



HAL
open science

Techniques de protection pour la synthèse de larges arènes polycycliques par réaction de Perkin

Guillaume Naulet

► **To cite this version:**

Guillaume Naulet. Techniques de protection pour la synthèse de larges arènes polycycliques par réaction de Perkin. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2018. Français. NNT : 2018BORD0188 . tel-02130909

HAL Id: tel-02130909

<https://theses.hal.science/tel-02130909>

Submitted on 16 May 2019

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE DE SCIENCES CHIMIQUES
SPÉCIALITÉ CHIMIE ORGANIQUE

Par Guillaume NAULET

**Techniques de protection pour la synthèse de larges
arènes polycycliques par réaction de Perkin**

Sous la co-direction de : Fabien Durola et Harald Bock

Soutenue le 25 octobre 2018

Membres du jury :

M. COQUEREL Yoann
M. NIERENGARTEN Jean-François
Mme MARAVAL Valérie
Mme ZAKRI Cécile
M. DUROLA Fabien
M. BOCK Harald

Dir. Recherche, ISM2 Marseille
Dir. Recherche, LCMM Strasbourg
Ingénieure de Recherche, LCC Toulouse
Professeur, CRPP/Université de Bordeaux
Chargé de Recherche, CRPP
Dir. Recherche, CRPP

Rapporteur
Rapporteur
Examinatrice
Présidente, Examinatrice
Co-directeur de thèse
Co-directeur de thèse

Table des matières

Remerciements	i
Liste des abréviations	v
Introduction générale	1
I. Généralités sur les molécules aromatiques	1
<i>I.1) Benzène et aromaticité</i>	1
<i>I.2) Les hydrocarbures aromatiques polycycliques</i>	1
II. Voies d'accès aux hydrocarbures aromatiques polycycliques	2
<i>II.1) Voie "top-down"</i>	3
<i>II.2) Voie "bottom-up"</i>	4
<i>II.2.a) Quelques exemples de synthèse de nanographènes</i>	5
<i>II.2.a.i) Synthèse de nanographènes par croissance d'aromatiques</i>	6
<i>II.2.a.ii) Stratégie d'assemblage et de graphitisation</i>	6
<i>II.2.b) Quelques exemples de synthèse de bols aromatiques</i>	10
<i>II.2.c) Quelques exemples de stratégies pour la synthèse de nanobagues de carbone</i>	13
<i>II.2.d) Quelques exemples de synthèse d'hélicènes</i>	19
III. Stratégie de synthèse à l'aide de la réaction de Perkin : état de l'art	24
<i>III.1) La réaction de Perkin "classique" et ses variantes</i>	24
<i>III.2) Mécanisme de la réaction de Perkin</i>	26
<i>III.2.a) Mécanisme de la 1ère étape : formation de l'anhydride cyclique</i>	27
<i>III.2.b) Mécanisme de la 2ème étape : formation des esters</i>	27
<i>III.2.c) Mécanisme de la 2ème étape : formation de l'imide</i>	28
<i>III.3) Etape de graphitisation : plusieurs solutions envisageables</i>	28

III.4) Quelques réalisations de l'équipe avec la stratégie de Perkin	29
IV. Projet de thèse	32
IV.1) Analyse rétrosynthétique	32
IV.2) Cahier des charges du groupement protecteur	33
Chapitre 1 : Protection des acides arylacétiques	35
I. Choix du groupement protecteur	35
II. Tests de protection	36
II.1) Ester tertiobutylique	36
II.1.a) Synthèse du précurseur monoprotégé	36
II.1.b) Synthèse du partenaire de Perkin	38
II.1.c) Réaction test	38
II.2) Ester méthylique	39
II.2.a) Synthèse du précurseur monoprotégé	39
II.2.b) Réactions tests	40
III. Synthèse de rubans aromatiques	40
III.1) Ruban pyrène-benzène	41
III.1.a) Synthèse du partenaire de Perkin	41
III.1.b) Réaction de Perkin et saponification chimiosélective	42
III.1.c) Fin de la synthèse du ruban avec des imides	44
III.1.d) Synthèse du ruban avec des esters en chaînes latérales	45
III.2) Ruban naphthalène : synthèse d'un [14]phénacène	47
III.2.a) Synthèse des acides naphtylène diglyoxyliques et naphtylène diacétiques	48
III.2.b) Monoprotection du composé 29	49

<i>III.2.c) Synthèse du partenaire de Perkin</i>	49
<i>III.2.d) Préparation du [14]phénacène octaester 38</i>	50

Chapitre 2 : Autour de la réaction de macrocyclisation

	53
I. Etude du propellïcène	54
<i>I.1) Description de la synthèse du propellïcène</i>	54
<i>I.2) Projet d'amélioration du rendement de la synthèse du composé 44</i>	55
II. Réalisation du projet	57
<i>II.1) Synthèse du composé 52 monoprotégé</i>	57
<i>II.2) Obtention du précurseur 51 et macrocyclisation</i>	58

Chapitre 3 : Synthèse du cyclo-tris-[5]hélïcène

I. Genèse du projet	61
<i>I.1) Retour sur les synthèses de composés polyhélïcéniques</i>	61
<i>I.2) Rétrosynthèse</i>	63
II. Synthèse	64
<i>II.1) Synthèse du trimère 57</i>	64
<i>II.2) Macrocyclisation et graphitisation</i>	65
<i>II.3) RMN des composés 55a et 55b ; assignation par RMN 2D</i>	67
III. Autres analyses des composés 55a et 55b	71
<i>III.1) Diffraction par rayons X</i>	71
<i>III.2) Spectroscopie UV-visible</i>	74
<i>III.3) Décompte électronique et aromaticité de Möbius</i>	75

<i>III.4) Informations supplémentaires apportées par les calculs de chimie quantique</i>	77
--	----

Chapitre 4 : Protection des acides arylglyoxyliques : groupement protecteur sur la cétone

81

I. Choix du groupement protecteur	82
-----------------------------------	----

II. Techniques de protection de la cétone de la fonction arylglyoxylique	82
--	----

<i>II.1) Protection par un groupement acétal</i>	82
--	----

<i>II.2) Thioacétal</i>	83
-------------------------	----

<i>II.2.a) Tests d'umpolung en vue de la synthèse de nouveaux précurseurs</i>	84
---	----

<i>II.2.b) Tests de protection</i>	87
------------------------------------	----

<i>II.2.c) Tests de monoprotection</i>	88
--	----

<i>II.2.d) Robustesse du groupement protecteur lors de la réaction de Perkin</i>	89
--	----

<i>II.2.e) Tests de déprotection</i>	90
--------------------------------------	----

<i>II.3) Bilan</i>	92
--------------------	----

Chapitre 5 : Protection des acides arylglyoxyliques : groupement protecteur sur le groupement carboxylique

93

I. Comment trouver un moyen de protection efficace ?	93
--	----

<i>I.1) Genèse de l'idée de la protection</i>	93
---	----

<i>I.2) Tests de monoestérification</i>	94
---	----

<i>I.3) Tests de monosaponification</i>	96
---	----

II. Synthèse de phénacènes	98
----------------------------	----

<i>II.1) Validation de la technique de protection/déprotection</i>	99
<i>II.2) Synthèse du partenaire de Perkin</i>	100
<i>II.3) Assemblage et graphitisation pour la synthèse du phénacène</i>	101
<i>II.4) Synthèse du [20]phénacène</i>	100
<i>II.5) Analyse par spectrophotométrie UV-Visible des phénacènes</i>	93 et 100
Chapitre 6 : Formation de macrocycles à six composants	107
I. Macrocycle à base de naphthalènes	107
<i>I.1) Préparation du trimère glyoxylique</i>	103
<i>I.2) Formation du macrocycle</i>	104
<i>I.3) Graphitisation du macrocycle</i>	104
<i>I.4) RMN des composés</i>	108 et 109
II. Macrocycle à base de pyrène et de benzène	120
<i>II.1) Déprotection du composé</i>	12
<i>II.2) Monoprotection du pyrène diglyoxylique</i>	7
<i>II.3) Synthèse du trimère</i>	111 et déprotection
<i>II.4) Macrocyclisation et graphitisation</i>	
Conclusion générale	125
Partie expérimentale	129
Références	187
Index des molécules	191

Remerciements

Ces trois années de thèse passées au sein du CRPP ont été prolifiques aussi bien du point de vue scientifique qu'émotionnel. Je souhaite ici remercier toutes les personnes qui m'ont accompagné et soutenu au cours de cette grande et belle aventure du doctorat. Il est possible que j'en oublie et je m'en excuse par avance.

J'adresse ma reconnaissance aux deux directeurs du CRPP Philippe Richetti et Cécile Zakri qui m'ont accueilli au sein de leur laboratoire et qui m'ont permis de faire cette thèse dans de bonnes conditions.

Je remercie chaleureusement tous les membres de mon jury pour le temps qu'ils ont consacré à la lecture de mon manuscrit et l'intérêt qu'ils ont porté à mes travaux ainsi qu'à ceux de l'équipe. La discussion que nous avons eue pendant et après la soutenance ainsi que vos précieux conseils m'aideront à progresser.

Je souhaite à présent remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé dans mon travail de recherche. En premier lieu, je souhaite remercier Stéphanie Exiga pour son aide pour l'utilisation du Combiflash, pour l'acquisition de certains spectres de masse et lors des études RMN en température et au quotidien pour régler tous les petits soucis sur le spectromètre. Elle a également synthétisé certaines des briques de base lors de ma troisième année de thèse, me faisant ainsi gagner un temps précieux. Merci beaucoup pour ta gentillesse, ta bonne humeur et tes gâteaux ! Un grand merci également à Pierre Dechambenoit pour l'acquisition et la résolution de toutes les structures obtenues par diffraction aux rayons X présentes dans ce manuscrit. Je remercie aussi Mathieu Rouzières et Sabrina Bichon pour l'aide qu'ils m'ont apportée et leur grande efficacité lors de l'acquisition de verrerie et autres consommables.

Je voudrais remercier l'ensemble de l'équipe M3 pour l'accueil chaleureux qu'ils m'ont fait et tous les bons moments passés ensemble dans et hors du labo. Un grand merci à notre chef d'équipe, Rodolphe Clérac, pour tous tes conseils et les discussions que nous avons eues ensemble. Je remercie également tous les membres passés et actuels de l'équipe avec qui j'ai échangé et passé de très bons moments, à savoir Claude Coulon, Elizabeth Hillard, Penny Perlepe, Siddharta De, Angela Valentin, Morgane Yquel, Abhishake Mondal, Anandi Srinivasan, Daniel Rosario Amorin, David Aguila, Elena Darbinean, Eva Koumosi, Miguel Cortijo, Matias Urdampilletta, Kasper Pedersen, Petru Apostol, Vladimir Bulicanu, Yoann Prado (la liste est non exhaustive !). Un merci particulier à mes co-bureau avec qui j'ai passé de très bons moments et avec qui j'ai beaucoup ri et discuté, à savoir Xiahozou Ma, Itziar Oyarzabal et Dipali Sadhukhan.

Je remercie également mes camarades doctorants, post-doctorants des autres équipes avec qui j'ai échangé et passé de très bons moments, à savoir Elodie Roussarie, Aurélie Vigne, Mickael Morvan, Sophie Bernadet, Maxime Thivolle, Marie-Charlotte Tatry, Rafael Leite Rubim, Mayte Gomez Castano, Rémi Mérindol, Vincent Sénéchal, Kévin Bougis, Valentine de Villedon.

J'adresse un grand merci à Pierre-Etienne Rouet, camarade agrégé avec qui j'ai partagé certains enseignements, pas mal de formations et de procédures administratives entre autres choses. Merci à toi pour ton soutien, ta gentillesse et ta bonne humeur. Tu seras un très bon PRAG à Orsay !

Un merci particulier à Sandra Pedemay et Xavier Brilland pour leur bonne humeur et les bons moments passés au labo, notamment lors des déjeuners le midi ainsi qu'à Nathalie Touze pour son aide, ses blagues au quotidien, sa bonne humeur etc. (l'épopée des balayettes restera gravé dans ma mémoire).

J'ai eu l'opportunité d'encadrer trois stagiaires de talent qui ont contribué à mon travail. Je souhaite remercier Alice Dall'Armellina, Ludmilla Sturm et Stelina Ghozayel pour l'aide qu'elles m'ont apportée et leur souhaite bon courage pour la suite de leurs études.

J'ai également côtoyé plusieurs personnes avec qui j'ai partagé la paillasse et je souhaite à toutes leur adresser un grand merci. Par ordre chronologie, je remercie Deise Santos et Gabi Cabral puis Marli Ferreira et Thamires Moreira (mi gatinha). Merci à elles pour leur gentillesse, leur bonne humeur, les quelques mots en portugais que j'ai appris, leurs talents pâtisseries (les brigadeiros et les caipirinhas, c'est super bon ou givé bon comme on dit ici !). Le séjour à New-York lors du congrès avec Marli et Thamires restera toujours dans ma mémoire. Je souhaite aussi remercier Pierre Mathey, que j'ai rencontré au CRPP pour la première fois en 2013 lors de mon stage de Master 1 et que je revois épisodiquement au CRPP lors de ses différents stages, et Antoine Hacıhasanoglu, eux aussi deux chimistes organiciens de talent !

Mais celui avec qui j'ai partagé le plus longtemps le labo, celui avec qui j'ai le plus parlé, rigolé, chanté, dansé et aussi travaillé, c'est Antoine Robert. Un grand merci à toi pour tous les moments qu'on a passés ensemble, ta bonne humeur, ta gentillesse, tes conseils, tes analyses rugbystiques, ton humour et plein d'autres choses encore que j'oublie très certainement. On a eu la chance de collaborer, de partager les séjours à l'étranger lors des congrès, de monter ensemble cet atelier pour la fête de la science "Que la lumière soit et la chimie fut" qui rencontre toujours un grand succès. Je sais que tu souhaites devenir un vulgarisateur scientifique et je te souhaite vraiment de réussir !

Il me reste bien sûr à remercier mes deux directeurs de thèse, Harald et Fabien. Vous qui trouvez que je parle beaucoup, je me trouve maintenant à court de mots pour décrire tout ce que vous m'avez apporté. Vous êtes tous les deux de très grands chimistes, doués aussi bien sur la théorie qu'à la paillasse. Malgré vos styles différents, votre vision de la chimie est très complémentaire et c'est cette synergie entre vous deux qui permet à notre équipe de concevoir et de réaliser de très belles molécules ! Les conditions de travail que j'ai eues avec vous, la liberté que vous m'avez laissée, les bons moments passés ensemble au labo mais aussi en dehors lors des congrès ou des repas chez vous font de vous les meilleurs directeurs de thèse que j'aurais pu espérer. Merci beaucoup pour tout ce que vous m'avez apporté, aussi bien humainement que scientifiquement. Bien que je me destine à une carrière dans l'enseignement, si jamais je dois un jour continuer à faire de la recherche, ce sera avec vous car je ne retrouverai jamais ailleurs une aussi belle chimie et une équipe comme la vôtre. On reste en contact et je suivrai toujours avec beaucoup d'attention vos prochaines publications.

Comme je l'ai mentionné auparavant, l'enseignement de la chimie est quelque chose qui me passionne et qui m'a conduit à passer l'agrégation et à poursuivre mes études jusqu'en thèse. Je souhaite remercier Geneviève Bessy, professeur en classe préparatoire au lycée Montaigne de Bordeaux qui m'a soutenu en tant qu'élève mais aussi après. Vous êtes un modèle pour moi et j'espère un jour arriver à donner des cours aussi bon que les vôtres avec toujours cette gentillesse et cette bienveillance qui vous caractérise.

J'ai aussi eu l'opportunité d'enseigner au cours de cette thèse à l'Université de Bordeaux et cela a contribué à développer mes compétences. Je souhaite remercier tous les enseignants et techniciens que j'ai côtoyés au

cours de ces trois ans qui m'ont fait profiter de leur expérience et qui ont fait confiance à un jeune agrégé pour travailler avec eux et parfois participer à l'élaboration de certains supports de cours et de TD. Je souhaite donc remercier Thierry Panzeri, Brigitte Bondon, Dany Carlier, Sabine Castano, Manuel Gaudon, Véronique Jubera, Cédric Desplanches, Etienne Duguet et Corine Mathonière pour leur aide et leur soutien.

Je remercie aussi mes amis des quatre coins de France que j'ai rencontrés au Magistère de Physico-Chimie Moléculaire d'Orsay avec qui nous avons passé quatre ans ensemble exilés en région parisienne. Je remercie tout particulièrement Yoann Peperstraete et Muriel Coquelin qui ont fait le déplacement pour ma soutenance. Merci beaucoup à vous deux, votre présence m'a fait chaud au cœur. Revenez à la maison quand vous voulez. Merci également à ceux qui étaient là par la pensée, Emmeline Ho et Gaëtan Lautier.

Je remercie aussi Jean-Pierre Couthouis, un ami de longue date et concepteur du précepte PPCQA (Pas Plus Con Qu'un Autre) et autres blagues en tout genre.

Il me reste bien sûr à remercier toute ma famille, qui a toujours été présente et qui m'a toujours soutenu en toute circonstance depuis le début ma scolarité. Vous êtes venu nombreux lors de la soutenance et cela m'a fait énormément plaisir. Un grand merci à tous !

Je remercie surtout vous deux, papa et maman qui, chacun à votre manière, et toujours avec beaucoup d'amour, m'avez toujours poussé à donner le meilleur de moi-même, à me battre malgré l'adversité, m'avez soutenu dans les moments difficiles et ce malgré la distance (géographique seulement !) qui nous séparait. Vous savoir toujours à mes côtés m'a toujours beaucoup aidé et continue à m'apporter beaucoup. Si j'en suis arrivé là aujourd'hui, c'est grâce à vous et je ne saurai jamais vous en remercier si ce n'est en vous disant que je vous aime.

Liste des abréviations

9-BBN : 9-Borabicyclo[3.3.1]nonane

Ac : Acétyle

Aliquat 336 : Mélange de chlorure de trioctylméthylammonium et de chlorure de tridécylméthylammonium

APTS : Acide *para*-toluènesulfonique

Boc : Tert-butoxycarbone

CAP : Composé Aromatique Polycyclique

cf. : Confer

cod : 1,5-Cyclooctadiène

COSY : De l'anglais "Correlation Spectroscopy"

CPP : Cycloparaphénylène

CPPA : Cycloparaphénylèneacétylène

cy : Cyclohexyle

δ : Déplacement chimique, exprimé en ppm.

DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DCE : 1,2-dichloroéthane

DCM : Dichlorométhane

DDQ : 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

DFT : De l'anglais "Density Functional Theory"

DMA : Diméthylacétamide

DMAP : 4-Diméthylaminopyridine

DME : Diméthoxyéthane

DMSO : Diméthylsulfoxyde

dppf : 1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène

EP : Ether de pétrole

eq : équivalent

ESI : De l'anglais "Electrospray Ionisation"

FD : De l'anglais "Field Desorption"

GPC : De l'anglais "Gel Permeation Chromatography"

HAP : Hydrocarbure Aromatique Polycyclique

hd : haute dilution

hv : Irradiation par la lumière

J : Constante de couplage scalaire

λ : longueur d'onde

M : Molaire, mol/L

MOM : Méthoxy Méthyle

NBS : *N*-Bromosuccinimide

NOESY : De l'anglais "Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy"

o, m, p : ortho, méta, para

quant. : Quantitatif

rt : De l'anglais "room temperature"

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

ROESY : De l'anglais "Rotating-frame Overhauser Effect Spectroscopy"

TBAF : Fluorure de tétrabutylammonium

T_f : Point de fusion

TFA : Acide trifluoroacétique

THF : Tétrahydrofurane

TOF : De l'anglais "Time of Flight"

TIPS : Trisopropylsilyle

TMS : Triméthylsilyle

UV : UltraViolet

X-Phos : 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyle

Introduction générale

I. Généralités sur les molécules aromatiques

I.1) Benzène et aromaticité

Cette thèse va s'intéresser à une grande famille des molécules organiques qui est celle des composés aromatiques. Son histoire commence en 1825 par la découverte du benzène par Michael Faraday à partir de combustible d'éclairage de lampadaires. Cette molécule (*Schéma 1*) est la plus simple et la plus connue des molécules aromatiques.



Schéma 1. Le benzène.

A l'origine, l'adjectif *aromatique* vient du fait que ces composés présentent pour la plupart une odeur caractéristique qui n'est pas forcément déplaisante. De nos jours, ce terme est employé pour décrire cette famille de molécules qui présentent une stabilité particulière et une réactivité à part en chimie organique. Il existe de nombreuses définitions de l'aromaticité ainsi que plusieurs types d'aromaticité. La plus communément admise et enseignée est celle donnée par la règle de Hückel qui dit qu'un composé est aromatique s'il possède $(4n+2)$ électrons π entièrement délocalisés dans un cycle plan¹. Le plus souvent, le terme est employé dans le langage courant pour désigner toutes les molécules présentant un ou plusieurs noyaux benzéniques séparés ou accolés. Il existe néanmoins des molécules aromatiques sans unités de benzène comme les composés hétéro-aromatiques.

I.2) Les hydrocarbures aromatiques polycycliques

On distingue au sein des composés aromatiques polycycliques (CAPs) une famille particulière de molécules présentant au moins deux noyaux benzéniques accolés et aucun hétéroatome : ce sont les hydrocarbures aromatiques polycycliques ou HAPs². Il serait long et fastidieux de dresser une liste exhaustive de ces molécules. Néanmoins, on peut en citer quelques-unes (*Schéma 2*) qui sont très utilisées en synthèse ou étudiées pour leurs propriétés électroniques intéressantes³.

¹ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Chimie Organique*, De Boeck, Bruxelles, **2003**, 176.

² (a) Clar, E. *Polycyclic Hydrocarbons* ; Academic & Springer-Verlag : Berlin, **1964**. (b) Harvey, R. G. *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons* ; Wiley-VCH : New-York, **1997**, 667.

³ (a) Yu, G.; Gao, J.; Hummelen, J. C.; Wudl, F.; Heeger, A. J.; *Science*, **1995**, *270*, 1789. (b) Son, Y.-W.; Cohen, M.-L.; Louie, S. G. *Phys. Rev. Lett.*, **2006**, *97*, 216803.

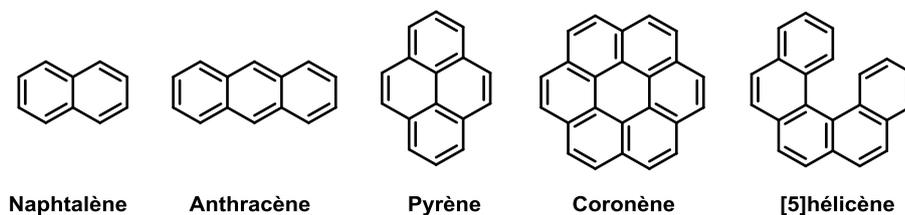


Schéma 2. Exemples de HAPs

Certains HAPs comme le naphtalène, l'anthracène ou le pyrène, sont naturellement présent dans la houille, des goudrons ou dans des dérivés du pétrole tandis que d'autres comme les hélécènes doivent être synthétisés⁴. Nous allons étudier certains d'entre eux.

II. Voies d'accès aux hydrocarbures aromatiques polycycliques

On peut considérer que le plus grand HAP existant est le graphène (*Schéma 3*). En effet, le graphène est une des variétés allotropiques du carbone qui se présente sous la forme d'un enchainement bidimensionnel infini de cycles accolés les uns aux autres. Les nanotubes de carbone sont une variante du graphène mais infinie en une seule dimension.

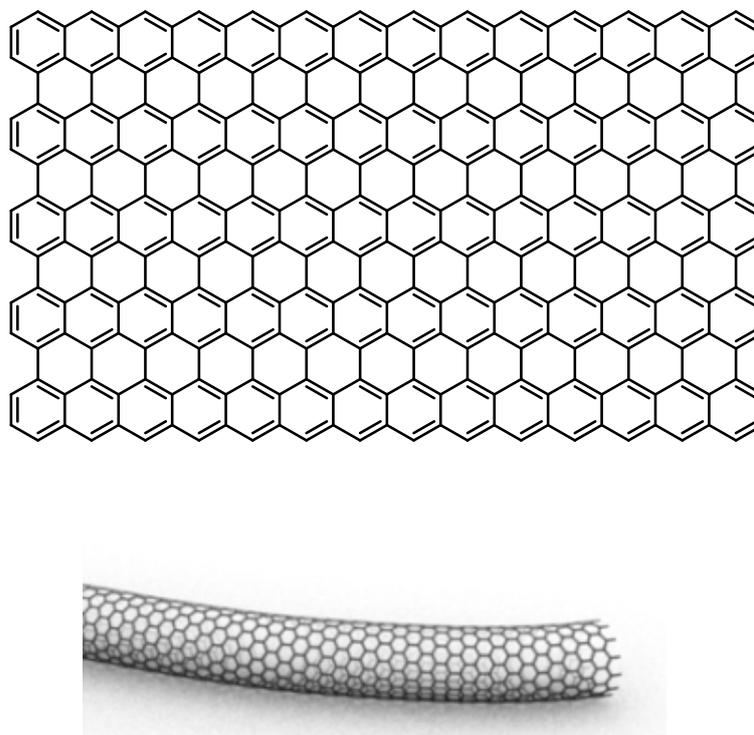


Schéma 3. Un feuillet de graphène et un nanotube de carbone.

⁴ Scott, L.T.; Boorum, M. M.; McMahon, B. J.; Hagen, S.; Mack, J.; Blank, J.; Wegner, H.; De Meijere, A. *Science*, **2002**, 295, 1500.

II.1) Voie "top-down"

C'est pourquoi il a été imaginé qu'il serait possible de produire certains HAPs à partir des nanotubes de carbone et des feuillets de graphène et ainsi créer des molécules plus petites : des nano-graphènes qui présenteraient des propriétés électroniques comparables à celles du graphène.

Cette méthode d'accès peut être qualifiée de destructrice ou "top-down" car elle consiste à casser des feuillets de graphène ou des nanotubes de carbone (Schéma 4)⁵.

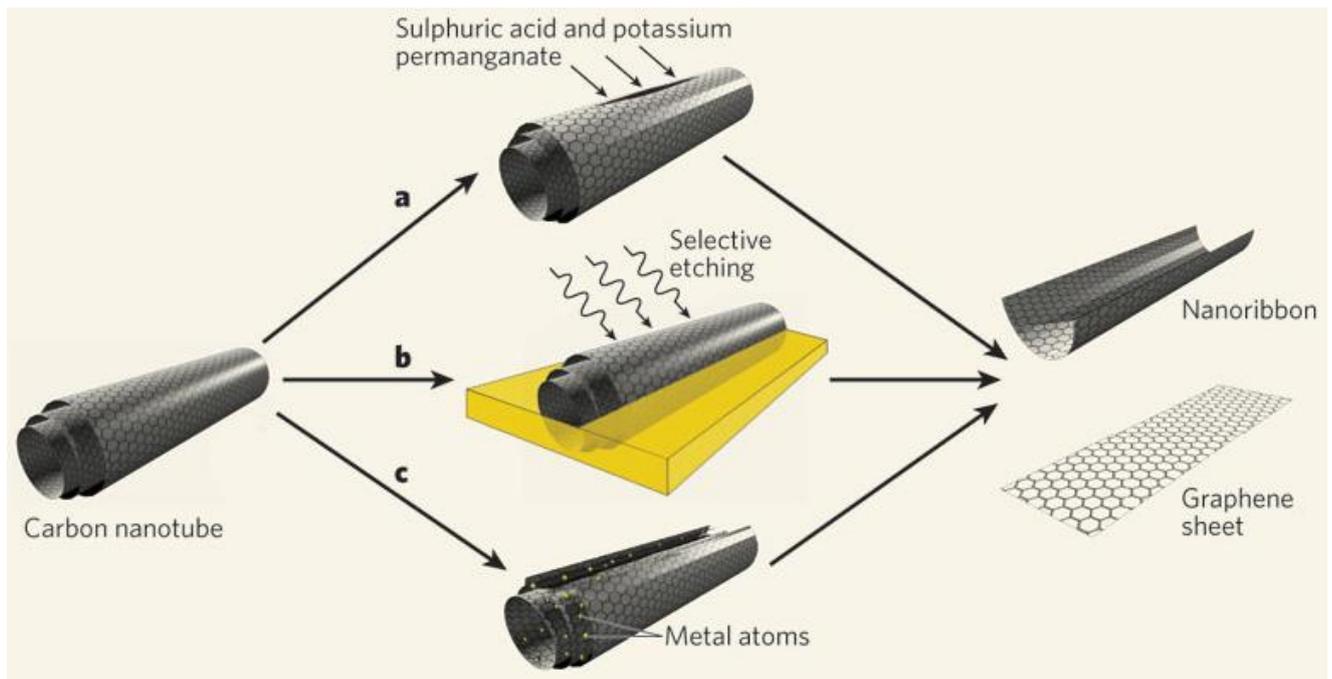


Schéma 4. Différentes techniques de la voie "top-down".

Il existe trois voies d'accès principales pour cette approche :

- l'oxydation chimique à l'aide de solutions de permanganate de potassium et d'acide sulfurique concentrées, qui consiste à réaliser une coupure oxydante au niveau de certaines liaisons C=C^{5b}.
- la gravure où le nanotube de carbone est déposé en monocouche sur une surface, recouvert à moitié de PMMA et sa partie apparente est enfin découpée avec un plasma d'Argon^{5c}.
- l'utilisation de métaux alcalins qui, en s'insérant entre les feuillets, vont faire « éclater » le nanotube.

En ce qui concerne les feuillets de graphène, la méthode privilégiée pour former des nanographènes est la sonication à l'aide d'ultrasons⁶.

⁵ (a) Li, X.; Wang, X.; Zhang, L.; Lee, S.; Dai, H. *Science*, **2008**, *319*, 1229. (b) Kosynkin, D. V.; Higginbotham, A. L.; Sinitskii, A.; Lomeda, J. R.; Dimiev, A.; Price, B. K.; Tour, J. M. *Nature*, **2009**, *458*, 872. (c) Jiao, L.; Zhang, L.; Wang, X.; Diankov, G.; Dai, H. *Nature*, **2009**, *458*, 877.

⁶ Wu, Z-S.; Ren, W.; Gao, L.; Liu, B.; Zhao, J.; Cheng, H-M. *Nano. Res.*, **2010**, *3*, 16.

Cependant, tous les types de HAP ne peuvent pas être synthétisés par cette voie à cause de la planéité du graphène. C'est le cas des hélicènes par exemple. De plus, ce type de méthode permet de créer des nano-objets de tailles variables, ce qui peut poser problème en fonction de l'utilisation finale des molécules formées de cette manière.

II.2) Voie "bottom-up"

Pour contourner ces deux inconvénients, une autre approche a été conceptualisée qui, elle, est dite constructive ou "bottom-up". Cela consiste en la formation de nanographènes ou de HAPs à partir de petites molécules assemblées par des techniques de synthèse organique classique. Les avantages de cette méthode sont, entre autres, qu'elle permet d'accéder à tous les types de HAPs, plans ou non. De plus, ces derniers sont de tailles contrôlées et la plupart du temps caractérisables par des méthodes d'analyses usuelles en chimie organique (RMN, spectrométrie de masse...). La synthèse peut se faire sur surface ou en solution. Ce premier mode de synthèse ne sera pas abordé par la suite mais notons quand même les travaux de Müllen et collaborateurs qui ont réalisé la synthèse de HAPs très étendus avec cette technique (*Schéma 5*)⁷. Par chauffage à haute température, ils initient une réaction de polymérisation à partir de précurseurs bromés.

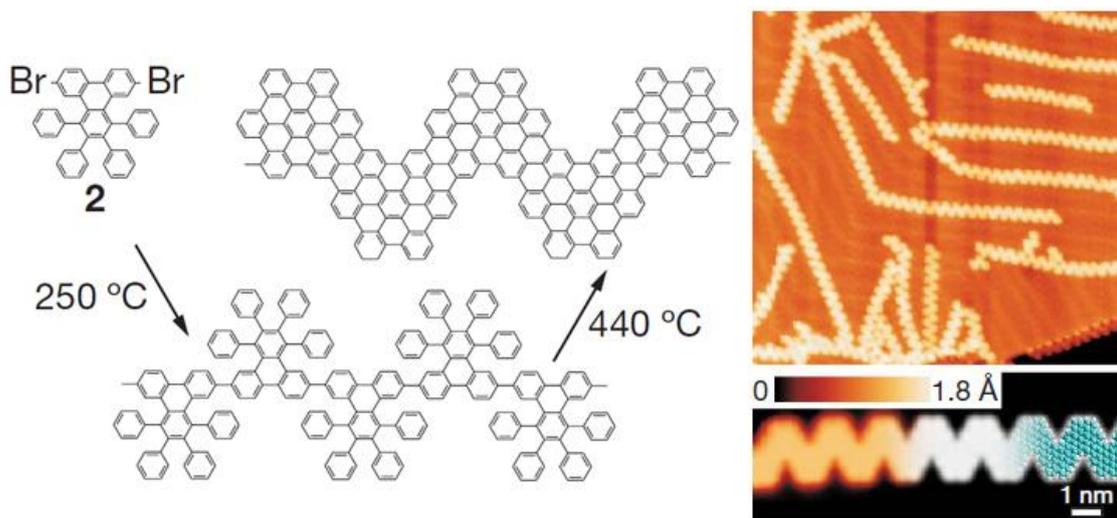


Schéma 5. Exemple de synthèse sur surface.

Parmi tous les CAPs existants (*Schéma 6*), nous allons nous intéresser dans ce manuscrit à quatre familles particulières : les nanographènes plans, les "bols" aromatiques, les nanobagues et les hélicènes.

⁷ Cai, J.; Ruffieux, P.; Jaafar, R.; Bieri, M.; Braun, T.; Blankenburg, S.; Muoth, M.; Seitsonen, A. P.; Saleh, M.; Feng, X.; Müllen, K.; Fasel, R. *Nature*, **2010**, 466, 470.

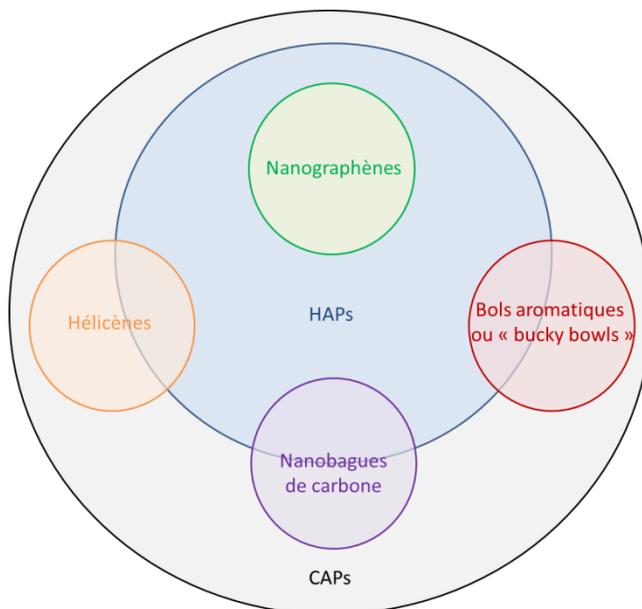


Schéma 6. Représentation des familles et sous familles des composés aromatiques polycycliques.

II.2.a) Quelques exemples de synthèse de nanographènes

Un nanographène est une molécule uniquement constituée d'atomes de carbone et d'hydrogène où les atomes de carbone sont hybridés sp^2 et reliés entre eux en formant des cycles à six centres. Par abus de langage, les molécules répondant à la définition précédente mais présentant des hétéroatomes hors du cœur aromatique (à la périphérie) seront aussi appelées nanographènes.

Pour faire ce type de molécules, deux approches existent et sont représentées dans le schéma 7 :

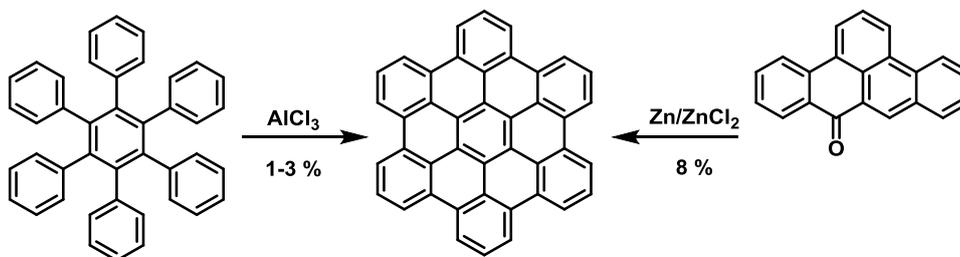


Schéma 7. Deux voies de synthèse différentes pour l'hexabenzocoronène.

La synthèse proposée par Halleux, Martin et King⁸ de l'hexabenzocoronène peut être faite :

- soit par croissance directe d'aromatiques réalisée ici par un mélange de zinc et de chlorure de zinc pour réaliser une condensation entre deux cétones.
- soit par un assemblage préalable d'une molécule flexible qui est ensuite rigidifiée, ici grâce au chlorure d'aluminium.

⁸ Halleux, A.; Martin, R.H.; King, G. S. D. *Helv. Chim. Acta*, **1958**, *41*, 1178.

Nous allons nous intéresser à ces deux voies de synthèse.

II.2.a.i) Synthèse de nanographènes par croissance d'aromatiques

La première méthode consiste en un assemblage direct de deux molécules aromatiques en vue d'en faire une autre en une seule étape. C'est Clar et collaborateurs qui ont été les pionniers dans la synthèse des HAPs par cette méthode (*Schéma 8*). Ils ont proposé la synthèse de l'hexabenzocoronène par une polybromation et une déshydrobromation en une seule étape, un chauffage ultérieur à haute température permettant d'obtenir le produit souhaité⁹.

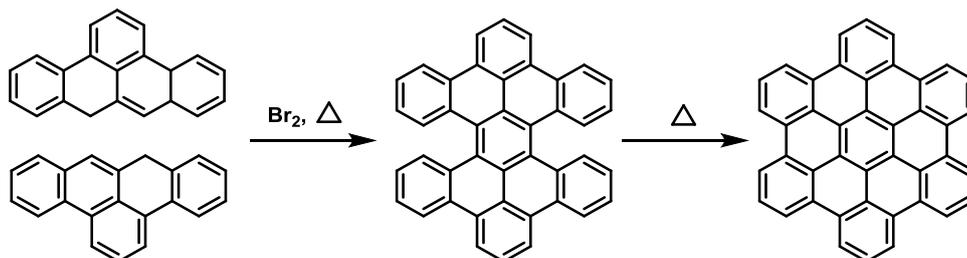


Schéma 8. Autre voie de synthèse de l'hexabenzocoronène.

Cette même équipe avait publié deux ans plus tôt une synthèse du coronène (*Schéma 9*) à l'aide de la réaction de Diels-Alder avec l'anhydride maléique et une graphitisation par du soda-lime (mélange d'hydroxydes de calcium, sodium et potassium)¹⁰.

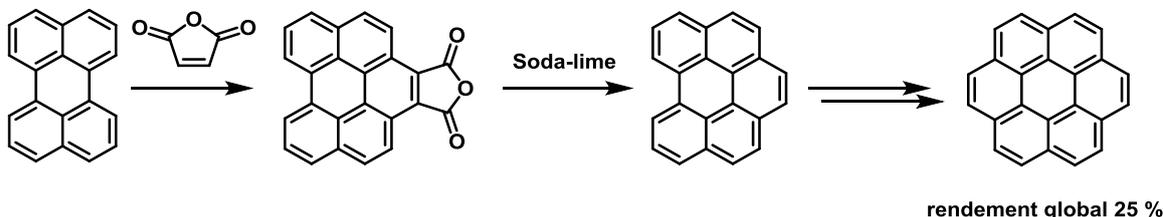


Schéma 9. Synthèse multi-étape du coronène.

II.2.a.ii) Stratégie d'assemblage et de graphitisation

La deuxième méthode, qui est la plus utilisée, consiste à assembler différents précurseurs avant de les "graphitiser", c'est-à-dire créer les liaisons carbone-carbone qui vont rigidifier le squelette organique de la molécule.

Le potassium métallique est un moyen de rigidifier deux aromatiques entre eux. C'est la méthode qu'ont employée Scott et collaborateurs pour rigidifier le 1,1'-binaphtalène en pérylène (*Schéma 10*)¹¹. Toutefois,

⁹ Clar, E.; Ironside, C. T.; Zander, M. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 28, 142.

¹⁰ Clar, E.; Zander, M. *J. Chem. Soc.*, **1957**, 927, 4616.

¹¹ Rickhaus, M.; Belanger A. P.; Wegner, H. A.; Scott, L.T. *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 7358.

cette réaction est uniquement possible sur des molécules peu ou non fonctionnalisées vu que la plupart des fonctions chimiques usuelles sont incompatibles avec la présence d'un métal alcalin.

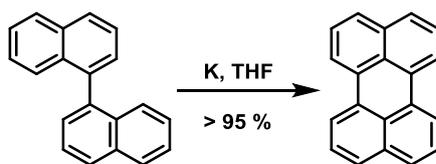


Schéma 10. Synthèse du pérylène.

L'utilisation des métaux de transitions en tant que catalyseur est aussi largement répandue, que ce soit pour l'étape d'assemblage ou pour l'étape de graphitisation, les grands couplages organométalliques en sont de bons exemples.

On peut mentionner les travaux de King et collaborateurs qui utilisent le couplage de Suzuki pour assembler des dérivés de styrène entre eux (*Schéma 11*) avant de former les cycles manquants par réaction de métathèse cyclisante à l'aide du catalyseur de Grubbs de première génération¹².

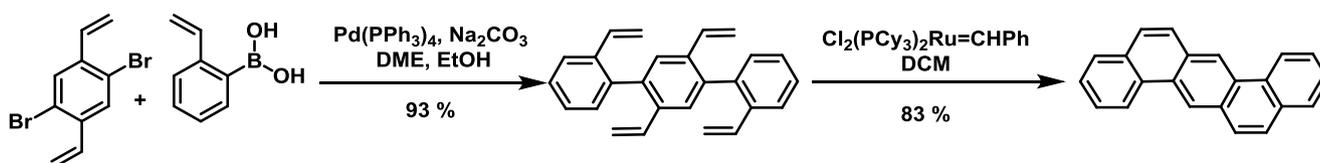


Schéma 11. Synthèse d'un ruban aromatique par couplage de Suzuki et RCM.

Le couplage de Sonogashira est également une méthode d'assemblage efficace. L'exemple ci-dessous décrit par Donovan et Scott propose entre autres la synthèse du coronène à partir de l'antraquinone (*Schéma 12*) à l'aide de l'oléfination de Ramirez, du couplage de Sonogashira et d'un couplage au ruthénium¹³.

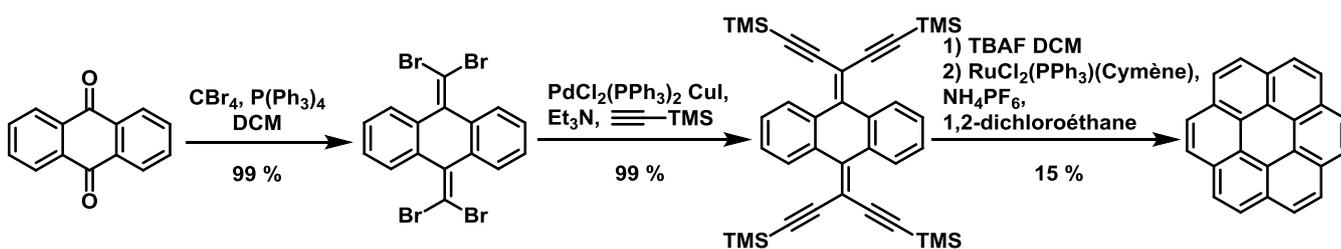


Schéma 12. Synthèse en quatre étapes du coronène.

Une des grandes méthodes de graphitisation est la réaction de Scholl qui est un couplage oxydatif permettant de créer les liaisons carbone-carbone manquantes en vue d'avoir un HAP complètement rigide¹⁴. Müllen, depuis 1997, a grandement contribué au développement de cette réaction en proposant de l'utiliser et ce quelle que soit la méthode d'assemblage des briques de départ.

¹² Bonifacio, M. C.; Robertson, C. R.; Jung, J.-Y.; King, B.T. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8522.

¹³ Donovan, P. M.; Scott, L. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 3108.

¹⁴ Iyer, V.S.; Weheimer, M.; Brand, J.D.; Keegstra, M.A.; Müllen, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 1603.

Une synthèse rapportée en 2005 fait état, après un couplage de Stille, d'une cyclotrimérisation d'alcyne qui, après réaction de Scholl, aboutit à la formation du composé ci-dessous (*Schéma 13*)¹⁵.

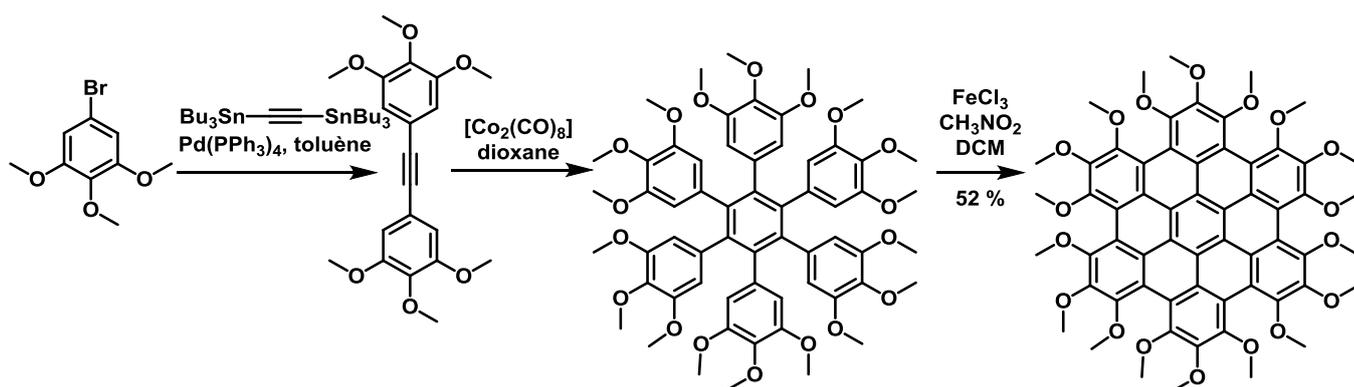


Schéma 13. Synthèse d'un nanographène par cyclotrimérisation d'alcyne.

Un deuxième exemple de 2006¹⁶ nous montre la synthèse en quatre étapes d'un autre nanographène assemblé à partir du dérivé du pyrène-dione et de la cétone symétrique ci-dessous (*Schéma 14*). Les deux précurseurs sont assemblés par condensation de Knoevenagel, c'est-à-dire une céto-lisation et une crotonisation. Puis la cyclopentadiénone formée peut alors réagir lors d'une réaction de Diels-Alder qui, après rétro-Diels-Alder et élimination de monoxyde de carbone, aboutit à un précurseur flexible du nanographène souhaité qui est ensuite graphitisé avec la réaction de Scholl.

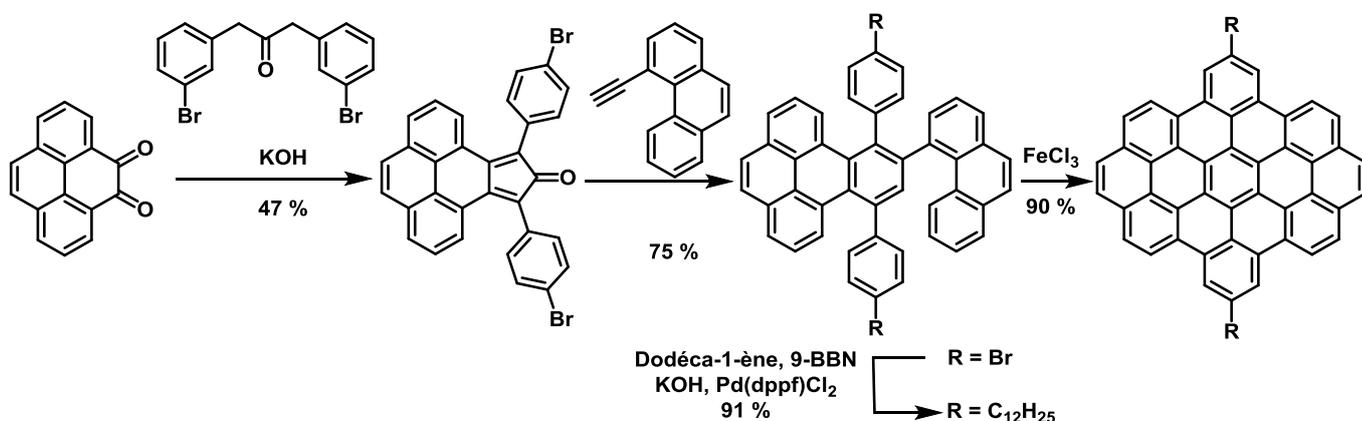


Schéma 14. Autre méthode d'assemblage proposé par Müllen et collaborateurs.

Deux ans plus tard, Müllen propose la synthèse de dérivés d'hexabenzocoronène en deux étapes (*Schéma 15*) à l'aide de couplage de Suzuki-Miyaura en présence d'un catalyseur par transfert de phases (Aliquat 336) pour faire des hexaphénylbenzènes qui sont ensuite graphitisés par la réaction de Scholl¹⁷.

¹⁵ Wang, Z.; Dötz, F.; Enkelmann, V.; Müllen, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1247.

¹⁶ Kastler, M.; Schmidt, J.; Pisula, W.; Sebastiani, D.; Müllen, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9526.

¹⁷ Yang, X.; Dou, X.; Müllen, K. *Chem. Asian J.*, **2008**, *3*, 759.

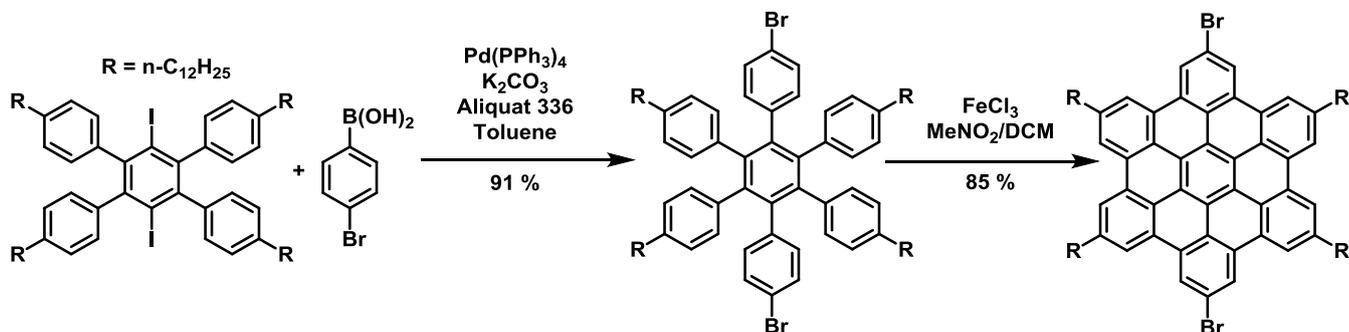


Schéma 15. Assemblage de nanographène par couplage de Suzuki.

La technique de graphitisation par la réaction de Scholl a d'ailleurs été reprise par d'autres équipes dans le monde, notamment par l'équipe d'Itami qui propose de synthétiser des dérivés de pyrène (*Schéma 16*) par une réaction de couplage basée sur une activation de liaison C-H catalysée au palladium suivie d'une réaction de Scholl¹⁸.

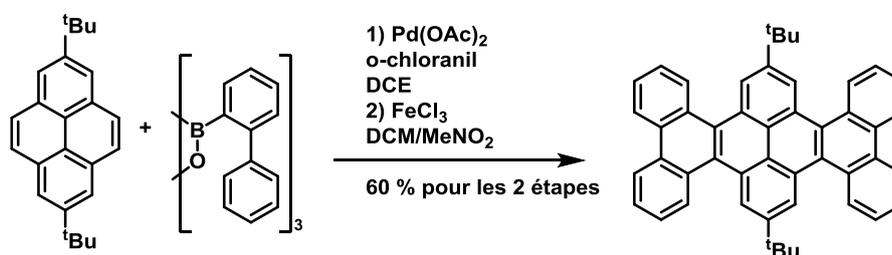


Schéma 16. Couplage au palladium entre un ester boronique et un dérivé du pyrène.

L'utilisation de la réaction de Scholl comme méthode de graphitisation peut malgré tout être problématique, notamment en présence de groupements fonctionnels de type esters mais surtout, elle peut conduire à des réarrangements donnant alors lieu à la formation de produits complètement inattendus au départ¹⁹. Elle peut donner aussi des résultats surprenants si plusieurs conformations sont possibles comme cela a d'ailleurs été rapporté par l'équipe du CRPP en 2011 (*Schéma 17*)²⁰.

¹⁸ Mochida, K.; Kawasumi, K.; Segawa, Y.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 10716.

¹⁹ (a) Dou, X.; Yang, X.; Bodwell, G.J.; Wagner, M., Enkelmann, V.; Müllen, K. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2485. (b) Ornsby, J.L.; Black, T.D.; Hilton, C.L.; Bharat, B.T.; *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 11370. (c) Pradhan, A.; Dechambenoit, P.; Bock, H.; Durola, F. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 2266.

²⁰ Pradhan, A.; Dechambenoit, P.; Bock, H.; Durola, F. *Angw. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 12582.

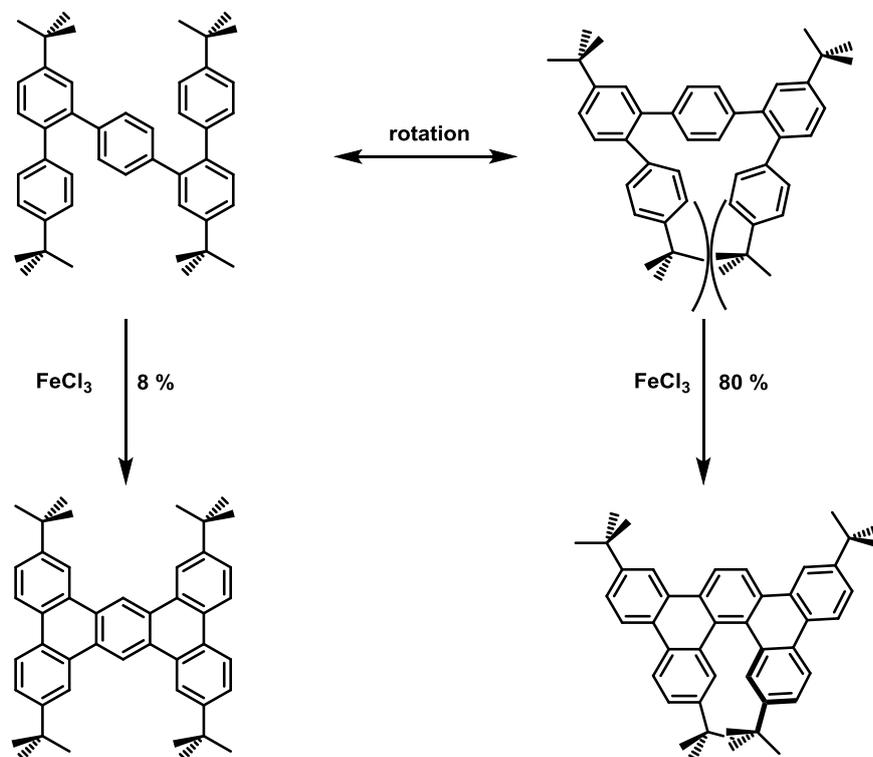


Schéma 17. Régiosélectivité inattendue de la réaction de Scholl en faveur de l'isomère [5]héliène très encombré.

Notre équipe souhaitait former le composé en bas à gauche à partir du précurseur comportant deux biphényles en utilisant la réaction de Scholl mais de manière étonnante, c'est le composé de droite qui a été formé de manière majoritaire et ce malgré la gêne stérique importante du conformère du produit de départ dont est issu le [5]héliène formé. Ces résultats inattendus ont fait que notre équipe a préféré passer par d'autres approches que nous détaillerons plus loin dans ce manuscrit.

II.2.b) Quelques exemples de synthèse de bols aromatiques

Jusqu'à présent, les exemples que nous avons rapportés ici sont uniquement des nanographènes ou des HACs qui ont comme point commun d'être tous plans vu qu'ils sont uniquement constitués d'atomes de carbone hybridés sp² formant des cycles à six chaînons. L'introduction d'autres tailles de cycles permet de sortir de la planéité et d'avoir des HAPs qui peuvent être courbés. C'est le cas de toute une classe de molécules que l'on appelle les "bols aromatiques" car leur concavité rappelle celle de l'objet éponyme (*Schéma 18*).

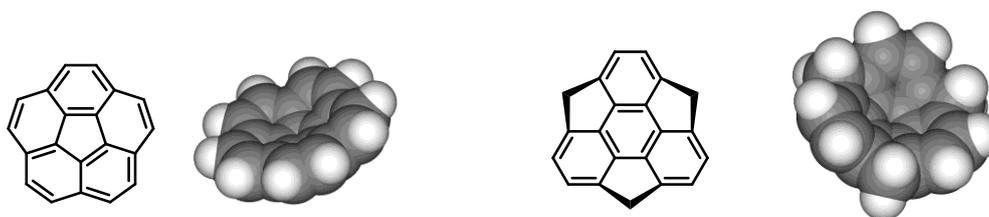


Schéma 18. Le corannulène et le sumanène, deux membres de la famille des bols aromatiques.

De par leur structure tridimensionnelle, ce type de HAPs est très étudié pour ses propriétés physiques, différentes des nanographènes puisqu'elles ne sont plus apolaires notamment. Leur utilisation comme ligand pour former des complexes avec des métaux est également possible car leur forme se prête tout à fait à jouer ce rôle mais cet aspect ne sera pas détaillé ici²¹.

La synthèse de cette classe de molécules nécessite un soin particulier car l'introduction de cycle à cinq atomes de carbone hybridés sp^2 n'est pas aisée pour les composés aromatiques.

La première synthèse rapportée pour le corannulène est celle décrite par Lawton et Barth en 1966 (*Schéma 19*)²².

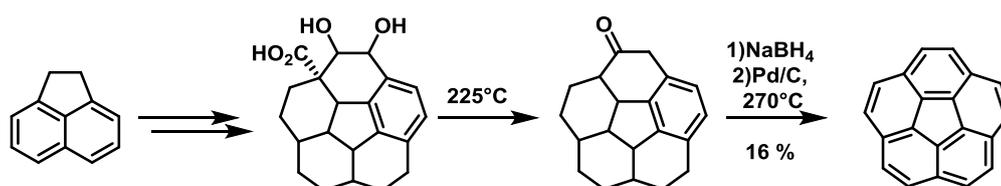


Schéma 19. Première synthèse du corannulène.

D'après ces derniers, à cause des contraintes géométriques qu'impose ce cycle à cinq atomes de carbone hybridés sp^2 , son introduction se fera lors des ultimes étapes de synthèse. Et c'est ce qu'ils proposent en construisant en premier lieu la structure du corannulène avec des atomes de carbone hybridés sp^3 en plusieurs étapes à partir de l'acénaphthalène. Et c'est à partir de l'intermédiaire clé représenté ci-dessus qu'ils aboutissent à la formation du produit souhaité en réalisant une déshydratation en milieu acide suivie par une décarboxylation thermique avant de réduire la cétone formée par le tétraborohydrure de sodium et enfin d'aromatiser la molécule en présence de palladium sur charbon. Cet exemple, ouvrant la voie pour la synthèse de ce type de molécules, est malgré tout long, puisqu'il nécessite dix-sept étapes de synthèse avec un rendement global sur la synthèse inférieur à 1 %.

De nouvelles voies de synthèses ont depuis été proposées pour améliorer le rendement, notamment grâce aux travaux de Siegel et collaborateurs qui ont pu proposer la synthèse du corannulène en utilisant une autre voie de synthèse (*Schéma 20*) à partir du 2,7-diméthylnaphtalène²³.

²¹ Spisak, S. N.; Wei, Z.; Rogachev, A.Y.; Amaya, T.; Hirao, T.; Petrukhina, M.A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 2582.

²² a) Barth, W.E.; Lawton, R.G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 380. b) Barth, W.E.; Lawton, R.G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1730.

²³ Seiders, T.J.; Grube, G.H.; Siegel, J.S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 7804.

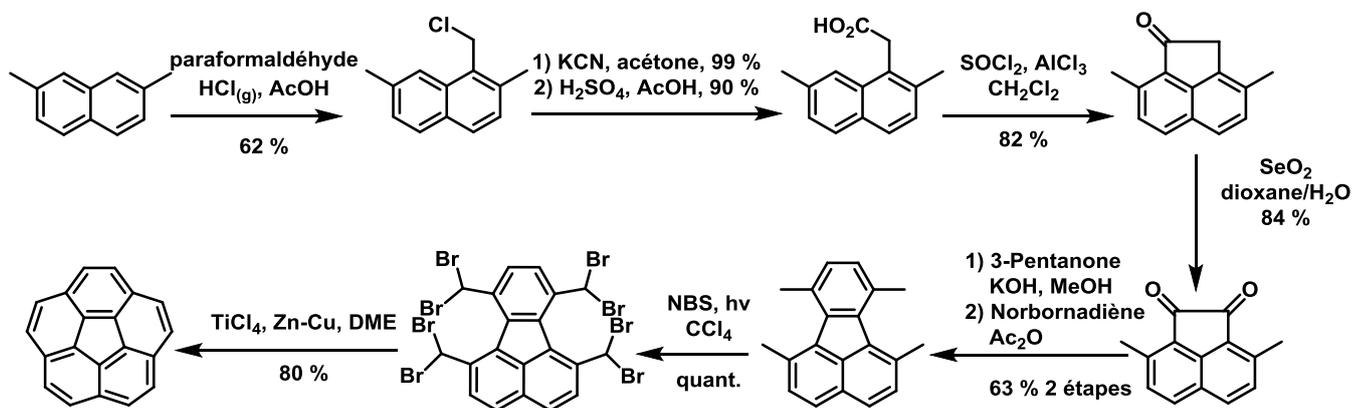


Schéma 20. Synthèse améliorée du corannulène.

La première étape de synthèse est une chlorométhylation en présence de formaldéhyde et d'acide chlorhydrique gazeux dans l'acide acétique. Après un aménagement fonctionnel en deux étapes permettant de remplacer l'atome de chlore par un acide carboxylique, une réaction de Friedel et Crafts est effectuée en générant le chlorure d'acide correspondant avec du SOCl_2 afin de former le cycle à cinq central. Après une oxydation au sélénium permettant d'avoir une dione, une condensation de Knoevenagel suivie d'une réaction de "Diels-Alder décarbonylante" analogue à celle proposée par Müllen au schéma 14 permet d'obtenir le précurseur tétraméthylé. Ce dernier est alors tétrabromé sous irradiation par le NBS avant de former le corannulène souhaité à l'aide de titane, de zinc et de cuivre.

Ces travaux ont également conduits l'équipe de Siegel et celle de Rabideau à proposer la synthèse de corannulène substitués²⁴.

Un autre type de bol aromatique est le sumanène qui, lui, présente trois cycles à cinq. Une synthèse en quatre étapes seulement (Schéma 21) a été proposée par Hirao et collaborateurs en 2003²⁵.

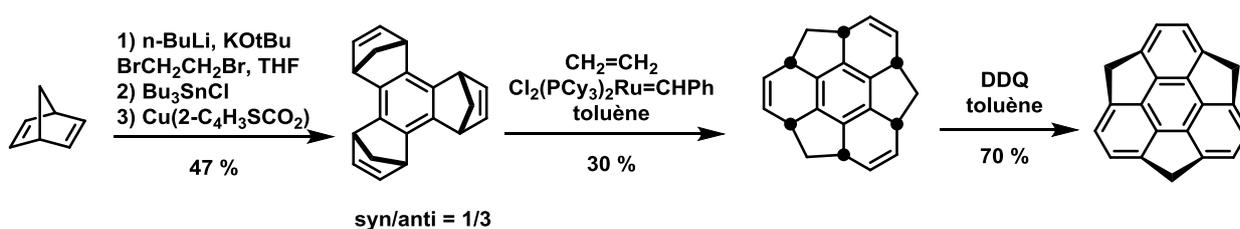


Schéma 21. Synthèse du sumanène.

A partir du norbornadiène, une bromo-méthylation à l'étain est effectuée avant de procéder à une cyclisation catalysée par un composé organocuiré. Une réaction tandem d'ouverture de cycle par métathèse et de métathèse cyclisante avec un catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération conduit à la formation du précurseur non aromatique du sumanène, qui est ensuite oxydé avec le DDQ dans le toluène pour donner le composé souhaité avec un rendement global de synthèse de 10 %.

²⁴ Sygula, A.; Xu, G.; Marcinow, Z.; Rabideau, P.W. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3637.

²⁵ Sakurai, H.; Daiko, T.; Hirao, T. *Science*, **2003**, *301*, 1878.

II.2.c) Quelques exemples de stratégies pour la synthèse de nanobagues de carbone

Si l'on s'intéresse à la synthèse d'aromatiques courbes, il n'est pas possible de passer à côté des nombreux travaux en vue de la synthèse de nanobagues. On considère qu'une nanobague est une molécule macrocyclique cylindrique rigide avec un squelette constitué uniquement d'atomes de carbone hybridés sp^2 et d'atomes d'hydrogène. L'obtention de tels objets représente non seulement un challenge synthétique mais pourrait présenter des propriétés de conduction intéressantes ainsi qu'une grande utilité en chimie supramoléculaire.

La première tentative de synthèse ayant abouti à une molécule s'approchant d'une nanobague a été proposée par Herges et collaborateurs en 1996²⁶. En utilisant une réaction tandem cycloaddition [2+2] et rétrocycloaddition [2+2] à partir du tétradéhydrodianthracène (*Schéma 22*), ils réussissent à former la molécule ci-dessous avec un rendement de 16 %. Ce précurseur a été baptisé "picotube" par ses auteurs car il pourrait conduire à la formation d'un nanotube de carbone mais les essais de graphitisation menés dans les conditions de Scholl ou par pyrolyse flash sous vide ont conduit respectivement à des produits de polymérisation et à un produit de réarrangement.

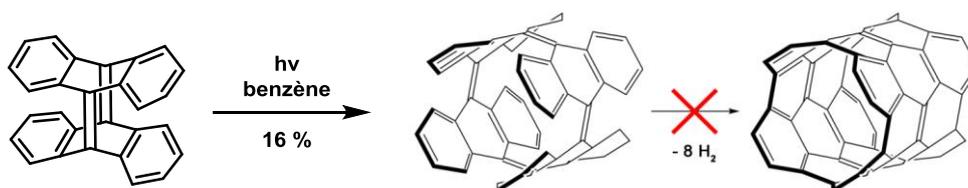


Schéma 22. Les picotubes de Herges et collaborateurs.

La même année, l'équipe d'Oda a décrit la synthèse d'un 4-cycloparaphénylèneacétylène ou 4-CPPA (*Schéma 23*)²⁷. Pour ce faire, ils utilisent le couplage de McMurry pour former le macrocycle sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (Z^3 , E et Z,E,Z,E). Ce dernier peut alors être traité par du dibrome pour former le produit d'addition qui sera ensuite chauffé en milieu basique pour procéder à deux éliminations et ainsi former les triples liaisons. La stéréochimie des doubles liaisons est importante puisqu'il faut au moins une double liaison de stéréochimie E pour que l'étape de formation des alcynes fonctionne (un produit d'addition est obtenu sinon)²⁸.

²⁶ Kammermeier, S.; Jones, P.G.; Herges, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, 2669.

²⁷ Kawase, T.; Ueda, N.; Darabi, H.R.; Oda, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, 1556.

²⁸ Kawase, T.; Darabi, H.R.; Oda, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, 2664.

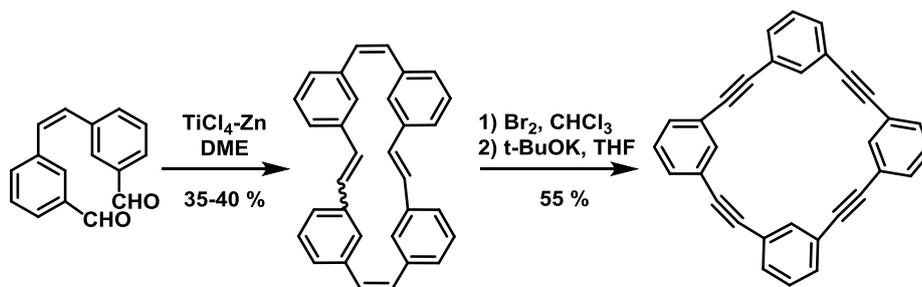


Schéma 23. Synthèse du 4-CPPA.

Ce type de macrocycle n'est pas vraiment une nanobague puisque la présence de liaisons simples autorise les rotations autour de l'axe de ces dernières, ce qui fait que le système n'est pas complètement rigide.

La même équipe aussi décrit la manière de faire un 6-CPPA et un 8-CPPA en utilisant des voies de synthèses similaires mais optimisées concernant l'étape de Mc Murry²⁹.

Une famille de composés cycliques très proche de celle des nanobagues est celle des cycloparaphénylènes (CPP). Il s'agit de macrocycles constitués d'un enchainement de benzènes disubstitués en para. Même si une nouvelle fois, les CPPs ne sont pas aussi rigides qu'une nanobague, ce type de composé a été envisagé en vue de servir de base à la croissance de nanotubes de carbone.

La difficulté pour atteindre ce type de structure repose sur le fait d'avoir une contrainte énergétique importante à cause des benzènes "tordus" pour former le macrocycle. Trois grandes stratégies de synthèses ont été développées pour essayer de pallier à ce problème.

La première synthèse a été décrite par l'équipe de Bertozzi en 2008³⁰ qui a réussi à produire des [9], [12] et [18] CPPs (Schéma 24). Leur stratégie de synthèse repose sur l'utilisation de 3,6-*syn*-diméthoxy-cyclohexa-1,4-diène comme précurseurs flexibles de benzène. Ainsi, les "maillons" de la chaîne sont suffisamment flexibles pour pouvoir former un macrocycle qui sera ensuite "aromatisé".

²⁹ Kawase, T.; Ueda, N.; Tanaka, K.; Seirai, Y.; Oda, M. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5509.

³⁰ Jasti, R.; Bhattacharjee, J.; Neaton, J.B.; Bertozzi, C.R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 17646.

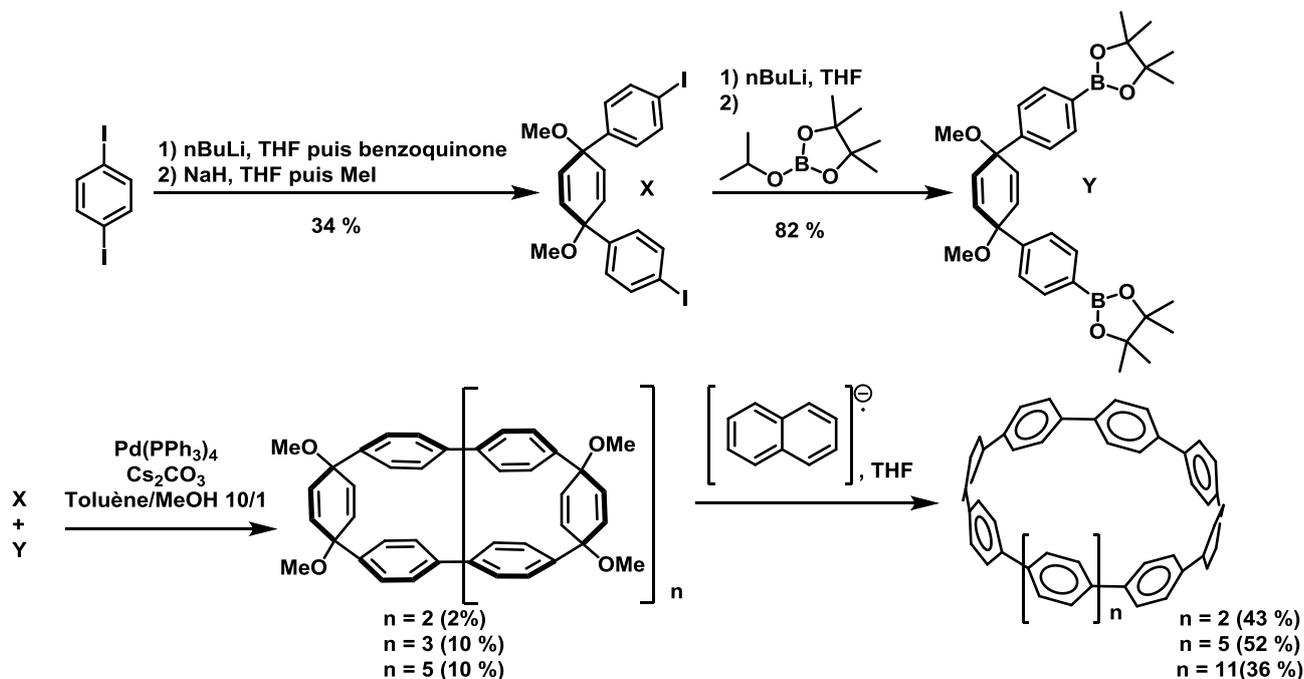


Schéma 24. Première synthèse d'un CPP.

La synthèse des précurseurs commence par une monolithiation du diiodobenzène qui, après une double addition sur la benzoquinone et une méthylation du diol formé conduit au composé **X**. Ce dernier est transformé en diester boronique **Y** qui va ensuite réagir avec **X** lors d'un couplage de Suzuki qui est également l'étape de macrocyclisation. Les auteurs obtiennent trois tailles de macrocycles différents après cette étape qui seront ensuite transformés en CPP en utilisant le naphthaléniure de lithium. Jasti a également réussi à former un [6]CPP en utilisant une stratégie assez proche de celle décrite ci-dessus³¹.

En 2009, Itami et collaborateurs proposent une synthèse du [12]CPP (*Schéma 25*) qui est inspirée à la fois d'une approche de Vögtle³² (qui avait aussi essayé de faire des CPPs) et des travaux de Jasti car elle repose également sur des précurseurs flexibles du benzène (des cyclohexanes disubstitués en 1,4 au lieu de cyclohexadiènes) et sur un assemblage par couplage de Suzuki³³. Ce changement a pu être obtenu en remplaçant la benzoquinone utilisée lors de la première étape de synthèse par la 1,4-cyclohexanedione.

³¹ Xia, J.; Jasti, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 2474.

³² Friederich, R.; Nieger, M.; Vögtle, F. *Chem. Ber.*, **1993**, *126*, 1723.

³³ Takaba, H.; Omachi, H.; Yamamoto, Y.; Bouffard, J.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 6112.

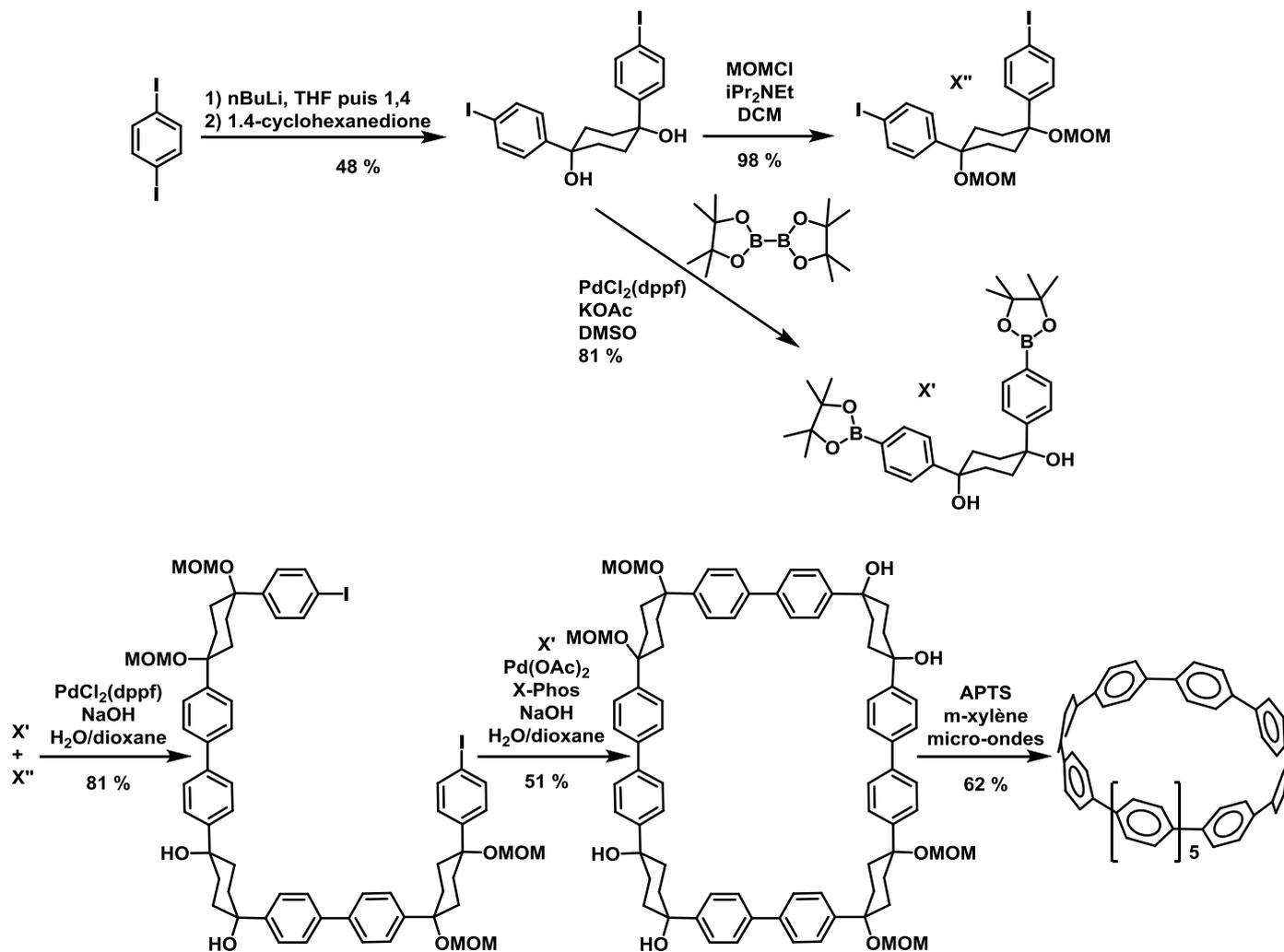


Schéma 25. Synthèse du [12]CPP par Itami et collaborateurs.

Le gros avantage de la voie de synthèse d'Itami est qu'en utilisant une approche séquentielle au lieu d'avoir une étape de macrocyclisation avec des mélanges de plusieurs macrocycles, il a été possible d'améliorer le rendement de chaque étape et par conséquent le rendement global de la synthèse. De plus, cette méthode est généralisable et a permis à Itami de moduler la taille du CPP en proposant la synthèse des [14], [15], et [16] CPPs³⁴.

La dernière approche est celle proposée par Yamago et collaborateurs qui ont choisi d'utiliser une réaction à base de platine pour former le macrocycle (Schéma 26)³⁵. En effet, les auteurs se basent sur le fait que les complexes de platine sont de géométrie plan-carré. Ainsi, avec des angles de liaisons proches de 90°, il n'y a pas de contraintes géométriques empêchant la formation du macrocycle et ils ont réussi à former ainsi un [8]CPP avec un rendement global élevé.

³⁴ Omachi, H.; Matsuura, S.; Segawa, Y.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 10202.

³⁵ Yamago, S.; Watanabe, Y.; Iwamoto, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 757.

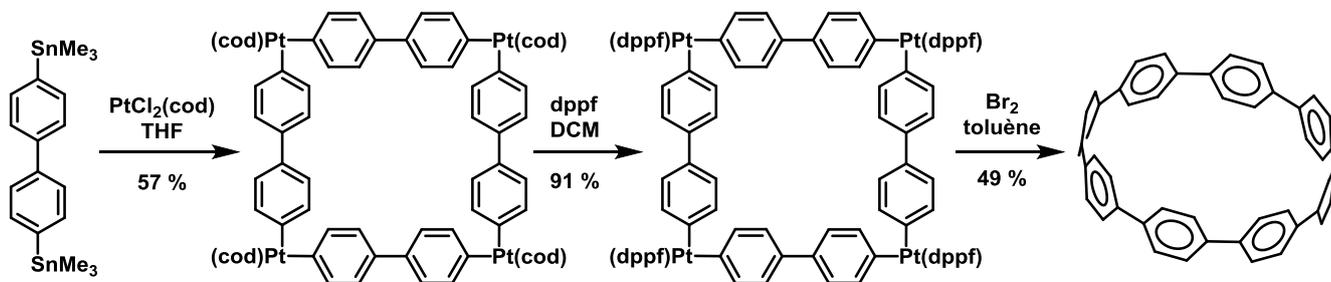


Schéma 26. Approche "métallique" de synthèse des CPPs.

De nombreux essais menés par différentes équipes de recherches ont été effectués afin de former une "vraie" nanobague. On peut par exemple mentionner l'approche originale de l'équipe de Schlüter qui a réussi à préparer une molécule assez proche d'une nanobague (*Schéma 27*) mais dont la graphitisation n'a été que partielle³⁶.

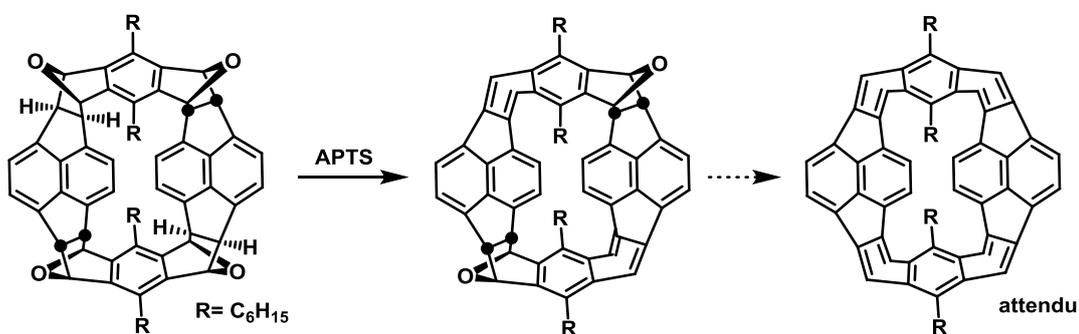


Schéma 27. Essai de synthèse de nanobague par Schlüter et collaborateurs.

