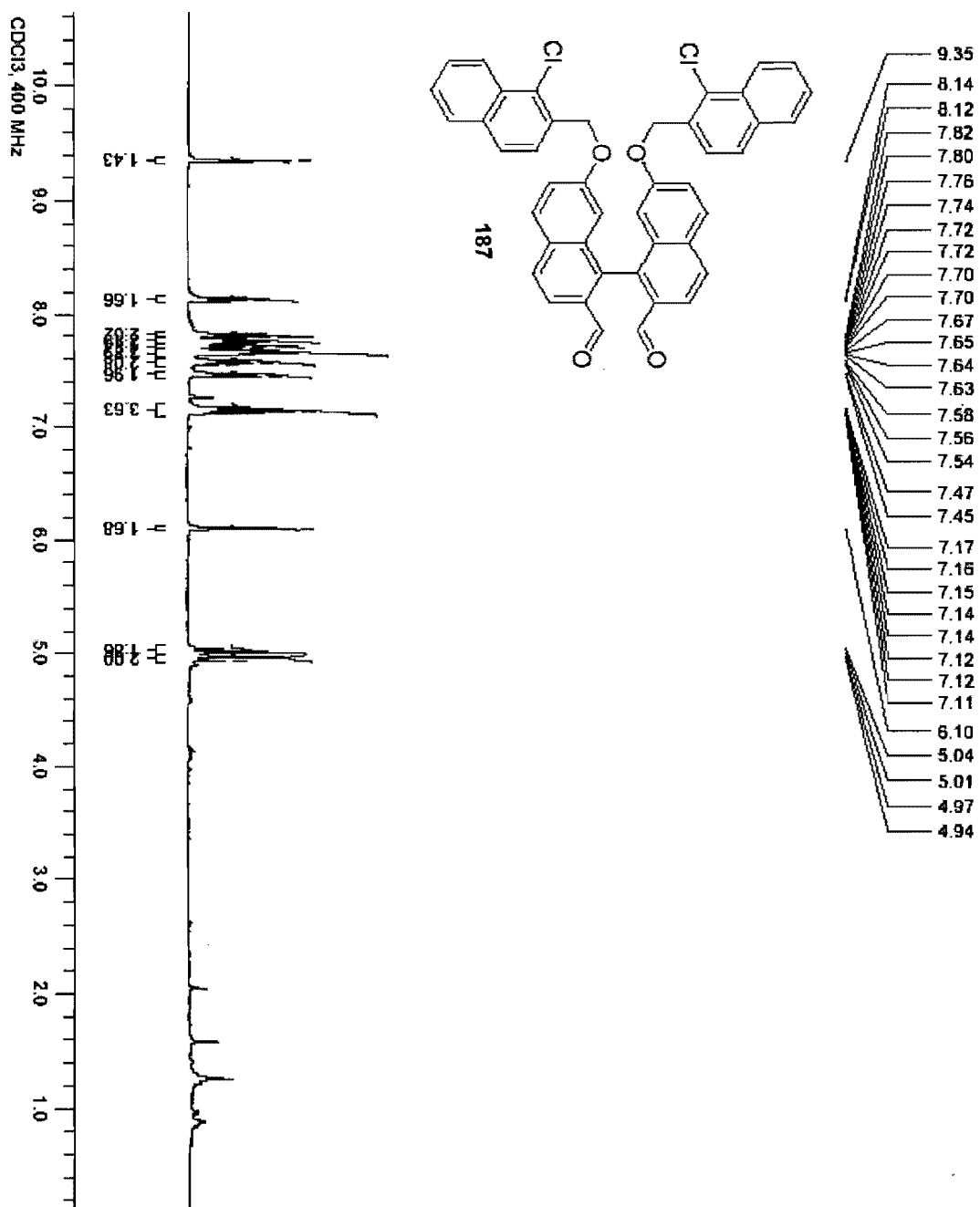


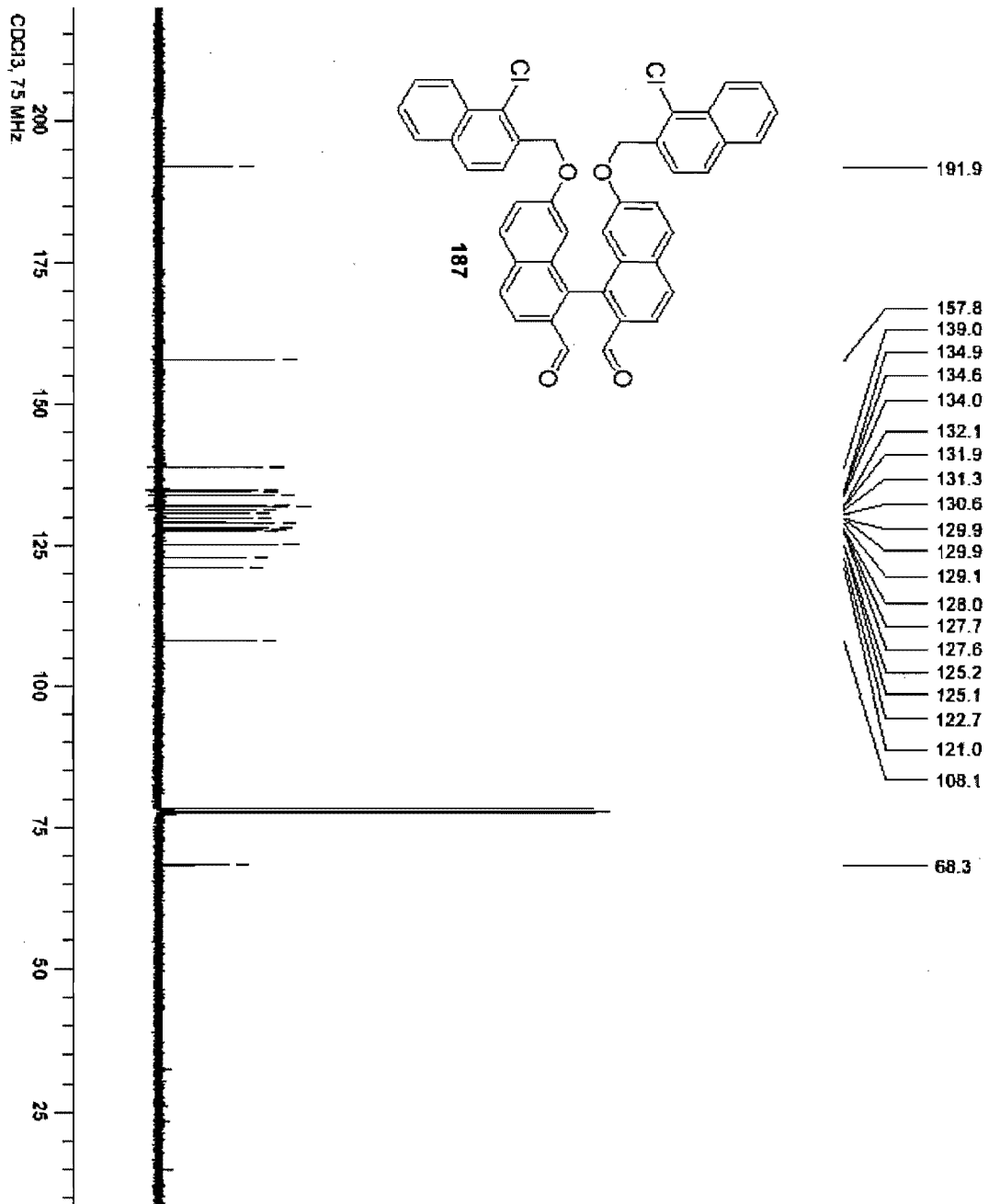


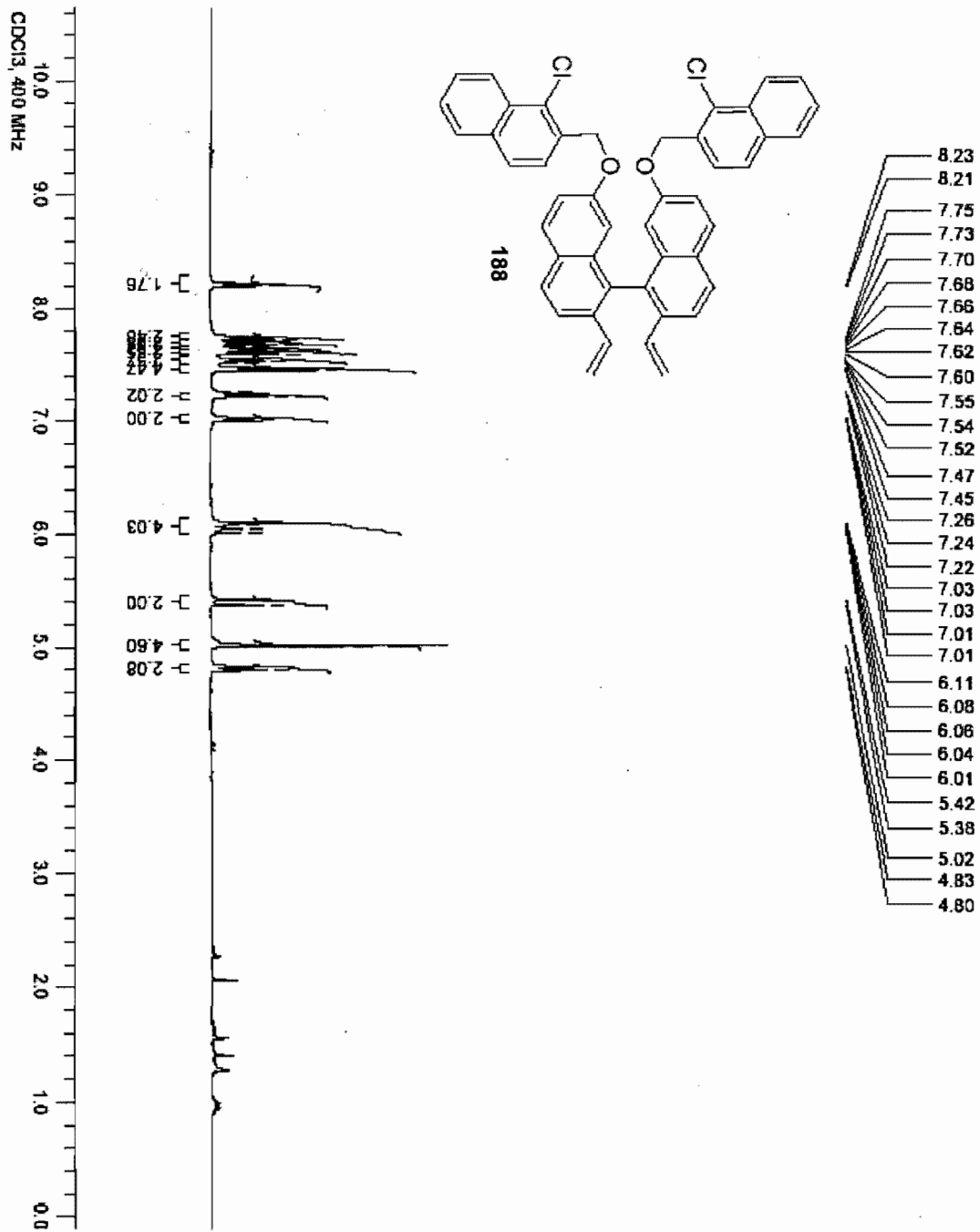


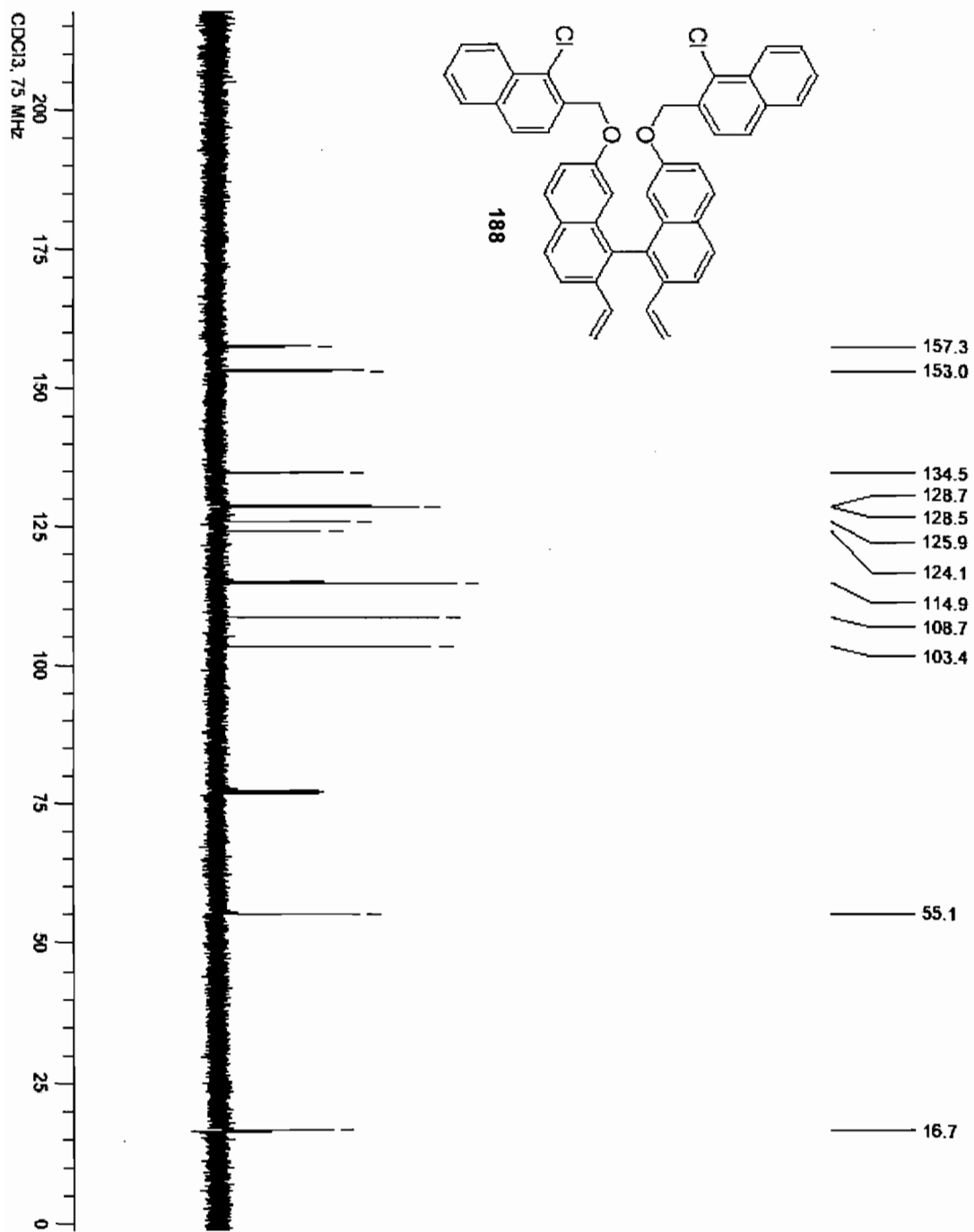


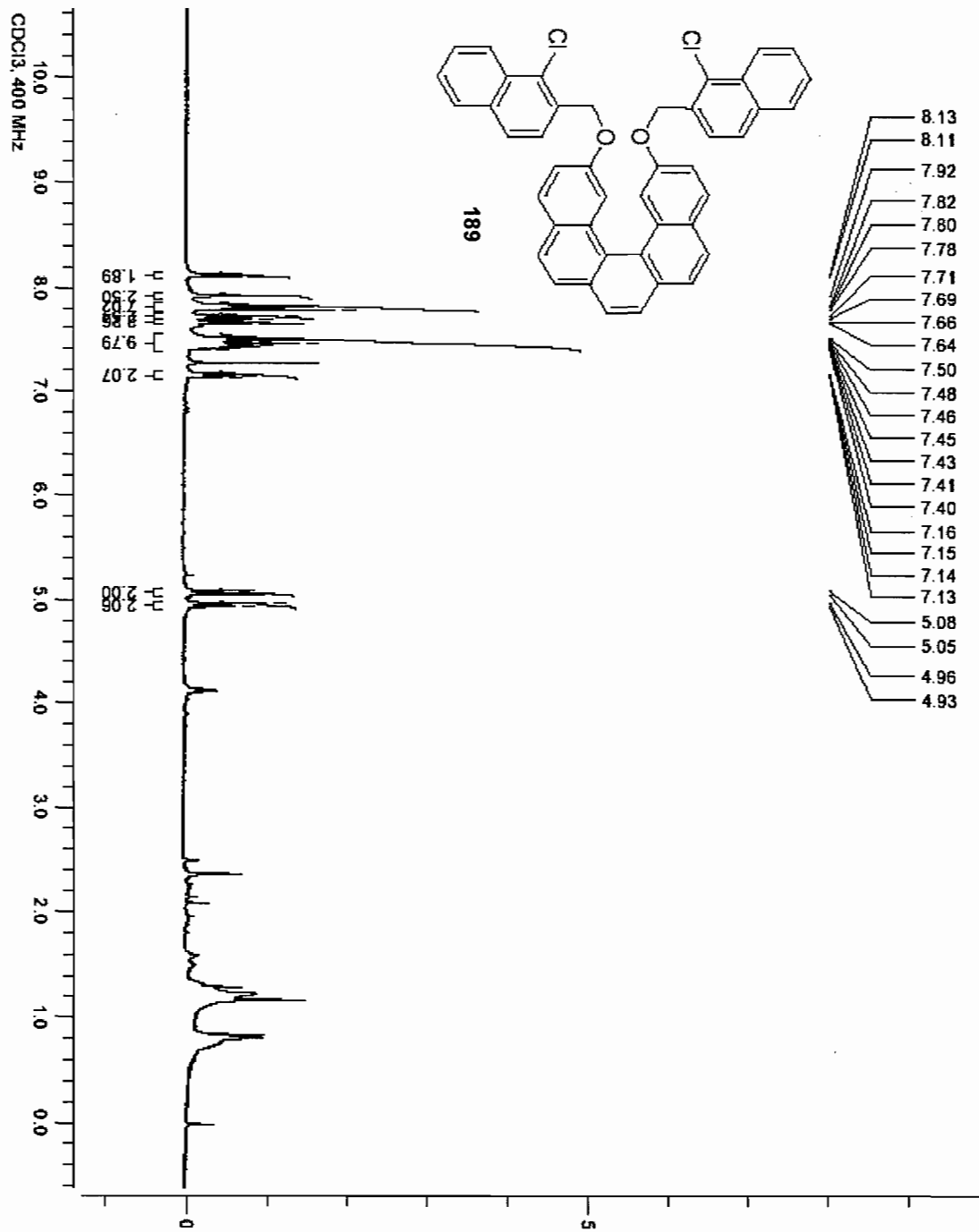


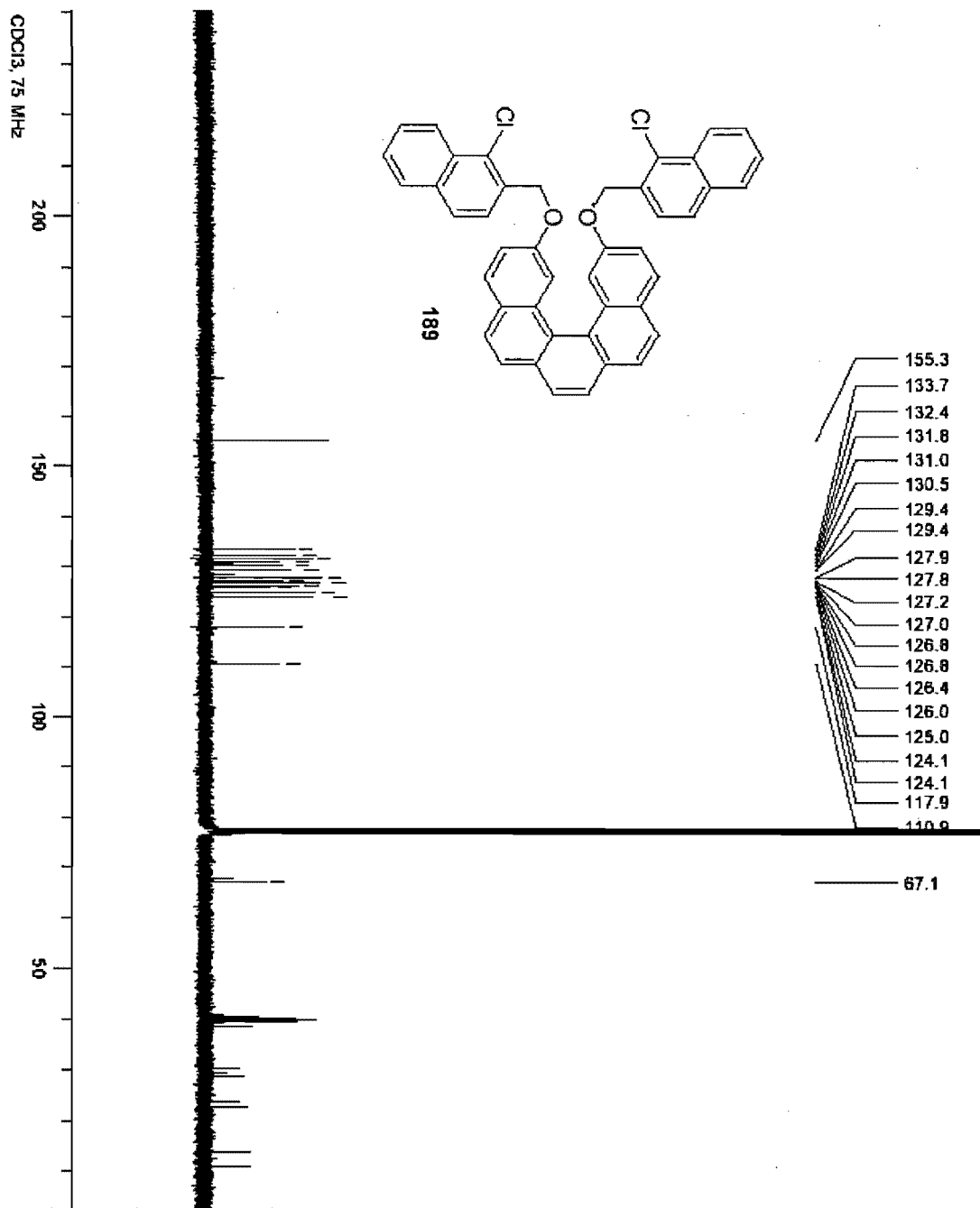


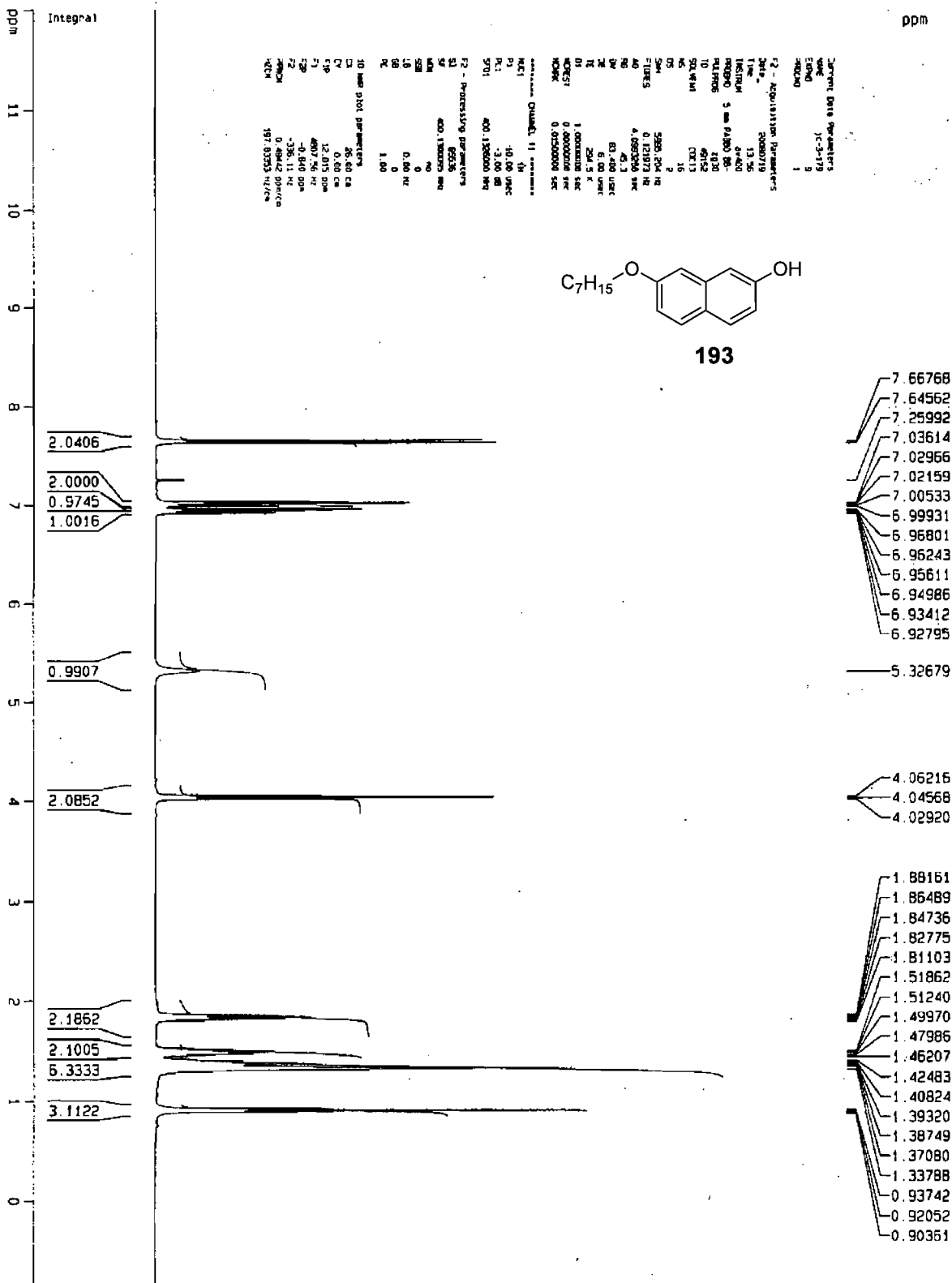












E

Current Data Parameters
