



HAL
open science

Contribution à la synthèse d'architectures moléculaires hélicoïdales et twistées

Amel Souibgui

► **To cite this version:**

Amel Souibgui. Contribution à la synthèse d'architectures moléculaires hélicoïdales et twistées. Chimie organique. Université de Versailles-Saint Quentin en Yvelines, 2015. Français. NNT : 2015VERS030V . tel-01598868

HAL Id: tel-01598868

<https://theses.hal.science/tel-01598868>

Submitted on 30 Sep 2017

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.

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Amel Souibgui

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE

VERSAILLES-SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES

Spécialité: Chimie Organique

**Contribution à la synthèse d'architectures moléculaires
hélicoïdales et twistées.**

Thèse soutenue à Versailles le 29 Septembre 2015 devant le jury composé de :

Richard GIL

Sonia AMIGONI

Thierry BESSON

Angéla MARINETTI

Florence MAHUTEAU-BETZER

Béchir BEN HASSINE

Anne GAUCHER

Damien PRIM

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Examineur

Examineur

Co-encadrante

Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail, je souhaite adresser mes sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué à sa réalisation et ont permis par leur soutien et leurs conseils, de le mener à bien.

*Je tiens tout particulièrement à remercier le Professeur **Damien Prim**, pour m'avoir proposé ce nouveau sujet au sein de son groupe. Je le remercie aussi d'avoir été un excellent directeur de thèse, disponible, avec de nouvelles idées. J'ai eu l'occasion d'admirer en vous l'étendue, la richesse de votre savoir et l'art avec lequel vous communiquez. Votre modestie, vos qualités humaines ont toujours suscité notre estime et mon profond respect.*

*Mes vifs remerciements s'adressent aussi à Monsieur **Béchir Ben Hassine** Professeur à la Faculté Des sciences de Monastir pour lequel j'exprime toute ma reconnaissance de m'avoir accueillie dans son laboratoire pendant mon mastère et ma thèse c'est grâce à lui j'ai pu venir en France pour terminer mes études. Je suis très touchée par votre gentillesse, votre disponibilité et vos conseils ont été pour moi d'une grande aide afin de mener à bien ce travail. Votre compétence, vos qualités humaines et scientifiques et votre sympathie ont toujours suscité mon admiration.*

*Je remercie Madame **Anne Gaucher** maître de conférences à l'Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines pour ses qualités humaines, ses grandes compétences, sa disponibilité, sa gentillesse, son attention et ses sentiments sincères dès mon premier jour en France. Puisse ce travail vous satisfaire et vous témoigner mon infinie gratitude et mes remerciements les plus sincères.*

*Je remercie Mr. **Faouzi Aloui** Maître de Conférences à la Faculté des Sciences de Monastir, c'est avec lui que j'ai pu faire ma première réaction chimique et mon premier montage. Je vous remercie infiniment.*

*Je remercie Madame **Angéla Marinetti**, Directeur de Recherche, à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif-Sur-Yvette pour m'avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail en tant que président de jury. Je n'oublie pas notre première rencontre à l'aéroport et votre accueil chaleureux.*

*Je remercie Madame **Sonia AMIGONI**, Maître de Conférences à l'Université de Nice et Mr. **Richard GIL**, Maître de Conférences à l'Université Paris Sud d'avoir accepté d'être rapporteurs de ma thèse, ainsi que pour leurs jugements très pertinents sur mon manuscrit, tant sur le fond que sur la forme.*

*Je remercie Monsieur **Thierry BESSON** Professeur à l'Université de Rouen pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Pour cela, ainsi que pour ses commentaires sur mon mémoire, je lui exprime ma profonde gratitude.*

*Je remercie Mme. **Florence MAHUTEAU-BETZER** Chargée de Recherche, Habilitée à l'Institut Curie d'abord d'avoir accepté de juger ce travail en tant que examinateur et pour ses qualités humaines. Mon passage dans votre laboratoire restera un bon souvenir. Je vous remercie.*

*Je remercie infiniment Madame **Chantal Larpent** Professeur à l'université Versailles Saint Quentin en Yvelines d'avoir été très compréhensive vis-à-vis de ma situation.*

Le travail de recherche n'étant pas quelque chose de solitaire, je tiens à remercier toutes les personnes, qui ont contribué à la réalisation de ce travail notamment:

*Mme. **Emna Benzarti** responsable de l'appareil de RMN à la Faculté des Sciences de Monastir.*

*Mr. **Flavien Bourdreux** responsable de l'appareil de RMN à l'Université Versailles Saint Quentin en Yvelines*

*Mme. **Estelle Galmiche-Loire**: Responsable du Spectrométrie de masse à l'Université Versailles Saint Quentin en Yvelines*

*Mr. **Jérôme Marrot** qui a réalisé les analyses RX à l'Université Versailles Saint Quentin en Yvelines*

Je remercie chaleureusement tous les membres du laboratoire à Monastir et à Versailles pour leur soutien moral infaillible et leurs conseils pratiques et leurs sentiments sincères.

Enfin je ne saurais oublier mes parents. Vous avez tout sacrifié pour me rendre heureuse et vous êtes toujours l'exemple de la famille compréhensive m'aidant devant tous les obstacles.

Je souhaite être à la hauteur de vos espoirs et pouvoir vous offrir le fruit de vos sacrifices. Je ferai de mon mieux pour rester un sujet de fierté à vos yeux en espérant ne jamais vous décevoir.

Je demeure à jamais redevable. Je vous souhaite une longue vie et une bonne santé que DIEU vous garde pour moi.

Merci HASSSEN de ta présence à mes côtés

MERCI

Table des matières

Table des matières	6
Liste des principales abréviations	11
Préambule	13
INTRODUCTION GÉNÉRALE SUR LES HÉLICÈNES	15
Chapitre I : Synthèse d'architectures hélicoïdales : Cas des hélicènes.....	21
I- Synthèse des carbohelicènes.....	23
1- Méthode de Newman et Lednicer.....	23
2- Synthèse via une photocyclisation.....	25
3- Synthèse par cycloaddition: réaction de Diels-Alder	28
4- Synthèse par métallocatalyse.....	31
a- Double activation de la liaison C-H	31
b- Cyclisation par métathèse	31
5- Réaction de cycloisomérisation : Synthèse de Stary	32
6- Cyclisation Réaromatisante	34
<i>Bilan</i>	35
II- Synthèse asymétrique d'hélicènes	37
III- Synthèse d'hétérohelicènes.....	38
1- Nature de l'hétéroatome dans l'hélicène	38
a- Construction des cycles azotés	38
b- Construction des furanes	40
c- Construction du thiophène.....	41
2- Position de l'hétéroatome dans l'hélicène.....	42
a- Hétéroatome à l'intérieur de l'hélice	42
b- Hétéroatomes à l'extérieur de l'hélice	43
c- Synthèse d'hétérohelicènes élaborée au laboratoire.....	43
II- Applications	45
1- Applications en catalyse	45
2- Cristaux liquides	47
3- Chimie médicinale.....	48

A- Résultats.....	49
I-Synthèse des carbohélécènes à partir des dérivés du benzo[<i>c</i>]phénanthrène.....	50
1- Réaction de Wittig	50
2- Réaction de Heck.....	52
3- Etude spectroscopique des hydrocarbures polycycliques aromatiques substitués ...	56
4- Voie de synthèse envisagée	57
5- Accès aux dérivés du benzo[<i>c</i>]phénanthrène.....	58
a- Synthèse du bromure de <i>p</i> -(triphénylphosphoniométhyl)benzoate de méthyle 92 ...	58
b- Synthèse du (<i>E</i>)-4-[napht-2-ylvinyl]benzoate de méthyle 94	59
c- Synthèse du benzo[<i>c</i>]phénanthrène-2-carboxylate de méthyle 97	60
d- Synthèse du benzo[<i>c</i>]phénanthrène-2-carboxylate de méthyle 100	61
6- Accès aux dérivés d'hexahélécènes	62
a- Synthèse du bromure de 2-triphénylphosphoniométhylbenzo[<i>c</i>]-phénanthrène 105	62
b- Accès aux hexahélécènes 110 et 111	63
<i>Récapitulatif</i>	64
II- Synthèse des oxahélécènes partiellement hydrogénés à partir des dérivés d'acroléines	65
1- Molécules hélicéniques partiellement hydrogénées.	65
2- Les β -chlorovinylaldéhydes, plateforme moléculaire menant à des structures hélicéniques partiellement hydrogénées.	67
3- Construction d'un [5]-oxahélécène partiellement hydrogéné à partir de la plateforme 112 .	70
4- Construction d'un [5]-oxahélécène à partir de la plateforme 114	71
5- Construction d'oxahélécènes partiellement hydrogénés à partir de la plateforme 113 .	74
III- Synthèse des fluorénones hélicoïdales : incorporation d'oxazole, pyridine et thiophène.....	76
1- Applications des fluorénones.....	77
2- Principales voies de synthèse	78
a- Oxydation du fluorène	79
b- Cycloaddition [2+4].....	79
c- Cyclocarbonylation des <i>o</i> -halogénobiphényles	80
d- Synthèse <i>via</i> une séquence palladocatalysée	81