Enfin, ce n'est que très récemment, en 2017, que la première synthèse de nanobague a été décrite par Itami et collaborateurs (*Schéma 28*)³⁷.

³⁶ Neudorff, W.D.; Lentz, D.; Anibarro, M.; Schlüter, A.D. *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 2745.

³⁷ Povie, G.; Segawa, Y.; Nishiara, T.; Miyauchi, Y.; Itami, K. *Science*, **2017**, *356*, 172.

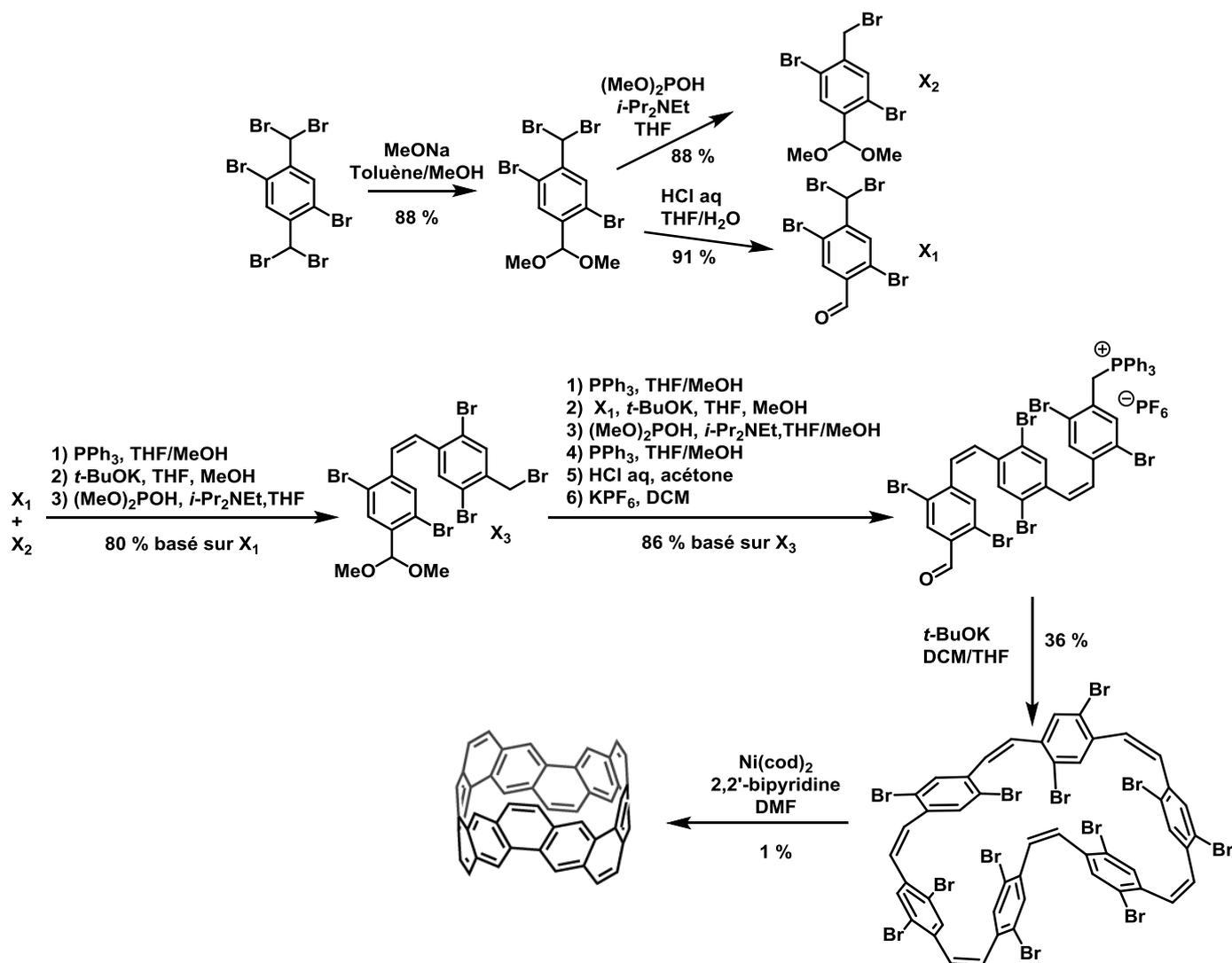


Schéma 28. Première synthèse de nanobague.

Les premières étapes de synthèse visent à préparer les réactifs nécessaires en vue de pouvoir réaliser plusieurs réactions de Wittig successives en utilisant un atome de carbone dibromé comme groupement protecteur. Un atome de brome est ensuite enlevé pour régénérer une position benzylique monobromée qui est nécessaire pour faire la réaction de Wittig suivante. La macrocyclisation se fait également à l'aide d'une réaction de Wittig légèrement différente puisque l'ylure de phosphonium est isolé avant de réagir en présence d'une base. La graphitisation se fait à l'aide d'un couplage au nickel qui nécessite une quantité stœchiométrique de complexe métallique mais aussi des bromes au niveau des sites de formation de liaisons. Le rendement de cette dernière étape est très faible (1 %) mais il a depuis été revu à la hausse puisque l'auteur annonce qu'il arrive à des rendements de 8 % désormais. Toutefois, la prouesse synthétique est remarquable et la première nanobague va même devenir un composé commercial tellement les enjeux autour de ce type de composé sont importants pour la recherche.

II.2.d) Quelques exemples de synthèse d'hélicènes

Les hélicènes représentent une classe à part dans la chimie des aromatiques. Il s'agit de molécules constituées d'au moins quatre cycles benzéniques accolés en ortho prenant alors la forme d'une hélice chirale. Cette forme est causée par une gêne stérique intramoléculaire qui occasionne une distorsion du système π^{38} .

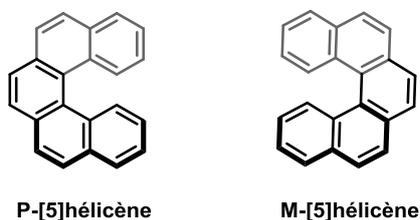


Schéma 29. Stéréodescripteurs des hélicènes.

Les stéréodescripteurs pour décrire ce type de chiralité sont "P" (Plus) et "M" (Moins) (*Schéma 29*). On parle de P-hélicène quand l'hélice est droite et tourne dans le sens horaire et M-hélicène quand l'hélice est gauche et tourne dans le sens anti-horaire en s'éloignant de l'observateur.

La première synthèse d'un hélicène est celle du [5]hélicène décrite par Weitzenböck et Klingler en 1918 (*Schéma 30*), ils ont pu en isoler une petite quantité car il s'agissait d'un produit secondaire lors de la synthèse du 1,2,5,6-dibenzanthracène³⁹.

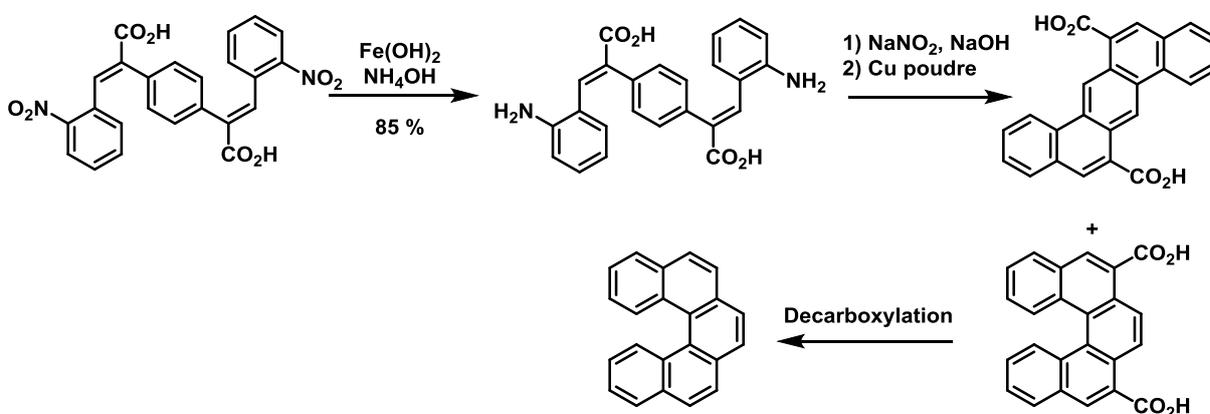


Schéma 30. Première synthèse d'un [5]hélicène racémique.

Après la réduction des groupements nitro en amines, les auteurs procèdent à une réaction dite de Pschorr qui consiste à former des sels de diazoniums qui servent de précurseurs à un couplage radicalaire intramoléculaire catalysé au cuivre. Enfin, une décarboxylation en milieu acide permet de former le [5]hélicène. La purification du mélange entre l'isomère linéaire et l'hélicène a été très difficile et la pureté du produit a été mise en cause.

³⁸ Gingras, M. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 968.

³⁹ Weitzenböck, R.; Klingler, A. *Monatsh. Chem.*, **1918**, 39, 315.

Néanmoins, cet exemple pionnier a ouvert la voie à d'autres équipes et c'est pratiquement quarante ans plus tard que Newman et Lednicer ont décrit la première synthèse d'un hexahélicène en douze étapes (Schéma 31)⁴⁰.

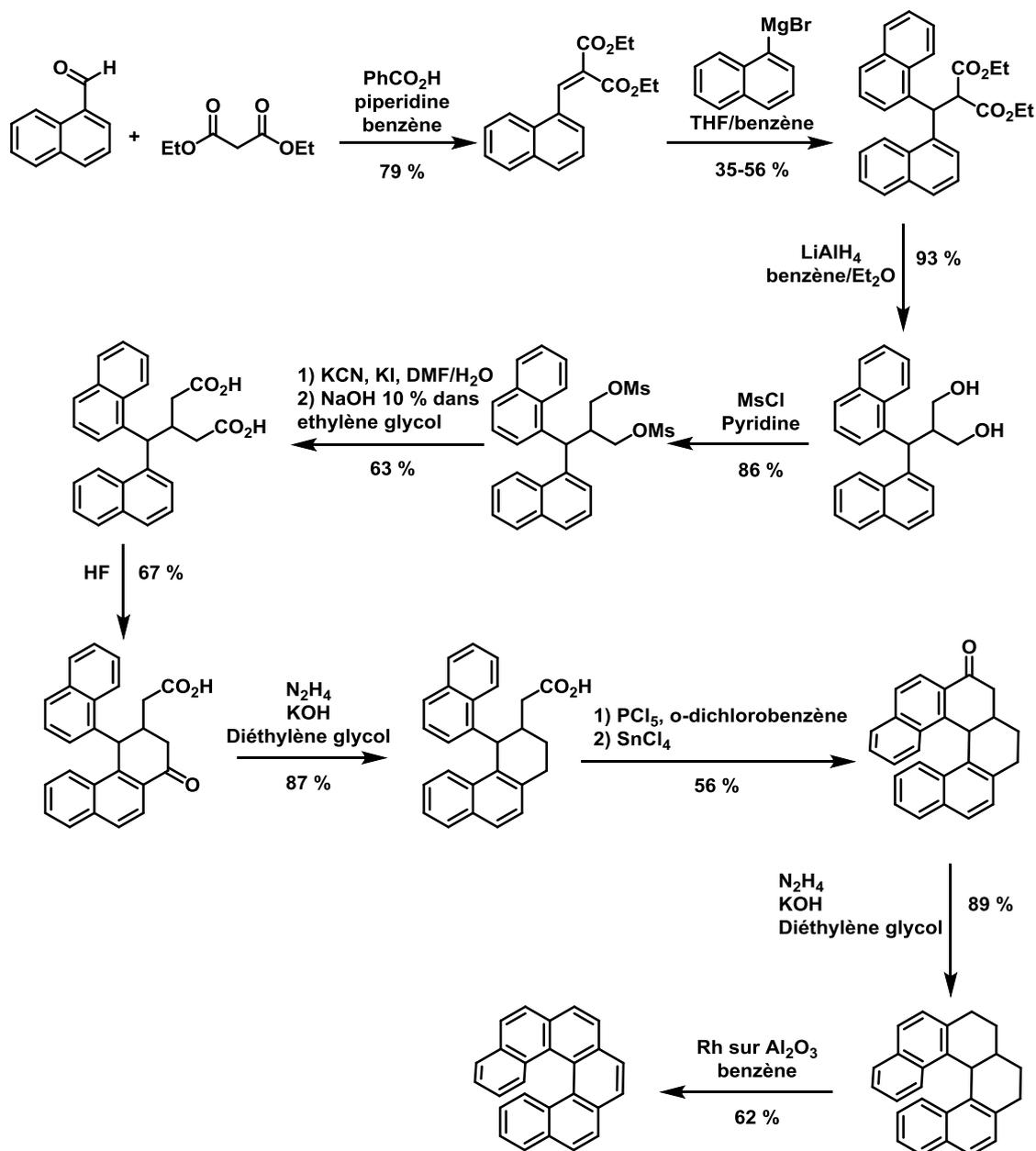


Schéma 31. Synthèse d'un [6]héliène par Newman et Lednicer.

Une condensation est effectuée entre le 1-naphtaldéhyde et le malonate de diéthyle pour aboutir au composé α,β insaturé. Ce dernier subit une addition 1,4 d'un organomagnésien mixte pour former le diester avec des rendements variables et modérés, probablement à cause des produits d'additions des magnésiens sur les esters. Une séquence d'homologation des chaînes latérales est mise en œuvre en commençant par la réduction des esters en alcool par le tétrahydruroaluminate de lithium, puis par une activation des alcools avec un groupement mésyle afin de faire une substitution nucléophile pour introduire les groupements cyano,

⁴⁰ Newman, M.S.; Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 4765.

qui sont enfin hydrolysés en milieu basique pour former le diacide carboxylique. Une étape de cyclisation dans l'acide fluorhydrique anhydre conduit à la formation d'une cétone qui est réduite dans les conditions de Wolff-Kischner. Le produit formé est cyclisé en deux étapes en formant en premier lieu un chlorure d'acide qui jouera le rôle d'électrophile pour la réaction de Friedel-Crafts où le chlorure d'étain (IV) est utilisé. Après une nouvelle réduction de Wolff-Kischner, la dernière étape de synthèse est l'aromatisation du composé flexible grâce à du rhodium adsorbé sur alumine à 300°C dans le benzène.

Beaucoup de synthèses ont été publiées depuis ces exemples pionniers et ce en utilisant principalement des couplages organométalliques qui sont postérieurs ou contemporains des exemples précédents. Un des groupes actuels ayant beaucoup contribué au développement de la synthèse des hélicènes est celui dirigé par Ivo Stary et Irena G. Stara qui ont rapporté en 1999 la synthèse de tétrahydro [5], [6] et [7]hélicènes pouvant être ensuite "aromatisés" par un oxydant en utilisant la chimie des alcynes et les cyclotrimérisations (Schéma 32)⁴¹ mais également la synthèse directe des [5], [6] et [7]hélicènes à l'aide de complexes de nickel et de cobalt⁴².

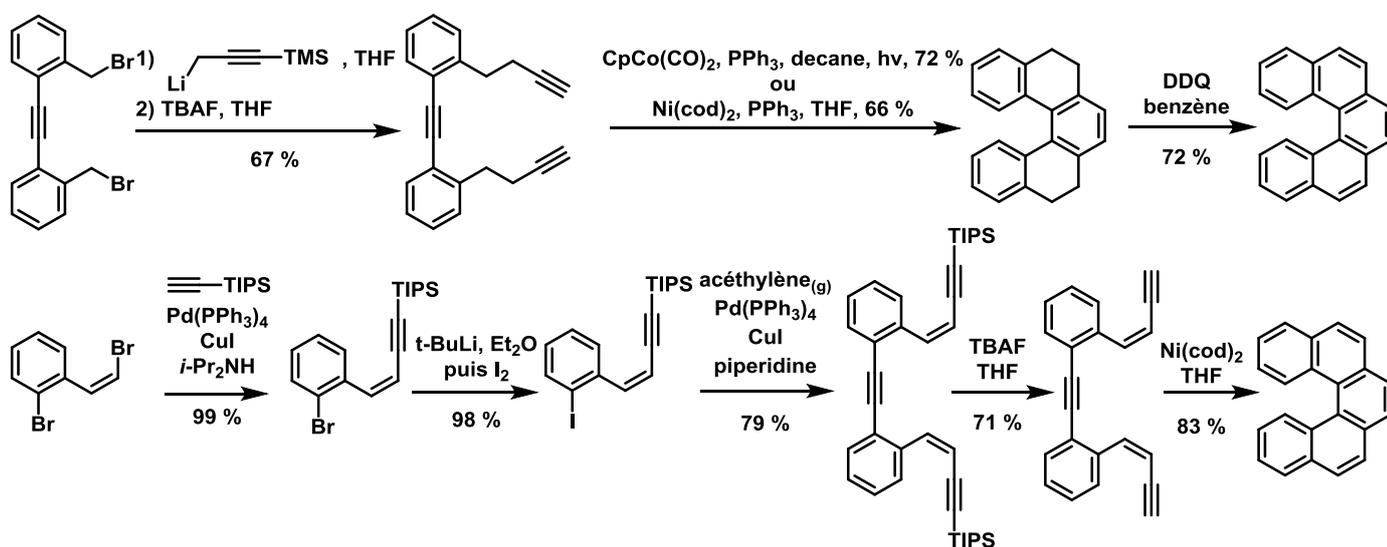


Schéma 32. Exemples de synthèses de [5]hélicènes proposés par Stary et collaborateurs.

La première séquence fait état d'une synthèse en trois étapes du pentahélicène en passant par le composé aliphatique. Malheureusement, seul le [5]hélicène a pu être formé et il n'a pas été rapporté par les auteurs d'essais de graphitisation des tétrahydro [6] et [7]hélicènes. C'est probablement la raison pour laquelle ils ont mis au point une autre voie de synthèse, directe celle-ci, où les précurseurs sont formés par couplage de Sonogashira avant de faire la cycloaddition [2+2+2] avec une quantité stœchiométrique de nickel. Une quantité sous-stœchiométrique (20 mol %) de complexe peut être utilisée si 40 mol % de triphénylphosphine sont rajoutés mais le rendement sera légèrement inférieur (64 % au lieu de 83 %).

⁴¹ Stara, I.G.; Stary, I.; Kollarovic, A.; Teplý, F.; Vyskocil, S.; Saman, D. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1993.

⁴² Teplý, F.; Stara, I.G.; Stary, I.; Kollarovic, A.; Sýman, D.; Rulisek, L.; Fiedler, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 9175.

L'autre grande technique d'accès aux héliènes fait appel à la photochimie. Cette technique est utilisée pour réaliser l'étape de graphitisation, c'est-à-dire que l'on réalise une réaction électrocyclique intramoléculaire ou photocyclodéhydrogénation oxydante⁴³. Cette réaction se fait selon un mécanisme conrotatoire à partir de l'état excité, d'où la stéréosélectivité trans observée (Schéma 33)⁴⁴. Elle est suivie par une réaction d'oxydation pour régénérer l'aromaticité de la molécule. Le dioxygène de l'air et/ou le diiode sont la plupart du temps suffisant pour faire cette étape.

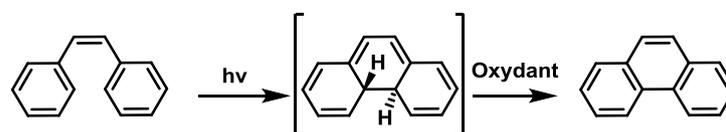


Schéma 33. Photocyclisation du stilbène.

Cette technique, longtemps dédiée à la synthèse des phénantrènes, a été utilisée pour faire des héliènes pour la première fois par Schölz et collaborateurs en 1967 (Schéma 34)⁴⁵.

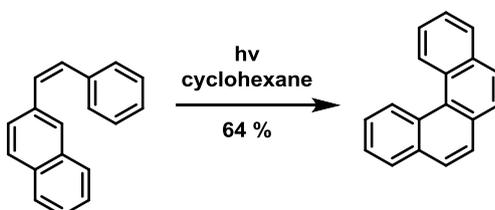


Schéma 34. Application d'une photoréaction à la synthèse d'héliène.

Elle a été publiée quelques semaines avant celle de Martin qui a proposé la synthèse d'un [7]héliène racémique par photochimie (Schéma 35)⁴⁶.

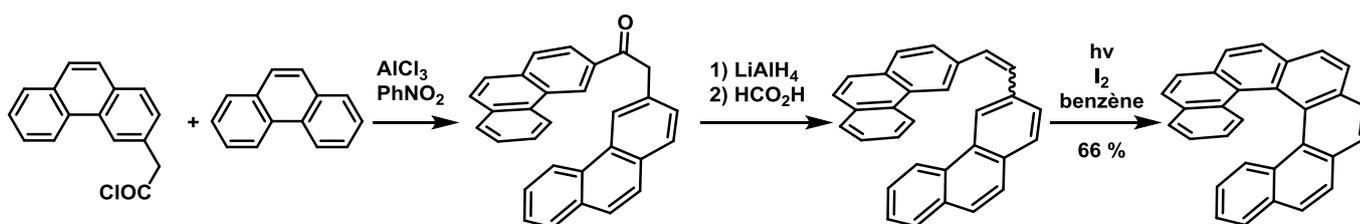


Schéma 35. Synthèse du [7]héliène par voie photochimique.

Les auteurs ont réalisés une réaction de Friedel-Crafts entre le phénanthrène et le chlorure de 3-phényl-2-propionyle pour former une cétone qui est réduite par le tétrahydroaluminate de lithium et l'alcool formé déshydraté en présence d'acide formique pour former un alcène conjugué. Ce dernier est mis à photoréagir avec du diiode dans le benzène pour former le [7]héliène avec un rendement de 66%.

⁴³ (a) Mallory, F. B.; Mallory, C. W. *Org. React.* **1984**, *30*, 1. (b) Guédouar, H.; Aloui, F.; Beltifa, A.; Ben Mensour, H.; Ben Hassine, B. *C. R. Chimie*, **2017**, *20*, 841.

⁴⁴ Cuppen, J. H. M.; Laarhoven, W. H. J. *Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5914.

⁴⁵ Schölz, M.; Mühlstaed, M.; Dietz, F. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, *8*, 665.

⁴⁶ Flammang-Barbieux, M.; Nasielski, J.; Martin, R.H. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, *8*, 743.

C'est à partir de ces exemples pionniers que cette technique s'est démocratisée. L'équipe de Martin a d'ailleurs publié quelques années plus tard la synthèse des [11], [12] et [14]héliènes toujours en utilisant la photochimie comme technique de graphitisation, l'assemblage des précurseurs se faisant à l'aide de réactions de Wittig⁴⁷.

C'est un champ de recherches de plus en plus actif puisque des publications sortent régulièrement et proposent de nouvelles méthodes de synthèses pour accéder aux héliènes.

Parmi tous les exemples présents dans la littérature, on peut mentionner l'équipe de Ray qui propose la synthèse de phénantrènes et de [4]héliènes substitués ou non à l'aide d'une activation de liaison C-H catalysée au palladium suivie d'une déshydratation catalysée en milieu acide (*Schéma 36*)⁴⁸.

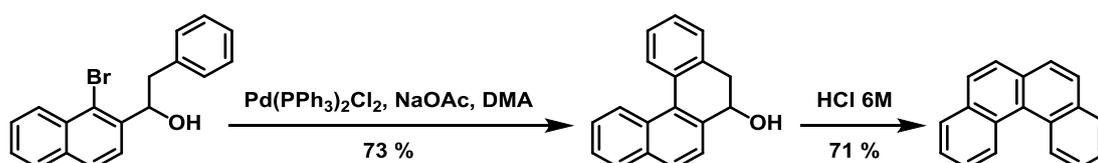


Schéma 36. Synthèse du [4]héliène racémique.

Les travaux de Marinetti et collaborateurs font état d'une nouvelle méthode d'assemblage pour la synthèse des [5] et [7]héliènes parfois substitués (*Schéma 37*) en utilisant une variante du couplage de Heck entre des dérivés du styrène et le 3,6-dibromophénanthrène⁴⁹. L'étape de photochimie se fait en présence d'oxyde de propylène pour piéger l'acide iodhydrique formé.

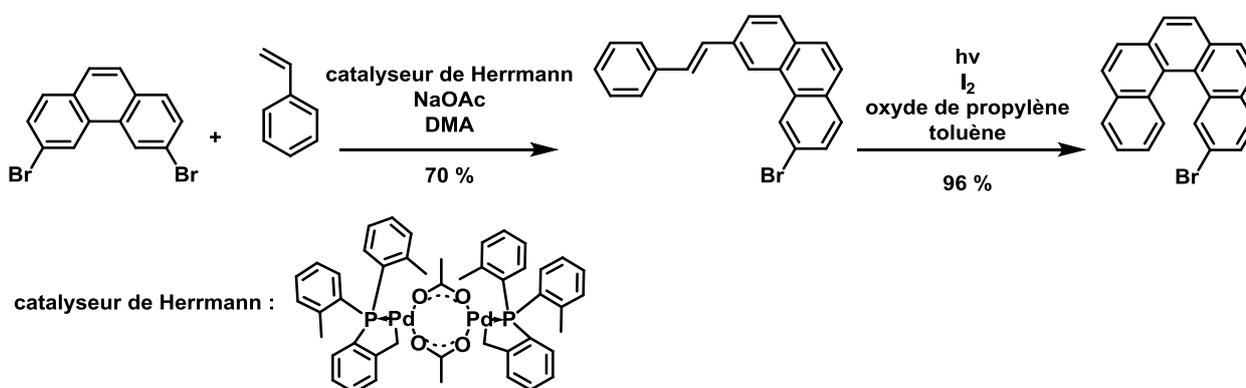


Schéma 37. Synthèse d'héliène substitué par Marinetti et collaborateurs.

⁴⁷ Martin, R.H.; Baes, M. *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 2135.

⁴⁸ Paul, S.; Jana, R.; Ray, J.K. *Synlett*, **2010**, *10*, 1463.

⁴⁹ El Abed, R.; Ben Hassine, B.; Gênet, J-P.; Gorsane, M.; Marinetti, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1517.

Les développements actuels de la chimie ont permis d'accroître considérablement la taille des hélicènes puisqu'à ce jour, le plus long hélicène carboné est celui décrit par l'équipe de Fujita qui est un [16]hélicène⁵⁰.

Il est même possible d'obtenir de manière très légèrement préférentielle (0.2 % ee) un seul énantiomère de [6]hélicène en utilisant une lumière polarisée⁵¹.

Plusieurs exemples de synthèses énantiosélectives reposant sur l'utilisation de catalyseurs chiraux existent⁵² mais elles ne seront pas détaillées dans ce manuscrit.

III. Stratégie de synthèse à l'aide de la réaction de Perkin :

état de l'art

Notre équipe s'intéresse plus particulièrement à la synthèse de trois catégories de CAPs : les nanographènes, les nanobagues et les hélicènes. Pour ce faire, l'équipe a travaillé avec des approches voisines de celles proposées par les équipes d'Itami et de Müllen, à savoir assembler des précurseurs aromatiques à l'aide du couplage de Suzuki et une graphitisation par la réaction de Scholl¹⁹. Comme cela a été mentionné un peu plus haut, certains réarrangements lors de la réaction de Scholl pouvaient poser problème et les molécules utilisées et formées au cours de ces étapes étaient très peu polaires, ce qui a causé des problèmes lors des purifications qui étaient assez difficiles. C'est pourquoi une autre méthode d'assemblage a été testée : celle de la réaction de Perkin.

III.1) La réaction de Perkin "classique" et ses variantes

La réaction de Perkin est une réaction mettant en jeu un aldéhyde aromatique et l'anhydride acétique en présence d'une base pour former des acides cinnamiques (*Schéma 38*), l'anhydride acétique jouant le rôle à la fois de réactif et de solvant. Elle a été développée par Sir William Henry Perkin lors de ses travaux sur la synthèse des coumarines⁵³.

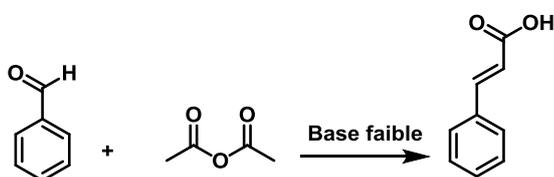


Schéma 38. Réaction de Perkin "historique".

⁵⁰ Mori, K.; Murase, T.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 6847.

⁵¹ Moradpour, A.; Nicoud, J.F.; Balavoine, G.; Touscaris, G.; Kagan, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2353.

⁵² Gingras, M.; Félix, G.; Peresutti, R. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 1007.

⁵³ Perkin, W.H. *J. Chem. Soc.*, **1868**, *21*, 181.

Elle a depuis conduit à de nombreuses variantes, notamment celle où un acide arylacétique est ajouté au milieu réactionnel pour former un anhydride mixte avec l'anhydride acétique et ainsi obtenir des stilbènes présentant un acide carboxylique sur la double liaison carbone-carbone formée (Schéma 39)⁵⁴.

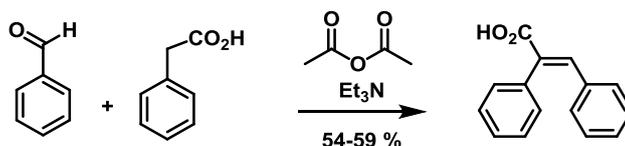


Schéma 39. Variante de la réaction de Perkin.

Ce type de réaction est très intéressant pour nous car il nous permet de lier deux précurseurs aromatiques entre eux par une double liaison carbone-carbone de géométrie *cis*.

Les premiers travaux de l'équipe du CRPP utilisent d'ailleurs cette voie de synthèse et ont permis l'accès à divers composés aromatiques qui ont ensuite été estérifiés et graphitisés par couplage oxydant au DDQ en présence d'acide méthanesulfonique (Schéma 40)⁵⁵.

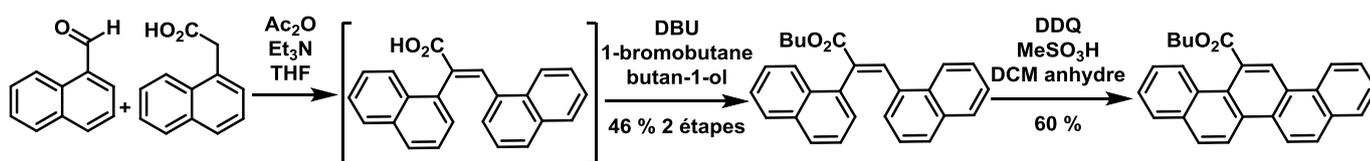


Schéma 40. Premier travaux de l'équipe avec la réaction de Perkin.

Une autre variante est celle développée par Koelsch et Wawzonek en 1941 où les auteurs remplacent l'aldéhyde par un acide arylglyoxylique (Schéma 41)⁵⁶.

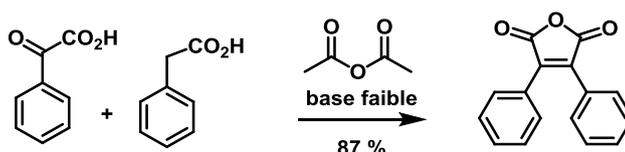


Schéma 41. Variante de Perkin par Koelsch et Wawzonek.

De cette manière, ils obtiennent un anhydride cyclique permettant ainsi d'assurer le contrôle de la stéréochimie de la double liaison carbone-carbone qui est *cis*. Cette variante est encore plus intéressante que la précédente vu qu'elle permet en plus un contrôle parfait de la stéréochimie et met en jeu des espèces plus réactives, ce qui ne peut qu'améliorer le rendement de cette réaction. Les inconvénients de ce type de produit sont qu'il est peu soluble et qu'il est sensible à la présence d'un nucléophile (l'eau par exemple).

⁵⁴ Buckles, R.E.; Bremer, K. *Org. Synth.*, **1953**, *33*, 70.

⁵⁵ Sarkar, P. Dechambenoit, P.; Durola, F.; Bock, H. *Asian J. Org. Chem.*, **2012**, *1*, 366.

⁵⁶ Koelsch, C. F.; Wawzonek, S. *J. Org. Chem.*, **1941**, *6*, 684.

Cependant, il est tout à fait possible d'éviter ces inconvénients si on procède à une estérification analogue à celle développée par l'équipe dans la variante précédente (Schéma 42). De cette manière, il sera possible d'avoir des espèces qui sont à la fois symétriques et plus solubles grâce aux fonctions esters flexibles dont la variation de la longueur de chaîne permet d'ajuster cette dernière propriété. De plus, l'anhydride peut aussi être ouvert en présence d'une amine primaire, auquel cas un imide cyclique sera formé. Elle est en outre compatible avec les halogènes éventuellement présents sur les noyaux aromatiques en vue de l'étape de graphitisation.

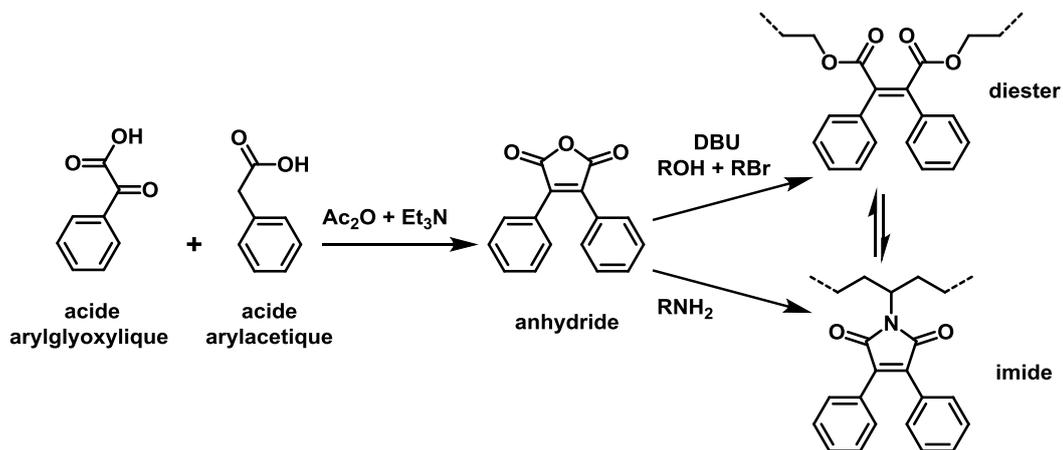


Schéma 42. Etape de Perkin proposée par notre équipe.

III.2) Mécanisme de la réaction de Perkin

Le mécanisme de la réaction de Perkin n'a pas été déterminé avec certitude. Cela est encore plus vrai pour toutes ses variantes. Néanmoins, il est possible d'envisager le mécanisme de cette réaction de Perkin de la manière indiquée juste après. La réaction de Perkin, à proprement parler, ne concerne que la formation de l'anhydride cyclique. L'ouverture de ce dernier ne fait pas partie de cette réaction. Néanmoins, par abus de langage, la formation de l'anhydride cyclique et son ouverture seront désignés sous le nom d'étape de Perkin. Le mécanisme va être séparé en deux temps : un premier pour la formation de l'anhydride cyclique puis un second où on va ouvrir cet anhydride pour former des esters ou des imides.

III.2.a) Mécanisme de la 1^{ère} étape : formation de l'anhydride cyclique

Les premières étapes du mécanisme de la réaction de Perkin consistent en la formation d'anhydrides mixtes entre l'anhydride acétique et les deux acides carboxyliques et glyoxyliques (*Schéma 43*). Le mécanisme ne sera détaillé que pour l'un d'entre eux.

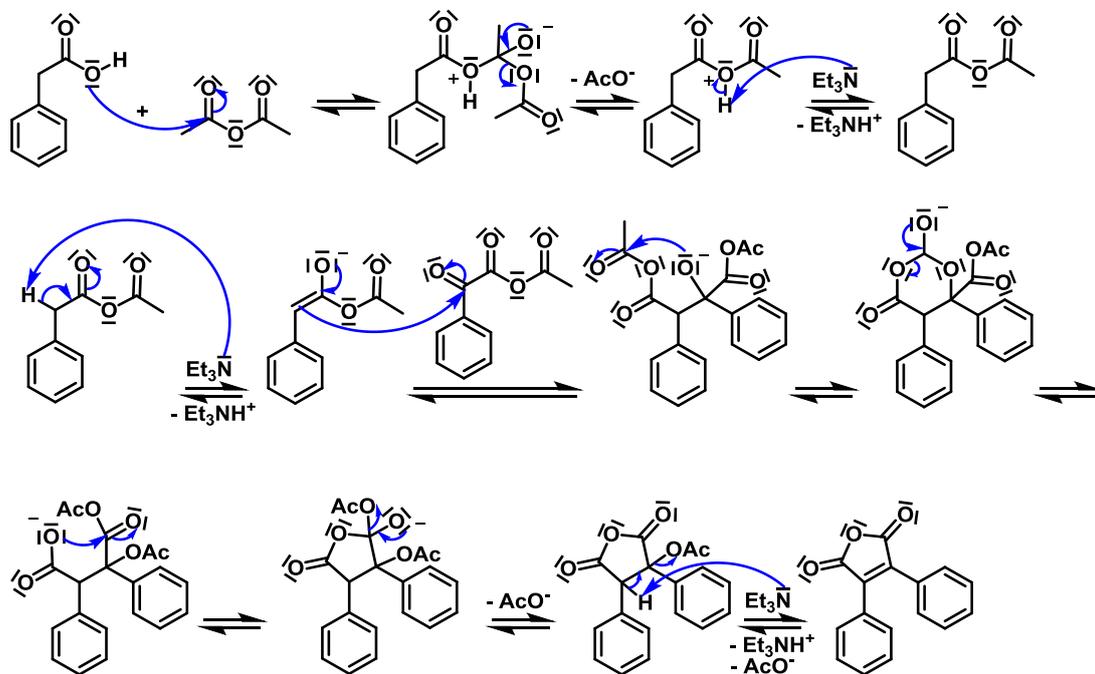


Schéma 43. Mécanisme proposé pour la réaction de Perkin utilisée au laboratoire.

Une fois l'anhydride mixte formé, la triéthylamine arrache un proton en alpha du carbonyle de l'anhydride pour donner un énolate qui va attaquer la partie cétone de l'acide glyoxylique (lui aussi sous forme d'anhydride mixte). L'alcoolate nouvellement obtenu va pouvoir, en passant par un intermédiaire cyclique à six centres, conduire à un acétate. Le carboxylate formé peut alors réagir pour donner l'anhydride cyclique qui va permettre de contrôler la stéréochimie de la double liaison carbone-carbone qui est obtenue lors de la dernière étape d'élimination. Ce dernier peut alors être ouvert en ajoutant les réactifs adéquats.

III.2.b) Mécanisme de la 2^{ème} étape : formation des esters

Une fois l'anhydride formé, un alcool est rajouté en présence d'une base (le DBU est le plus souvent utilisé) et d'un halogénoalcane, de même longueur de chaînes alkyles que l'alcool pour avoir un composé symétrique (*Schéma 44*). L'éthanol et le bromoéthane sont choisis ici pour décrire le mécanisme mais le principe reste le même quelle que soit la longueur des chaînes alkyles (pour une chaîne méthyle, l'iodométhane est en revanche utilisé).

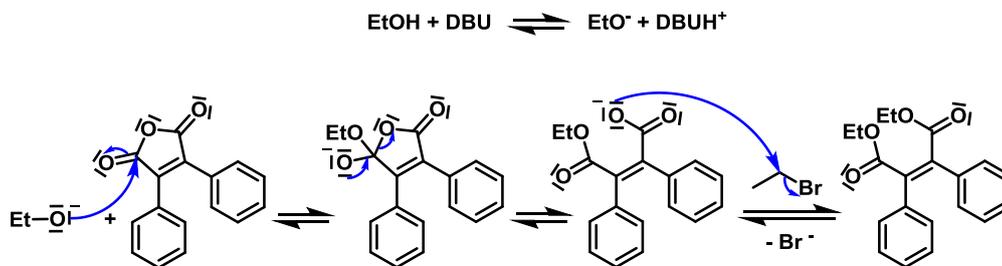


Schéma 44. Mécanisme proposé pour l'étape d'estérification du produit de Perkin.

Une étape acido-basique entre l'alcool et le DBU permet de générer un ion alcoolate (la triéthylamine n'est pas assez basique pour le faire). Ce dernier peut agir en tant que nucléophile pour ouvrir l'anhydride et ainsi former une première fonction ester. Il en résulte également un ion carboxylate qui peut faire une substitution nucléophile sur le dérivé halogéné et ainsi former la deuxième fonction ester.

III.2.c) Mécanisme de la 2^{ème} étape : formation de l'imide

Si l'on souhaite former un imide au lieu d'avoir un diester, les réactifs précédents sont remplacés par une amine primaire (*Schéma 45*).

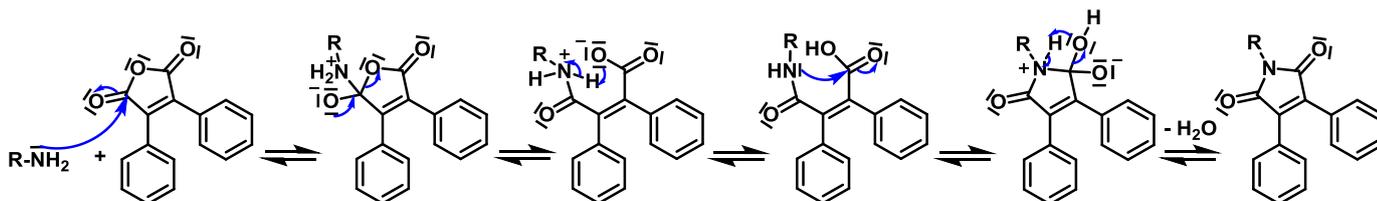


Schéma 45. Mécanisme proposé pour l'étape d'imidification du produit de Perkin.

L'amine primaire fait une addition nucléophile pour ouvrir l'anhydride. Après une prototropie, l'azote de l'amide formé peut alors réagir avec l'acide carboxylique restant pour former l'imide après le départ d'une molécule d'eau.

Il est aussi possible de passer du diester à l'imide car dans certains cas, la séquence de Perkin peut mieux marcher en termes de rendement en formant les esters que l'imide.

III.3) Etape de graphitisation : plusieurs solutions envisageables

La réaction de Perkin fait partie des réactions d'assemblage, c'est à dire qu'elle permet de lier entre eux différents aromatiques. Reste maintenant à rigidifier la molécule formée à partir du produit de Perkin. Plusieurs approches sont alors possibles (*Schéma 46*) :

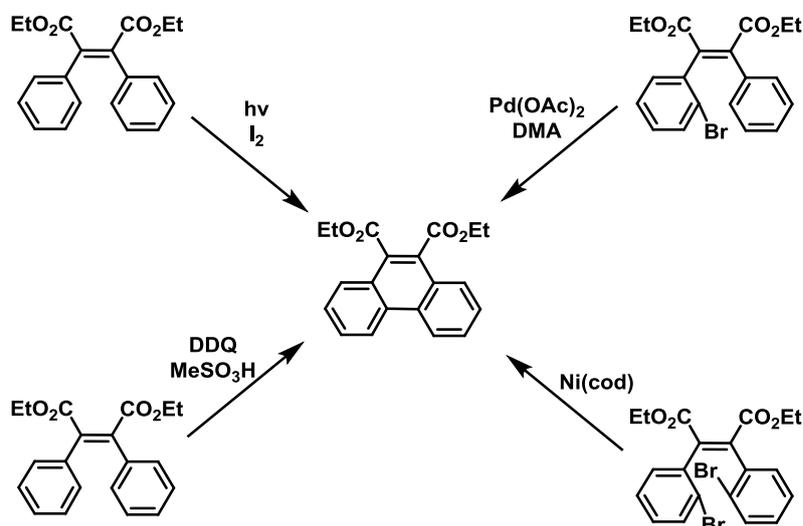


Schéma 46. Les différentes possibilités pour graphitiser les produits de Perkin.

Si aucun halogène n'est présent, il est possible de faire de la photochimie pour créer la ou les liaisons carbone-carbone manquantes. Un couplage oxydant tel que celui utilisé plus haut par l'équipe est aussi possible⁵⁵. Une réaction de Scholl peut aussi être envisagée sous réserve qu'elle soit compatible avec la présence des fonctions esters ou imide, ce qui n'est pas forcément le cas contrairement à la photoréaction.

Si un halogène est présent (le brome est le meilleur candidat car il est à la fois suffisamment réactif et résistant aux conditions de Perkin), une déshydrobromation cyclisante catalysée au palladium peut être effectuée⁵⁷.

Si deux atomes de brome sont présents, un homocouplage au nickel dans les conditions proposées par Itami peut fonctionner³⁷ ou d'autres types de couplage comme celui de Stille en intramolécule⁵⁸.

III.4) Quelques réalisations de l'équipe avec la stratégie de Perkin

Les premiers travaux de l'équipe avec la réaction de Perkin dans sa version glyoxylique remontent à 2013 (*Schéma 47*)⁵⁹. Ils décrivent une réaction de Perkin entre l'acide pyrénilyl glyoxylique et le diacide 1,4-phénylène diacétique dibromé.

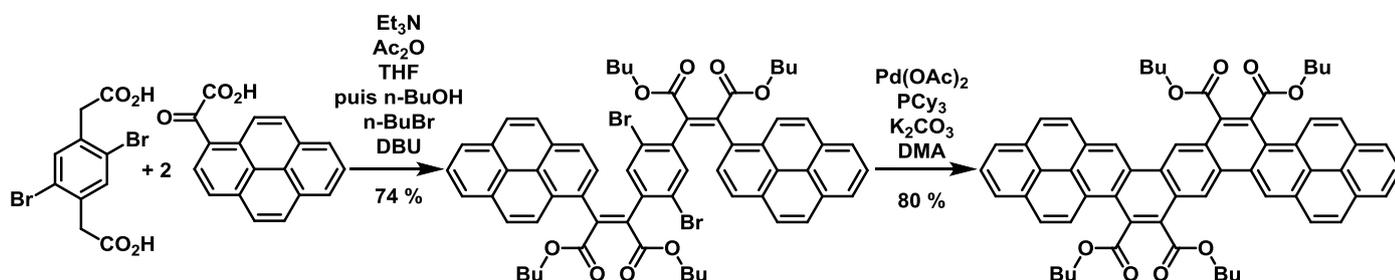


Schéma 47. Synthèse de rubans aromatiques selon la stratégie de Perkin à partir d'un acide arylène diacétique.

⁵⁷ Nassar-Hardy, L.; Deraedt, C.; Fouquet, E.; Felpin, F-X. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 4616.

⁵⁸ Kelly, T.R.; Li, Q.; Bhushan, V. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 161.

⁵⁹ Sarkar, P.; Durola, F.; Bock, H. *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 7552.

Après l'étape de Perkin, le produit formé est graphitisé par couplage au palladium pour former un court nanoruban. La synthèse d'un autre ruban analogue à celui-ci mais pour lequel les pyrènes sont remplacés par des pérylènes et les chaînes ester sont en C₈ au lieu de C₄ pour s'assurer de sa meilleure solubilité est aussi proposée.

L'assemblage "inverse", à savoir celui d'un acide arylènediglyoxylique avec un acide arylacétique a été effectué en 2015 (*Schéma 48*) et marche tout aussi bien selon la même séquence réactionnelle⁶⁰.

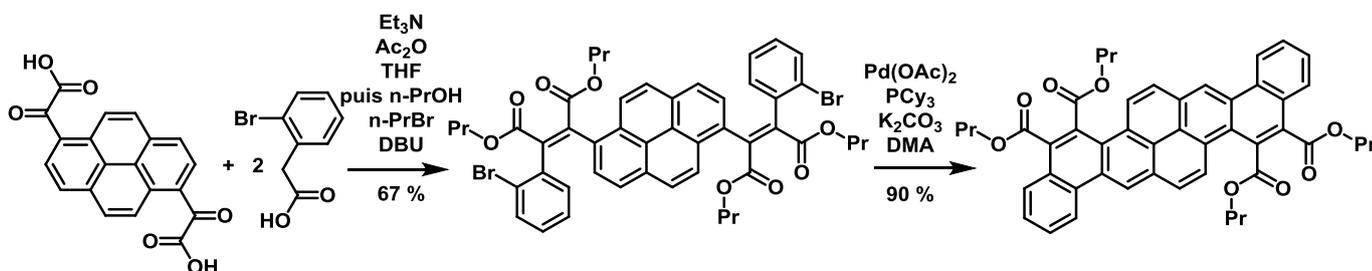


Schéma 48. Synthèse de rubans aromatiques selon la stratégie de Perkin à partir d'un diacide arylènediglyoxylique.

La synthèse est également faisable avec des pyrènes disubstitués en 1,8 au lieu de 1,6 comme décrit ci-dessus.

Ces deux exemples permettent de valider la stratégie de synthèse comprenant la réaction de Perkin et le couplage au palladium pour produire de telles molécules aromatiques. Elle a d'ailleurs été généralisée en vue de l'obtention d'hélicènes également⁶¹.

Dans tous les cas précédents, seuls des précurseurs monofonctionnels ou un précurseur bifonctionnel avec deux équivalents de précurseurs monofonctionnels ont été mis à réagir ensemble. Si on réalise une réaction de Perkin avec deux précurseurs bifonctionnels, on pourrait s'attendre à obtenir uniquement un mélange de polymères de tailles diverses. Or ce n'est pas le cas, des macrocycles constitués de quatre fragments aromatiques sont obtenus avec un rendement correct (*Schéma 49*). Cela a été le thème de la thèse d'Antoine Robert⁶² qui a réussi à isoler ce type de molécule et à optimiser leur synthèse.

⁶⁰ Giroto, E.; Ferreira, M.; Sarkar, P.; Bentaleb, A.; Hillard, E.A.; Gallardo, H.; Durola, F.; Bock, H. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 7603.

⁶¹ a) Bock, H.; Subervie, D.; Mathey, P.; Pradhan, A.; Sarkar, P.; Dechambenoit, P.; Hillard, E.A.; Durola, F. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1546. b) Bock, H.; Huet, S.; Dechambenoit, P.; Hillard, E.A.; Durola, F. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 1033.

⁶² Thèse d'Antoine Robert, *Synthèse organique de macrocycles conjugués par réaction de Perkin*, Université de Bordeaux, **19.12.2017**.

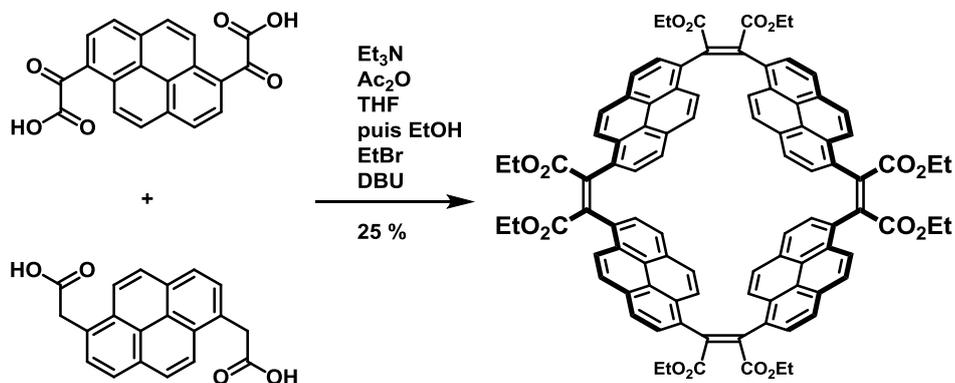


Schéma 49. Synthèse du macrocyle tétrapyrène par la réaction de Perkin.

Dans les conditions habituelles de la réaction de Perkin, en mélangeant une quantité stœchiométrique de d'acide pyrényle diacétique et d'acide pyrényle diglyoxylique, le composé macrocyclique a été obtenu avec un rendement de 25 %⁶³. Un rendement analogue a été atteint en utilisant le diacide 1,4-phénylène diacétique dibromé (*Schéma 50*)⁶⁴. Toutefois, dans ce dernier cas, le rendement de l'étape de macrocyclisation a pu être presque triplé en se plaçant dans des conditions de haute dilution.

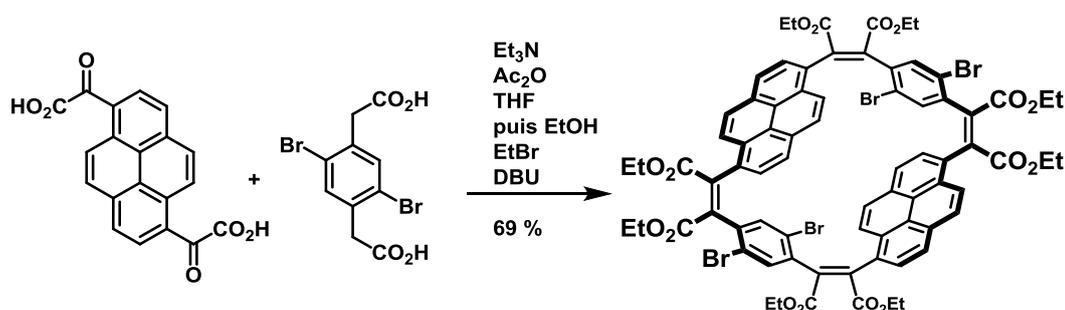


Schéma 50. Synthèse d'un macrocyle avec des précurseurs bromés.

Ces macrocycles sont des précurseurs de nanobagues et ont été conçus de telle sorte à pouvoir essayer une ou plusieurs techniques de graphitisation. Malheureusement, dans chaque cas, la graphitisation n'a pas abouti au résultat espéré, que ce soit par couplage au palladium ou par photoréaction. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cela : la première serait de dire que les macrocycles sont trop petits et trop contraints, c'est-à-dire que la tension de cycle qui serait induite par graphitisation serait trop importante. La deuxième est que le pyrène est un mauvais chromophore qui réagit peu ou pas suffisamment pour pouvoir former les liaisons manquantes⁶².

Une solution envisageable serait donc de concevoir des macrocycles plus flexibles, avec moins de tensions de cycles, afin de permettre à la réaction de graphitisation de se faire.

⁶³ Robert, A.; Dechambenoit, P.; Bock, H.; Durola, F. *Can. J. Chem.*, **2017**, *95*, 450.

⁶⁴ Naulet, G.; Robert, A.; Dechambenoit, P.; Bock, H.; Durola, F. *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 619.

IV. Projet de thèse

Mon projet de thèse se place dans la continuité des travaux d'Antoine Robert. Il consiste à trouver des méthodes efficaces de synthèse de molécules aromatiques plus étendues et de macrocycles plus grands que ceux déjà synthétisés au sein de l'équipe.

IV.1) Analyse rétrosynthétique

Pour atteindre cet objectif, il va falloir utiliser les mêmes outils que mes prédécesseurs, à savoir la réaction de Perkin et les réactions de graphitisation évoquées précédemment.

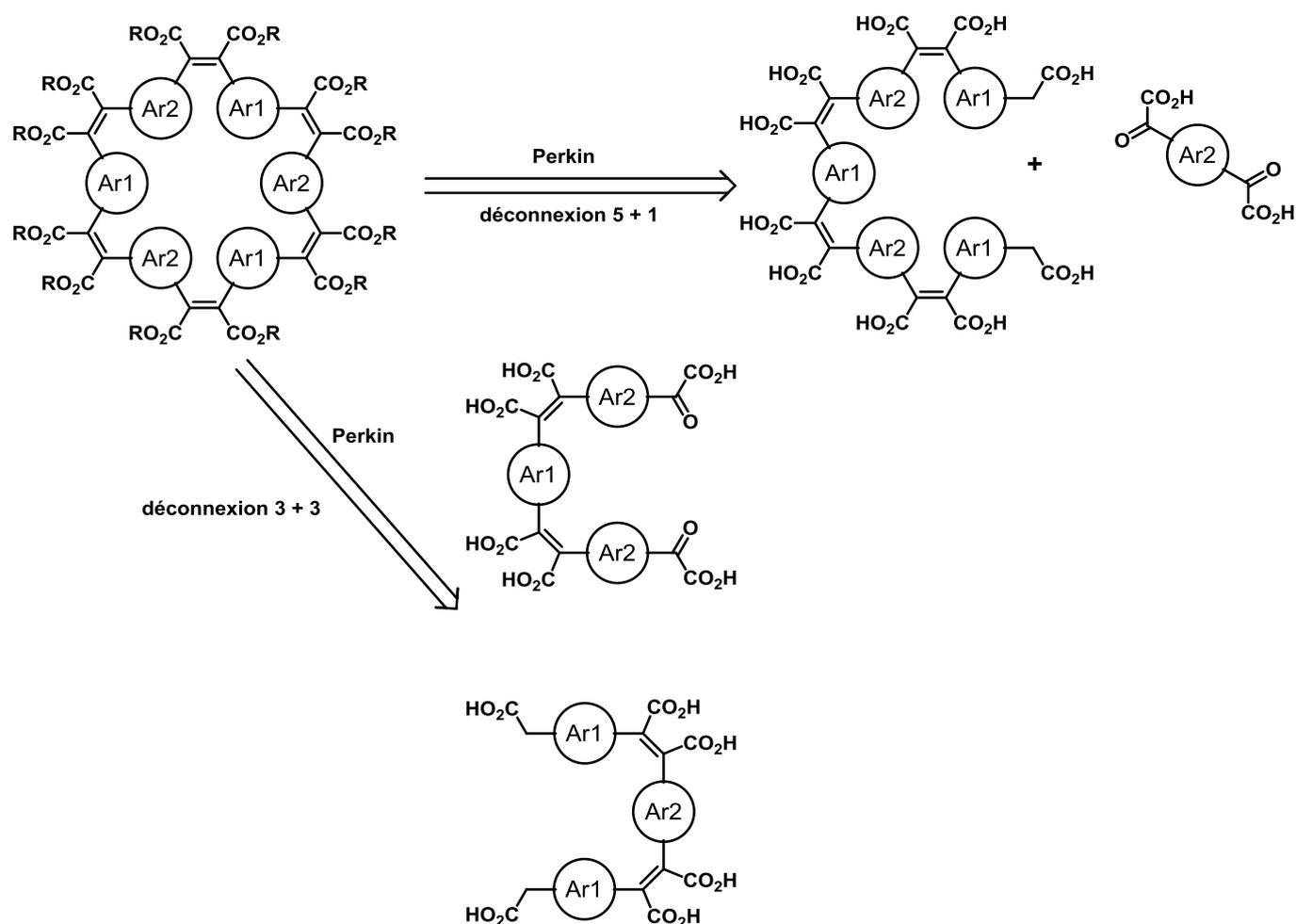


Schéma 51. Analyse rétrosynthétique pour un macrocycle à six fragments aromatiques.

Si nous prenons l'exemple d'un macrocycle à six chaînons (Schéma 51), plusieurs types d'assemblages sont possibles : un assemblage de type 4+2 est à exclure d'emblée car il nécessiterait l'utilisation de précurseurs "mixtes", c'est-à-dire présentant à la fois une fonction acide carboxylique et une fonction acide glyoxylique libre. Cela n'est pas possible dans les conditions de Perkin car la formation de macrocycles à quatre chaînons serait alors extrêmement favorisée.

Cela laisse donc deux types d'assemblages : un de type 5+1 et un de type 3+3. Si les deux sont envisageables et ne posent pas à priori de soucis techniques majeurs, une synthèse de type 3+3 est convergente tandis que la 5+1 est linéaire. Par conséquent, dans le but de maximiser le rendement global de synthèse, une formation du macrocycle à partir de précurseurs comportant chacun trois fragments aromatiques sera privilégiée.

Ces deux "trimères" peuvent être eux aussi préparés à partir de la réaction de Perkin et ce à partir des mêmes précurseurs bifonctionnels (Schéma 52).

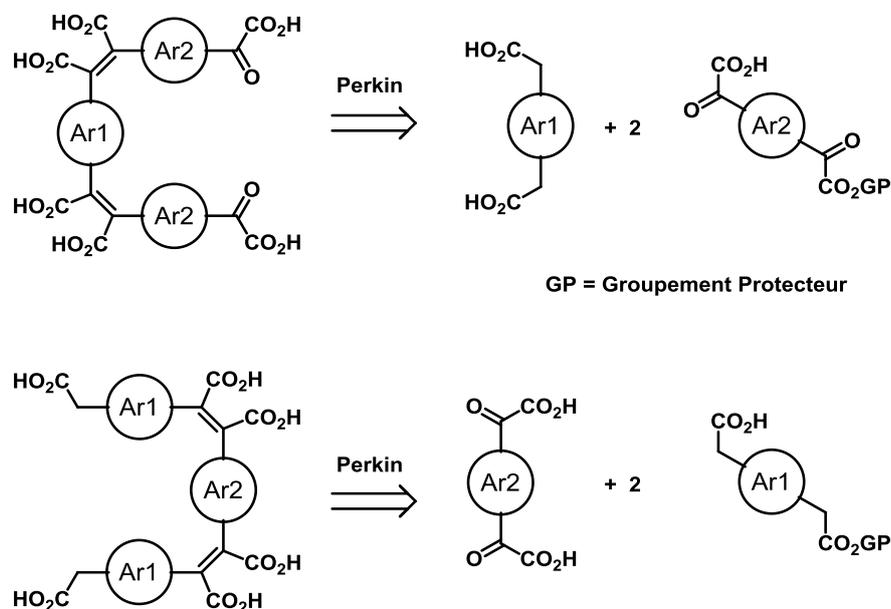


Schéma 52. Rétrosynthèse des précurseurs.

Cependant, pour éviter la formation d'oligomères et de macrocycles en faisant réagir deux molécules bifonctionnelles entre elles, il va falloir masquer une des deux fonctions réactives sur un des deux précurseurs afin de s'assurer de la formation exclusive du trimère. Pour cela, nous allons devoir recourir à l'utilisation de groupements protecteurs. De telles techniques de protection sont très courantes en chimie organique mais aucune n'existe encore pour la réaction de Perkin. Leur développement constitue donc le premier défi de cette thèse.

IV.2) Cahier des charges du groupement protecteur

Pour atteindre cet objectif, il est nécessaire de trouver un groupement protecteur de la fonction glyoxylique et de la fonction acétique des précurseurs aromatiques dont nous disposons. Ce groupement protecteur devra remplir les conditions suivantes :

- il devra être facilement mis en place sur nos précurseurs avec un bon rendement.
- il devra être résistant aux conditions réactionnelles de la réaction de Perkin.
- il devra être facile à enlever une fois la réaction de Perkin terminée.

- les réactions de protections/déprotections devront présenter une certaine orthogonalité vis-à-vis des autres fonctions chimiques présentes, c'est-à-dire être compatibles entre elles (alcènes, composés aromatiques, esters, imides). En d'autres termes, il faudrait idéalement être capable d'enlever le groupement protecteur sans toucher certaines fonctions chimiques déjà présentes dans la molécule. Ou alors, si elles sont touchées, faire en sorte que cela ne pose pas de problèmes pour la suite de la synthèse.

Chapitre 1 : Protection des acides arylacétiques

Un des objectifs de cette thèse a été de trouver un groupement protecteur adapté aux acides arylacétiques pour la réaction de Perkin. Le choix de ce groupement protecteur est issu à la fois d'un raisonnement préalable et de plusieurs tests expérimentaux qui ont permis de s'assurer de la robustesse ou non du groupement protecteur sélectionné. Une fois que ces tests ont été concluants, une synthèse plus ambitieuse a été menée en vue de valider cette stratégie mais aussi de voir si cette méthode de protection pouvait être généralisée à plusieurs précurseurs aromatiques.

I. Choix du groupement protecteur

Le rôle principal d'un groupement protecteur est d'empêcher que le site réactionnel qu'il protège réagisse lors d'une ou de plusieurs réactions. Ici, on cherche à protéger une fonction acide arylacétique lors de la réaction de Perkin. En reprenant l'étude du mécanisme proposé dans l'introduction (*cf. schéma 43*), on s'aperçoit que cet acide carboxylique forme un anhydride mixte avec l'anhydride acétique et que les protons en α de cet anhydride (également en position benzylique) sont alors suffisamment acides pour être déprotonés par la triéthylamine et former ainsi le nucléophile qui va attaquer la cétone de la fonction glyoxylique. La formation d'un anhydride mixte permet donc d'augmenter l'acidité de ces protons, probablement à cause d'effets inductifs attracteurs (*Schéma 53*).

L'idée va donc être d'empêcher la formation de cet anhydride mixte réactif en remplaçant l'acide carboxylique par un ester. De cette façon, on ne pourra pas former d'anhydride mixte et la fonction sera alors non-réactive vis-à-vis de la réaction de Perkin tant que l'ester ne sera pas saponifié.

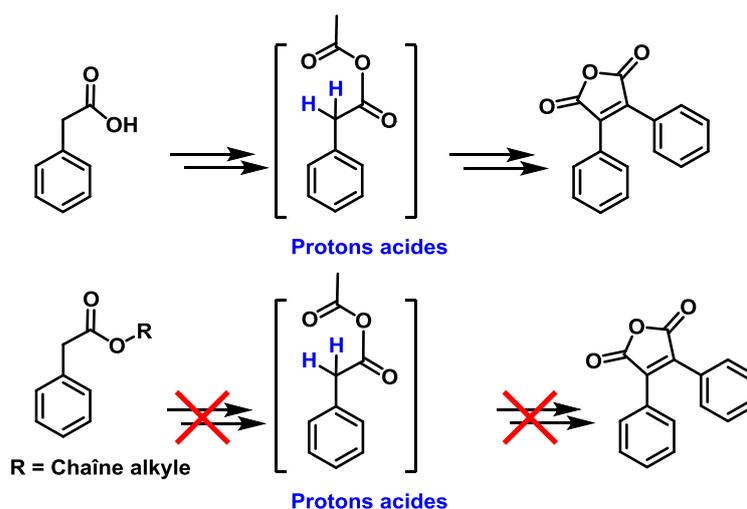


Schéma 53. Principe de fonctionnement du groupement protecteur lors de la réaction de Perkin.

Avoir un ester arylacétique plutôt qu'un acide arylacétique semble être une bonne solution pour protéger cette fonction chimique.

Deux problèmes se posent alors :

- Etant donné que nous avons des précurseurs bifonctionnels à protéger, il va falloir trouver des conditions réactionnelles qui vont nous permettre d'estérifier un seul des deux acides carboxyliques ou bien de monosaponifier un diester issu de l'estérification totale de l'acide arylènediacétique.

- Parmi tous les alcools envisageables, lequel choisir en vue de remplir ce rôle de groupement protecteur ? En fonction de l'ester choisi, est-il plus facile de monoestérifier le diacide ou de monosaponifier le diester ?

II. Tests de protection

II.1) Ester tertibutylique

II.1.a) Synthèse du précurseur monoprotégé

M'inspirant de mon stage de Master 2 où des problèmes de désymétrisation similaires avaient été rencontrés, mon premier choix a été d'utiliser un ester tertibutylique (*Schéma 54*).

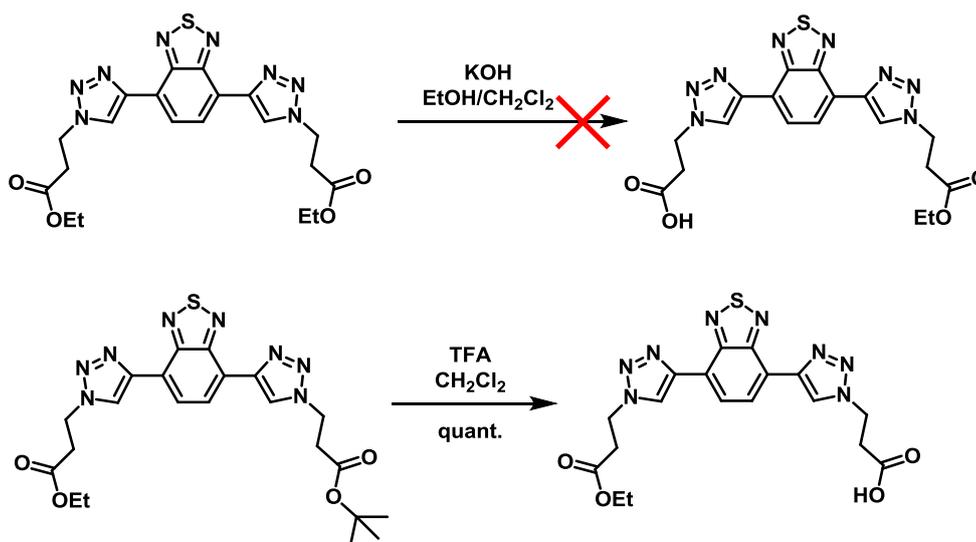


Schéma 54. Résultats du stage de master 2 pour désymétriser deux esters.

Au cours de ce stage, on cherchait à monosaponifier le diester ci-dessus et malgré plusieurs essais d'hydrolyse acide ou de saponification dans des conditions variées, il avait été impossible d'arriver au produit souhaité. Il avait fallu revoir la stratégie de synthèse afin d'avoir un substrat avec deux esters différents pour pouvoir à la fin régénérer un seul des deux acides carboxyliques. L'ester tertibutylique convenait bien à cette situation car il pouvait être enlevé en milieu acide, en utilisant du TFA, ce qui n'affectait pas l'autre ester.

C'est intéressant pour nous car à l'issue de la réaction de Perkin, nous formons également des esters et avec un tel groupement protecteur, une déprotection sélective de la fonction acétique serait envisageable, sans toucher les esters maléiques.

Une recherche dans la littérature nous a permis de trouver les conditions réactionnelles suivantes mises au point par Nagano et collaborateurs (*Schéma 55*) permettant une estérification par le Boc₂O dans le tertibutanol⁶⁵ :

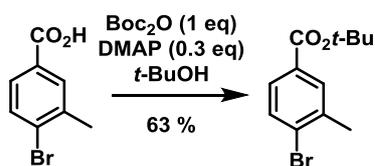


Schéma 55. Exemple de formation d'un ester tert-butyle.

La procédure décrite par les auteurs a nécessité quelques ajustements pour être adaptée à notre substrat, car on souhaite une monoestérification pour un diacide carboxylique qui a une solubilité différente du réactif utilisé par les auteurs. De plus, en faisant une monoestérification, on réalise une réaction statistique, c'est à dire qu'à priori, nous aurons à la fin de la réaction un mélange de produit de départ, de mono et de diester. Il faut donc s'assurer d'une bonne conversion. C'est pourquoi, après plusieurs essais, les conditions réactionnelles suivantes ont été établies (*Schéma 56*) en utilisant le composé **1** comme substrat. Ce dernier est produit par l'équipe en très grande quantité par bromation de l'acide 1,4-phénylènediacétique commercial⁵⁹.

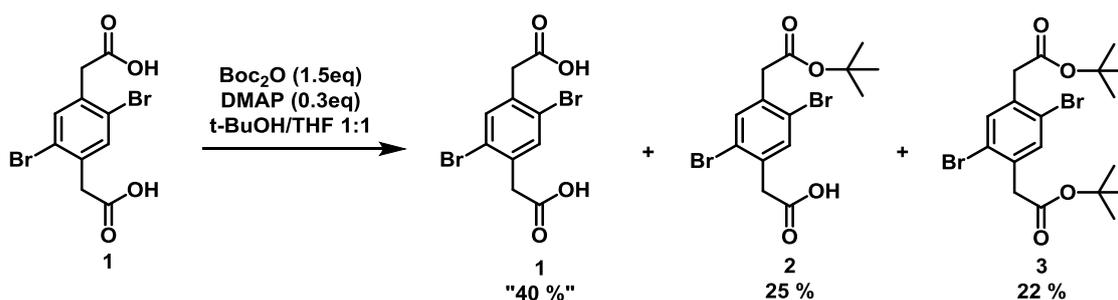


Schéma 56. Estérification du composé **1**.

Les traitements post-réactionnels ont été également modifiés par rapport à ceux de la littérature. Nous avons tiré parti des variations de solubilité des différents composés en fonction du pH. Le composé **1** étant insoluble dans le dichlorométhane, il est enlevé par filtration. Il est récupéré en partie sous forme de sels avec la DMAP. Le filtrat contient alors les composés **2** et **3**. En se plaçant en milieu basique en effectuant un lavage avec une solution de NaOH 1 M par exemple, le composé **2** est déprotoné et passe en phase aqueuse tandis que **3** reste soluble en phase organique. De cette manière, les composés **2** et **3** sont séparables aisément.

En procédant ainsi, il est possible de récupérer et de séparer facilement et sans purification ultérieure les trois produits issus de cette réaction statistique.

⁶⁵ Mineo, T.; Uneo, T.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5963.

II.1.b) Synthèse du partenaire de Perkin

Dès que le composé **2** a été obtenu en quantité suffisante, il a fallu préparer l'autre réactif de Perkin, à savoir l'acide 1,6-pyrénylènediglyoxylique **8**, ayant dans l'idée de préparer un macrocycle à six unités aromatiques constitué de trois unités pyrène et de trois unités benzène. Le composé **8** peut être obtenu en grande quantité (de l'ordre de la dizaine de grammes) en deux étapes à partir du 1,6-dibromopyrène **4** commercial⁶⁰ (Schéma 57).

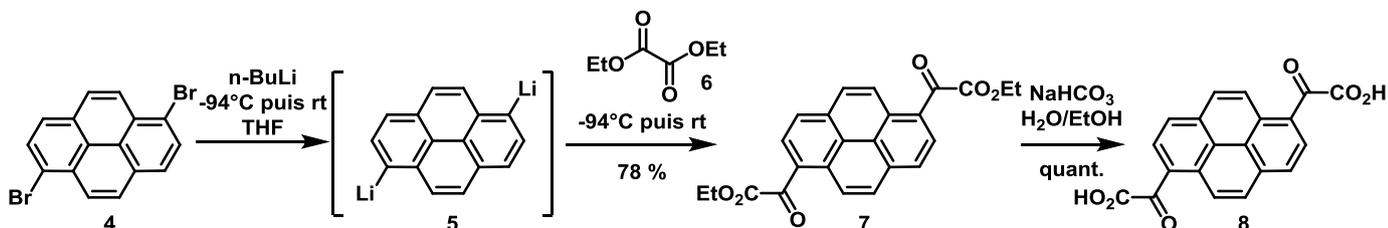


Schéma 57. Préparation de l'acide 1,6-pyrénylènediglyoxylique **8**.

On procède d'abord à un double échange halogène-métal pour former le composé dilithié **5**. Le premier échange se fait assez facilement à basse température. Le deuxième est plus difficile, c'est pourquoi il est nécessaire de remonter en température pour qu'il ait lieu. L'électrophile (le diéthyl oxalate **6**) peut ensuite être ajouté dans le milieu réactionnel. Le composé **7** obtenu est alors saponifié en conditions douces par l'hydrogencarbonate de sodium de manière quantitative. Cette base a été choisie afin d'éviter la réaction de décarboxylation qui se produit quand KOH est utilisé par exemple.

II.1.c) Réaction test

Les deux précurseurs ont alors été mis à réagir ensemble lors d'une réaction de Perkin (Schéma 58). Cependant, et ce malgré plusieurs essais, nous n'avons jamais obtenu le produit **9** souhaité.

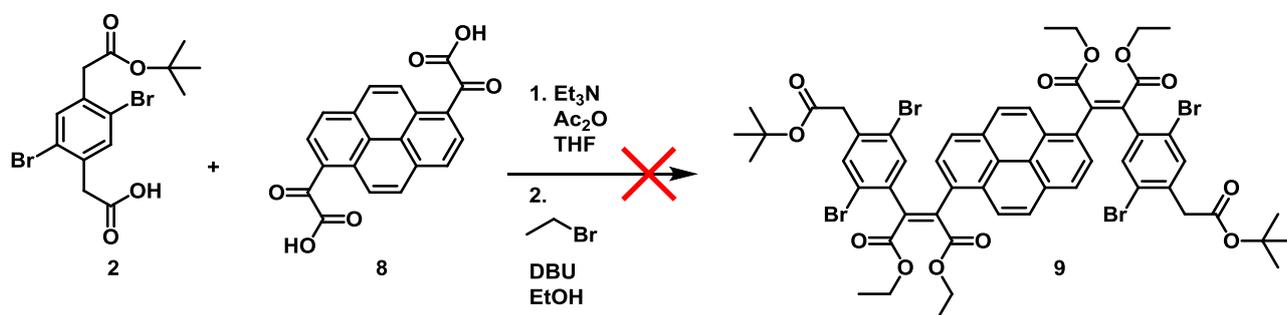


Schéma 58. Réaction-test pour s'assurer de la robustesse du groupement protecteur choisi.

En RMN du proton, nous pouvons toutefois observer que le singulet correspondant au groupement tertibutyle n'apparaît pas sur le spectre. Il est donc possible d'en déduire que l'ester tert-butyle n'est pas un groupement protecteur adapté puisqu'il ne résiste apparemment pas aux conditions de Perkin.

II.2) Ester méthylique

II.2.a) Synthèse du précurseur monoprotégé

Le choix s'est alors porté vers l'ester méthylique parce qu'un premier test de synthèse avait déjà été réalisé préalablement par Harald Bock dans l'équipe. Il avait remarqué qu'il n'était pas possible de monoestérifier le composé **1** mais il avait trouvé des conditions de monosaponification avec un équivalent de potasse dans un mélange de méthanol et de dioxane afin de s'assurer à la fois de la solubilité du substrat et de la base. La séparation du mélange de produits était toutefois problématique car elle ne pouvait se faire que par chromatographie sur colonne de silice en utilisant du chloroforme à chaud. Un autre avantage de l'ester méthylique est que la faible longueur de chaîne nous assure d'avoir un composé solide pouvant au besoin être purifié par recristallisation.

Une synthèse de ce monoester **11** a alors été engagée. Le composé **1** a été estérifié dans le méthanol en présence de chlorure de thionyle et ensuite une monosaponification a été effectuée.

Afin d'éviter une purification difficile, un nouveau protocole a été établi en s'inspirant des traitements post-réactionnels effectués pour la synthèse précédente. Comme dans le cas de l'ester tertiobutylique, on va jouer sur la solubilité des trois composés lors du traitement. Seul le diester **10** est soluble dans un solvant organique car les deux autres sont sous forme de sels de potassium. Ainsi, par filtration, le composé **10** est récupéré pur afin de le réengager pour une autre réaction (*Schéma 59*).

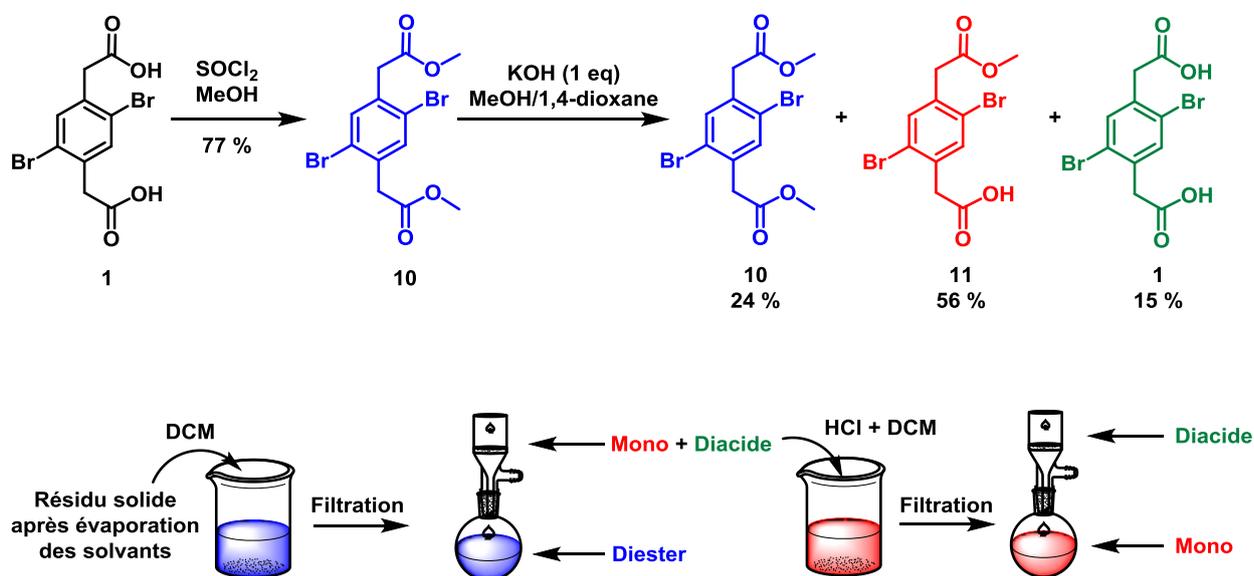


Schéma 59. Préparation du composé monoprotégé **11**.

Le résidu solide contenant le monoester **11** et le diacide **1** sous forme basique est alors récupéré puis trituré dans une solution de HCl 1M. Après un ajout de dichlorométhane, **11** est désormais soluble en milieu organique tandis que le composé **1** lui, reste insoluble. De cette manière, par filtration, on peut séparer **11** de **1** et le composé monoprotégé **11** est obtenu avec un rendement de 56 % tandis que **1** peut être de nouveau estérifié.

Au final, nous avons développé une technique de monosaponification statistique mais en jouant sur la solubilité des différents composés, il est possible de récupérer chacun des trois produits purs sans avoir besoin de recristallisation ni de chromatographie sur colonne. De plus, le produit de départ peut être réengagé tout comme le diacide **1** après une nouvelle estérification. Reste à savoir si l'ester méthylique est un bon groupement protecteur.

II.2.b) Réactions tests

Le composé **11** et le composé **8** sont alors mis à régir dans les conditions de Perkin (*Schéma 60*). Cette fois, la réaction marche parfaitement bien puisque de très bons rendements sont obtenus, que ce soit pour le composé **12** avec des esters ou avec les imides pour le composé **13**.