 NAME 1c-3-179
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

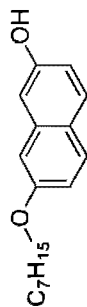
Date_ 20080717
 Time 17.45
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zgpg
 TO 32766
 SOLVENT CDCl3
 NS 48
 DS 4
 SWH 22727.273 Hz
 FIDRES 0.663581 Hz
 AQ 0.7209460 sec
 RG 11400
 JM 22.000 usec
 DE 31.43 usec
 TE 298.0 K
 D12 0.000200 sec
 D16 14.00 dB
 D1 2.0000000 sec
 CPDPRG waltz16
 P11 65.00 usec
 D11 0.0300000 sec
 DL5 12.00 dB
 P1 4.00 usec
 SFO1 100.624502 MHz
 NUCLEUS 13C

F2 - Processing Parameters

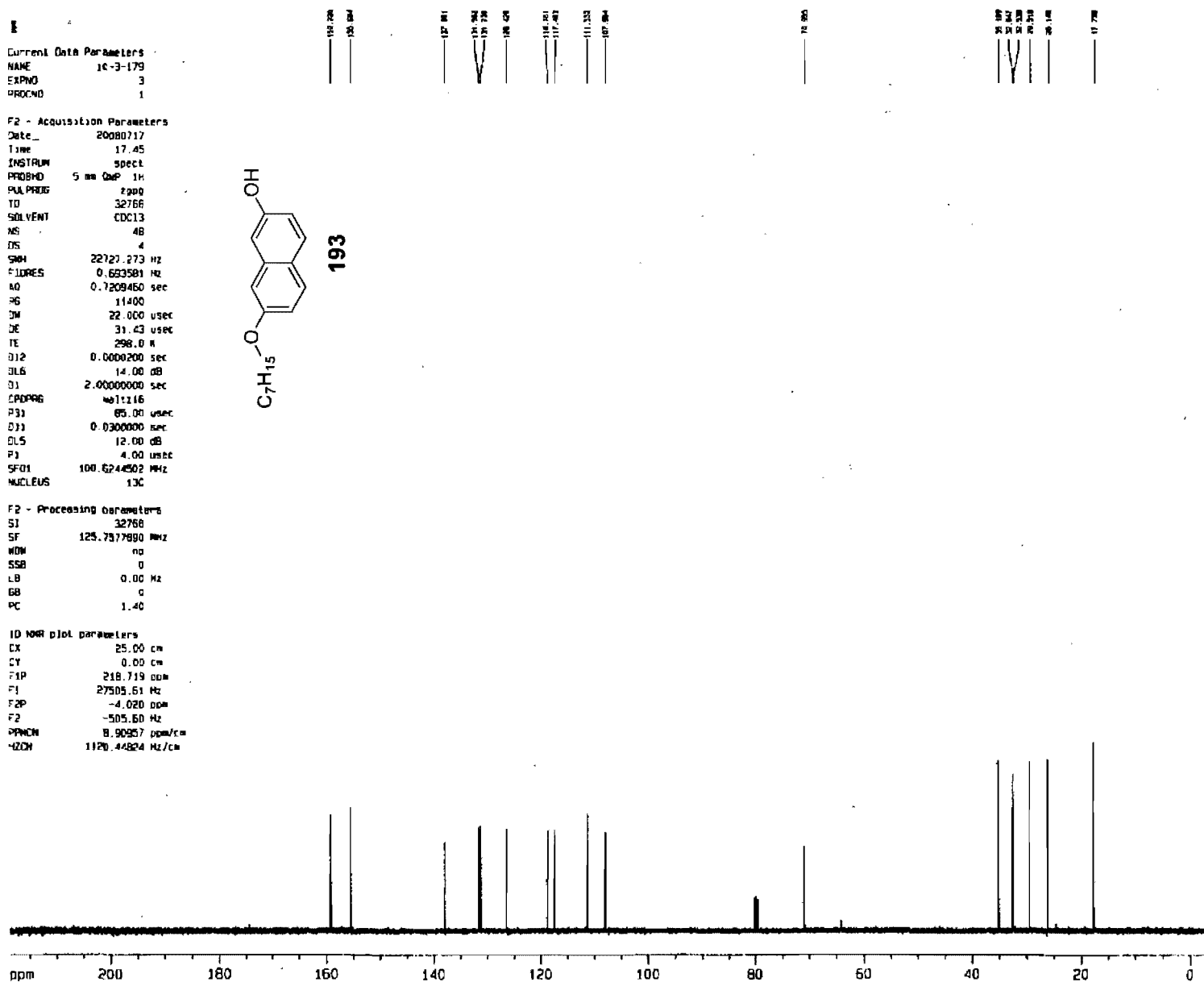
SF 32766
 SF 125.7377890 MHz
 WDM no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