3- Choix de la méthode	82
4- Les β -chlorovinylaldéhydes, plateformes moléculaires menant à des architectures en faisant varier la nature de l'hétérocycle	84
a- Récapitulatif sur l'accès aux hétérocycles <i>via</i> l'acroléine	84
b- Accès à l'intermédiaire 144	85
c- Synthèse de l'acroléine	86
d- Accès aux hétérocycles à base de thiophène	86
e- Accès aux hétérocycles à base de la quinoléine	89
f- Accès aux hétérocycles à base d'oxazole	90
5- Vers des fluorénones hélicoïdales	91
6- Propriétés photophysiques des fluorénones :	105
<i>Récapitulatif</i>	108
<i>Partie expérimentale : Synthèse d'architectures hélicoïdales : Cas des hélicènes</i>	110
<i>Synthesis of carbohelicenes from benzo[c]phenanthrenes derivatives</i>	114
<i>Typical procedure for the preparation of the phosphonium derivatives</i>	115
<i>Typical procedure of Heck reaction</i>	117
<i>Typical procedure for the photocyclization</i>	118
<i>Synthesis of partially hydrogenated oxahelicenes from acroleins derivatives</i>	120
<i>Preparation of β-chloroacroleine using DMF -POCl₃</i>	120
<i>General Suzuki-Miyaura coupling procedure using Pd(OAc)₂/SPhos</i>	122
<i>General Suzuki-Miyaura coupling procedure using Pd(OAc)₂/Bu₄NBr</i>	124
<i>General procedure for reduction of carboxaldehydes</i>	125
<i>Oxidation with DDQ</i>	126
<i>General deprotection-cyclisation procedure</i>	128
<i>Synthesis of fused fluorenones: incorporation of oxazole, pyridine and thiophene</i>	130
<i>Typical Procedures for preparation of thiophenes</i>	131
<i>Typical procedure for preparation of 5,6-dihydrobenz[c]acridines derivatives</i>	135
<i>Typical procedure for Preparation of oxime derivative</i>	137
<i>Typical Procedure for the Suzuki-Miyaura Coupling Reaction</i>	138
<i>Typical Procedure for bromination</i>	148
<i>Typical Procedure for Cyanation</i>	149
<i>Typical Procedure for chlorination</i>	150

<i>Typical Procedures for Cyclisation using PPA or H₂SO₄</i>	153
<i>Chapitre II Synthèse : d'architectures moléculaires twistées</i>	161
A- Intérêt biologique des acridines :	165
B- Principales voies de synthèse et réactivité du motif acridine	168
I- Principales voies de synthèse	168
1- Méthode de Friedlander	169
2- Méthode d'Ullmann :	169
3- Méthode de Bernthsen :.....	170
4- Réaction de Diels-Alder :.....	171
II- Réactivité du motif acridine	171
1- La réactivité en Position 10 :.....	171
2- La réactivité en Position 9 :.....	172
3- La réactivité en Position 4 et 5 :.....	172
4- La substitution électrophile (cas de la nitration):	173
5- L'oxydation :	173
C- Résultats et discussions	175
I- Architectures moléculaires twistées à base d'acridines (tétrahydroacridines)	175
II- Choix de la méthode :.....	177
III- Résultats :	178
1- La synthèse des dérivés d'acridines (structure linéaire):	178
a- Propriétés structurales et photophysiques:	180
b- Accès à des acridines insaturées :	183
2- Synthèse des phénanthrolines (forme V et forme chaise) :.....	184
a- Synthèse des phénanthrolines (forme chaise) :	184
b- Synthèse des phénanthrolines (forme S) :	186
c- Propriétés photophysiques :	187
d- Caractérisation spectroscopie UV-visible des dérivés d'acridines :	188
3- Synthèse des dérivés d'acridino-acridines et homologues supérieurs mixtes (forme V et forme Z) :.....	189
a- Synthèse des dérivés d'acridino-acridines (forme V) :	189
b- Synthèse des homologues supérieurs mixtes (forme Z) :.....	190
<i>Conclusion</i>	191

<i>Partie expérimentale : Synthèse d'architectures moléculaires twistées</i>	193
<i>General</i>	195
<i>General procedure for the synthesis of acridines</i>	196
<i>Dihydroacridines 215-219 from 112 as the starting material</i>	196
<i>Dihydroacridines 220-225 from 113 as the starting material</i>	199
<i>Dihydroacridines 227-229 from diaminobenzene as the starting material</i>	205
<i>Dihydroacridines 231-234 from 230 as the starting material</i>	209
<i>Conclusion générale et perspectives</i>	213
<i>Résumé</i> :.....	220

Liste des principales abréviations

AIBN	Azobisisobutyronitrile
AcCl	Chlorure d'acétyle
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
[Bi-cat]	Catalyseur de Bismuth
[bmim]BF ₄	1-Butyl-3-méthylimidazolium tétrafluoroborate
<i>n</i> Bu ₄ NBr	Bromure de tétrabutyle ammonium
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
Dioxane	1,4-dioxane
DMA	Diméthylacétamide
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
ee	Excès énantiomérique
Et ₃ N	Triéthylamine
eq.	Equivalent
ESI	Ionisation electrospray
hν	Photochimie
LAH	Tétrahydroaluminat de lithium
LDA	Lithium diisopropylamide
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide

NMP	<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone
OMs	Mésylate (ou Ms : Mésyle)
PEPPSI	Pyridine-enhanced precatalyst preparation stabilization and initiation
PCBM	[6,6]-phényl-C ₆₁ -butanoate de méthyle
Ph	Phényle
PPA	Acide polyphosphorique
ppm	Partie par million
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RX	Rayons X
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle
t.a.	Température ambiante
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TPP	Triphénylphosphine
U.V.	Ultraviolet
δ	Déplacement chimique
Φ_F	Rendement quantique de fluorescence
λ	Longueur d'onde
[5]-, [6]- et [7]-	penta-, hexa-, hepta-hélicène.

Préambule

Ce travail de thèse, effectué au sein du laboratoire « Chimie Hétérocyclique et Catalyse Homogène » à l'Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines en collaboration avec le laboratoire « Synthèse Asymétrique et Catalyse Homogène » à la Faculté des Sciences de Monastir sous la direction du Pr. Damien Prim et Dr. Anne Gaucher, porte sur la contribution à la synthèse d'architectures hélicoïdales et twistées.

Cette thèse a eu pour but la synthèse et la caractérisation physicochimique et structurale d'architectures moléculaires hélicoïdales et twistées. Après une introduction générale sur les hélicènes, le premier chapitre sera consacré aux structures hélicéniques à savoir les carbohélécènes, oxahélécènes et fluorénones hélicoïdales. La méthode d'accès aux carbohélécènes à partir des diaryléthylènes précurseurs est convergente. La voie de synthèse est basée sur la réaction de Wittig ou sur des réactions de couplage catalysées par des complexes de palladium suivie d'une photocyclodéshydrogénation. Cette stratégie conduit à la préparation de dérivés du benzo[c]phénanthrène et d'un hexahélécène.

Si la synthèse de structures hélicéniques reste très étudiée, il n'en est pas de même pour la synthèse de molécules hélicéniques partiellement hydrogénées comportant des hétéroatomes. Dans ce contexte, nous avons d'abord concentré nos efforts sur l'obtention des β -chlorovinylaldéhydes, dérivés de la tétralone, de la dihydrophénanthrénone et de la dihydrobenzopyrénone. Un couplage de Suzuki suivi d'un aménagement fonctionnel permet d'aboutir à des oxahélécènes.

Bien qu'un large éventail de fluorénones diversement substituées ait été préparé, l'accès aux benzo[c]fluorénones est peu étudié. De même, la fusion d'hétérocycles supplémentaires au motif benzo[c]fluorénone demeure également inexplorée. De ce fait, nous nous sommes intéressés à la synthèse de fluorénones hélicoïdales à partir de briques moléculaires hétérocycliques dérivées du phénanthrène. La méthodologie d'accès à ces briques est modulable et permet d'envisager l'incorporation de divers hétérocycles comme des oxazoles, des thiophènes ou des pyridines.