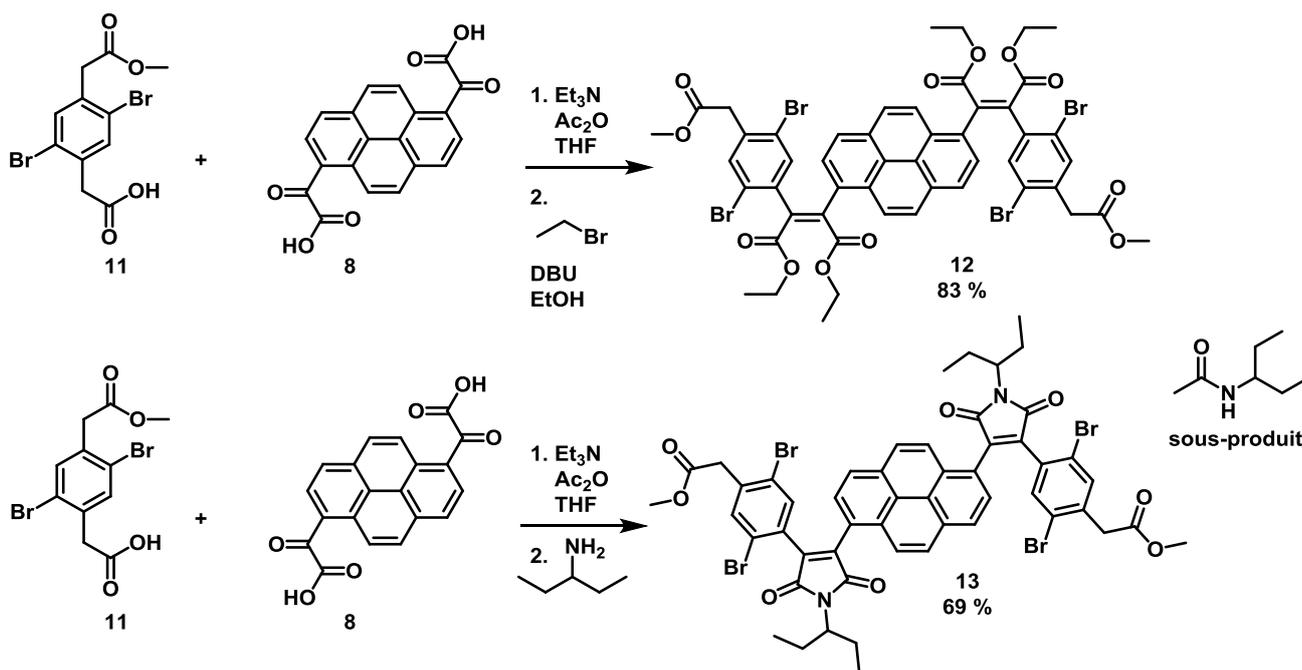


Schéma 60. Double réaction de Perkin pour la synthèse de précurseurs de macrocycles **12** et **13**.

Il est à noter toutefois que les premiers essais pour former le composé **13** ont d'abord été infructueux à cause de la formation du N-2-éthylpropyl acétamide comme sous-produit de la réaction qui était très compliqué à éliminer. Pour y remédier, il a fallu évaporer à sec le milieu réactionnel afin d'enlever l'anhydride acétique restant et reprendre le résidu avec du THF avant de pouvoir ajouter l'amine.

La caractérisation des produits de couplage devient un peu plus difficile également car il est maintenant nécessaire de réaliser les spectres RMN à haute température afin de moyenner les signaux dus aux conformères stables à l'échelle de temps de la RMN (Figure 1).

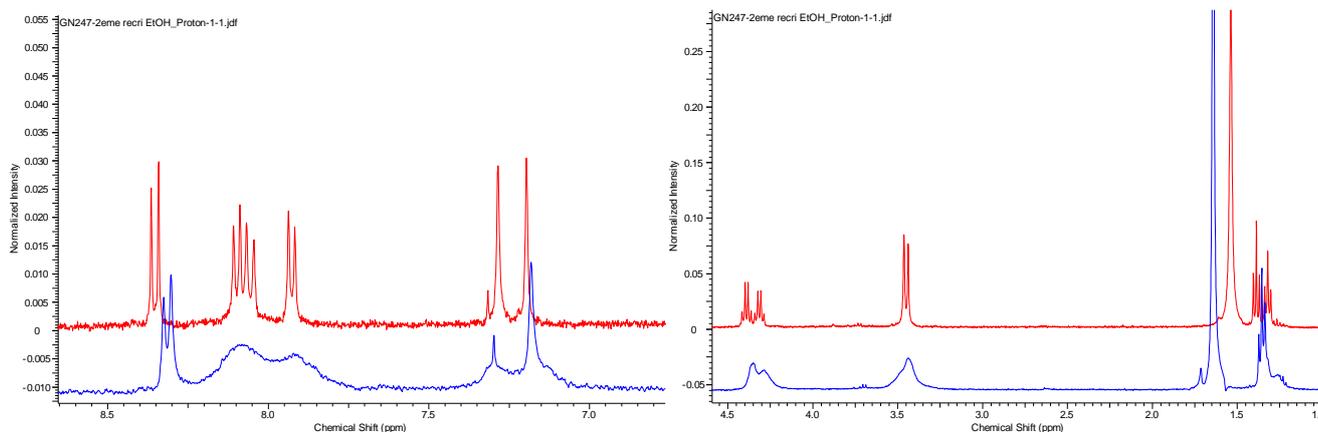


Figure 1. Superposition de spectres RMN du proton du composé **12** à température ambiante (bleu) et à 80°C (rouge). Les spectres ont été enregistrés dans le tétrachloroéthane-d₂.

Ces réactions réussies valident donc la capacité de l'ester méthylique à protéger une fonction acétique pour la réaction de Perkin. Il est ensuite nécessaire d'enlever ce groupement protecteur pour tester la réaction de déprotection. Il serait souhaitable de trouver des conditions sélectives afin de saponifier uniquement les esters situés aux extrémités, ce qui devrait logiquement être possible sur le composé **13** car un imide cyclique est réputé plus robuste qu'un diester en milieu basique. Ce point sera abordé un peu plus tard, au sujet d'autres composés tests.

III. Synthèse de rubans aromatiques

III.1) Ruban pyrène-benzène

Suite aux premiers tests sur la réaction de Perkin, la synthèse d'un ruban constitué de briques à base de pyrène et de benzène a été entreprise. Cela permet à la fois de mener les tests de déprotection sur des molécules moins coûteuses et disponibles en plus grande quantité, mais aussi d'aboutir à une molécule nouvelle.

III.1.a) Synthèse du partenaire de Perkin

Le composé **17** a été préparé en deux étapes selon la séquence ci-dessous (Schéma 61) qui consiste en une réaction de Friedel et Crafts entre le pyrène **14** et le chlorure d'oxalate d'éthyle **15**. L'utilisation du chlorure de zirconium comme acide de Lewis "faible" permet de s'assurer d'avoir une monoréaction sur les positions réactives du pyrène (1, 3, 6 et 8). Le composé **16** est alors saponifié par le NaHCO₃⁵⁹.

Cette synthèse a été effectuée par mes prédécesseurs au sein de l'équipe qui en ont laissé un stock suffisant pour tous les essais effectués⁵⁹.

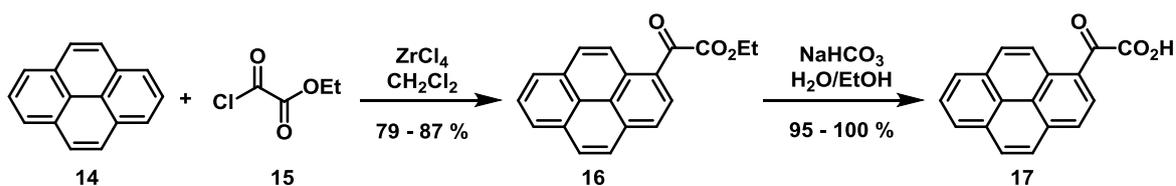


Schéma 61. Préparation du composé 17.

III.1.b) Réaction de Perkin et saponification chimiosélective

A l'aide des précurseurs **11** et **17**, le produit de Perkin **18** a été obtenu avec un rendement de 42 % environ (*Schéma 62*). De manière surprenante, cette réaction de Perkin est peu efficace et le produit, difficile à purifier, n'a jamais été obtenu parfaitement pur. C'est malgré tout sur ce composé qu'ont été effectués des tests de saponification chimiosélective en vue d'enlever le groupement protecteur sans affecter l'imide.

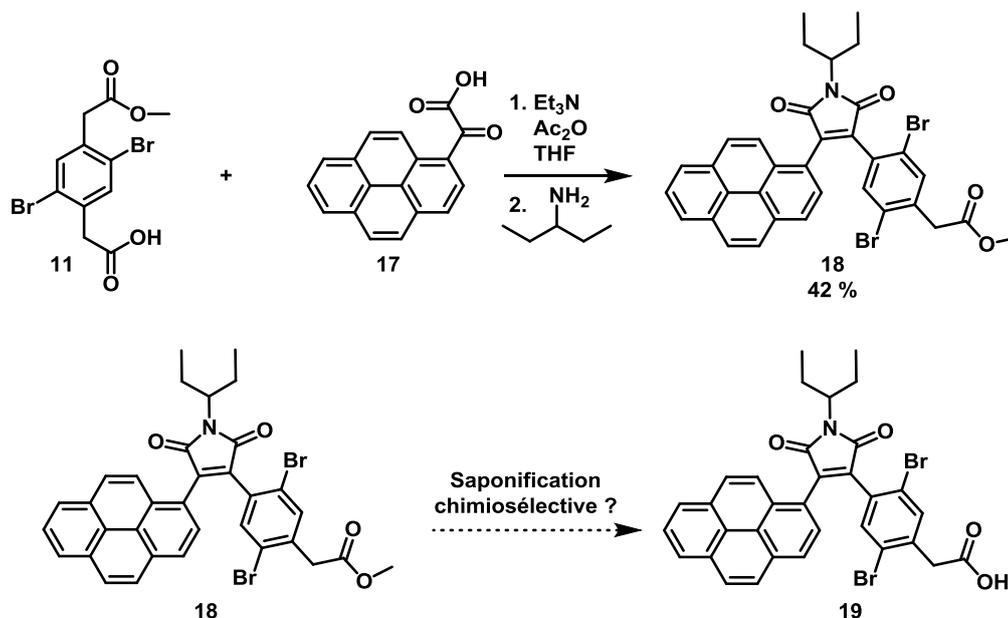


Schéma 62. Premières étapes de la synthèse du ruban.

De nombreux essais ont été effectués avant d'aboutir à des conditions réactionnelles satisfaisantes. Les principales conditions utilisées sont regroupées dans le tableau ci-dessous.

Entrée	Réactifs	Temps	Solvants	Observations
1	NaHCO ₃ (excès)	2 jours	H ₂ O/EtOH	Ester + imide saponifiés
2	H ₂ SO ₄ concentré (2 gouttes)	2 h	AcOH	Produit de départ
3	H ₂ SO ₄ (1 mL)	6 h	AcOH	Produit souhaité pur, faible rendement (28 %)
4	KOH (1.1 eq)	30 min	Butan-1-ol	Transestérification
5	KOH (1.1 eq)	30 min	Propan-2-ol	Transestérification
6	KOH (1.1 eq)	30 min	EtOH	Produit de départ + un peu de produit souhaité
7	KOH (1.1 eq)	30 min	MeOH	Produit de départ + un peu de produit souhaité
8	NaOH (2 eq)	24 h	THF	Produit de départ
9	NaOH (10 eq)	24 h	THF	Ester + imide saponifiés
10	KOH (solution dans le MeOH) (3.1 eq)	20 h	THF	Ester + imide saponifiés
11	KOH (solution dans le MeOH) (1.2 eq)	20 h	THF	Produit de départ + un peu de produit souhaité
12	KOH (1.1 eq)	24 h	EtOH	50 % de produit souhaité + 19 % de produit de départ

Tableau 1. Essais de saponification chimiosélective.

Le premier essai a été mené en utilisant un excès d'hydrogénocarbonate de sodium dans un mélange eau/éthanol. Il s'agit de conditions douces utilisées pour saponifier les esters glyoxyliques. De manière surprenante, l'ester et l'imide ont été saponifiés. Des essais d'hydrolyse en milieu acide ont été menés sans succès au début (entrée 2) puis avec un succès relatif (entrée 3) puisque le composé 19 a été obtenu avec un rendement de 28 %. Toutefois, devant le faible rendement obtenu, il a semblé préférable d'essayer de trouver de meilleures conditions opératoires. En partie pour pallier à la mauvaise solubilité du composé 18, des essais ont été menés dans le butan-1-ol et l'isopropanol (entrées 4 et 5) mais cette fois, des produits de transestérification ont été observés en RMN du proton. En utilisant des alcools à chaînes courtes (entrées 6 et 7), la réaction n'est que partielle et la mauvaise solubilité de 18 pose problème dans le méthanol.

C'est pourquoi des temps de réactions plus long ont été testés en utilisant le THF comme solvant dans lequel le composé 18 est parfaitement soluble (entrées 8 et 9). La base a également été changée pour voir s'il y avait une influence mais là encore, soit la réaction ne marche pas, soit tout est saponifié. D'autres conditions ont été testées dans des mélanges méthanol/THF (entrées 10 et 11) mais là encore, ces conditions ne fonctionnent pas et la réaction est incomplète.

Finalement, c'est en réutilisant les conditions de l'entrée **6** mais en augmentant le temps de réaction (entrée **12**) que les meilleurs résultats ont été obtenus puisqu'on récupère le composé souhaité avec un rendement de 50 % mais aussi 19 % de produit de départ qui peut donc être réutilisé.

III.1.c) Fin de la synthèse du ruban avec des imides

Dès que suffisamment de précurseur **19** a pu être obtenu, il a été mis à réagir avec le composé **8** dans les conditions de Perkin (*Schéma 63*).

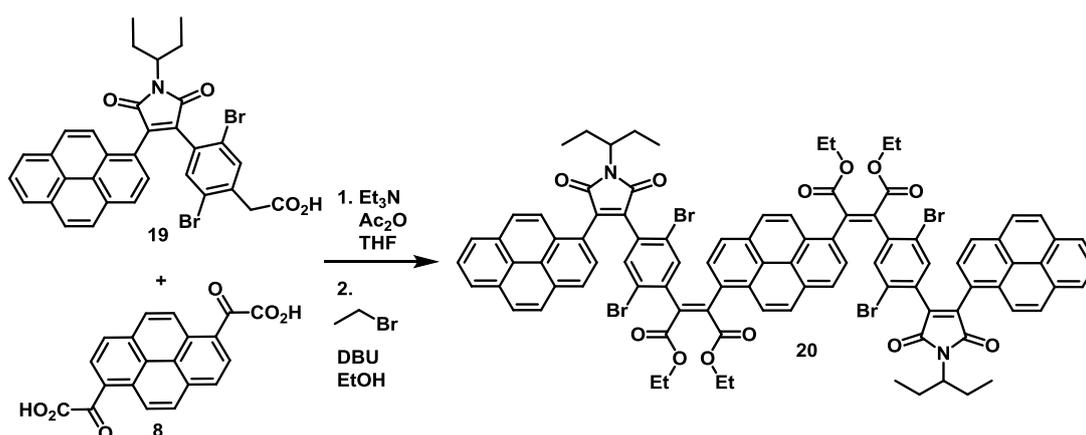


Schéma 63. Réaction de Perkin pour préparer le précurseur flexible **20**.

Le rendement de cet étape n'a pas pu être déterminé avec précision car du fait de la flexibilité de **20**, de nombreuses conformations sont accessibles et suffisamment stables à l'échelle de temps de la RMN pour qu'au final, les signaux soient très larges sur le spectre, même à haute température, empêchant de conclure avec certitude quant à la pureté du produit.

Néanmoins, la réaction de graphitisation par catalyse au palladium a été menée (*Schéma 64*) mais, en tentant de purifier le produit obtenu, ce dernier est resté sur la silice lors de la chromatographie sur colonne et ce malgré nos tentatives pour le récupérer.

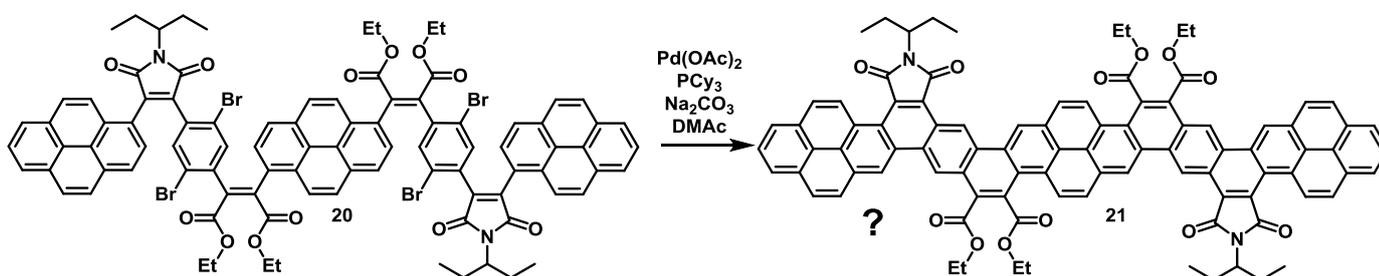


Schéma 64. Essai de graphitisation de **20** par catalyse au palladium.

La bonne solubilité de nos précurseurs est un critère à prendre en compte lorsque cette séquence sera répétée. Pour cela, l'imide peut être remplacé par des esters et la longueur de chaînes de ces derniers va pouvoir nous aider à moduler la solubilité des précurseurs et de la molécule finale.

III.1.d) Synthèse du ruban avec des esters en chaînes latérales

La séquence précédente a donc été répétée (*Schéma 65*) en remplaçant l'imide cyclique par deux esters. La première étape de Perkin se fait avec un meilleur rendement que dans le cas de l'imide. Le choix de l'ester méthylique nous permet par ailleurs une purification par recristallisation pour le composé **22**.

Contrairement au cas précédent, il n'est pas possible d'être chimiosélectif lors de l'étape de déprotection puisqu'il faudrait être capable de discriminer les esters maléiques de l'ester méthylique en bout de chaîne. Il n'existe pas de moyens simples à notre connaissance pour mettre en œuvre ce type de réaction. Cependant, si on regarde le mécanisme de la réaction de Perkin (*cf. schéma 43 de l'introduction générale*), les positions réactives sont le CH₂ en alpha de l'acide carboxylique de la fonction acide arylacétique et la cétone de la fonction acide arylglyoxylique. La présence d'acides carboxyliques au niveau du pont maléique ne devrait pas poser de problème. C'est pourquoi le choix a été fait de ne plus chercher à être chimiosélectif vis-à-vis des fonctions chimiques présentes sur le pont maléique.

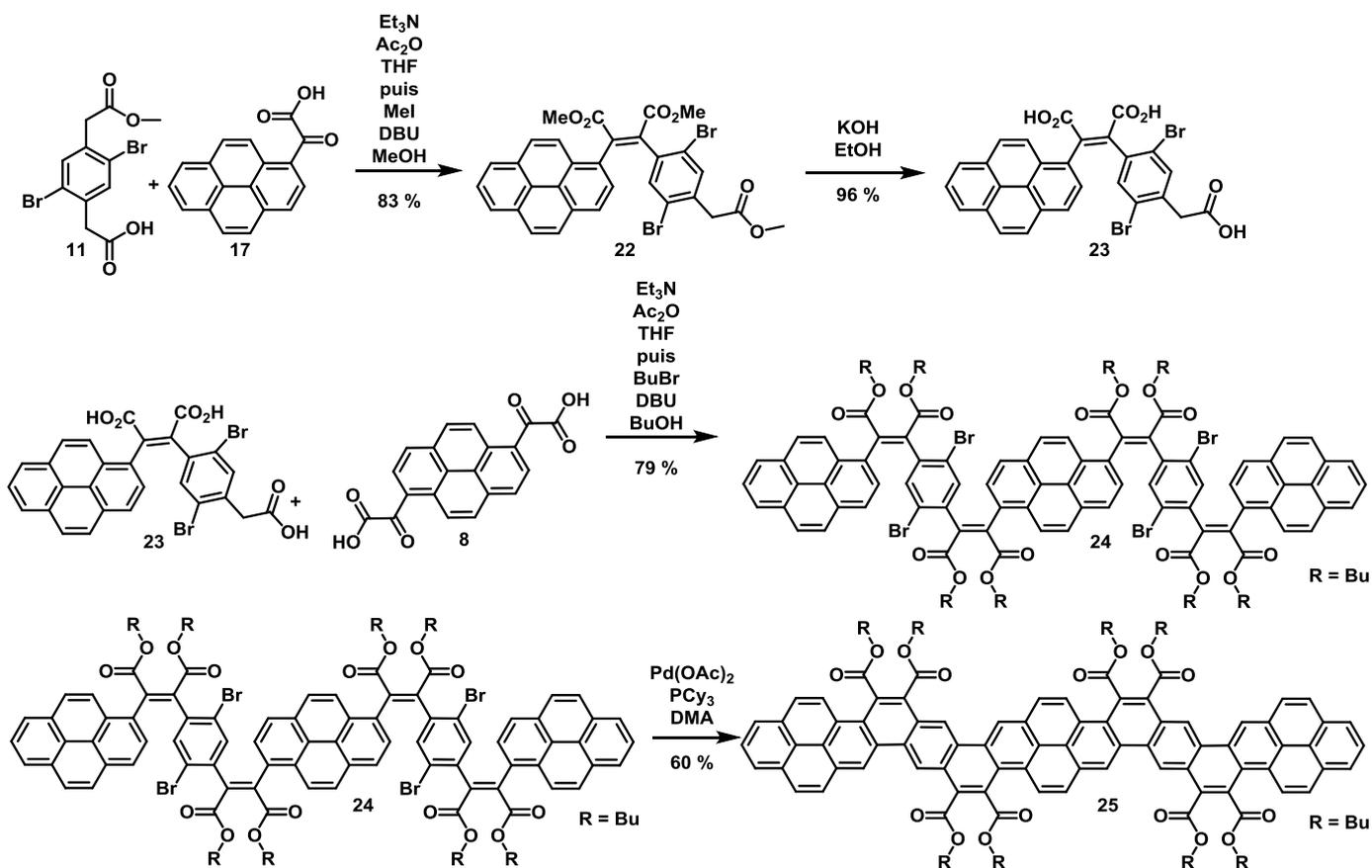


Schéma 65. Synthèse du ruban pyrène-benzène **25**.

Ce choix s'est révélé être payant puisqu'en faisant réagir **23** avec **8** dans les conditions de Perkin, le composé **24** a été obtenu avec un rendement de 79 %. Des esters à chaînes plus longues que précédemment ont été utilisés afin de s'assurer de la solubilité du composé final. Un premier essai avec une chaîne n-octyle avait été effectué avec succès mais il s'était avéré impossible de retirer la totalité de l'octanol utilisé et de l'acétate d'octyle formé au cours de la réaction. C'est pourquoi les chaînes n-butyle lui ont été préférées.

L'étape de graphitisation a pu être menée mais le produit **25** formé s'est avéré être difficile à analyser. Malgré plusieurs essais dans différents solvants deutérés (tétrachloroéthane-d₂, acétone-d₆, toluène-d₉), une analyse par RMN du proton s'est avérée impossible, probablement du fait de la mauvaise solubilité du ruban **25**. Toutefois, une analyse par spectrométrie de masse nous confirme la disparition de quatre atomes d'hydrogène et de quatre atomes de brome. Bien que nous soyons confiants quant au succès de cette dernière réaction, il n'est toutefois pas possible d'établir avec certitude que c'est bien le composé **25** qui a été obtenu et non pas un isomère issu de réarrangement tel qu'il a pu être observé par l'équipe lors de cette réaction de graphitisation sur un composé similaire à **24** (Schéma 66)⁶⁶.

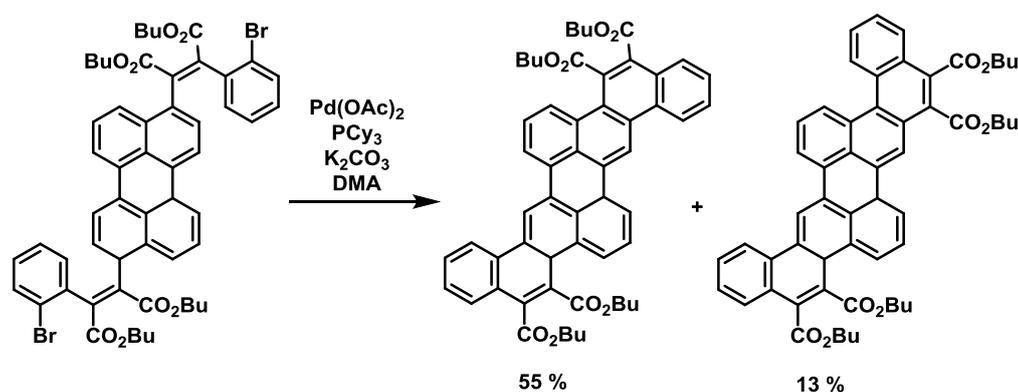


Schéma 66. Réarrangement cours de la réaction de graphitisation au palladium.

Les spectres d'absorption et d'émission du composé **25** sont représentés sur la *figure 2*. Ils présentent tous deux des bandes très larges.

⁶⁶ Ferreira, M.; Giroto, E.; Bentaleb, A.; Hillard, E.A.; Gallardo, H.; Durola, F.; Bock, H. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4391.

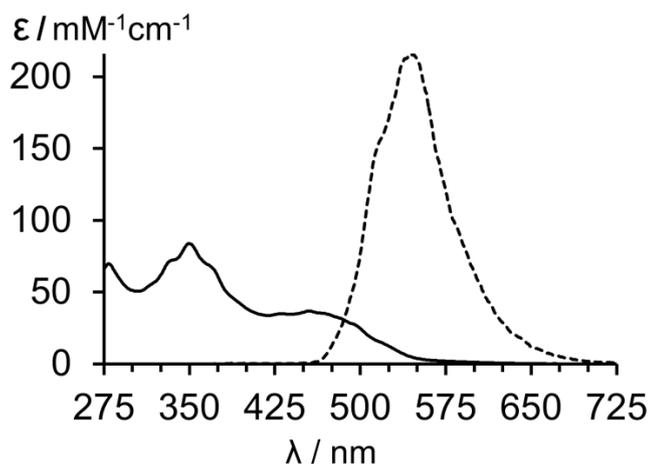


Figure 2. Spectre d'absorption (trait plein) et d'émission (trait en pointillés) du composé **25** à la concentration de 4 $\mu\text{mol/L}$ dans le chloroforme. Pour le spectre d'émission, $\lambda_{\text{ex}} = 350 \text{ nm}$.

En dépit du manque de caractérisation, le résultat obtenu est malgré tout positif car il nous apprend deux choses :

- La présence d'acides carboxyliques libres lors d'une réaction de Perkin ne pose pas de problèmes si suffisamment de réactifs sont introduits lors de l'étape d'estérification. Cela facilite grandement notre approche vu que la technique de déprotection n'a plus besoin d'être sélective vis-à-vis des esters terminaux.
- La solubilité des rubans aromatiques formés doit être un critère important dans le choix des précurseurs aussi bien au niveau du squelette carboné que de la longueur des chaînes alkyles utilisées lors des estérifications.

Pour permettre une meilleure conclusion de ces premiers résultats obtenus, la synthèse d'un ruban plus facilement analysable a ensuite été entreprise.

III.2) Ruban naphthalène : synthèse d'un [14]phénacène

Avec l'exemple précédent, on s'aperçoit que les composés de Perkin à base de pyrène sont relativement peu solubles. Il faudrait donc trouver un autre fragment aromatique pour le squelette carboné du ruban. Notre attention s'est alors portée sur les naphthalènes qui peuvent former des rubans moins larges et qui sont solubles dans la plupart des solvants organiques et ce malgré la présence de chaînes esters courtes⁶⁷. En outre, la réaction de graphitisation se fera cette fois par photochimie, c'est à dire à partir de briques de départ moins fonctionnalisées, dans des conditions plus douces et sans réarrangement possible a priori. Il a donc fallu préparer les acides diglyoxyliques et diacétiques de naphthalène correspondants.

⁶⁷ Moreira, T.S.; Ferreira, M.; Dall'armellina, A.; Cristiano, R.; Gallardo, H.; Hillard, E.A.; Bock, H.; Durola, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4548.

III.2.a) Synthèse des acides naphtylène-diglyoxyliques et naphtylène-diacétiques

Les procédures sont assez similaires à celles utilisées pour préparer le pyrène (*Schéma 67*).

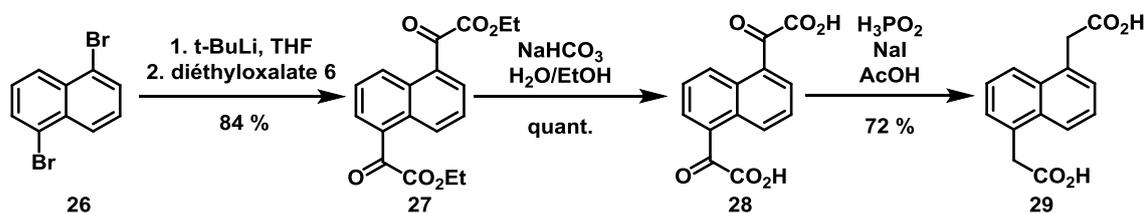


Schéma 67. Préparation des précurseurs **28** et **29**.

A partir du 1,5-dibromonaphtalène commercial **26**, le composé **27** est formé en présence de t-BuLi et de diéthyloxalate **6**. Le n-BuLi n'est pas utilisé pour cette étape comme dans le cas du pyrène car plusieurs essais ont montré la présence du composé **26c** résultant de la réaction du dérivé lithié de naphthalène **26a** avec du bromobutane produit in-situ lors de l'échange halogène-métal (*Schéma 68*).

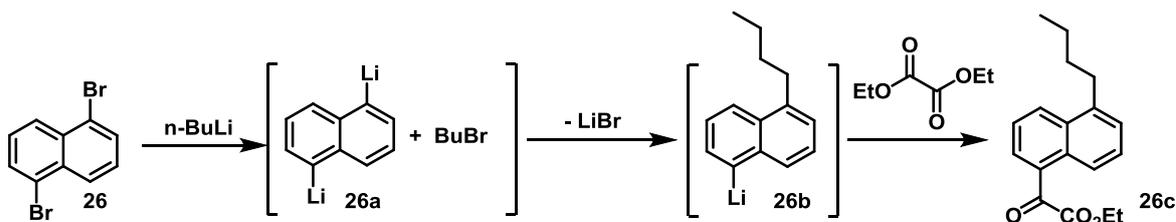


Schéma 68. Formation du sous-produit **26c** lors de la réaction de **26** avec le n-BuLi et le diéthyloxalate.

Comme on cherche à former le dilithien **26a**, il faut faire deux échanges halogène-métal. Le premier échange se fait à très basse température (-94°C). Par contre, le deuxième échange est plus difficile, d'où la nécessité de remonter en température (-94°C à -15°C environ). C'est à ce moment-là que se produit la formation de l'intermédiaire **26b**. C'est pour éviter la présence d'un autre électrophile dans le milieu que le n-BuLi a été remplacé par le t-BuLi.

Avec ce dernier, un peu plus de quatre équivalents de base lithiée sont utilisés : deux équivalents vont servir à former l'intermédiaire **26a** et les deux autres vont servir à faire l'élimination du bromure de tertio-butyle généré in-situ (*Schéma 69*).

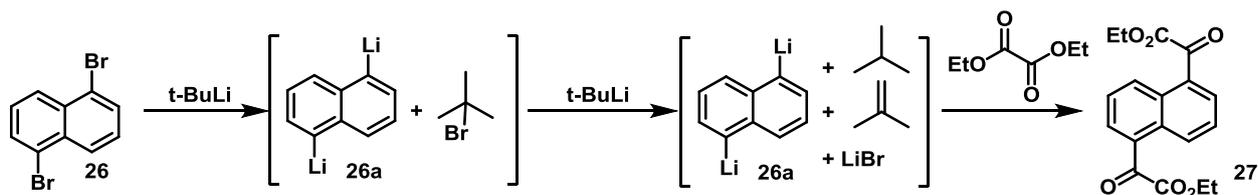


Schéma 69. Détails de la de la réaction de **26** avec le t-BuLi et le diéthyloxalate

Le composé **27** formé est ensuite saponifié en conditions douces par le NaHCO_3 afin de former le précurseur **28**. Ce dernier peut être réduit par l'acide hypophosphoreux en présence de NaI dans l'acide acétique pour former **29** avec un rendement de 72 %. Le passage direct de **27** à **29** est aussi possible si de l'acide méthanesulfonique est ajouté dans le milieu réactionnel après 24 h de réaction afin de compléter l'hydrolyse acide des esters, qui n'est que partielle sinon.

III.2.b) Monoprotection du composé **29**

Le composé **29** est enfin estérifié dans les mêmes conditions que le composé **1** afin d'obtenir le diester **30** (Schéma 70). Ce dernier a ensuite été monosaponifié dans des conditions analogues à celles du composé **10**. Le temps de réaction et le mélange de solvants ont été modifiés après plusieurs essais d'optimisation où il a été remarqué que **31** se formait mieux quand la proportion de THF augmentait dans le milieu réactionnel. En effet, sa mauvaise solubilité dans le THF facilite l'arrêt au composé monosaponifié.

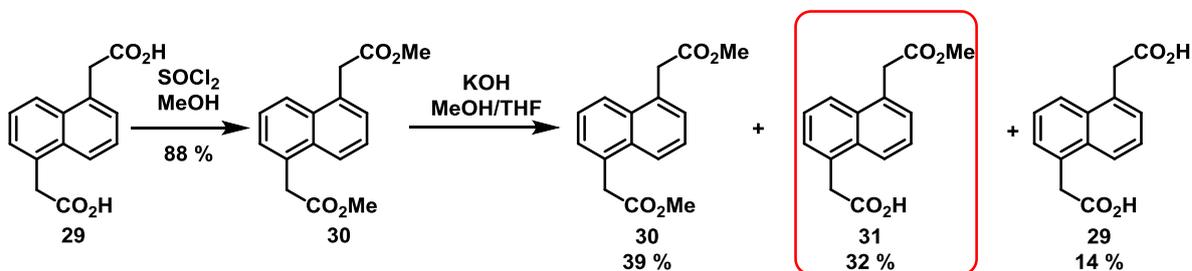


Schéma 70. Préparation du composé **31** monoprotégé.

Les traitements post-réactionnels sont les mêmes que dans le cas de la synthèse de **11**. Après évaporation à sec du milieu réactionnel, comme **30** est le seul composé soluble dans le dichlorométhane, il est séparé par filtration et récupéré pur après évaporation du solvant tandis que **31** et **29**, sous formes de sels, restent insolubles. Ce mélange est ensuite trituré dans une solution HCl 1 M afin de les reprotoner. Du dichlorométhane est alors ajouté et seul le composé **31** passe alors dans la phase organique. Ainsi, on sépare **31** et **29** par filtration. Après séchage, on récupère 14 % de diacide **29** pur qui peut ensuite être réutilisé tout comme le diester **30**. On obtient à la fin le composé **31** monoprotégé avec un rendement de 32 %.

Ce résultat est très important car il nous montre que la méthode de monosaponification est généralisable à plusieurs composés aromatiques tant que ces derniers sont insolubles dans un solvant organique lorsqu'ils sont sous forme acide (le dichlorométhane dans notre cas).

III.2.c) Synthèse du partenaire de Perkin

Une stratégie de synthèse analogue à celle utilisée pour le ruban **25** est utilisée. Il faut donc commencer par former la brique monofonctionnelle pour la première étape par réaction de Perkin.

L'acide naphthylmonoglyoxylique **34** est donc préparé en deux étapes à partir du 1-bromonaphatlène **32** commercial (*Schéma 71*) de la même manière que le composé **7** sauf qu'il s'agit d'une réaction simple.

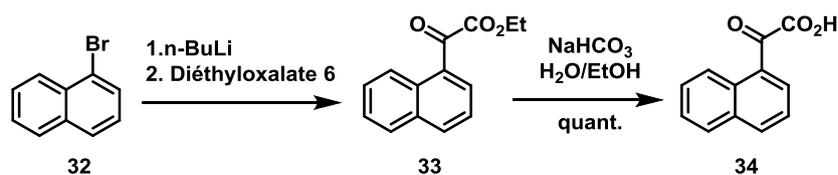


Schéma 71. Préparation du composé **34**.

On peut noter que le composé **33** ne peut pas être isolé pur car il est en mélange avec du diéthyloxalate qui est enlevé lors de l'étape de saponification.

III.2.d) Préparation du [14]phénacène octaester **38**

Vu que toutes les briques élémentaires utiles à la synthèse ont été préparées, la séquence utilisée pour le ruban **38** est alors reproduite en commençant par la réaction de Perkin entre les composés **31** et **34** (*Schéma 72*).

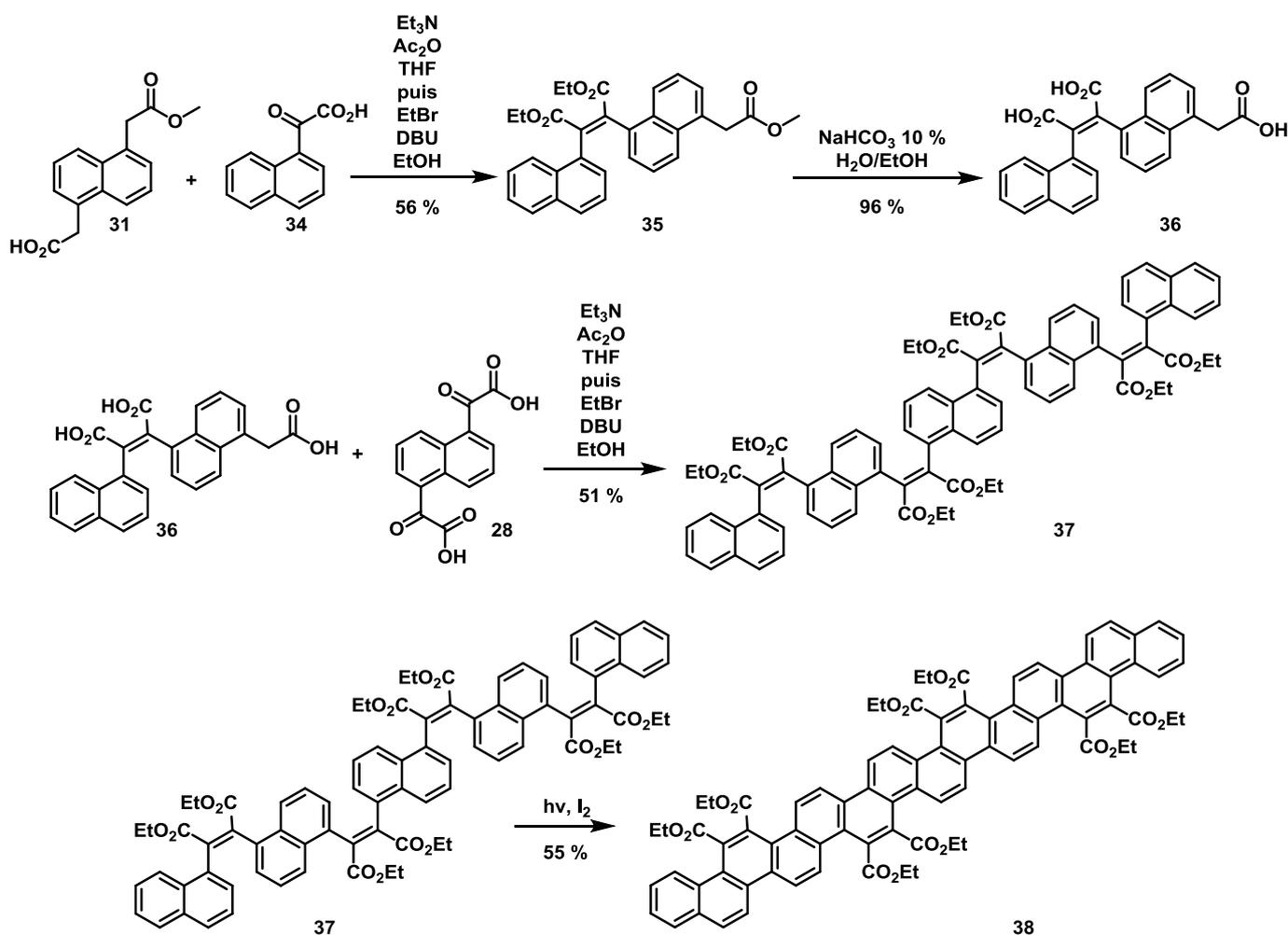


Schéma 72. Synthèse du [14]phénacène **38**.

Le produit de Perkin **35** est d'abord obtenu avec un rendement de 56 %. Ce dernier est ensuite saponifié de manière quasi-quantitative pour former **36**. On a utilisé le bicarbonate de sodium comme base car la réaction, quand elle est menée avec le KOH produit des impuretés non séparables. L'étape suivante est une réaction de Perkin entre **36** et **28** qui conduit à la formation du long précurseur flexible à cinq éléments **37**, qui est enfin graphitisé par photoréaction.

Pour réaliser les étapes photochimiques, nous utilisons un photoréacteur à immersion (*Schéma 73*).

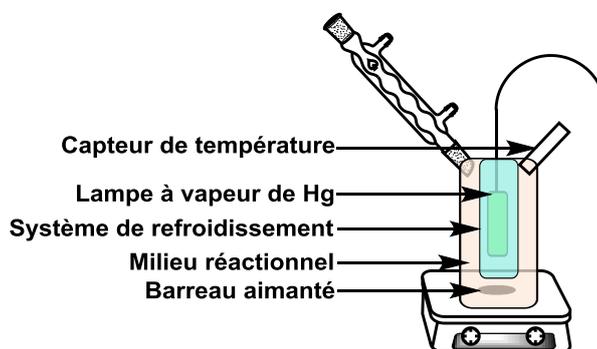


Schéma 73. Photos et schéma du photoréacteur utilisé pour former le composé **38** entre autres.

Pour irradier la solution, une lampe à vapeur de mercure moyenne pression est immergée dans le milieu réactionnel contenant notre échantillon dans environ 1 L de solvant (acétate d'éthyle ou toluène le plus souvent) en présence de diiode utilisé comme oxydant. Afin de protéger la lampe et d'éviter tout effet thermique, la lampe est refroidie par un système de circulation d'eau. La solution est agitée comme pour une réaction classique avec un agitateur magnétique et un barreau aimanté. Pour éviter l'évaporation du solvant, un réfrigérant à air est utilisé et un capteur de température permet d'arrêter la lampe en cas de défaillance du système de refroidissement.

Le [14]phénacène **38** est alors obtenu avec un rendement de 55 %. Le composé est cette fois analysable par RMN du proton grâce à sa plus grande solubilité. Il est également caractérisé par spectrométrie de masse et spectroscopies UV-Visible et de fluorescence (*Figure 3*).

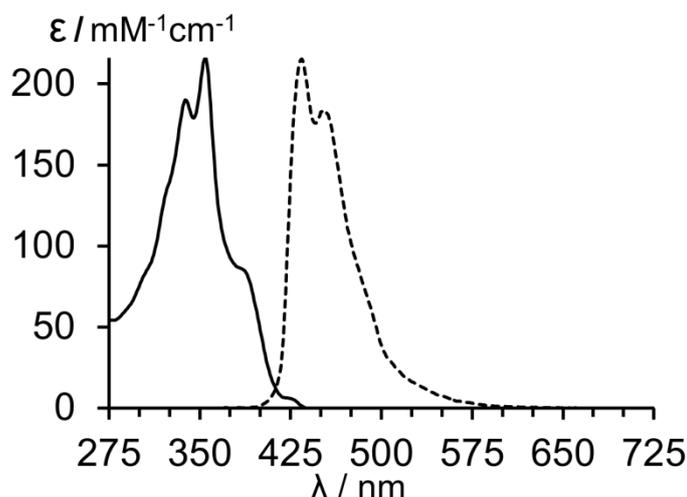


Figure 3. Spectre d'absorption (trait plein) et d'émission (trait en pointillés) du composé **38** à la concentration de 4 $\mu\text{mol/L}$ dans le chloroforme. Pour le spectre d'émission, $\lambda_{\text{ex}} = 350 \text{ nm}$.

Contrairement au composé **25**, on observe cette fois deux bandes d'absorption intenses à 338 et à 355 nm, avec un épaulement assez large caractéristique des composés de type phénacène. L'allure du spectre est d'ailleurs comparable à celle d'un autre [14]phénacène préparé par un membre de l'équipe avec les fonctions esters à des positions différentes⁶⁷. Le spectre de fluorescence, qui est en miroir du spectre d'absorption, présente deux maxima d'émission à 434 et 453 nm.

Grâce à ces travaux, nous disposons maintenant d'un moyen efficace de protection de la fonction acide arylacétique en utilisant un ester méthylique comme groupement protecteur. Ce dernier est mis en place par une réaction de monosaponification où les trois produits issus de la réaction statistique peuvent être isolés facilement sans purification ultérieure. Cette méthode est à priori généralisable à tous les acides arylènediacétiques tant que ces derniers sont insolubles dans un solvant comme le dichlorométhane. Deux nanorubans aromatiques ont d'ailleurs pu être synthétisés en utilisant cette méthodologie.

Cela ouvre déjà de nombreuses perspectives de synthèse de composés encore plus longs et plus complexes.

Chapitre 2 : Autour de la réaction de macrocyclisation

La synthèse de macrocycles conjugués est un des enjeux de cette thèse. Des travaux menés au laboratoire par Antoine Robert, doctorant de 2014 à 2017, ont permis de montrer qu'en utilisant des conditions de haute-dilution, il est possible d'augmenter de manière conséquente le rendement de la formation de macrocycles par la réaction de Perkin (*Schéma 74*)⁶².

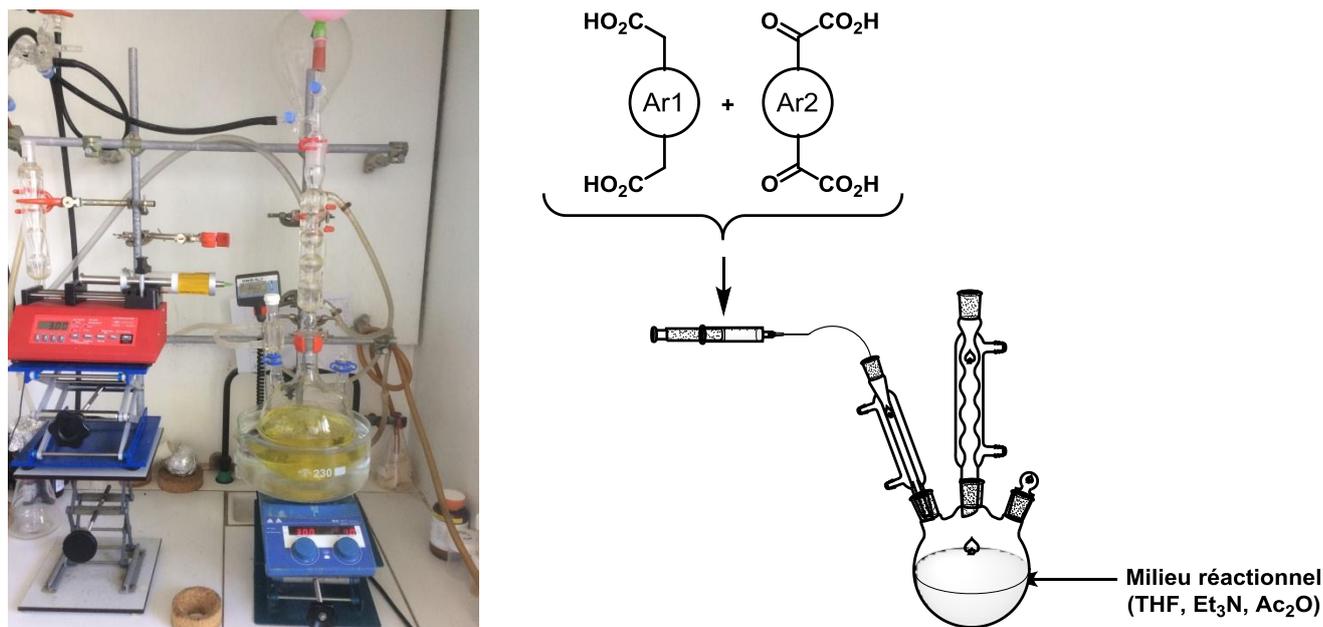


Schéma 74. Photo et schéma du système utilisé lors des réactions en haute dilution.

Le dispositif que nous utilisons est le suivant : un ballon tricol de 2 L est séché et placé sous atmosphère inerte puis on introduit un gros volume de solvant (1 L minimum) avec les réactifs de Perkin hormis les deux substrats qui vont subir la réaction et qui eux sont introduits goutte à goutte, à l'aide d'un pousse-seringue, pendant plusieurs heures.

De cette manière, on peut considérer qu'entre chaque goutte introduite, les réactifs ont le temps de réagir plusieurs fois de manière intermoléculaire pour former entre autres le précurseur linéaire ouvert du macrocycle. Comme ce dernier se trouve dans un grand volume de solvant et que sa taille est suffisante pour qu'il puisse se refermer sur lui-même, on favorise ainsi la réaction intramoléculaire qui conduit à une molécule macrocyclique.

En procédant ainsi, les rendements de macrocyclisation sont par exemple passés de 25 à 69 % pour la synthèse du macrocycle **39** réalisée par Antoine Robert à partir des précurseurs **1** et **8** (*Schéma 75*)⁶³.

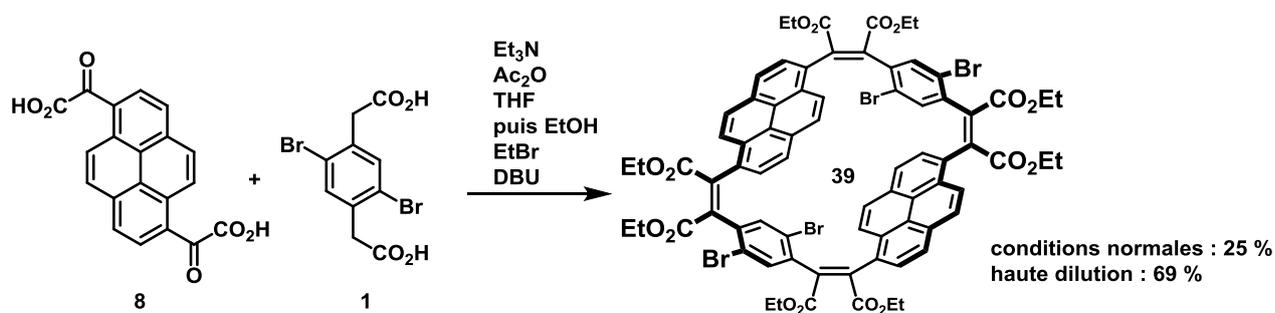


Schéma 75. Réaction de macrocyclisation réalisée dans les conditions décrites au schéma 73.

Il y a toutefois des cas où malgré cette méthode, les rendements de macrocyclisation restent modestes. C'est ce qui a été observé lors de la synthèse d'une molécule appelée propellicène. Ce nom vient des chimistes qui ont décrit sa préparation en 1976⁶⁸. Il a été depuis synthétisé avec des substituants par l'équipe à l'aide de la stratégie de Perkin à partir du précurseur flexible **44** qui est un macrocycle incorporant des unités biphényle.

I. Etude du propellicène

I.1) Description de la synthèse du propellicène

Cette molécule est un double pentahélicène macrocyclique qui a été synthétisée par Antoine Robert en quatre étapes (Schéma 76)⁶⁹.

⁶⁸ Thulin, B.; Wennerström, O. *Acta Chem. Scand.*, **1976**, 30B, 688.

⁶⁹ Robert, A.; Dechambenoit, P.; Hillard, E.A.; Bock, H.; Durola, F. *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 11540.

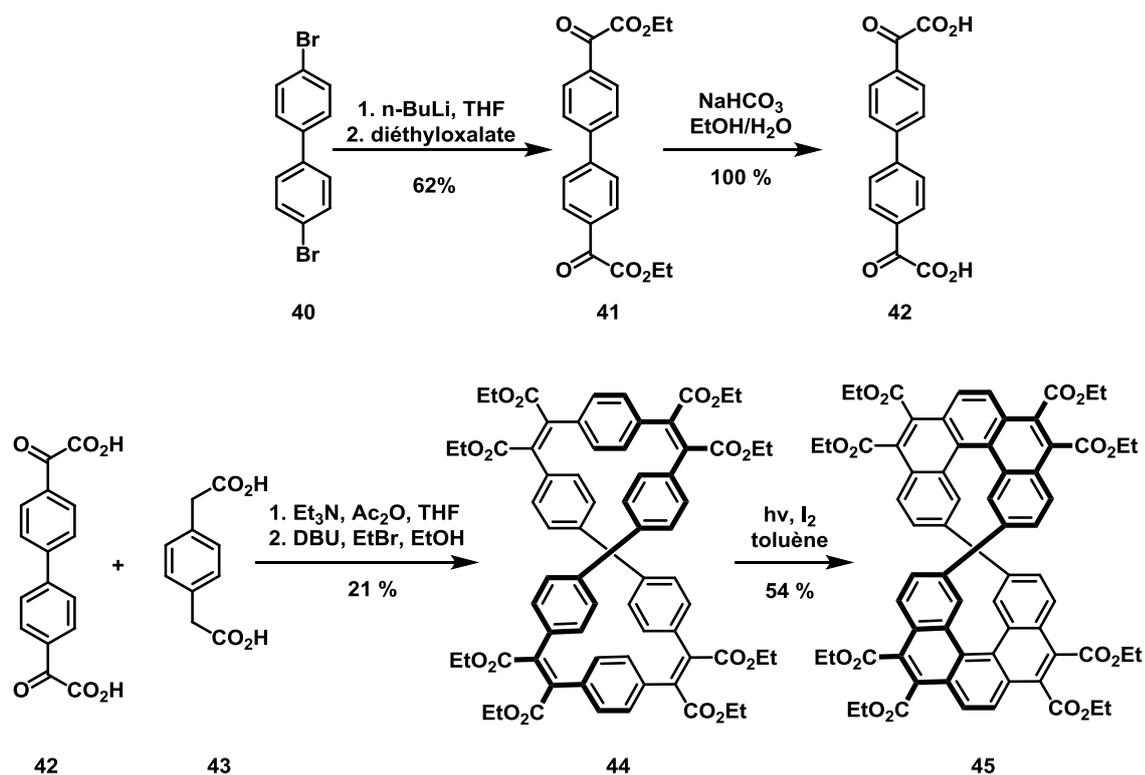


Schéma 76. Synthèse du propellïcène **45**.

Une réaction avec le *n*-butyllithium sur le dibromobiphényle commercial **40** conduit à la formation d'un dilithien qui réagit avec le diéthyloxalate pour former le composé **41** avec un rendement de 62 %. Ce dernier est alors saponifié de manière quantitative en milieu hydro-alcoolique avec du NaHCO_3 . Le composé **42** est alors mis à réagir dans les conditions de Perkin en haute dilution avec l'acide 1,4-phénylènediacétique commercial **43** pour former le macrocycle **44** avec un rendement de 21 %. On peut voir ici que l'effet de la haute dilution n'a pas suffi à avoir un rendement élevé lors de l'étape de macrocyclisation. Toutefois, le composé **44** a été obtenu en quantité suffisante pour pouvoir être graphitisé par photoréaction et ainsi avoir le propellïcène **45** avec un rendement de 54 %.

Comme on peut le constater ci-dessus, les rendements pour chaque étape sont plutôt bons excepté l'étape de macrocyclisation. Il serait intéressant d'améliorer le rendement de cette étape de synthèse en mettant à profit la méthode de protection des acides arylènediacétiques.

I.2.) Projet d'amélioration du rendement de la synthèse du composé **44**

Si on s'intéresse à l'étape de macrocyclisation, dans les conditions utilisées ci-dessus, il doit se dérouler au moins quatre réactions de Perkin (*Schéma 77*).

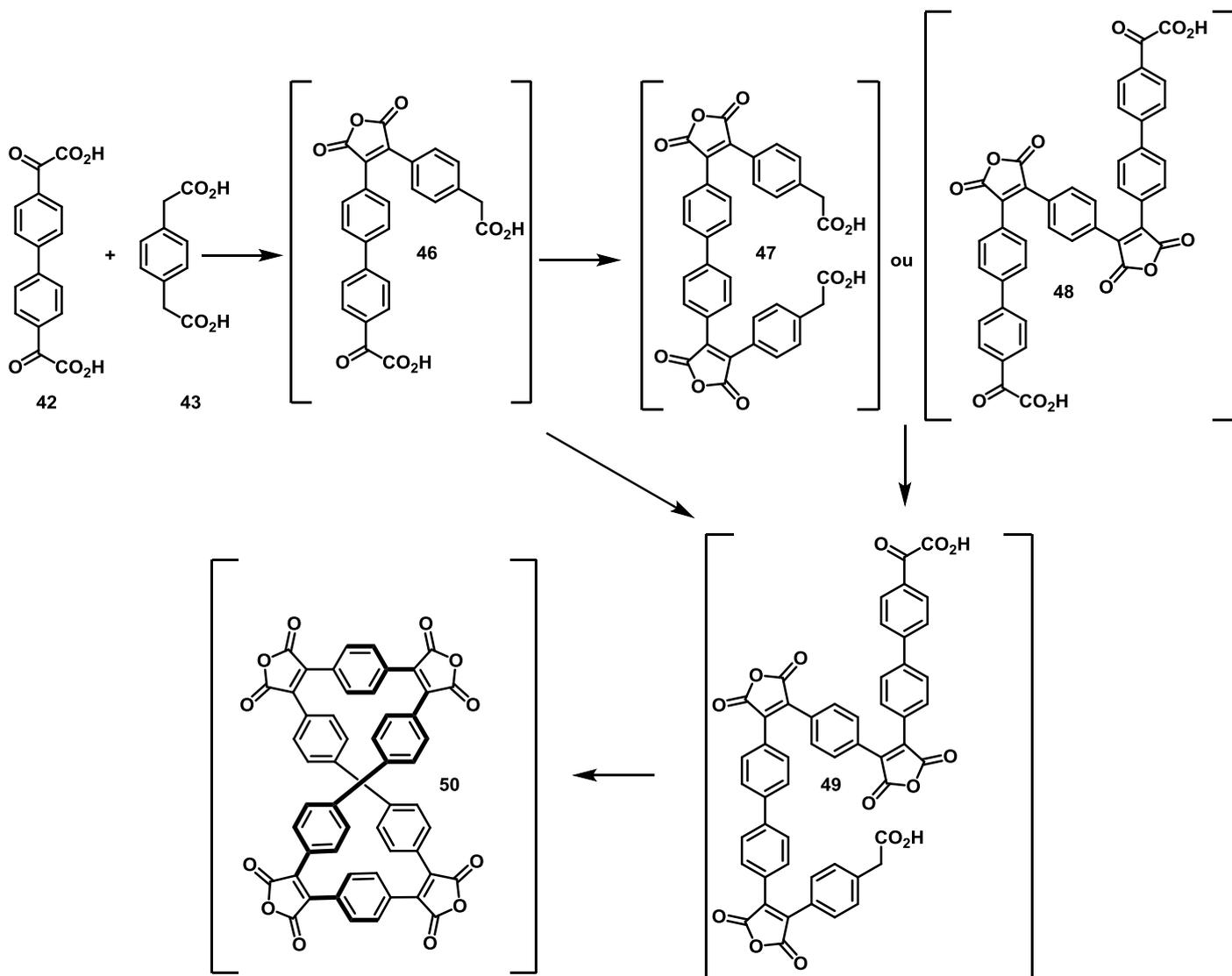


Schéma 77. Différents intermédiaires réactionnels formés lors de l'étape de macrocyclisation.

Une première réaction a lieu entre les composés **42** et **43** pour former l'intermédiaire **46**. Il réagit ensuite avec **43** ou **42** pour donner respectivement les intermédiaires **47** et **48** qui, eux, doivent réagir une nouvelle fois avec **43** ou **42** respectivement pour obtenir un dernier intermédiaire **49** qui réagira en intramoléculaire pour aboutir au composé macrocyclique **50**. Il est à noter que **49** peut aussi être formé à partir de **46**.

Dans ces conditions, les composés **42**, **43** ainsi que les intermédiaires **46**, **47**, **48** et **49** sont susceptibles de réagir en intermoléculaires avec ces six espèces, ce qui conduit à la fin à la formation de nombreux oligomères et à un rendement de macrocyclisation diminué.

Pour éviter cela, une possibilité serait d'impliquer dès le départ une espèce déjà "pré-assemblée", à savoir un trimère **51** par exemple (Schéma 78).

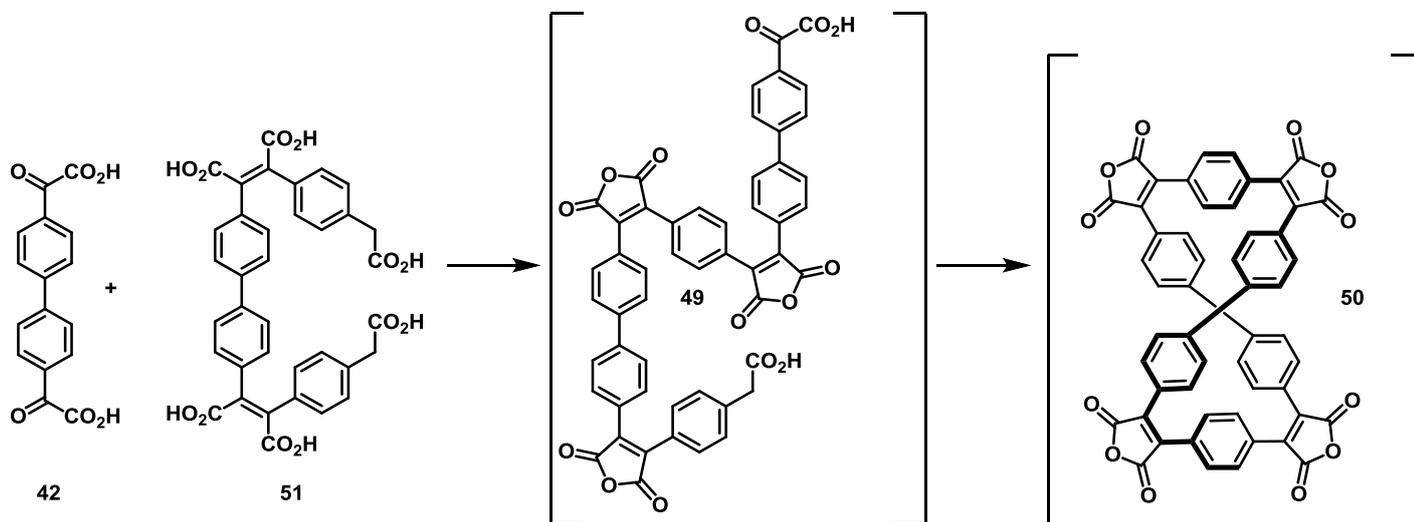


Schéma 78. Intermédiaires formés lors de l'étape de macrocyclisation dans les nouvelles conditions.

En procédant ainsi, seul l'intermédiaire réactionnel **49** est présent dans le milieu avec les réactifs de départ, ce qui fait en tout trois espèces réactives en solution au lieu de six. Comme on limite le nombre de sous-produits possibles, il serait alors envisageable de supposer que le rendement de cette étape soit supérieur à celui obtenu avec la méthode précédente.

La synthèse du trimère **51** est possible si le composé **52** est utilisé comme précurseur monoprotégé avec le biphenyle diglyoxylique **42** lors d'une réaction de Perkin, la molécule **52** étant obtenue en utilisant la méthode de monosaponification mise au point précédemment (*Schéma 79*).

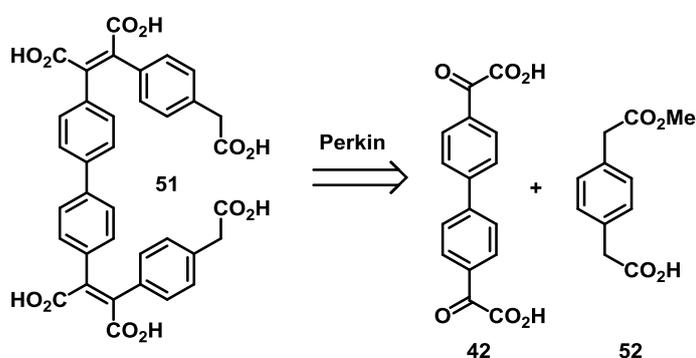


Schéma 79. Rétrosynthèse du composé **51**.

II. Réalisation du projet

II.1) Synthèse du composé **52** monoprotégé

L'acide 1,4-phénylènediacétique commercial **43** est tout d'abord estérifié dans le MeOH en présence de chlorure de thionyle puis il est monosaponifié dans les mêmes conditions que le composé **10** (*Schéma 80*).

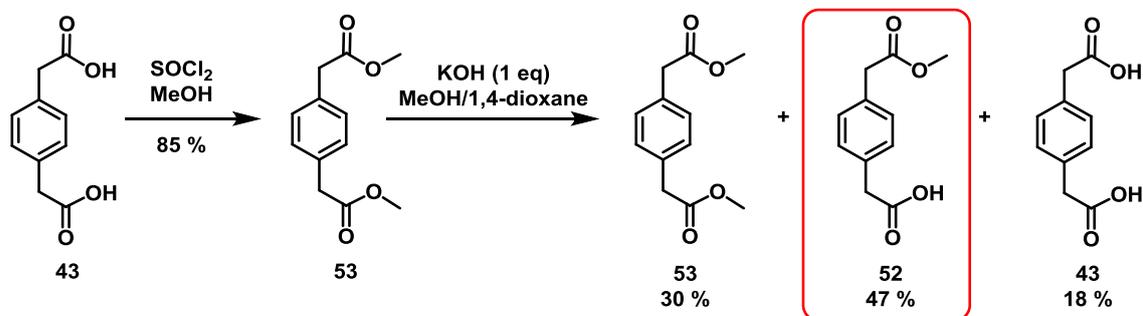


Schéma 80. Préparation du composé monoprotégé **52**.

Comme précédemment, il est possible de récupérer les trois produits présents après l'étape de saponification et de les isoler purs sans avoir besoin de faire de purification. Le diester **53** et le diacide **43** peuvent être réutilisés.

II.2) Obtention du précurseur **51** et macrocyclisation

Le composé monoprotégé **52** est mis à réagir dans les conditions de Perkin avec le diacide diglyoxylique **42** (Schéma 81).

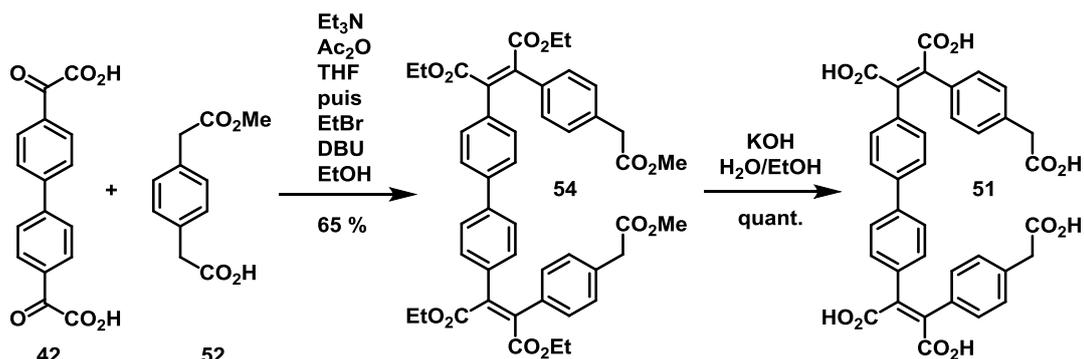


Schéma 81. Synthèse du trimère **51**.

Le trimère hexaester **54** est alors obtenu avec un rendement de 65 %. Afin d'être utilisable pour l'étape de macrocyclisation, il est saponifié par la potasse en milieu hydro-alcoolique de manière quantitative.

L'étape suivante a été réalisée par Stéline Ghozayel, une stagiaire de Master 1 que j'ai eu l'opportunité d'encadrer au sein de l'équipe.

La réaction de macrocyclisation peut enfin être effectuée dans les conditions de haute dilution décrites au début de ce chapitre (Schéma 82).

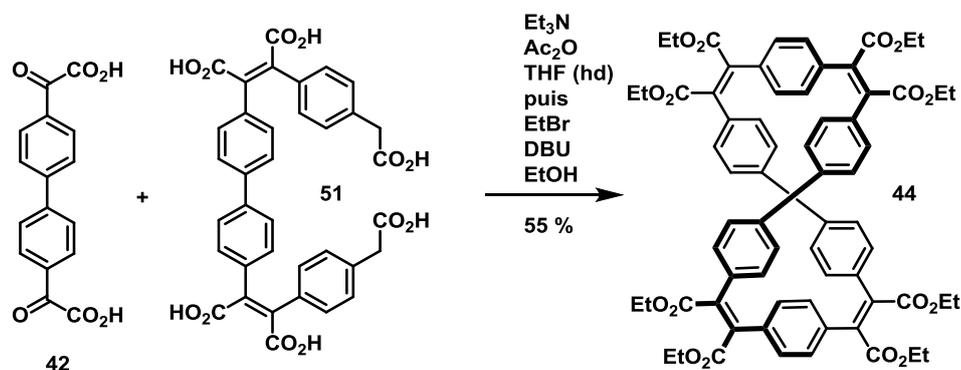


Schéma 82. Réaction de macrocyclisation en haute dilution pour la synthèse de **44**.

Le macrocycle **44** a pu être isolé avec un rendement de 55 % alors qu'avec la méthode décrite précédemment, le rendement n'était que de 21 %. Grâce à la technique de protection, le rendement de cette étape a plus que doublé. Si on regarde le rendement global de notre séquence, il est de 17 % pour cinq étapes si on considère le rendement en produit monoprotégé uniquement. En prenant en compte le fait que lors de l'étape de saponification, il n'y a pas de pertes de produits (95 % au lieu de 47 %), cette fois, le rendement global est de 34 % soit 1.6 fois supérieur à la seule étape de macrocyclisation par la méthode sans groupement protecteur. Le composé **44** a ensuite été graphitisé par Stéline Ghozayel dans les mêmes conditions que celles établies par Antoine Robert, en vue d'avoir une plus grande quantité de produit disponible pour des analyses des propriétés chiroptiques de **45**.

Ce résultat confirme encore l'utilité des groupements protecteurs en vue de la synthèse de macrocycles puisqu'elle permet d'améliorer les rendements de synthèse en limitant le nombre d'intermédiaires réactionnels présents lors de l'étape de macrocyclisation dans les conditions de Perkin.

Chapitre 3 : Synthèse du cyclo-tris-[5]héliène

Dans le chapitre précédent a été démontrée l'efficacité de la technique de protection/déprotection des acides arylacétiques en vue de la synthèse de macrocycles "tétramères", c'est-à-dire constitués de quatre briques aromatiques. L'objectif de cette thèse est de parvenir à la synthèse de macrocycles "hexamères" et il faut, a priori, pour cela disposer également d'une méthode de protection/déprotection pour les acides arylglyoxyliques. Nous allons voir dans ce chapitre comment il a été possible de s'affranchir de cette méthode (dont on parlera tout de même dans les chapitres suivants) en se plaçant dans un cas particulier et dans la continuité de la synthèse du propellène.

I. Genèse du projet

I.1) Retour sur les synthèses de composés polyhéliéniques

L'équipe du CRPP possède déjà un certain savoir-faire dans la synthèse d'héliènes et plus particulièrement de polyhéliènes. Une des premières synthèses effectuée au laboratoire remonte à 2011 où, dans la continuité de l'exemple de synthèse d'un [5]héliène présenté en introduction (*cf. Schéma 17*), un hexabenzotriphénylène est formé à l'aide de couplages de Suzuki et de la réaction de Scholl^{19c}. Cet exemple a ouvert la voie à la synthèse de chaînes de polyhéliènes comme celle développée ensuite en suivant la même stratégie de synthèse⁷⁰.

Toutefois, d'autres équipes de recherche s'intéressent à ce genre de molécule. À Marseille, Marc Gingras et Yoann Coquerel ont proposé la synthèse d'un nanographène en une étape présentant six unités [5]héliènes par une cycloaddition [2+2+2]⁷¹ (*Schéma 83*). La synthèse de la même molécule a d'ailleurs été décrite en même temps par une équipe japonaise mais avec plus d'étapes⁷². Récemment, une équipe chinoise a rapporté la synthèse d'un hexa[7]héliène basée sur une cyclotrimérisation d'alcynes catalysée au cobalt et une graphitisation au DDQ⁷³.

⁷⁰ Pradhan, A.; Dechambenoit, P.; Bock, H.; Durolo, F. *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 18227.

⁷¹ Bereznaia, V.; Roy, M.; Vanthuyne, N.; Villa, M.; Naubron, J.-V.; Rodriguez, J.; Coquerel, Y.; Gingras, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 18508.

⁷² Hosokawa, T.; Takahashi, Y.; Matsushima, T.; Watanabe, S.; Kikkawa, S.; Azumaya, I.; Tsurusaki, A.; Kamikawa, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 18512.

⁷³ Zhu, Y.; Xia, Z.; Cai, Z.; Yuan, Z.; Jiang, N.; Li, T.; Wang, Y.; Guo, X.; Li, Z.; Ma, S.; Zhong, D.; Li, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 4222.

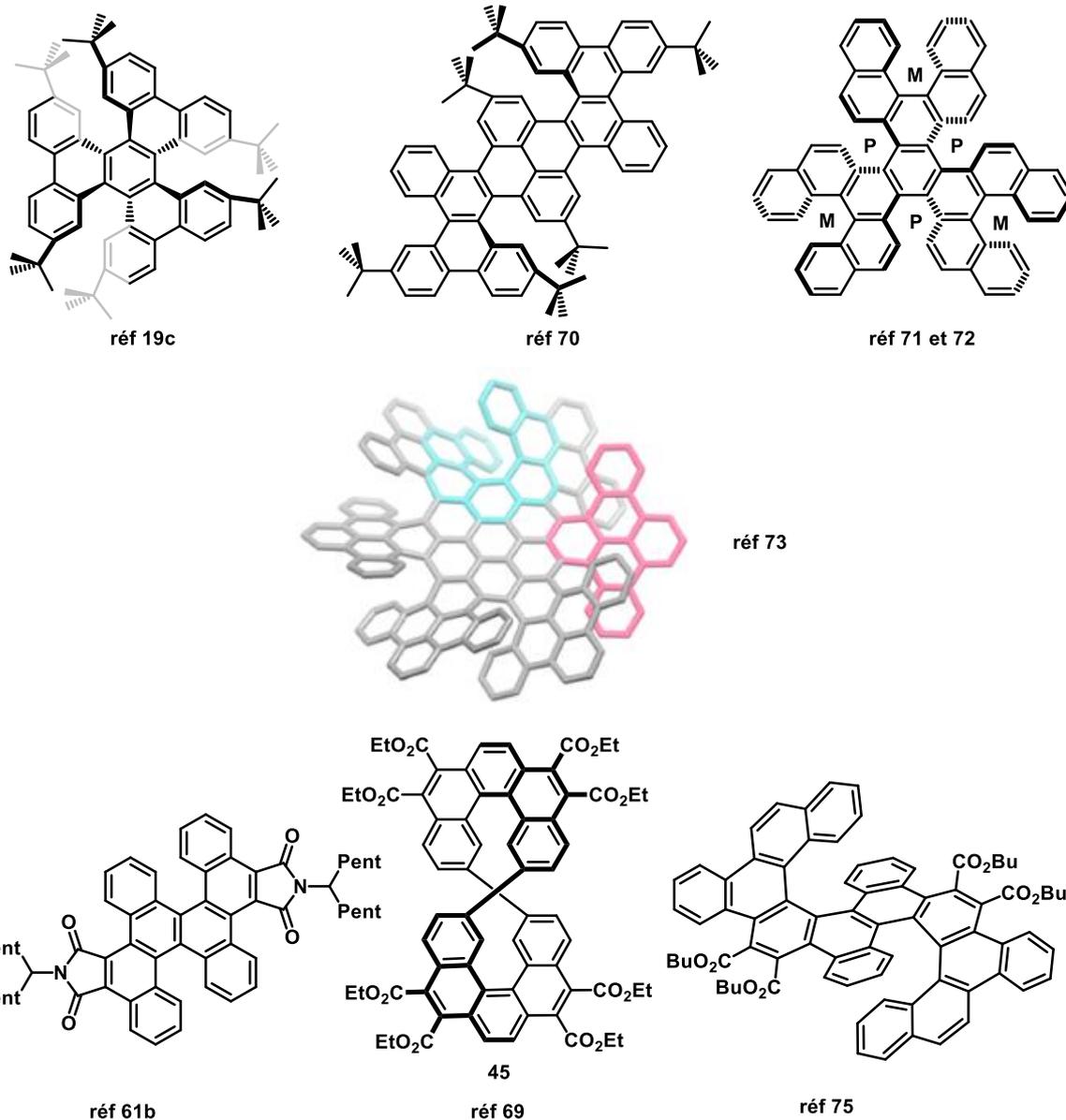


Schéma 83. Exemples de polyhéliènes conçus par l'équipe du CRPP ou par d'autres équipes dans le monde.

Ce domaine est en pleine expansion et a fait récemment l'objet d'une revue⁷⁴.

La stratégie de Perkin n'est pas en reste puisqu'elle a également permis la synthèse d'héliènes et de polyhéliènes^{61b, 69, 75} comme nous venons de le voir avec le propellène **45**.

Ce dernier est un exemple particulier puisque les deux héliènes sont liés de manière rigide mais par des liaisons simples à l'intérieur d'un macrocycle. Il est alors intéressant d'envisager la synthèse de son homologue trimérique, à savoir la formation d'un précurseur macrocyclique à six blocs constitué de trois unités biphenyle et de trois unités benzène qui, après graphitisation, formerait un cyclo-tris-[5]héliène.

⁷⁴ Li, C.; Yang, Y., Miao, Q. *Chem. Asian. J.*, **2018**, *13*, 884.

⁷⁵ Ferreira, M.; Nault, G.; Gallardo, H.; Dechambenoit, P.; Bock, H.; Durola, F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *12*, 3379.

I.2) Rétrosynthèse

Le cyclo-tris-[5] hélicène **55** peut être synthétisé à partir du macrocycle hexamère **56** flexible par photochimie (Schéma 84).

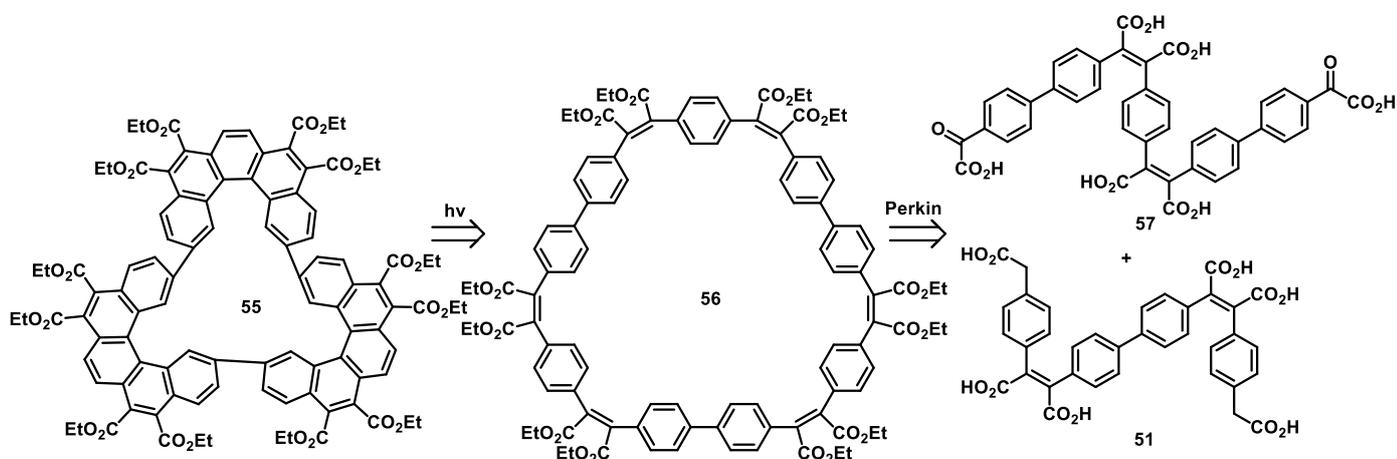


Schéma 84. Analyse rétrosynthétique pour former le cyclo-tris-[5]hélicène **55**.

Ce dernier peut être préparé à partir des deux trimères **57** (diglyoxylique) et **51** (diacétique). La synthèse de ce dernier est déjà maîtrisée puisqu'il s'agit de la molécule utilisée dans l'optimisation de la synthèse du proprellicène **45**. La synthèse du trimère **57** est en revanche plus problématique a priori car elle nécessite d'avoir des fonctions acides glyoxyliques libres, ce que nous ne savons pas faire pour l'instant. Toutefois, comme il s'agit de biphényles, il est possible d'y parvenir sans avoir recours à une technique de protection. En effet, la liaison simple des groupements biphényles peut être formée a posteriori et le motif "acide phénylglyoxylique" peut ainsi être introduit tout à la fin en utilisant le couplage de Suzuki (Schéma 85).

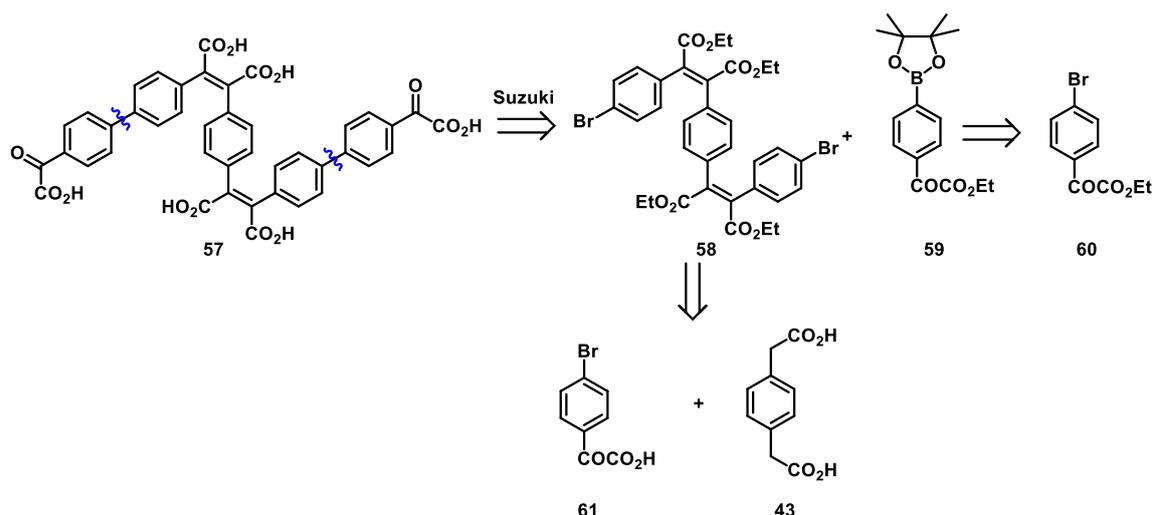


Schéma 85. Rétrosynthèse sans technique de protection pour le composé **57**.