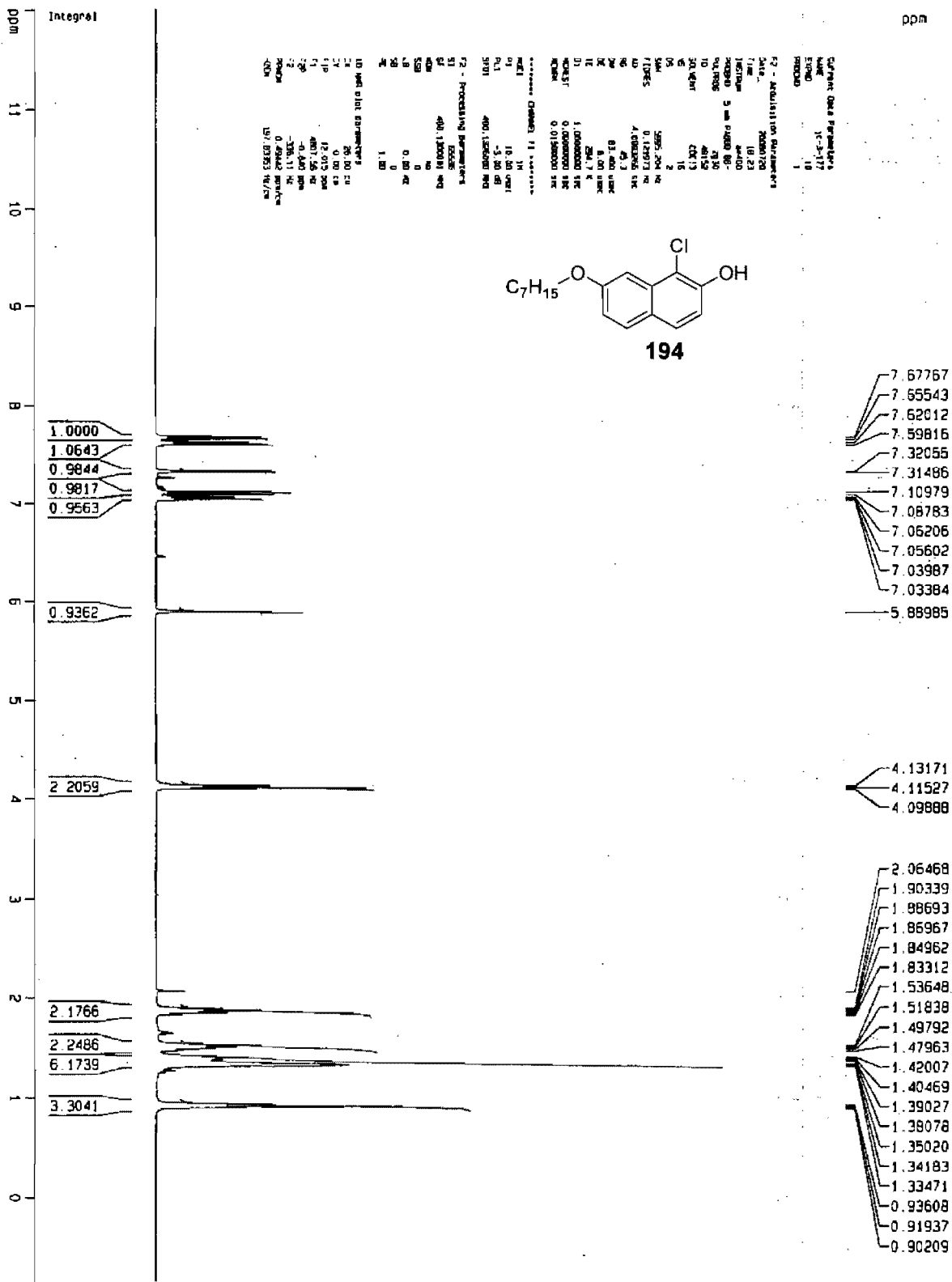
1D NMR plot parameters

CX 25.00 cm
 CY 0.00 cm
 F1P 218.719 ppm
 F1 27505.51 Hz
 F2P -4.020 ppm
 F2 -505.50 Hz
 PPMCN 8.90957 ppm/cm
 HZCN 1120.44824 Hz/cm



193





Current Data Parameters
 NAME 16-3-177
 EXPNO 12
 PROCNO 1

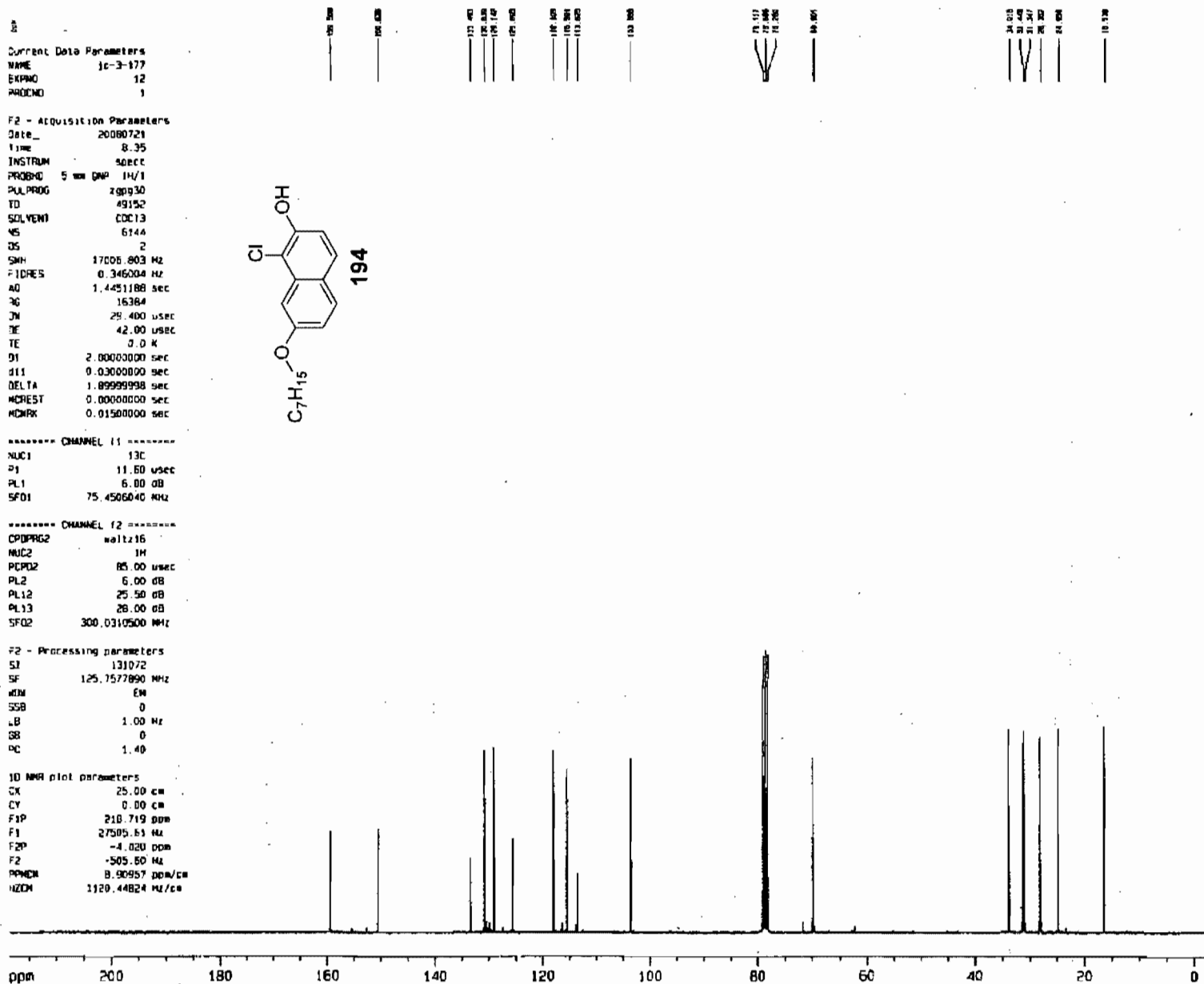
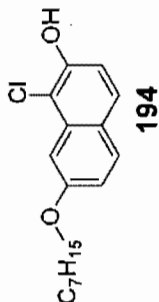
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080721
 Time 8.35
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/1
 PULPROG zgpg30
 TD 49152
 SOLVENT CDCl3
 NS 6144
 DS 2
 SMH 17005.803 Hz
 FIDRES 0.346004 Hz
 AQ 1.4451188 sec
 RG 16384
 JM 29.400 usec
 DE 42.00 usec
 TE 300 K
 D1 2.0000000 sec
 d11 0.0300000 sec
 DELTA 1.89999998 sec
 MCREST 0.0000000 sec
 MDMR 0.0150000 sec