La deuxième partie du travail sera consacrée à la préparation des architectures moléculaires twistées. Pour cela nous avons mis au point une méthodologie simple et courte qui mène à des édifices hétérocycliques étendus à base d'acridines, acridino-acridines et phénanthrolines à partir de la condensation entre des β -chlorovinylaldéhydes d'anilines diversement substituées.

*INTRODUCTION GÉNÉRALE
SUR LES HÉLICÈNES*

Le motif hélicoïdal est très largement répandu dans le monde qui nous entoure. Un mouvement hélicoïdal est, selon la définition du dictionnaire, la composition d'une rotation autour d'un axe et d'une translation suivant le même axe. Ce mouvement crée une hélice qui se caractérise par son diamètre, son pas et son sens d'hélicité. Le pas de l'hélice se caractérise par la distance entre deux points superposés selon l'axe de l'hélice, c'est-à-dire la distance entre deux « étages » de l'hélice.

Les hélicènes sont des molécules dissymétriques, palindromiques et donc chirales de symétrie C_2 pour les hélicènes non substitués. Il s'agit ici d'une chiralité plane engendrée par la répulsion stérique entre les cycles terminaux de l'édifice. Les carbohelicènes non substitués sont configurationnellement stables à partir de six cycles orthocondensés et peuvent de ce fait être dédoublés. Leur chiralité est l'une de leurs propriétés les plus attractives offrant ainsi l'accès à un puissant chromophore chiral.

La géométrie de ces molécules étant hélicoïdale, on distingue les deux énantiomères suivant leur pas d'hélice. L'hélice droite notée (*P*) tourne dans le sens des aiguilles d'une montre alors que l'hélice gauche notée (*M*) tourne dans le sens inverse en avançant suivant l'axe de la molécule (**figure 1**).

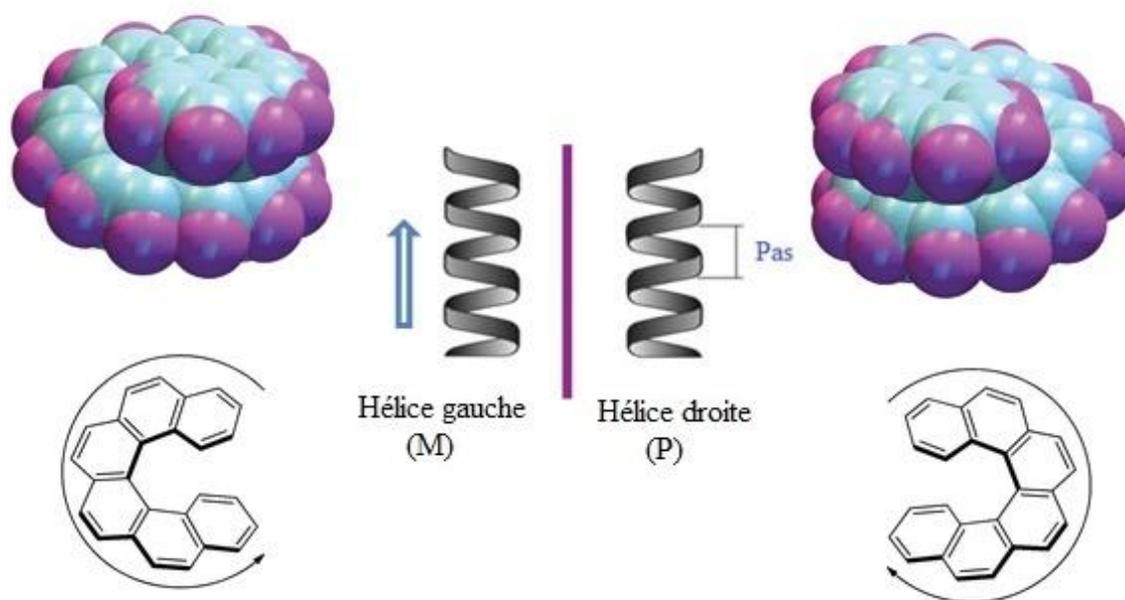


Figure 1 : Chiralité des hélicènes.

Un grand nombre de biomolécules naturelles adoptent une conformation en hélice. Ces motifs hélicoïdaux peuvent être simples, c'est à dire posséder un seul brin, comme les polysaccharides¹ et les peptides ou être multiples¹ et en posséder plusieurs dans la structure secondaire comme l'acide nucléique ADN² et les polypeptides (**figure 2**).³

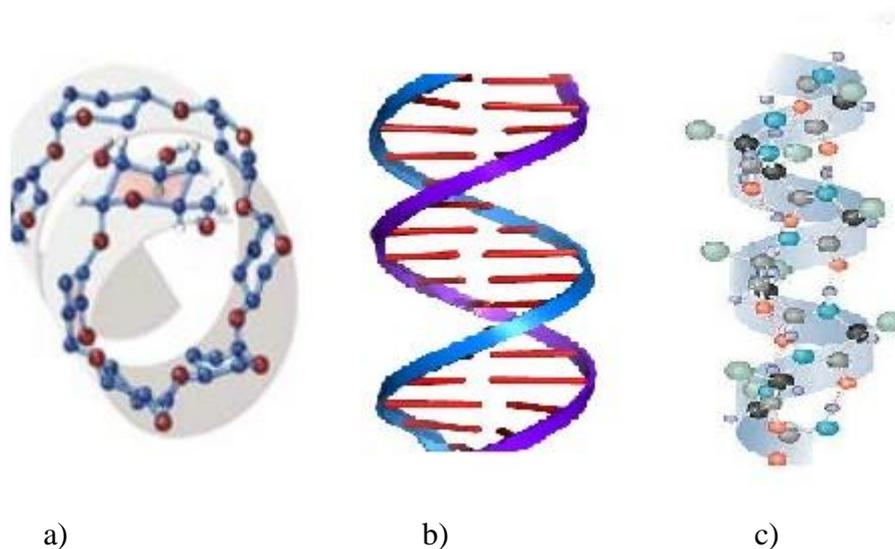


Figure 2 : Exemples de biomolécules naturelles : a) polysaccharide, b) la double hélice de l'ADN, c) l'hélice α d'un peptide issu d'acides α -aminés.

La synthèse de molécules possédant une forme hélicoïdale peut être envisagée selon deux approches différentes. L'approche dite « descendante » est basée sur la modification des systèmes biologiques existants.⁴ Il s'agit de concevoir des molécules s'inspirant des squelettes hélicoïdaux naturels pour améliorer et comprendre leurs structures et leurs propriétés. L'autre approche, dite « ascendante » est plus originale puisqu'elle tente de mimer les architectures biomacromoléculaires en utilisant des squelettes différents de ceux rencontrés dans la nature.⁵ Au-delà de ces deux approches, plusieurs autres distinctions peuvent être faites. Le repliement en motif hélicoïdal peut être dû à différents facteurs, comme des restrictions covalentes ou stériques, des conformations préférentielles liées à des interactions intra- et intermoléculaires. L'appariement en hélices multiples peut également résulter des mêmes facteurs.

Les hélicènes sont intrinsèquement chiraux c'est à dire qu'ils possèdent une chiralité inhérente à leur squelette. De plus, des interactions sont envisageables entre les noyaux

¹K. Sakurai, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4520.

²J. Watson, D. Crick, *Nature*, **1953**, *171*, 737.

³a) D. A. Langs, *Science*, **1988**, *241*, 188. b) B. A. Wallace, *Bioessays*, **2000**, *22*, 227.

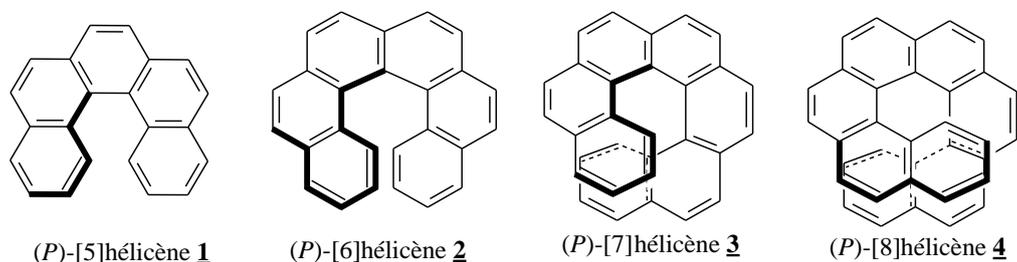
⁴D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3893.