Ainsi, la synthèse du trimère **57** est possible en partant du trimère **58** dibromé et de l'ester boronique **59**. Celui-ci peut être préparé à partir du précurseur **60** tandis que le trimère **58** peut être préparé à partir des deux molécules **43** (commerciale) et **61** par une réaction de Perkin.

II. Synthèse

Les premiers travaux de synthèse ont été réalisés avec Ludmilla Sturm, une étudiante de Licence 3^{ème} année dont j'ai encadré le stage, et en collaboration avec Antoine Robert.

II.1) Synthèse du trimère **57**

La synthèse débute par une réaction de Friedel-Crafts sur le bromobenzène **62** commercial (*Schéma 86*) selon une procédure décrite dans la littérature⁷⁶. De légères modifications ont été apportées par rapport à cette dernière, à savoir un travail à plus haute température (0°C puis température ambiante au lieu de -10°C puis 0°C) et un temps de réaction plus long (1 h au lieu de 20 minutes).

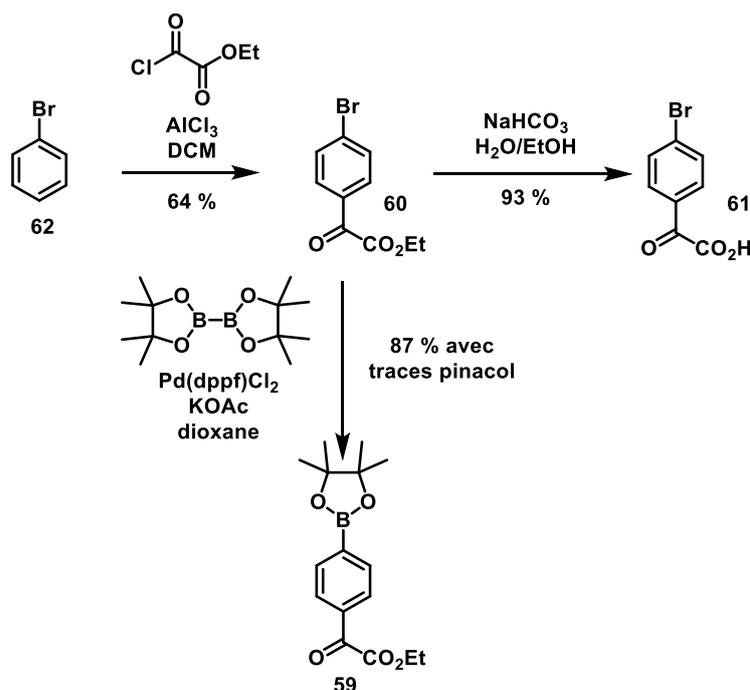


Schéma 86. Préparation des composés **59** et **61**.

Le composé **60** ainsi obtenu va avoir deux usages : le premier pour former le composé **61** par saponification afin de réaliser une réaction de Perkin et le second pour obtenir l'ester boronique **59** qui est un des deux réactifs pour le couplage de Suzuki⁷⁷.

⁷⁶ Sasikumar, M.; Bharath, D.; Kumar, G. S.; Chereddy, N. R.; Chithiravel, S.; Krishnamoorthy, K.; Shanigaram, B.; Bhanuprakash, K.; Rao, V. J. *Synth. Metals*, **2016**, *220*, 236.

⁷⁷ Wang, B.; Chu, D.; Bridges, A.J./Biomarin Pharmaceutical Inc, US patent, **2016**, US2016/0229830 A1.

La synthèse de cette dernière molécule s'est avérée assez difficile pour deux raisons. La première est que lors de cette étape, du 4,4' biphénylglyoxylate d'éthyle est également formé comme sous-produit d'homocouplage et il n'a pu être enlevé par chromatographie sur colonne de silice qu'avec un système d'éluant peu commun (EP/acétone 9/1). La deuxième est la présence résiduelle du pinacol que nous n'avons jamais pu supprimer malgré plusieurs essais de lavages et de purification (lavage à l'eau chaude, à l'éthanol chaud, lavage avec CaCl_2 et NaHCO_3 dans du toluène⁷⁸).

On réalise ensuite la synthèse du trimère **58** à l'aide de la réaction de Perkin entre deux acides glyoxyliques **61** et l'acide phénylène diacétique **43** (Schéma 87).

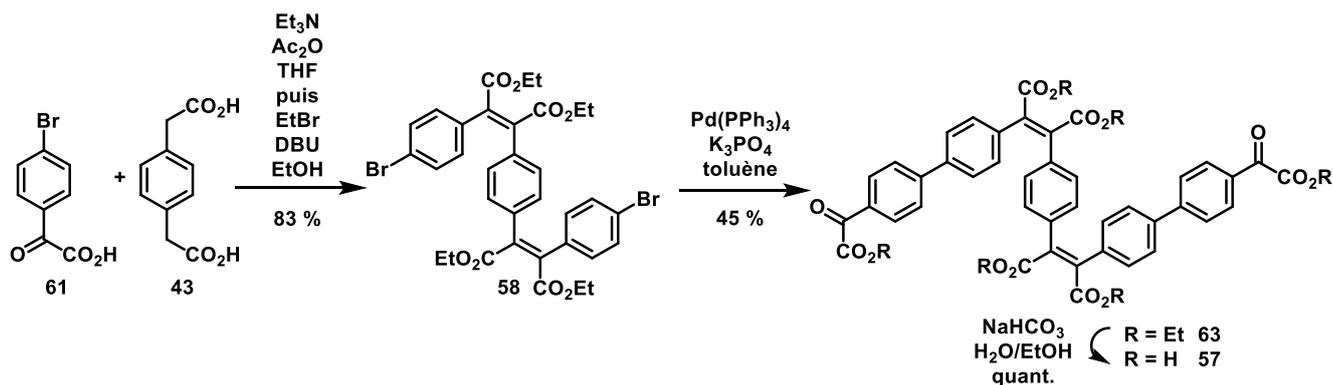


Schéma 87. Dernières étapes pour la préparation du précurseur **57**.

L'étape suivante est un double-couplage de Suzuki avec $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ comme catalyseur. Le produit **63** est obtenu avec un rendement de 45 %, ce qui est plutôt modeste pour une réaction de ce type. Une explication possible est qu'une partie du produit est saponifié malgré l'absence d'eau dans le milieu réactionnel. Le composé **63** est enfin saponifié pour former le précurseur **57** souhaité.

II.2) Macrocyclisation et graphitisation

Les deux précurseurs **51** et **57** ont été assemblés dans les conditions de Perkin pour former le macrocycle hexamérique **56** (Schéma 88).

⁷⁸ Seiko, F.; Chang, S.Y.; Burke, M.D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 7862.

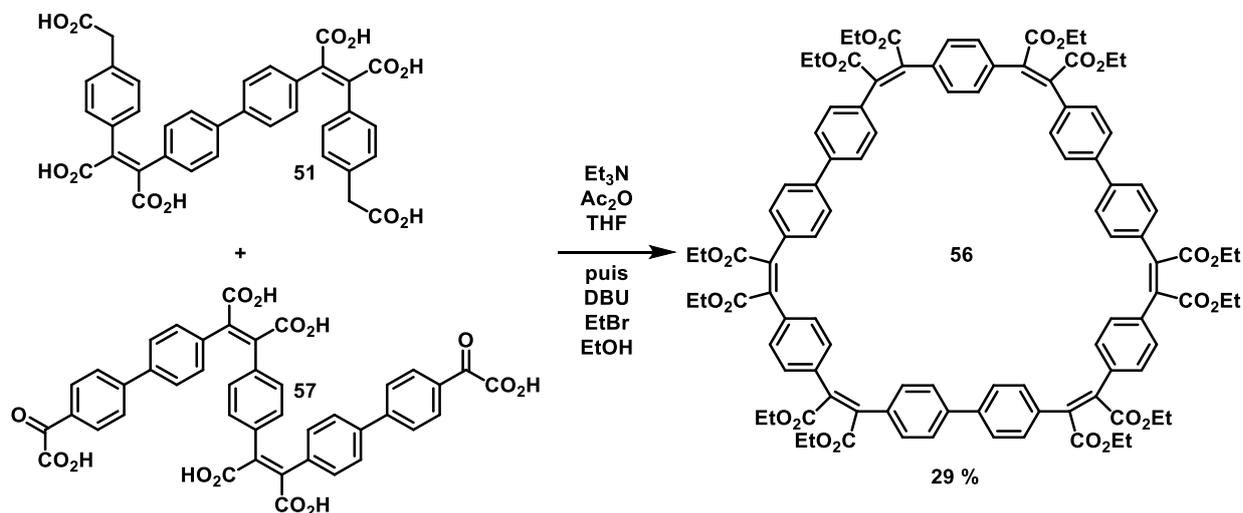


Schéma 88. Etape de macrocyclisation.

Les conditions de haute dilution utilisées précédemment (*cf. Chapitre 2*) n'ont pas pu être employées à cause de la mauvaise solubilité de **57** dans le THF. Malgré cela, le macrocycle **56** a été obtenu avec un rendement de 28 % après un difficile travail de purification (plusieurs chromatographies sur colonne de silice ont été nécessaires).

La dernière étape de la synthèse est celle de la formation des trois hélicènes. Elle a été faite par photochimie en utilisant le photoréacteur présenté au premier chapitre. L'irradiation du composé **56** en solution dans l'acétate d'éthyle à une concentration de 0.07 mmol/L en présence de diode et d'oxygène a permis d'obtenir un mélange de quatre diastéréoisomères répartis en deux paires d'énantiomères **55a** et **55b** avec un rendement de 38 % (*Schéma 89*).

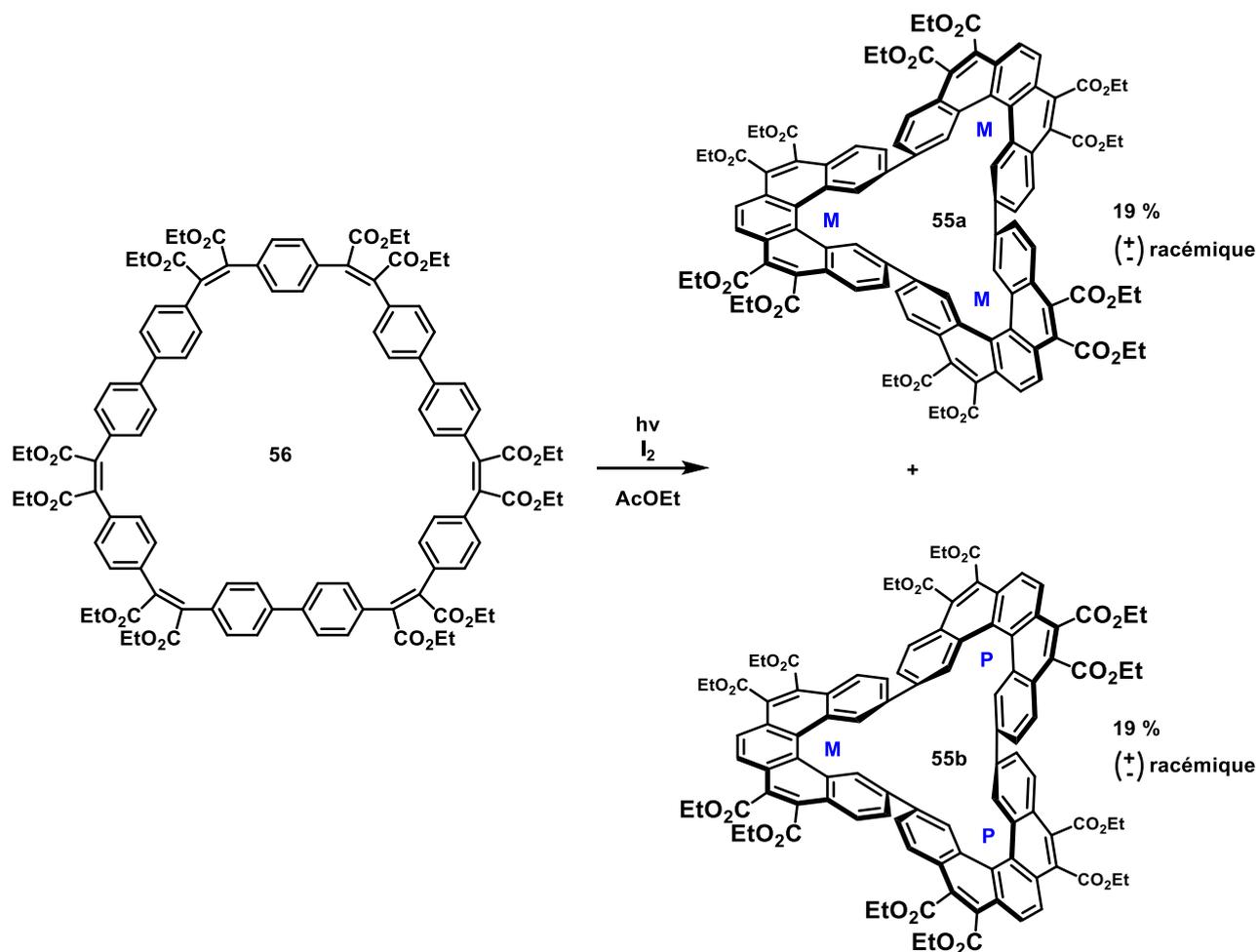


Schéma 89. Formation des cyclo-tris-[5]héliène **55a** et **55b** par photochimie.

Une analyse par RMN du proton du mélange nous montre que ces deux composés sont présents dans des proportions quasi-similaires. Malgré leurs différences structurales, les deux composés **55a** et **55b** n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur colonne de silice. Cependant, une recristallisation dans 400 mL d'éthanol a permis de manière assez étonnante d'isoler sous forme solide le mélange racémique de cyclo-tris-[5]héliène **55b**. Il s'agit du diastéréoisomère de symétrie C_2 (un des trois héliènes a une hélicité différente des deux autres). L'autre diastéréoisomère **55a**, celui de symétrie D_3 (les trois héliènes ont la même hélicité), a pu être isolé lui aussi sous la forme d'un mélange racémique après purification des eaux mères par chromatographie sur colonne de silice. Chaque cyclo-tris-[5]héliène a été isolé avec un rendement de 19 %.

II.3) RMN des composés **55a** et **55b** ; assignation par RMN 2D

Les cyclo-tris-[5]héliènes **55a** et **55b** ont d'abord été caractérisés par RMN du proton. L'assignation des protons aromatiques est plus ou moins complexe selon le diastéréoisomère considéré. Pour le composé **55a** de symétrie D_3 , l'assignation est assez simple grâce au haut degré de symétrie de la molécule et à la multiplicité différente de chacun des protons aromatiques (*Figure 4 et Schéma 90*).

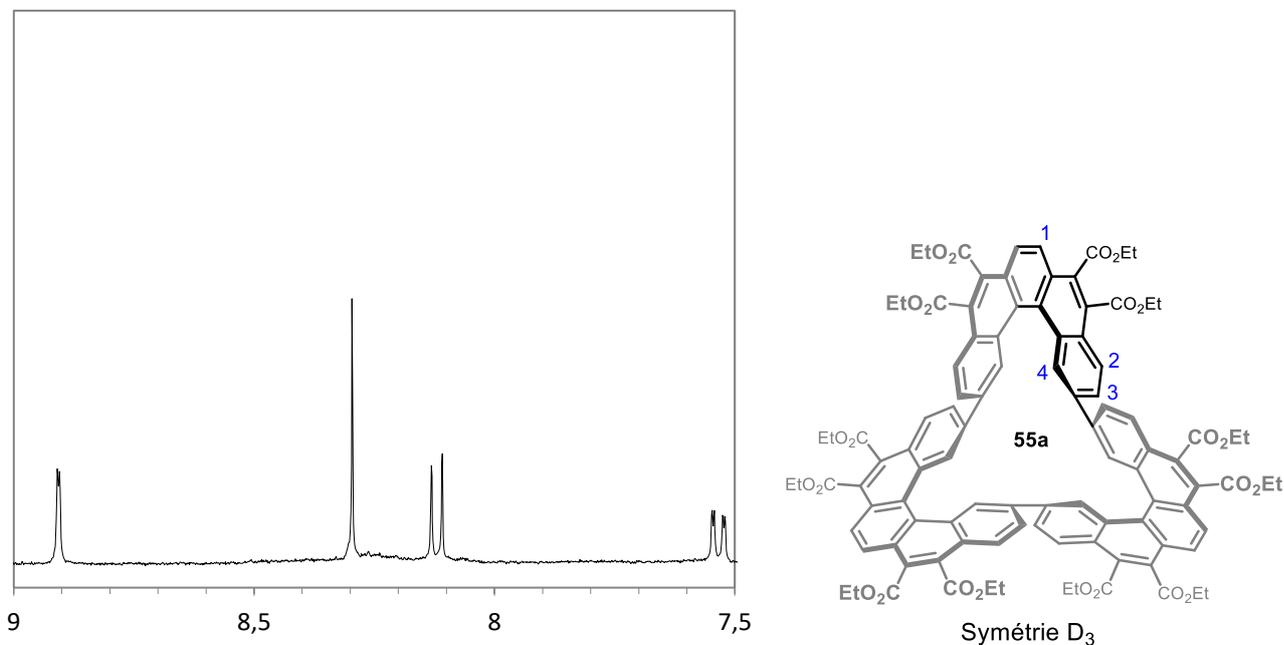


Figure 4 et schéma 90. Zoom sur la partie aromatique du spectre RMN du proton du composé **55a** en solution dans l'acétone- d_6 .

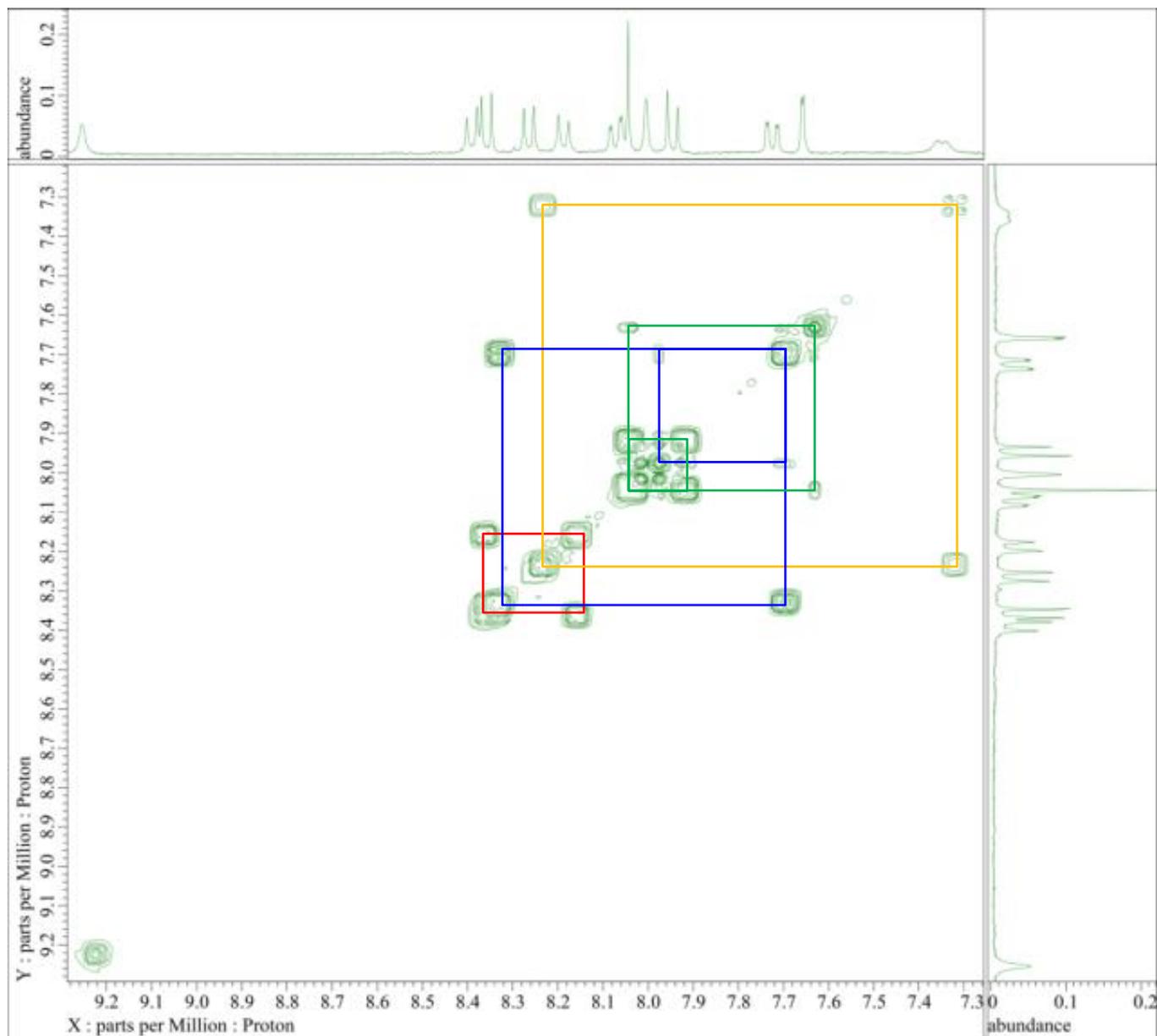
Les résultats de cette assignation sont dans le *tableau 2* ci-dessous.

δ (ppm)	Intégration	Multiplicité	Constante de couplage	Attribution
8.88	6H	Doublet fin	2 Hz	H4
8.27	6H	Singulet		H1
8.09	6H	Doublet	9 Hz	H2
7.51	6H	Doublet de doublet	9 Hz ; 2Hz	H3

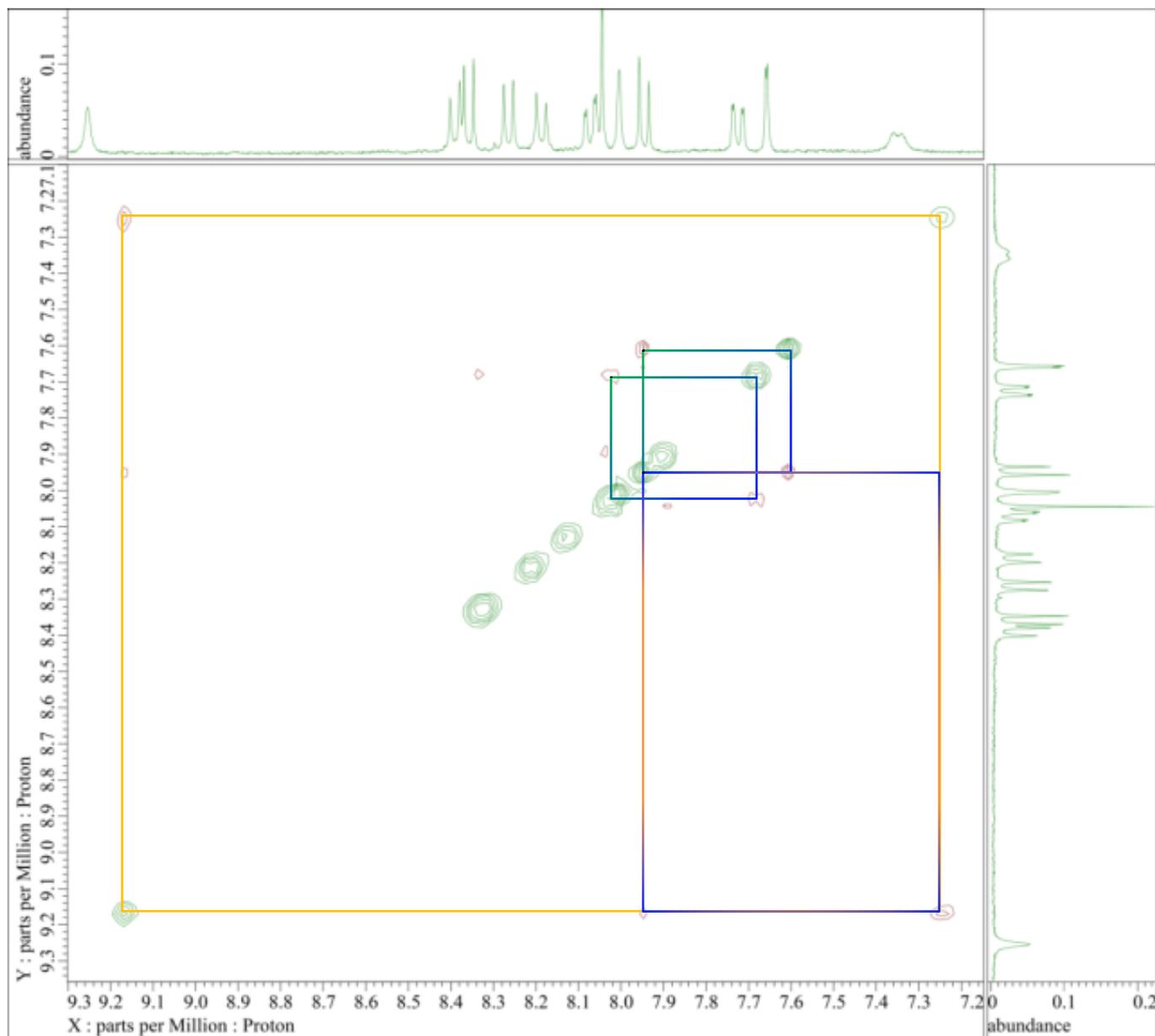
Tableau 2. Attribution des protons aromatiques pour le composé **55a**.

À cause de la symétrie de la molécule, seuls quatre types de protons aromatiques sont présents. Le signal du proton H1 est le seul singulet présent. Le signal du proton H2 est nécessairement un doublet avec une constante de couplage 3J élevée. Le proton H4 est également représenté par un doublet fin à cause d'un couplage plus lointain en 4J , d'où une constante de couplage plus faible. Le signal du proton H3 est donc le doublet de doublet qui traduit à la fois les couplages avec H2 et H3.

L'analyse de l'autre diastéréoisomère est plus difficile et nécessite l'utilisation de spectres RMN 2D COSY et NOESY (Schéma 91).



COSY



NOESY

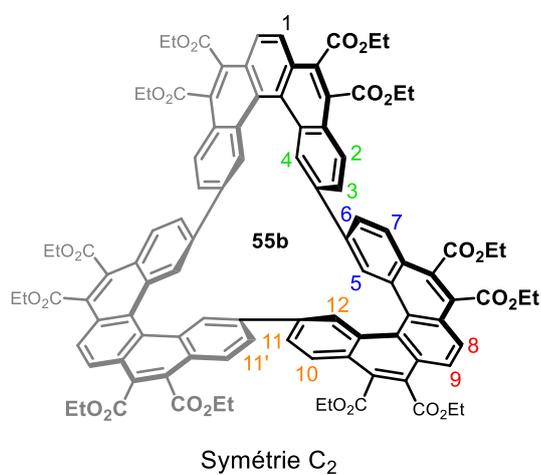


Figure 5 et schéma 91. Spectres COSY et NOESY du composé **55b** avec un zoom dans la région des aromatiques.

L'étude du spectre COSY nous permet d'isoler trois groupes de protons (numérotés en vert, bleu et orange) correspondant à chaque demi-hélicène ainsi que le singulet du proton H1 (qui ne couple avec aucun autre) et deux doublets uniquement couplés entre eux (protons H8 et H9). Afin de les identifier de manière précise, on utilise le spectre NOESY pour repérer les couplages à travers l'espace. Quatre "tâches de corrélation" sont observables sur le spectre : on a un couplage lointain entre deux doublets fins mais aussi avec deux doublets de doublets sur deux cycles benzéniques en jonction au niveau de la simple liaison. Un couplage entre un doublet fin du troisième groupe de signaux en partant de la droite et un autre doublet fin d'un autre groupe est également visible. Ce même doublet fin du troisième groupe est couplé avec un doublet de doublet de ce même groupe. Grâce à ces informations, on peut donc en déduire que le troisième groupe est le groupe orange où le proton H12 (le seul pouvant être un doublet fin dans le groupe) est couplé à H5 mais aussi à H11' sur l'hélicène voisin. Il en découle que le deuxième groupe de protons est le bleu où on peut observer un couplage entre H5 et H4 mais aussi entre H6 et H3. Le reste de l'attribution peut alors être déduit avec la multiplicité des signaux.

III. Autres analyses des composés 55a et 55b

Les deux composés **55a** et **55b** formés sont assez atypiques, c'est pourquoi plusieurs types d'analyses ont été effectués sur ces derniers afin d'étudier leurs structures et leurs propriétés.

III.1) Diffraction par rayons X

Dans le but de confirmer la structure et la stéréochimie des deux composés **55a** et **55b**, de nombreuses tentatives ont été menées pour faire croître des monocristaux de ces deux molécules, qui ont pu ensuite être analysés par diffraction de rayons X. Le composé **55a** a cristallisé par diffusion lente du cyclohexane dans le toluène tandis que le composé **55b** a cristallisé par diffusion lente du méthanol dans le chloroforme (*Schéma 92*).

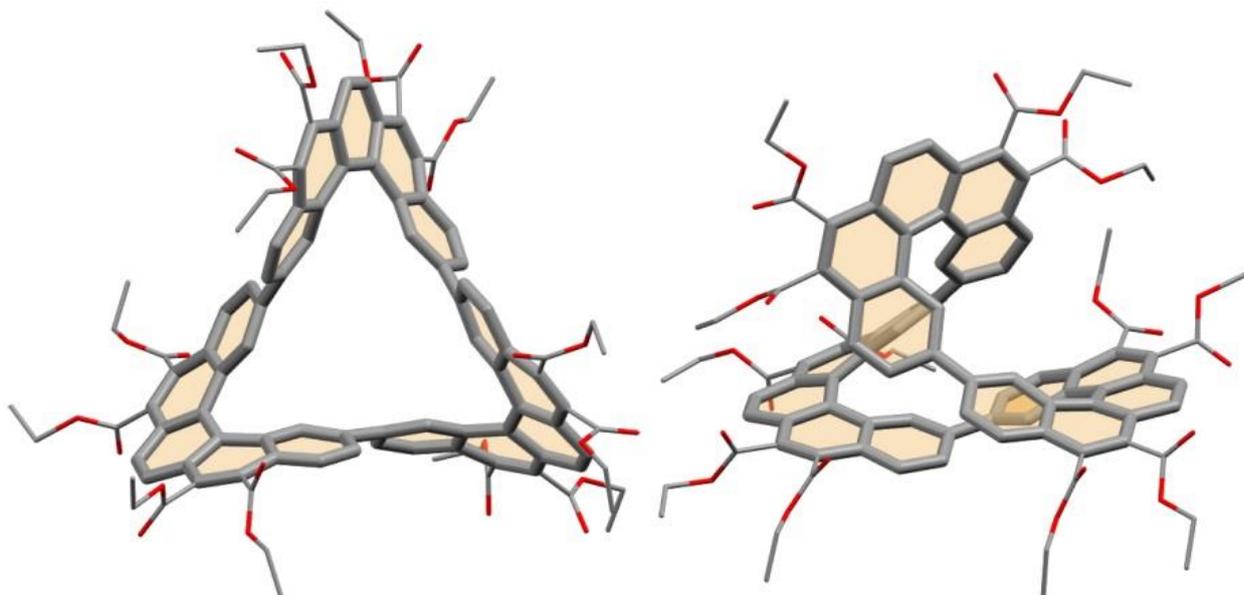


Schéma 92. Structure des composés **55a** et **55b**. Les atomes de carbone sont représentés en gris et les atomes d'oxygène en rouge. Les atomes d'hydrogènes ont été omis pour plus de lisibilité. Les cycles benzéniques ont été coloriés en orange pâle afin de pouvoir observer la profondeur de la molécule.

L'obtention de ces structures nous a permis de confirmer la stéréochimie que nous avons déduite des spectres RMN du proton. De plus, il est aussi confirmé que **55a** et **55b** sont présents sous la forme d'un mélange racémique puisque dans la maille, on retrouve en proportion 1:1 les deux énantiomères correspondants (MMM et PPP pour **55a** et MMP et PPM pour **55b**).

En outre, il est important de noter que l'angle dièdre entre les benzènes terminaux des hélicènes est très faible : 30 degrés en moyenne pour le composé **55a** symétrique et 25 degrés pour le composé **55b** dissymétrique avec une particularité puisque certains angles dièdres sont faibles (16 degrés) tandis que d'autres sont plus élevés (37 degrés). Cette coplanarité entre les benzènes terminaux des hélicènes signifie qu'il existe très probablement une conjugaison sur la totalité de ces macrocycles (*Schéma 93*).

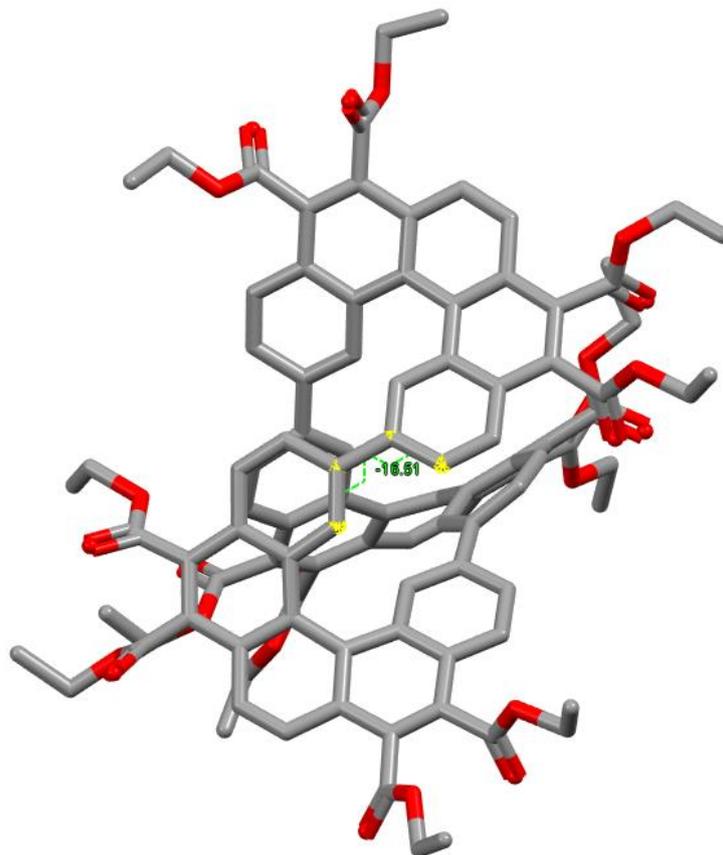


Schéma 93. Mesure des angles dièdres entre les benzènes terminaux des hélicènes du composé **55b** à l'aide du logiciel Mercury.

De plus, on remarque que la géométrie des deux molécules est particulière : si on considère que la rotation est bloquée entre chaque hélicène mais qu'il y a une continuité dans les plans de leurs benzènes terminaux, les molécules **55a** et **55b** sont alors assimilables à des rubans, refermés sur eux-mêmes, présentant des courbures là où sont les hélicènes. Leurs géométries s'apparentent alors à celles de rubans de Möbius. Un ruban de Möbius est une bande cyclique avec une seule face présentant un nombre impair de demi-vrilles. Ainsi, comme le composé **55a** possède trois hélicènes de même stéréochimie, il est assimilable à un ruban de Möbius présentant trois demi-vrilles (*Schéma 94*).

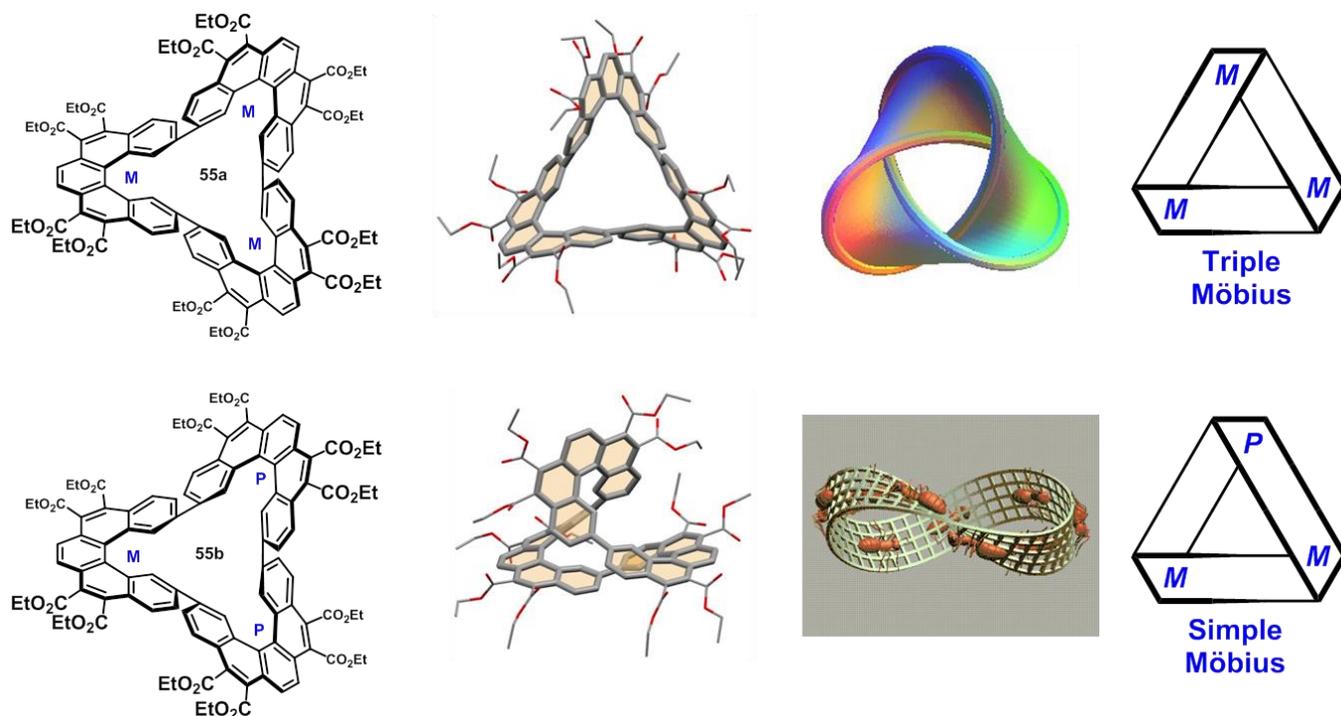


Schéma 94. Molécules **55a** et **55b** avec leurs structures et leurs représentations imagées⁷⁹.

Pour le composé **55b**, trois hélicènes sont toujours présents mais l'un d'entre eux a une stéréochimie différente des deux autres. Ainsi, les torsions de deux hélicènes d'hélicité opposée se compensent et on a alors un ruban de Möbius simple à une demi-vrille.

III.2) Spectroscopie UV-visible

Nous venons de voir qu'une conjugaison entre les hélicènes était envisageable dans les cyclo-tris-hélicènes **55a** et **55b**. Cette hypothèse est issue de la structure cristalline de ces deux composés, a priori rigide, mais en est-il vraiment de même en solution ? Pour essayer de le prouver, différents spectres d'absorption ont été réalisés et se trouvent dans la *figure 6*.

⁷⁹ Source image Möbius avec les fourmis : <http://eljidx.canalblog.com/archives/2006/12/26/3511030.html>

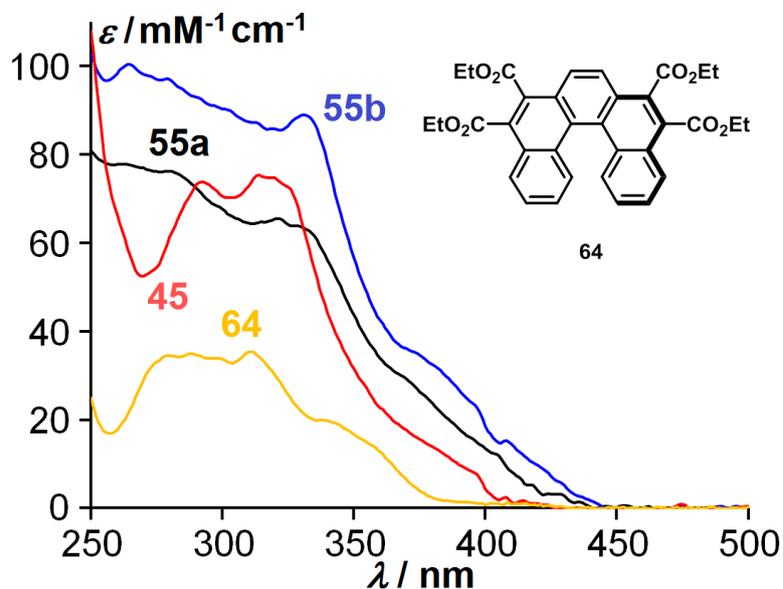


Figure 6. Spectres d'absorption des composés **64** (jaune), **45** (rouge), **55a** (noir) et **55b** (bleu) à une concentration de 4 μM dans le chloroforme.

On va comparer les spectres UV-Visible d'un [5]héliçène seul, du propelliciène **45** qui est un macrocycle constitué de deux [5]héliçène et les cyclo-tris[5]héliçènes **55a** et **55b** pour essayer de déterminer s'il peut y avoir une conjugaison entre les héliçènes au sein des macrocycles.

Le cyclo-bis[5]héliçène **45** doit normalement se comporter comme un composé avec deux [5]héliçènes indépendants l'un par rapport à l'autre parce qu'il n'y a pas de conjugaison entre les héliçènes à cause de la non-coplanarité des benzènes terminaux des héliçènes. Ce comportement est confirmé par le spectre d'absorption de cette molécule où on peut voir qu'elle se comporte approximativement comme deux molécules **64**⁸⁰ indépendantes (même forme du spectre et intensité doublée par rapport à **64**). En revanche, les spectres des cyclo-tris-[5]héliçène **55a** et **55b** ont une forme et une intensité complètement différentes par rapport au composé monohéliçénique **64**. Cela montre que les héliçènes composant ces macrocycles ne sont pas indépendants d'un point de vue électronique, probablement à cause d'une conjugaison entre eux.

III.3) Décompte électronique et aromaticité de Möbius

Une notion indissociable de la conjugaison est celle d'aromaticité qui est un cas particulier de délocalisation d'électrons dans un système π cyclique. Puisqu'il semblerait que les héliçènes des cyclo-tris-[5]héliçène soient conjugués, il est intéressant de regarder le comportement des électrons sur l'ensemble de la molécule, et en particulier autour du macrocycle. Un des critères important est le nombre d'électrons π présents dans la molécule (*Schéma 95*).

⁸⁰ Cabral, M.G.B.; Pereira de Oliveira Santos, D.M.; Cristiano, R.; Gallardo, H.; Bentaleb, A.; Hillard, E.A.; Durola, F.; Bock, H. *ChemPlusChem.*, **2017**, *82*, 342.

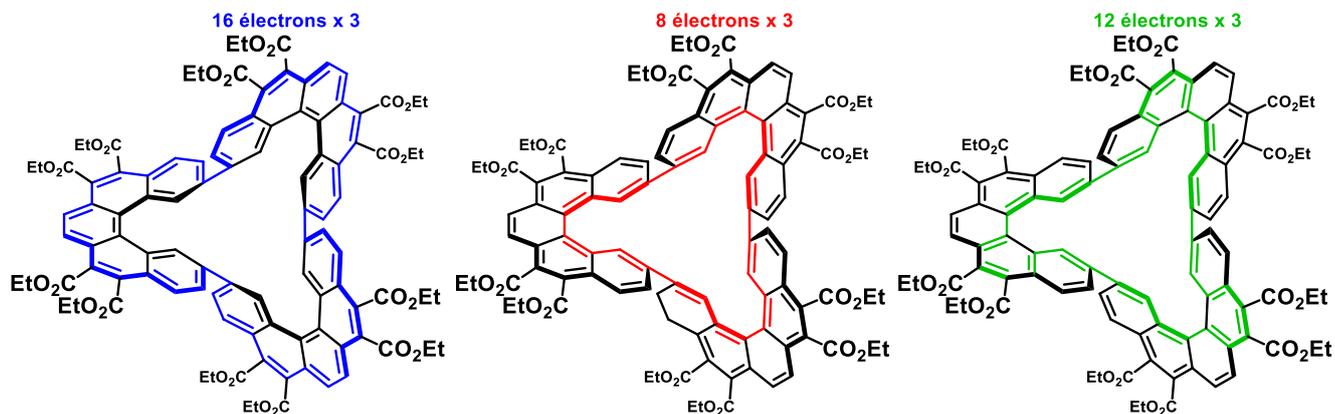


Schéma 95. Décompte des électrons sur un hélicène du composé **55a**.

Si on se focalise sur un hélicène du composé **55a** par exemple, pour aller d'un côté à l'autre de l'hélicène, il existe trois manières de compter les électrons π . En partant toujours d'une double liaison C=C, soit on compte les électrons en passant uniquement par la périphérie de l'hélicène (bleu), soit on passe uniquement à l'intérieur de l'hélicène (rouge) soit on "coupe au travers" de l'hélicène (vert). Dans chacun de ses trois cas, on trouve toujours un multiple de $4n$ électrons π . Ce résultat est aussi valable pour les autres hélicènes de la molécule. Si on se réfère à la règle de Hückel, il faut $4n+2$ électrons π délocalisés dans la molécule pour être aromatique tandis qu'avec $4n$ électrons π délocalisés, le composé est antiaromatique. La stéréochimie ne change évidemment pas ce résultat pour le composé **55b**.

Cependant, étant donné que les cyclo-tris-[5]hélicènes **55a** et **55b** présentent une géométrie de Möbius stable à température ambiante, la règle de Hückel qui s'applique principalement à des composés plans ne peut être invoquée. En revanche, ces géométries particulières permettent de se référer à la règle d'aromaticité de Möbius qui stipule qu'un composé est un aromatique de Möbius s'il présente $4n$ électrons π et une géométrie de Möbius. Les deux macrocycles **55a** et **55b** ayant tous les deux ces deux caractéristiques, on peut considérer que ces deux composés présentent a priori une aromaticité de Möbius (*Schéma 96*).

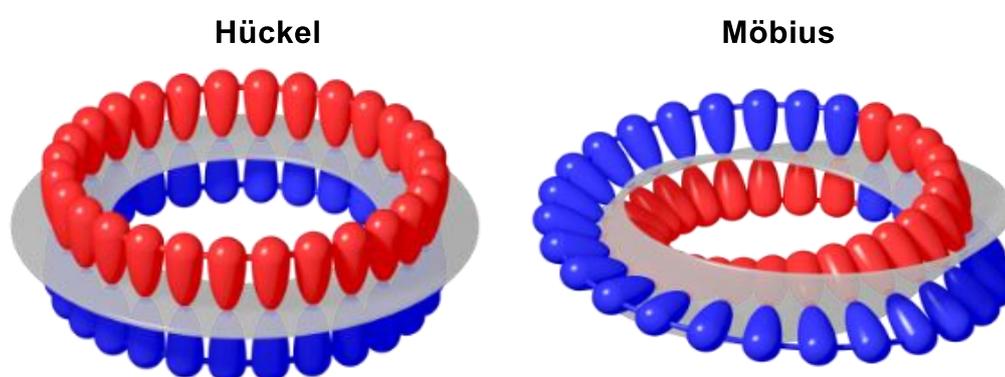


Schéma 96. Représentation des orbitales dans le cas d'un composé aromatique selon Hückel et Möbius tirées de Stepien, M. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 3140. Du point de vue orbitalaire, les orbitales π d'un aromatique de Möbius présentent un nœud.

On peut s'assurer de la présence de cette aromaticité s'il est possible d'observer un effet "anormal" lors des différentes méthodes d'analyse. Le comportement atypique des composés **55a** et **55b** en absorption UV-Visible résulte peut-être de cette aromaticité de Möbius mais n'est pas une preuve suffisante. Des éléments de calculs théoriques peuvent permettre de le confirmer.

III.4) Informations supplémentaires apportées par les calculs de chimie quantique

Nous ne disposons pas au laboratoire des outils de calculs et des connaissances nécessaires pour établir la présence éventuelle d'une aromaticité de Möbius au sein des macrocycles. C'est pourquoi nous avons fait appel à l'équipe du Professeur Rainer Herges en Allemagne pour qu'elle collabore avec nous sur ce projet. Le Professeur Rainer Herges est un spécialiste reconnu des aromatiques de Möbius. Il a notamment publié plusieurs articles où son équipe a proposé la première synthèse de plusieurs annulènes présentant une aromaticité de Möbius (*Schéma 97*)⁸¹. Il a également publié une revue sur la topologie des rubans de Möbius⁸².

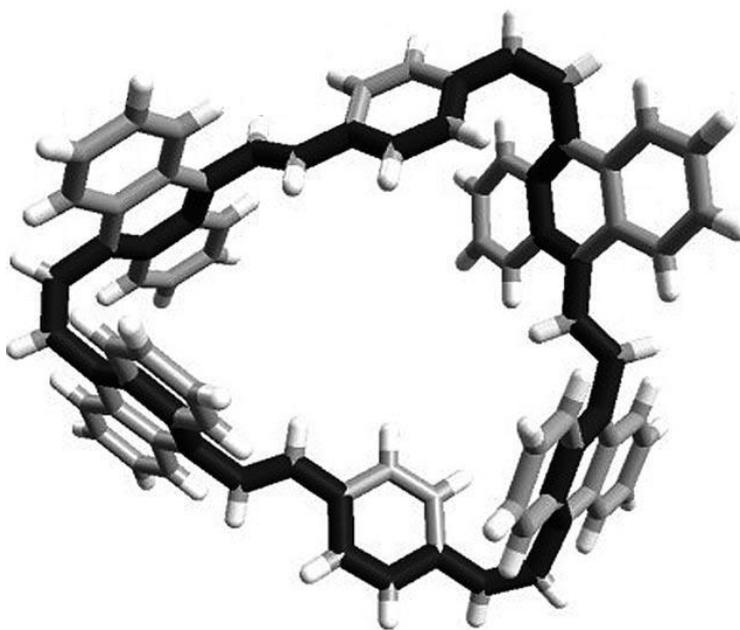


Schéma 97. Représentation d'une conformation du paracyclophane synthétisé par l'équipe de R. Herges contenant la topologie de Möbius d'un [36]annulène (noir).

⁸¹ (a) Mohebbi, A. R.; Mucke, E-K.; Schaller, G. R.; Köhler, F.; Sönnichsen, F. D.; Ernst, L.; Näther, C.; Herges, R. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 7767. (b) Schaller, G. R.; Topić, F.; Rissanen, K.; Okamoto, Y.; Shen, J.; Herges, R. *Nat. Chem.*, **2014**, *6*, 608.

⁸² Herges, R. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 4820.

A l'aide de calculs théoriques basés sur des calculs DFT menés au niveau B3LYP-6-31G*, il a développé la méthode ACID (Anisotropy of the Induced Current Density)⁸³ qui permet d'étudier et de visualiser la conjugaison et la délocalisation des électrons dans les molécules lorsqu'elles sont soumises à un champ magnétique. En appliquant cette méthode aux composés **55a** et **55b**, il a pu établir plusieurs choses :

En ce qui concerne le composé **55a**, la méthode ACID montre contre toute attente qu'il existe non pas un seul courant de cycle autour du macrocycle, mais deux courants de cycles situés aux périphéries externe et interne de la molécule (*Schéma 98a*).

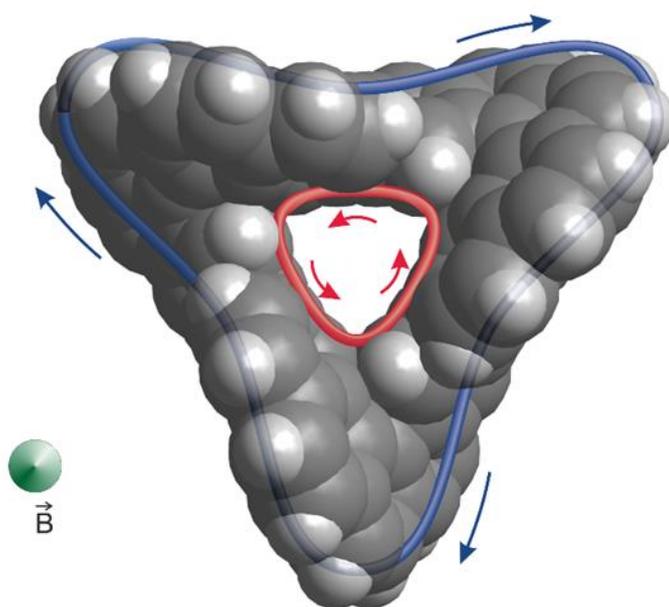


Schéma 98a. Représentation schématique des deux courants de cycles dessinés sur la surface de Van der Waals du composé **55a**. Le champ magnétique B avec la grosse pointe de flèche verte est dirigé vers le lecteur (parallèlement à l'axe C_3).

Le premier, localisé à la périphérie externe de la molécule (bleu) et tourne dans le sens horaire tandis que le second est localisé à l'intérieur de la molécule (rouge) et tourne dans le sens anti-horaire. Au final, les deux courants se compensent, ce qui a pour conséquence le peu d'effets sur les déplacements chimiques en RMN du proton, hormis pour le proton H4 du composé **55a** (8.88 pm) qui est déblindé de 0.58 ppm par rapport au proton H4' analogue dans le [5]héliène **64** (*Schéma 98b*).

⁸³ Gueuenich, D.; Hees, K.; Köhler, F.; Herges, R. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 3758.

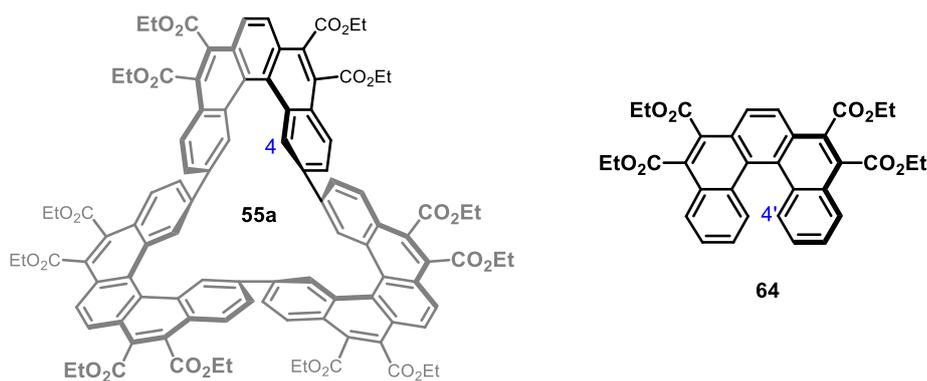


Schéma 98b. Proton concerné par le déblindage engendré par l'aromaticité de Möbius.

Le même phénomène est présent sur le composé **55b** où on a toujours deux courants de cycles qui tournent en sens opposés, mais la situation est plus complexe pour cette molécule dont la symétrie moindre a considérablement augmenté le temps de calcul nécessaire pour conclure de manière précise.

La synthèse des cyclo-tris-[5]hélicènes **55a et 55b** est un succès qui nous a permis pour la première fois de réaliser la synthèse de macrocycles à six éléments à l'aide de la technique de protection des acides arylènediacétiques mais tout en se passant de la protection des acides arylènediglyoxyliques. De plus, ces deux molécules sont les premiers composés stables à présenter une aromaticité de Möbius et une géométrie de Möbius persistante à température ambiante. Des travaux ultérieurs seront menés pour continuer à étudier les propriétés électroniques de ces composés mais aussi pour parvenir à la séparation des énantiomères pour étudier leurs propriétés chiroptiques.

Chapitre 4 : Protection des acides arylglyoxyliques : groupement protecteur sur la cétone

Dans le chapitre précédent, la synthèse d'un macrocycle hexamère a été effectuée sans utiliser de technique de protection pour la fonction glyoxylique car des dérivés de biphényles ont été utilisés. Une méthode générale de protection/déprotection efficace pour protéger les acides arylglyoxyliques reste donc à développer.

Cette technique est absolument indispensable si on souhaite obtenir de manière généralisable des macrocycles avec six composants aromatiques. En effet, dans le but de former dans un premier temps le trimère **65**, plusieurs essais menés en utilisant un excès de composé **8** (8 eq) pour un équivalent de composé **1** ont conduit à la formation d'oligomères mais surtout à la formation du macrocycle à quatre centres aromatiques **39** et ce avec un rendement conséquent (*Schéma 99*), nous amenant à conclure qu'une technique de protection des acides arylglyoxyliques est nécessaire.

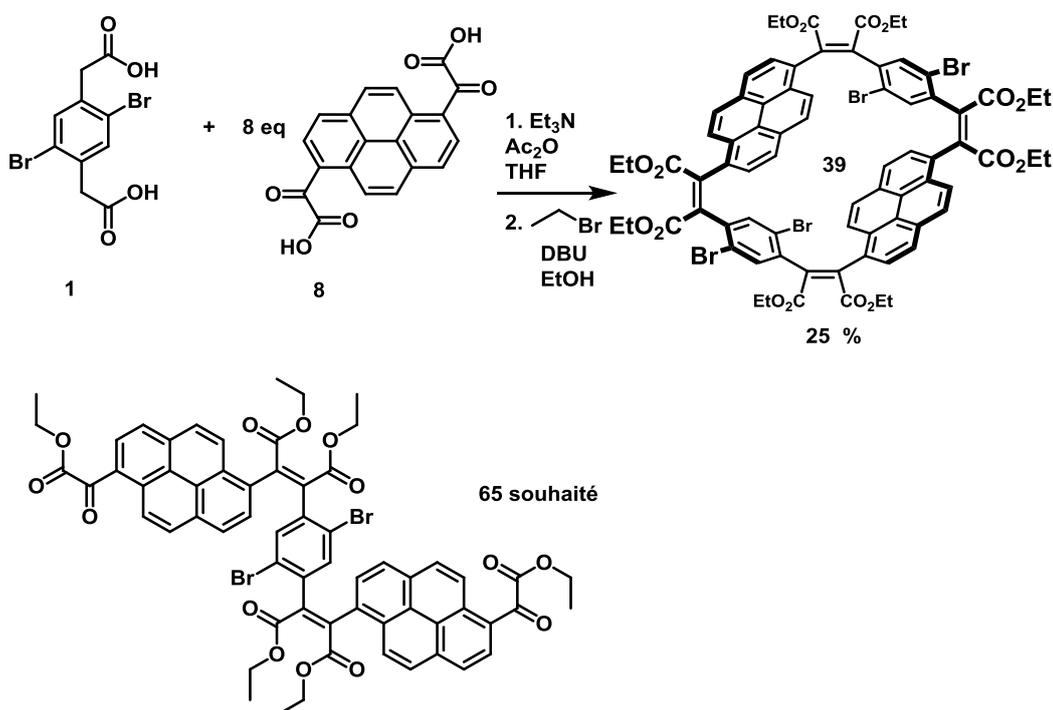


Schéma 99. Essai de synthèse statistique du composé **65**.

La démarche adoptée pour développer cette technique sera analogue à celle adoptée dans le chapitre 1, à savoir étudier le mécanisme de la réaction de Perkin pour essayer de trouver un moyen d'empêcher cette dernière de se faire, procéder à des tests sur un substrat et essayer de valider la stratégie en effectuant une synthèse d'un aromatique étendu à l'aide de cette technique de protection.

I. Choix du groupement protecteur

Cette fois, la cétone de la fonction glyoxylique, qui est la position réactive lors de la réaction de Perkin, est la fonction à protéger. En reprenant l'étude du mécanisme proposé dans l'introduction (cf. schéma 43), on s'aperçoit que cette dernière subit une addition nucléophile de la part de l'énolate issu de la déprotonation de la position benzylique de l'anhydride mixte de l'acide arylacétique.

L'idée va donc être de masquer l'électrophilie du carbonyle de la fonction glyoxylique en essayant d'adapter les moyens de protections des dérivés carbonyles à la fonction glyoxylique (Schéma 100).

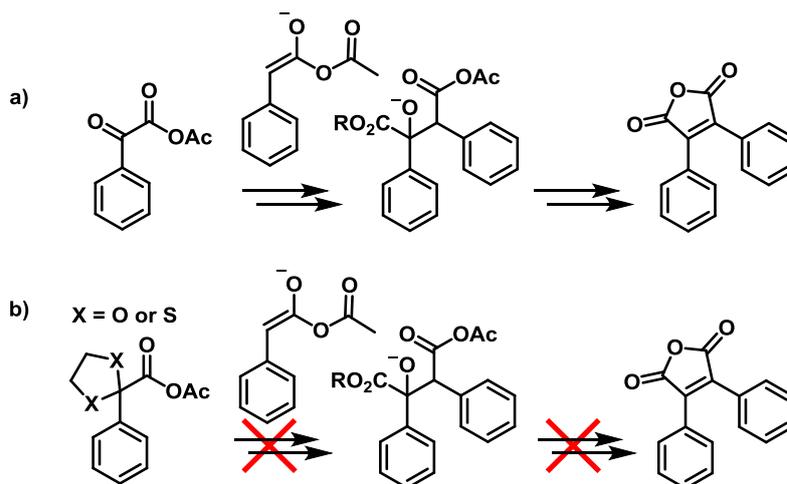


Schéma 100. Principe de fonctionnement du groupement protecteur lors de la réaction de Perkin. a) sans groupement protecteur ; b) avec un groupement protecteur.

Les méthodes classiques de protection des carbonyles sont l'acétalisation et la thioacétalisation (son analogue soufré). Ce sont ces techniques qui ont donc logiquement été testées en premier lieu.

II. Techniques de protection de la cétone de la fonction arylglyoxylique

Plusieurs tests mettant en jeu chacune des deux réactions ont été effectués. De par la facilité d'accès des réactifs nécessaires à l'acétalisation, cette réaction a été testée en premier.

II.1) Protection par un groupement acétal

La réaction d'acétalisation fait partie des réactions classiques en chimie organique. Le principe de base est de faire réagir un aldéhyde ou une cétone avec un alcool (Schéma 101).

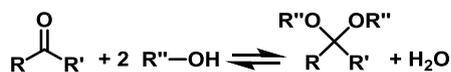


Schéma 101. Principe de la réaction d'acétalisation.

Ainsi, le dérivé carbonyle n'est plus autant électrophile, ce qui est le but recherché. La réaction est toujours effectuée en présence d'un catalyseur acide. L'APTS est le plus souvent utilisé car c'est un acide fort, soluble en milieu organique et facile à manipuler vu qu'il se présente sous forme solide. La réaction d'acétalisation étant sous contrôle thermodynamique, l'équilibre peut être déplacé en faveur de l'acétal en éliminant l'eau formée au cours de la réaction en utilisant un appareil de Dean-Stark et le toluène comme solvant de réaction (l'eau et le toluène forment un mélange hétéroazéotropique). Enfin, pour des raisons entropiques, le rendement de la réaction d'acétalisation est meilleur si on utilise un diol plutôt que deux équivalents d'alcool.

Les conditions ci-dessus ont donc été appliquées à un essai d'acétalisation d'une des deux fonctions glyoxyliques du composé **7** (Schéma 102).

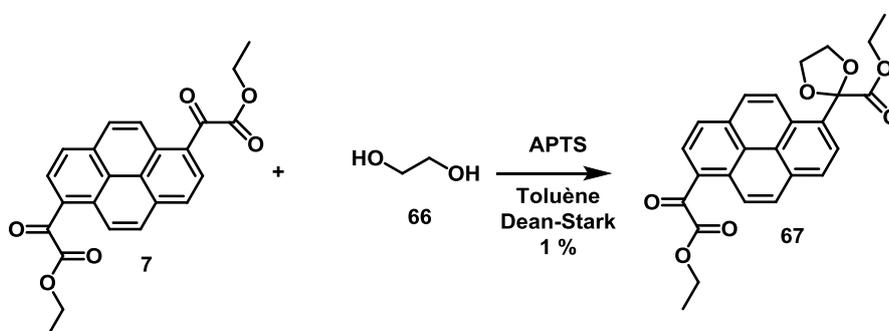


Schéma 102. Essai de monoacétalisation du composé **7**.

La réaction a lieu avec un 1.1 équivalent de diol **66** afin de pouvoir avoir si possible une monoréaction en présence d'une quantité sous-stœchiométrique d'APTS (0.2 équivalent).

Malheureusement, le résultat est mauvais et malgré une tentative d'optimisation, le produit **67** n'a pu être isolé qu'avec un rendement de 1 %.

Cette voie n'a pas été explorée par la suite car en plus de ces difficultés, la relative labilité des acétals en milieu acide aqueux aurait pu poser problème. C'est pourquoi l'utilisation des thioacétals lui a été préférée.

II.2) Thioacétal

Les thioacétals sont les analogues soufrés des acétals. Ils sont également appelés dithianes. Ils représentent un plus grand intérêt pour nous que les acétals pour plusieurs raisons :

- Tout d'abord, ils sont réputés pour être plus résistants que les acétals, que ce soit en milieu acide ou basique, ce qui est un avantage certain pour nous vu que la réaction de Perkin se fait en milieu basique.

- Ils possèdent des moyens de déprotections chimiosélectifs, c'est-à-dire que les alcènes, les esters, ou les groupements aromatiques ne seront pas affectés par les réactifs nécessaires à la déprotection des acétals.

- Ils peuvent être des précurseurs de choix en vue de la synthèse de nouveaux synthons dibromés en utilisant la réaction d'umpolung, ce qui permettrait d'élargir notre gamme de briques de base pour les réactions de Perkin en nous autorisant ainsi plus de conditions de graphitisation. C'est cet aspect qui va être abordé en premier lieu.

II.2.a) Tests d'umpolung en vue de la synthèse de nouveaux précurseurs

Le terme d'umpolung vient de l'allemand et veut dire inversion de polarité. D'après la définition IUPAC, ce terme désigne la réaction par laquelle un changement de réactivité d'un atome ou d'un groupe est observé

⁸⁴. Par exemple, le carbone terminal d'un alcyne vrai, qui après déprotonation, a un comportement de nucléophile $R-C\equiv C^-$, peut être un électrophile $R-C\equiv C^+$ s'il est relié à un halogène comme le brome par exemple $R-C\equiv C-Br$. On a ici une inversion du comportement du synthon acétylénique vrai.

Dans le cas qui nous intéresse, il s'agit d'utiliser la réaction de Corey-Seebach qui utilise les dithianes pour transformer le carbone d'un aldéhyde en nucléophile (Schéma 103).



Schéma 103. Principe de la réaction de Corey-Seebach, un exemple d'umpolung.

Cette méthode est très utilisée pour la synthèse de 1,2 dicétones et a fait l'objet de plusieurs publications⁸⁵ dont une revue de la part d'un de ses concepteurs⁸⁶.

Nous allons donc essayer de tirer profit de cette réaction en vue de la synthèse de précurseurs diglyoxyliques dibromés (Schéma 104)

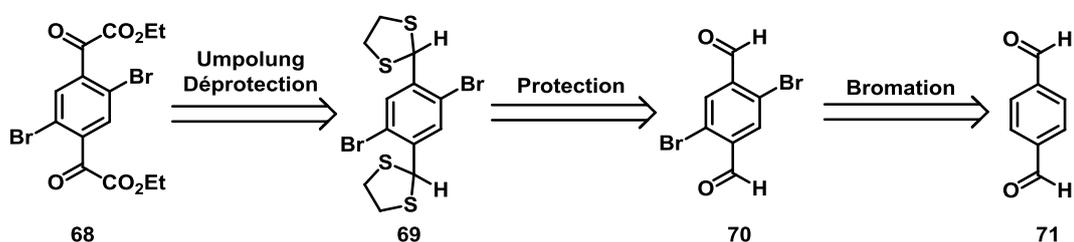


Schéma 104. Rétrosynthèse pour la formation de précurseurs dibromés comme le composé **68**.

⁸⁴ IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book")

⁸⁵ (a) Page, P.C.B.; Graham, A.E.; Park, B.K. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 7265. (b) Hoyos, P.; Sansoterra, G.; Fernández, M.; Molinari, F.; Sinisterra, J.V.; Alcantara, A.R. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 7929. (c) Yus, M.; Nájera, C.; Foubelo, F. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 6147.

⁸⁶ Gröbel, B-T.; Seebach, D. *Synthesis*, **1977**, 357.

En utilisant le diéthylcarbonate comme électrophile ou le chloroformiate d'éthyle, il est possible d'homologuer un dialdéhyde en rajoutant un ester si on les protège en dithiane, la bromation pouvant a priori se faire au préalable⁸⁷.

Afin de tester la réaction de Corey-Seebach qui est l'étape clé de la séquence, nous avons commencé par adapter la procédure de thioacétalisation proposée par Brown et collaborateurs⁸⁸ à notre substrat : le téréphtalaldéhyde **71** (Schéma 105)

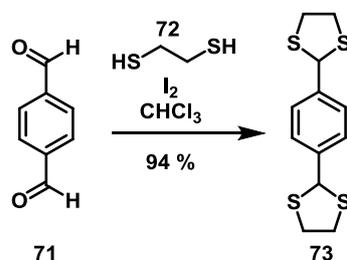


Schéma 105. Synthèse du bis-dithiane **73**.

Par rapport à la publication de l'équipe de Brown, le temps de réaction a été allongé (42 h au lieu de 18 h), un léger excès de dithiol **72** a été utilisé (2.5 eq pour deux fonctions à protéger contre 0.99 eq pour une fonction), et la quantité de diiode a été doublée (0.06 eq au lieu de 0.03 eq). La réaction marche alors parfaitement puisqu'un rendement de 94 % est obtenu pour cette étape.

⁸⁷ Srivastava, S.K.; Chauhan, P.M.S.; Bhaduri, A.P. *Chem. Commun.*, **1996**, 2679.

⁸⁸ Wilson, R.A.; Chan, L.; Wood, R.; Brown, R.C.D. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 3228.

Plusieurs essais de réaction ont alors été menés pour tester l'étape d'umpolung (*Schéma 106*).

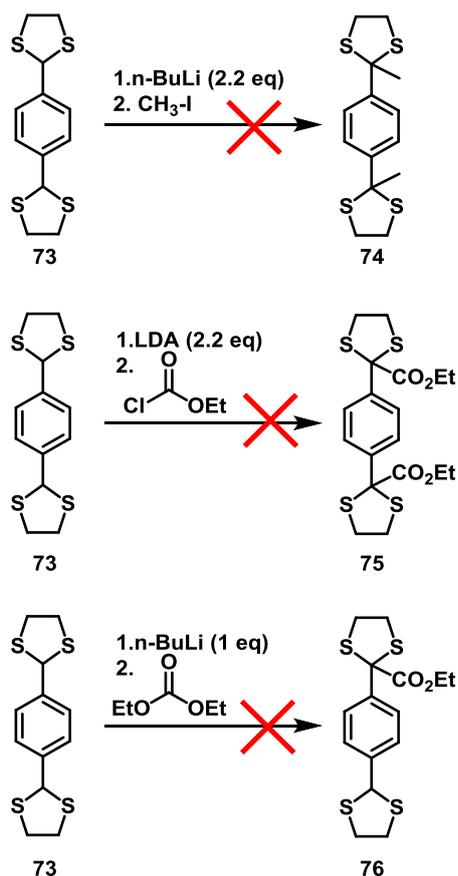


Schéma 106. Différents essais de mise en œuvre de la réaction de Corey-Seebach.

Une première réaction test a été d'employer deux équivalents de base avec un très bon électrophile : l'iodométhane. Mais en fin de réaction, seul le produit de départ a été récupéré. Un deuxième essai a alors été mené en employant du LDA et en utilisant le chloroformiate d'éthyle comme électrophile mais une nouvelle fois, le produit de départ est récupéré. La présence d'une forme quinoïde stabilisée **77** issue du composé **73** lorsqu'il est déprotoné deux fois pourrait expliquer cette absence de réaction (*Schéma 107*).

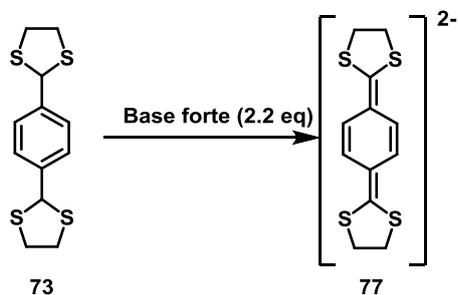


Schéma 107. Intermédiaire **77** potentiellement formé lors des essais précédents.

Une dernière tentative a été effectuée en mettant uniquement un équivalent de base forte pour vérifier l'hypothèse précédente mais une nouvelle fois, seul le produit de départ est récupéré en fin de réaction, ce qui ne nous apporte pas plus d'informations.

Ces essais n'ont pas permis de synthétiser de nouveaux composés mais cela n'invalide pas pour autant le rôle de groupement protecteur des dithianes pour les acides arylglyoxyliques.

II.2.b) Tests de protection

Afin d'éviter de perdre des molécules qui ont nécessité une ou plusieurs étapes de synthèse, les conditions de la réaction de thioacétalisation ont d'abord été testées sur le phénylglyoxylate d'éthyle **78** commercial (Schéma 108).

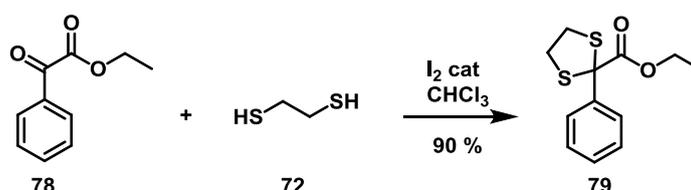


Schéma 108. Formation du dithiane **79**.

Le résultat est bon si on utilise deux équivalents de dithiol **72** et on obtient le composé **79** avec un rendement de 90 %. Grâce à cette réaction, nous pouvons être sûrs du fait que la protection peut se faire sur un ester glyoxylique.

Toutefois, le but recherché est de monoprotéger un ester diglyoxylique. Une solution assez simple serait donc d'introduire la deuxième fonction glyoxylique après avoir protégé la première, par réaction de Friedel et Crafts par exemple. Il faut malgré tout contourner le fait que la fonction glyoxylique a un effet désactivant en cas de polysubstitution. On peut supposer que le fait de protéger le groupement électroattracteur à proximité du cycle aromatique pourrait atténuer cet effet désactivant. Pour s'en assurer, une réaction d'acylation de Friedel et Crafts a été effectuée (Schéma 109) mais, après traitement, on s'aperçoit que le composé **79** n'a pas réagi et ce malgré la quantité importante de trichlorure d'aluminium introduite (5 eq).

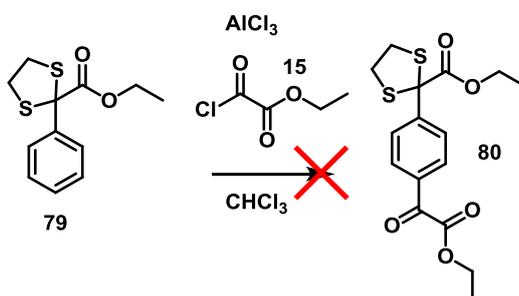


Schéma 109. Essai de réaction de Friedel-Crafts.

Il est donc nécessaire de passer par une réaction statistique et il faut essayer la monothioacétalisation sur un ester diglyoxylique.

II.2.c) Tests de monoprotection

Les essais précédents nous ont montré qu'il est possible de faire un dithiane sur un ester glyoxylique. Il faut donc adapter les conditions réactionnelles mises au point pour le composé **79** car on ne peut plus utiliser un excès de dithiol. Le substrat choisi a été le composé **7** car il est facilement produit et si la monoprotection fonctionne, il sera alors possible de faire une macrocyclisation avec le composé **12** déprotégé.

Plusieurs essais ont donc été menés en utilisant l'éthanedithiol **72** et le composé **7** (Schéma 110).

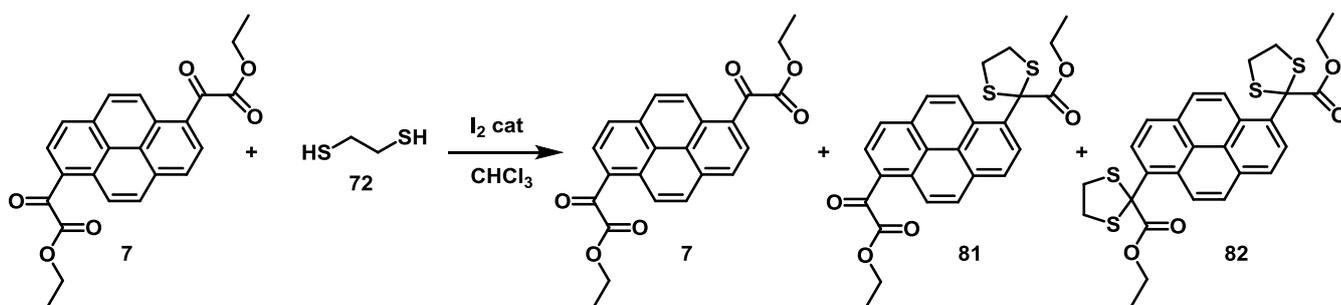


Schéma 110. Essai de monoprotection du composé bifonctionnel **7**.

Il est apparu que la réaction était peu efficace. En effet, même si le composé souhaité **81** est présent, il est en mélange avec le composé de départ et le composé **82** qui a réagi deux fois. De plus, en raison de la faible différence de polarité entre les trois composés présents, il n'est pas possible de les séparer par chromatographie sur colonne de silice. Toutefois, le composé **82** est insoluble dans l'éthanol à chaud, il est donc possible d'enlever pratiquement tout ce dernier par filtration. De même, en laissant les eaux mères au réfrigérateur, il est possible de faire précipiter une partie du produit de départ. Malgré cela, on ne peut pas isoler le produit monoprotégé mais on peut déjà estimer que le rendement n'est pas très important.

Pour essayer d'avoir de plus grandes différences entre toutes les espèces en fin de réaction, d'autres essais ont été menés en remplaçant l'éthanedithiol **72** par le 1,3-propanedithiol **83**. Ainsi, on obtiendrait un cycle à six atomes au lieu de cinq, ce qui devrait modifier le comportement des produits qui réagissent et en plus, cela permet d'utiliser un réactif moins toxique et moins odorant (même si l'odeur reste désagréable).

Différentes conditions ont alors été essayées en vue d'améliorer la conversion et le rendement en produit monoprotégé. Si on modifie le solvant et qu'on remplace le chloroforme par le dichlorométhane, il n'y a pas de réaction et on récupère exclusivement le produit de départ. C'est exactement la même chose si on utilise le toluène avec un appareil de Dean-Stark afin d'enlever l'eau formée. Les meilleures conditions obtenues sont celles pour lesquelles on utilise 1.5 équivalents de 1,3-propanedithiol **83** et 0.5 équivalent de diiode (Schéma 111).

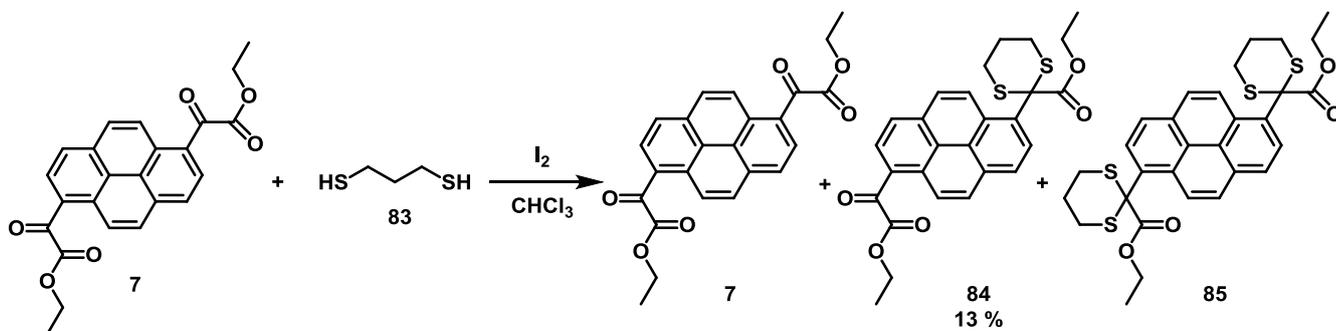


Schéma 111. Monoprotection du composé **7**.

Dans ces conditions, il est possible, comme lors de la synthèse du composé **81**, de faire une recristallisation dans l'éthanol afin d'enlever le composé **85** qui a doublement réagi et une partie du produit de départ **7** sans toutefois pouvoir les séparer complètement, d'où l'absence de rendement pour ces deux composés. Le mélange alors obtenu peut ensuite être purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un système d'éluant original (DCM/toluène 1/1) et de cette manière, il est possible d'isoler **84** avec un rendement de 13 %.

Cette étape est loin d'être optimale et l'obtention du composé monoprotégé **84** est difficile. Mais cela reste faisable.

II.2.d) Robustesse du groupement protecteur lors de la réaction de Perkin

Dès qu'une quantité suffisante de composé **84** a été obtenue, il a fallu saponifier les esters en vue de l'étape de Perkin. La réaction se déroule dans les mêmes conditions que précédemment et seul l'ester présent du côté non protégé a été saponifié et ce malgré un gros excès de base (23.8 eq) (*Schéma 112*) tandis que celui adjacent au dithiane n'a pas été affecté.

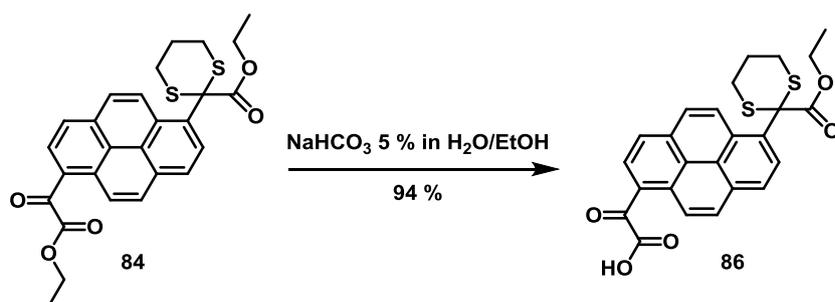


Schéma 112. Saponification étonnamment chimiosélective du composé **84**.