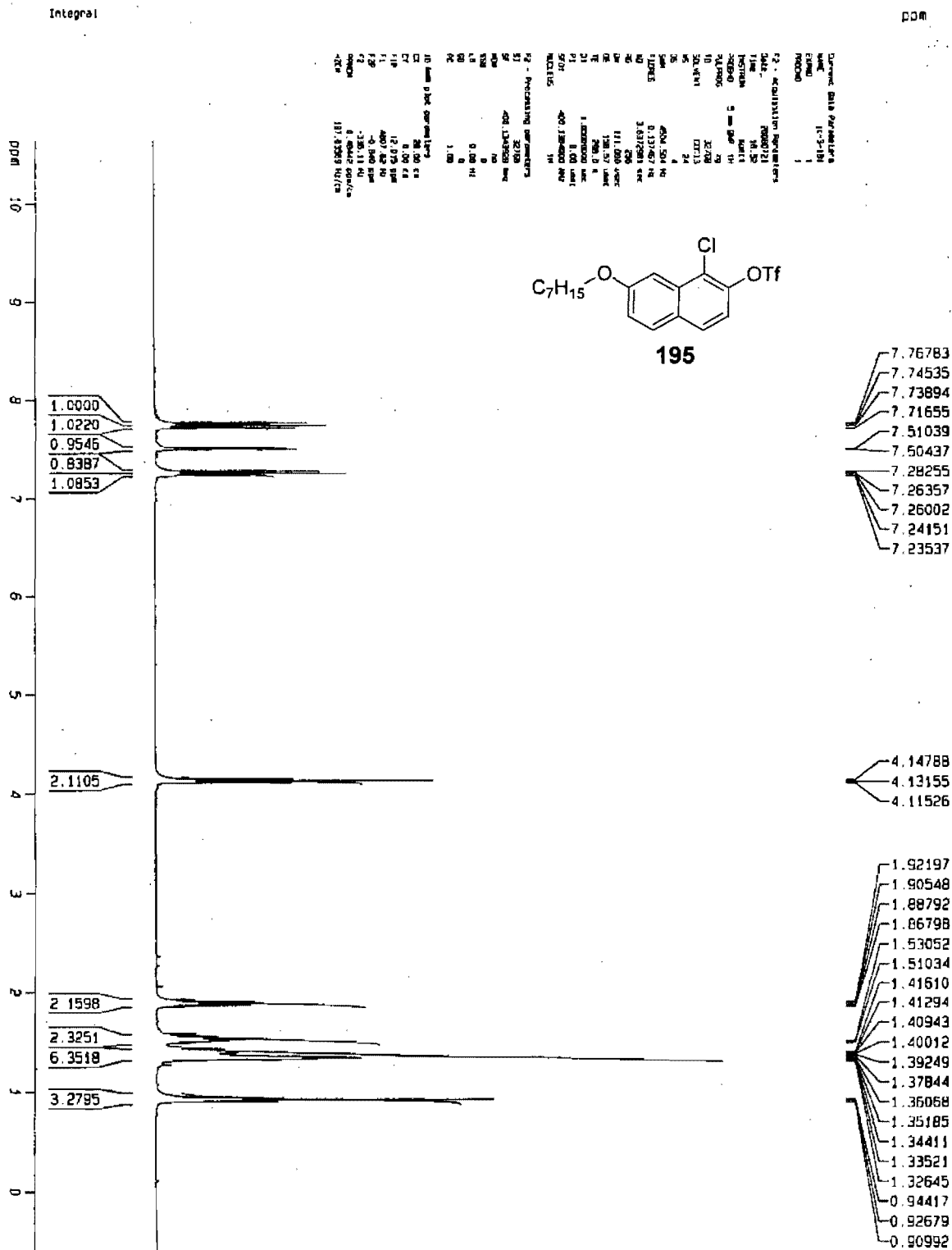
----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 13C
 P1 11.50 usec
 PL1 6.00 dB
 SFO1 75.4506040 MHz

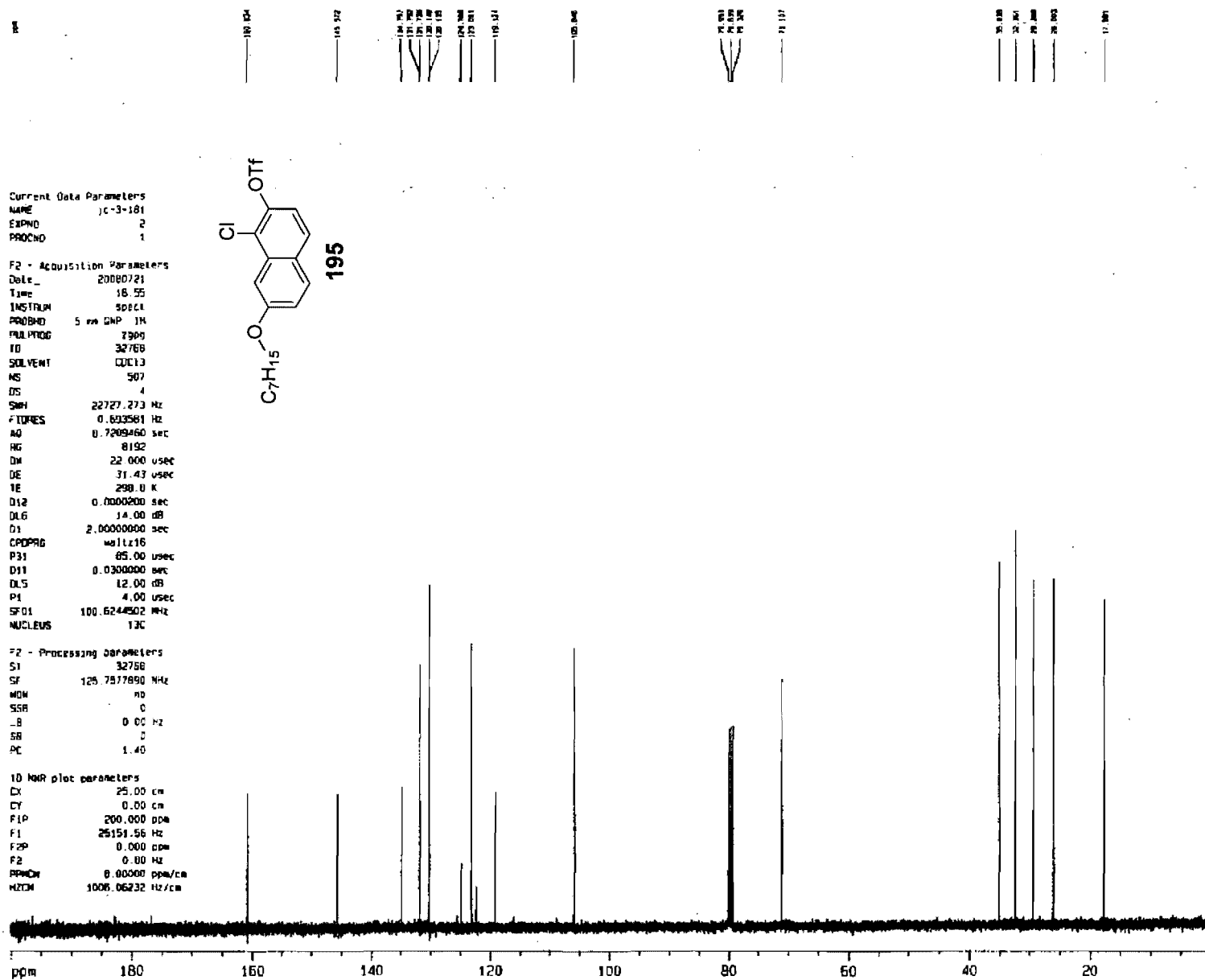
----- CHANNEL f2 -----
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 85.00 usec
 PL2 6.00 dB
 PL12 25.50 dB
 PL13 26.00 dB
 SFO2 300.0310500 MHz

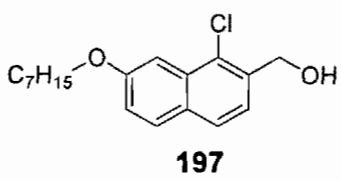
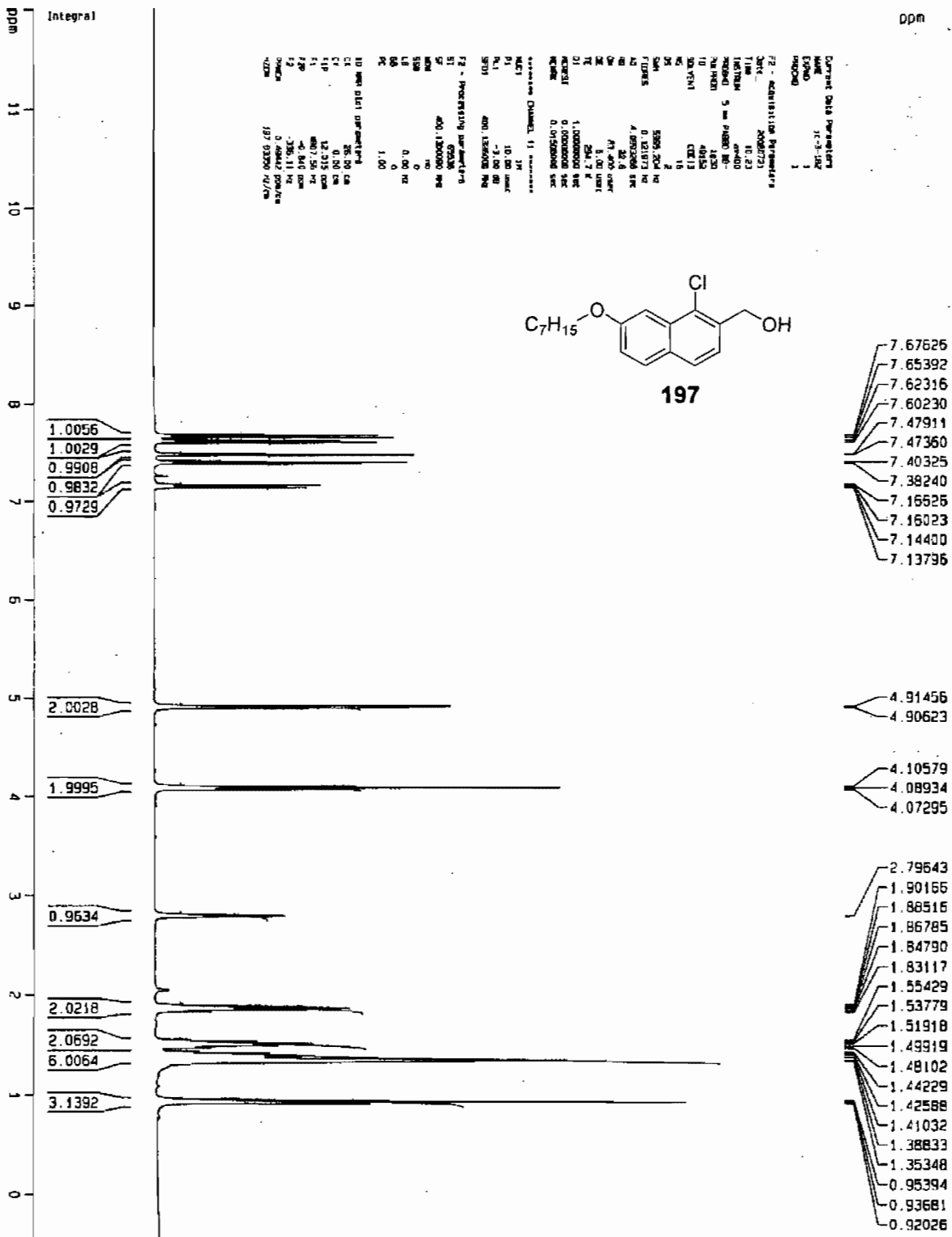
F2 - Processing parameters
 SI 131072
 SF 125.7577890 MHz
 AM 6W
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

1D NMR plot parameters
 CX 25.00 cm
 CY 0.00 cm
 F1P 218.719 ppm
 F1 27505.51 Hz
 F2P -4.020 ppm
 F2 -505.50 Hz
 PPM2 8.90957 ppm/cm
 HZCM 1120.44824 Hz/cm