⁵Nowick, J., *Acc. Chem. Res.*, **1999**, *21*, 287.

aromatiques qui se recouvrent. Ces propriétés ont été remarquées par R. H. Martin⁶ dans la revue qu'il a consacrée aux hélicènes. Ces derniers sont les seules molécules possédant simultanément les trois propriétés suivantes :

- Une structure hélicoïdale composée par des noyaux aromatiques *ortho*-condensés,
- La présence d'un chromophore à chiralité intrinsèque,
- La possibilité d'interaction entre les noyaux aromatiques qui se recouvrent.

Ces composés ont des propriétés chiroptiques très intéressantes puisqu'une fois dédoublés, certains auteurs ont pu mesurer leur pouvoir rotatoire, très élevé, croissant en fonction du nombre de cycles *ortho*-condensés ⁷(Tableau I). Cette propriété remarquable a permis à H. Kagan,⁸ de réaliser en 1971 la première synthèse asymétrique d'hélicènes.



Molécule	$[\alpha]_D$	Solvant	Concentration (g/100 mL)
1	+2160	CHCl ₃	0,290
2	+3750	CHCl ₃	0,054
3	+6200	CHCl ₃	0,054
4	+6690	CHCl ₃	0,020

Tableau I : Variation de l'activité optique des hélicènes

⁶ R. H. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1974**, 13, 649.

⁷ R. H. Martin, J. M. Marchant *Tetrahedron*, **1974**, 30, 343.

⁸ A. Moradpour, J. F. Nicoud, G. Balavoine, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 93, 2353.

Depuis la synthèse du premier carbohéliçène en 1918,⁹ les composés héliçéniques ont suscité un intérêt considérable grâce à leurs structures chirales conjuguées qui offrent des propriétés optiques¹⁰ et électroniques.¹¹

Les propriétés uniques de ce type de structure ont rapidement motivé le développement de nouvelles voies de synthèse permettant l'accès à des héliçènes substitués de nature et de tailles différentes. De ce fait, trois sous classes ont été identifiées :

- les carbohéliçènes, qui contiennent uniquement des atomes de carbone le long de leur structure en hélice,
 - les hétérohéliçènes, qui contiennent au moins un hétérocycle dans l'enchaînement héliçoïdal,
 - les métallohéliçènes, qui intègrent un atome métallique sur l'un des cycles orthocondensés.
- (figure 3).

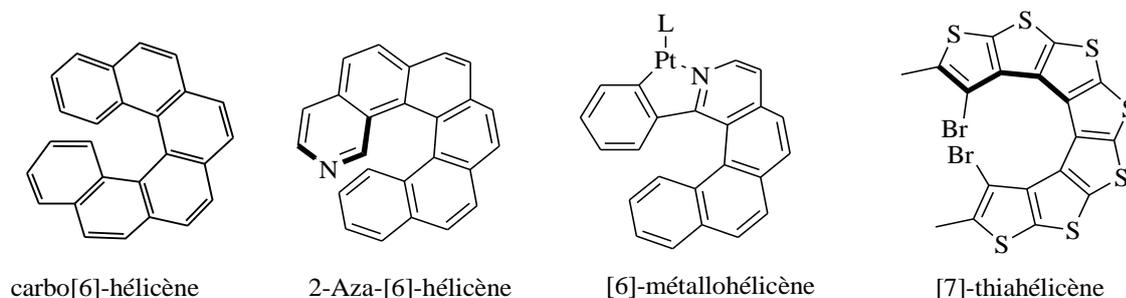


Figure 3 : Les différents types d'héliçènes

⁹R. Weitzenbock, A. Klinger, *Monatsh. Chem.*, **1918**, 39, 315.

¹⁰T. J. Katz, *Angew. Chem.*, **2000**, 112, 1997.

¹¹S. Grimme, L. Harren, A. Sobanski, F. Vogtle, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 785, 1491.

*Chapitre I : Synthèse
d'architectures hélicoïdales : Cas
des hélicènes*

Depuis leur découverte par Newmann et Lednicer,¹² la synthèse des hélicènes ne cesse de se développer. Par la suite, la photocyclisation des trans-stilbènes a donné accès à de nombreux types d'hélicènes, de taille et de nature différentes, et a permis l'exploration de leurs propriétés. Au début des années 90, le retour vers des voies non photochimiques a fait émerger différentes stratégies impliquant, par exemple, une réaction de Diels-Alder, la cycloisomérisation des diynes ou triynes permettant de préparer ces édifices en plus grande quantité. Depuis lors, de nouvelles voies de synthèse ont été décrites dans la littérature. L'ensemble de ces stratégies seront discutées ci-après selon la nature de l'édifice.

I- Synthèse des carbohélicènes

1- Méthode de Newman et Lednicer

Outre la proposition d'un nouveau système de nomenclature des hélicènes, Newman et Lednicer ont publié, en 1956, la première préparation du [6]-hélicène **2** (**schéma 1**). Dans cette synthèse, les auteurs font réagir le 1-naphtaldéhyde **5** en présence du malonate de diéthyle pour former le diester α,β -insaturé **6** auquel ils ajoutent un deuxième groupement naphthyle via une addition-1,4 pour obtenir le composé **7**. Suite à une série de transformations chimiques dont une réduction et des aménagements fonctionnels, les auteurs obtiennent le diacide **9** contenant tous les carbones nécessaires à la synthèse. Une acylation de Friedel-Crafts comme étape clé pour générer l'intermédiaire **10** suivie par une réduction de la cétone générée permet d'obtenir l'intermédiaire **11**. Une deuxième acylation suivie d'une deuxième réduction de la cétone permettent de conduire au tétrahydro[6]-hélicène **13**.

¹² M. S. Newman, D. J. Lednicer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 4765.

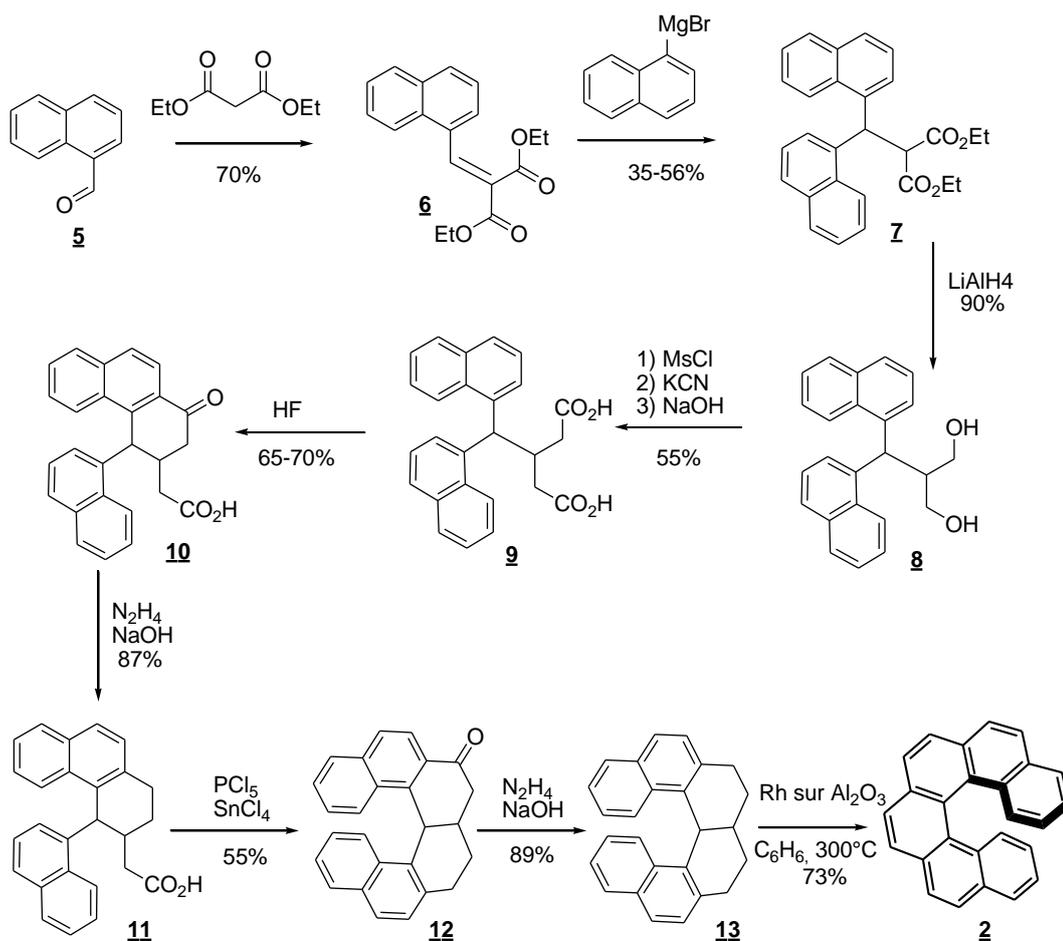
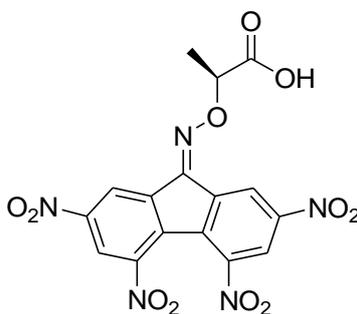