Toutefois, cela ne pose aucun problème pour la suite puisque c'est bien ce côté de la molécule qui va réagir lors de la réaction de Perkin. Cette dernière se fait donc entre un peu plus de deux équivalents de composé **86** et le composé **1** (*Schéma 113*). Le composé **87** est alors obtenu avec un rendement de 55 %.

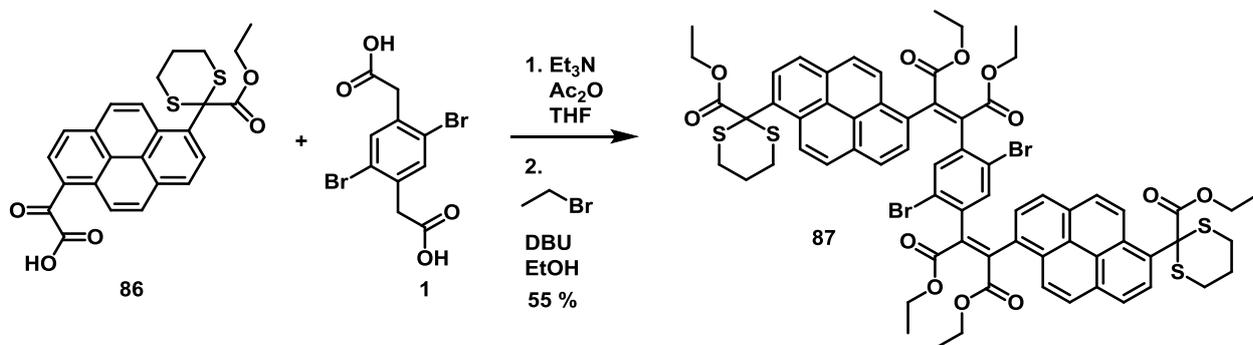


Schéma 113. Réaction de Perkin pour former le trimère glyoxylique **87**.

Il ne reste alors plus qu'à enlever les dithianes du composé **87** avant d'aboutir au composé **65** que nous souhaitons au départ.

II.2.e) Tests de déprotection

Les réactions de déprotection des dithianes peuvent être très dépendantes de la molécule à déprotéger. C'est pourquoi il existe plusieurs revues dédiées à ce sujet^{86,89}. Il est malgré tout possible de distinguer trois grands types de réactifs utilisés pour cette réaction : l'utilisation de métaux pour chélater le soufre, des oxydants ou des agents d'alkylation.

Etant donné la structure du composé **87**, les méthodes utilisant des métaux semblent les moins risquées même si en fonction du métal utilisé, il y a un risque de débromation. Le nickel et le palladium sont donc à exclure. Les méthodes d'oxydation peuvent aussi convenir si l'oxydant utilisé est doux sinon, on risque une coupure oxydante au niveau des doubles liaisons C=C. Les agents d'alkylation ne seront utilisés qu'en dernier recours.

Les méthodes de déprotection historiques font état de l'utilisation de sels de mercure pour enlever un dithiane et régénérer la fonction carbonyle. Un premier essai a donc été mené en utilisant les conditions décrites par Noda et Watanabe ainsi que par Hanessian dans un article antérieur⁹⁰. La seule modification apportée à ce protocole est l'ajout de THF car le composé **87** est complètement insoluble dans le système initialement proposé dans l'article (MeCN/H₂O 4/1) (Schéma 114).

⁸⁹ Burghardt, T. E. *J. Sulphur Chem.*, **2005**, *26*, 411.

⁹⁰ (a) Hanessian, S.; Ma, J.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 10200. (b) Noda, Y.; Watanabe, M. *Helv. Chim. Acta*, **2002**, *85*, 3473.

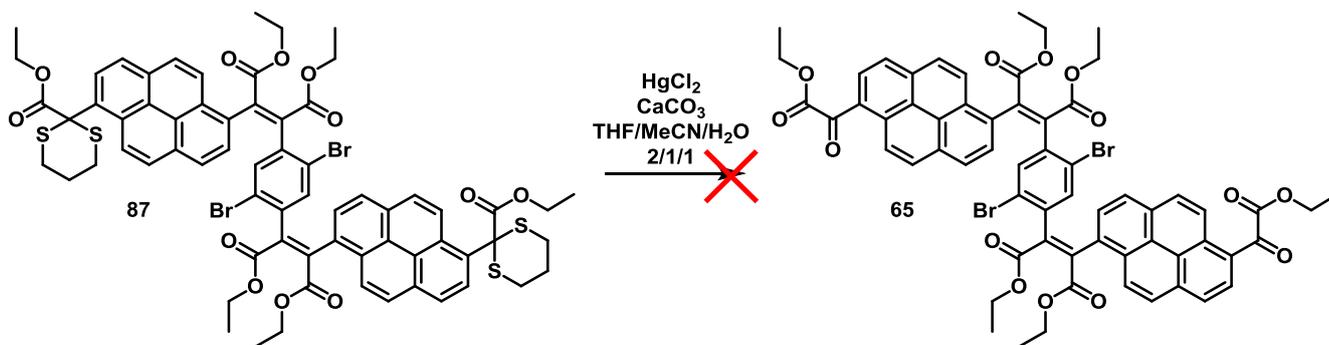


Schéma 114. Essai de déprotection par les sels de mercure II.

Cependant, aucune réaction ne se passe et le produit de départ est récupéré intact et ce même en ajoutant de l'acétone comme co-solvant car il solubilise davantage le composé **87**. L'essai est arrêté au bout d'une semaine de réaction, sans évolution notable. On récupère le produit de départ.

Une autre méthode consiste à utiliser le cuivre comme métal dans les conditions décrites par l'équipe de Mukaiyama⁹¹. Les auteurs préconisent d'utiliser un mélange de chlorure de cuivre II et d'oxyde de cuivre II dans une solution d'acétone avec 1 % d'eau (*Schéma 115*).

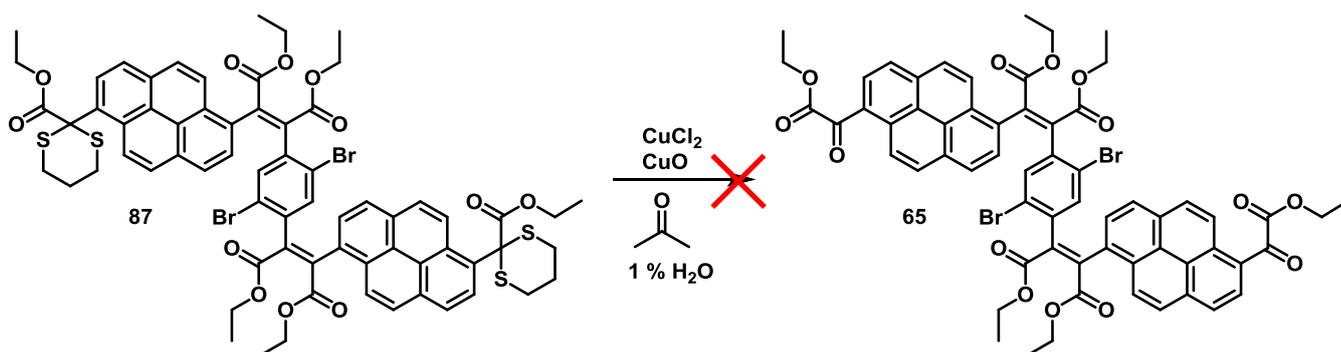


Schéma 115. Essai de déprotection par des sels de cuivre II.

Mais, une nouvelle fois, la réaction ne fonctionne pas et on récupère le produit de départ. Cette fois, c'est la solubilité des réactifs minéraux qui semble poser problème. Il faut donc trouver une méthode qui garantisse à la fois une bonne solubilité du composé **87** et du réactif permettant la déprotection.

C'est en utilisant la voie oxydante que les deux conditions sont réunies. Dans un article de Rokach et collaborateurs, les auteurs proposent une méthode utilisant l'acide periodique H_5IO_6 comme oxydant doux en milieu organique anhydre⁹².

Ces conditions ont donc été testées sur le composé **87** et cette fois, la réaction a fonctionné puisque le composé **65** a été obtenu avec un rendement de 34 % (*Schéma 116*). Une fraction impure est également collectée, ce qui fait que le rendement est probablement supérieur si on réalise plusieurs purifications.

⁹¹ Naraska, K.; Sakashita, T., Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1972**, 45, 3724.

⁹² Shi, X-X.; Khanapure, S.P.; Rokach, J. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 4331.

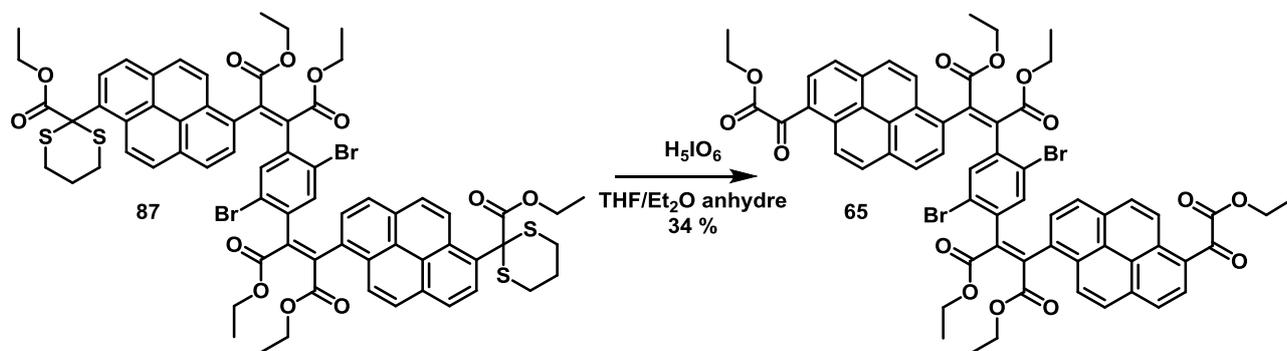


Schéma 116. Déprotection du composé **87** par l'acide periodique.

II.3) Bilan

On peut donc dire que les dithianes sont des groupements protecteurs qui permettent de conserver une fonction ester glyoxylique lors d'une réaction de Perkin. Même s'il a fallu beaucoup de temps avant de trouver les bonnes conditions de déprotection, on dispose désormais d'un moyen de protéger ce type de fonction chimique. Toutefois, plusieurs inconvénients demeurent :

- la réaction de monoprotection est très peu efficace (13 % de rendement) et la purification pour cette étape est assez difficile, ce qui nécessite une assez grande quantité de composé **8**. En outre, la réaction n'est pas toujours reproductible pour des raisons inconnues, ce qui fait qu'il a fallu trois réactions pour arriver à un peu moins de 300 mg de composé monoprotégé **84**.
- la réaction de Perkin fonctionne mais avec un rendement moyen, tout comme l'étape de déprotection.
- au final, le rendement global de la séquence de protection est de 2 % pour cinq étapes, ce qui fait qu'il n'y a plus assez de composé **65** pour poursuivre vers la synthèse du macrocycle.

Il est donc nécessaire de trouver un autre moyen de protéger les acides glyoxyliques qui soit plus efficace en termes de rendement global.

Chapitre 5 : Protection des acides arylglyoxyliques : groupement protecteur sur le groupement carboxylique

La protection de la fonction glyoxylique s'avère plus compliquée que prévue. Le dithiane utilisé pour masquer le caractère électrophile de la cétone de la fonction glyoxylique remplit bien son rôle mais le groupement protecteur est difficile à introduire et à enlever. La protection des carbonyles étant basée uniquement sur l'acétalisation et la thioacétalisation dans la littérature, il faut donc trouver un autre moyen de protéger la fonction glyoxylique.

I. Comment trouver un moyen de protection efficace ?

I.1) Genèse de l'idée de la protection

C'est lors d'une erreur de manipulation d'une collègue qu'une ébauche de solution est apparue par sérendipité. Elle souhaitait réaliser une réaction de Perkin entre un acide arylènediacétique et un acide arylglyoxylique mais au lieu de prendre l'acide arylglyoxylique, elle a pris l'ester (*Schéma 117*). Elle a lancé sa réaction de Perkin et en fin de réaction, elle a récupéré uniquement les produits de départ (le diester pour l'acide arylènediacétique).

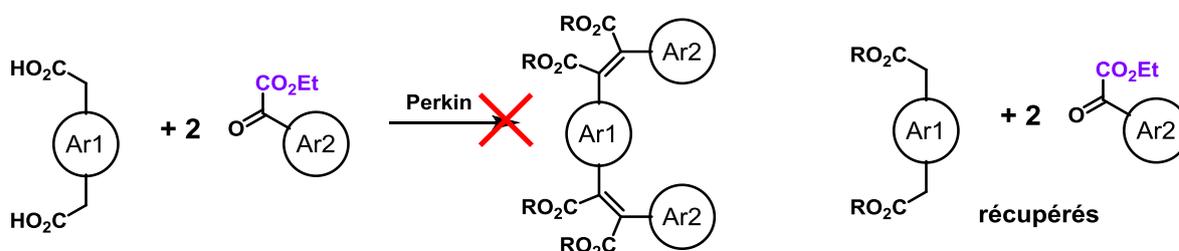


Schéma 117. Essai raté de réaction de Perkin.

On remarque ainsi que les esters glyoxyliques sont étonnamment "inertes" lors de la réaction de Perkin puisqu'on les récupère en fin de réaction. Serait-il possible qu'un ester glyoxylique soit le groupement protecteur recherché ? Pour cela, il va falloir essayer d'obtenir un composé diglyoxylique monoestérifié (*Schéma 118*).

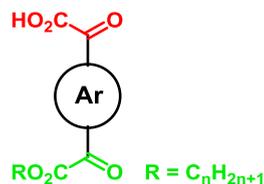


Schéma 118. Structure de la brique diglyoxylique monoprotégée.

De cette manière, la fonction glyoxylique en vert sera protégée tandis que celle en rouge reste réactive et peut donc servir lors d'une réaction de Perkin. La déprotection se ferait alors par réaction de saponification. Le problème de dissymétrisation rencontré au chapitre 1 se pose de nouveau. Il peut y avoir deux moyens de parvenir à un tel composé : soit on monoestérifie un diacide glyoxylique soit on monosaponifie un diester glyoxylique.

I.2) Tests de monoestérification

Afin de réaliser des estérifications, plusieurs méthodes sont disponibles étant donné notre substrat, à savoir le composé **8**. Un premier essai a été mené en reprenant les conditions mises au point pour introduire un ester tert-butyle sur le composé **1** (cf. chapitre 1 ; schéma 56). Une nouvelle fois, un ester tert-butyle pourrait être enlevé de manière orthogonale aux autres esters présents et crée une gêne stérique importante au voisinage de la cétone qui est la position réactive lors de la réaction de Perkin (Schéma 119).

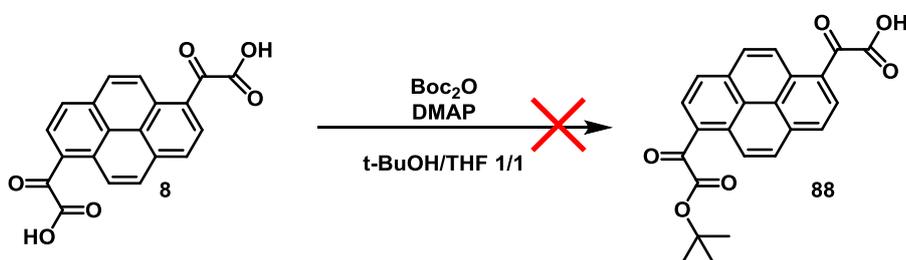


Schéma 119. Essai de monoestérification du composé **8**.

Malheureusement, la réaction ne fonctionne pas et le composé **88** n'est pas obtenu. Seul le composé **8** est présent en fin de réaction.

Une autre méthode est de réaliser une estérification de Fischer catalysée par l'APTS en utilisant un Dean-Stark afin d'enlever l'eau formée au cours de la réaction (Schéma 120).

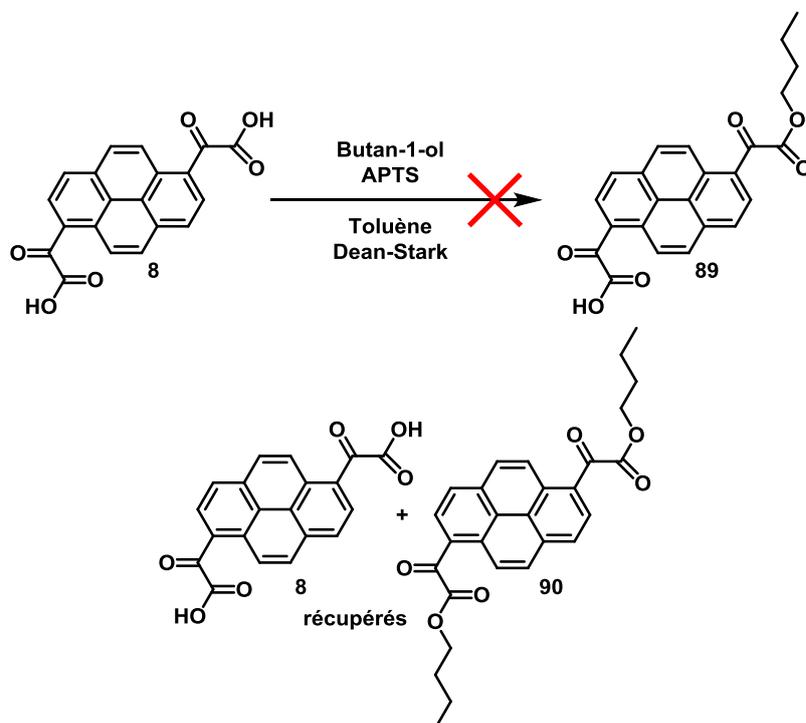


Schéma 120. Essai de monoestérification de **8** avec un Dean-Stark.

Cette fois, la réaction fonctionne partiellement puisque on a observé une conversion d'environ 25 %. Malgré l'utilisation de 1.5 équivalent d'alcool, le produit de départ reste le composé majoritaire présent en fin de réaction. L'autre produit présent est le composé **90** résultant de la double estérification de **8**, le composé **89** monoestérifié est absent.

Une dernière méthode a été essayée en se basant sur les travaux de You et collaborateurs qui consiste à déprotonner l'acide glyoxylique et à le faire réagir comme un nucléophile avec un halogénoalcane

⁹³. Cette méthode s'apparente tout à fait à celle utilisée par l'équipe lors de l'étape d'estérification post-Perkin. (Schéma 121).

⁹³ He, Z.; Qi, X.; Li, S.; Zhao, Y.; Gao, G.; Lan, Y.; Wu, Y.; Lan, J.; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 855.

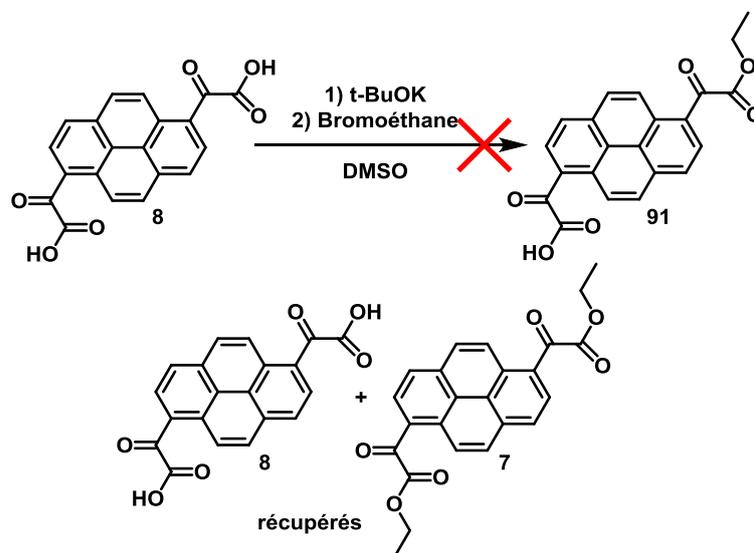


Schéma 121. Estérification dans les conditions utilisées par You et collaborateurs.

Une nouvelle fois, un mélange du produit de départ et du produit doublement estérifié **7** est obtenu sans que la présence du composé d'intérêt **91** soit observée.

À travers tous ces exemples, nous voyons qu'une réaction de monoestérification sur un diester glyoxylique semble assez délicate à mettre en œuvre. Il est donc nécessaire de se pencher du côté des réactions de saponification.

I.3) Tests de monosaponification

Si on souhaite monosaponifier un diester, comme dans les cas vus au chapitre 1, il va falloir prendre en compte à la fois la nature de la base, la quantité introduite de base ainsi que la durée de réaction. On va également essayer de s'inspirer de la technique de monosaponification des acides arylènediacétiques mise au point au premier chapitre afin de pouvoir si possible récupérer chaque produit pur à différents moments des traitements post-réactionnels. Un premier essai a été mené sur le composé **7** en introduisant un équivalent de potasse dans l'éthanol pendant une nuit (*Schéma 122*).

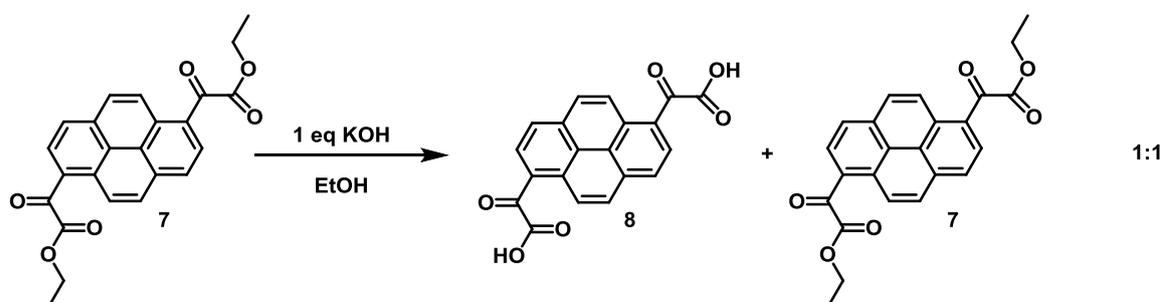


Schéma 122. Essai de monosaponification du composé **7**.

En fin de réaction, un mélange 1:1 de produit de départ et de produit complètement saponifié est obtenu. Il faut donc procéder avec un temps de réaction plus court pour les essais suivants et peut-être prendre un autre substrat que le pyrène dont la solubilité a déjà posé problème auparavant. Toutefois, cet essai nous apprend que les esters glyoxyliques ne sont pas aussi fragiles qu'on pourrait le penser puisqu'une partie du produit engagé est resté intact après une nuit en présence de KOH.

Un autre essai est alors mené avec le composé **27** qui présente une meilleure solubilité que le composé **7**. On utilise toujours du KOH mais en utilisant les conditions opératoires proches de celles de la monosaponification du composé **30** mais sur un temps de réaction de soixante-quinze minutes seulement au lieu d'une nuit (*Schéma 123*).

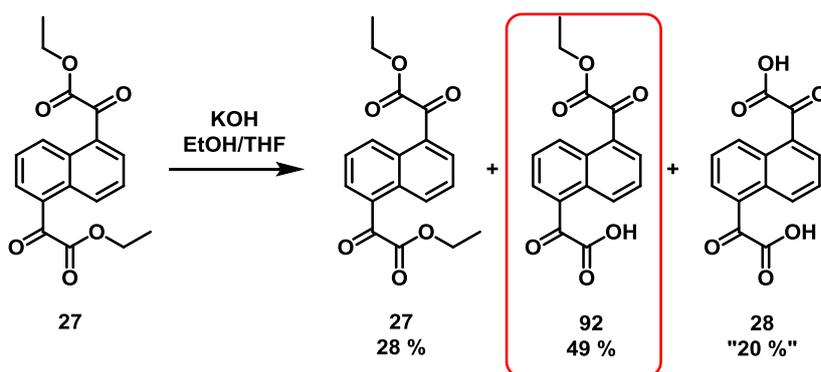


Schéma 123. Monosaponification du composé **27**.

De la même manière que pour les acides arylènediacétiques, seul le diester **27** est soluble dans un solvant organique car les deux autres sont sous forme de sels de potassium. On peut donc par filtration récupérer **27** pur afin de le réengager pour une autre réaction.

Le résidu solide contenant le monoester **92** et le diacide **28** est alors récupéré puis trituré dans une solution de HCl 1M. Une fois protoné, **92** est soluble en milieu organique (DCM) tandis que le composé **28** lui, reste insoluble. Par filtration, les composés **92** et **28** sont séparés et le composé monoprotégé **92** est isolé avec un rendement de 49 % tandis que **28** peut être de nouveau estérifié. À noter toutefois que l'extraction n'est pas aussi efficace et qu'il reste malgré plusieurs extractions un peu de **92** en mélange avec **28**, d'où la valeur approximative du rendement en **28**.

Il faut maintenant vérifier que le composé **92** est compatible avec la réaction de Perkin (ce qui devrait être le cas au vu de l'essai présenté au *schéma 117*) et s'il est possible de former un autre ruban encore plus long que les précédents en combinant les deux techniques de protections.

II. Synthèse de phénacènes

L'idée derrière cette molécule va être à la fois de valider la stratégie de protection/déprotection mais aussi d'aboutir à la formation de longs phénacènes solubles (*Schéma 124*).

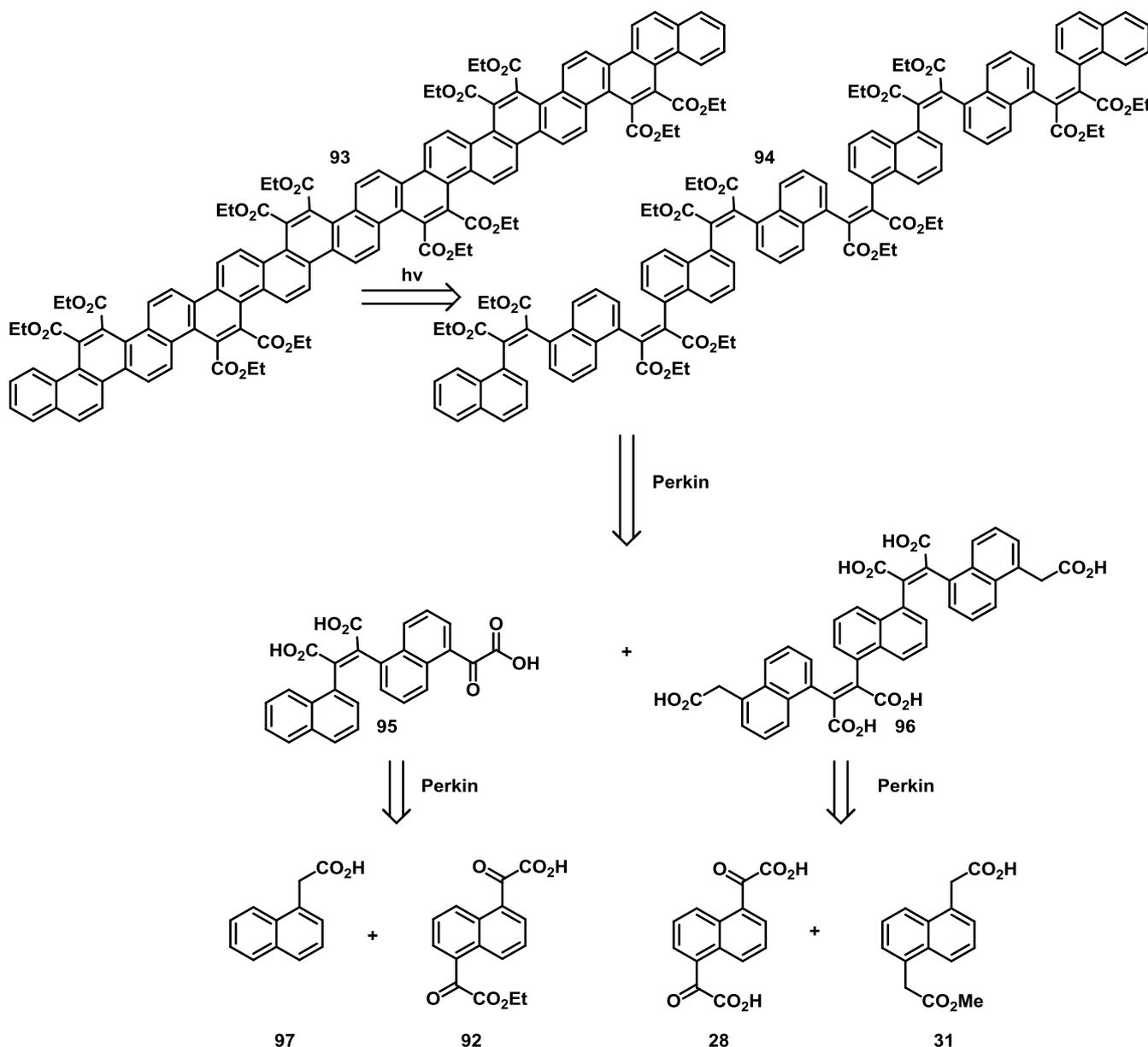


Schéma 124. Analyse rétrosynthétique pour le [20]phénacène 93.

Comme pour le [14]phénacène 38 décrit au chapitre 1, la graphitisation sera effectuée par photochimie tandis que le précurseur flexible 94 sera assemblé par réaction de Perkin à partir du dimère glyoxylique 95 et du trimère acétique 96. Ces derniers sont aussi synthétisés par réaction de Perkin en utilisant respectivement les précurseurs 97, 92, 28 et 31 (le composé 97 est commercial).

II.1) Validation de la technique de protection/déprotection

Afin d'aboutir à la formation du précurseur **95**, deux étapes sont nécessaires : la réaction de Perkin et la saponification de tous les esters du produit obtenu. La première étape se fait donc dans les conditions usuelles de la réaction de Perkin avec les composés **97** et **92** (Schéma 125).

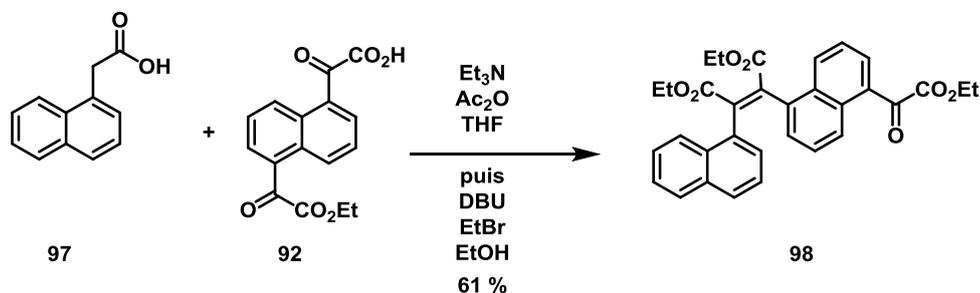


Schéma 125. Formation du dimère glyoxylique **98**.

La réaction est efficace mais la purification est difficile et malgré nos efforts, quelques traces d'acétate d'éthyle demeurent avec le produit **98** (huile très visqueuse). Cela prouve néanmoins qu'un ester glyoxylique est bien inerte lors de la réaction de Perkin même s'il est assez difficile d'expliquer pourquoi c'est un bon groupement protecteur. On peut supposer que comme dans le cas des acides arylènediacétiques, l'ester empêche la formation d'un anhydride mixte entre l'anhydride acétique et l'acide arylglyoxylique, espèce qui serait alors plus électrophile que l'ester glyoxylique.

Pour être utilisable lors de la réaction de Perkin, le composé **98** est saponifié en présence d'hydrogénocarbonate de sodium dans le mélange eau/EtOH (Schéma 126) de manière quantitative pour former le précurseur **95** souhaité.

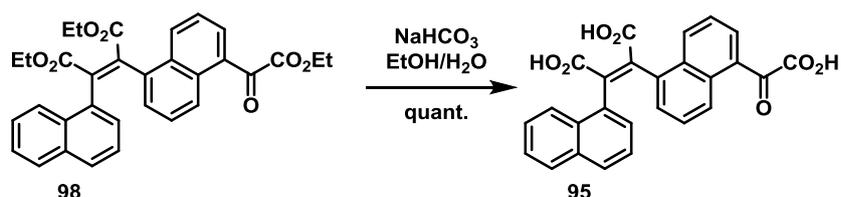


Schéma 126. Saponification du composé **98** dans les conditions usuelles.

Il faut maintenant s'intéresser à la synthèse du deuxième précurseur **96**.

II.2) Synthèse du partenaire de Perkin

Le composé **96** que nous cherchons à former peut être préparé en deux étapes à partir des composés **28** et **31** que nous possédons déjà (cf. chapitre 1).

On fait donc réagir ces deux précurseurs dans les conditions de Perkin et le produit souhaité est obtenu avec un rendement de 96 % (Schéma 127).

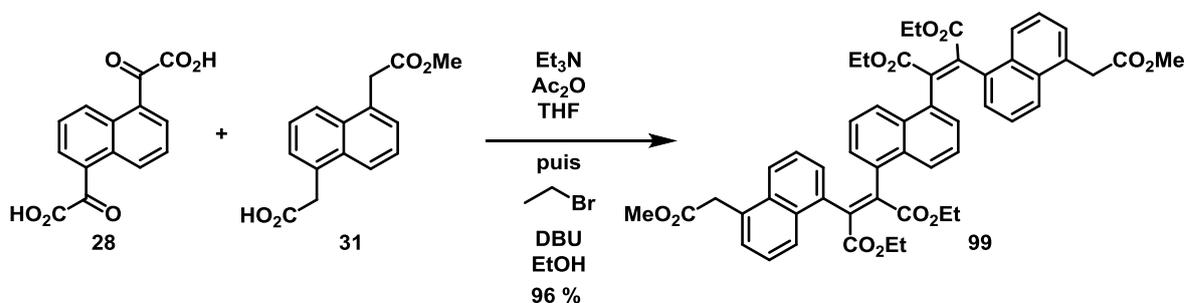


Schéma 127. Formation du trimère **99**.

Il est à noter que le composé **99** est obtenu sous forme de solide directement après les traitements post-réactionnels et qu'une recristallisation dans l'éthanol suffit à le purifier.

Il ne reste plus alors qu'à saponifier ce composé afin d'obtenir le deuxième précurseur dont nous avons besoin, ce qui est fait dans un mélange eau/éthanol avec de la soude (Schéma 128).

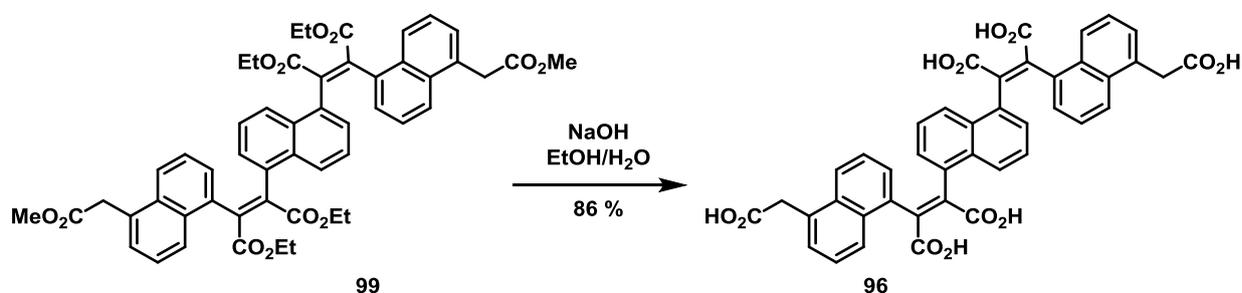


Schéma 128. Obtention du précurseur **96** par saponification.

Le deuxième précurseur est obtenu avec un rendement de 86 %.

II.3) Assemblage et graphitisation pour la synthèse du phénacène

Les deux précurseurs **95** et **96** étant en notre possession, il ne reste plus qu'à les assembler grâce à la réaction de Perkin (*Schéma 129*).

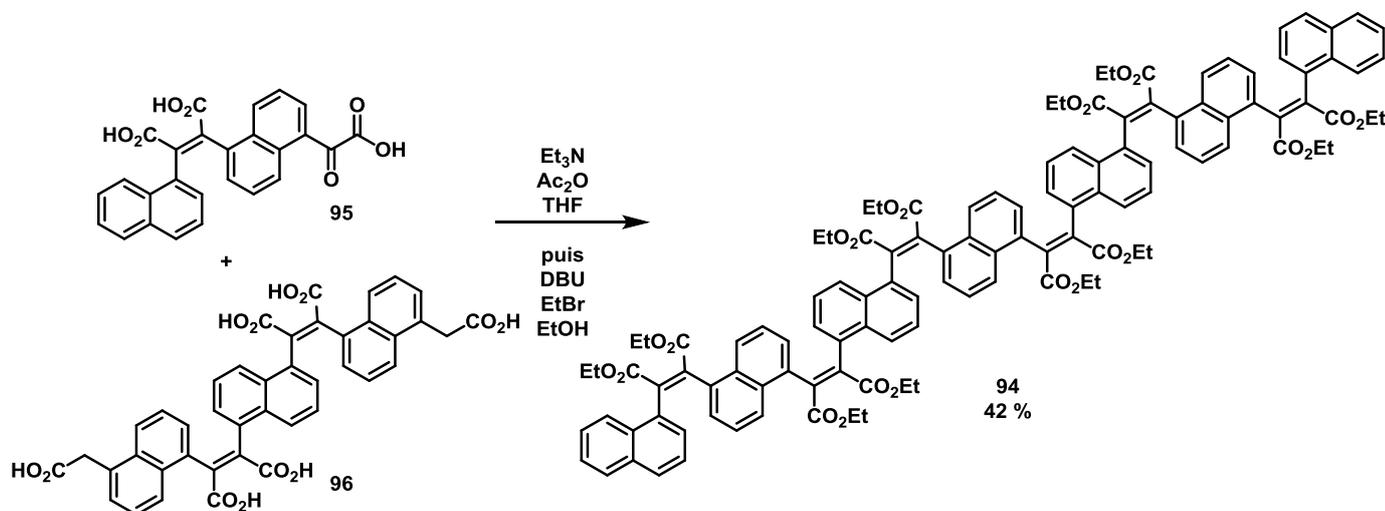


Schéma 129. Synthèse de l'heptamère flexible **94**.

Une nouvelle fois, à cause de la flexibilité du composé et de ses nombreuses conformations stables en solution, la RMN du proton devient très difficile à exploiter, même à haute température mais on obtient un spectre cohérent avec ce que l'on attend en termes de nombres de signaux, de déplacements chimiques de ces derniers et en termes d'intégration. Une analyse par spectrométrie de masse nous conforte quant à la structure et à la pureté du produit obtenu.

Le composé **94** est donc engagé dans l'étape de graphitisation qui, comme dans le cas du [14]phénacène **38**, est une réaction de photocyclisation (*Schéma 130*).

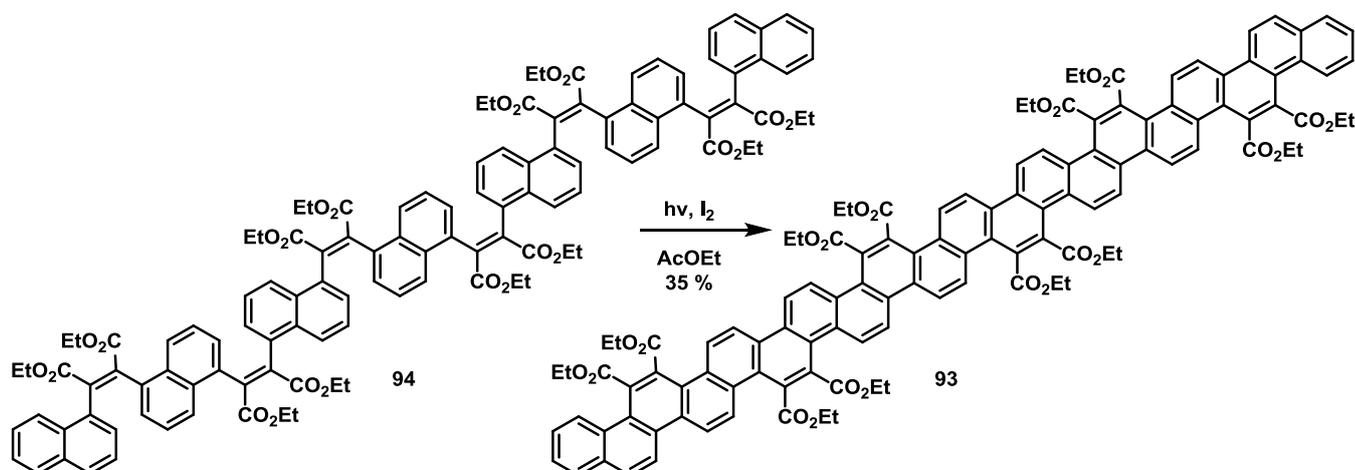


Schéma 130. Formation du [20]phénacène dodécaester **93**.

En fin de réaction, un solide précipite. Le spectre RMN du proton de celui-ci est une nouvelle fois difficilement exploitable. Une analyse par spectrométrie de masse nous confirme que le produit souhaité **93** est bien présent mais il est possible qu'il soit en présence de produit partiellement photocyclisé.

Pour pallier au manque d'informations sur le composé **93**, la synthèse d'un autre [20]phénacène est envisagée en incorporant cette fois-ci des chaînes alkyles plus longues. En effet, de cette manière, la flexibilité des chaînes permet de réduire le π -stacking trop important entre les différentes molécules en solution, ce qui les rend plus solubles et probablement plus analysables par RMN.

II.4) Synthèse du [20]phénacène **100**

En ce qui concerne la longueur des chaînes que nous souhaitons avoir sur le composé **100**, il faut :

- qu'elles soient plus longues que des chaînes éthyles qui sont trop courtes pour permettre des analyses "faciles" du produit formé.
- qu'elles ne soient pas trop longues non plus car il devient alors difficile d'enlever l'excès d'alcool utilisé lors de l'estérification lors de l'étape de Perkin (*cf. synthèse du ruban pyrène-benzène au chapitre 1, partie III.1.d*).

Un bon compromis entre ces deux contraintes serait d'utiliser des chaînes hexyles car les quatre carbones ajoutés par rapport à la synthèse précédente rallongent bien la chaîne et l'hexan-1-ol peut être enlevé à l'évaporateur rotatif à haute température.

La réaction de Perkin est donc tentée en remplaçant le bromoéthane et l'éthanol par le 1-bromohexane et l'hexan-1-ol (*Schéma 131*).

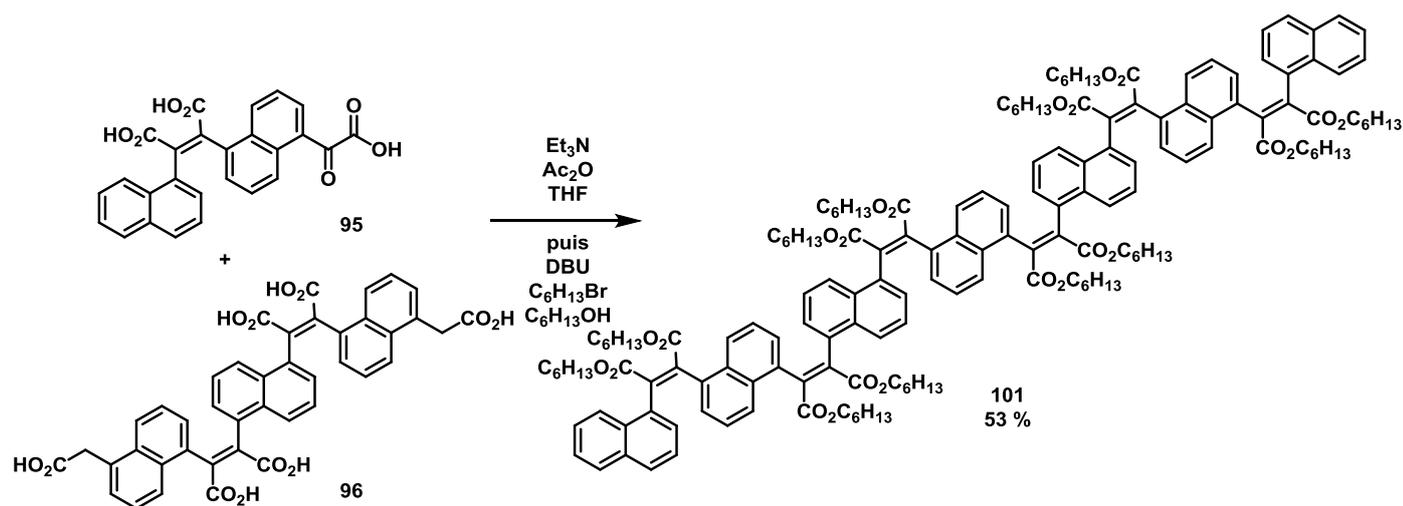


Schéma 131. Synthèse de l'heptamère flexible **101** avec des chaînes hexyles.

La réaction semble plus efficace que dans le cas précédent puisqu'on passe de 42 à 53 % de rendement pour cette étape.

La réaction de photocyclisation peut donc être tentée en allongeant le temps de réaction (10 jours au lieu de 2 jours) pour s'assurer de la complétion de la réaction (*Schéma 132*).

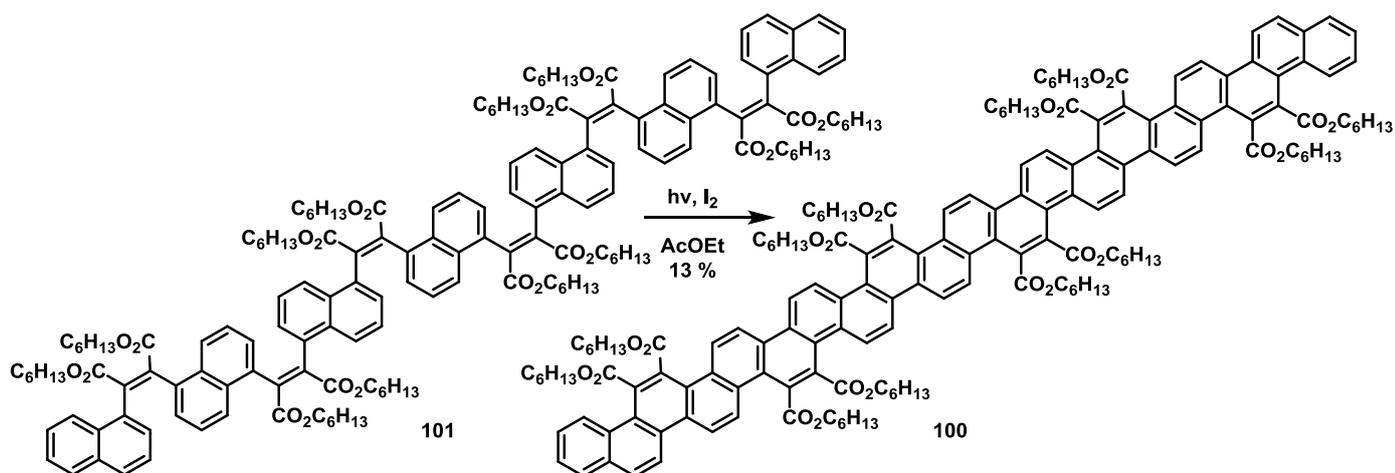


Schéma 132. Formation du [20]phénacène dodecaester **100**

La purification complète de ce composé final a nécessité l'utilisation d'une GPC (Gel-Permeation Chromatography) qui est une catégorie de chromatographie à exclusion stérique. L'appareil, mis à notre disposition par des collègues de l'IECB (Institut Européen de Chimie et de Biologie), un laboratoire voisin, est un appareil à recyclage, c'est-à-dire que l'utilisateur peut, pour accentuer la séparation entre les différents constituants du mélange à purifier, réinjecter sur la colonne le mélange en question. À chaque passage, la détection des produits se fait par spectrométrie d'absorption UV-Visible à différentes longueurs d'ondes et l'éluant utilisé est le chloroforme avec 0.5 % d'éthanol et 0.5 % de triéthylamine (*Figure 7*).

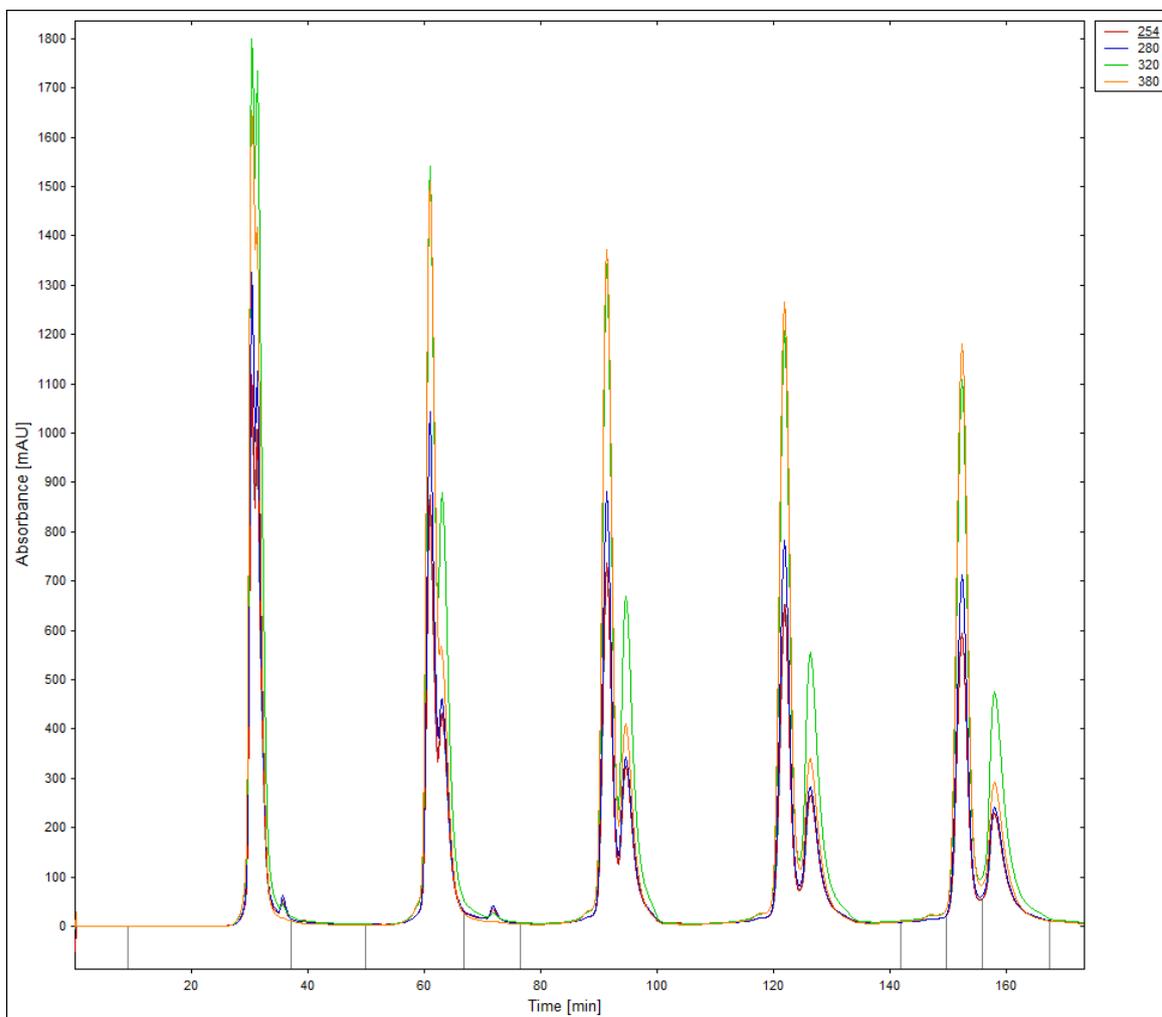


Figure 7. Chromatogramme obtenu lors de la purification du composé **100** par GPC.

Dans notre cas, après une première chromatographie classique sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane/acétone comme éluant, au moins trois produits sont présents dans la fraction à purifier : un produit de graphitisation partielle et le composé **100** sont les produits majoritaires (les deux pics majoritaires lors du premier cycle) ainsi qu'une impureté (petit pic). Au deuxième cycle, l'impureté, séparée des deux autres produits, a pu être évacuée tandis que les deux produits majoritaires sont réinjectés dans la colonne. Une bonne séparation a pu être observée lors du quatrième cycle et c'est donc lors du cinquième passage du produit au niveau du détecteur que les deux fractions ont pu être collectées, le pic absorbant le plus étant le composé **100** (déterminé par RMN du proton a posteriori). Il est à noter que la largeur des pics augmente avec le nombre de cycles à cause de la diffusion du produit au sein de la colonne.

Cette fois, la RMN du proton est exploitable puisqu'en chauffant à 60°C, on est capable d'observer des signaux résolus pour la partie aromatique, ce qui n'a jamais été possible pour le composé **93** même à très haute température (*Figure 8*).

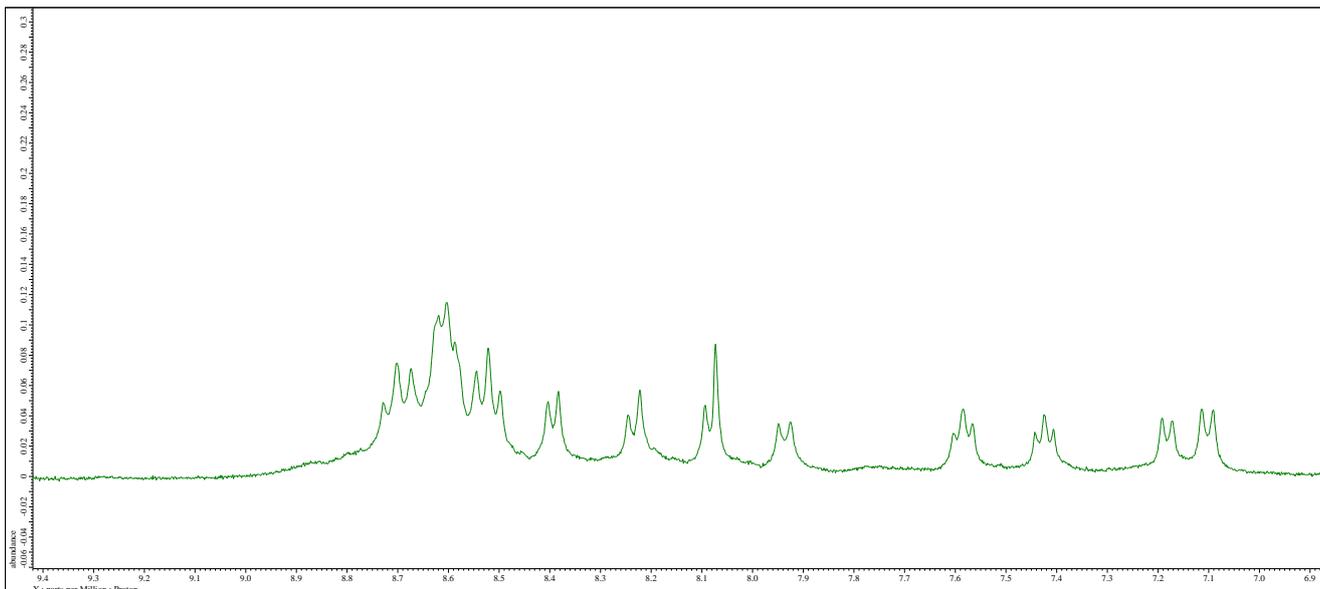


Figure 8. Zoom sur la zone des aromatiques du spectre proton du composé **100**.

À notre connaissance, le composé **100** est le plus long phénacène qui ait jamais été synthétisé à ce jour. Il a été isolé avec un rendement de 13 %.

II.5) Analyse par spectrophotométrie UV-Visible des phénacènes **93** et **100**

Les composés **93** et **100** ont été caractérisés par spectrométrie UV-Visible et de fluorescence.

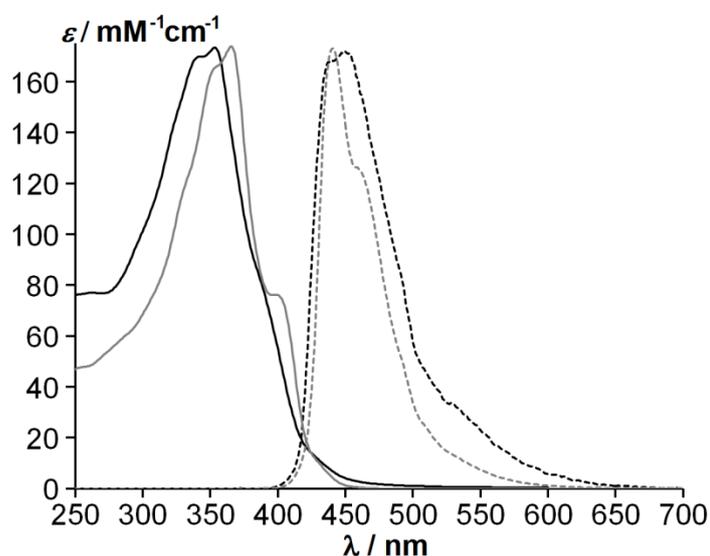


Figure 9. Spectres d'absorption (trait plein) et d'émission (trait en pointillés) des composés **93** (noir) et **100** (gris) à la concentration de 4 $\mu\text{mol/L}$ dans le chloroforme. Pour les spectres d'émission, $\lambda_{\text{ex}} = 353 \text{ nm}$ pour le composé **93** et $\lambda_{\text{ex}} = 366 \text{ nm}$ pour le composé **100**.

Les maxima d'absorption et d'émission ont été rassemblés dans le tableau 3 ci-dessous pour le [14]phénacène **38**, celui réalisé par un autre membre de l'équipe⁶⁷ et les deux [20]phénacènes **93** (chaînes éthyles) et **100** (chaînes hexyles).

	38	Réf 67	93	100
Longueur du phénacène	[14]phénacène	[14]phénacène	[20]phénacène	[20]phénacène
Nombre et type de chaînes alkyles pour les esters	8 chaînes éthyles	4 chaînes hexyles	12 chaînes éthyles	12 chaînes hexyles
λ_{\max} absorption en nm	338 ; 355	337 ; 353	342 ; 353	353 ; 366
λ_{\max} émission (λ_{exc}) en nm	434, 453 (350)	Non mesuré	440, 450 (353)	441 (366)

Tableau 3. Récapitulatif des maxima d'absorption et d'émissions pour les composés **38**, **93** et **100**. Toutes les solutions utilisées pour l'acquisition des spectres sont à une concentration de 4 $\mu\text{mol/L}$ dans le chloroforme.

En comparant les deux [14]phénacènes entre eux, on remarque que la longueur ou le nombre de chaînes n'a pas d'influence sur la position des maxima d'absorption.

Le maximum d'absorption, quand on passe du [14]phénacène **38** aux [20]phénacènes **93** et **100**, est étonnamment très peu décalé alors que formellement la conjugaison est étendue de six benzènes. Il en va de même pour les maxima d'émission.

Si on compare les composés **93** et **100** entre eux, on voit que le passage des chaînes éthyles à hexyles a permis d'avoir un signal moins large avec l'apparition d'un épaulement à 400 nm qu'on retrouve sur le [14]phénacène **38** mais pas sur le composé **93**. On observe également un décalage d'une dizaine de nanomètres des maxima d'absorption suite à ce changement de chaînes, ce qui n'est pas le cas pour les [14]phénacènes.

La synthèse des composés **93** et **100** nous permet finalement de valider notre stratégie de protection des acides arylglyoxyliques pour lesquels conserver une fonction ester permet de manière assez inattendue de protéger cette fonction.

Malgré quelques tâtonnements à travers la chimie des acétals et des dithianes au chapitre précédent qui ont constitué une approche qui fonctionnait en termes de protection mais pas en termes d'efficacité, on a désormais en notre possession une méthode de monoprotection des acides arylènediglyoxyliques fiable et a priori généralisable à tous les aromatiques dans la mesure où le diacide glyoxylique est insoluble dans les solvants organiques. Nous disposons donc maintenant des deux outils nécessaires à la synthèse généralisée de macrocycles "hexamères", c'est-à-dire constitués de six fragments aromatiques.

Chapitre 6 : Formation de macrocycles à six composants

Les techniques de protection/déprotection des acides arylacétiques et arylglyoxyliques nous permettent désormais de pouvoir entreprendre la synthèse de longs précurseurs bifonctionnels nécessaires à la formation de macrocycles hexamères (constitués de six fragments aromatiques) en vue de la synthèse d'une nanobague. Les différentes expériences de macrocyclisation menées aux chapitres 2 et 3 nous ont permis d'acquérir un savoir-faire de ce type de réaction dont nous allons pouvoir tirer parti maintenant.

I. Macrocycle à base de naphthalènes

Dans l'introduction générale, la rétrosynthèse de macrocycles à six éléments a été décrite (*cf. schémas 51 et 52*). L'approche la plus pertinente implique l'assemblage de deux précurseurs linéaires à trois éléments : un avec des fonctions acides glyoxyliques libres aux extrémités et l'autre avec des fonctions acides acétiques. Nous disposons déjà d'un des deux trimères nécessaires pour préparer un macrocycle à base de naphthalènes : il s'agit du composé **96** qui a été utilisé pour préparer les [20]phénacènes **93** et **100** (*cf. chapitre 5*). L'autre trimère peut être préparé à partir du précurseur **92** également utilisé pour la synthèse de **93** et **100**.

I.1) Préparation du trimère glyoxylique **103**

L'assemblage des précurseurs **29** et **92** se fait à l'aide de la réaction de Perkin dans les conditions usuelles (*Schéma 134*).

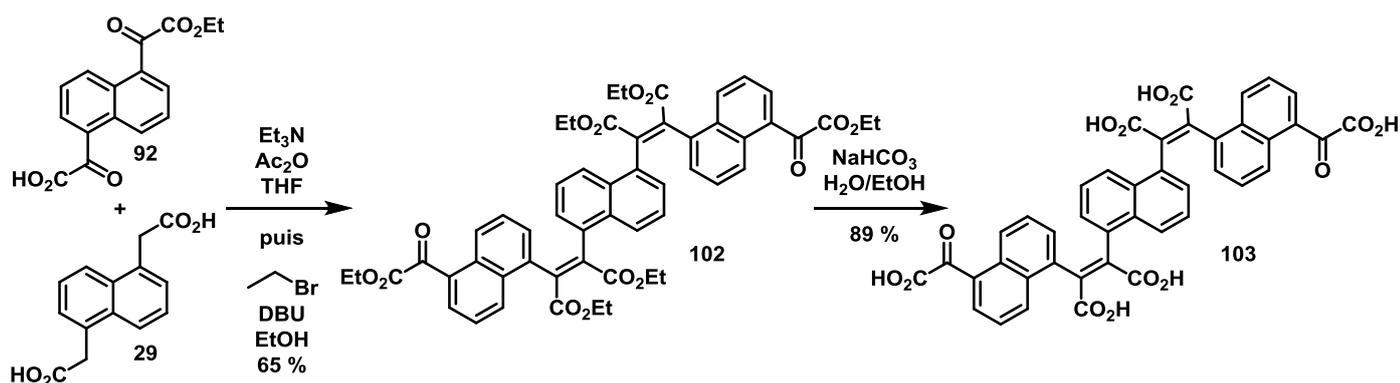


Schéma 134. Synthèse du trimère **103**.

La réaction est très efficace et le composé **102** est obtenu avec un rendement de 65 %.

La purification de ce composé nécessite plus de travail que pour le trimère acétique **99** (où seule une recristallisation est nécessaire) puisqu'il faut une chromatographie sur colonne de silice et une recristallisation avant d'obtenir ce composé pur. Ce dernier est ensuite déprotégé par une réaction de saponification par l'hydrogencarbonate de sodium afin d'obtenir le précurseur **103**.

I.2) Formation du macrocycle **104**

Une fois les deux trimères en notre possession, l'étape de macrocyclisation a pu être lancée. Comme cette fois les deux composés **96** et **103** sont parfaitement solubles, la macrocyclisation peut se faire dans des conditions de haute-dilution telles qu'elles ont été décrites au chapitre 2 (*cf. schéma 74*). Dans ces conditions, le macrocycle **104** a pu être isolé avec un rendement de 25 % (*Schéma 135*).

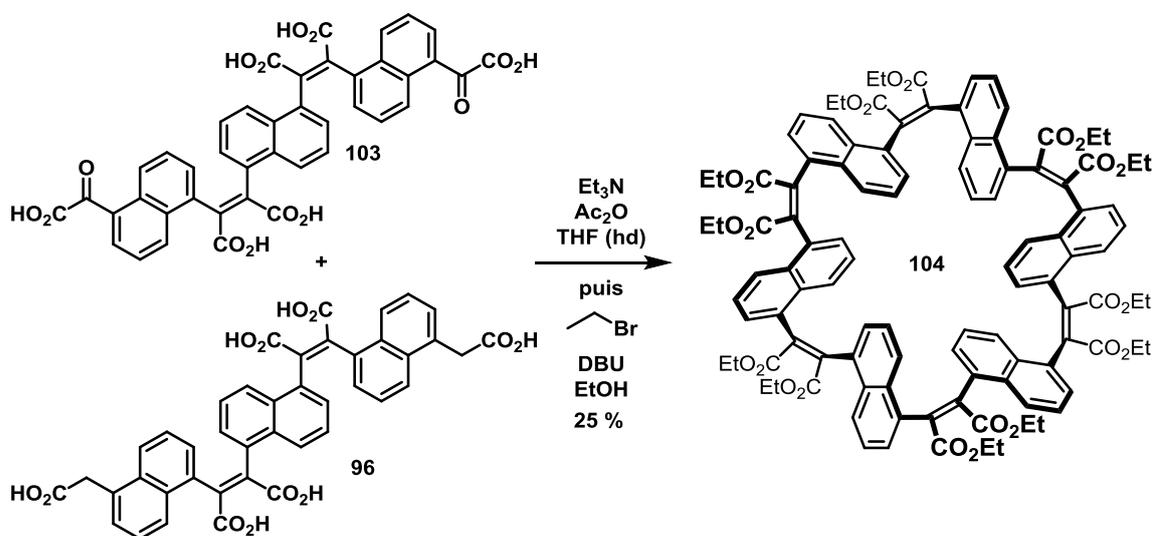


Schéma 135. Etape de macrocyclisation pour former le composé **104**.

L'analyse de ce composé a été menée à l'aide de plusieurs techniques :

La RMN du proton du composé **104** est de prime abord assez difficile à interpréter du fait d'un nombre important de signaux, en particulier dans la région des aromatiques (*Figure 10*).

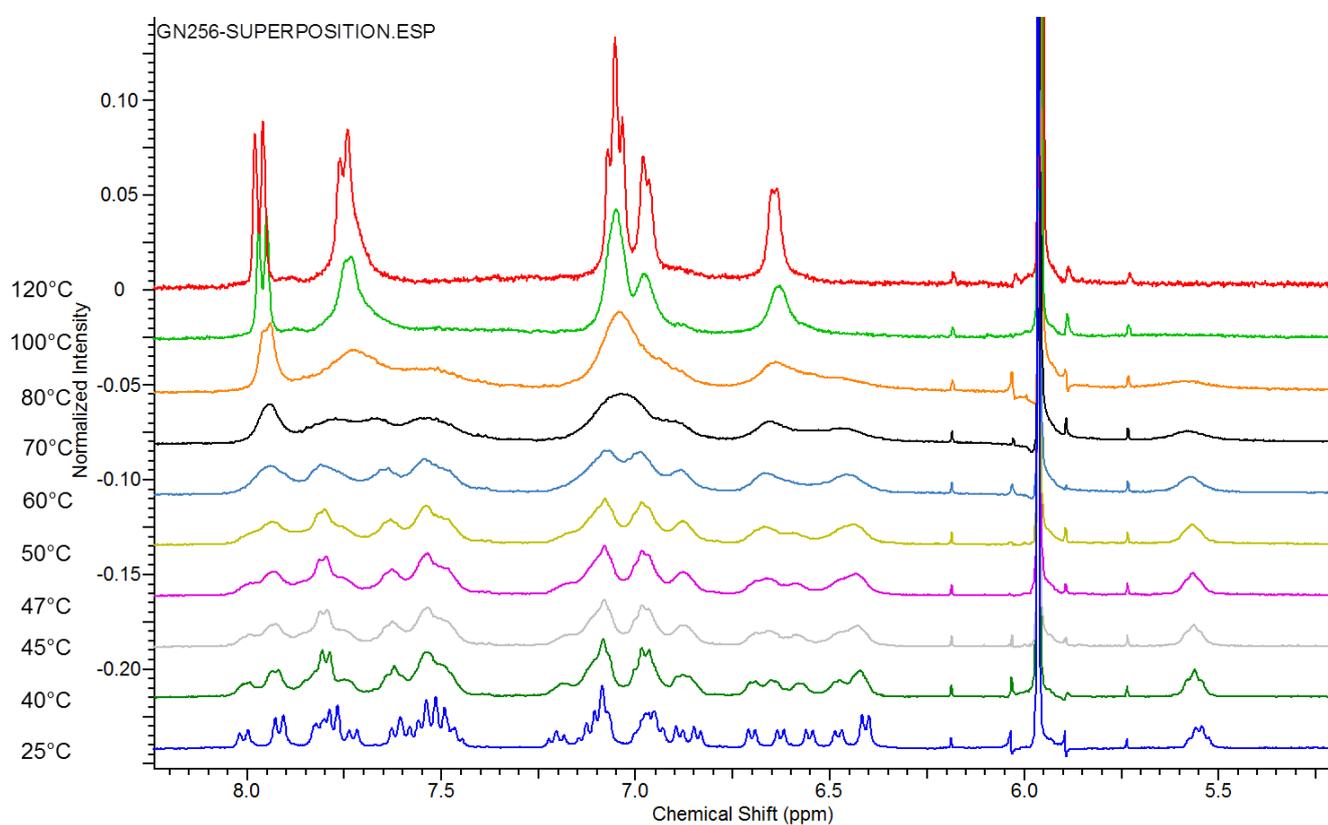
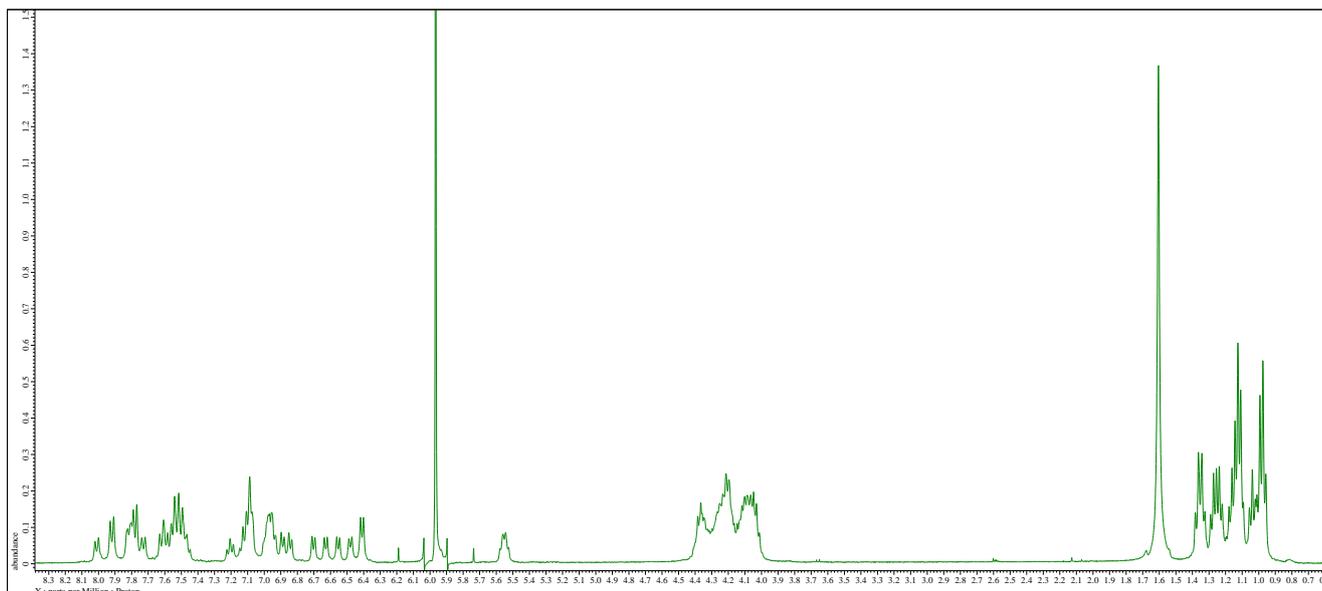


Figure 10. Spectre RMN du proton du composé **104** à température ambiante et superposition de la partie aromatique à différentes températures. Les spectres ont été enregistrés dans le tétrachloroéthane- d_2 .

Toutefois, on peut noter que plusieurs phénomènes de coalescence sont observables lorsqu'on chauffe l'échantillon. Cela veut dire que le nombre de signaux observés à température ambiante n'est pas dû à la formation d'impuretés ou de produits secondaires, mais est causé probablement par la présence de plusieurs conformations stables par rapport à l'échelle de temps de la RMN. Des études RMN à basse température seront menées ultérieurement afin de le confirmer.

La structure du composé **104** a également été confirmée par diffraction des rayons X car un monocristal du composé **104** a été obtenu par diffusion lente du méthanol dans une solution de chloroforme contenant **104** (*Schéma 136*).

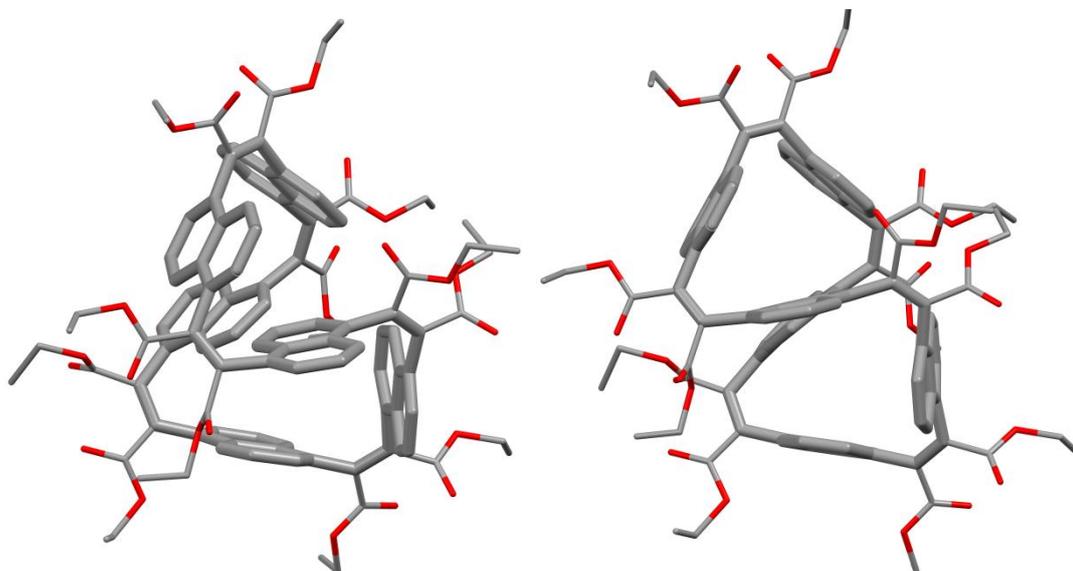


Schéma 136. Structure du composé **104** dans deux vues différentes. Les atomes de carbone sont représentés en gris et les atomes d'oxygène en rouge. Les atomes d'hydrogènes ont été omis pour plus de lisibilité.

I.3) Graphitisation du macrocycle **104**.

Un premier essai de rigidification de ce large macrocycle flexible a été mené dans les conditions habituelles de photocyclisation (*Schéma 137*).

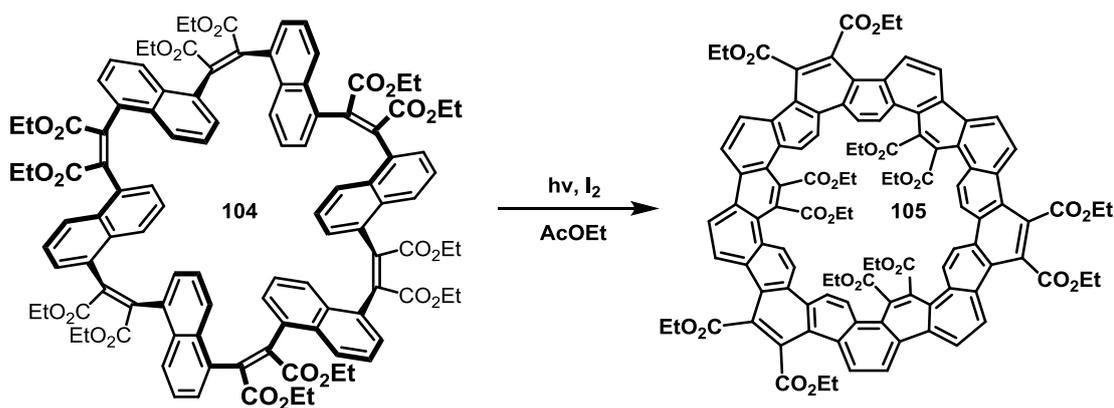


Schéma 137. Tentative de photocyclisation du composé **104**.

Mais même s'il ne reste plus de produit de départ, seul un mélange de produits de graphitisation partielle a pu être obtenu après une séparation par chromatographie sur colonne de silice. Le reste des "produits" présents demeure au niveau de la ligne de dépôt sur CCM ou au début sur la colonne et ce même avec des mélanges de solvants très polaires. Ce mélange de produits a pu être identifié par spectrométrie de masse car la RMN du

proton n'est pas exploitable du fait de la perte de la symétrie d'une part et de la rigidification partielle des molécules d'autre part.

Un deuxième essai est mené en laissant un temps de réaction plus long (8 jours au lieu de 2) et cette fois encore, un mélange de produit de graphitisation partielle (différent du premier) a été obtenu.

On peut avancer plusieurs hypothèses pour expliquer la non-formation de la nanobague **105** : La première serait que la molécule reste bloquée à un stade intermédiaire dont la conformation après la formation d'une ou plusieurs liaisons empêcherait les autres photocyclisations de se faire car il y aurait trop de contraintes géométriques. Une autre explication serait que la photoréaction induise aussi des isomérisations Z/E au niveau des groupements maléates qui poseraient problème si elles ne sont pas favorablement réversibles.

Une solution pour palier ce dernier problème serait de bloquer les configurations de ces doubles liaisons carbone-carbone en remplaçant les esters maléiques par des imides cycliques (*Schéma 138*).

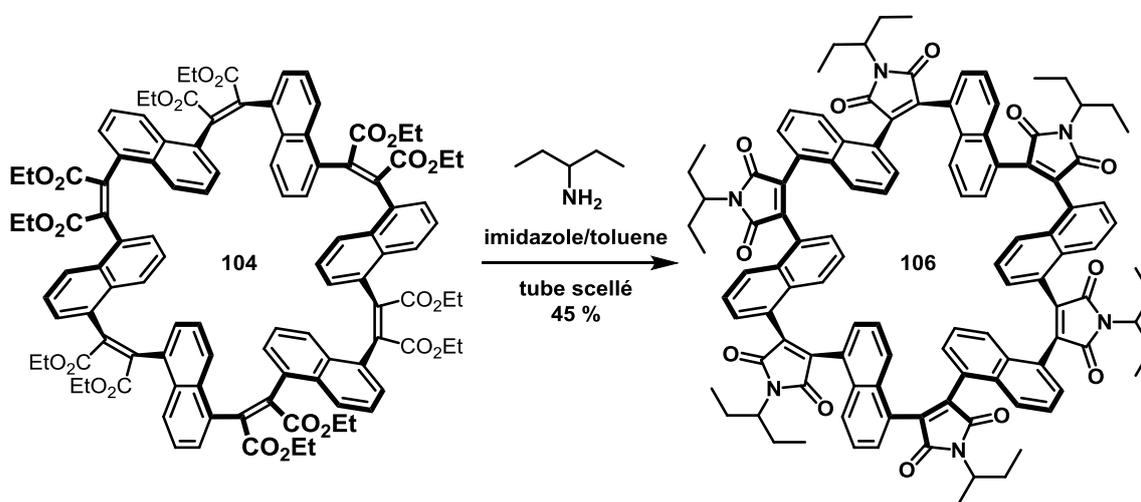


Schéma 138. Substitution des esters par des imides sur le macrocycle hexa-naphtalène.

Contrairement à d'autres réactions similaires menées dans l'équipe, il a été jugé préférable cette fois de former l'imide directement sans saponifier tous les esters car même en présence d'un grand excès de base, ils sont assez robustes pour que certains résistent à ces conditions. Pour pouvoir faire cette étape d'imidification, il est nécessaire de travailler à haute température et plus précisément à une température largement supérieure au point d'ébullition de l'amine primaire utilisée (point d'ébullition à 90°C), d'où la nécessité de travailler en tube scellé.

L'analyse de ce composé en RMN du proton devient plus délicate car on perd toute résolution dans la région des signaux aromatiques (*Figure 11*).