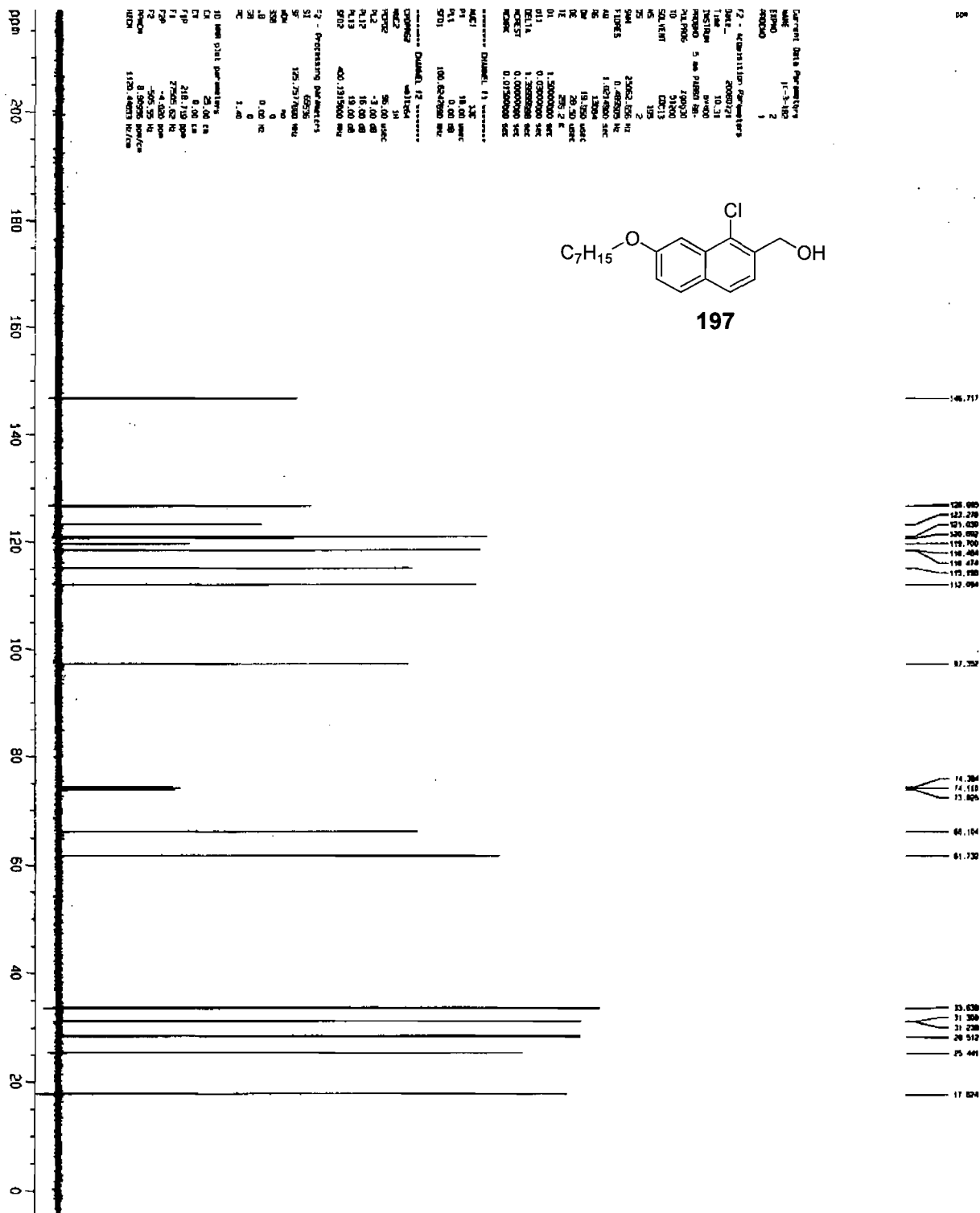
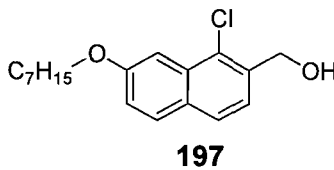








Current Data Parameters
 NAME 17-3-18Z
 EXPNO 1
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 DATE_ 20070731
 TIME 11:18
 INSTRUM spect
 PULPROG zgpg30
 AQ 5.00
 PR 1630
 FIDRES 0.1630
 AQ 5.00
 SFO 400.1300000 MHz
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300000 MHz
 DS 4
 SS 2048
 ISF 19.5312500 MHz
 LB 0.3000000 Hz
 GB 0
 PC 1.00
 TD 65536
 FIDRES 0.1630000 MHz
 AQ 5.0000000 sec
 SFO 400.1300000 MHz
 F2 - Acquisition Parameters
 NAME 17-3-18Z
 EXPNO 1
 PROCNO 1
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300000 MHz
 DS 4
 SS 2048
 ISF 19.5312500 MHz
 LB 0.3000000 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Current Data Parameters
 NAME: F-3-102
 EPRNO: 2
 EXPNO: 1

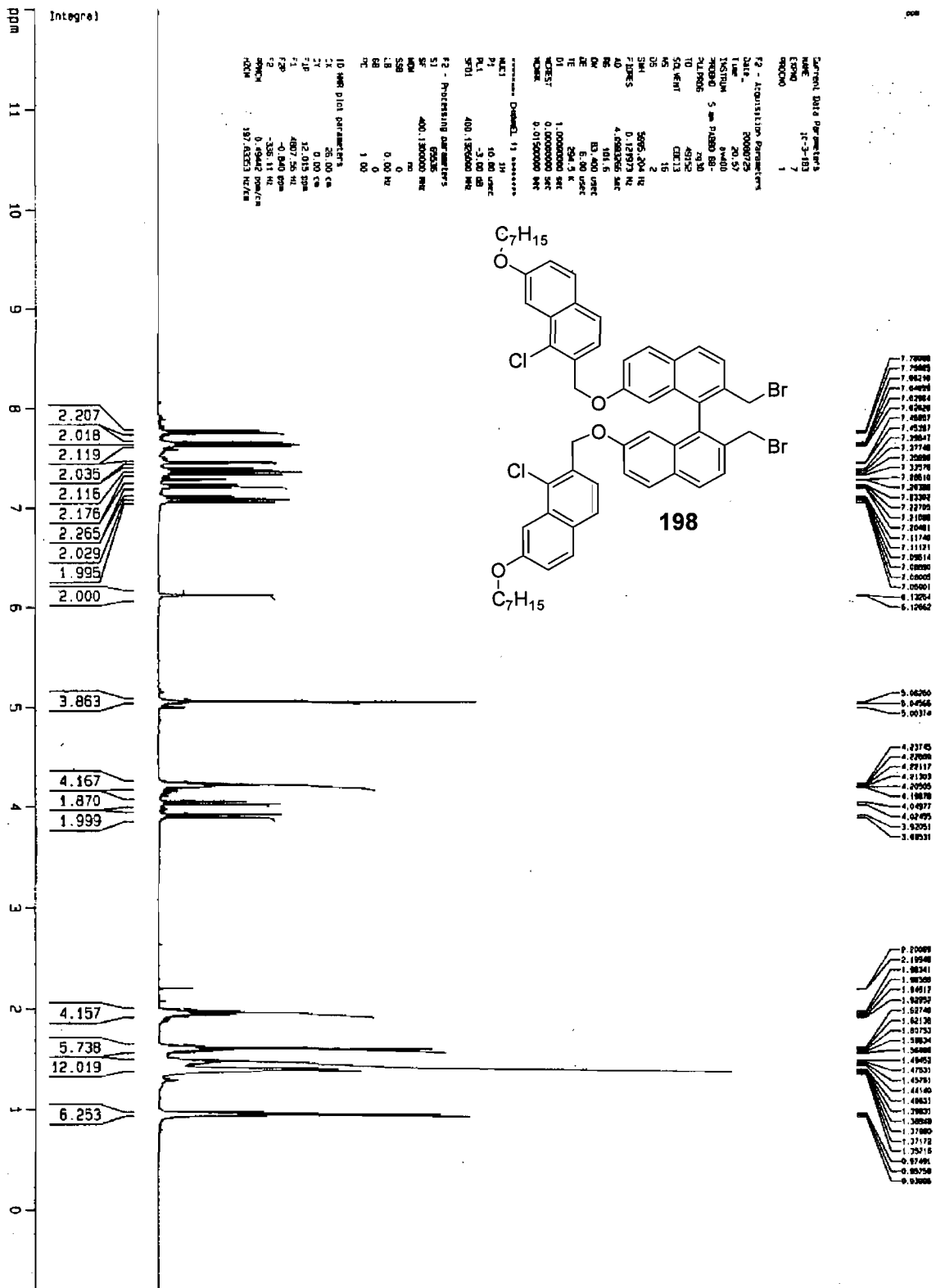
F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20080721
 Time: 10.31
 INSTRUM: spect
 PULPROG: zgpg30
 TD: 65536
 SFO: 125.760
 AQ: 1.20
 F2: 125.760 MHz
 P1: 1.00
 PL1: 0.00 dB
 SFO1: 100.6247800 MHz