Schéma 1 : Synthèse du [6]-carbohelicène **2** selon Lednicer et Newman

Les auteurs affirment que l'aromatisation du composé **13** a été plus difficile que prévu. En effet, le transfert d'hydrogène en présence d'un catalyseur à base de palladium, ou en présence de la 2,3-dichloro-4,5-dicyanoquinone ne s'est pas avéré efficace puisque les auteurs n'ont réussi à isoler qu'un composé partiellement aromatisé à savoir le dihydro[6]-helicène. Au final, un transfert d'hydrogène vers le benzène en présence d'un mélange composé de 5% de rhodium sur alumine à 300°C s'est avéré être la voie la plus efficace pour obtenir la molécule cible.

L'étude des intermédiaires isolés au terme de cette synthèse a mis en évidence quelques propriétés particulières des hélicènes, notamment au niveau des équilibres céto-énoliques et de la réaromatisation qui est parfois difficile pour ce type de structure.

En plus de la première synthèse du [6]-héliène, Newman a également décrit, dans la même publication,¹² le dédoublement du [6]-héliène à l'aide du réactif TAPA¹³ **14** ou acide α -(2,4,5,7-tétrinitro-9-fluorénylidèneaminoxy)-propionique (figure 4).

**14****Figure 4** : Le réactif TAPA

Cette molécule s'est montrée particulièrement efficace pour la formation des complexes de transfert de charges avec les composés polyaromatiques.

2- Synthèse via une photocyclisation

R. H. Martin et coll.,¹⁴ ont été les premiers à publier en 1967 la synthèse de l'heptahéliène et ceci en se basant sur la photoconversion, à l'échelle préparative, du stilbène en phénanthrène décrite par Wood et Mallory.⁸⁰

La synthèse est beaucoup plus simple que celle décrite par Newman.²⁸ L'heptahéliène **3** est obtenu en trois étapes seulement. L'étape clé est la photocyclodéhydrogénation du 1,2-bis(3-phénanthryl)éthylène **15** à l'aide d'une lampe U.V. appropriée et en présence d'une quantité catalytique d'un oxydant tel que le diiode dans le benzène (**schéma 2**).

¹³ Lutz, W.B., Newman, M.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 2469.

¹⁴ M. Flammang-Barbieux, J. Nasielski, R. H. Martin, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 743.

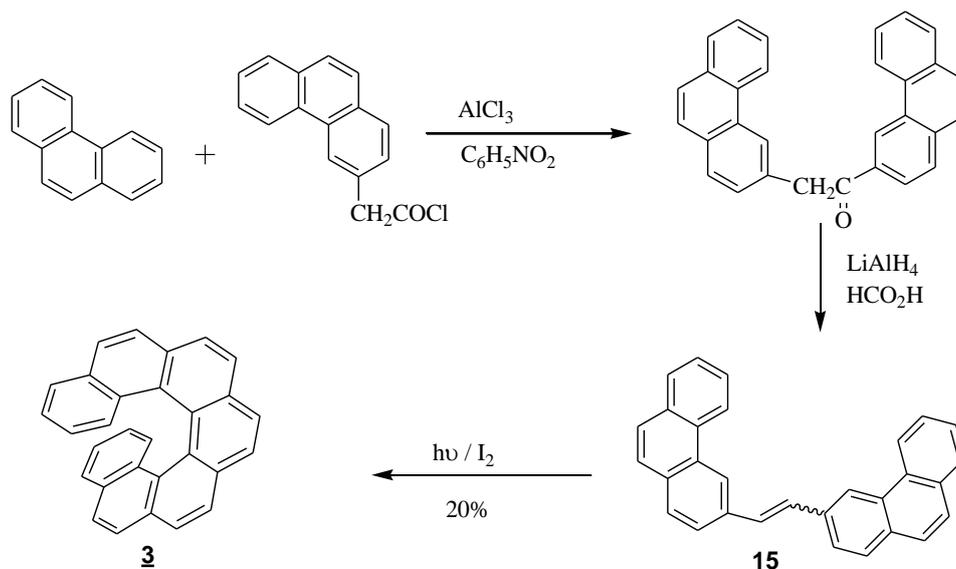


Schéma 2 : Synthèse de l'heptahélicène 3

Le processus de photocyclodéhydrogénation des diaryléthylènes en solution est complexe. Ce problème a été clairement illustré. En effet, la synthèse des dérivés phénanthréniques par la voie photochimique avec une lampe U.V. en présence d'une quantité catalytique de diiode a été introduite par E. Fischer et coll.¹⁵(schéma 3).

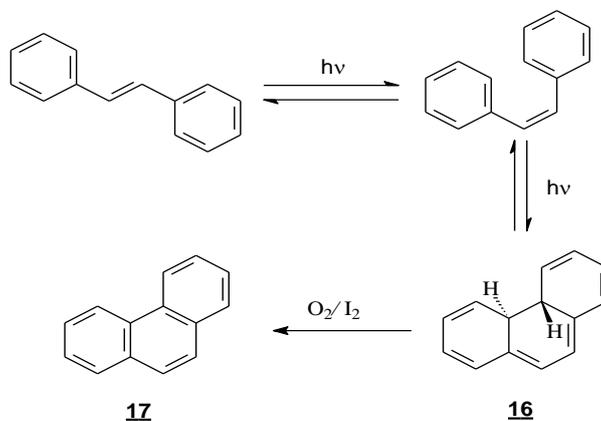


Schéma 3 : Synthèse du phénanthrène par la voie photochimique

Le dihydrophénanthrène **16** est déshydrogéné suivant un processus d'oxydation utilisant le diiode et le dioxygène de l'air pour aboutir au phénanthrène **17** (schéma 3).

¹⁵a) K. A. Muszkat, E. Fischer, *J. Chem. Soc.*, **1967**, 662. b) A. Bromberg, K. A. Muszkat, E. Fischer, *Chem. Commun.*, **1968**, 1352.

Afin de contrôler la régiosélectivité de la cyclisation, Katz et coll.,¹⁶ ont développé une méthode de photocyclisation dirigée en augmentant la réactivité de la position 3 par rapport à la position 2, en la substituant par un atome de brome. Ce qui a permis d'augmenter significativement les rendements.

Katz et coll., ont pu, par la suite optimiser ce procédé par l'emploi d'un excès d'oxyde de propylène¹⁷ qui prévient la photoréduction des doubles liaisons des précurseurs. Depuis, cette stratégie de synthèse est devenue le protocole standard de la photocyclisation des précurseurs de type stilbénoloïde (**Schéma 4**).

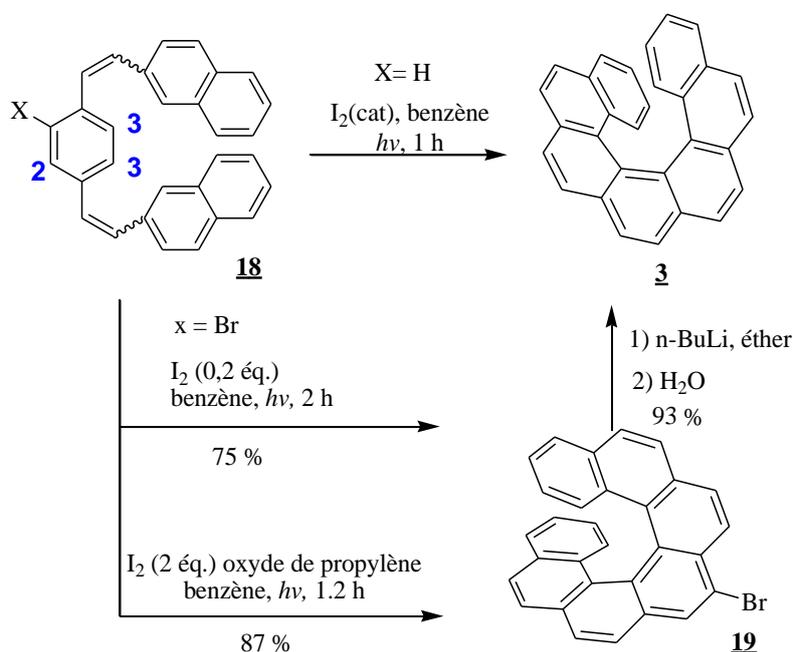


Schéma 4 : Optimisation de la photocyclisation

De nombreuses équipes ont repris cette méthodologie de synthèse qui reste à ce jour une des méthodes les plus générales. Notre équipe¹⁸ a développé une nouvelle approche de synthèse des hélicènes qui repose sur des réactions de couplage catalysées par un complexe de palladium (II) suivie d'une photocyclodéhydrogénation.