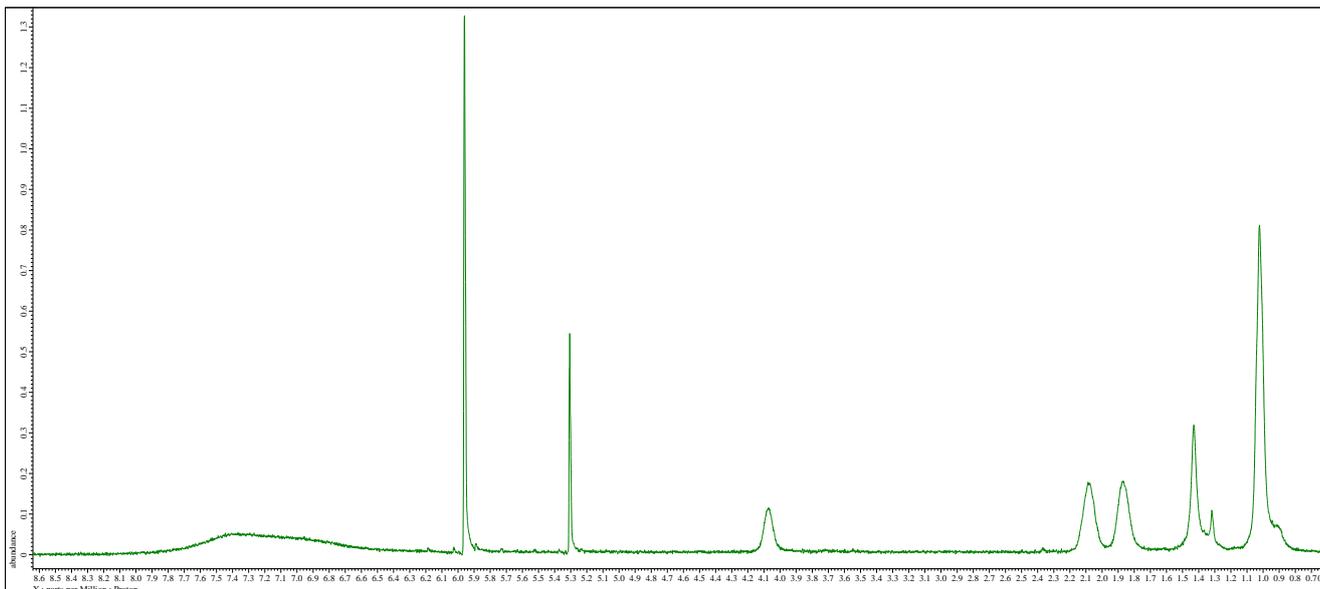


Figure 11. Spectre RMN du proton du composé **106** enregistré dans le tétrachloroéthane- d_2 à 120°C.

Néanmoins, la formule brute du composé **106** a pu être confirmée par spectrométrie de masse et un nouvel essai de photoréaction est alors mené avec ce composé (*Schéma 139*).

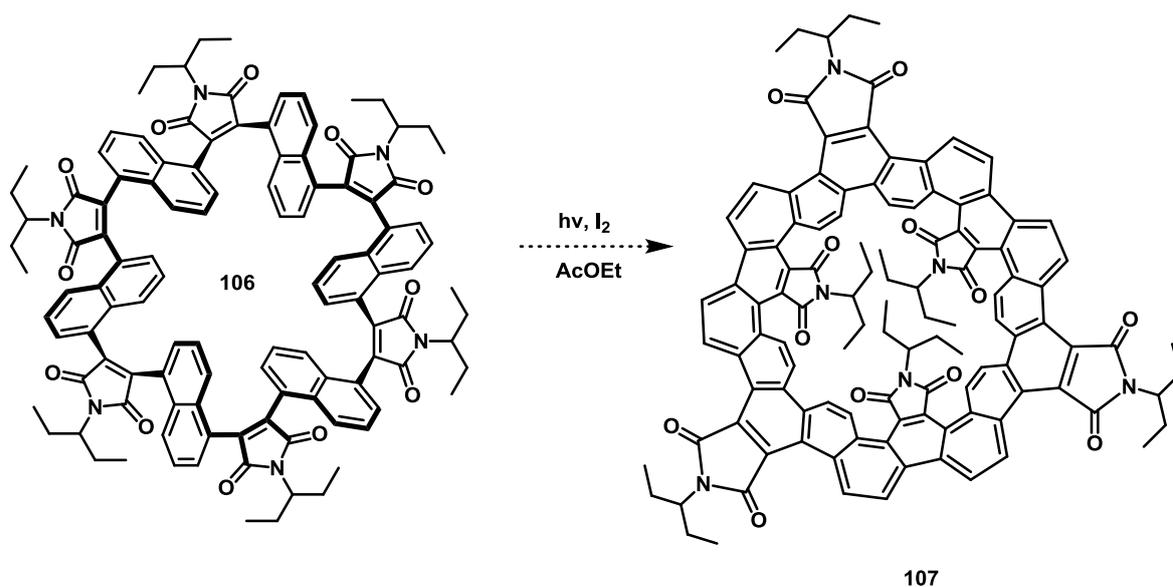


Schéma 139. Photoréaction pour former la nanobague **107**.

Un produit qui n'est pas la nanobague **107** mais avec un spectre RMN clair et résolu est alors obtenu (*Figure 12*).

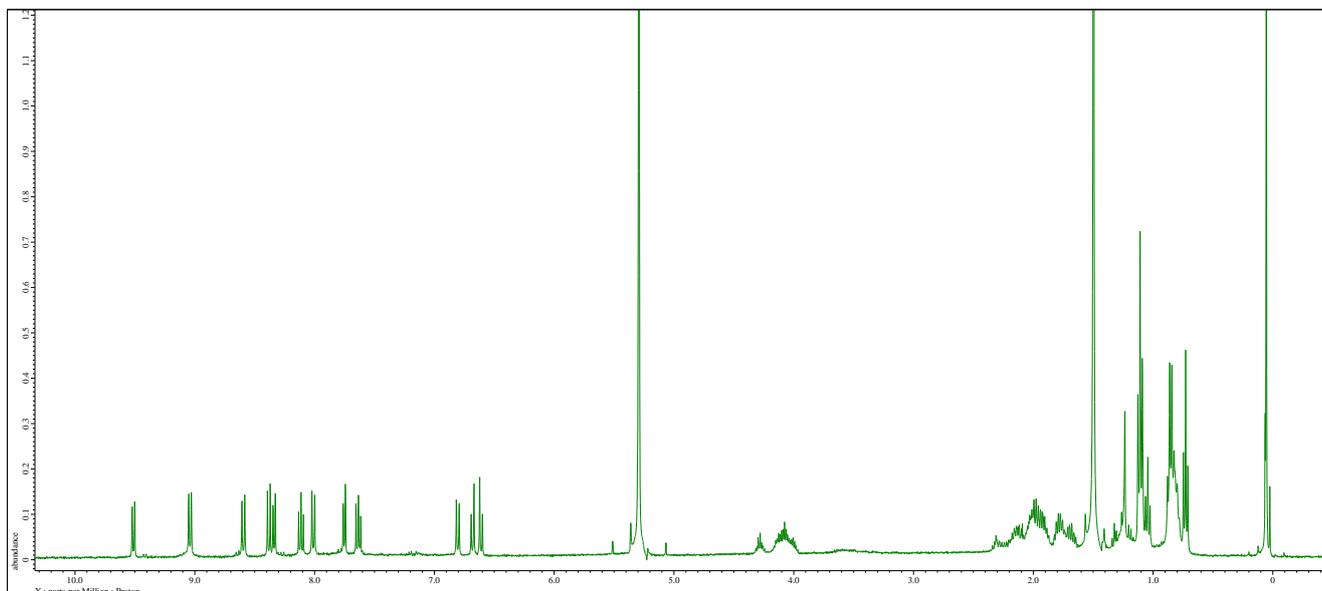


Figure 12. Spectre RMN du proton du produit de photocyclisation enregistré dans le dichlorométhane- d_2 .

Au vu de la multiplicité et du nombre de signaux présents dans la partie aromatique (dix doublets et deux triplets), il a été supposé en premier lieu qu'il s'agissait probablement d'un produit de réarrangement. Une analyse par spectrométrie de masse montre que l'ion moléculaire a perdu 8 unités lors de la photoréaction, ce qui veut dire que quatre liaisons ont été formées. Toutefois, ce résultat est à nuancer car le profil isotopique ne correspond pas à la simulation et n'explique pas le spectre RMN du proton. Deux types de monocristaux ont été obtenus en faisant diffuser du pentane dans une solution du produit de photocyclisation dans du chloroforme. Un type de cristal ne diffracte pas correctement les rayons X tandis que l'autre offre des résultats légèrement meilleurs, mais pas suffisant d'un point de vue cristallographique. Malgré ces données difficilement exploitables, une structure a été malgré tout déduite (*Schéma 140*).

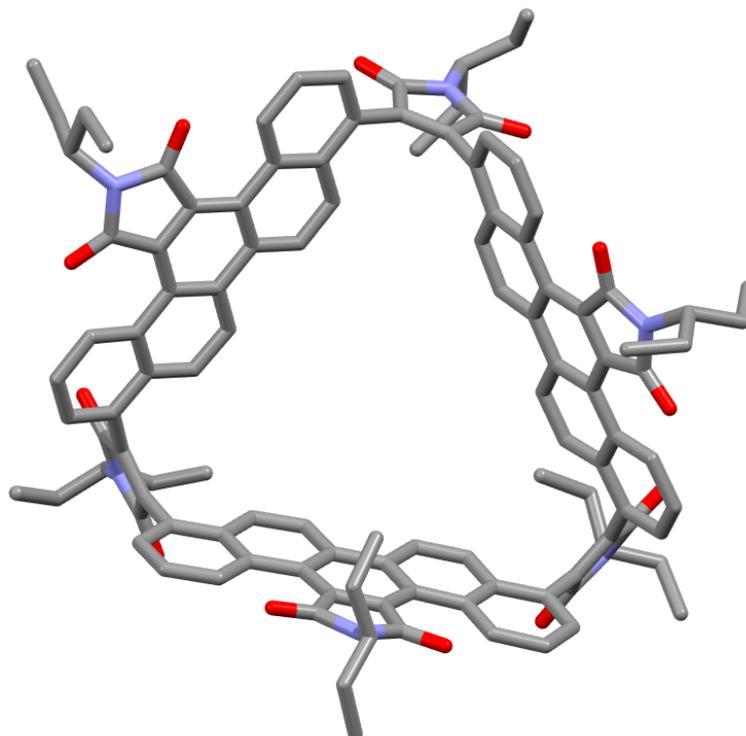


Schéma 140. Structure du composé **108** obtenu après la photocyclisation de **106**. Les atomes de carbone sont représentés en gris, les atomes d'oxygène en rouge et les atomes d'azote en bleu. Les atomes d'hydrogènes ont été omis pour plus de lisibilité.

Le composé **108** formé est composé de trois unités picène reliées entre elles par trois ponts maléimide. Il a été obtenu à partir du composé **106** en formant trois des six liaisons carbone-carbone possibles, de manière alternée. Si on enlève le nombre de signaux correspondant à ce composé (quatre doublets et un triplet pour la partie aromatique), il reste les signaux correspondant à un cyclo-bis-[8]phénacène **109** qui est lui aussi issu du composé **106** mais pour lequel quatre liaisons se sont formées. (*Schéma 141*).

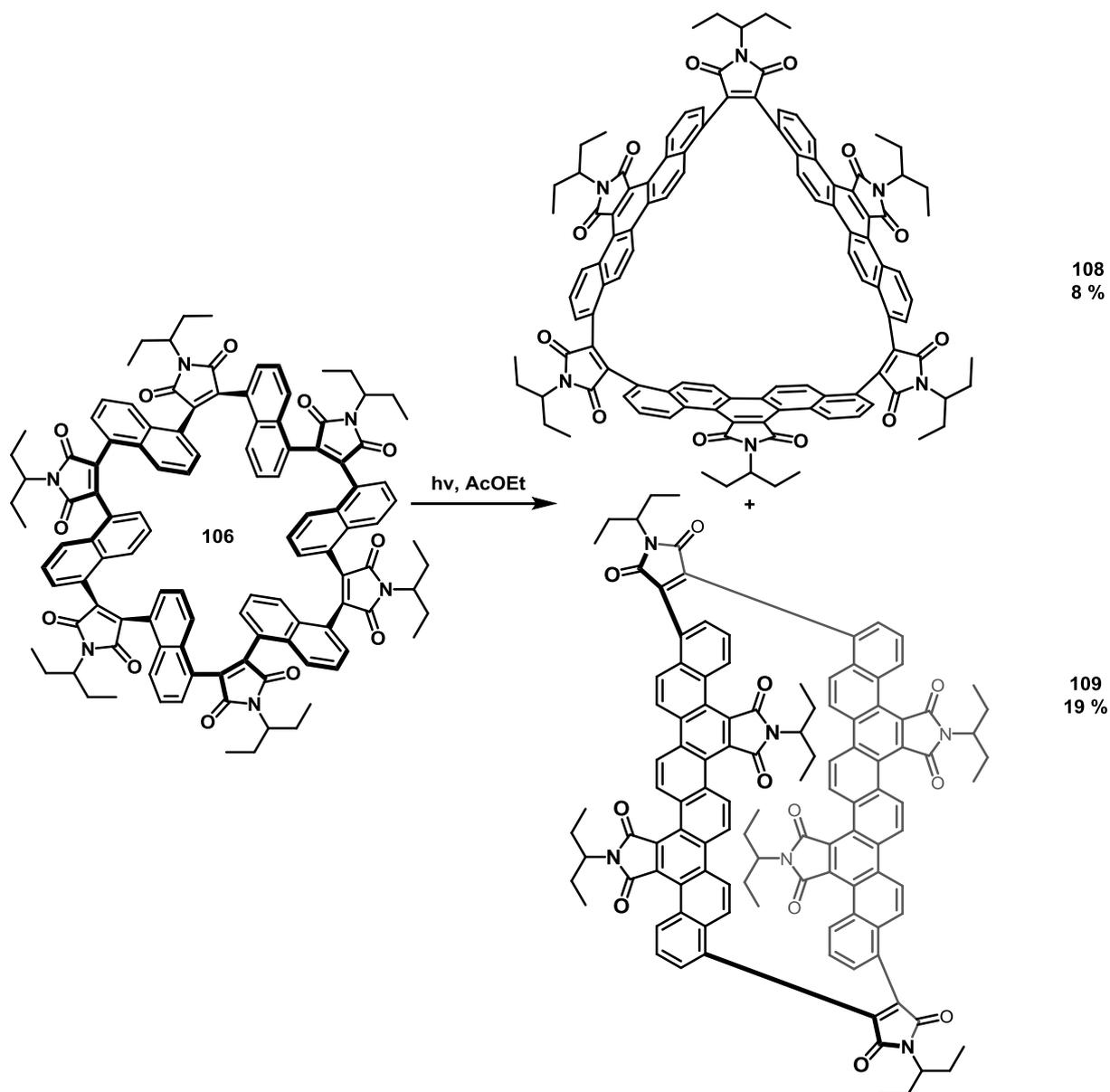


Schéma 141. Bilan de la réaction de photocyclisation du composé **106**.

Dès qu'il a été établi que nous avons affaire à un mélange de deux composés, ces derniers ont pu être séparés et caractérisés. Les deux composés obtenus sont très intéressants car ils montrent que même sous une tension de cycle modérée, une graphitisation par photochimie avec des naphthalènes est possible. Une séparation du mélange a été effectuée par chromatographie sur colonne de silice. Une analyse plus poussée de ces composés par RMN a alors pu être effectuée.

I.4) RMN des composés 108 et 109

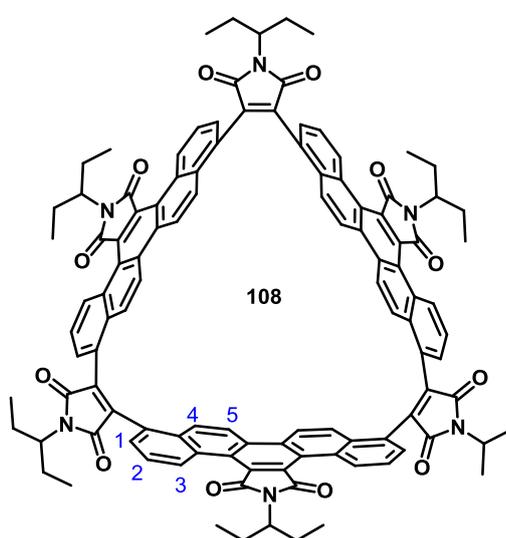
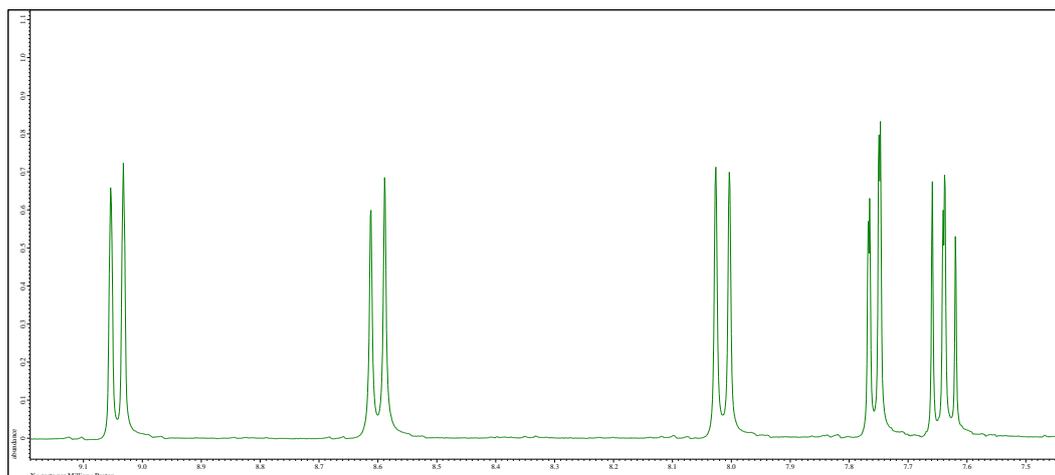


Figure 13 et schéma 142. Zoom sur la partie aromatique du spectre RMN du proton du composé **108** en solution dans CD_2Cl_2 .

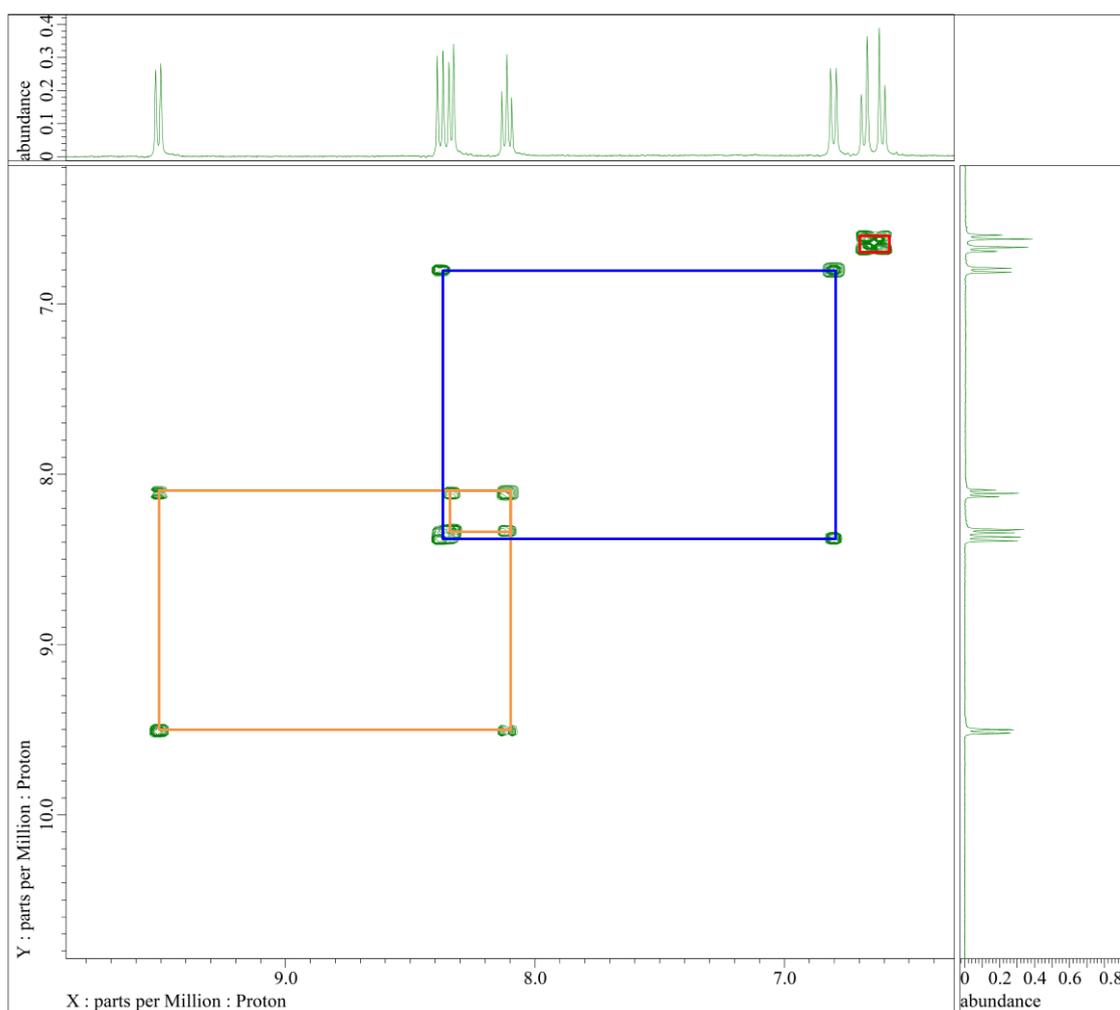
Du fait de la symétrie du composé **108**, l'analyse des constantes de couplages, la multiplicité des signaux et la valeur du déplacement chimique suffisent pour attribuer pratiquement tous les signaux (*Tableau 4*).

δ (ppm)	Intégration	Multiplicité	Constante de couplage	Attribution
9.07	6H	Doublet	9 Hz	H1
8.63	6H	Doublet	10 Hz	H4 ou H5
8.04	6H	Doublet	10 Hz	H4 ou H5
7.78	6H	Doublet	9 Hz	H3
7.67	6H	Triplet	9 Hz	H2

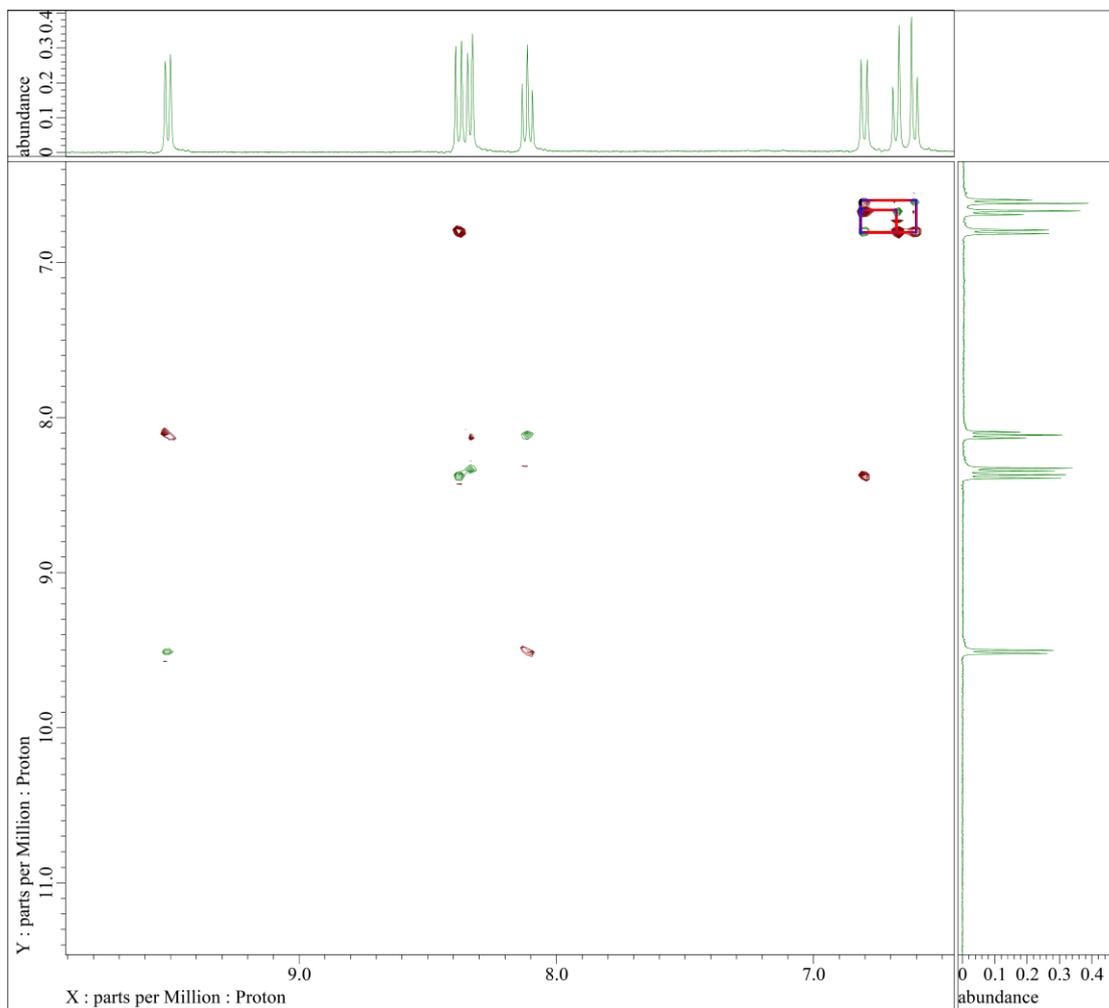
Tableau 4. Attribution des protons aromatiques pour le composé **108**.

Comme le triplet est nécessairement couplé à deux doublets et que dans tous les composés similaires déjà préparés, le proton le plus déblindé est celui le plus proche du pont maléique, on en déduit l'attribution de H1, H2, et H3.

L'analyse du composé **109** nécessite quant à elle l'utilisation des expériences COSY et ROESY (Schéma 143) :



COSY



ROESY

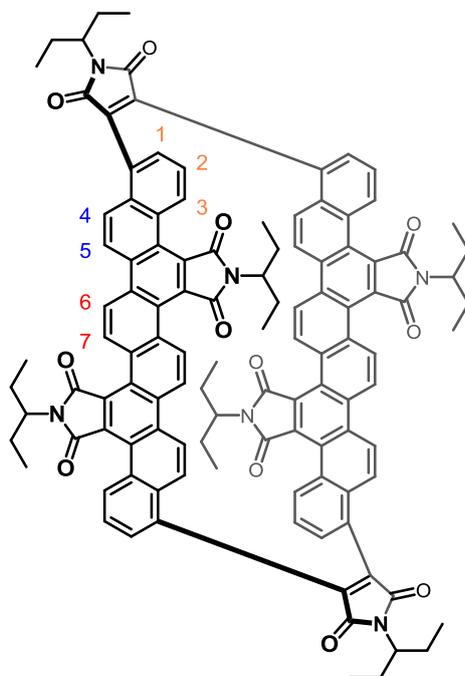


Figure 14 et schéma 143. Spectres COSY et ROESY du composé **109** avec un zoom dans la région des aromatiques.

L'étude du spectre COSY nous permet d'isoler trois groupes de protons (numérotés en orange, bleu et rouge). Comme il y a un seul triplet du fait de la symétrie de la molécule, le groupe de protons orange H1, H2, H3, est attribuable à l'aide des déplacements chimiques et de la multiplicité des signaux. De même, afin d'expliquer les effets de blindage/déblindage importants ($\delta = 9.53$ ppm pour le proton le plus déblindé et 6.64 ppm pour le plus blindé), on peut envisager une géométrie différente de celle représentée au schéma 143 pour le composé **109** (Schéma 144). Cela explique le placement des protons rouges et bleus sur le schéma 143. Une géométrie où les phénacènes se croisent est en effet plus probable pour expliquer ces effets, ce qui a pu être confirmé par simulation de structure moléculaire (optimisation géométrique uniquement).

Afin d'identifier de manière précise les autres signaux, le spectre ROESY est utilisé pour repérer les couplages à travers l'espace. On peut observer deux "tâches de corrélation" (les autres tâches présentes sont dues au couplage scalaire visibles en COSY) : on a un couplage lointain entre un doublet appartenant au groupe rouge avec un doublet du groupe bleu et le même doublet rouge est également couplé à l'autre doublet bleu. On en déduit l'attribution des doublets bleus, le proton H6 étant le plus proche des protons H4 et H5. Même s'il n'est pas possible de conclure avec certitude sur l'attribution, au vu de la valeur des déplacements chimiques, il faut que la molécule adopte une géométrie où les deux phénacènes se croisent (Schéma 144).

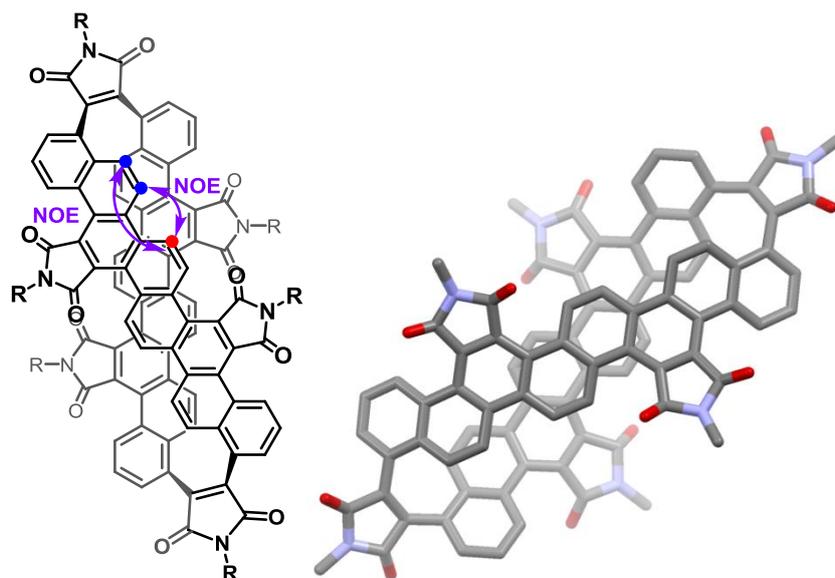


Schéma 144. Représentation du composé **109** plus proche de sa géométrie réelle. Simulation de la structure d'une molécule similaire. Les atomes de carbone sont représentés en gris, les atomes d'oxygène en rouge et les atomes d'azote en bleu. Les atomes d'hydrogènes ont été omis pour plus de lisibilité.

Des essais de cristallisation sont en cours afin d'obtenir une structure de ces deux produits et ainsi confirmer les résultats donnés par l'analyse RMN.

Même si les naphthalènes restent des fragments aromatiques de choix en termes de solubilité et de réactivité, le couple pyrène-benzène dibromé qui a été lui aussi un des fils rouges de cette thèse est aussi envisageable

pour préparer un macrocycle hexamère, et éventuellement une nanobague après graphitisation par déshydrobromation catalysée au palladium.

II. Macrocycle à base de pyrène et de benzène

Comme dans le cas précédent, il est nécessaire de préparer deux trimères : un avec les fonctions acide acétique libres aux extrémités et l'autre avec les fonctions acides glyoxyliques.

Le composé **12** dont la synthèse est rapportée au chapitre 1 (cf. schéma 60) est la forme estérifiée d'un de ces deux précurseurs. Il faut donc commencer par le déprotéger avant d'aborder dans un second temps la synthèse du trimère complémentaire qui va nécessiter plus de travail en généralisant la technique de monosaponification des diacides glyoxyliques.

II.1) Déprotection du composé 12

En utilisant l'expérience des exemples précédents dans la saponification des trimères acétiques de Perkin, une saponification du composé **12** est effectuée en conditions douces avec l'hydrogénocarbonate de sodium pour limiter la formation d'impuretés impossibles à enlever une fois la réaction terminée (Schéma 145).

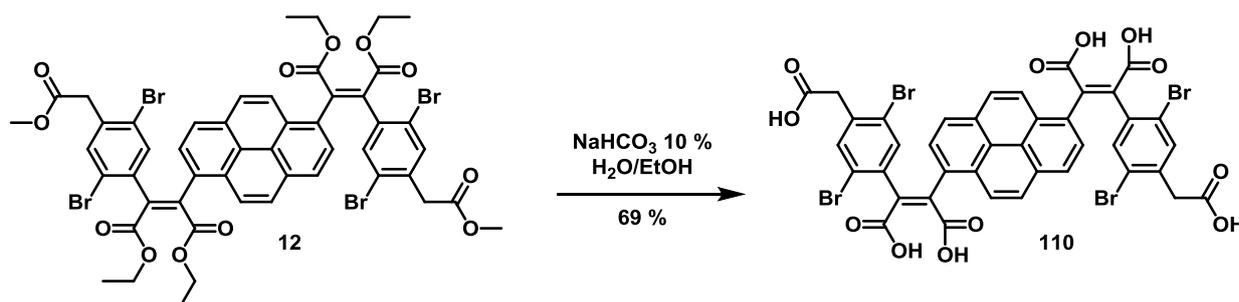


Schéma 145. Déprotection du trimère **12**.

II.2) Monoprotection du pyrène diglyoxylique 7

Afin d'obtenir le trimère complémentaire au composé **110**, il est nécessaire d'avoir une nouvelle brique monoprotégée à base de pyrène. Elle est obtenue en adaptant la technique de monosaponification des acides arylglyoxyliques mise au point au chapitre précédent (Schéma 146).

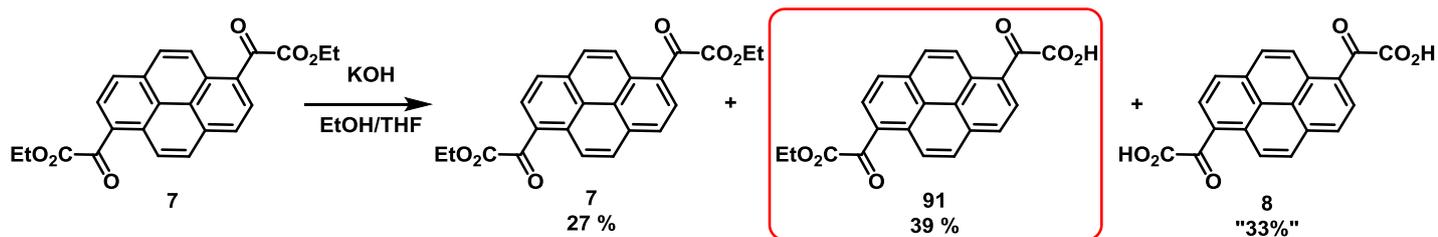


Schéma 146. Monosaponification du composé **7** pour former la brique monoprotégée **91**.

Les conditions réactionnelles sont celles utilisées pour obtenir le composé **93** (un équivalent de base, 1h15 de réaction) en modifiant un peu les proportions en solvants (THF/EtOH 8/1 ici au lieu de 6/1 pour le composé **93**). Il faut noter toutefois qu'il est assez difficile de récupérer le composé monosaponifié **91** car une proportion importante reste en mélange avec le composé **8**, d'où le rendement approximatif en composé **8**. Une extraction par un appareil de Soxhlet avec le chloroforme comme solvant d'extraction a d'abord été envisagée mais finalement, une extraction par un mélange DCM/EtOH 1/1 après avoir effectué la séparation du diester et l'acidification au HCl, semble être une bonne option si elle est répétée plusieurs fois.

II.3) Synthèse du trimère **111** et déprotection.

L'assemblage du composé **91** nouvellement synthétisé avec le composé **1** dans les conditions de Perkin a permis de former le trimère **65** que nous avons déjà obtenu en très petite quantité avec l'approche des dithianes (Schéma 147).

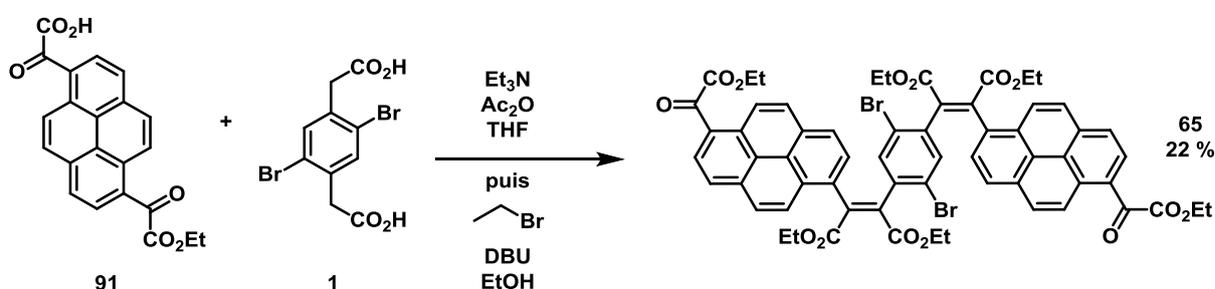


Schéma 147. Synthèse du trimère **65**.

Le rendement sur cette étape est assez faible, non pas parce que la réaction est inefficace, mais surtout parce que le composé **65** est très difficile à purifier. Néanmoins, après une colonne de chromatographie et une recristallisation, il est possible d'utiliser ce composé et de le saponifier dans les conditions habituelles (Schéma 148).

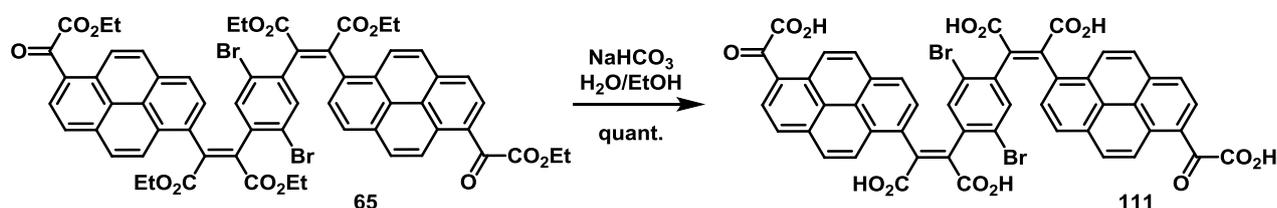


Schéma 148. Déprotection du composé **65**.

Le composé **113** entièrement saponifié est ensuite obtenu de manière quantitative.

II.4) Macrocyclisation et graphitisation

Maintenant que les deux trimères **110** et **111** sont en notre possession, il est possible de réaliser l'étape de macrocyclisation en vue de former un nouveau large macrocycle à six éléments (Schéma 149).

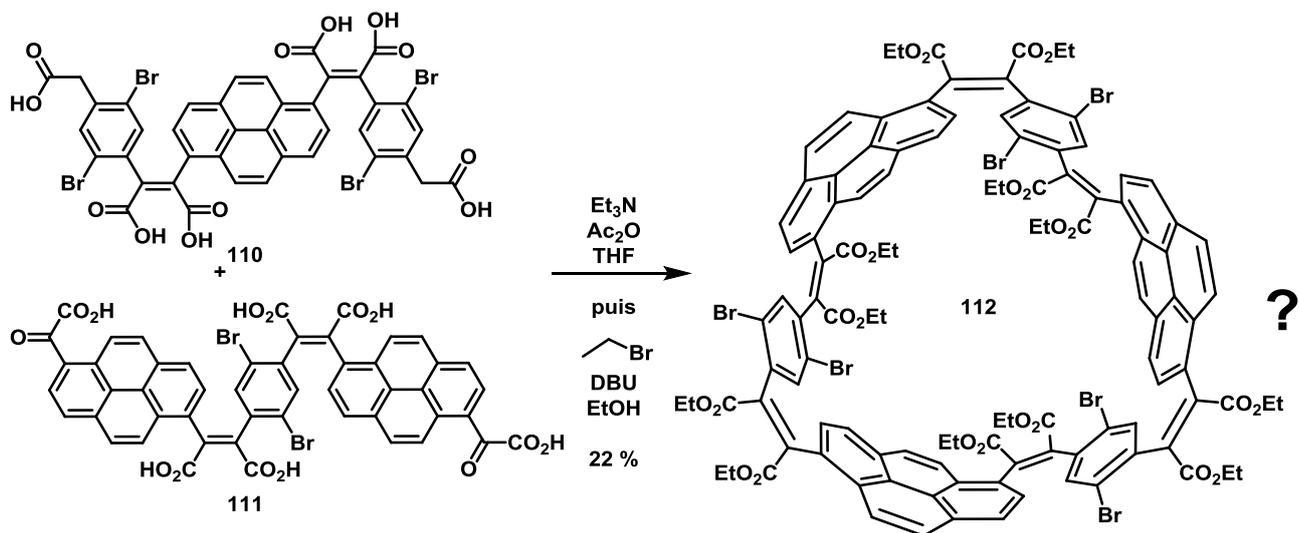


Schéma 149. Etape de macrocyclisation.

La réaction n'a pas pu être menée dans les conditions de haute-dilution car le mélange des composés **110** et **111** dans 80 mL de THF n'était pas parfaitement soluble à température ambiante. Néanmoins, après une réaction de Perkin en milieu dilué (1.35 L de solvant), un produit pouvant correspondre au macrocycle a pu être isolé. Cependant, les analyses par RMN du proton sont inexploitable car on ne voit que des signaux très larges sur tout le spectre. Une analyse par spectrométrie de masse pourrait laisser penser que le bon produit a pu être obtenu mais le profil isotopique expérimental du composé **112** ne correspond pas à la simulation théorique. Seule l'obtention d'une structure par diffraction des rayons X permettrait de trancher mais nos efforts pour obtenir des monocristaux exploitables sont restés infructueux à ce jour.

Un essai de graphitisation par couplage au palladium a malgré tout été tenté sur le produit **112** (Schéma 150).

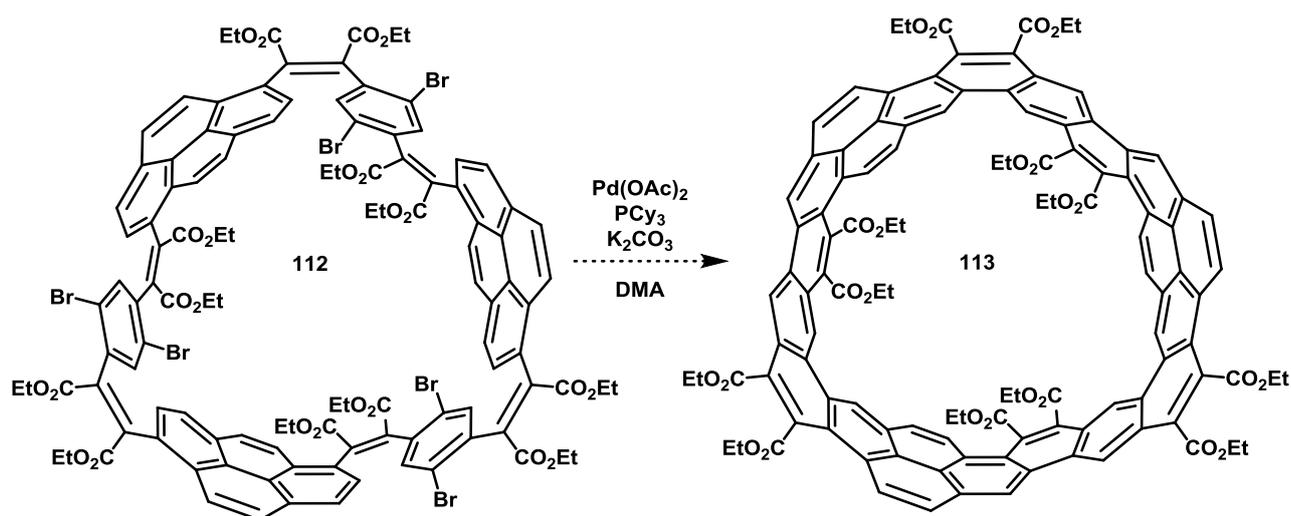


Schéma 150. Essai de graphitisation du composé **112** à l'aide d'un catalyseur au palladium.

Aucune réaction n'a été observée dans un premier temps car en réalisant un suivi par CCM, on remarquait la présence du produit de départ sans évolution de l'intensité de la tâche. En augmentant le chauffage, le produit de départ a disparu mais comme le DMA utilisé provenait d'une vieille bouteille, il n'était plus anhydre et l'augmentation de la température en présence de traces d'eau et de base a conduit à la formation de sous-produits de saponification. Le composé a alors été estérifié de nouveau dans les conditions utilisées lors des étapes de Perkin (éthanol, DBU et bromoéthane dans le THF).

Cette fois encore, un produit a pu être isolé mais le spectre RMN du proton n'est pas clair. Une analyse par spectrométrie de masse ne permet pas de détecter la présence de la bague **113**.

Comme le temps et les précurseurs manquent, d'autres essais seront peut-être menés par l'équipe mais ultérieurement.

Conclusion générale

Au cours de cette thèse, nous avons cherché à développer des méthodes de protection/déprotection des acides arylènediacétiques et arylènediglyoxyliques qui sont les réactifs clés dans la stratégie de Perkin et que l'équipe du CRPP utilise depuis maintenant plusieurs années. Des précurseurs monoprotégés devaient permettre, en plusieurs étapes, l'assemblage contrôlé et illimité de plusieurs fragments aromatiques entre eux pour former des oligomères linéaires encore bifonctionnels. Notamment, l'obtention de précurseurs bifonctionnels linéaires à trois fragments devait permettre la formation de macrocycles à six éléments, derniers intermédiaires flexibles avant la formation de larges nanobagues de carbone : un des objectifs majeurs de l'équipe.

La première méthode de protection à avoir été développée est celle des acides arylènediacétiques. L'analyse du mécanisme de la réaction de Perkin a permis d'anticiper que la présence d'un ester au lieu d'un acide carboxylique pourrait constituer une méthode de protection efficace. Une technique de monosaponification fondée sur une réaction statistique, mais dont les trois produits finaux sont très facilement séparables par extractions sélectives, a alors été mise au point. Cette technique s'est révélée généralisable à tout acide arylènediacétique tant que celui-ci reste insoluble dans un solvant organique. Cette technique, appliquée à une séquence de réactions de Perkin et de rigidification de l'oligomaléate résultant, a permis la formation de deux nanorubans aromatiques dont un [14]phénacène octaester (*Schéma 151*).

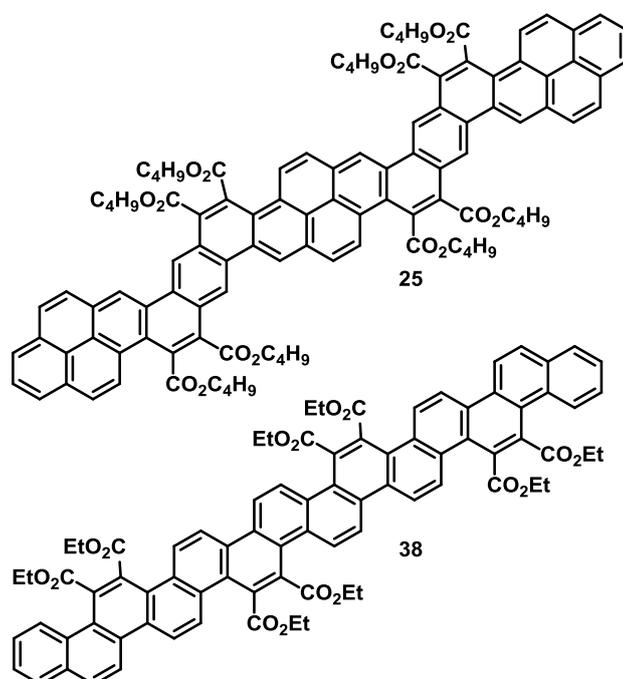


Schéma 151. Rubans **25** et **38** obtenus grâce à la méthode de monoprotection des acides arylènediacétiques.

Cette méthode a également pu ouvrir la voie à une optimisation de la synthèse des macrocycles tétramères en privilégiant une approche "3+1" plutôt que "1+1+1+1". En procédant de cette manière, il est possible de

limiter la formation d'intermédiaires oligomériques ouverts, toujours difficiles à séparer du produit d'intérêt, et d'augmenter considérablement le rendement de l'étape de macrocyclisation.

La technique de monosaponification des esters arylènediacétiques nous a également ouvert la voie à la synthèse de larges macrocycles constitués de trois unités biphenyle et de trois unités benzène. En s'affranchissant de la protection des acides arylènediglyoxyliques grâce à un couplage de Suzuki pour former des fragments biphenyle, et en adaptant une nouvelle fois la technique de monosaponification, nous avons pu obtenir un premier macrocycle à six éléments qui, après photocyclisation, a conduit à la formation de deux cyclo-tris[5]héliènes dont les structures et propriétés sont particulièrement atypiques. Ces deux molécules présentent toutes les deux une géométrie de rubans de Möbius persistante et les calculs théoriques menés par l'équipe du Professeur Rainer Herges ont montré l'existence de courants électroniques de cycle prouvant ainsi une conjugaison sur la totalité des macrocycles, mais également une aromaticité de Möbius, ce qui n'a été que rarement rapporté dans la littérature (*Schéma 152*).

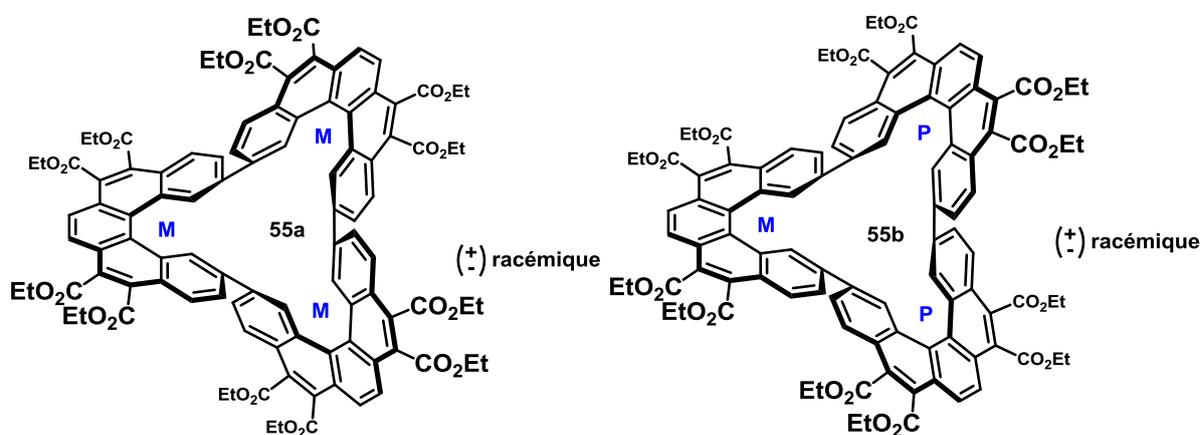


Schéma 152. Cyclo-tris[5]héliènes **55a** et **55b** qui présentent tous les deux une géométrie de Möbius persistante à température ambiante ainsi qu'une aromaticité de Möbius.

La deuxième méthode de protection, concernant les acides arylènediglyoxyliques, a finalement été développée. L'analyse du mécanisme de la réaction de Perkin nous a en premier lieu orientés vers les techniques de protection des carbonyles que sont l'acétalisation et la thioacétalisation. La mise en place de ce type de groupement protecteur s'est révélée très laborieuse et même si elle s'est avérée efficace en termes de protection, la stratégie globale l'était peu en terme de rendement global. C'est pourquoi nous avons changé d'approche et avons adapté la technique de monosaponification aux diesters glyoxyliques. De manière surprenante, il s'est avéré que ces derniers se sont révélés être de bons groupements protecteurs. La méthodologie de monosaponification reste la même que pour les diesters acétiques et est tout aussi générale. En combinant cette technique avec celle mise au point pour les acides arylènediacétiques, l'obtention en six étapes (en partant des précurseurs monoprotégés) d'un [20]phénacène dodécaester a été possible (*Schéma 153*).

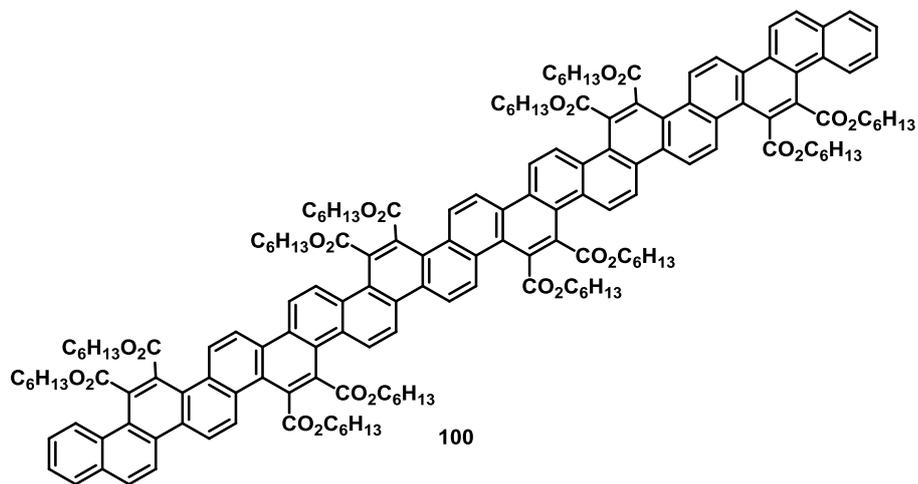


Schéma 153. Ruban phénacénique **100** qui est le plus long phénacène à avoir été synthétisé.

Dès que les méthodologies de monoprotection ont été maîtrisées, ces deux techniques ont pu être appliquées aux synthèses de deux nouveaux macrocycles à six éléments. Le premier est constitué de six naphthalènes et est un précurseur de choix pour la formation d'une nanobague par photochimie. Sa graphitisation a cependant conduit à la formation de deux composés de graphitisation partielle constitués de trois picènes (la moitié des liaisons a été formée) pour le premier et de deux [8]phénacènes (deux tiers des liaisons ont été formées), liés par des ponts maléimides de manière cyclique (*Schéma 154*).

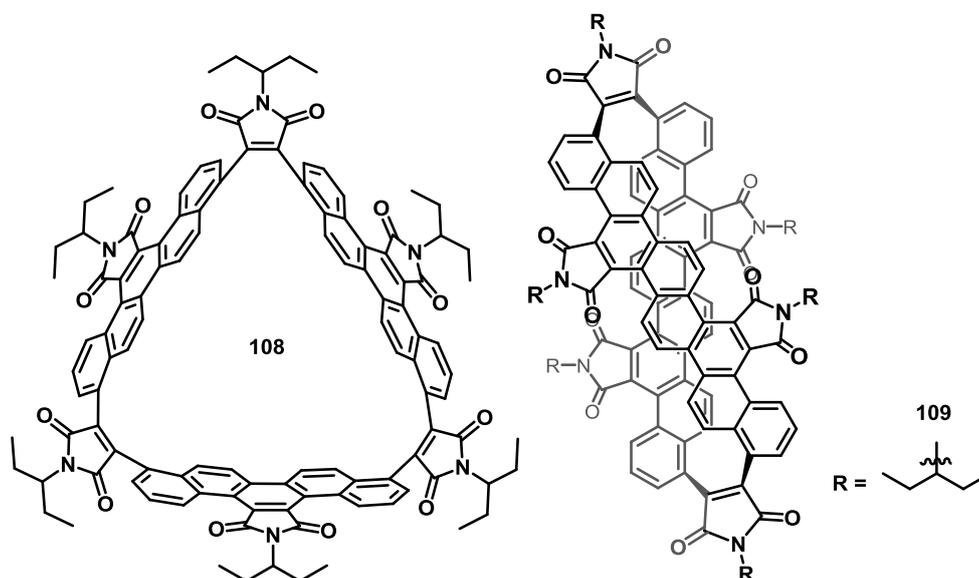


Schéma 154. Composés **108** et **109** obtenus après graphitisation partielle du macrocycle **106**.

Le second macrocycle à six éléments est constitué de trois unités pyrène et de trois unités dibromo-benzène. Un essai de graphitisation catalysé au palladium n'a pas pu aboutir à la formation d'une nanobague de carbone.

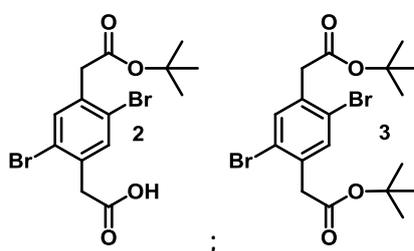
Le développement des techniques de monoprotection de briques élémentaires bifonctionnelles ouvre de très larges perspectives à la stratégie de Perkin. Les anciennes limitations pour l'assemblage de réactifs de Perkin, qui permettait alors uniquement à la formation d'intermédiaires linéaires à trois éléments ou de macrocycles à quatre éléments, sont alors considérablement repoussées puisque des séquences de protection / couplage / déprotection permettent a priori des combinaisons d'assemblage infinies.

Même si l'objectif final de formation d'une nanobague de carbone n'a pu être atteint, à cause de conditions défavorables de graphitisation, cette approche nous a tout de même permis d'accéder à plusieurs types de molécules macrocycliques conjuguées et rigides. Parmi elles, les deux cyclo-tris[5]helicènes se sont révélés particulièrement intéressants d'un point de vue structural et électronique.

Partie expérimentale

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été réalisés sur un spectromètre JEOL 400 (400 MHz pour ^1H , 100 MHz pour ^{13}C). Les abréviations utilisées pour désigner la multiplicité des signaux sont : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), dd (doublet de doublet), dt (doublet de triplet), br s (singulet large). Les analyses par spectrométrie de masse haute résolution ont été réalisées sur un spectromètre de masse de type FD-TOF ou ESI-TOF. Les points de fusion ont été mesurés avec un four à microscope Mettler. Pour toutes les synthèses sous argon, le montage est conditionné sous atmosphère inerte suite à trois cycles vide/argon.

Chapitre 1



L'acide 2,5-dibromophénylène-1,4-diacétique **1** (4.00 g, 351.98 g/mol, 11.4 mmol) est introduit dans un ballon de 500 mL et le mélange tert-butanol/THF (120 mL/120 mL) est ajouté. Le Boc_2O (3.73 g, 218.25 g/mol, 17.1 mmol) et la DMAP (420 mg, 122.17 g/mol, 3.4 mmol) sont ensuite introduits dans le milieu réactionnel qui est ensuite chauffé au reflux pendant 16h.

Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide incolore obtenu est repris et trituré au DCM puis essoré sur verre fritté. Le solide collecté correspond au diacide **1** non réagi avec la DMAP.

Rendement : 1.64 g avec la DMAP, "40 %", solide incolore.

Une solution de soude 0.1 M est ajoutée dans les eaux-mères et après séparation de phases, le lavage de la phase organique avec cette solution est répété trois fois. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Il s'agit du diester **3** pur.

Rendement : 1.16 g (464.19 g/mol, 2.5 mmol, 22 %), solide gris.

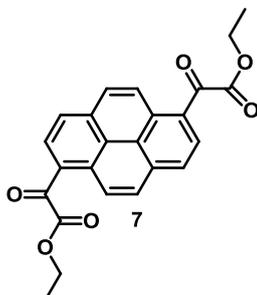
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.48 (s, 2H), 3.63 (s, 4H), 1.45 (s, 18H).

La phase aqueuse est acidifiée avec une solution de HCl 1M et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit souhaité est alors obtenu pur sous la forme d'un solide gris-orangé.

Rendement : 1.18 g. (408.09 g/mol, 2.9 mmol, 25 %), solide gris-orangé.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.52 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ = 175.9, 169.3, 136.2, 135.3, 135.2, 134.1, 124.0, 123.9, 81.8, 42.3, 40.7, 28.1.

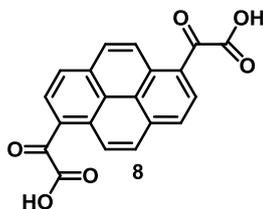


Dans un ballon monocol de 1 L préalablement séché et sous argon, le 1,6-dibromopyrène **4** (22.9 g, 360.05 g/mol, 63.6 mmol) est introduit. Le THF anhydre (360 mL) est ensuite canulé dans le milieu après l'avoir préalablement dégazé pendant 5 minutes. Cette suspension est refroidie à -94°C (bain acétone/azote liquide) puis le n-BuLi (100 mL, solution 2.5 M dans l'hexane, 250 mmol) est ajouté lentement au début puis plus rapidement. L'agitation se poursuit sous argon pendant 1 h après l'addition avant d'enlever le bain froid et de laisser l'agitation sous argon pendant 2 h. Le milieu réactionnel est de nouveau refroidi à -94°C puis le diéthyloxalate **6** (57 mL, 146.14 g/mol, 1.08 g/mL, 421 mmol) est ajouté rapidement. L'agitation est poursuivie à température ambiante toujours sous argon pendant 1h30.

Le milieu réactionnel est ensuite versé dans une solution de HCl 1M (300 mL), extrait trois fois au dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont ensuite séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit est précipité en ajoutant 750 mL de méthanol. Le produit est obtenu après essorage sur verre fritté pur.

Rendement : 20.0 g (402.40 g/mol, 49.7 mmol, 78 %), solide orange.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ = 9.34 (d, 2H, J = 9 Hz), 8.40 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.30 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.26 (d, 2H, J = 9 Hz), 4.55 (q, 4H, J = 7 Hz), 1.49 ppm (t, 6H, J = 7 Hz).

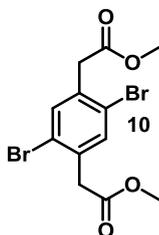


Dans un ballon de 2 L, le diester **7** (12.1 g, 402.40 g/mol, 30.1 mmol) ainsi que l'éthanol (600 mL) sont introduits. A part, dans un erlenmeyer de 1 L, une solution de NaHCO₃ (60.0 g, 84.01 g/mol, 714 mmol) dans l'eau (700 mL) est préparée. La solution est ensuite versée dans le ballon et le mélange est ensuite chauffé au reflux sous agitation à l'air pendant 2 jours.

Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel homogène est versé avec précaution dans une solution de HCl 2M. Le précipité est essoré sur verre fritté et lavé à l'eau froide. Ce dernier est dissout dans l'acétone et la solution est filtrée sur verre fritté afin de récupérer un maximum de produit sans laisser passer les sels. Après concentration sous pression réduite, le solide obtenu est utilisé sans purification supplémentaire.

Rendement : 10.6 g (346.29 g/mol, quantitatif) solide orange/rouge.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 9.22 (d, 2H, J = 9 Hz), 8.57 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.53 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.50 (d, 2H, J = 9 Hz).



L'acide 2,5-dibromophénylène-1,4-diacétique **1** (21.30 g, 351.98 g/mol, 60.5 mmol) est dispersé dans le MeOH (500 mL). Puis SOCl₂ (50 mL, 118.97 g/mol, 1.64 g/mL, 689 mmol) est ajouté par portions en faisant attention aux dégagements gazeux parfois violents. Le mélange est alors chauffé au reflux pendant une nuit. Après retour à température ambiante, le mélange est placé à -15°C pendant une journée. Le solide obtenu est essoré sur verre fritté et lavé au MeOH très froid.

Rendement : 17.8 g (380.03 g/mol, 46.8 mmol, 77 %), solide incolore.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.51 (s, 2H), 3.75 (s, 4H), 3.73 (s, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ = 170.4, 135.3, 135.2, 124.0, 52.5, 40.9.

FD-HRMS : *m/z* calculé pour C₁₂H₁₂Br₂O₄ [M]⁺ : 377.91023, obtenu 377.91064.

T_f : 139–142°C.



Le diester **10** (9.34 g, 380.03 g/mol, 24.6 mmol) est introduit dans un ballon de 250 mL et le mélange MeOH/1,4-dioxane (65 mL/22 mL) est ajouté. Le mélange est chauffé au reflux jusqu'à dissolution totale.

La potasse (1.38 g, 56.11 g/mol, 24.6 mmol) est dissoute à part dans un faible volume de MeOH et la solution est ajoutée à chaud au milieu réactionnel afin de conserver le milieu homogène. Le reflux est maintenu pendant 1h15. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide incolore obtenu est repris et trituré au DCM puis essoré sur verre fritté. La phase organique correspondante contient le diester **10** pur qui n'a pas réagi.

Rendement : 2.21 g (380.03 g/mol, 5.8 mmol, 24 %), solide incolore.

Le solide est récupéré et est placé dans un bécher. Une solution de HCl 2M est alors ajoutée ainsi que du dichlorométhane dans un second temps. Le mélange est trituré et essoré sur verre fritté. Le solide collecté correspond au diacide **1**.

Rendement : 1.33 g (351.98 g/mol, 3.8 mmol, 15 %), solide incolore.

Les phases dans les eaux mères sont séparées et la phase aqueuse est extraite au DCM. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

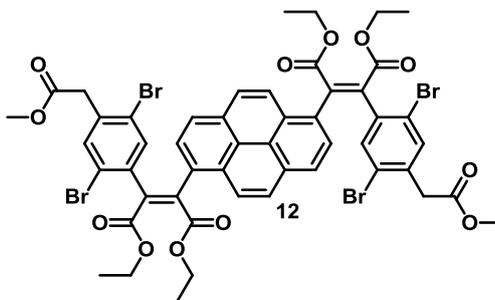
Rendement : 5.03 g (366.01 g/mol, 13.7 mmol, 56 %), solide incolore.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.70 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.64 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ = 171.1, 170.1, 136.2, 135.3, 135.2, 135.1, 123.5, 123.3, 52.0, 40.3, 39.9.

FD-HRMS : m/z calculé pour C₁₁H₁₀Br₂O₄ [M]⁺ : 363.89458, obtenu 363.89479.

T_f : 142–144°C.



Le diacide glyoxylique **8** (840 mg, 346.29 g/mol, 2.4 mmol) et le monoester **11** (2.10 g, 366.01 g/mol, 5.8 mmol) sont introduits dans un ballon bicol de 100 mL préalablement séché au décapeur thermique sous argon. Puis le THF anhydre (40 mL) est ajouté. La triéthylamine (2.0 mL, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 14.3 mmol) et l'anhydride acétique (2.0 mL, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 21.1 mmol) sont ensuite introduits. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant 16 h.

Une addition d'éthanol (4.0 mL, 46.07 g/mol, 0.789 g/mL, 68.5 mmol) dans du THF (15 mL) est effectuée avant d'ajouter le DBU (3.6 mL, 152.24 g/mol, 1.02 g/mL, 24.1 mmol) et le bromoéthane (2.4 mL, 108.97 g/mol, 1.47 g/mL, 33 mmol). Ce mélange est alors versé dans le milieu réactionnel brièvement refroidi (enlever le chauffage lors de l'addition). Le mélange est chauffé au reflux pendant 20 h.

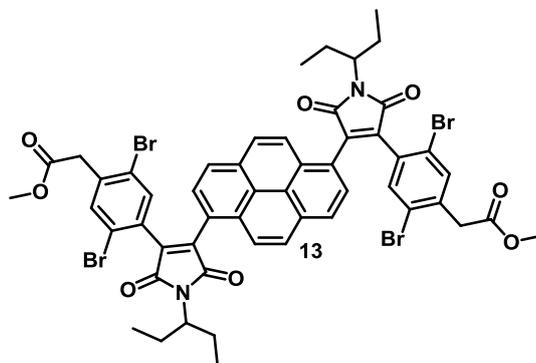
Après retour à température ambiante une solution de HCl 1M est ajoutée ainsi que du dichlorométhane. Le mélange est transvasé dans une ampoule à décanter et un ajout d'eau est effectué afin de s'assurer de la solubilité des sels de DBU. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

Une purification sur colonne de silice (éluant DCM puis DCM avec 1 % d'EtOH dès que la première tâche est sortie) est effectuée et le solide obtenu est recristallisé dans l'EtOH.

Rendement : 2.29 g (1154.49 g/mol, 2.0 mmol, 83 %), solide orange.

RMN ¹H (400 MHz, tétrachloroéthane-d₂ à 80°C) : δ = 8.36 (d, 2H, J = 9 Hz), 8.10 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 9Hz), 7.93 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.29 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 4.39 (q, 4H, J = 8 Hz), 4.31 (q, 4H, J = 8 Hz), 3.46 (s, 4H), 3.44 (s, 6H), 1.39 (t, 6H, J = 8 Hz), 1.32 (t, 6H, J = 8 Hz).

FD-HRMS : *m/z* calculé pour C₅₀H₄₂Br₄O₁₂ [M]⁺ : 1149.94098, obtenu 1149.94234.



Le diacide glyoxylique **8** (420 mg, 346.29 g/mol, 1.2 mmol) et le monoester **11** (1.06 g, 366.01 g/mol, 2.9 mmol) sont introduits dans un ballon bicol de 100 mL préalablement séché au décapeur thermique sous argon. Puis le THF anhydre (20 mL) est ajouté. La triéthylamine (1.0 mL, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 7.2 mmol) et l'anhydride acétique (1.0 mL, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 10.6 mmol) sont ensuite introduits. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant 16 h.

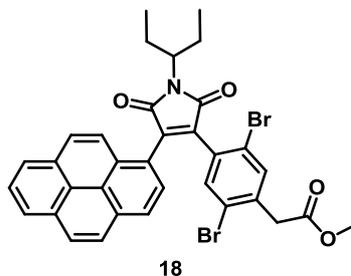
Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec. Le résidu est alors repris dans du THF (20 mL) et le 3-aminopentane (1.4 mL, 87.16 g/mol, 0.748 g/mL, 12 mmol) est ajouté. Le mélange est chauffé au reflux pendant 3.5 jours à l'air.

Après retour à température ambiante une solution de HCl 1M est ajoutée ainsi que du dichlorométhane. Le mélange est transvasé dans une ampoule à décanter et un ajout d'eau est effectué afin de s'assurer de la solubilité des sels de DBU. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

Une purification sur colonne de silice (éluant DCM puis DCM/EtOH en gradient jusqu'à 8 %) est effectuée et l'huile rouge collectée est reprise dans un minimum de DCM avant de rajouter de l'éther de pétrole pour faire précipiter le produit.

Rendement : 955 mg (1144.55 g/mol, 0.83 mmol, 69 %), solide rouge.

RMN ¹H (400 MHz, tétrachloroéthane-d₂ à 120°C) δ = 8.21 (m, 2H), 8.06 (m, 2H), 8.00-7.94 (m, 4H), 7.52 (s, 2H), 7.44 (s, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.68 (m, 10H), 2.16 (m, 4H), 1.93 (m, 4H), 1.11 (m, 12H).



L'acide glyoxylique **17** (1.07 g, 274.28 g/mol, 3.9 mmol) et le monoester **11** (1.30 g, 366.01 g/mol, 3.6 mmol) sont introduits dans un ballon bicol de 100 mL préalablement séché au décapeur thermique sous argon. Puis le THF anhydre (20 mL) est ajouté. La triéthylamine (1.0 mL, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 7.2 mmol) et l'anhydride acétique (1.3 mL, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 13.8 mmol) sont ensuite introduits. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant 2 h.

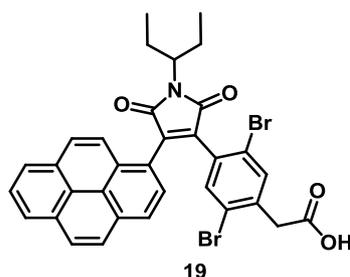
Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec. Le résidu est alors repris dans du 1,4-dioxane (20 mL) et le 3-aminopentane (2.1 mL, 87.16 g/mol, 0.748 g/mL, 18 mmol) est ajouté. Le mélange est chauffé au reflux pendant 2.5 jours à l'air.

Après retour à température ambiante, un solide précipite dans le milieu. Le milieu réactionnel est versé dans un bécher contenant 200 mL d'eau et le solide est essoré sur verre fritté.

Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (DCM/EP 1/1 puis 3/1 dès que le produit commence à sortir). Le produit est utilisé sans purification supplémentaire.

Rendement : 1.00 g (673.40 g/mol, 1.5 mmol, 42 %), solide orange.

RMN ¹H (400 MHz, acétone-d₆) : δ = 8.33-8.29 (m, 4H), 8.23 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.18-8.13 (m, 2H), 8.10-8.06 (m, 2H), 7.64 (br. s, 2H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.16-2.05 (m, 2H, caché en partie par le signal du solvant), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.03 (t, 6H, J = 7 Hz).



Dans un ballon de 50 mL, l'imide **18** (975 mg, 673.40 g/mol, 1.4 mmol) est introduit avec de l'éthanol (100 mL). La potasse (17.4 mL, solution 1M dans l'éthanol, 1.7 mmol) est ajoutée au milieu réactionnel et est chauffé au reflux pendant 24 h.

Après retour à température ambiante, le mélange est acidifié au HCl 2M. Un solide précipite alors. Il est essoré sur verre fritté.

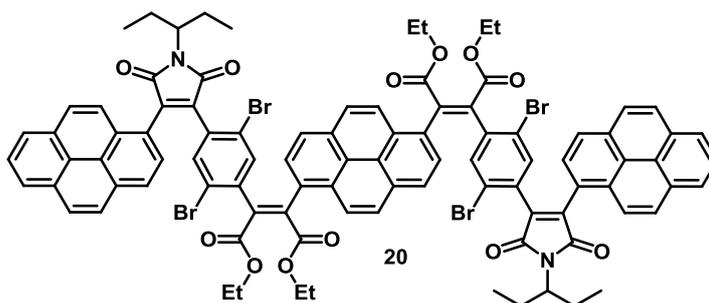
Une purification sur colonne (éluant DCM pour enlever le produit de départ puis DCM/AcOH 99/1 pour récupérer le reste) permet de récupérer le produit avec de l'acide acétique. Il est enlevé en

reprenant le produit dans du DCM et en procédant à plusieurs lavages à l'eau de la phase organique. Après séchage sur sulfate de sodium anhydre et concentration sous pression réduite, le produit obtenu est pur.

180 mg de produit de départ sont également collectés (673.40 g/mol, 0.27 mmol, 19 %).

Rendement : 480 mg (659.37 g/mol, 0.73 mmol, 50 %), solide rouge.

RMN ¹H (400 MHz, acétone-d₆) : δ = 8.36-8.29 (m, 3H), 8.24 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.21-8.14 (m, 3H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.70 (br. s, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H, caché en partie par le signal du solvant), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.03 (t, 6H, J = 7 Hz).



Le diacide glyoxylique **8** (76 mg, 346.29 g/mol, 0.22 mmol) et l'acide arylacétique **19** (310 mg, 659.37 g/mol, 0.47 mmol) sont introduits dans un ballon bicol de 100 mL préalablement séché au décapeur thermique sous argon. Puis le THF anhydre (10 mL) est ajouté. La triéthylamine (0.2 mL, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 1.4 mmol) et l'anhydride acétique (0.2 mL, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 2.1 mmol) sont ensuite introduits. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant 16 h.

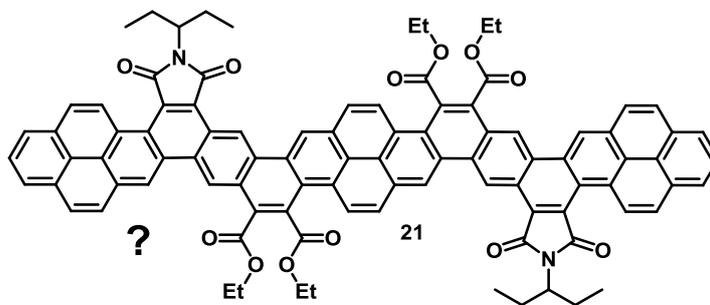
Une addition d'éthanol (0.5 mL, 46.07 g/mol, 0.789 g/mL, 8.6 mmol) est effectuée dans du THF (10 mL) avant d'ajouter le DBU (0.4 mL, 152.24 g/mol, 1.02 g/mL, 2.7 mmol) et le bromoéthane (0.4 mL, 108.97 g/mol, 1.47 g/mL, 5.4 mmol). Ce mélange est alors versé dans le milieu réactionnel brièvement refroidi (enlever le chauffage lors de l'addition). Le mélange est chauffé au reflux pendant 20h.

Après retour à température ambiante une solution de HCl 1M est ajoutée ainsi que du dichlorométhane. Le mélange est transvasé dans une ampoule à décanter et un ajout d'eau est effectué afin de s'assurer de la solubilité des sels de DBU. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

Une purification sur colonne de silice (éluant DCM/EP 75/25 puis 85/15 puis 95/5 puis CHCl₃) permet de récupérer une fraction qui pourrait correspondre au produit souhaité avec des impuretés.

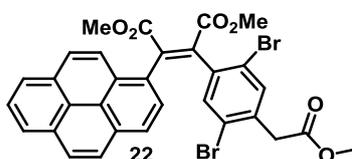
Rendement : 440 mg (1741.23 g/mol, 0.25 mmol), solide rouge.

RMN ¹H inexploitable (que des signaux larges, même à haute température).



Dans un ballon bicol de 50 mL, le précurseur flexible anhydre **20** (400 mg, 1741.23 g/mol, 0.23 mmol), le diacétate de palladium (41 mg, 224.50 g/mol, 0.18 mmol), la tricyclohexylphosphine (90 mg, 280.43 g/mol, 0.32 mmol) et le carbonate de potassium (636 mg, 138.21 g/mol, 4.6 mmol) sont introduits avant d'ajouter le diméthylacétamide anhydre (5 mL) sous argon. Le milieu réactionnel est alors placé directement dans le bain d'huile préalablement chauffé à 110°C et est chauffé à cette température sous argon pendant 2.5 jours.

Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué au chloroforme et une filtration à chaud est effectuée. Après concentration sous pression réduite, le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant EP/AcOEt 75/25) pour récupérer quelques fractions puis au chloroforme avec 10 % de méthanol en gradient (2-5-10 %) pour récupérer une autre fraction mais aucune ne semble correspondre au produit souhaité. Le produit est probablement resté adsorbé sur la colonne.



L'acide glyoxylique **17** (1.07 g, 274.28 g/mol, 3.9 mmol) et le monoester **11** (1.30 g, 366.01 g/mol, 3.6 mmol) sont introduits dans un ballon bicol de 100 mL préalablement séché au décapeur thermique sous argon. Puis le THF anhydre (20 mL) est ajouté. La triéthylamine (1 mL, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 7.2 mmol) et l'anhydride acétique (1.4 mL, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 14.8 mmol) sont ensuite introduits. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant une nuit.

Dans un mélange de méthanol (2.1 mL, 32.04 g/mol, 0.791 g/mL, 51.8 mmol) et de THF (20 mL), l'iodométhane (2.2 mL, 141.94 g/mol, 2.28 g/mL, 35.3 mmol) puis du DBU (2.7 mL, 152.24 g/mol, 1.02 g/mL, 18 mmol) sont ajoutés. Ce mélange est versé dans le milieu réactionnel brièvement refroidi (enlever le chauffage lors de l'addition). Le mélange est ensuite chauffé au reflux pendant 24 h.

Après retour à température ambiante une solution de HCl 1M est ajoutée ainsi que du dichlorométhane. Le mélange est transvasé dans une ampoule à décanter et un ajout d'eau est effectué afin de s'assurer de la solubilité des sels de DBU. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

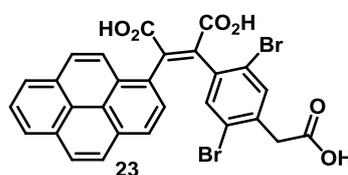
Une purification sur colonne de silice (éluant DCM/EP 1/1 pour enlever les produits de départ restants estérifiés puis CHCl_3 pour récupérer le produit) est effectuée et le produit obtenu est recristallisé dans le méthanol.

Rendement : 1.97 g (650.32 g/mol, 3.0 mmol, 83 %), solide jaune pâle.

RMN ^1H (400 MHz, tétrachloroéthane- d_2 à 80°C) : δ = 8.34 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.23 (t, 2H, J = 7 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.1 (m, 2H), 8.04 (m, 2H), 7.94 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.44 (s, 2H).

FD-HRMS : m/z calculé pour $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$: 647.97831 ; obtenu 647.97847.

T_f : $198\text{--}200^\circ\text{C}$



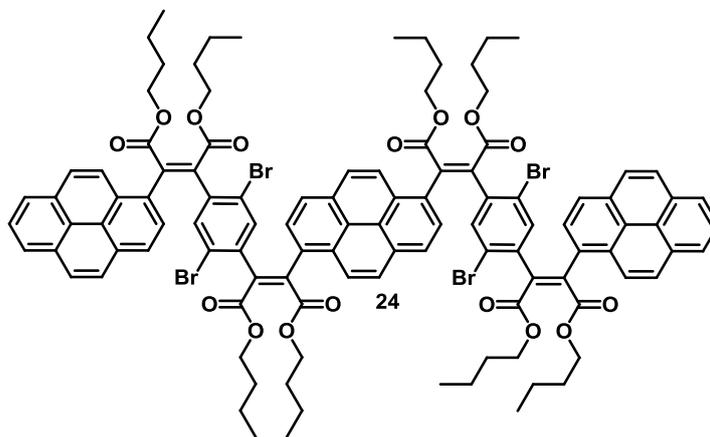
Le triester **22** (2.10 g, 650.32 g/mol, 3.2 mmol) et la potasse (10.0 g, 56.11 g/mol, 178 mmol) sont dispersés dans de l'éthanol (200 mL) et le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 24 h.

Après retour à température ambiante, une solution aqueuse de HCl 2M est ajoutée et le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle trois fois. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est utilisé sans purification supplémentaire.

Rendement : 1.89 g (608.24 g/mol, 3.1 mmol, 96 %), solide rouge foncé.

RMN ^1H (400 MHz, tétrachloroéthane- d_2 à 80°C) : δ = 8.30–8.21 (m, 4H), 8.12–8.06 (m, 3H), 7.93 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.52 (s, 2H), 3.74 (s, 2H).

T_f : $225\text{--}253^\circ\text{C}$.



Le diacide glyoxylique **8** (187 mg, 346.29 g/mol, 0.54 mmol) et le triacide **23** (756 mg, 608.24 g/mol, 1.2 mmol) sont introduits dans un ballon bicol de 100 mL préalablement séché au décapeur thermique sous argon. Puis le THF anhydre (50 mL) est ajouté. La triéthylamine (0.85 mL, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 6.1 mmol) et l'anhydride acétique (0.85 mL, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 8.1 mmol) sont ensuite introduits. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant 16 h.

Une addition de butan-1-ol (3.0 mL, 74.12 g/mol, 0.810 g/mL, 32.8 mmol) dans du THF (20 mL) est effectuée avant d'ajouter le DBU (1.6 mL, 152.24 g/mol, 1.02 g/mL, 11 mmol) et le 1-bromobutane (2.3 mL, 137.02 g/mol, 1.27 g/mL, 21.3 mmol). Ce mélange est alors versé dans le milieu réactionnel brièvement refroidi (enlever le chauffage lors de l'addition). Le mélange est chauffé au reflux pendant 48 h.