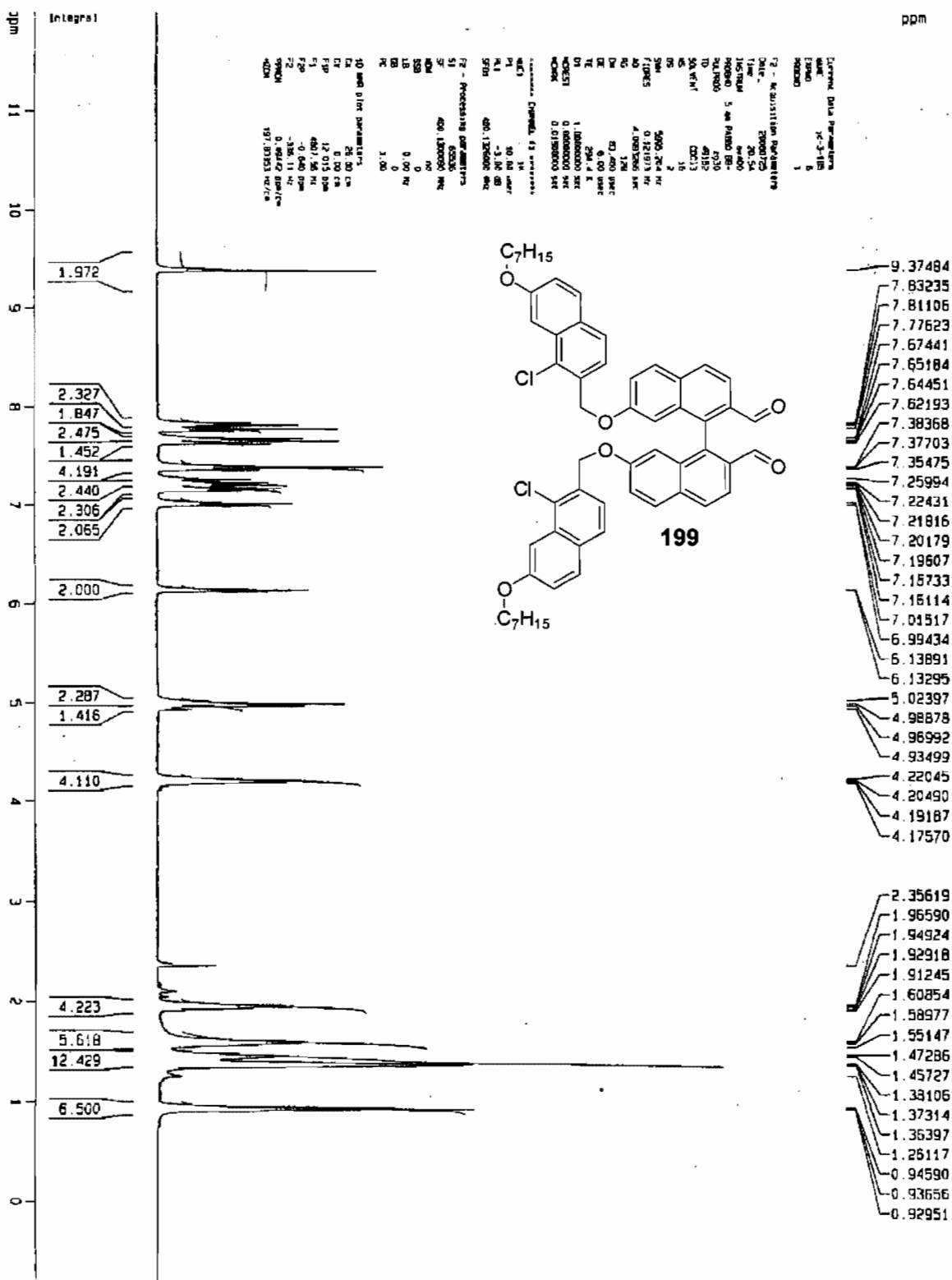
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1: 13C
 P1: 18.00 usec
 PL1: 0.00 dB
 SFO1: 100.6247800 MHz

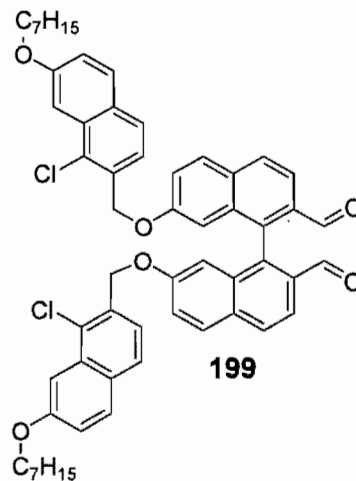
===== CHANNEL f2 =====
 NUC2: 1H
 P2: 56.00 usec
 PL2: -3.00 dB
 PL12: 16.00 dB
 PL13: 19.00 dB
 SFO2: 400.1315000 MHz

F2 - Processing parameters
 SI: 32768
 SF: 125.7617800 MHz
 DF: 3125
 AS: 0
 SD: 0.00 Hz
 FC: 0
 TC: 1.40

10 user data parameters
 C1: 25.00 Hz
 C2: 0.00 Hz
 F1P: 218.719 ppm
 F1Q: 27505.62 Hz
 F2P: -46.400 ppm
 F2Q: 0.000 Hz
 PCHPC: 8.250000000000000
 PCHC: 1520.4400000000000







Experiment 199-116
 7
 1

2 - Acquisition Parameters

Date: 2006/07/26
 Time: 11:27
 Instrument: Agilent 6890N
 Method: 5 wt DAP 1st/1
 File Name: 49152
 ID: 49152
 SIA Name: C0613
 45 18973
 25 1798.003 Hz
 7 PUFES 0.2000000 sec
 40 1.461198 sec
 30 1.6394 sec
 20 29.400 uatc
 16 42.00 uatc
 15 0.0 %
 14 2.0000000 sec
 11 0.0000000 sec
 10 0.0000000 sec
 9 0.0000000 sec
 8 0.0000000 sec
 7 0.01500000 sec

----- Channel 1 Parameters

Unit: 1%
 P1: 11.50 uatc
 P2: 8.00 uatc
 S1: 75.000000 Hz

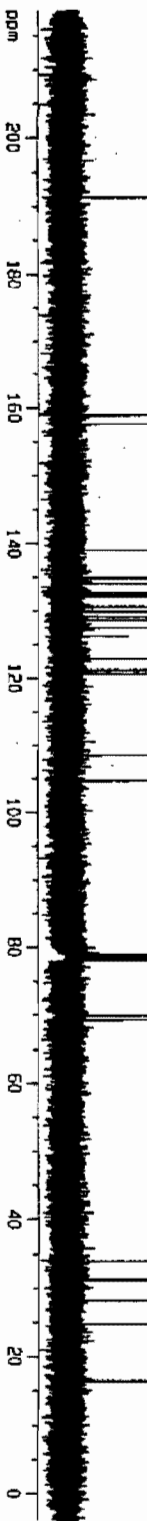
----- Channel 2 Parameters

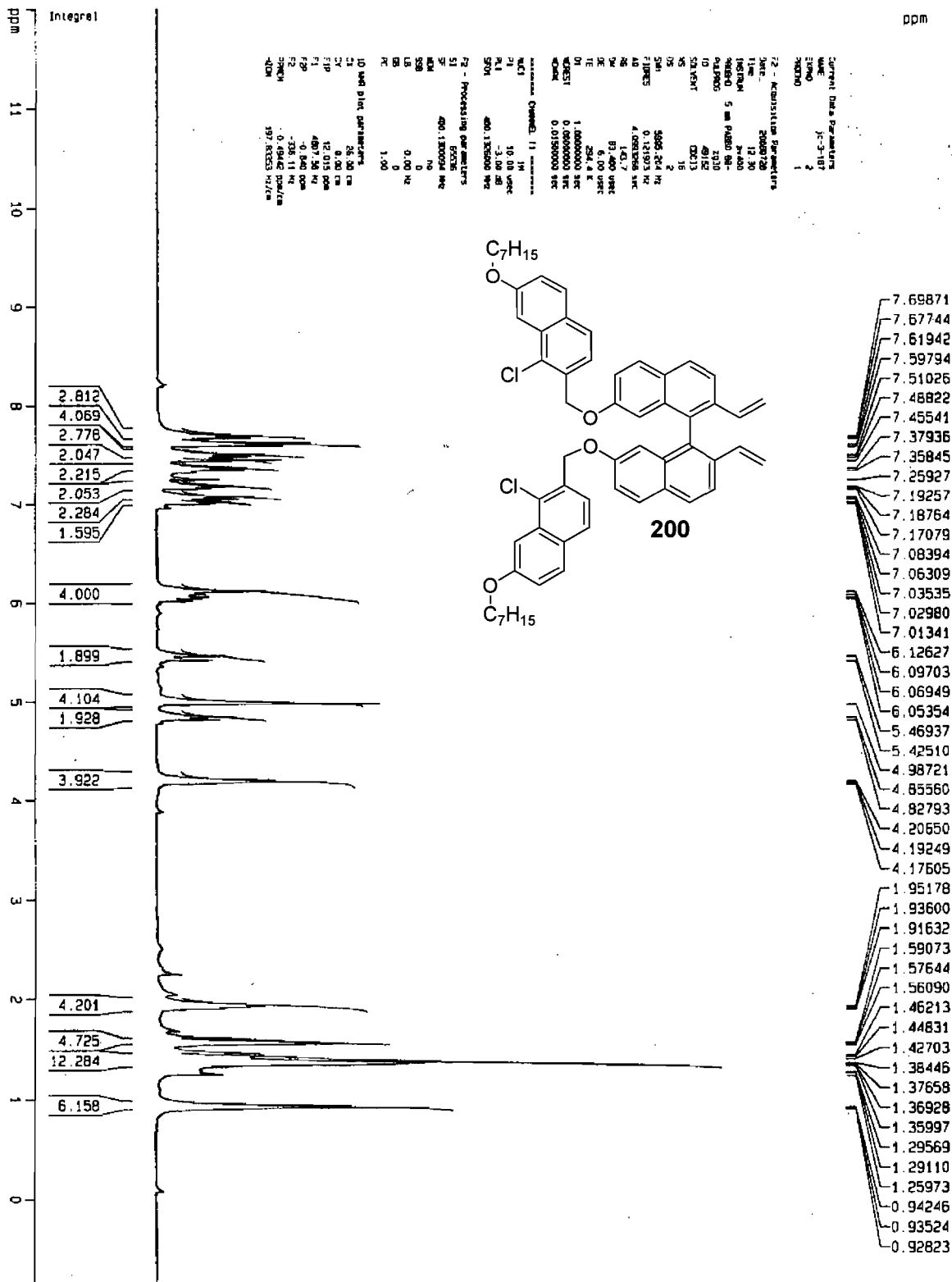
Unit: Hz
 P1: 69.30 uatc
 P2: 6.30 uatc
 P3: 6.30 uatc
 P4: 6.30 uatc
 S1: 300.0019200 MHz

27 - Processing Parameters

S1: 13197
 Z: 125.757590 MHz
 454 Hz
 558 0
 25 0.0 Hz
 16 1.40

10 level dB parameters
 C1: 25.00 dB
 C2: 0.00 dB
 F1: 248.719 dBm
 F2: 2750.01 dBm
 F3: -565.50 Hz
 F4: 8.30852 dBm/Hz
 WDR: 1150.000000 Hz





Current Data Parameters

NAME 1C-3-187
 EXPNO 6
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20080729
 Time_ 6.30
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/1
 PULPROG zgpg30
 TD 49152
 SOLVENT CDCl3
 NS 6144
 DS 2
 SMI 17006.803 Hz
 FIDRES 0.346004 Hz
 AQ 1.445186 sec
 RG 16384
 DM 29.400 usec
 DE 42.00 usec
 TE 0.0 K
 D1 2.0000000 sec
 d11 0.0300000 sec
 DELTA 1.8999999 sec
 MORA1 0.0000000 sec
 MORA2 0.0150000 sec