¹⁶ A. Sudhakar, T. J. Katz, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 2231.

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

¹⁸ R. El Abed, B. Ben Hassine, J-P. Genêt, M. Gorsane, A. Marinetti, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1517.

Diverses structures ont été synthétisées comme les [6]-hélicènes **20**,¹⁹ [7]-hélicènes **21**,²⁰ thiahélicènes **22**,²¹ azahélicènes **23**²² et des complexes hélicéniques **24**.²³

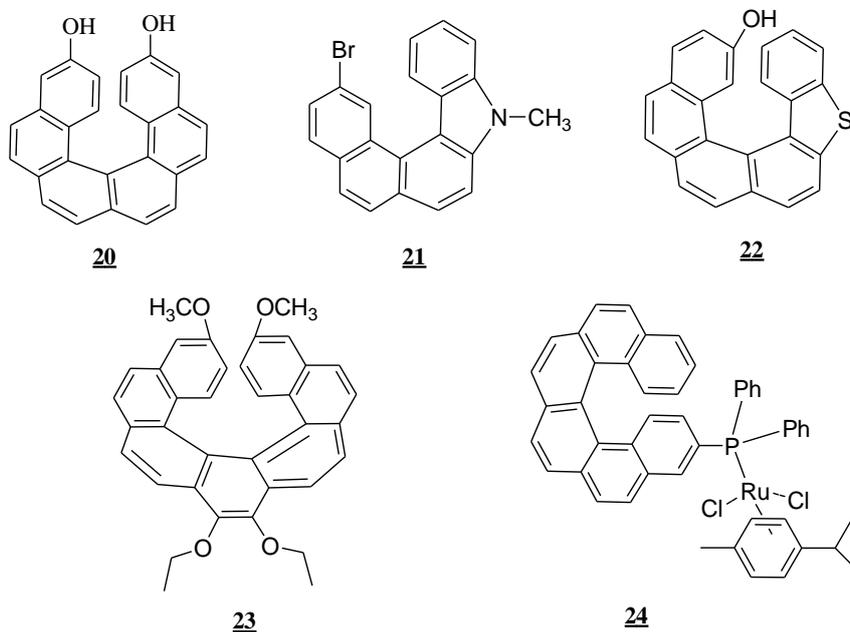


Figure 4 : Exemples d'hélicènes préparés par notre équipe

La principale limitation de cette méthodologie réside dans la nécessité d'utiliser une dilution assez importante. D'autre part, cette synthèse conduit à des produits racémiques. Aucune photocyclisation énantiosélective d'hélicènes n'a été décrite à l'exception des travaux du groupe Kagan.⁸ Il a en effet publié une version asymétrique de la photocyclisation du stilbène permettant ainsi de réaliser la première synthèse énantiosélective d'hélicènes. La lumière polarisée circulaire a été employée comme source d'énergie pour induire la chiralité lors de la cyclisation.

3- Synthèse par cycloaddition: réaction de Diels-Alder

Depuis le début des années 90, un retour vers des voies non-photochimiques a été observé. Ce phénomène peut être illustré, par exemple, par les travaux de Katz et Liu en 1990²⁴ proposant ainsi d'employer une réaction de cycloaddition de Diels-Alder pour construire les cycles terminaux de ces édifices.

¹⁹ F. Aloui, R. El Abed, A. Marinetti, B. Ben Hassine, *C. R. Chimie*, **2009**, *12*, 284.

²⁰ H. Guédouar, F. Aloui, S. Moussa, J. Marrot, B. Ben Hassine, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 6167.

²¹ S. Moussa, F. Aloui, B. Ben Hassine, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 5824.

²² M. Ben Braiek, F. Aloui, S. Moussa, M. Tounsi, J. Marrot, B. Ben Hassine, *Tetrahedron Lett.*, *54*, **2013**, 5421.

²³ F. Aloui, B. Ben Hassine, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 4321.

²⁴ L. Liu, T. J. Katz, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3983.

Cette synthèse a permis l'obtention du [5]-hélicène **27** avec un rendement faible de 17 % (schéma 5).

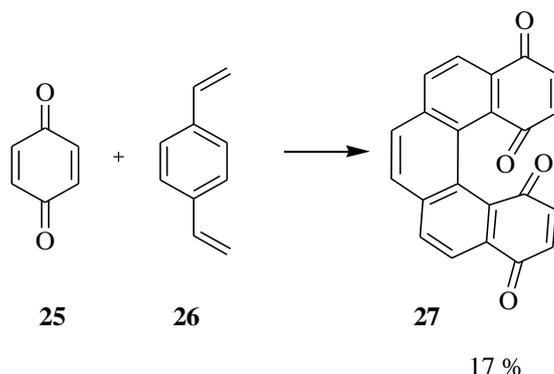


Schéma 5 : Synthèse d'hélicènes par cycloaddition

Dans cette stratégie, le diène est le 1,4-divinylbenzène **26** et le diénophile la benzoquinone **25** activée par l'acide trichloracétique. Malgré un rendement assez faible, les auteurs ont été capables d'isoler jusqu'à trois grammes de l'hélicène bis-quinone **27** en peu d'étapes et en créant les deux cycles terminaux simultanément en une seule étape. Après cette première communication, le groupe de Katz a rapidement développé cette méthodologie en décrivant l'accès et la résolution à l'échelle du gramme d'hélicènes bis-quinones de différentes tailles.²⁵

Récemment, Katz et coll.,²⁶ ont synthétisé les quinones hélicoïdales substituées **29**. Leur approche repose sur une réaction de Diels-Alder à partir du 3,6-bis(1-(triisopropylsiloxy)-éthényl)-9,10-dialkoxyphénanthrène **28** au reflux du toluène (Schéma 6).

²⁵a) C. Nuckolls, T. J. Katz, L. Castellanos, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 3767. b) C. Nuckolls, T. J. Katz, G. Katz, P. J. Collings, L. Castellanos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 79. c) T. J. Katz, L. Liu, N. D. Willmore, J. M. Fox, A. L. Rheingold, S. Shi, C. Nuckolls, B. H. Rickman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10054.

²⁶a) J. M. Fox, N. R. Goldberg, T. J. Katz, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7456. b) S. D. Dreher, D. J. Weix, T. J. Katz, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3671.

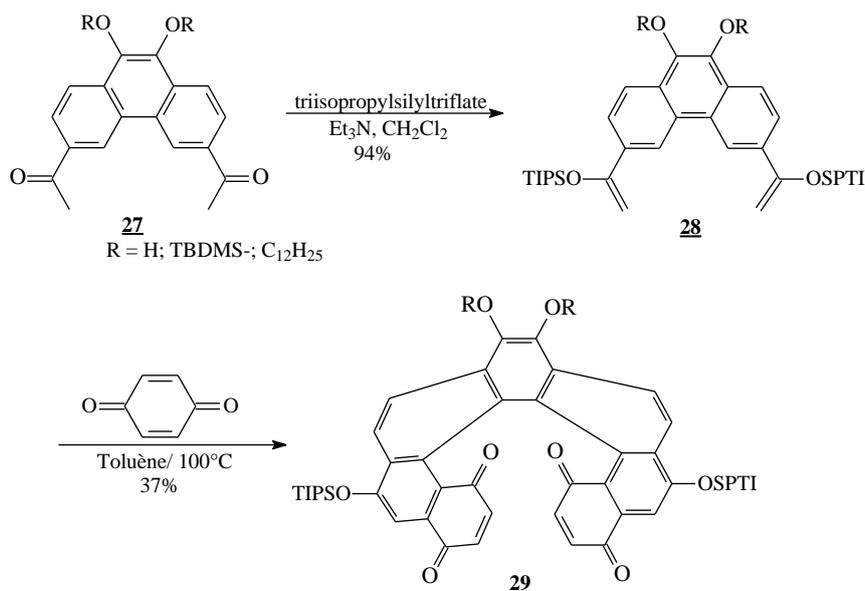


Schéma 6 : Synthèse d'un [6]-hélicène bis-quinone substitué par réaction de Diels-Alder

Notons que par la suite, cette stratégie de type D-A a été largement utilisée par d'autres équipes de recherches: Citons l'exemple de M. C. Carreno et coll.,²⁷ pour la synthèse énantiosélective de l'hélicène hélicoïdal (+)-**33** en partant d'une *p*-benzoquinone chirale. La synthèse consiste en une cycloaddition du diène **30** et de la (+)-(*S,S*)-(p-tolylsulfinyl)-1,4-benzoquinone **31** afin d'obtenir la (+)-dihydro-[5]-hélicènequinone-**32** avec un rendement de 82%. L'oxydation avec le DDQ au reflux du benzène permet d'obtenir la (+)-[5]-hélicènequinone **33** avec un rendement de 71% (**Schéma 7**).