Après retour à température ambiante une solution de HCl 1M est ajoutée ainsi que du dichlorométhane. Le mélange est transvasé dans une ampoule à décanter et un ajout d'eau est effectué afin de s'assurer de la solubilité des sels de DBU. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

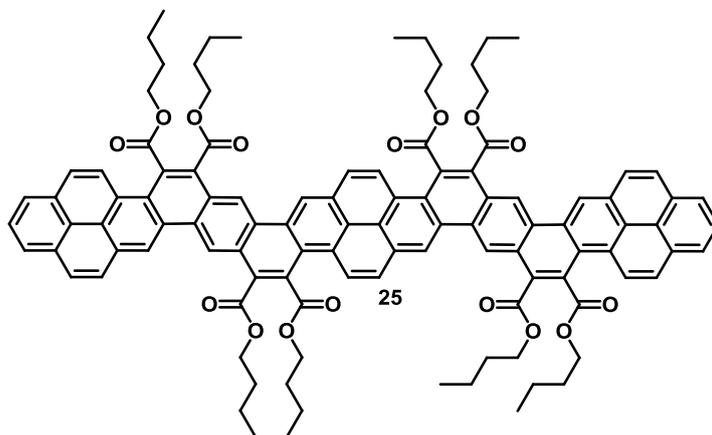
L'huile obtenue est reprise dans l'éthanol et on place la solution pendant quelques heures à -15°C. Le solide qui a précipité est essoré sur verre fritté et l'opération est renouvelée jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de solide qui précipite.

Rendement : 837 mg (1975.60 g/mol, 0.42 mmol, 79 %), solide jaune.

RMN ¹H (400 MHz, tétrachloroéthane-d₂ à 120°C) : δ = 8.29–8.23 (m, 9H), 8.15–8.08 (m, 7H), 7.93 (br. s, 3H), 7.65 (br. s, H), 7.51–7.42 (br. s, 5H), 7.10 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 4.18 (t, 8H, J = 7 Hz), 4.06 (br. s, 4H), 4.01 (br. s, 4H), 1.58 (m, 8H), 1.26 (m, 4H), 1.14 (m, 4H), 0.96–0.92 (m, 8H), 0.84–0.74 (m, 22H) ; quelques signaux sont masqués par le signal de l'eau.

FD-HRMS : *m/z* calculé pour C₁₀₈H₁₀₃Br₄O₁₆ [M+H]⁺ : 1971.39796 ; obtenu 1971.39353.

T_f : 182-192°C



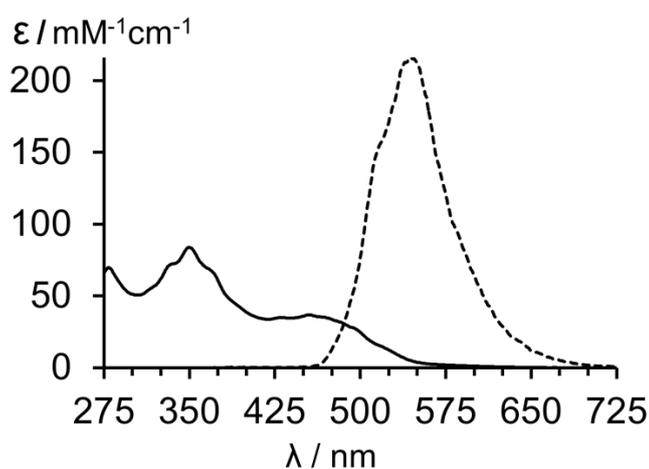
Dans un ballon bicol de 50 mL préalablement séché au décapeur thermique, le précurseur flexible **25** (400 mg, 1975.60 g/mol, 0.20 mmol), le diacétate de palladium (36 mg, 224.50 g/mol, 0.16 mmol), la tricyclohexylphosphine (90 mg, 280.43 g/mol, 0.28 mmol) et le carbonate de sodium (424 mg, 105.99 g/mol, 4.0 mmol) sont introduits avant d'ajouter le diméthylacétamide anhydre (5 mL) sous argon. Le milieu réactionnel est alors placé directement dans le bain d'huile préalablement chauffé à 110°C et est chauffé à cette température sous argon pendant une nuit.

Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué au chloroforme et une filtration à chaud est effectuée pour enlever le palladium solide. Le filtrat est séché sur sulfate de sodium anhydre et concentré sous pression réduite. L'huile visqueuse obtenue est reprise dans l'éthanol et le précipité est essoré sur verre fritté et lavé à l'éthanol.

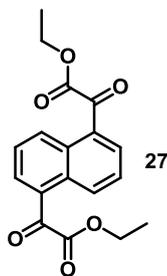
Rendement : 198 mg (1651.96 g/mol, 0.12 mmol, 60 %), solide rouge foncé.

RMN ¹H inexploitable (peu soluble et signaux très larges)

FD-HRMS : m/z calculé pour $C_{108}H_{98}O_{16}$ $[M]^+$: 1650.68548 ; obtenu 1650.68651.



Spectre d'absorption (trait plein) et d'émission (trait en pointillés) du composé **25** à la concentration de 4 μ mol/L dans le chloroforme. Pour le spectre d'émission, λ_{ex} = 350 nm.



Dans un ballon monocol de 1 L préalablement séché et sous argon, le dibromonaphtalène (12.9 g, 285.97 g/mol, 45.1 mmol) est introduit. Le THF anhydre (450 mL) est canulé dans le milieu après l'avoir préalablement dégazé pendant 5 minutes. Cette suspension est refroidie à -94°C (bain acétone/azote liquide) puis le t-BuLi (1.9 M dans le pentane, 100 mL, 190 mmol) est canulé dans le milieu. L'agitation se poursuit sous argon pendant 1 h après l'addition à -94°C (ajout régulier d'azote liquide) avant de laisser le bain froid remonter en température pendant 2h30. Le milieu réactionnel est de nouveau refroidi à -94°C puis le diéthyloxalate **6** (62 mL, 1.08 g/mL, 146.14 g/mol, 458 mmol) est ajouté rapidement. L'agitation est poursuivie avec le bain pendant 1h puis sans le bain pendant 1 h supplémentaire.

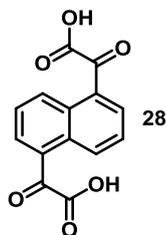
Le milieu réactionnel, de couleur ambrée, subit une addition d'une solution de HCl 1M (150 mL). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont ensuite lavées à l'eau et séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

Une précipitation du produit a alors lieu en ajoutant un peu d'éthanol absolu et le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol absolu.

Les eaux mères sont ensuite concentrées sous pression réduite et l'huile résiduelle reprise dans l'EtOH où le produit précipite. Il est filtré après 3h au réfrigérateur et lavé à l'EtOH froid.

Rendement : 12.5 g (328.32 g/mol, 38 mmol, 84 %), aiguilles jaunes.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ = 9.29 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.76 (t, 2H, J = 8 Hz), 4.49 (q, 4H, J = 8 Hz), 1.44 (t, 6H, J = 8 Hz).

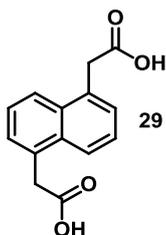


Dans un ballon de 2 L, le diester **27** (3.00 g, 328.32 g/mol, 9.1 mmol) est introduit ainsi que l'éthanol (150 mL). Une solution de NaHCO₃ (26.1 g, 84.01 g/mol, 311 mmol) dans l'eau (300 mL) est préparée à part. La solution est versée dans le ballon et le mélange est ensuite chauffé au reflux sous agitation à l'air pendant 24 h pendant lesquelles le milieu réactionnel devient homogène.

Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel homogène est versé avec précaution dans une solution de HCl 2M. Le précipité est essoré sur verre fritté et lavé à l'eau froide. Le solide est utilisé sans purification supplémentaire.

Rendement : 2.49 g (272.21 g/mol, quantitatif), solide incolore.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 9.09 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.09 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.81 (t, 2H, J = 8 Hz).



Le diacide glyoxylique **28** (5.00 g, 272.21 g/mol, 18.4 mmol) est placé dans un ballon de 250 mL avec de l'acide acétique (100 mL) puis l'acide hypophosphoreux (50 % w/w dans H₂O, 5.2 mL, 66.00 g/mol, 1.23 g/mL, 48.4 mmol) et le l'iodure de sodium (3.31 g, 149.89 g/mol, 22.1 mmol) sont ajoutés.

Le milieu réactionnel est ensuite dégazé pour enlever le dioxygène et chauffé ensuite au reflux sous argon pendant 3 jours.

Après retour à température ambiante, le produit a précipité. De l'eau est ajoutée afin de s'assurer que tout a bien précipité et le solide incolore formé est essoré sur verre fritté.

Le produit souhaité est obtenu et laissé sécher à l'air puis à la pompe à palette une nuit afin d'enlever un maximum d'acide acétique et d'eau.

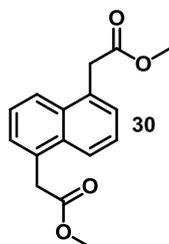
Rendement : 3.24 g, (244.25 g/mol, 13.3 mmol, 72 %), solide incolore.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 12.44 (br. s, 2H), 7.90 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.50 (t, 2H, J = 7 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 7 Hz), 4.05 (s, 4H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) : δ = 172.9, 132.32, 132.29, 128.0, 125.7, 123.6, 38.9.

ESI-HRMS : m/z calculé pour C₁₄H₁₂O₄Na [M + Na]⁺ : 267.0627 ; obtenu 267.0367.

T_f > 300°C



Dans un ballon bicol de 500 mL est introduit le composé **29** (5.26 g, 244.25 g/mol, 21.5 mmol) avec du méthanol (200 mL). Le montage à reflux est mis en place et le SOCl_2 (18.7 mL, 118.97 g/mol, 1.64 g/mL, 0.258 mol) est ajouté par portions à la seringue en faisant attention au dégagement gazeux violent. Le mélange est alors chauffé au reflux pendant 4 h.

Après retour à température ambiante, le produit précipite dans le ballon après un passage au réfrigérateur. Il est essoré sur verre fritté et le produit pur est obtenu pur.

Les eaux mères sont concentrées partiellement sous pression réduite (apparition d'un solide) et du produit supplémentaire est récupéré.

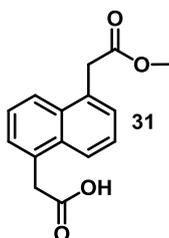
Rendement : 5.16 g (272.30 g/mol, 18.9 mmol, 88 %), solide incolore.

RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) : δ = 7.93 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.50 (t, 2H, J = 8 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 7 Hz), 4.09 (s, 4H), 3.67 (s, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_2Cl_2) : δ = 172.4, 133.0, 132.1, 128.7, 126.4, 124.3, 52.6, 39.7.

ESI-HRMS : m/z calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 295.0940 ; obtenu 295.0953.

T_f : 126-129°C



Le diester **30** (5.00 g, 272.30 g/mol, 18.4 mmol) est introduit dans un ballon de 1 L puis le mélange MeOH/THF (60mL/500 mL) est introduit. Le mélange est chauffé au reflux jusqu'à dissolution totale.

La potasse (1.03 g, 56.11 g/mol, 18.4 mmol) est dissoute dans un faible volume de MeOH et la solution obtenue est ajoutée à chaud au milieu réactionnel afin de conserver celui-ci homogène. Le reflux est maintenu pendant une nuit. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide incolore obtenu est repris et trituré au DCM puis essoré sur verre fritté. La phase organique correspondante contient le diester **30** pur qui n'a pas réagi.

Rendement : 1.95 g (272.30 g/mol, 7.2 mmol, 39 %).

Le solide est récupéré et est placé dans un bécher. Une solution de HCl 2M est alors ajoutée ainsi que du dichlorométhane dans un second temps. Le mélange est trituré et essoré sur verre fritté. Le solide collecté correspond au diacide **29**.

Rendement : 643 mg (244.25 g/mol, 2.6 mmol, 14 %).

Les phases dans les eaux mères sont séparées et la phase aqueuse est extraite au DCM. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

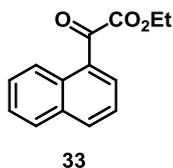
Rendement : 1.52 g (258.27 g/mol, 5.9 mmol, 32 %), solide incolore.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 12.44 (br. s, 1H), 7.92 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.52–7.44 (m, 4 H), 7.44 (d, 2H, J = 7 Hz), 4.16 (s, 2 H), 4.05 (s, 2H), 3.61 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) : δ = 172.8, 171.7, 132.4, 132.2, 132.1, 131.5, 128.01, 127.99, 125.8, 125.7, 123.8, 123.4, 51.8, 38.8, 38.3.

ESI-HRMS : *m/z* calculé pour C₁₅H₁₄O₄Na [M + Na]⁺ : 281.0784 ; obtenu 281.0816.

T_f : 160-166°C

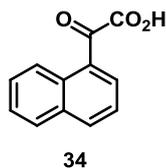


Dans un ballon monocol de 500 mL préalablement séché et sous argon, le 1-bromonaphtalène **32** (7 mL, 207.07 g/mol, 1.48 g/mL, 50 mmol) est introduit. Le THF anhydre (300 mL) est canulé dans le milieu après l'avoir préalablement dégazé pendant 5 minutes. Cette solution est refroidie à -94°C (bain acétone/azote liquide) puis le n-BuLi (21 mL, 2.5 M dans l'hexane, 52.5 mmol) est ajouté à la seringue. L'agitation se poursuit sous argon pendant 15 minutes dans le bain froid. Le milieu réactionnel est refroidi de nouveau à -94°C puis le diéthylxalate **6** (34 mL, 1.08 g/mL, 146.14 g/mol, 251 mmol) est ajouté rapidement. L'agitation est poursuivie avec le bain pendant 10 minutes puis sans le bain jusqu'à retour à température ambiante.

Le milieu réactionnel subit une addition d'une solution de HCl 1M (150 mL). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont ensuite lavées à l'eau et séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

Une huile est obtenue qui, d'après la RMN du proton, correspond au produit souhaité avec du diéthylxalate.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ = 9.03 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.98 (dd, 1H, J = 8 Hz, 1 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.69 (td, 1H, J = 8 Hz, 1 Hz), 7.61-7.54 (m, 2H), 4.49 (q, 2H, J = 7 Hz), 1.44 (t, 3H, J = 7 Hz).

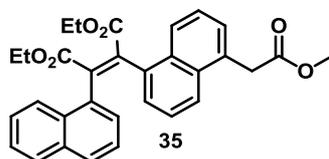


Dans un ballon de 2 L, le composé **33** (11.4 g, 228.25 g/mol, 50 mmol, en mélange avec du diéthylxalate) est introduit ainsi que l'éthanol (400 mL). Une solution de NaHCO₃ (80 g, 84.01 g/mol, 952 mmol) dans l'eau (1 L) est préparée à part dans un erlenmeyer. La solution est versée dans le ballon et le mélange est ensuite chauffé au reflux sous agitation à l'air pendant une nuit pendant laquelle le milieu réactionnel devient homogène.

Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel homogène est versé avec précaution dans une solution de HCl 2M. Plusieurs extractions du milieu à l'acétate d'éthyle sont effectuées. Les phases organiques rassemblées sont ensuite séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. L'huile obtenue est recristallisée dans l'heptane ou le toluène. *Etape réalisée par Antoine Robert.*

Rendement : 1.52 g (200.19 g/mol, 50 mmol, quantitatif), solide incolore.

RMN ¹H (400 MHz CDCl₃) : δ = 8.85 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.52 (d, 1H, J = 7 Hz), 8.18 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.20 (t, 1H, J = 7 Hz), 7.64-7.58 (m, 2H).



L'acide glyoxylique **34** (342 mg, 200.19 g/mol, 1.7 mmol) et le monoester **31** (400 mg, 258.27 g/mol, 1.6 mmol) sont introduits dans un ballon bicol de 100 mL préalablement séché au décapeur thermique sous argon. Puis le THF anhydre (40 mL) est ajouté. La triéthylamine (0.65 mL, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 4.7 mmol) et l'anhydride acétique (0.75 mL, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 8.1 mmol) sont ensuite introduits. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant une nuit.

Une addition d'éthanol (1.4 mL, 46.07 g/mol, 0.789 g/mL, 24 mmol) dans du THF (10 mL) est effectuée avant d'ajouter le DBU (1.2 mL, 152.24 g/mol, 1.02 g/mL, 8 mmol) et le bromoéthane (1.1 mL, 108.97 g/mol, 1.47 g/mL, 15 mmol).

Ce mélange est alors versé dans le milieu réactionnel brièvement refroidi (enlever le chauffage lors de l'addition). Le mélange est chauffé au reflux pendant 24 h.

Après retour à température ambiante une solution de HCl 1M est ajoutée ainsi que du dichlorométhane. Le mélange est transvasé dans une ampoule à décanter et un ajout d'eau est effectué afin de s'assurer de la solubilité des sels de DBU. Les phases sont séparées et la phase

aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

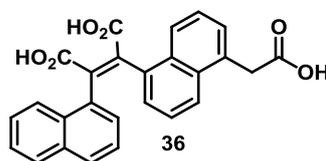
Une purification sur colonne de silice (éluant DCM) est effectuée et le solide obtenu est recristallisé dans l'EtOH.

Rendement : 445 mg (496.56 g/mol, 0.89 mmol, 56 %), solide jaune.

RMN ¹H (400 MHz, tétrachloroéthane-d₂ à 120°C) : δ = 8.14 (m, 2 H), 7.76 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.49–7.43 (m, 3H), 7.38 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.23–7.08 (m, 4H), 4.36–4.31 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.34–1.29 (m, 6H).

FD-HRMS : *m/z* calculé pour C₃₁H₂₈O₆ [M]⁺ : 496.18859; obtenu : 496.19006.

T_f : 119-122°C

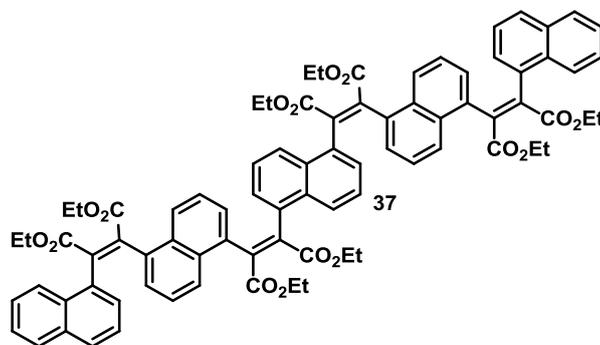


Dans un ballon de 250 mL, le composé **35** (496 mg, 496.56 g/mol, 1.0 mmol) est introduit dans un ballon de 250 mL ainsi que l'éthanol (20 mL). Une solution de NaHCO₃ (6.58 g, 84.0 g/mol, 78.4 mmol) dans l'eau (66 mL) est préparée à part. La solution est versée dans le ballon et le mélange est ensuite chauffé au reflux sous agitation à l'air pendant 24 h pendant lesquelles le milieu réactionnel devient homogène.

Après retour à température ambiante, du HCl 2M est ajouté lentement sous agitation jusqu'à disparition de l'effervescence due au dégagement de CO₂ et jusqu'à pH =1 (apparition du solide qui précipite). Comme il s'agit plus d'un trouble que d'un précipité, le milieu réactionnel est extrait au DCM jusqu'à ce que la phase aqueuse soit incolore. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est utilisé sans purification supplémentaire.

Rendement : 402 mg (426.42 g/mol, 0.94 mmol, 96 %), huile jaune visqueuse.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ à 80 °C) : δ = 8.03 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.54–7.50 (m, 2H), 7.48–7.43 (m, 3H), 7.39–7.34 (m, 2H), 7.31–7.28 (m, 1H), 3.97 (s, 2H).



L'acide diglyoxylique **28** (109 mg, 272.21 g/mol, 0.40 mmol) et le dimère acétique **36** (400 mg, 426.42 g/mol, 0.94 mmol) sont introduits dans un ballon bicol de 100 mL préalablement séché au décapeur thermique sous argon. Puis le THF anhydre (40 mL) est ajouté. La triéthylamine (0.6 mL, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 4.3 mmol) et l'anhydride acétique (0.6 mL, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 6.3 mmol) sont ensuite introduits. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant une nuit.

Une addition d'éthanol (1.4 mL, 46.07 g/mol, 0.789 g/mL, 24 mmol) dans du THF (15 mL) est effectuée avant d'ajouter le DBU (1.2 mL, 152.24 g/mol, 1.02 g/mL, 8.0 mmol) et le bromoéthane (1.2 mL, 108.97 g/mol, 1.47 g/mL, 16 mmol). Ce mélange est alors versé dans le milieu réactionnel brièvement refroidi (enlever le chauffage lors de l'addition). Le mélange est chauffé au reflux pendant 60 h.

Après retour à température ambiante une solution de HCl 1M est ajoutée ainsi que du dichlorométhane. Le mélange est transvasé dans une ampoule à décanter et un ajout d'eau est effectué afin de s'assurer de la solubilité des sels de DBU. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

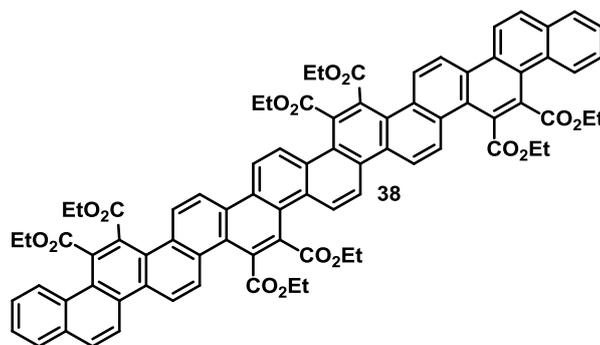
Une purification sur colonne de silice (éluant DCM puis DCM/EtOH 99/1) est effectuée et l'huile visqueuse obtenue est dispersée dans l'EtOH, soumise aux ultrasons et placée à 15°C pendant une nuit. Le solide obtenu est alors essoré sur verre fritté.

Rendement : 272 mg (1313.46 g/mol, 0.27 mmol, 51 %), solide incolore.

RMN ¹H (400 MHz, tétrachloroéthane-d₂ à 120°C) : δ = 8.08 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 7.74 (m, 6H), 7.62 (m, 2H), 7.42 (m, 5H), 7.15 (m, 2H), 7.04 (m, 6H), 6.9–6.73 (m, 7H), 4.35–4.21 (m, 16H), 1.46–1.16 (m, 24H).

FD-HRMS : m/z calculé pour C₈₂H₇₂O₁₆ [M]⁺ : 1312.48230 ; obtenu : 1312.48578.

T_f : 216-129°C



Le précurseur flexible **37** (100 mg, 1313.46 g/mol, 76 μ mol) est dissous dans l'acétate d'éthyle (850 mL) à reflux. Après retour à température ambiante, le diode (253 mg, 253.81 g/mol, 1.0 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 jours dans un photoréacteur de Peschl et irradié par une lampe à vapeurs de mercure moyenne pression de 150 W placée dans un tube d'immersion en verre borosilicaté thermorégulé par circulation d'eau.

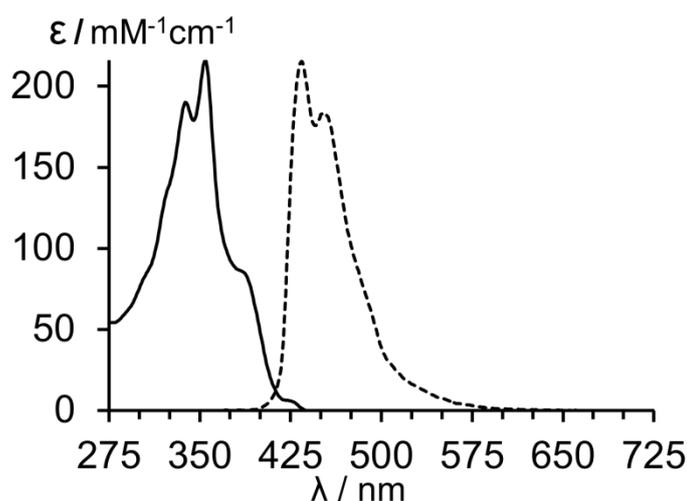
Le milieu réactionnel est ensuite lavé par une solution de thiosulfate de sodium 0.4 M et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est enfin purifié par chromatographie sur colonne de silice (DCM/EtOH 99/1) et recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

Rendement : 55 mg (1305.40 g/mol, 42 μ mol, 55 %), solide jaune.

RMN ¹H (400 MHz, tétrachloroéthane-d₂ à 120°C) : δ = 8.82–8.73 (m, 9H), 8.61–8.50 (m, 6H), 8.42 (m, 2H), 7.66 (m, 5H), 7.60–7.56 (m, 2H), 4.71–4.50 (m, 16H), 1.57–1.36 (m, 24H).

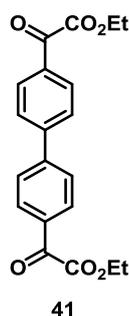
FD-HRMS : m/z calculé pour C₈₂H₆₄O₁₆ [M]⁺ : 1304.41943; obtenu : 1304.42290.

T_f > 300°C



Spectre d'absorption (trait plein) et d'émission (trait en pointillés) du composé **38** à la concentration de 4 μ mol/L dans le chloroforme. Pour le spectre d'émission, λ_{ex} = 350 nm.

Chapitre 2

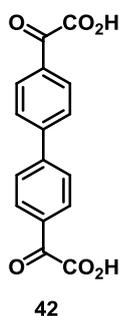


Dans un ballon monocol de 1 L préalablement séché et sous argon, le dibromobiphényle **40** (10.0 g, 312.0 g/mol, 32.1 mmol) est introduit. Le THF anhydre (500 mL) est ensuite canulé dans le ballon après l'avoir préalablement dégazé pendant 5 minutes. Cette suspension est refroidie à -94°C (bain acétone/azote liquide) puis on le n-BuLi (52 mL, solution 2.5 M dans l'hexane, 130 mmol) est ajouté lentement au début puis normalement. L'agitation se poursuit sous argon pendant 1h après l'addition avant d'enlever le bain froid et de laisser l'agitation sous argon pendant 2h. Le milieu réactionnel est de nouveau refroidi à -94°C puis le diéthyloxalate **6** (41 mL, 146.14 g/mol, 1.08 g/mL, 303 mmol) est ajouté rapidement. L'agitation est maintenue à -90°C pendant 30 minutes puis après avoir enlevé le bain froid jusqu'à retour à température ambiante toujours sous argon.

Le milieu réactionnel est ensuite versé dans une solution de HCl 1M, extrait trois fois au dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont ensuite séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur colonne de silice (DCM) permet de récupérer un solide qui est recristallisé dans le MeOH.

Rendement : 6.97 g (354.36 g/mol, 19.7 mmol, 61 %), solide jaune pâle.

RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) : δ = 8.10 (d, 4H, J = 8 Hz), 7.80 (d, 4H, J = 8 Hz), 4.44 (q, 4H, J = 7 Hz), 1.41 (t, 6H, J = 7 Hz).

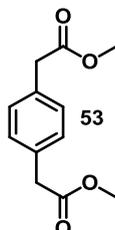


Le diester **41** (7.00 g, 354.36 g/mol, 19.8 mmol) est introduit dans un ballon de 2 L ainsi que l'éthanol (400 mL). Une solution de NaHCO_3 (40.0 g, 84.01 g/mol, 476 mmol) dans l'eau (800 mL) est préparée dans un erlenmeyer à part. La solution est ensuite versée dans le ballon et le mélange est ensuite chauffé au reflux sous agitation à l'air pendant 4 h.

Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel homogène est versé avec précaution dans une solution de HCl 1M. Le précipité est essoré sur verre fritté et lavé à l'eau froide. Il est utilisé sans purification supplémentaire.

Rendement : 5.90 g (298.25 g/mol, 19.8 mmol, quantitatif), solide incolore.

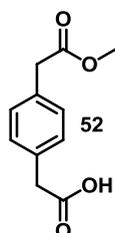
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 7.90 (d, 4H, J = 9 Hz), 7.87 (d, 4H, J = 9 Hz).



L'acide 1,4-phenylène diacétique **43** (20.0 g, 194.19 g/mol, 0.10 mol) est dispersé dans le MeOH (500 mL). Puis SOCl₂ (87.0 mL, 118.97 g/mol, d = 1.64 g/mL, 1.2 mol) est ajouté par portions en faisant attention aux dégagements gazeux parfois violents. Le mélange est alors chauffé au reflux pendant 4 h. Après retour à température ambiante, le mélange est concentré sous pression réduite et le résidu est recristallisé dans le méthanol.

Rendement : 18.9 g (222.24 g/mol, 85 mmol, 85 %), solide incolore.

RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 7.21 (s, 4H), 3.66 (s, 6H), 3.55 (s, 4H).



Le diester **53** (10.0 g, 222.24 g/mol, 45.0 mmol) est introduit dans un ballon de 250 mL ainsi que le 1,4-dioxane (75 mL). Le mélange est chauffé au reflux jusqu'à dissolution totale.

La potasse (2.5 g, 56.11 g/mol, 45.0 mmol) est dissoute à part dans du MeOH (25 mL) et la solution est ajoutée à chaud au milieu réactionnel afin de conserver le milieu homogène. Le reflux est maintenu pendant 75 minutes. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide incolore obtenu est repris et trituré au DCM puis essoré sur verre fritté. La phase organique correspondante contient le diester **53** pur qui n'a pas réagi.

Rendement : 3.00 g (222.24 g/mol, 13.5 mmol, 30 %)

Le solide est récupéré et est placé dans un béccher. Une solution de HCl 2M est alors ajoutée ainsi du dichlorométhane dans un second temps. Le mélange est trituré et essoré sur verre fritté. Le solide collecté correspond au diacide **43** presque pur.

Rendement : 1.60 g (194.19 g/mol, 8.2 mmol, 18 %)

Les phases dans les eaux mères sont séparées et la phase aqueuse est extraite au DCM. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

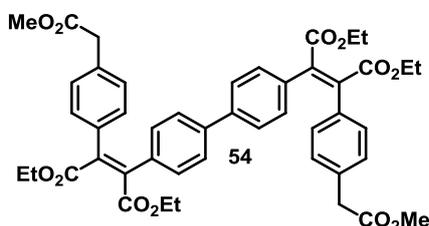
Rendement : 4.40 g (208.21 g/mol, 21.3 mmol, 47 %), solide incolore.

RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 7.22 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.59 (s, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 176.7, 172.4, 133.9, 132.9, 130.12, 130.10, 52.5, 41.1, 40.8.

ESI-HRMS : *m/z* calculé pour C₁₁H₁₂O₄Na [M+Na]⁺ : 231.0627 ; obtenu 231.0624.

T_f : 90-91°C



Le diacide glyoxylique **42** (2.00 g, 298.25 g/mol, 6.7 mmol) et le monoester **52** (2.80 g, 208.21 g/mol, 13.4 mmol) sont introduits dans un ballon bicol de 250 mL préalablement séché au décapeur thermique sous argon. Puis le THF anhydre (120 mL) est ajouté. La triéthylamine (5.6 mL, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 40.2 mmol) et l'anhydride acétique (5.7 mL, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 60.3 mmol) sont ensuite introduits. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant une nuit.

Une addition d'éthanol (11.8 mL, 46.07 g/mol, 0.789 g/mL, 202 mmol) dans du THF (20 mL) est effectuée avant d'ajouter le DBU (10 mL, 152.24 g/mol, 1.02 g/mL, 67 mmol) et le bromoéthane (10 mL, 108.97 g/mol, 1.47 g/mL, 135 mmol). Ce mélange est alors versé dans le milieu réactionnel brièvement refroidi (enlever le chauffage lors de l'addition). Le mélange est chauffé au reflux pendant 24 h.

Après retour à température ambiante une solution de HCl 1M est ajoutée ainsi que du dichlorométhane. Le mélange est transvasé dans une ampoule à décanter et un ajout d'eau est effectué afin de s'assurer de la solubilité des sels de DBU. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

Une purification sur colonne de silice (éluant EP/AcOEt 3/2) est effectuée et le solide obtenu est recristallisé dans le MeOH.

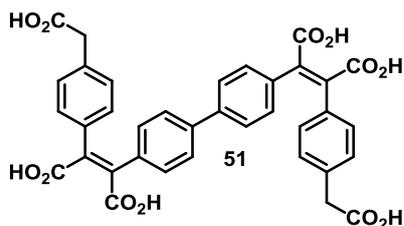
Rendement : 3.40 g (790.86 g/mol, 4.3 mmol, 65 %), solide jaune pâle.

RMN ¹H (400 MHz, tétrachloroéthane-d₂) : δ = 7.42 (d, 4H, J = 8 Hz), 7.13 (d, 4H, J = 8 Hz), 7.12 (d, 4H, J = 8 Hz), 7.08 (d, 4H, J = 8 Hz), 4.29 (q, 8H, J = 7 Hz), 3.67 (s, 6H), 3.57 (s, 4H), 1.32 (t, 6H, J = 7 Hz), 1.31 (t, 6H, J = 7 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, tétrachloroéthane-d₂) : δ = 171.7, 167.9, 167.8, 139.4, 138.0, 137.7, 134.0, 133.8, 133.2, 130.2, 129.8, 129.1, 126.4, 61.8, 52.1, 40.6, 14.0.

ESI-HRMS : *m/z* calculé pour C₄₆H₄₆O₁₂Na [M+Na]⁺ : 813.2881, obtenu 813.2885.

T_f : 103-108°C



Le composé **54** (2.70 g, 790.86 g/mol, 3.4 mmol) est introduit dans un ballon de 250 mL ainsi que l'éthanol (20 mL). Une solution de potasse (21.5 g, 56.11 g/mol, 383 mmol) dans l'eau (200 mL) est préparée à part. Cette dernière est ensuite versée dans le ballon et le mélange est ensuite chauffé au reflux sous agitation à l'air pendant une nuit pendant laquelle le milieu réactionnel devient homogène.

Après retour à température ambiante, du HCl 2M est ajouté lentement et sous agitation jusqu'à pH = 1. Le mélange est alors extrait par un mélange AcOEt/THF 1/1. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu est dissout dans le THF et on verse la solution sur le verre fritté afin de récupérer un maximum de produit sans laisser passer les sels. Après concentration sous pression réduite, le solide est utilisé sans purification supplémentaire.

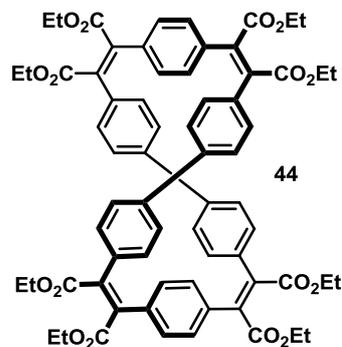
Rendement : 2.20 g (650.59 g/mol, 3.4 mmol, quantitatif), solide jaune.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 7.87 (d, 4H, J = 8 Hz), 7.58 (d, 4H, J = 8 Hz), 7.45 (d, 4H, J = 8 Hz), 7.37 (d, 4H, J = 8 Hz), 3.64 (s, 4H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) : δ = 172.2, 165.2, 165.1, 140.7, 138.1, 137.9, 137.4, 130.2, 130.0, 129.4, 127.4, 127.0, 125.39, 40.5.

FD-HRMS : *m/z* calculé pour C₃₆H₂₂O₁₀Na [M(dianhydride)]⁺ : 614.1213 ; obtenu 614.1221.

T_f : 286-292°C



Avec un ballon tricol de 2 L muni du petit réfrigérant sur la sortie latérale et d'un réfrigérant normal sur la sortie principale, la verrerie est séchée au décapeur thermique. Puis le THF anhydre (1 L) est versé rapidement dans le montage avec la triéthylamine (6.9 mL, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 49.5 mmol) et l'anhydride acétique (5.9 mL, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 62.4 mmol). Le mélange réactionnel est alors chauffé au reflux sous argon.

Le trimère **51** (800 mg, 650.59 g/mol, 1.2 mmol) et le diacide glyoxylique **42** (366 mg, 298.25 g/mol, 1.2 mmol) sont dissouts dans du THF (60 mL) puis prélevés dans une seringue en verre en prenant soin de bien rincer le ballon où a été fait le mélange avec du THF. Une longue aiguille jetable est placée à l'extrémité de la seringue et tordue pour pouvoir introduire le mélange par le haut du petit réfrigérant une fois la seringue placée sur le pousse seringue (surélevé par 2 boys). Les gouttes de mélange doivent tombent directement dans le ballon sans toucher les bords. L'addition se fait sur 24 h puis est maintenue au reflux sous argon 24h supplémentaires.

Une addition d'éthanol (15.1 mL, 46.07 g/mol, 0.789 g/mL, 259 mmol) dans du THF (30 mL) est effectuée avant d'ajouter le DBU (16.5 mL, 152.24 g/mol, 1.02 g/mL, 111 mmol) et le bromoéthane (13.7 mL, 108.97 g/mol, 1.47 g/mL, 185 mmol). Ce mélange est alors versé dans le milieu réactionnel brièvement refroidi (enlever le chauffage lors de l'addition). Le mélange est chauffé au reflux pendant 24 h.

Après retour à température ambiante, une solution de HCl 1M est ajoutée. Puis un maximum de THF est enlevé à l'évaporateur rotatif. Puis du dichlorométhane est versé dans le mélange. Ce dernier est transvasé dans une ampoule à décanter et de l'eau est ajoutée afin de s'assurer de la solubilité des sels de DBU.

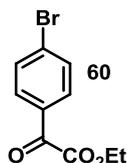
Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant DCM/EtOH 99.5/0.5) où une partie du produit peut être isolée pure. Une autre fraction contenant des impuretés est recristallisée dans l'EtOH.

Rendement : 745 mg (1137.24 g/mol, 0.66 mmol, 55 %), solide jaune pâle.

RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 7.34 (d, 8H, J = 8 Hz), 7.06 (d, 8H, J = 8 Hz), 7.00 (s, 8H), 4.25 (q, 8H, J = 7 Hz), 4.24 (q, 8H, J = 7 Hz), 1.27 (t, 12H, J = 7 Hz), 1.26 (t, 12H, J = 7 Hz).

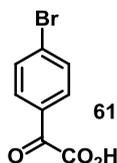
Chapitre 3



Dans un ballon de 250 mL, du bromobenzène **62** (10 mL, 157.00 g/mol, 1.49 g/mL, 94.9 mmol) et du chlorure d'oxalate d'éthyle **15** (15 mL, 136.5 g/mol, 1.22 g/mL, 133.8 mmol) sont introduits avec du dichlorométhane (150 mL). La solution est immergée dans un bain à 0°C puis le trichlorure d'aluminium (24.2 g, 133.3 g/mol, 181.5 mmol) est ajouté par portions. Le milieu réactionnel est alors agité à 0°C pendant 30 minutes et à température ambiante pendant 10 minutes. Le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse froide de HCl 1M (300 mL) sous agitation. Elle est maintenue pendant 5 minutes. Le milieu est ensuite amené à pH =7 avec une solution de NaOH 1M (300 mL) et la phase aqueuse est extraite au chloroforme après séparation des phases. Les phases organiques rassemblées sont ensuite lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. L'huile obtenue est enfin purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant EP/AcOEt 95/5).

Rendement : 15.5 g (257.08 g/mol, 60.3 mmol, 64 %), huile jaune.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.90 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.45 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 1.42 (t, 3H, J = 6.9 Hz).

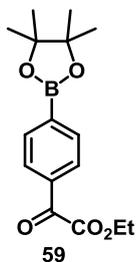


L'ester **60** (3.00 g, 257.08 g/mol, 11.7 mmol) est introduit dans un ballon de 250 mL ainsi que l'éthanol (25 mL). Une solution de NaHCO₃ (10.0 g, 84.01 g/mol, 119 mmol) dans l'eau (100 mL) est préparée à part. La solution est ensuite versée dans le ballon et le mélange est ensuite chauffé au reflux sous agitation à l'air pendant 16h.

Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel homogène est versé avec précaution dans une solution de HCl 1M. Le précipité est essoré sur verre fritté et lavé à l'eau froide. Il est utilisé sans purification supplémentaire.

Rendement : 2.50 g (229.03 g/mol, 10.9 mmol, 93 %), solide incolore.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8.23 (d, 2H, J = 9Hz), 7.68 (d, 2H, J = 9 Hz), 6.04 (br. s, 1H).



Dans un ballon de 250 mL préalablement dégazé et placé sous argon, l'ester **60** (5.28 g, 257.08 g/mol, 20.5 mmol), est introduit puis le 1,4-dioxane anhydre (80 mL) est ajouté le plus rapidement possible à la seringue. Le chlorure de [1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène]palladium (0.90 g, 731.70 g/mol, 1.2 mmol), le 4,4,4',4',5,5,5',5'-octaméthyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane (6.10 g, 253.94 g/mol, 24 mmol) et l'acétate de potassium (5.90 g, 98.15 g/mol, 60 mmol) sont ensuite ajoutés et le milieu réactionnel est chauffé à 90°C pendant 2h30.

Après retour à température ambiante, du DCM est ajouté ainsi que de l'eau (pour dissoudre la base). Après séparation des phases, une seule extraction de la phase aqueuse au DCM est effectuée afin de ne pas récupérer trop de pinacol. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant EP/acétone 9/1) est effectuée.

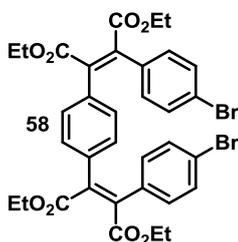
Rendement : (5.47 g, 304.15 g/mol, 18 mmol, 87 %), huile incolore avec des traces de pinacol qui cristallise avec le temps.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.97 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 8 Hz), 4.45 (q, 2H, J = 7 Hz), 1.41 (t, 3H, J = 7 Hz), 1.35 (s, 12H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ = 186.8, 163.9, 135.2, 134.4, 129.1, 84.5, 62.5, 25.1, 14.3, 14.2.

ESI-HRMS : *m/z* calculé pour C₁₆H₂₁BO₅Na [M+Na]⁺ : 327.1374 , obtenu 327.1372.

T_f : 36-40°C



L'acide glyoxylique **61** (5.20 g, 229.03 g/mol, 22.7 mmol) et l'acide 1,4-phénylène diacétique **43** (2.00 g, 194.19 g/mol, 10.3 mmol) sont introduits dans un ballon bicol de 500 mL préalablement séché au décapeur thermique sous argon. Puis le THF anhydre (250 mL) est ajouté. La triéthylamine (8.5 mL, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 61 mmol) et l'anhydride acétique (8.5 mL, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 90 mmol) sont ensuite introduits. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant 16h.

Une addition d'éthanol (15.2 mL, 46.07 g/mol, 0.789 g/mL, 260 mmol) dans du THF (50 mL) est effectuée avant d'ajouter le DBU (15.4 mL, 152.24 g/mol, 1.02 g/mL, 103 mmol) et le bromoéthane (15.3 mL, 108.97 g/mol, 1.47 g/mL, 206 mmol). Ce mélange est alors versé dans le milieu réactionnel brièvement refroidi (enlever le chauffage lors de l'addition). Le mélange est chauffé au reflux pendant 24 h.

Après retour à température ambiante une solution de HCl 1M est ajoutée ainsi que du dichlorométhane. Le mélange est transvasé dans une ampoule à décanter et un ajout d'eau est effectué afin de s'assurer de la solubilité des sels de DBU. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

Le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

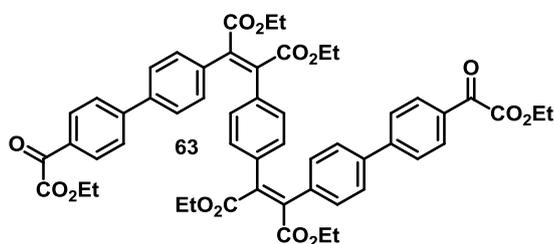
Rendement : 6.22 g (728.43 g/mol, 8.5 mmol, 83 %), poudre jaune.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.29 (d, 4H, J = 9 Hz), 6.92 (s, 4H), 6.89 (d, 4H, J = 9 Hz), 4.26 (q, 8H, J = 7 Hz), 1.27 (t, 6H, J = 7 Hz), 1.26 (t, 6H, J = 7 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ = 167.4, 167.3, 138.8, 137.8, 134.6, 133.4, 131.5, 129.7, 122.9, 62.1, 62.0, 14.11, 14.08.

ESI-HRMS : *m/z* calculé pour C₃₄H₃₂O₈NaBr₂ [M+Na]⁺ : 749.0356, obtenu 749.0383.

T_f : 149-152°C



L'ester boronique **59** (2.93 g, 304.15 g/mol, 9.6 mmol) est introduit dans un ballon bicol de 500 mL avec le trimère **58** (2.91 g, 728.43 g/mol, 4.0 mmol) et le phosphate de potassium (2.55 g, 212.27 g/mol, 12.0 mmol). Puis le toluène (150 mL) est ajouté avec le palladium tetrakis triphénylphosphine (462 mg, 1155.56 g/mol, 0.40 mmol) sous flux d'argon par le deuxième col. Le mélange réactionnel est alors chauffé au reflux pendant 20h. Après retour à température ambiante, la phase organique préalablement diluée au DCM est lavée à l'eau et, après extraction de la phase aqueuse au DCM, les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

Une purification par chromatographie sur colonne de silice (EP/acétone 8/2 puis 3/1 une fois que le produit commence à sortir) permet de récupérer le produit pur.

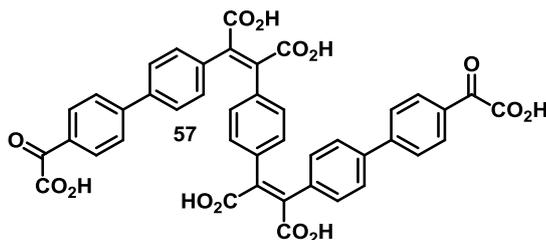
Rendement : 1.63 g (922.98 g/mol, 1.8 mmol, 45 %), solide jaune.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8.03 (d, 4H, J = 8 Hz), 7.60 (d, 4H, J = 8 Hz), 7.40 (d, 4H, J = 8 Hz), 7.14 (d, 4H, J = 8 Hz), 6.98 (s, 4H), 4.46 (q, 4H, J = 7 Hz), 4.28 (q, 4H, J = 7 Hz), 4.25 (q, 4H, J = 7 Hz), 1.43 (t, 6H, J = 7 Hz), 1.29 (t, 6H, J = 7 Hz), 1.23 (t, 6H, J = 7 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ = 185.8, 167.7, 167.6, 163.8, 146.5, 139.4, 138.44, 138.40, 135.0, 134.8, 131.7, 130.8, 130.6, 129.8, 127.4, 127.1, 62.6, 62.1, 62.0, 14.3, 14.2, 14.1.

ESI-HRMS : *m/z* calculé pour C₅₄H₅₀O₁₄Na [M+Na]⁺ : 945.3092, obtenu 945.3105.

T_f : 162-165°C



Le composé **63** (1.30 g, 922.98 g/mol, 1.4 mmol) est introduit dans un ballon de 1 L ainsi que l'éthanol (200 mL). Une solution de NaHCO₃ (8.50 g, 84.01 g/mol, 101 mmol) dans l'eau (200 mL) est préparée à part dans un erlenmeyer. Cette solution est versée dans le ballon et le mélange est ensuite chauffé au reflux sous agitation à l'air pendant 24h pendant lesquelles le milieu réactionnel devient homogène.

Après retour à température ambiante, du HCl 2M est ajouté lentement et sous agitation jusqu'à disparition de l'effervescence due au dégagement de CO₂ et jusqu'à pH =1. Le mélange est alors extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu est dissout dans le THF et on verse la solution sur le verre fritté afin de récupérer un maximum de produit sans laisser passer les sels. Après concentration sous pression réduite, le solide est utilisé sans purification supplémentaire.

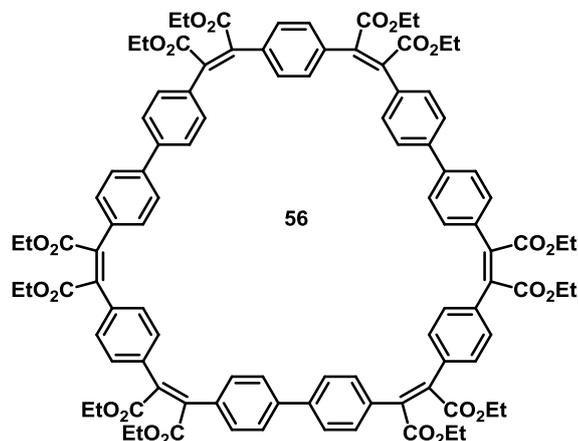
Rendement : 1.06 g (754.66 g/mol, 1.4 mmol, quantitatif), solide orange (contient aussi le dianhydride).

RMN ¹H (400 MHz, acétone-d₆) : δ = 8.56 (d, 4H, J = 8 Hz), 8.37 (d, 4H, J = 8 Hz), 8.36 (d, 4H, J = 8 Hz), 8.19 (d, 4H, J = 8 Hz), 8.17 (s, 4H).

RMN ¹³C (100 MHz, acétone-d₆) : δ = 187.9, 166.1, 166.0, 165.7, 146.7, 142.7, 140.3, 139.0, 133.1, 131.8, 131.7, 131.5, 131.3, 129.1, 128.8, 128.7, 128.6, 128.2.

ESI-MS : *m/z* calculé pour C₄₂H₂₁O₁₂ [M dianhydride- H]⁻ : 717.10, obtenu 717.25.

T_f > 300°C



Le trimère glyoxylique **57** (570 mg, 754.66 g/mol, 0.76 mmol) et le trimère acétique **51** (494 mg, 650.59 g/mol, 0.76 mmol) sont introduits dans un ballon bicol de 500 mL préalablement séché au décapeur thermique sous argon. Puis le THF anhydre (1 L) est ajouté. La triéthylamine (8.5 mL, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 61 mmol) et l'anhydride acétique (8.5 mL, 102.09g/mol, 1.08 g/mL, 90 mmol) sont ensuite introduits. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant 72 h.

Une addition d'éthanol (9.3 mL, 46.07 g/mol, 0.789 g/mL, 159 mmol) est effectuée dans du THF (50 mL) avant d'ajouter le DBU (10.2 mL, 152.24 g/mol, 1.02 g/mL, 68.3 mmol) et le bromoéthane (8.5 mL, 108.97 g/mol, 1.47 g/mL, 115 mmol). Ce mélange est alors versé dans le milieu réactionnel brièvement refroidi (enlever le chauffage lors de l'addition). Le mélange est chauffé au reflux pendant 24 h.

Après retour à température ambiante, une solution de HCl 1M est ajoutée. Puis un maximum de THF est enlevé à l'évaporateur rotatif. Puis du dichlorométhane est versé dans le mélange. Ce dernier est transvasé dans une ampoule à décanter et de l'eau est ajoutée afin de s'assurer de la solubilité des sels de DBU.

Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant DCM/EtOH 100/1) puis par une macération dans l'acétone puis une autre dans le méthanol pour enlever les oligomères formés comme produits secondaires. Une purification par chromatographie sur colonne de silice (DCM/acétone 20/1) permet d'obtenir le produit pur.

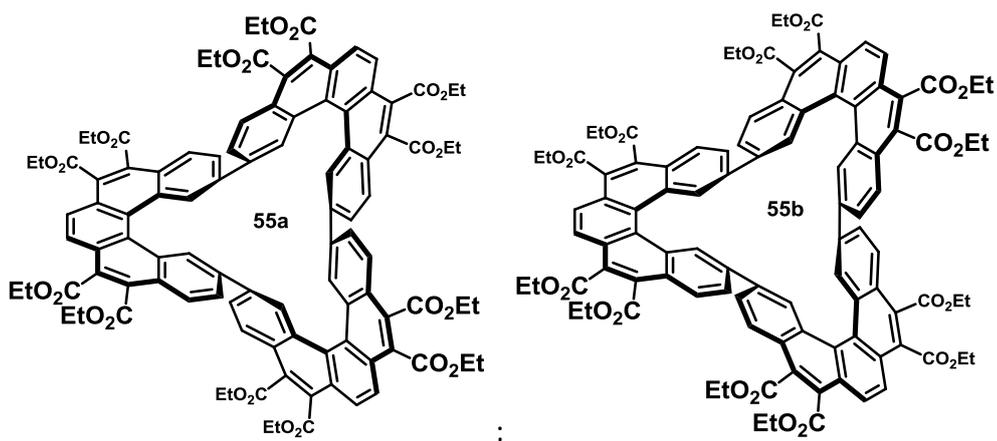
Rendement : 368 mg (1705.87 g/mol, 0.22 mmol, 29 %), solide jaune.

RMN ¹H (400 MHz, acétone-d₆) : δ = 7.13 (d, 12H, J = 8 Hz), 7.07 (d, 12H, J = 8 Hz), 6.99 (s, 12H), 4.27 (q, 12H, J = 7 Hz), 4.23 (q, 12H, J = 7 Hz), 1.29 (t, 18H, J = 7 Hz), 1.22 (t, 18H, J = 7 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, acétone-d₆) : δ = 168.1, 167.9, 140.8, 139.9, 139.2, 136.0, 135.5, 131.3, 130.5, 127.5, 62.4, 62.3, 14.5, 14.4.

FD-HRMS : *m/z* calculé pour C₁₀₂H₉₆O₂₄ [M]⁺ : 1704.6292, obtenu 1704.6338.

T_f : 212-215°C



Le macrocycle **56** (109 mg, 1705.87 g/mol, 64 μ mol) est dissous dans l'acétate d'éthyle (900 mL). Puis le diiode (131 mg, 253.81 g/mol, 0.52 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 jours dans un photoréacteur de Peschl et irradié par une lampe à vapeurs de mercure moyenne pression de 150 W placée dans un tube d'immersion en verre borosilicaté thermorégulé par circulation d'eau.

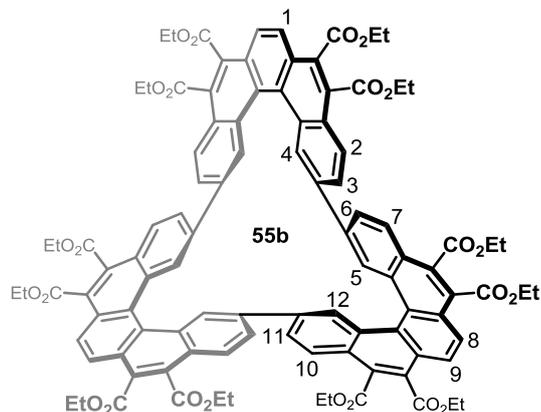
Le milieu réactionnel est ensuite lavé par une solution de thiosulfate de sodium 0.4 M et la phase aqueuse est extraite au DCM. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (DCM/EtOH 100/1) et recristallisé dans l'éthanol. Le solide obtenu correspond au composé dissymétrique **55b**.

Rendement : 20 mg (1693.77 g/mol, 12 μ mol, 19 %), solide jaune.

RMN ¹H (400 MHz, acétone-d₆) : δ = 8.95 (br. s, 2H), 8.34 (d, 2H, J = 9 Hz), 8.26 (d, 2H, J = 9 Hz), 8.16 (d, 2H, J = 9 Hz), 8.05-7.99 (m, 6H), 7.89 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.88 (s, 2H), 7.66 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.57 (s, 2H), 6.93 (pic large, 2H), 4.91 (q, 4H, J = 7 Hz), 4.72 (q, 4H, J = 7 Hz), 4.65-4.55 (m, 4H), 4.52-4.39 (m, 8H), 4.38-4.31 (m, 4H), 1.78 (t, 6H, J = 7 Hz), 1.65 (t, 6H, J = 7 Hz), 1.51 (t, 6H, J = 7 Hz), 1.36 (t, 6H, J = 7 Hz), 1.35 (t, 6H, J = 7 Hz), 1.27 (t, 6H, J = 7 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, acétone-d₆) : δ = 169.0, 168.7, 168.4, 168.2, 168.0, 167.8, 139.4, 139.3, 133.7, 133.4, 132.9, 132.0, 131.6, 131.3, 130.82, 130.77, 130.7, 130.6, 130.4, 130.1, 129.8, 129.5, 129.21, 129.17, 128.9, 128.7, 128.6, 128.3, 127.93, 127.87, 127.3, 126.8, 126.2, 126.0, 125.9, 124.5, 63.8, 63.6, 63.5, 63.4, 63.13, 63.10, 15.4, 15.15, 15.07, 14.9, 14.7.

T_f : 212-215°C

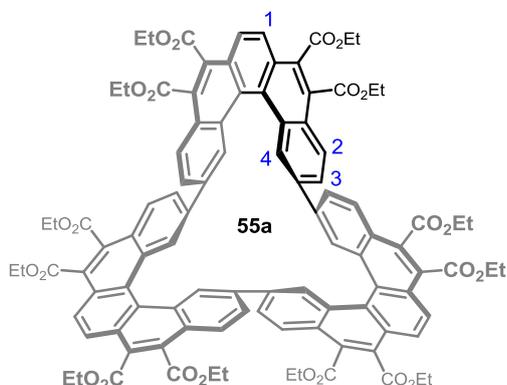


Tube plus concentré pour les RMN 2D avec l'assignation des protons aromatiques :

RMN ^1H (400 MHz, acétone- d_6) : δ = 9.26 (br. s, 2H, H12), 8.39 (d, 2H, J = 9 Hz, H8 ou H9), 8.36 (d, 2H, J = 9 Hz, H7), 8.26 (d, 2H, J = 9 Hz, H10), 8.19 (d, 2H, J = 9 Hz, H8 ou H9), 8.07 (dd, 2H, J = 9 Hz et 2 Hz, H3), 8.04 (s, 2H, H1), 8.00 (d, 2H, J = 2 Hz, H5), 7.94 (d, 2H, J = 9 Hz, H2), 7.73 (dd, 2H, J = 9 Hz et 2 Hz, H6), 7.66 (d, 2H, J = 2 Hz, H4), 7.35 (doublet large, 2H, J = 9 Hz, H11), 4.881 (q, 4H, J = 7 Hz), 4.73 (q, 4H, J = 7 Hz), 4.59-4.45 (m, 12H), 4.39-4.33 (m, 4H), 1.74 (t, 6H, J = 7 Hz), 1.66 (t, 6H, J = 7 Hz), 1.47 (t, 6H, J = 7 Hz), 1.40 (t, 6H, J = 7 Hz), 1.38 (t, 6H, J = 7 Hz), 1.29 (t, 6H, J = 7 Hz).

Les eaux mères issues de la recristallisation sont concentrées sous pression réduite et purifiées par chromatographie sur colonne de silice (éluant DCM) pour obtenir le composé symétrique **55a**.

Rendement : 20 mg (1693.79 g/mol, 12 μmol , 19 %), solide jaune.

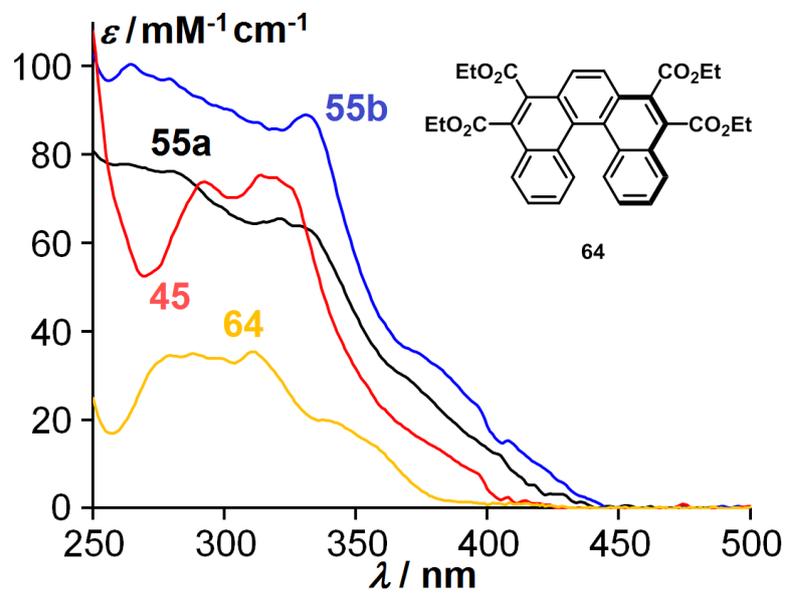


RMN ^1H (400 MHz, acétone- d_6) : δ = 8.88 (d, 6H, J = 2 Hz, H4), 8.27 (s, 6H, H1), 8.09 (d, 6H, J = 9 Hz, H2), 7.51 (dd, 6H, J = 9 Hz et 2 Hz, H3), 4.59-4.45 (m, 12H), 4.53 (q, 12H, J = 7 Hz), 1.44 (t, 18H, J = 7 Hz), 1.43 (t, 18H, J = 7 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, acétone- d_6) : δ = 168.3, 168.2, 139.5, 134.6, 132.0, 130.5, 130.1, 129.6, 129.4, 128.5, 128.2, 127.9, 126.4, 63.4, 63.3, 15.0, 14.9.

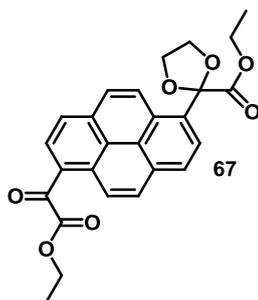
FD-HRMS : m/z calculé pour $\text{C}_{102}\text{H}_{84}\text{O}_{24} [\text{M}]^+$: 1692.5353, obtenu 1692.5288

T_f : 135-140°C



Spectres d'absorption des composés **64** (jaune), **45** (rouge), **55a** (noir) et **55b** (bleu) à une concentration de $4 \mu\text{M}$ dans le chloroforme.

Chapitre 4



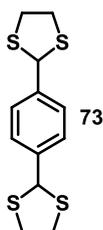
Le composé **7** (2.00 g, 402.40 g/mol, 5.0 mmol) est dissout dans le toluène (100 mL) puis l'éthylène glycol **66** (0.3 mL, 62.07 g/mol, 1.11 g/mL, 5.3 mmol) et l'APTS monohydraté (188 mg, 190.22 g/mol, 1.0 mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel. Le mélange est ensuite chauffé au reflux pendant 2 jours avec un montage Dean-Stark.

Après retour à température ambiante un lavage avec une solution de NaHCO₃ à 10 % est effectué ainsi qu'un second à l'eau. La phase organique est ensuite séchée au sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite.

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant DCM) permet d'isoler le produit.

Rendement : 20 mg (446.46 g/mol, 45 μmol, 1 %), huile jaune.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ = 9.35 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.78 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.57 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.37-8.31 (m, 3H), 8.22 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 9 Hz), 4.55 (q, 2H, J = 7 Hz), 4.45 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.15 (q, 2H, J = 7 Hz), 1.48 (t, 3H, J = 7 Hz), 1.07 (t, 3H, J = 7 Hz).



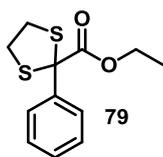
A une solution de téréphtalaldéhyde **71** (10 g, 134.13 g/mol, 74.6 mmol) et d'1,2-éthanedithiol **72** (12.6 mL, 94.19 g/mol, 1.12 g/mL, 150 mmol) dans le chloroforme (260 mL) est ajouté le diode (1.10 g, 253.81 g/mol, 4.3 mmol). Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 18 h.

Un ajout supplémentaire d'1,2-éthanedithiol (3.1 mL, 94.19 g/mol, 1.12 g/mL, 37 mmol) et de diode (110 mg, 253.81 g/mol, 0.43 mmol) est effectué et on poursuit l'agitation pendant 24 h.

Une solution de thiosulfate de sodium à 0.4 M est alors ajoutée au milieu réactionnel ainsi que 200 mL d'une solution de soude 1 M. Après séparation de phases, la phase aqueuse est extraite au chloroforme. Les phases organiques rassemblées sont ensuite lavées à l'eau et séchées sur sulfate de sodium anhydre. Après concentration sous pression réduite, le solide est repris dans le chloroforme et on le fait précipiter en ajoutant de l'éther de pétrole. Après essorage sur verre fritté, le solide obtenu est pur.

Rendement : 20.1 g (286.48 g/mol, 70.2 mmol, 94 %), poudre incolore.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.47 (s, 4H), 5.62 (s, 2H), 3.54-3.46 (m, 4H), 3.39-3.30 (m, 4H).



A une solution de composé **78** (2.0 mL, 178.19 g/mol, 1.12 g/mL, 12.6 mmol) et d'1,2-éthanedithiol **72** (2.1 mL, 94.19 g/mol, 1.12 g/mL, 25 mmol) dans le chloroforme (260 mL) est ajouté le diiode (192 mg, 253.81 g/mol, 0.75 mmol). Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 18h.

Un ajout de diiode (80 mg) est effectué et on laisse tourner la réaction 24 h supplémentaires.

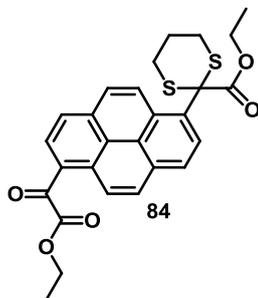
Une solution de thiosulfate de sodium à 0.4 M est alors ajoutée au milieu réactionnel ainsi que 50 mL d'une solution de soude 1 M. Après séparation de phases, la phase aqueuse est extraite au DCM. Les phases organiques rassemblées sont ensuite lavées à l'eau et séchées sur sulfate de sodium anhydre.

Après concentration sous pression réduite, le solide est purifié par chromatographie sur colonne de silice (EP/DCM 7/3 puis 1/1 dès que le produit a commencé à sortir).

Rendement : 2.82 g (254.36 g/mol, 11 mmol, 90 %), aiguilles incolores.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.64 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 4.22 (q, 2H, J = 8 Hz), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 4H), 1.23 (t, 3H, J = 8 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ = 171.2, 139.28, 128.3, 128.1, 127.0, 73.9, 62.6, 40.3, 30.9, 13.8.



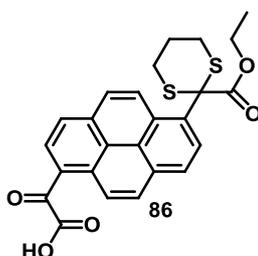
A une solution de composé **7** (1.00 g, 402.40 g/mol, 2.5 mmol) et d'1,3-propanedithiol **83** (0.38 mL, 108.23 g/mol, 1.08 g/mL, 3.8 mmol) dans le chloroforme (15 mL) est ajouté le diiode (316 mg, 253.81 g/mol, 1.2 mmol). Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 44 h.

Une solution de thiosulfate de sodium à 0.4 M est alors ajoutée au milieu réactionnel ainsi que 50 mL d'une solution de soude 1 M. Après séparation de phases, la phase aqueuse est extraite au DCM. Les phases organiques rassemblées sont ensuite lavées à l'eau et séchées sur sulfate de sodium anhydre.

Après concentration sous pression réduite, un solide orange est obtenu. Il est recristallisé dans l'éthanol afin d'enlever le composé diprotégé **85** et le produit de départ **7**. Après concentration sous pression réduite des eaux mères, le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (DCM/toluène 1/1).

Rendement : 160 mg (492.60 g/mol, 0.32 mmol, 13 %), solide ocre.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ = 9.32 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.74 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.65 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.36 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.35 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.31 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.10 (d, 1H, J = 9 Hz), 4.55 (q, 2H, J = 7 Hz), 4.14 (q, 2H, J = 7 Hz), 3.76 (m, 2H), 2.9 (dt, 2H, J = 14 Hz, 3 Hz), 2.3 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.48 (t, 3H, J = 7 Hz), 0.97 (t, 3H, J = 7 Hz).

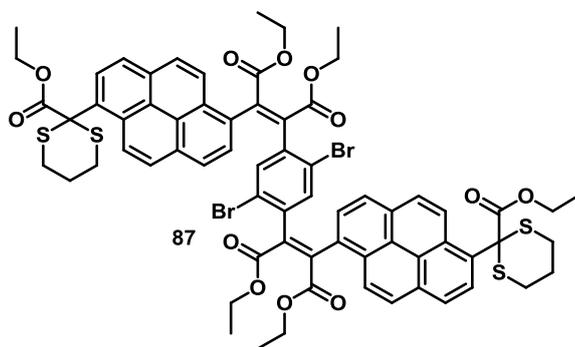


Le diester **84** (267 mg, 492.60 g/mol, 0.54 mmol) est introduit dans un ballon de 100 mL ainsi que l'éthanol (10 mL). Une solution de NaHCO₃ (1.00 g, 84.01 g/mol, 11.9 mmol) dans l'eau (20 mL) est préparée à part dans un erlenmeyer. Cette solution est versée dans le ballon et le mélange est ensuite chauffé au reflux sous agitation à l'air pendant 24h pendant lesquelles le milieu réactionnel devient homogène.

Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel homogène est versé avec précaution dans une solution de HCl 2M. Le précipité est essoré sur verre fritté et lavé à l'eau froide. Il est utilisé sans purification supplémentaire.

Rendement : 236 mg (464.55 g/mol, 0.51 mmol, 94 %), solide ocre.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ à 80°C) δ = 9.22 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.69 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.57-8.47 (m, 5H), 8.37 (d, 1H, J = 9 Hz), 4.11 (q, 2H, J = 7 Hz), 3.01 (d, 2H, J = 14 Hz), 2.29 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 0.95 (t, 3H, J = 7 Hz).



L'acide glyoxylique **86** (230 mg, 464.55 g/mol, 0.50 mmol) et le diacide acétique **1** (70 mg, 351.98 g/mol, 0.2 mmol) sont introduits dans un ballon bicol de 50 mL préalablement séché au décapeur thermique sous argon. Puis le THF anhydre (10 mL) est ajouté. La triéthylamine (0.17 mL, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 1.2 mmol) et l'anhydride acétique (0.17 mL, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 1.8 mmol) sont ensuite introduits. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant 16 h.

Une addition d'éthanol (0.35 mL, 46.07 g/mol, 0.789 g/mL, 6 mmol) dans du THF (10 mL) est effectuée avant d'ajouter le DBU (0.3 mL, 152.24 g/mol, 1.02 g/mL, 2 mmol) et le bromoéthane (0.3 mL, 108.97 g/mol, 1.47 g/mL, 4 mmol). Ce mélange est alors versé dans le milieu réactionnel brièvement refroidi (enlever le chauffage lors de l'addition). Le mélange est chauffé au reflux pendant 20 h.

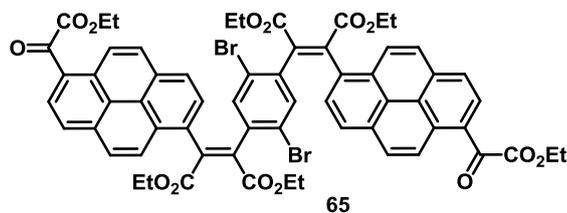
Après retour à température ambiante une solution de HCl 1M est ajoutée ainsi que du dichlorométhane. Le mélange est transvasé dans une ampoule à décanter et un ajout d'eau est effectué afin de s'assurer de la solubilité des sels de DBU. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

Une purification sur colonne de silice (éluant DCM/EtOH 99/1 puis 98/2) a permis de collecter le produit.

Rendement : 152 mg (1357.26 g/mol, 0.11 mmol, 55 %), solide ocre.

RMN ¹H (400 MHz, tétrachloroéthane-d₂ à 120°C) δ = 8.73 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.57-8.52 (m, 2H), 8.37-8.19 (m, 5H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 6.95(s, 2H), 4.24 (m, 8H), 3.85 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 2.93-2.93 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.23 (m, 6H), 1.13-1.04 (m, 7H), 0.66 (m, 3H)

FD-HRMS : *m/z* calculé pour C₆₈H₆₀Br₂O₁₂S₄ [M]⁺ : 1354.13343, obtenu 1354.13443.



Dans un ballon bicol de 50 mL contenant le composé **87** (140 mg, 1357.26 g/mol, 0.10 mmol) est introduit le THF anhydre (9 mL) puis le diéthyléther anhydre (10 mL). Le mélange est refroidi à 0°C. Puis une solution préalablement préparée d'acide périodique (91 mg, 227.94 g/mol, 0.40 mmol) dans le THF anhydre (5 mL) est ajoutée goutte à goutte sur 3 minutes. Le bain froid est ôté après l'addition et le mélange est alors agité à température ambiante pendant 3h30.

Un précipité incolore est apparu. Le milieu réactionnel est ensuite dilué à l'éther diéthylique puis on le filtre sur verre fritté. Le liquide récupéré est alors concentré sous pression réduite.

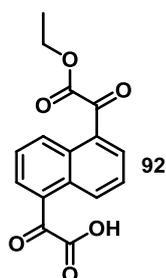
Une purification sur colonne (éluant CHCl₃ stabilisé avec 1 % d'EtOH) a permis de récupérer le produit pur.

Rendement : 40 mg (1176.86 g/mol, 34 μmol, 34 %), solide ocre.

¹H NMR (400 MHz, tetrachloroethane-d₂ à 120°C) : δ = 9.25 (d, 2H, J = 9 Hz), 8.45-8.40 (m, 4H), 8.24 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.14 (m, 2H), 8.07 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.88 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 6.94 (s, 2H), 4.61 (q, 4H, J = 7 Hz), 4.24 (q, 4H, J = 7 Hz), 3.90 (m, 4H), 1.55 (t, 6H, J = 7 Hz), 1.22 (t, 6H, J = 7 Hz), 0.69 (m, 3H).

FD-HRMS : *m/z* calculé pour C₆₂H₄₈Br₂O₁₄ [M]⁺ : 1174.14108, obtenu 1174.13810.

Chapitre 5



Le diester **27** (5.00 g, 328.32 g/mol, 15.2 mmol) est introduit dans un ballon de 500 mL avec du THF (300 mL). La potasse (853 mg, 56.11 g/mol, 15.2 mmol) est dissoute à part dans 50 mL d'EtOH par sonication et cette solution est ajoutée au milieu réactionnel. Ce dernier est chauffé au reflux pendant 1h15. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide incolore obtenu est repris et trituré au DCM puis essoré sur verre fritté. La phase organique correspondante contient le diester **27** pur qui n'a pas réagi.

Rendement : 1.4 g (328.32 g/mol, 4.3 mmol, 28 %), solide jaune.

Le solide est récupéré et est placé dans un bécher. Une solution de HCl 2M est alors ajoutée ainsi du dichlorométhane dans un second temps. Le mélange est trituré et essoré sur verre fritté. Le solide collecté correspond au diacide **28** en mélange avec un peu de composé monosaponifié.

Rendement : 819 mg (environ 20 %), solide incolore.

Les phases dans les eaux mères sont séparées et la phase aqueuse est extraite au DCM. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

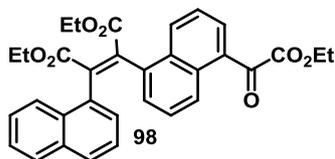
Rendement : 2.21 g (300.27 g/mol, 7.4 mmol, 49 %), solide écru.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ = 9.32 (d, 1H, J = 9 Hz), 9.09 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.49 (d, 1H, J = 7 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.80 (t, 1H, J = 7 Hz), 7.77 (t, 1H, J = 7 Hz), 4.51 (q, 2H, J = 7Hz), 1.45 (t, 3H, J = 7Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ = 188.6, 186.9, 164.2, 163.1, 135.0, 134.1, 133.4, 132.5, 131.7, 131.6, 129.1, 128.2, 127.7, 127.6, 63.0, 14.3.

FD-HRMS : m/z calculé pour C₁₆H₁₂O₆ [M]⁺ : 300.06339, obtenu 300.06400.

T_f : 128-132°C



L'acide 1-naphtylacétique **97** (670 mg, 186.21 g/mol, 3.6 mmol) et le monoester glyoxylique **92** (1.00 g, 300.27 g/mol, 3.3 mmol) sont introduits dans un ballon bicol de 100 mL préalablement séché au décapeur thermique sous argon. Puis le THF anhydre (30 mL) est ajouté. La triéthylamine (1.4 mL, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 10 mmol) et l'anhydride acétique (1.6 mL, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 17.2 mmol) sont ensuite introduits. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant une nuit.

Une addition d'éthanol (2.9 mL, 46.07 g/mol, 0.789 g/mL, 49.7 mmol) dans du THF (20 mL) est effectuée avant d'ajouter le DBU (2.5 mL, 152.24 g/mol, 1.02 g/mL, 16.8 mmol) et le bromoéthane (2.4 mL, 108.97 g/mol, 1.47 g/mL, 33 mmol). Ce mélange est alors versé dans le milieu réactionnel brièvement refroidi (enlever le chauffage lors de l'addition). Le mélange est chauffé au reflux pendant 24 h.

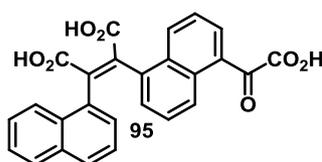
Après retour à température ambiante une solution de HCl 1M est ajoutée ainsi que du dichlorométhane. Le mélange est transvasé dans une ampoule à décanter et un ajout d'eau est effectué afin de s'assurer de la solubilité des sels de DBU. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

Une purification sur colonne de silice (éluant DCM/EP 7/3) est effectuée et le produit obtenu à l'issue de cette chromatographie est purifié par une autre chromatographie sur colonne de silice (éluant PE/AcOEt 8/2 d'abord puis en augmentant la proportion d'AcOEt jusqu'à ce que le produit sorte).

Rendement : 1.05 g (524.57 g/mol, 2.0 mmol, 61 %), huile jaune pâle.

RMN ¹H (400 MHz, tétrachloroéthane-d₂ à 120°C) : δ = 8.68 (d, 1H, J = 8 Hz); 8.47 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.56-7.42 (m, 3H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 2H), 4.48(q, 2H, J = 7 Hz), 4.34 (m, 4H), 1.94 (t, 3H *normalement masqué par H₂O*), 1.31 (m, 6H).

FD-HRMS : *m/z* calculé pour C₃₂H₂₈O₇ [M]⁺ : 524.18350, obtenu 524.18400.



Le triester **98** (1.05 g, 524.57 g/mol, 2.0 mmol) est introduit dans un ballon de 500 mL ainsi que l'éthanol (150 mL). Une solution de NaHCO₃ (5.04 g, 84.01 g/mol, 60 mmol) dans l'eau (150 mL) est préparée à part dans un erlenmeyer. Cette solution est versée dans le ballon et le mélange est ensuite chauffé au reflux sous agitation à l'air pendant 36 h pendant lesquelles le milieu réactionnel devient homogène.

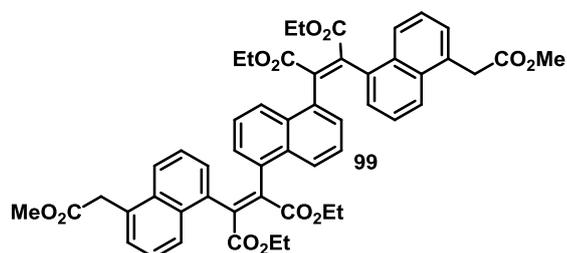
Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est versé avec précaution dans une solution de HCl 2M. Le mélange est alors extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu est utilisé tel quel sans purification supplémentaire.

Rendement : 881 mg (440.41 g/mol, 2.0 mmol, quantitatif), solide orange.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ at 120°C) : δ = 8.78 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.91 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.55 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.33 (t, 1H, J = 8 Hz).

FD-HRMS : *m/z* calculé pour C₂₆H₁₄O₆ [M]⁺ : 422.07904, obtenu 422.08025.

T_f : solide vitreux 80-90 °C



L'acide arylacétique monoprotégé **31** (1.40 g, 258.27 g/mol, 5.4 mmol) et le diacide glyoxylique **28** (626 mg, 272.21 g/mol, 2.3 mmol) sont introduits dans un ballon bicol de 250 mL préalablement séché au décapeur thermique sous argon. Puis le THF anhydre (70 mL) est ajouté. La triéthylamine (1.9 mL, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 13.8 mmol) et l'anhydride acétique (2 mL, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 20.7 mmol) sont ensuite introduits. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant une nuit.

Une addition d'éthanol (4.0 mL, 46.07 g/mol, 0.789 g/mL, 69 mmol) dans du THF (30 mL) est alors effectuée avant d'ajouter le DBU (3.4 mL, 152.24 g/mol, 1.02 g/mL, 23 mmol) et le bromoéthane (3.4 mL, 108.97 g/mol, 1.47 g/mL, 46 mmol). Ce mélange est alors versé dans le milieu réactionnel brièvement refroidi (enlever le chauffage lors de l'addition). Le mélange est chauffé au reflux pendant 24 h.

Après retour à température ambiante une solution de HCl 1M est ajoutée ainsi que du dichlorométhane. Le mélange est transvasé dans une ampoule à décanter et un ajout d'eau est effectué afin de s'assurer de la solubilité des sels de DBU. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

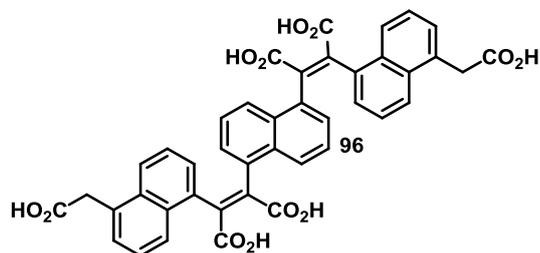
Le solide obtenu est alors purifié par recristallisation dans l'EtOH.

Rendement : 1.93 g (864.94 g/mol, 2.2 mmol, 96 %), solide gris.

RMN ¹H (400 MHz, tetrachloroéthane-d₂ à 120°C) : δ = 8.03 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.76 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.38 (m, 4H), 7.06 (m, 4H), 6.97 (m, 4H), 4.28 (q, 4H, J = 7 Hz), 4.23 (q, 4H, J = 7 Hz), 4.02 (s, 4H), 3.72 (s, 6H), 1.28 (t, 6H, J = 7Hz), 1.16 (t, 6H, J = 7 Hz).

ESI-HRMS : m/z calculé pour $C_{52}H_{48}O_{12}Na$ $[MNa]^+$: 887.3037, obtenu 887.3025.

T_f : 190-193°C



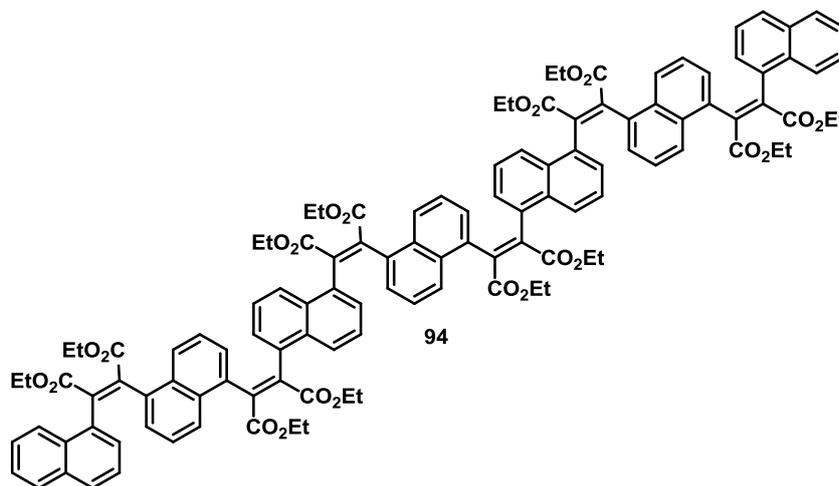
Le composé **99** (1.82 g, 864.94 g/mol, 2.1 mmol) est introduit dans un ballon de 1 L avec de l'éthanol (200 mL). Une solution de soude (15.3 g, 40.00 g/mol, 383 mmol) dans l'eau (375 mL) est préparée à part dans un erlenmeyer. Cette solution est versée dans le ballon et le mélange est ensuite chauffé au reflux sous agitation à l'air pendant 36 h pendant lesquelles le milieu réactionnel devient homogène.

Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est versé avec précaution dans une solution de HCl 2M. Le mélange est alors extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu est dissout dans l'acétone et on verse la solution sur le verre fritté afin de récupérer un maximum de produit sans laisser passer les sels. Après concentration sous pression réduite, le solide est utilisé sans purification supplémentaire.

Rendement : 1.34 g (724.67 g/mol, 1.8 mmol, 86 %), solide orange.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ à 120°C) : δ = 8.04 (m, 4H), 7.83 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.43 (m, 6H), 7.38 (d, 2H, J = 7 Hz), 7.28 (t, 2H, J = 8 Hz), 7.18 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.98 (s, 4H).

T_f : solide qui se ramollit entre 140 et 180 °C



Le trimère acétique **96** (400 mg, 724.67 g/mol, 0.55 mmol) et le dimère glyoxylique **95** (573 mg, 440.41 g/mol, 1.3 mmol) sont introduits dans un ballon bicol de 250 mL préalablement séché au décapeur thermique sous argon. Puis le THF anhydre (70 mL) est ajouté. La triéthylamine (1.3 mL, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 9.3 mmol) et l'anhydride acétique (1.3 mL, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 14 mmol) sont ensuite introduits. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant une nuit.

Une addition d'éthanol (2.9 mL, 46.07 g/mol, 0.789 g/mL, 49.7 mmol) dans du THF (30 mL) est alors effectuée avant d'ajouter le DBU (2.5 mL, 152.24 g/mol, 1.02 g/mL, 16.8 mmol) et le bromoéthane (2.4 mL, 108.97 g/mol, 1.47 g/mL, 33 mmol). Ce mélange est alors versé dans le milieu réactionnel brièvement refroidi (enlever le chauffage lors de l'addition). Le mélange est chauffé au reflux pendant 24 h.

Après retour à température ambiante une solution de HCl 1M est ajoutée ainsi que du dichlorométhane. Le mélange est transvasé dans une ampoule à décanter et un ajout d'eau est effectué afin de s'assurer de la solubilité des sels de DBU. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

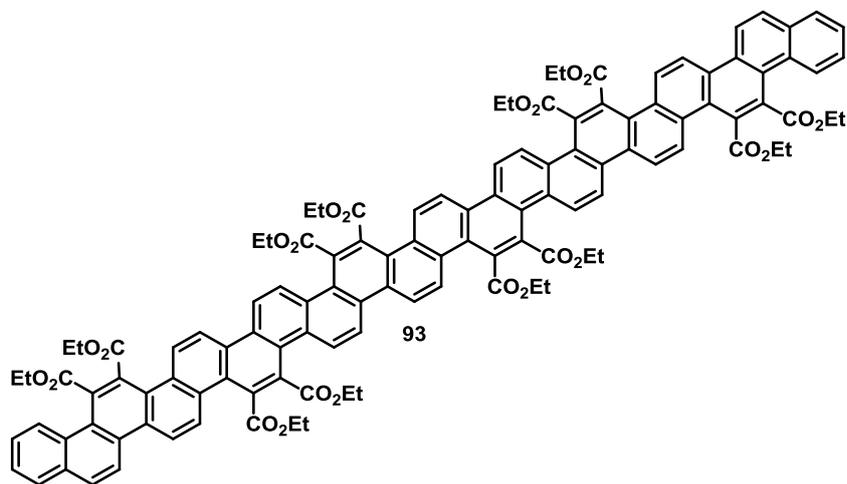
Le produit obtenu est alors purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant DCM puis DCM/EtOH 99/1 dès que le premier produit secondaire est sorti) puis par recristallisation dans l'EtOH.

Rendement : 442 mg (1906.11 g/mol, 0.23 mmol, 42 %), solide jaune pâle.

RMN ¹H (400 MHz, tétrachloroéthane-d₂ à 120°C) : δ = 8.08 (m, 2H), 7.94 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.88-7.79 (m, 8H), 7.72 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.03 (m, 10H), 6.94-6.72 (m, 12H), 4.34-4.19 (m, 24H), 1.29 (t, 6H, J = 7 Hz), 1.25-1.14 (m, 30 H).

FD-HRMS : *m/z* calculé pour C₁₁₈H₁₀₄O₂₄ [M]⁺ : 1904.69175, obtenu 1904.69454.

T_f : solide vitreux, 170-180°C



Le précurseur flexible **94** (100 mg, 1906.11 g/mol, 52 μ mol) est dissous dans l'acétate d'éthyle (900 mL). Puis le diiode (200 mg, 253.81 g/mol, 0.79 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 jours dans un photoréacteur de Peschl et irradié par une lampe à vapeurs de mercure moyenne pression de 150 W placée dans un tube d'immersion en verre borosilicaté thermorégulé par circulation d'eau.

Un solide précipite durant la réaction. Il est essoré sur verre fritté.

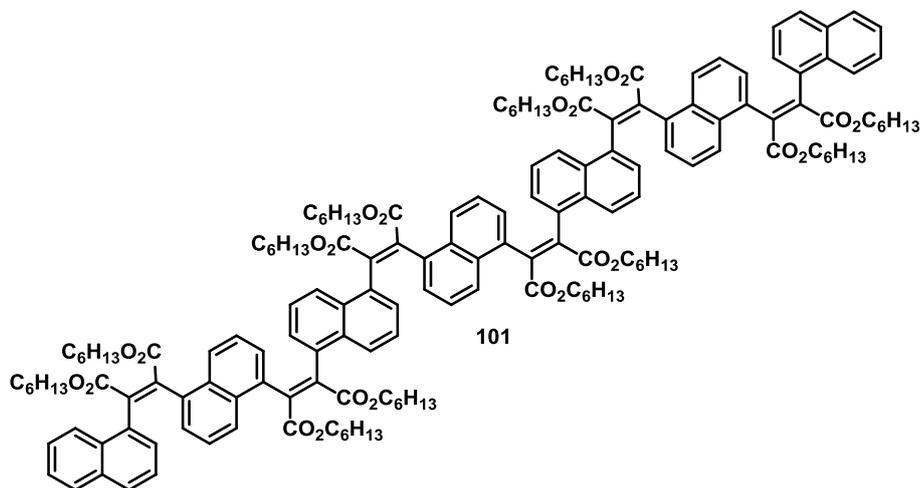
Rendement : 50mg (1894.01 g/mol, 18 μ mol, 35 %), solide brun.

RMN ¹H n'est pas exploitable (signaux très larges, même à haute température).

FD-HRMS : m/z calculé pour C₁₁₈H₉₂O₂₄ [M]⁺ : 1892.59785, obtenu 1892.60257.

T_f : 300°C environ

Spectres UV-Visible et de fluorescence : cf. composé **100**.



Le trimère acétique **96** (250 mg, 724.67 g/mol, 0.34 mmol) et le dimère glyoxylique **95** (344 mg, 440.41 g/mol, 0.78 mmol) sont introduits dans un ballon bicol de 100 mL préalablement séché au décapeur thermique sous argon. Puis le THF anhydre (50 mL) est ajouté. La triéthylamine (0.80 mL, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 5.7 mmol) et l'anhydride acétique (0.80 mL, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 8.5 mmol) sont ensuite introduits. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant une nuit.

Une addition de hexan-1-ol (3.8 mL, 102.17 g/mol, 0.814 g/mL, 30.3 mmol) dans du THF (20 mL) est effectuée avant d'ajouter le DBU (1.5 mL, 152.24 g/mol, 1.02 g/mL, 10.2 mmol) et le 1-bromohexane (2.9 mL, 165.07 g/mol, 1.18 g/mL, 20.7 mmol). Ce mélange est alors versé dans le milieu réactionnel brièvement refroidi (enlever le chauffage lors de l'addition). Le mélange est chauffé au reflux pendant 24 h.

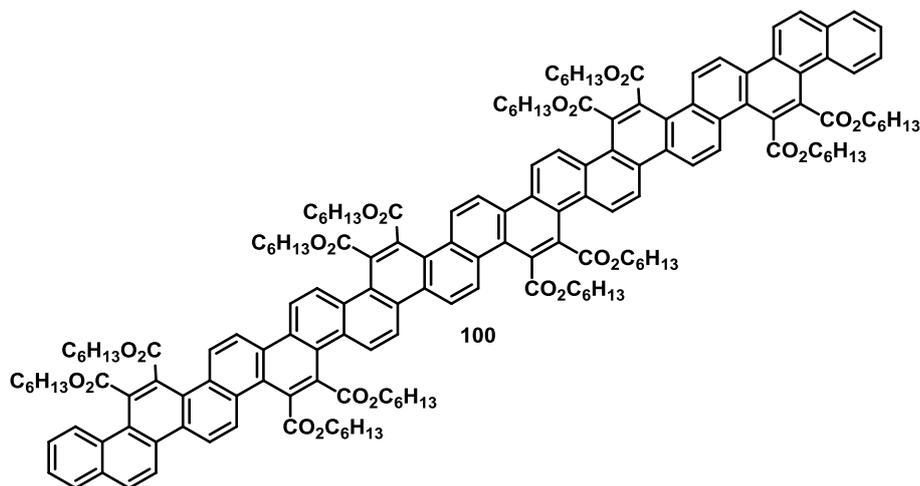
Après retour à température ambiante une solution de HCl 1M est ajoutée ainsi que du dichlorométhane. Le mélange est transvasé dans une ampoule à décanter et un ajout d'eau est effectué afin de s'assurer de la solubilité des sels de DBU. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

Le produit obtenu est alors purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant DCM/EtOH 99/1).

Rendement : 470 mg (2579.40 g/mol, 0.18 mmol, 53 %), huile jaune pâle.

RMN ¹H (400 MHz, tétrachloroéthane-d₂ à 120°C) : δ = 8.10 (m, 2H), 8.00-7.73 (m, 12H), 7.63 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 7.10-6.66 (m, 22H), 4.26-4.13 (m, 24H), 1.65-1.54 (m, 20H), 1.35-1.24 (m, 76H), 0.93-0.87 (m, 36H).

FD-HRMS : m/z calculé pour C₁₆₆H₂₀₀O₂₄ [M]⁺ : 2577.44295, obtenu 2577.44359



Le précurseur flexible **101** (240 mg, 2579.40 g/mol, 93 μ mol) est dissous dans l'acétate d'éthyle (1 L). Puis le diode (200 mg, 253.81 g/mol, 0.79 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 10 jours dans un photoréacteur de Peschl et irradié par une lampe à vapeurs de mercure moyenne pression de 150 W placée dans un tube d'immersion en verre borosilicaté thermorégulé par circulation d'eau.

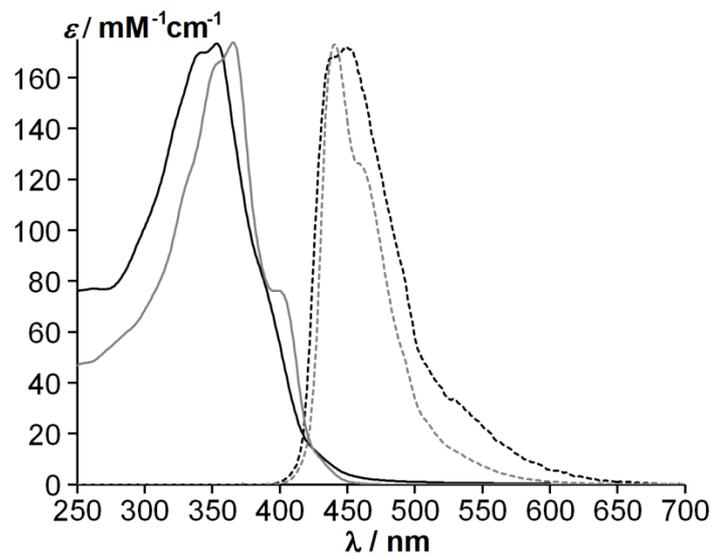
Après concentration sous pression réduite, le résidu est repris au DCM et la phase organique est lavée par une solution de thiosulfate de sodium 0.4 M et la phase aqueuse est extraite au DCM. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (DCM/acétone 98.5/1.5 puis 97/3). La fraction récupérée est enfin purifiée par chromatographie d'exclusion stérique (GPC, Gel-Permeation Chromatography ; éluant chloroforme avec 0.5 % EtOH et 0.5 % Et₃N) pour récupérer le produit pur.

Rendement : 31 mg (2567.31 g/mol, 12 μ mol, 13 %), solide jaune.

RMN ¹H (400 MHz, tetrachloroéthane-d₂ à 60°C) : δ = 8.76-8.70 (m, 4H), 8.66-8.62 (m, 8H), 8.59-8.53 (m, 4H), 8.43 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.27 (d, 2H, J = 9 Hz), 8.11 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.97 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.62 (t, 2H, J = 7 Hz), 7.46 (t, 2H, J = 7 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 7 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 9 Hz), 1.99-1.91 (m, 4H), 1.75-0.55 (m, 128H).

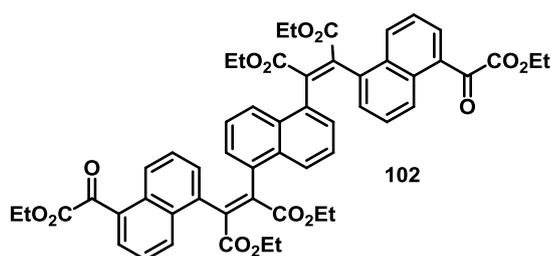
FD-HRMS : m/z calculé pour C₁₆₆H₁₈₈O₂₄ [M]⁺ : 2565.34905, obtenu 2565.34953.

T_f : 250-257°C.



Spectres d'absorption (trait plein) et d'émission (trait en pointillés) des composés **93** (noir) et **100** (gris) à la concentration de $4 \mu\text{mol/L}$ dans le chloroforme. Pour les spectres d'émission, $\lambda_{\text{ex}} = 353 \text{ nm}$ pour le composé **93** et $\lambda_{\text{ex}} = 366 \text{ nm}$ pour le composé **100**.

Chapitre 6



L'acide glyoxylique monoprotégé **92** (800 mg, 300.27 g/mol, 2.7 mmol) et le diacide acétique **29** (269 mg, 244.25 g/mol, 1.1 mmol) sont introduits dans un ballon bicol de 100 mL préalablement séché au décapeur thermique sous argon. Puis le THF anhydre (30 mL) est ajouté. La triéthylamine (0.92 mL, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 6.6 mmol) et l'anhydride acétique (0.94 mL, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 9.9 mmol) sont ensuite introduits. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant une nuit.

Une addition d'éthanol (1.9 mL, 46.07 g/mol, 0.789 g/mL, 33 mmol) dans du THF (15 mL) est effectuée avant d'ajouter le DBU (1.6 mL, 152.24 g/mol, 1.02 g/mL, 11 mmol) et le bromoéthane (1.6 mL, 108.97 g/mol, 1.47 g/mL, 22 mmol). Ce mélange est alors versé dans le milieu réactionnel brièvement refroidi (enlever le chauffage lors de l'addition). Le mélange est chauffé au reflux pendant 24 h.

Après retour à température ambiante une solution de HCl 1M est ajoutée ainsi que du dichlorométhane. Le mélange est transvasé dans une ampoule à décanter et un ajout d'eau est effectué afin de s'assurer de la solubilité des sels de DBU. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

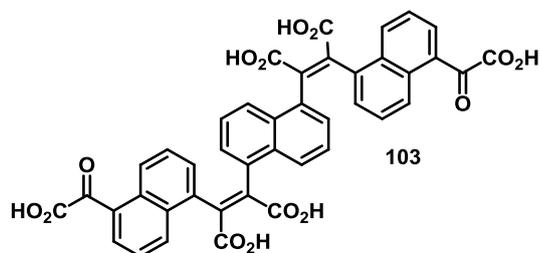
Le solide obtenu est alors purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant DCM/EtOH 99.5/0.5) suivi par une recristallisation dans le MeOH.

Rendement : 660 mg (920.96 g/mol, 0.76 mmol, 65 %), solide jaune.

RMN ¹H (400 MHz, tetrachloroéthane-d₂ à 120°C) : δ = 8.70 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.35 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.94 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.49 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 8H), 4.52 (q, 4H, J = 7 Hz), 4.32-4.22 (m, 8H), 1.50-1.46 (m, 6H), 1.28-1.26 (m, 6H), 1.16 (m, 6H).

ESI-HRMS : m/z calculé pour C₅₄H₄₈O₁₄Na [MNa]⁺ : 943.2936, obtenu 943.2923

T_f : 186-188°C



L'hexaester **102** (1.85 g, 920.96 g/mol, 2.0 mmol) est introduit dans un ballon de 1 L avec de l'éthanol (300 mL). Une solution de NaHCO_3 (12.1 g, 84.01 g/mol, 144 mmol) dans l'eau (300 mL) est préparée à part dans un erlenmeyer. Cette solution est versée dans le ballon et le mélange est ensuite chauffé au reflux sous agitation à l'air pendant 24h pendant lesquelles le milieu réactionnel devient homogène.

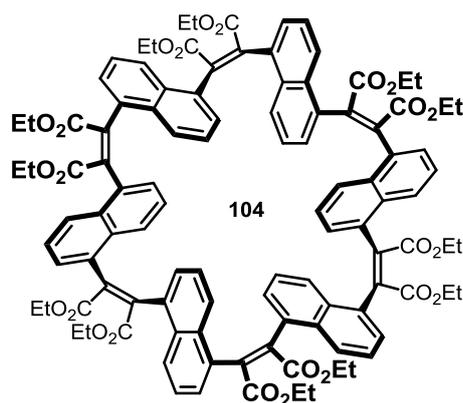
Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est versé avec précaution dans une solution de HCl 2M. Le mélange est alors extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

Le solide obtenu est dissout dans l'acétone et on verse la solution sur le verre fritté afin de récupérer un maximum de produit sans laisser passer les sels. Après concentration sous pression réduite, le solide est utilisé sans purification supplémentaire.

Rendement : 1.34 g (752.64 g/mol, 1.78 mmol, 89 %), solide orange.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 à 120°C) : δ = 8.77 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.24 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.95 (d, 2H, J = 7 Hz), 7.60-7.54 (m, 4H), 7.46 (d, 2H, J = 7 Hz), 7.33 (t, 2H, J = 8 Hz), 7.28 (t, 2H, J = 8 Hz).

T_f : solide vitreux, $160\text{-}180^\circ\text{C}$



Avec un ballon tricol de 2 L muni du petit réfrigérant sur la sortie latérale et d'un réfrigérant normal sur la sortie principale, la verrerie est séchée au décapeur thermique. Puis le THF anhydre (1.3 L) est versé rapidement dans le montage avec la triéthylamine (5.6 mL, 0.726 g/mL, 101.19 g/mol, 40 mmol) et l'anhydride acétique (4.7 mL, 1.08 g/mL, 102.09 g/mol, 50 mmol). Le mélange réactionnel est alors chauffé au reflux sous argon.

Le trimère **96** (725 mg, 724.67 g/mol, 1.0 mmol) et le trimère **103** (753 mg, 752.64 g/mol, 1.0 mmol) sont dissouts dans du THF (80 mL) puis prélevés dans une seringue en verre en prenant soin de bien rincer le ballon où a été fait le mélange avec du THF. Une longue aiguille jetable est placée à l'extrémité de la seringue et tordue pour pouvoir introduire le mélange par le haut du petit réfrigérant une fois la seringue placée sur le pousse seringue (surélevé par 2 boys). Les gouttes de mélange doivent tombent directement dans le ballon sans toucher les bords. L'addition se fait sur 24 h puis est maintenue au reflux sous argon 24 h supplémentaires.

Une addition d'éthanol (12.3 mL, 0.789 g/mL, 46.07 g/mol, 211 mmol) dans du THF (30 mL) est effectuée avant d'ajouter le DBU (13.4 mL, 1.02 g/mL, 152.24 g/mol, 90 mmol) et le bromoéthane (11.1 mL, 1.47 g/mL, 108.97 g/mol, 150 mmol). Ce mélange est alors versé dans le milieu réactionnel brièvement refroidi (enlever le chauffage lors de l'addition). Le mélange est chauffé au reflux pendant 24 h.

Après retour à température ambiante, une solution de HCl 1M est ajoutée. Puis un maximum de THF est enlevé à l'évaporateur rotatif. Puis du dichlorométhane est versé dans le mélange. Ce dernier est transvasé dans une ampoule à décanter et de l'eau est ajoutée afin de s'assurer de la solubilité des sels de DBU.

Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant DCM/acétone 99/1 en gradient jusqu'à 97/3) et la fraction obtenue est recristallisée dans l'EtOH (pas complètement soluble à chaud).

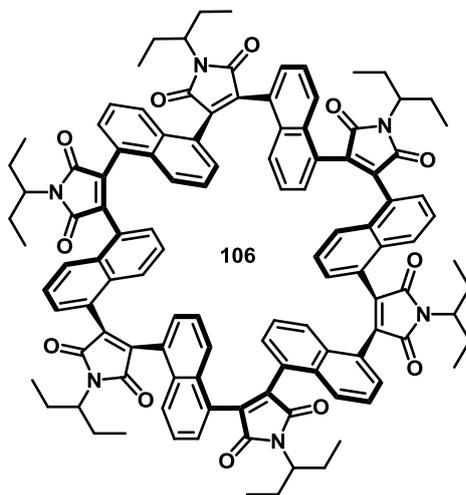
Rendement : 438 mg (1777.93 g/mol, 0.25 mmol, 25 %), solide écru.

RMN ¹H (400 MHz, tétrachloroéthane-d₂) : δ = 8.04 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.95 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.86-7.80 (m, 4H), 7.76 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.65-7.48 (m, 8H), 7.25 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.18-7.12 (m, 5H), 7.03-6.97 (m, 4H), 6.92 (d, 1H, J = 7 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 7 Hz), 6.74 (d, 1H, J = 7 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 7 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 7 Hz), 6.51 (d, 1H, J = 7 Hz), 6.44 (d, 2H, J = 7 Hz), 5.61-5.56 (m, 2H), 4.42-4.38 (m, 6H), 4.30-4.20 (m, 12H), 4.18-4.05 (m, 12H), 1.40 (t, 3H, J = 7 Hz), 1.38 (t, 3H, J = 7 Hz), 1.31 (t, 3H, J = 7 Hz), 1.27 (t, 3H, J = 7 Hz), 1.12-1.14 (m, 12H), 1.09-0.99 (m, 12H).

FD-HRMS : m/z calculé pour C₁₀₈H₉₆O₂₄ [M]⁺ : 1776.62915, obtenu 1776.63606.

T_f : 292-296°C

Des monocristaux ont été obtenus par diffusion lente du méthanol dans une solution du composé **105** dans le chloroforme.



Dans un tube scellé, le macrocycle **104** (150 mg, 1777.93 g/mol, 84 μ mol) ainsi que l'imidazole (3.20 g, 68.08 g/mol, 47 mmol) sont introduits avec du toluène (5 mL). Le tube est dégazé à l'argon pendant 5 minutes puis le 3-amino-pentane (0.70 mL, 87.16 g/mol, 0.748 g/mL, 6.0 mmol) est rapidement introduit à la seringue. On chauffe alors le milieu réactionnel à 120°C pendant 24h puis à 180°C pendant 32h.

Après retour à température ambiante, du DCM puis du HCl 1M (150 mL) sont ajoutés. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite au Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

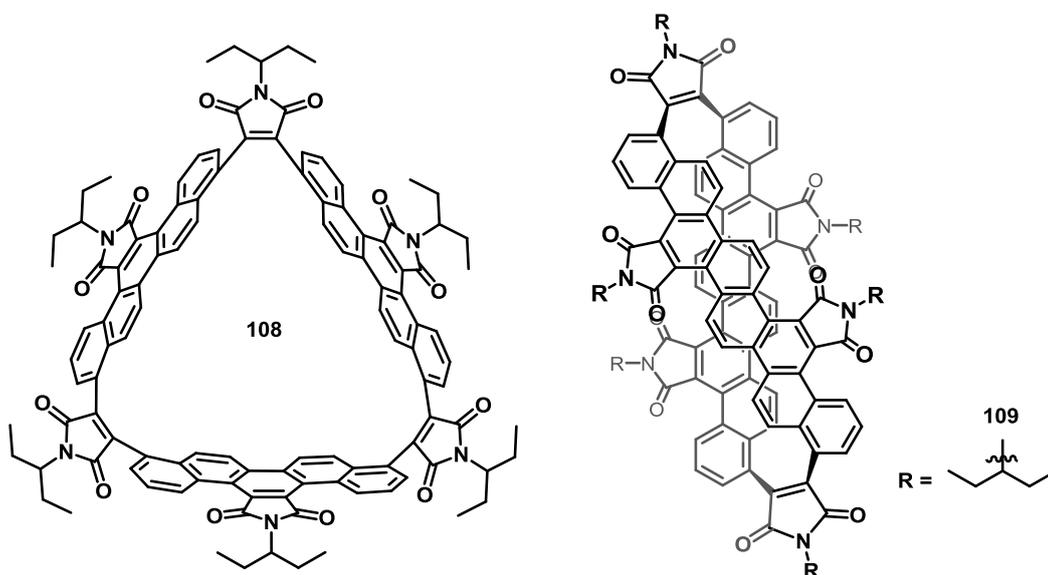
Une chromatographie sur colonne de silice (éluant DCM) permet d'isoler le produit pur.

Rendement : 66 mg (1748 g/mol, 38 μ mol, 45 %), solide jaune.

RMN ^1H (400 MHz, tétrachloroéthane- d_2 à 120°C) : δ = 8.00-6.30 (m, 36H), 4.11 (m, 6H), 2.12 (m, 12H), 1.92 (m, 12H), 1.06 (m, 36H).

ESI-HRMS : m/z calculé pour $\text{C}_{114}\text{H}_{106}\text{N}_7\text{O}_{12}$ [$2\text{M} + 2\text{NH}_4^+$]: 1764.7894, obtenu 1764.8009.

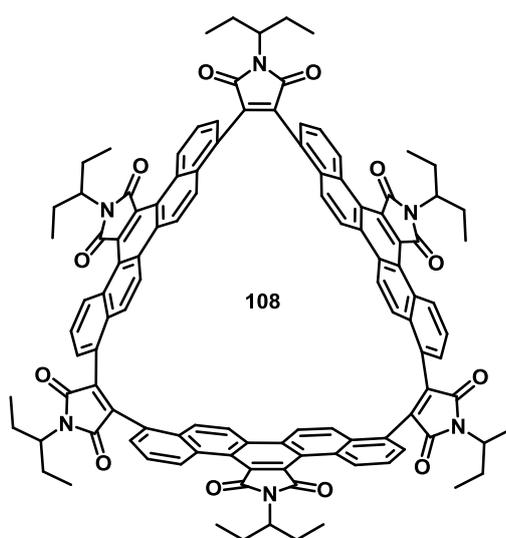
T_f : solide qui se ramollit entre 280 et 290°C



Le précurseur flexible **106** (64 mg, 1748.10 g/mol, 37 μ mol) est dissous dans l'acétate d'éthyle (1 L ; nécessite une sonication pour avoir une dissolution complète). Puis le diiode (200 mg, 253.81 g/mol, 0.79 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 jours dans un photoréacteur de Peschl et irradié par une lampe à vapeurs de mercure moyenne pression de 150 W placée dans un tube d'immersion en verre borosilicaté thermorégulé par circulation d'eau.

Après concentration sous pression réduite, le résidu est repris au DCM et la phase organique est lavée par une solution de thiosulfate de sodium 0.4 M et la phase aqueuse est extraite au DCM. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est enfin purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant DCM) permet d'isoler 35 mg de mélange des deux produits. Une séparation est possible en effectuant une autre chromatographie sur colonne de silice (EP/AcOEt 8/2).

Des monocristaux ont été obtenus par diffusion lente du pentane dans une solution de **108** dans le chloroforme.

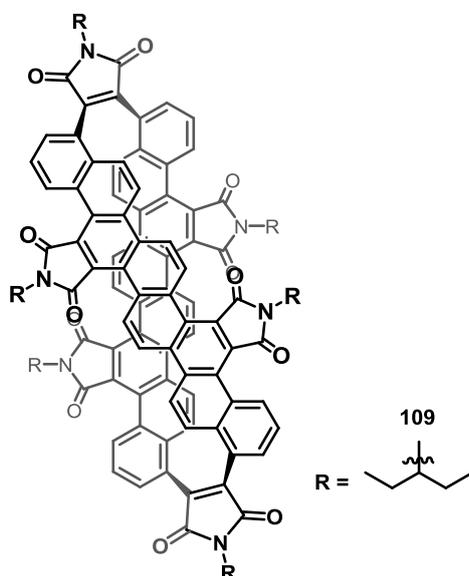


Rendement : 5 mg (1742.05 g/mol, 2.87 μ mol, 8 %), solide jaune

RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 9.07 (d, 6H, J = 9 Hz), 8.63 (d, 6H, J = 10 Hz), 8.04 (d, 6H, J = 10 Hz), 7.78 (d, 6H, J = 8 Hz), 7.67 (t, 6H, J = 9 Hz), 4.20-4.12 (m, 3H), 4.07-4.00 (m, 3H), 2.26-2.11 (m, 6H), 2.04-1.88 (m, 12 H), 1.76-1.66 (m, 6 H), 1.14 (t, 18H, J = 7 Hz), 0.76 (t, 18H, J = 7 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 171.1, 168.6, 141.9, 133.3, 133.2, 131.3, 131.1, 129.1, 128.3, 127.6, 126.0, 125.8, 125.2, 121.8, 57.0, 25.8, 25.6, 11.7, 11.3.

T_f > 300°C



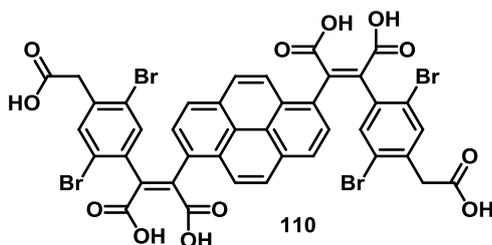
Des monocristaux ont été obtenus par diffusion lente de l'éther diisopropylique dans une solution de **109** dans le chloroforme.

Rendement : 12 mg (1740.04 g/mol, 6.90 μmol, 19 %), solide jaune

RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 9.53 (d, 4H, J = 9 Hz), 8.41 (d, 4H, J = 9 Hz), 8.36 (d, 4H, J = 8 Hz), 8.15 (t, 6H, J = 8 Hz), 6.83 (d, 4H, J = 9 Hz), 6.71 (d, 4H, J = 9 Hz), 6.64 (d, 4H, J = 9 Hz), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.14-4.07 (m, 4H), 2.37-2.19 (m, 4H), 2.11-1.95 (m, 12H), 1.85-1.75 (m, 8H), 0.92-0.80 (m, 36H).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 172.0, 169.0, 168.7, 134.9, 134.2, 134.1, 133.2, 132.4, 131.5, 131.4, 128.5, 128.4, 128.2, 127.6, 127.2, 125.8, 125.7, 123.7, 120.6, 188.2, 57.3, 56.6, 25.7, 25.6, 11.6, 11.5.

T_f > 300°C



L'hexaester **12** (750 mg, 920.96 g/mol, 0.65 mmol) est introduit dans un ballon de 250 mL avec de l'éthanol (80 mL). Une solution de NaHCO₃ (4.00 g, 84.01 g/mol, 47.6 mmol) dans l'eau (40 mL) est préparée à part dans un erlenmeyer. Cette solution est versée dans le ballon et le mélange est

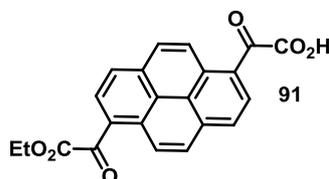
ensuite chauffé au reflux sous agitation à l'air pendant 3 jours pendant lesquelles le milieu réactionnel devient homogène.

Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est versé avec précaution dans une solution de HCl 2M. Le mélange est alors extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

Le solide obtenu est dissout dans l'acétone et on verse la solution sur le verre fritté afin de récupérer un maximum de produit sans laisser passer les sels. Après concentration sous pression réduite, le produit est repris dans un peu d'acétone et on fait précipiter le produit en ajoutant un grand volume d'éther de pétrole.

Rendement : 452 mg (1014.22 g/mol, 0.45 mmol, 69 %), solide rouge.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ à 80 degrés) : δ = 8.41 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.29 (d, 2H, J = 9 Hz), 8.18 (d, 2H, J = 10 Hz), 8.04 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.79(s, 2H), 7.62 (s, 2H), 3.65 (s, 4H).



Le diester **7** (6.00 g, 402.40 g/mol, 14.9 mmol) est dissout dans un ballon de 500 mL et on ajoute du THF (480 mL). La potasse (836 mg, 56.11 g/mol, 14.9 mmol) est dissoute à part dans 60 mL d'EtOH par sonication et la solution est ajoutée au milieu réactionnel qui est ensuite chauffé au reflux pendant 1h15. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide incolore obtenu est repris et trituré au DCM puis essoré sur verre fritté. La phase organique correspondante contient le diester **7** pur qui n'a pas réagi.

Rendement : 1.63 g (402.40 g/mol, 4.1 mmol, 27 %), solide orange

Le solide est récupéré et est placé dans un bécher. Une solution de HCl 2M est alors ajoutée ainsi qu'un mélange EtOH/DCM 1/1 dans un second temps. Le mélange est trituré et essoré sur verre fritté. L'extraction avec le mélange de solvants organiques est répétée plusieurs fois. Le solide collecté correspond au diacide **8** en mélange avec du composé monosaponifié.

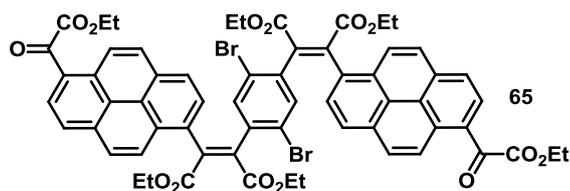
Rendement : 1.68 g (environ 33 %), solide orange-rouge.

Les phases dans les eaux mères sont séparées et la phase aqueuse est extraite au DCM. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

Rendement : 2.16 g (374.35 g/mol, 5.8 mmol, 39 %), solide orange.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ = 9.39 (d, 1H, J = 9 Hz), 9.18 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.87 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.43 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.37-8.31 (m, 4H), 4.56 (q, 2H, J = 7 Hz), 1.50 (t, 3H, J = 7 Hz).

FD-HRMS : m/z calculé pour $C_{22}H_{14}O_6$ $[M]^+$: 374.07904, obtenu 374.08021.



L'acide glyoxylique monoprotégé **91** (1.00 g, 374.35 g/mol, 2.7 mmol) et l'acide 2,5-dibromophénylène-1,4-diacétique **1** (392 mg, 351.98 g/mol, 1.1 mmol) sont introduits dans un ballon bicol de 100 mL préalablement séché au décapeur thermique sous argon. Puis le THF anhydre (40 mL) est ajouté. La triéthylamine (0.93 mL, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 6.7 mmol) et l'anhydride acétique (0.95 mL, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 10 mmol) sont ensuite introduits. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant une nuit.

Une addition d'éthanol (2.0 mL, 46.07 g/mol, 0.789 g/mL, 34.2 mmol) dans du THF (15 mL) est effectuée avant d'ajouter le DBU (1.7 mL, 152.24 g/mol, 1.02 g/mL, 11.4 mmol) et le bromoéthane (1.7 mL, 108.97 g/mol, 1.47 g/mL, 22.9 mmol). Ce mélange est alors versé dans le milieu réactionnel brièvement refroidi (enlever le chauffage lors de l'addition). Le mélange est chauffé au reflux pendant 24 h.

Après retour à température ambiante, une solution de HCl 1M est ajoutée. Puis un maximum de THF est enlevé à l'évaporateur rotatif. Puis du dichlorométhane est versé dans le mélange. Ce dernier est transvasé dans une ampoule à décanter et de l'eau est ajoutée afin de s'assurer de la solubilité des sels de DBU.

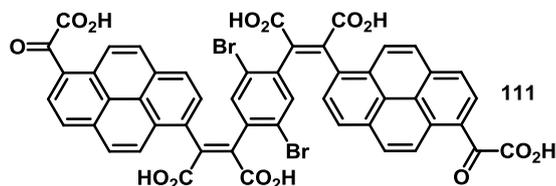
Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

Le solide obtenu est alors purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant DCM puis DCM/EtOH 99/1) suivi par une recristallisation dans l'isopropanol.

Rendement : 285 mg (1176.86 g/mol, 0.24 mmol, 22 %), solide ocre.

RMN ¹H (400 MHz, tetrachloroéthane-d₂ à 120°C) : δ = 9.25 (d, 2H, J = 9 Hz), 8.45-8.40 (m, 4H), 8.24 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.14 (m, 2H), 8.07 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.88 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 6.94 (s, 2H), 4.61 (q, 4H, J = 7 Hz), 4.24 (q, 4H, J = 7 Hz), 3.90 (m, 4H), 1.55 (t, 6H, J = 7 Hz), 1.22 (t, 6H, J = 7 Hz), 0.69 (m, 3H).

FD-HRMS : m/z calculé pour $C_{62}H_{48}Br_2O_{14}$ $[M]^+$: 1174.14108, obtenu 1174.14375.

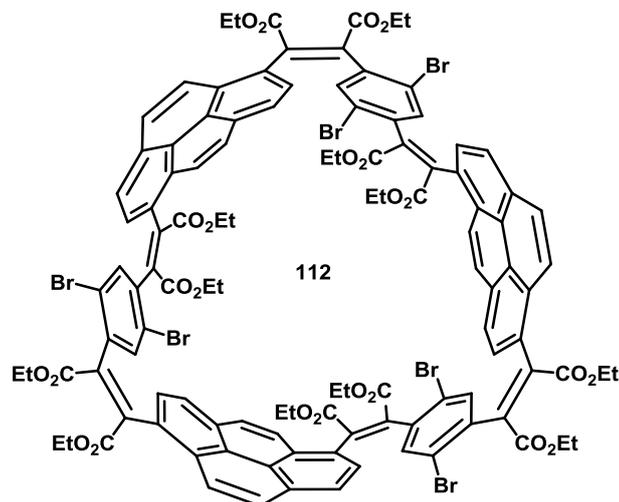


L'hexaester **65** (400 mg, 1176.86 g/mol, 0.34 mmol) est introduit dans un ballon de 250 mL avec de l'éthanol (50 mL). Une solution de NaHCO_3 (2.06 g, 84.01 g/mol, 24.5 mmol) dans l'eau (50 mL) est préparée à part dans un erlenmeyer. Cette solution est versée dans le ballon et le mélange est ensuite chauffé au reflux sous agitation à l'air pendant 24h pendant lesquelles le milieu réactionnel devient homogène.

Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est versé avec précaution dans une solution de HCl 2M. Un solide précipite. Il est essoré sur verre fritté puis est dissout dans le THF et on verse la solution sur le verre fritté afin de récupérer un maximum de produit sans laisser passer les sels. Après concentration sous pression réduite, le solide est utilisé sans purification supplémentaire.

Rendement : 383 mg (1008.54 g/mol, quantitatif), solide rouge.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 à 120 degrés) : δ = 9.15 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 8.49 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 8.35 (d, 1H, J = 8Hz), 8.30 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 8.22 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 8.15-8.13(br s, 2H), 8.10 (d, 2H, 9.3 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8Hz), 7.74 (s, 2H).



Le trimère glyoxylique **111** (370 mg, 1008.54 g/mol, 0.37 mmol) et le trimère acétique **110** (375 mg, 1014.22 g/mol, 0.37 mmol) sont introduits dans un ballon tricol de 2 L préalablement séché au décapeur thermique sous argon. Puis le THF anhydre (1.35 L) est introduit. La triéthylamine (2.1 mL, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 14.8 mmol) et l'anhydride acétique (1.8 mL, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 18.9 mmol) sont ensuite ajoutés. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant 48h.

Une addition d'éthanol (4.5 mL, 46.07 g/mol, 0.789 g/mL, 77 mmol) dans du THF (50 mL) avant d'ajouter le DBU (5 mL, 152.2 g/mol, 1.02 g/mL, 33.3 mmol) et le bromoéthane (4.1 mL, 108.97 g/mol, 1.47 g/mL, 55.5 mmol). Ce mélange est alors versé dans le milieu réactionnel brièvement refroidi (enlever le chauffage lors de l'addition). Le mélange est chauffé au reflux pendant 24 h.

Après retour à température ambiante, une solution de HCl 1M est ajoutée. Puis un maximum de THF est enlevé à l'évaporateur rotatif. Puis du dichlorométhane est versé dans le mélange. Ce dernier est transvasé dans une ampoule à décanter et de l'eau est ajoutée afin de s'assurer de la solubilité des sels de DBU.

Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont alors séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite.

Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant DCM/EtOH 99/1). La fraction collectée est recristallisée dans l'EtOH. Le solide insoluble et le solide qui a recristallisé correspondent peut-être au produit souhaité.

Rendement du solide isolé : 190 mg (2323.37 g/mol, 81.8 μ mol, 22 %), solide rouge.

RMN ^1H est inexploitable (signaux très larges, même à haute température).

ESI-HRMS : m/z calculé pour $\text{C}_{114}\text{H}_{90}\text{Br}_6\text{O}_{24}\text{Na}$ $[\text{MNa}]^+$: 2339.0815, obtenu 2339.14144. *Le profil isotopique ne correspond pas à la simulation.*

Références

Introduction générale

- ¹ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Chimie Organique*, De Boeck, Bruxelles, **2003**, 176.
- ² (a) Clar, E. *Polycyclic Hydrocarbons* ; Academic & Springer-Verlag : Berlin, **1964**. (b) Harvey, R. G. *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons* ; Wiley-VCH : New-York, **1997**, 667.
- ³ (a) Yu, G.; Gao, J.; Hummelen, J. C.; Wudl, F.; Heeger, A. J.; *Science*, **1995**, *270*, 1789. (b) Son, Y.-W.; Cohen, M.-L.; Louie, S. G. *Phys. Rev. Lett.*, **2006**, *97*, 216803.
- ⁴ Scott, L.T.; Boorum, M. M.; McMahon, B. J.; Hagen, S.; Mack, J.; Blank, J.; Wegner, H.; De Meijere, A. *Science*, **2002**, *295*, 1500.
- ⁵ (a) Li, X.; Wang, X.; Zhang, L.; Lee, S.; Dai, H. *Science*, **2008**, *319*, 1229. (b) Kosynkin, D. V.; Higginbotham, A. L.; Sinitskii, A.; Lomeda, J. R.; Dimiev, A.; Price, B. K.; Tour, J. M. *Nature*, **2009**, *458*, 872. (c) Jiao, L.; Zhang, L.; Wang, X.; Diankov, G.; Dai, H. *Nature*, **2009**, *458*, 877.
- ⁶ Wu, Z.-S.; Ren, W.; Gao, L.; Liu, B.; Zhao, J.; Cheng, H.-M. *Nano. Res.*, **2010**, *3*, 16.
- ⁷ Cai, J.; Ruffieux, P.; Jaafar, R.; Bieri, M.; Braun, T.; Blankenburg, S.; Muoth, M.; Seitsonen, A. P.; Saleh, M.; Feng, X.; Müllen, K.; Fasel, R. *Nature*, **2010**, *466*, 470.
- ⁸ Halleux, A.; Martin, R.H.; King, G. S. D. *Helv. Chim. Acta*, **1958**, *41*, 1178.
- ⁹ Clar, E.; Ironside, C. T.; Zander, M. *J. Chem. Soc.*, **1959**, *28*, 142.
- ¹⁰ Clar, E.; Zander, M. *J. Chem. Soc.*, **1957**, *927*, 4616.
- ¹¹ Rickhaus, M.; Belanger A. P.; Wegner, H. A.; Scott, L.T. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 7358.
- ¹² Bonifacio, M. C.; Robertson, C. R.; Jung, J.-Y.; King, B.T. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8522.
- ¹³ Donovan, P. M.; Scott, L. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 3108.
- ¹⁴ Iyer, V.S.; Weheimer, M.; Brand, J.D.; Keegstra, M.A.; Müllen, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 1603.
- ¹⁵ Wang, Z.; Dötz, F.; Enkelmann, V.; Müllen, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1247.
- ¹⁶ Kastler, M.; Schmidt, J.; Pisula, W.; Sebastiani, D.; Müllen, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9526.
- ¹⁷ Yang, X.; Dou, X.; Müllen, K. *Chem. Asian J.*, **2008**, *3*, 759.
- ¹⁸ Mochida, K.; Kawasumi, K.; Segawa, Y.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 10716.
- ¹⁹ (a) Dou, X.; Yang, X.; Bodwell, G.J.; Wagner, M.; Enkelmann, V.; Müllen, K. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2485. (b) Ornsby, J.L.; Black, T.D.; Hilton, C.L.; Bharat, B.T.; *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 11370. (c) Pradhan, A.; Dechambenoit, P.; Bock, H.; Durola, F. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 2266.
- ²⁰ Pradhan, A.; Dechambenoit, P.; Bock, H.; Durola, F. *Angw. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 12582.
- ²¹ Spisak, S. N.; Wei, Z.; Rogachev, A.Y.; Amaya, T.; Hirao, T.; Petrukhina, M.A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 2582.
- ²² a) Barth, W.E.; Lawton, R.G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 380. b) Barth, W.E.; Lawton, R.G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1730.
- ²³ Seiders, T.J.; Grube, G.H.; Siegel, J.S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 7804.
- ²⁴ Sygula, A.; Xu, G.; Marcinow, Z.; Rabideau, P.W. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3637.
- ²⁵ Sakurai, H.; Daiko, T.; Hirao, T. *Science*, **2003**, *301*, 1878.
- ²⁶ Kammermeier, S.; Jones, P.G.; Herges, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, 2669.

- ²⁷ Kawase, T.; Ueda, N.; Darabi, H.R.; Oda, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, 1556.
- ²⁸ Kawase, T.; Darabi, H.R.; Oda, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, 2664.
- ²⁹ Kawase, T.; Ueda, N.; Tanaka, K.; Seirai, Y.; Oda, M. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5509.
- ³⁰ Jasti, R.; Bhattacharjee, J.; Neaton, J.B.; Bertozzi, C.R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 17646.
- ³¹ Xia, J.; Jasti, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 2474.
- ³² Friederich, R.; Nieger, M.; Vögtle, F. *Chem. Ber.*, **1993**, *126*, 1723.
- ³³ Takaba, H.; Omachi, H.; Yamamoto, Y.; Bouffard, J.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 6112.
- ³⁴ Omachi, H.; Matsuura, S.; Segawa, Y.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 10202.
- ³⁵ Yamago, S.; Watanabe, Y.; Iwamoto, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 757.
- ³⁶ Neudorff, W.D.; Lentz, D.; Anibarro, M.; Schlüter, A.D. *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 2745.
- ³⁷ Povie, G.; Segawa, Y.; Nishiara, T.; Miyauchi, Y.; Itami, K. *Science*, **2017**, *356*, 172.
- ³⁸ Gingras, M. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 968.
- ³⁹ Weitzenböck, R.; Klingler, A. *Monatsh. Chem.*, **1918**, *39*, 315.
- ⁴⁰ Newman, M.S.; Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 4765.
- ⁴¹ Stara, I.G.; Stary, I.; Kollarovic, A.; Teply, F.; Vyskocil, S.; Saman, D. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1993.
- ⁴² Teply, F.; Stara, I.G.; Stary, I.; Kollarovic, A.; Sýaman, D.; Rulisek, L.; Fiedler, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 9175.
- ⁴³ (a) Mallory, F. B.; Mallory, C. W. *Org. React.* **1984**, *30*, 1. (b) Guédouar, H.; Aloui, F.; Beltifa, A.; Ben Mensour, H.; Ben Hassine, B. *C. R. Chimie*, **2017**, *20*, 841.
- ⁴⁴ Cuppen, J. H. M.; Laarhoven, W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5914.
- ⁴⁵ Schölz, M.; Mühlstaed, M.; Dietz, F. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, *8*, 665.
- ⁴⁶ Flammang-Barbieux, M.; Nasielski, J.; Martin, R.H. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, *8*, 743.
- ⁴⁷ Martin, R.H.; Baes, M. *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 2135.
- ⁴⁸ Paul, S.; Jana, R.; Ray, J.K. *Synlett*, **2010**, *10*, 1463.
- ⁴⁹ El Abed, R.; Ben Hassine, B.; Gênet, J-P.; Gorsane, M.; Marinetti, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1517.
- ⁵⁰ Mori, K.; Murase, T.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 6847.
- ⁵¹ Moradpour, A.; Nicoud, J.F.; Balavoine, G.; Touscaris, G.; Kagan, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2353.
- ⁵² Gingras, M.; Félix, G.; Peresutti, R. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 1007.
- ⁵³ Perkin, W.H. *J. Chem. Soc.*, **1868**, *21*, 181.
- ⁵⁴ Buckles, R.E.; Bremer, K. *Org. Synth.*, **1953**, *33*, 70.
- ⁵⁵ Sarkar, P.; Dechambenoit, P.; Durola, F.; Bock, H. *Asian J. Org. Chem.*, **2012**, *1*, 366.
- ⁵⁶ Koelsch, C. F.; Wawzonek, S. *J. Org. Chem.*, **1941**, *6*, 684.
- ⁵⁷ Nassar-Hardy, L.; Deraedt, C.; Fouquet, E.; Felpin, F-X. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 4616.
- ⁵⁸ Kelly, T.R.; Li, Q.; Bhushan, V. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 161.
- ⁵⁹ Sarkar, P.; Durola, F.; Bock, H. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 7552.
- ⁶⁰ Giroto, E.; Ferreira, M.; Sarkar, P.; Bentaleb, A.; Hillard, E.A.; Gallardo, H.; Durola, F.; Bock, H. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 7603.

⁶¹ (a) Bock, H.; Subervie, D.; Mathey, P.; Pradhan, A.; Sarkar, P.; Dechambenoit, P.; Hillard, E.A.; Durola, F. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1546. (b) Bock, H.; Huet, S.; Dechambenoit, P.; Hillard, E.A.; Durola, F. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 1033.

⁶² Thèse d'Antoine Robert, *Synthèse organique de macrocycles conjugués par réaction de Perkin*, Université de Bordeaux, **19.12.2017**.

⁶³ Robert, A.; Dechambenoit, P.; Bock, H.; Durola, F. *Can. J. Chem.*, **2017**, *95*, 450.

⁶⁴ Naulet, G.; Robert, A.; Dechambenoit, P.; Bock, H.; Durola, F. *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 619.

Chapitre 1

⁶⁵ Mineo, T.; Uneo, T.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5963.

⁶⁶ Ferreira, M.; Giroto, E.; Bentaleb, A.; Hillard, E.A.; Gallardo, H.; Durola, F.; Bock, H. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4391.

⁶⁷ Moreira, T.S.; Ferreira, M.; Dall'armellina, A.; Cristiano, R.; Gallardo, H.; Hillard, E.A.; Bock, H.; Durola, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4548.

Chapitre 2

⁶⁸ Thulin, B.; Wennerström, O. *Acta Chem. Scand.*, **1976**, *30B*, 688.

⁶⁹ Robert, A.; Dechambenoit, P.; Hillard, E.A.; Bock, H.; Durola, F. *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 11540.

Chapitre 3

⁷⁰ Pradhan, A.; Dechambenoit, P.; Bock, H.; Durola, F. *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 18227.

⁷¹ Bereznaia, V.; Roy, M.; Vanthuynne, N.; Villa, M.; Naubron, J-V.; Rodriguez, J.; Coquerel, Y.; Gingras, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 18508.

⁷² Hosokawa, T.; Takahashi, Y.; Matsushima, T.; Watanabe, S.; Kikkawa, S.; Azumaya, I.; Tsurusaki, A.; Kamikawa, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 18512.

⁷³ Zhu, Y.; Xia, Z.; Cai, Z.; Yuan, Z.; Jiang, N.; Li, T.; Wang, Y.; Guo, X.; Li, Z.; Ma, S.; Zhong, D.; Li, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 4222.

⁷⁴ Li, C.; Yang, Y.; Miao, Q. *Chem. Asian J.*, **2018**, *13*, 884.

⁷⁵ Ferreira, M.; Naulet, G.; Gallardo, H.; Dechambenoit, P.; Bock, H.; Durola, F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *12*, 3379.

⁷⁶ Sasikumar, M.; Bharath, D.; Kumar, G. S.; Chereddy, N. R.; Chithiravel, S.; Krishnamoorthy, K.; Shanigaram, B.; Bhanuprakash, K.; Rao, V. J. *Synth. Metals*, **2016**, *220*, 236.

⁷⁷ Wang, B.; Chu, D.; Bridges, A.J./Biomarin Pharmaceutical Inc, US patent, **2016**, US2016/0229830 A1.

⁷⁸ Seiko, F.; Chang, S.Y.; Burke, M.D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 7862.

⁷⁹ Source image Mobius avec les fourmis : <http://eljjdx.canalblog.com/archives/2006/12/26/3511030.html>

⁸⁰ Cabral, M.G.B.; Pereira de Oliveira Santos, D.M.; Cristiano, R.; Gallardo, H.; Bentaleb, A.; Hillard, E.A.; Durola, F.; Bock, H. *ChemPlusChem.*, **2017**, *82*, 342.

⁸¹ (a) Mohebbi, A. R.; Mucke, E.-K.; Schaller, G. R.; Köhler, F.; Sönnichsen, F. D.; Ernst, L.; Näther, C.; Herges, R. *Chem. Eur. J.*; **2010**, *16*, 7767. (b) Schaller, G. R.; Topić, F.; Rissanen, K.; Okamoto, Y.; Shen, J.; Herges, R. *Nat. Chem.*, **2014**, *6*, 608.

⁸² Herges, R. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 4820.

⁸³ Gueuenich, D.; Hees, K.; Köhler, F.; Herges, R. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 3758.

Chapitre 4

⁸⁴ IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book")

⁸⁵ (a) Page, P.C.B.; Graham, A.E.; Park, B.K. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 7265. (b) Hoyos, P.; Sansoterra, G.; Fernández, M.; Molinari, F.; Sinisterra, J.V.; Alcantara, A.R. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 7929. (c) Yus, M.; Nájera, C.; Foubelo, F. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 6147.

⁸⁶ Gröbel, B.-T.; Seebach, D. *Synthesis*, **1977**, 357.

⁸⁷ Srivastava, S.K.; Chauhan, P.M.S.; Bhaduri, A.P. *Chem. Commun.*, **1996**, 2679.

⁸⁸ Wilson, R.A.; Chan, L.; Wood, R.; Brown, R.C.D. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 3228.

⁸⁹ Burghardt, T. E. *J. Sulphur Chem*, **2005**, *26*, 411.

⁹⁰ (a) Hanessian, S.; Ma, J.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 10200. (b) Noda, Y.; Watanabe, M. *Helv. Chim. Acta*, **2002**, *85*, 3473.

⁹¹ Naraska, K.; Sakashita, T.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1972**, *45*, 3724.

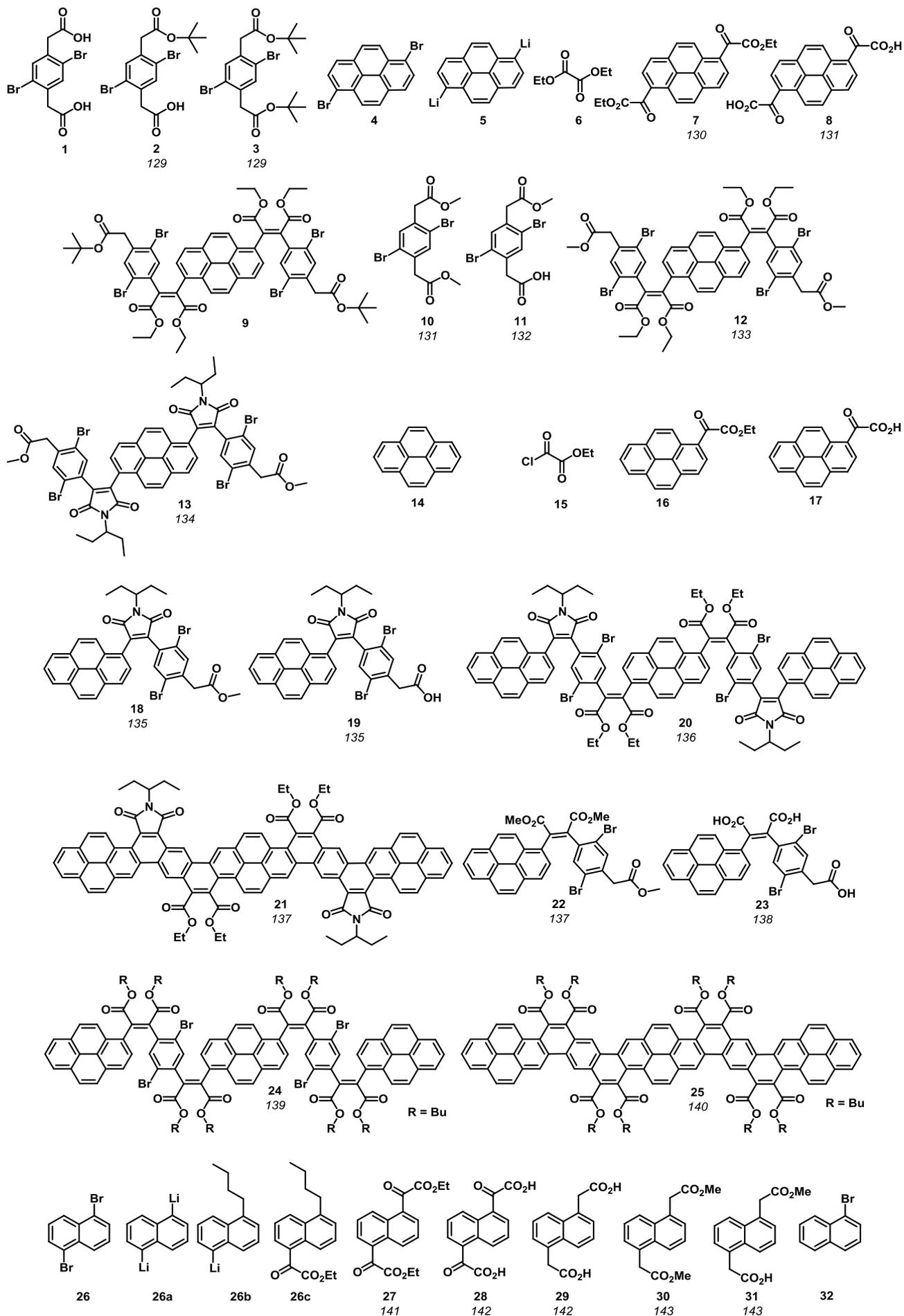
⁹² Shi, X.-X.; Khanapure, S.P.; Rokach, J. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4331.

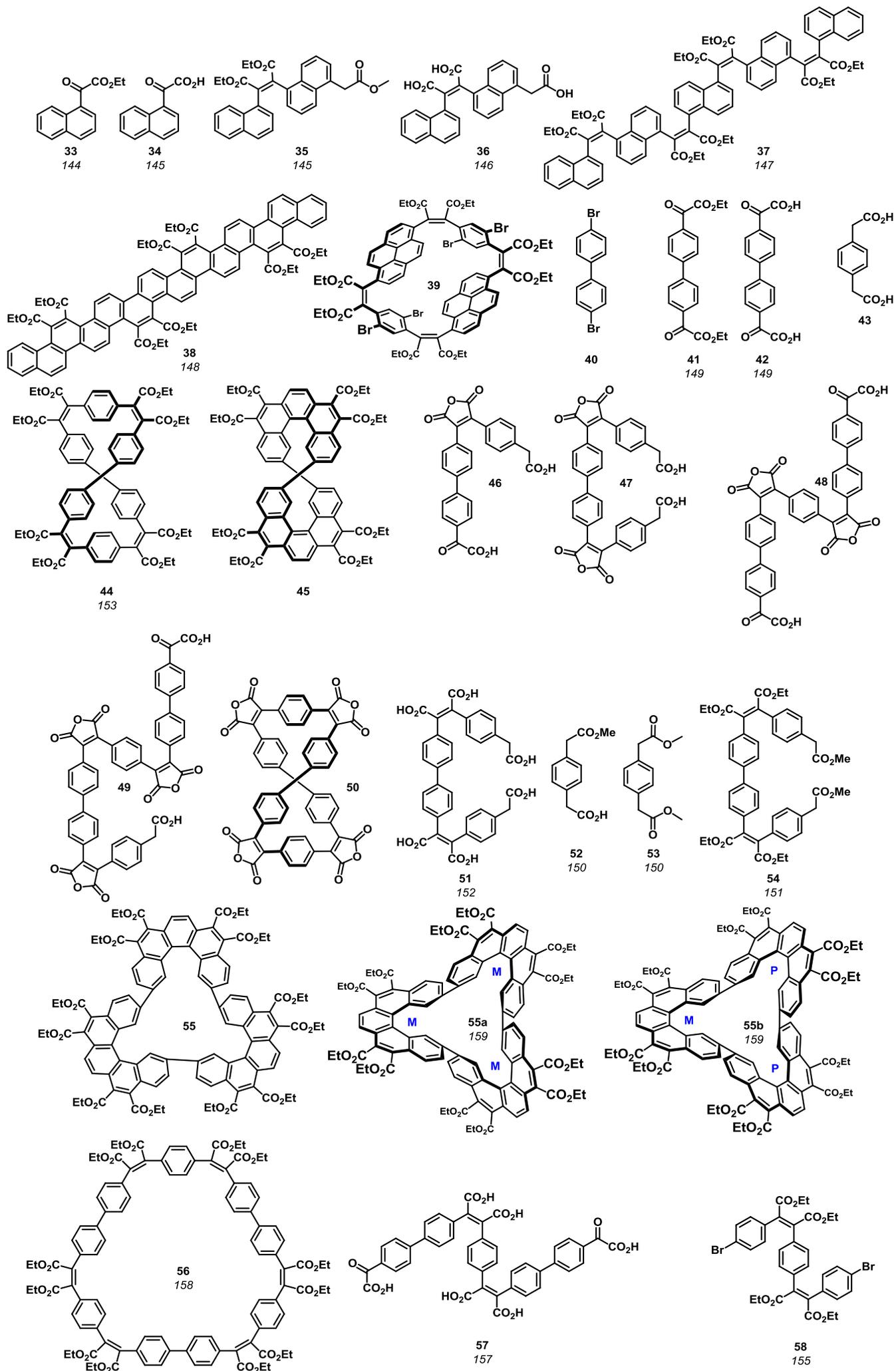
Chapitre 5

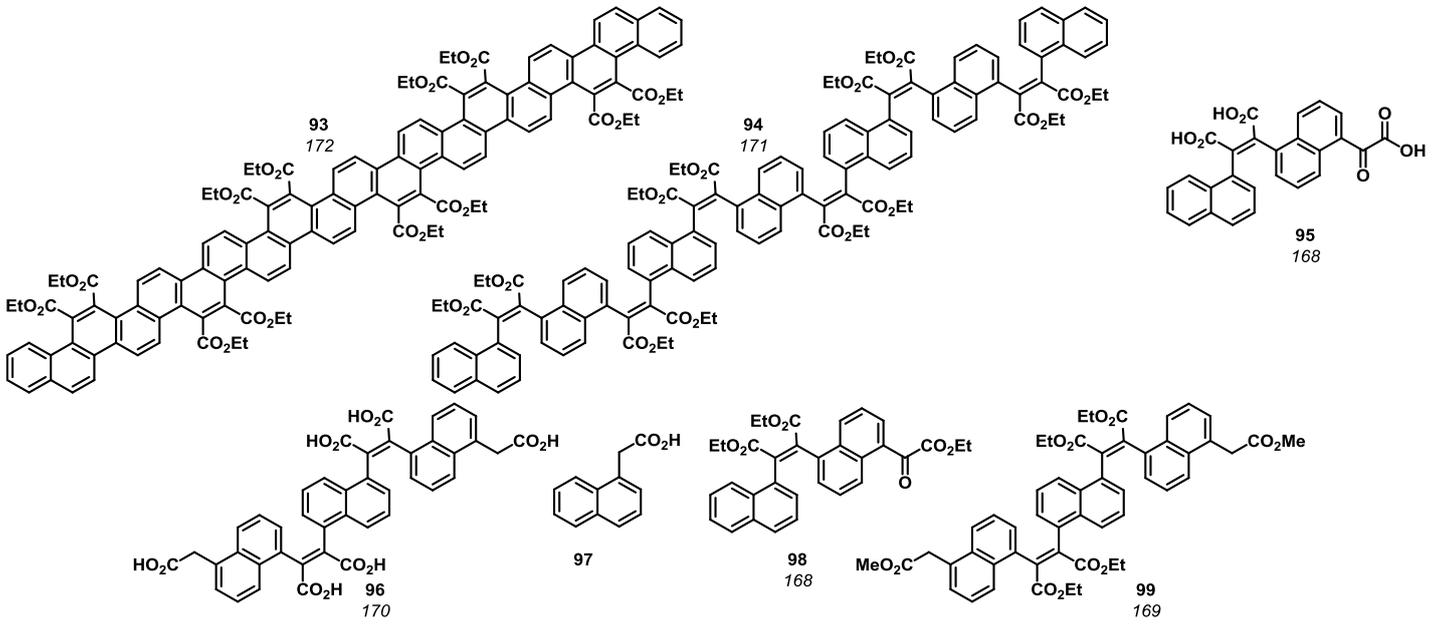
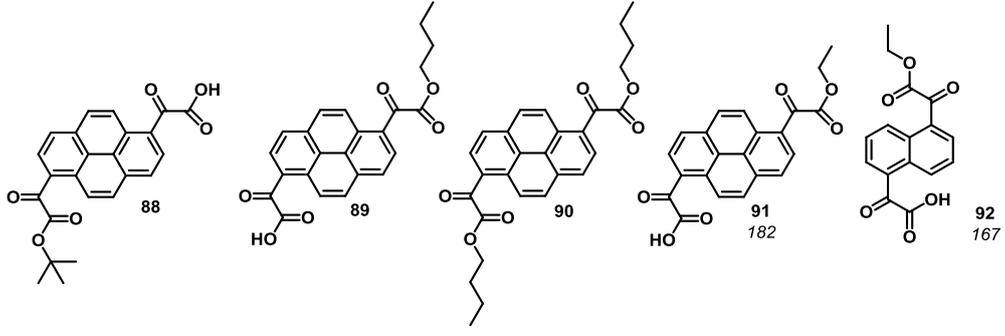
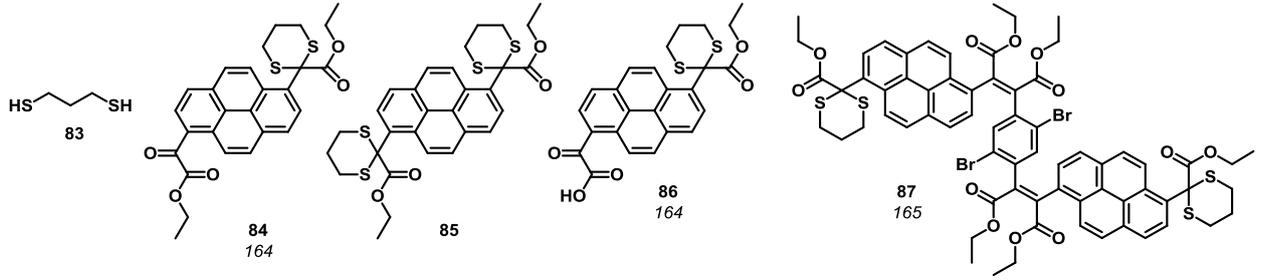
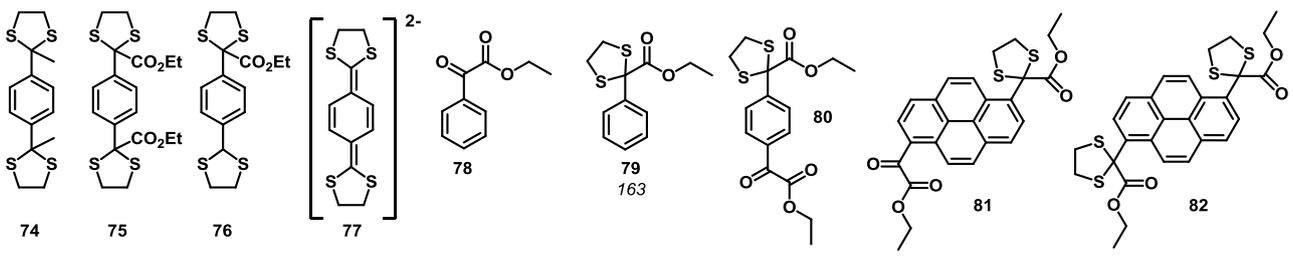
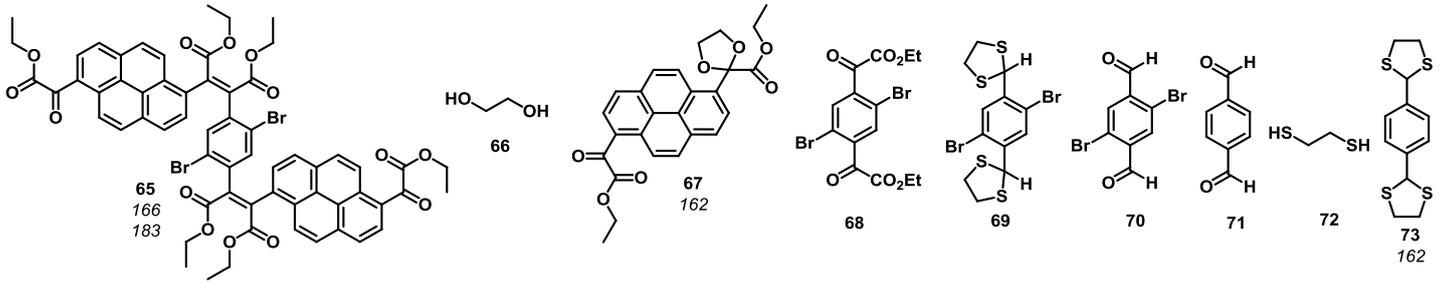
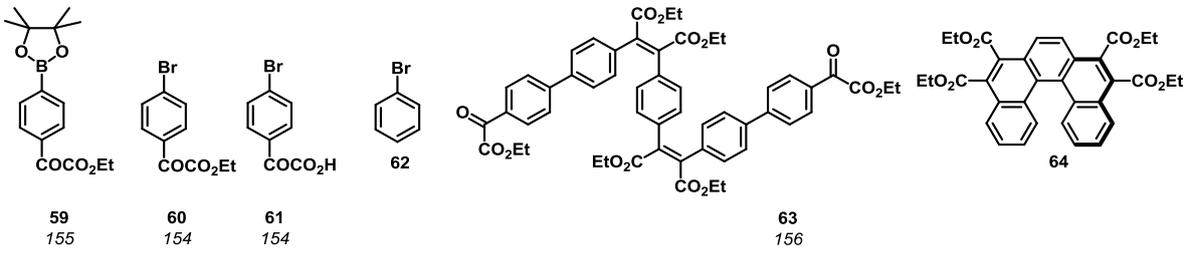
⁹³ He, Z.; Qi, X.; Li, S.; Zhao, Y.; Gao, G.; Lan, Y.; Wu, Y.; Lan, J.; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 855.

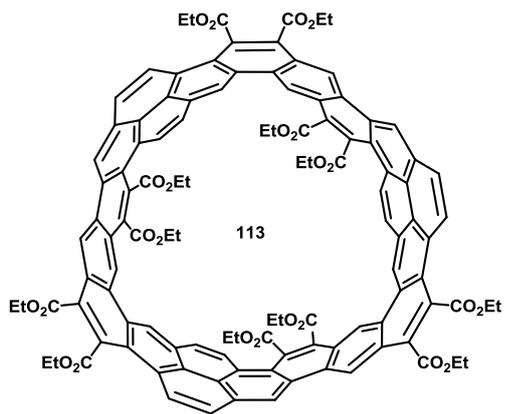
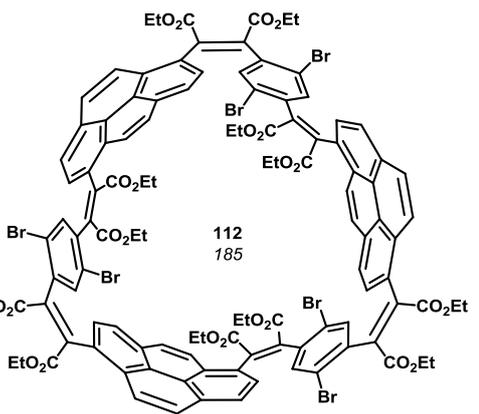
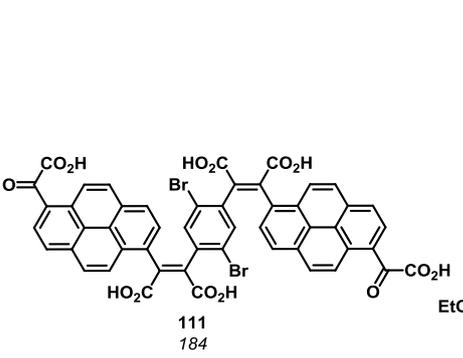
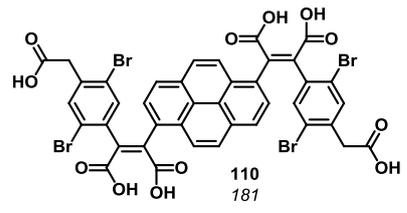
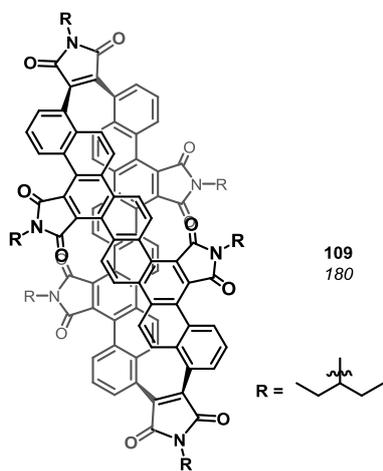
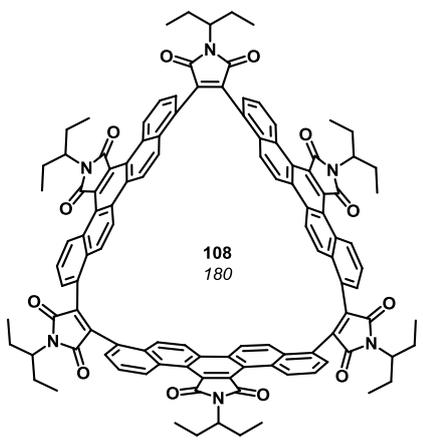
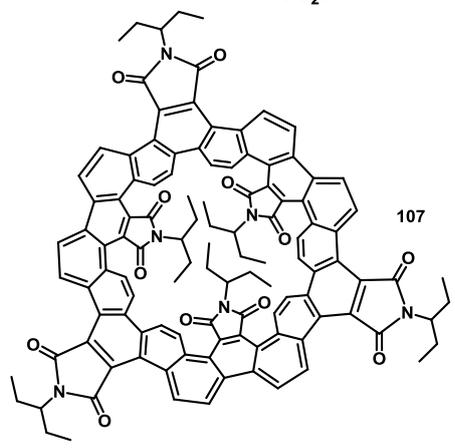
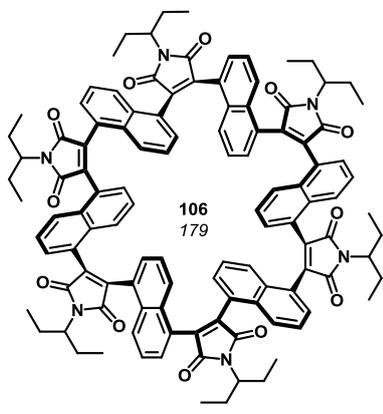
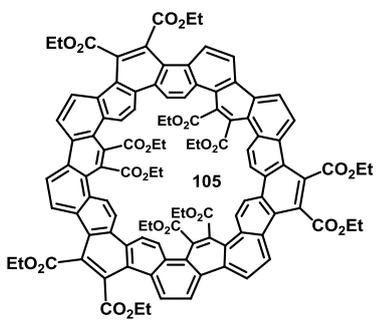
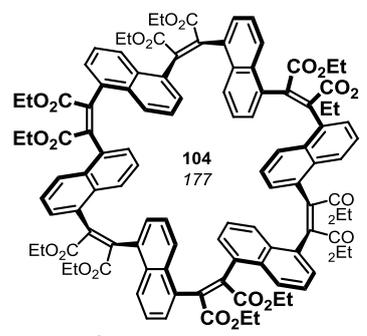
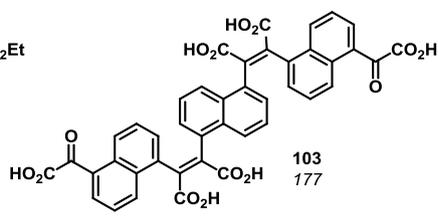
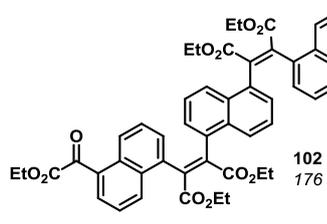
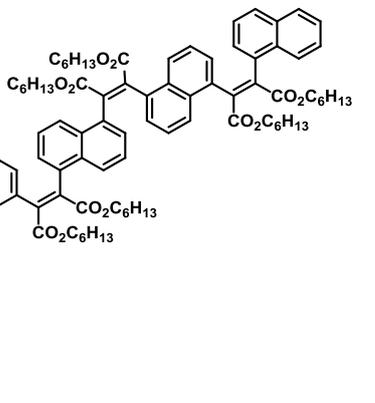
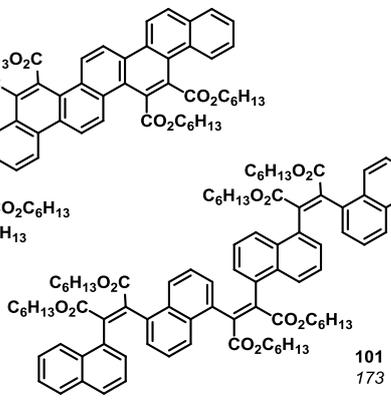
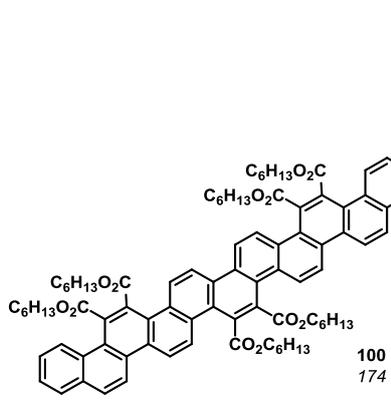
Index des molécules

Le nombre en italiques correspond au numéro de page où la synthèse du composé est décrite dans la partie expérimentale









Techniques de protection pour la synthèse de larges arènes polycycliques par réaction de Perkin

Résumé :

La variante « glyoxylique » de la réaction de Perkin permet de lier entre eux deux fragments aromatiques par un pont maléique. La rigidification de cet intermédiaire flexible mène à des systèmes aromatiques polycycliques étendus par création des liaisons carbone-carbone manquantes. Cette stratégie requiert l'utilisation d'acides arylacétiques et arylglyoxyliques, et l'utilisation d'unités bifonctionnelles a auparavant permis la synthèse de cibles variées allant des phénacènes plans aux (poly)helicènes très distordus, mais aussi des macrocycles conjugués. Afin d'étendre la taille et la variété des molécules obtenues à l'aide de cette stratégie, des méthodes générales de protection/déprotection sont développées. Une dissymétrisation efficace des unités bifonctionnelles mène à des nouveaux précurseurs monoprotégés qui sont ensuite assemblés par la réaction de Perkin en oligomères de taille contrôlée possédant encore des fonctions chimiques réactives aux extrémités après déprotection. L'utilisation de ces derniers lors d'une deuxième réaction de Perkin donne alors accès à de longs précurseurs flexibles, d'au moins cinq unités, qui donneront ensuite de très longs phénacènes, de grands macrocycles mais aussi des cyclo-tris[5]helicènes qui présentent une géométrie de Möbius persistante et une aromaticité de Möbius.

Mots clés : Synthèse organique ; groupements protecteurs, réaction de Perkin, composés aromatiques

Protection techniques for the synthesis of large polycyclic arenes by Perkin reaction

Abstract :

The "glyoxylic" variant of the Perkin reaction allows to link two aromatic fragments by a maleic bridge. The stiffening of the obtained flexible intermediate by the creation of the missing carbon-carbon bonds leads to extended polycyclic aromatic systems. This strategy relies on the use of arylacetic and arylglyoxylic acids, and the use of bifunctional units has previously allowed the synthesis of a variety of targets spanning from flat phenacenes to strongly distorted (poly)helicenes, as well as of conjugated macrocycles. This approach is generalized here by developing protection/deprotection techniques in order to enhance the size and the variety of the molecules that can be obtained by this strategy. These techniques enable an efficient dissymetrization of bifunctional units and the recycling of symmetrical side products. The new monoprotected building blocks are connected by Perkin reactions to yield oligomeric intermediates with reactive functions at their extremities after deprotection. Several of these intermediates are assembled in a second Perkin reaction to obtain long phenacenes, large macrocycles and also cyclo-tris[5]helicenes with persistent Möbius geometry and Möbius aromaticity.

Keywords : Organic synthesis ; protecting groups, Perkin reaction, aromatic compounds

Unité de recherche

Centre de Recherche Paul Pascal, UMR 5031 / CNRS-Université de Bordeaux

115 Avenue Albert Schweitzer, 33600 PESSAC - France