***** CHANNEL f1 *****

MUC1 13C
 P1 11.60 usec
 PL1 6.00 dB
 SF01 75.4505040 MHz

***** CHANNEL f2 *****

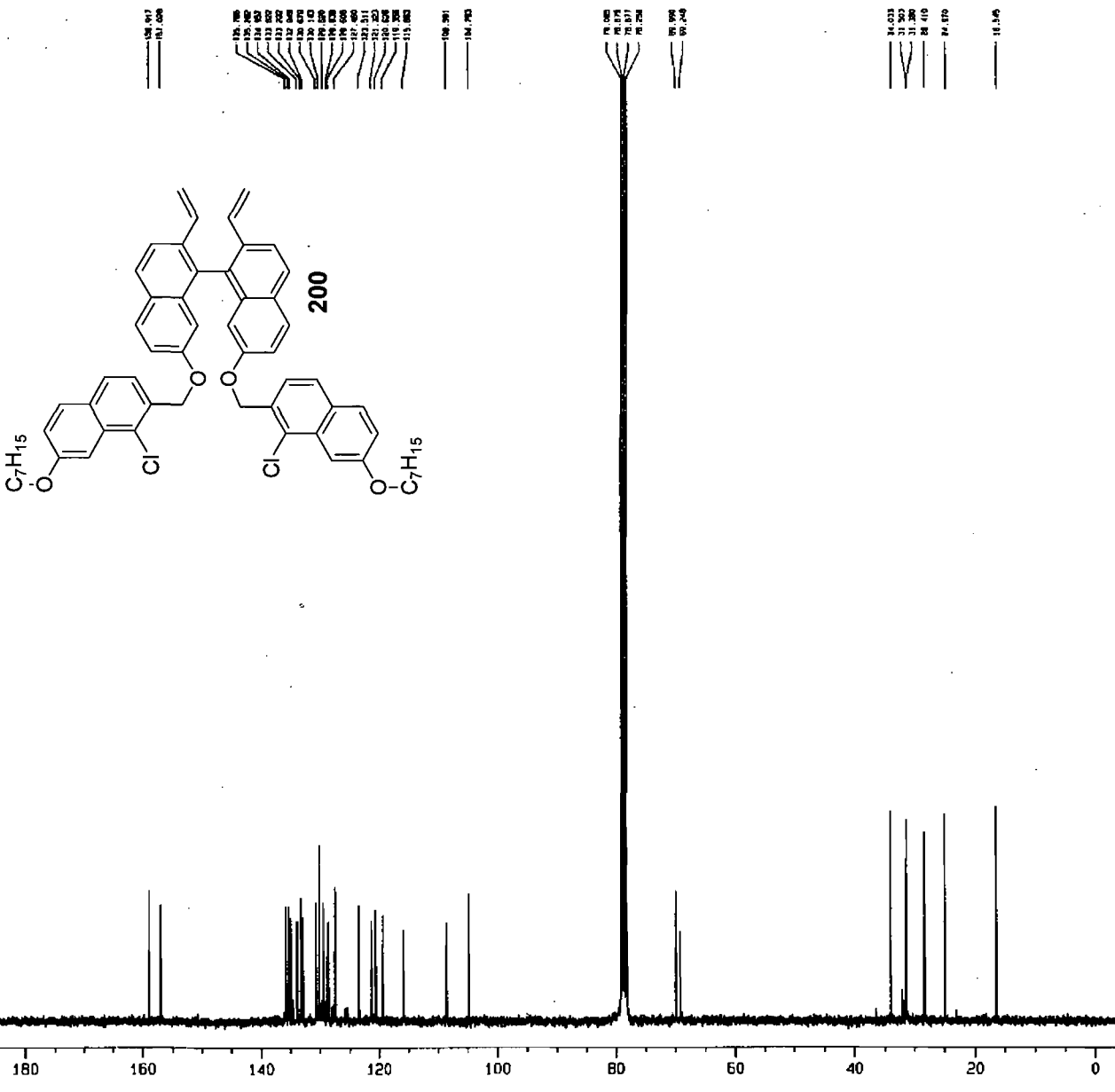
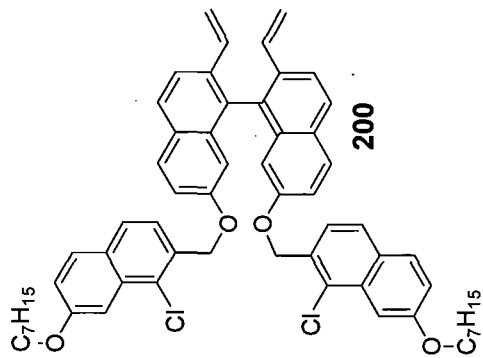
CPDPRG2 waltz16
 MUC2 1H
 PCPD2 85.00 usec
 PL2 6.00 dB
 PL12 28.50 dB
 PL13 28.00 dB
 SF02 300.0310500 MHz

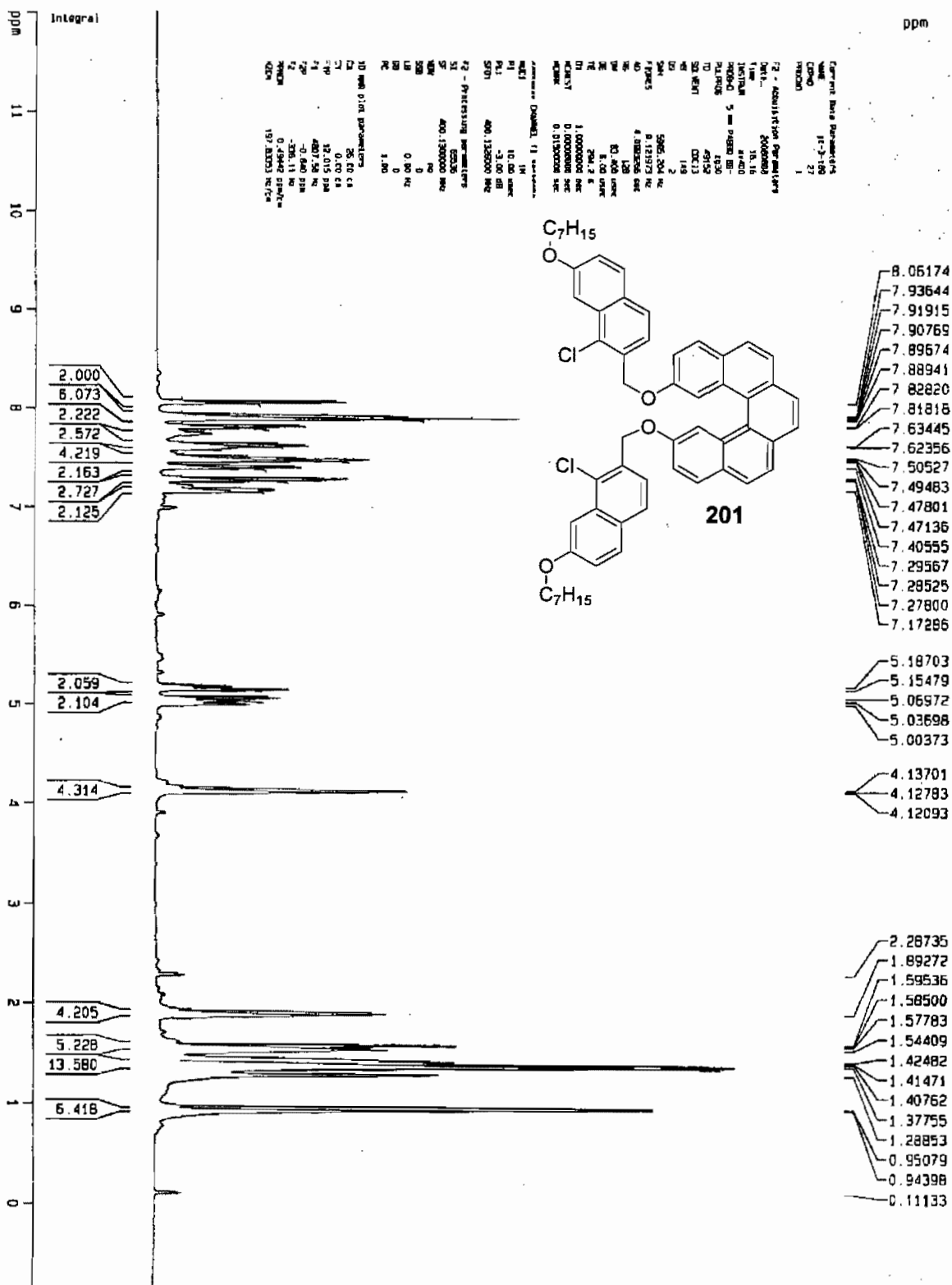
F2 - Processing Parameters

SF 131072
 SF 125.7577830 MHz
 NDM 0
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

1D MMR plot parameters

CX 25.00 cm
 CY 0.00 cm
 F1C 318.718 MHz
 F1 27503.81 MHz
 F2P -4.020 ppm
 F2 -505.60 Hz
 GPCN RB0957 ppm/cm
 HZCM 1120.44824 Hz/cm





Current Data Parameters
 NAME jc-3-189
 EXPNO 23
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080907
 Time 19.32
 INSTRUM av400
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 TD 51200
 SOLVENT CDCl3
 NS 373
 DS 2
 SWH 25062.656 Hz
 FIDRES 0.499505 Hz
 AQ 1.0214900 sec
 RG 11585.2
 DW 19.950 usec
 DE 28.50 usec
 TE 0.0 K
 D1 1.5000000 sec
 d11 0.0300000 sec
 DELTA 1.3999998 sec
 NUCREST 0.0000000 sec
 NUCR1 0.0150000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 13C
 P1 16.00 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 100.6242650 MHz

----- CHANNEL f2 -----
 CPDPRG2 waltz164
 NUC2 1H
 PCPD2 96.00 usec
 PL2 -3.00 dB
 PL12 16.00 dB
 PL13 19.00 dB
 SFO2 400.1315000 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 125.7577880 MHz
 MDW no
 SSB 0
 .B 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

1D NMR plot parameters
 CX 25.00 cm
 CY 0.00 cm
 F1P 219.719 ppm
 F1 27505.61 Hz
 F2P -4.020 ppm
 F2 -505.60 Hz
 PPMCM 0.90957 ppm/cm
 XZCM 1120.44824 Hz/cm