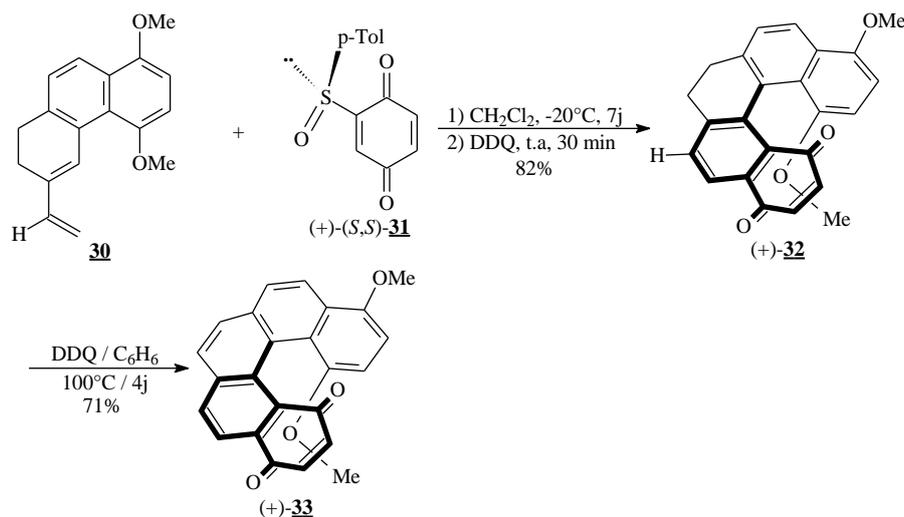


Schéma 7 : Synthèse d'hélicènes bis-quinone par réaction de Diels-Alder

²⁷M. C. Carreno, S. Garcia-Cerrada, A. Urbano, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 7929.

4- Synthèse par métallocatalyse

Il existe une panoplie de méthodes de synthèse de carbohéliènes basées sur des processus métallocatalytiques, originaux et séduisants dont seuls deux exemples de synthèse seront détaillés ci-dessous :

a- Double activation de la liaison C-H

Une multitude de réactions palladocatalysées est rapportée dans la littérature. Comme exemple, nous pouvons citer une synthèse des [5] et [6]-héliènes réalisée par une double C-H activation sur des précurseurs de type stilbène disubstitués par des groupements électrodonneurs dans le but de diriger la cyclisation (**Schéma 8**).²⁸

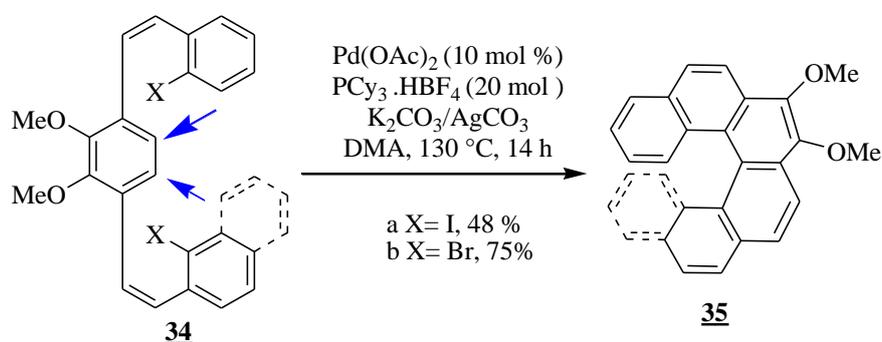


Schéma 8 : Synthèse d'héliènes par C-H activation

Cette méthode, assez simple sur le plan pratique, conduit aux héliènes correspondants avec des rendements variables selon la nature du substrat mais généralement satisfaisants (48-75%).

b- Cyclisation par métathèse

Deux voies développées par Collins reposent sur une réaction de métathèse catalysée par des complexes du ruthénium²⁹ (**schéma 9**).

²⁸ K. Kamikawa, I. Takemoto, S. Takemoto, H. Matsuzaka, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 7406.

²⁹ S. K. Collins, A. Grandbois, M. P. Vachon, J. Côté, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 2923.

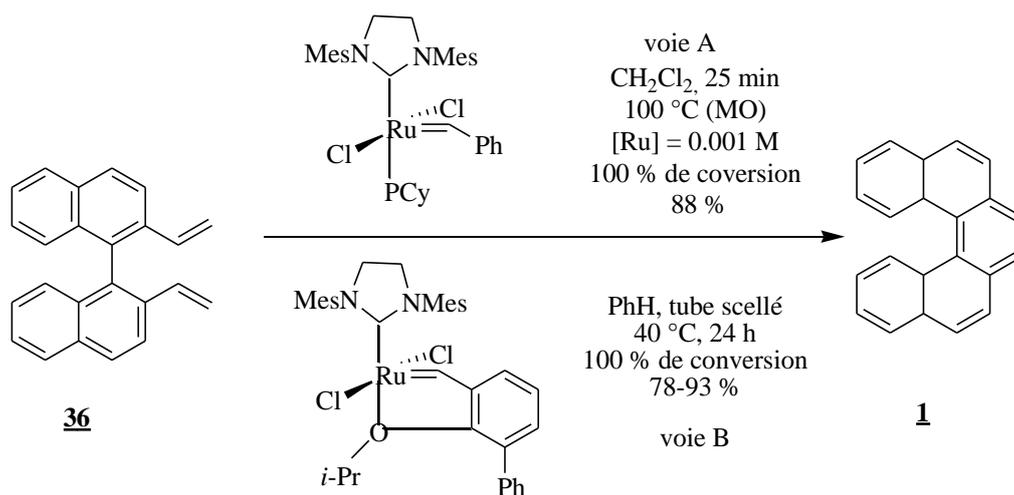


Schéma 9 : Synthèse d'hélicènes par métathèse

Si la voie **A** réalisée sous activation micro-ondes, interpelle par le temps de réaction très court, elle nécessite un plus grand apport en termes d'énergie par rapport à la voie **B** qui s'effectue dans des conditions plus douces et tolère la présence de groupes fonctionnels variés.

5- Réaction de cycloisomérisation : Synthèse de Stary

En 1999, le groupe d'Ivo Stary proposa³⁰ une synthèse d'hélicènes, dont l'étape clé est catalysée par le Co ou le Ni et conduit à un édifice non racémique. En effet, les auteurs rapportent la synthèse du [5]-hélicène **39** ainsi que la synthèse des dérivés tétrahydro[6]-hélicène et tétrahydro[7]-hélicène en utilisant la réaction de cyclotrimérisation d'alcynes comme étape clé. La synthèse du [5]-hélicène s'effectue en seulement trois étapes à partir du dibromure **37**. Ce dibromure réagit en présence de 2,2 équivalents de 3-(triméthylsilyl)prop-2-ynyllithium suivi d'une déprotection des alcynes par le réactif TBAF pour générer directement le triyne **38**, précurseur de la cyclotrimérisation. Les auteurs proposèrent deux protocoles différents pour la réaction de cyclisation (Schéma 12). Une première méthode consiste à utiliser un catalyseur à base de cobalt(I) en présence de la triphénylphosphine en solution dans le décane à 140°C pendant une heure. Une irradiation à l'aide d'une lampe halogène est effectuée afin d'augmenter le rendement. Les auteurs spécifient toutefois que cette irradiation n'est pas nécessaire. Le tétrahydro[5]-hélicène **39** est obtenu avec un rendement de 72%.

³⁰ I.G., Stary, I. Stary, A., Kollarovic, F.Teply, S. Vyskocil, D. Saman, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40,1993.

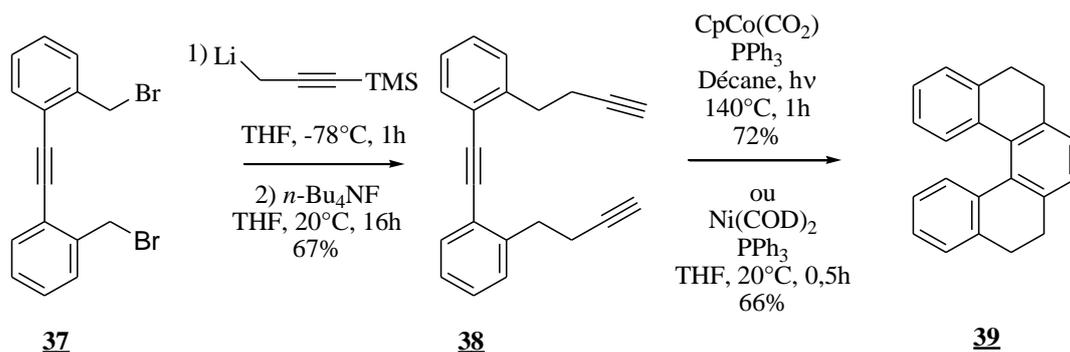


Schéma 10 : Synthèse du tétrahydro[5]-héliène **39** par une réaction de cyclotrimérisation d'alcynes

Une deuxième méthode de cyclisation est proposée cette fois en utilisant un catalyseur de nickel(0) en présence de la triphénylphosphine en solution dans le THF à température ambiante. Il est mentionné que ce catalyseur est beaucoup plus réactif que le catalyseur de cobalt. En 30 minutes, à la température ambiante, la cible est obtenue avec une efficacité similaire. L'héliène **39** est isolé avec un rendement comparable à celui de la première méthode, soit 66%. Par la suite, les auteurs rapportent l'oxydation du tétrahydro[5]-héliène en [5]-héliène à l'aide du DDQ dans le benzène à 100°C pendant 40 heures (**Schéma 11**). Ils obtiennent l'héliène **1** avec un rendement de 72%.

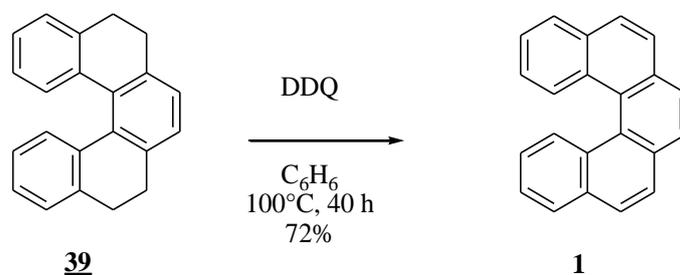


Schéma 11: Oxydation du tétrahydro[5]-héliène **1** à l'aide du réactif DDQ

Les auteurs généralisent la méthode à la synthèse du tétrahydro[6]-héliène et du tétrahydro[7]-héliène avec des rendements similaires en utilisant un catalyseur de cobalt. Ils ne rapportent cependant pas l'oxydation de ces molécules en les héliènes correspondants.

6- Cyclisation Réaromatisante

Cette méthode de synthèse présente l'avantage de conduire à des carbohelicènes substitués. Une synthèse assez représentative a été récemment mise au point au sein de notre laboratoire et décrite dans la littérature³¹.

Le [6]-hélicène **43** est obtenu par une double $S_{E}Ar$ de type Friedel et Crafts qui conduit à la formation simultanée de deux cycles à six chaînons substitués par une imine. Cet intermédiaire n'est pas isolé puisqu'il tend vers la forme énamine correspondante qui permet l'obtention d'un [6]-hélicène diaminé.

Le [6]-hélicène **43** portant deux substituants acétamide est obtenu à partir de **42** en le faisant réagir avec un chlorure d'acyle en présence de la triéthylamine (**Schéma 12**).

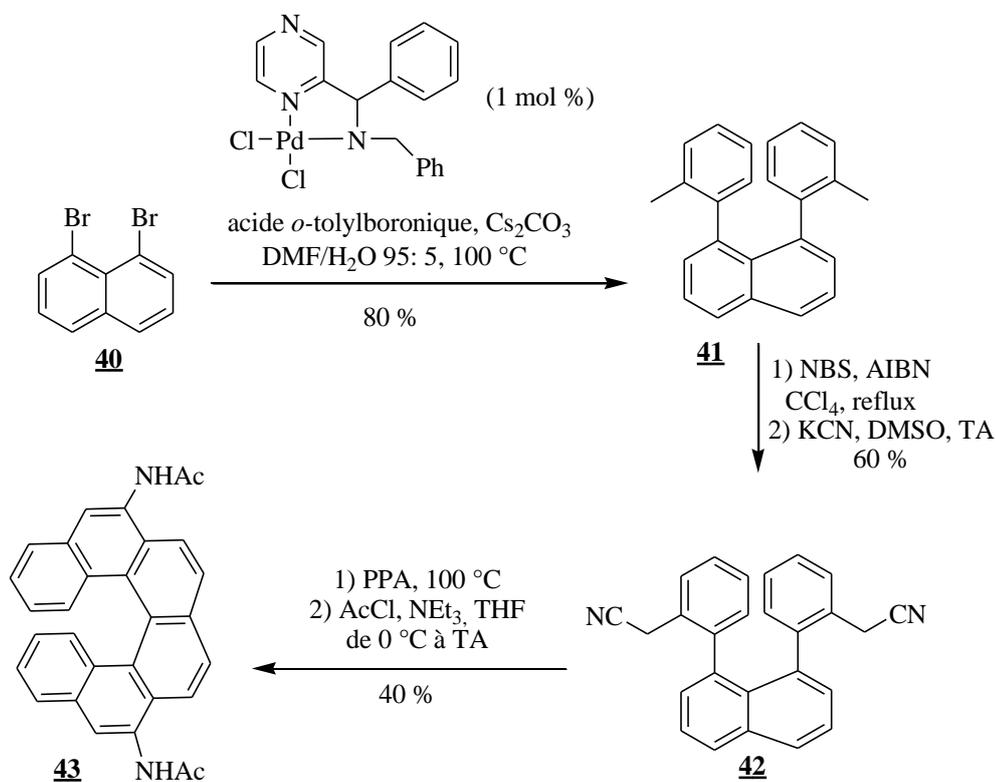


Schéma 12 : Synthèse d'hélicènes par réaction de type Friedel-Crafts

³¹ G. Pieters, A. Gaucher, D. Prim, J. Marrot, *J. Chem. Commun.*, **2009**, 32, 4827.

Cette méthode présente de multiples intérêts :

- L'installation sélective de substituants rarement décrits comme NH₂ qui provient de la construction des derniers cycles,
- L'accès à une diversité fonctionnelle à partir des acides boroniques commercialement accessibles.

L'intermédiaire dinitrilé est préparé en trois étapes faciles à mettre en œuvre : un double couplage de Suzuki-Miyaura permet d'obtenir **41** avec un rendement de 80 %, la fonctionnalisation du méthyle situé en position benzylique par une double monobromation radicalaire suivie d'une réaction de cyanation par substitution nucléophile conduit à l'intermédiaire dinitrilé **42** avec un rendement global de 60 %. La dernière étape consiste en une double SEAr en milieu acide.

Bilan

Différentes stratégies de synthèse permettent d'obtenir des structures hélicéniques. Cette introduction vise tout d'abord à donner au lecteur un aperçu concis des principales voies de synthèse décrites dans la littérature menant à des [6]-hélicènes. Comme le montre le **schéma 13**, la communauté scientifique a rivalisé d'imagination pour mettre au point des voies d'accès à ces édifices. Les intermédiaires clés de ces voies de synthèse sont présentées ci-après. Historiquement, la synthèse du premier [6]-carbohelicène a été décrite par Newman et Lednicer, à la fin des années 50. Cette synthèse, fastidieuse, de par le nombre d'étapes assez conséquent, utilise un intermédiaire diacide présenté sur le **schéma 13**, voie A. Après deux cyclisations successives, l'helicène désiré est obtenu. La méthode B présente une étape-clé de cyclisation photochimique des trans-stilbènes pour synthétiser ces édifices permettant d'introduire différents substituants sur le squelette hélicénique. D'autres alternatives sont aussi recensées, telles que l'obtention d'helicènes via une réaction de Diels-Alder (méthode C), une réaction métathèse cyclisante (méthode D), formation de liaison C-C par couplage organométallique (méthode E), une réaction de Friedel-Crafts (méthode F)³² ou encore une cycloisomérisation de triynes métallo-catalysées (méthode G) (**schéma 13**).

³² J. Ichikawa, M. Yokota, T. Kudo, S. Umezaki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 4870.

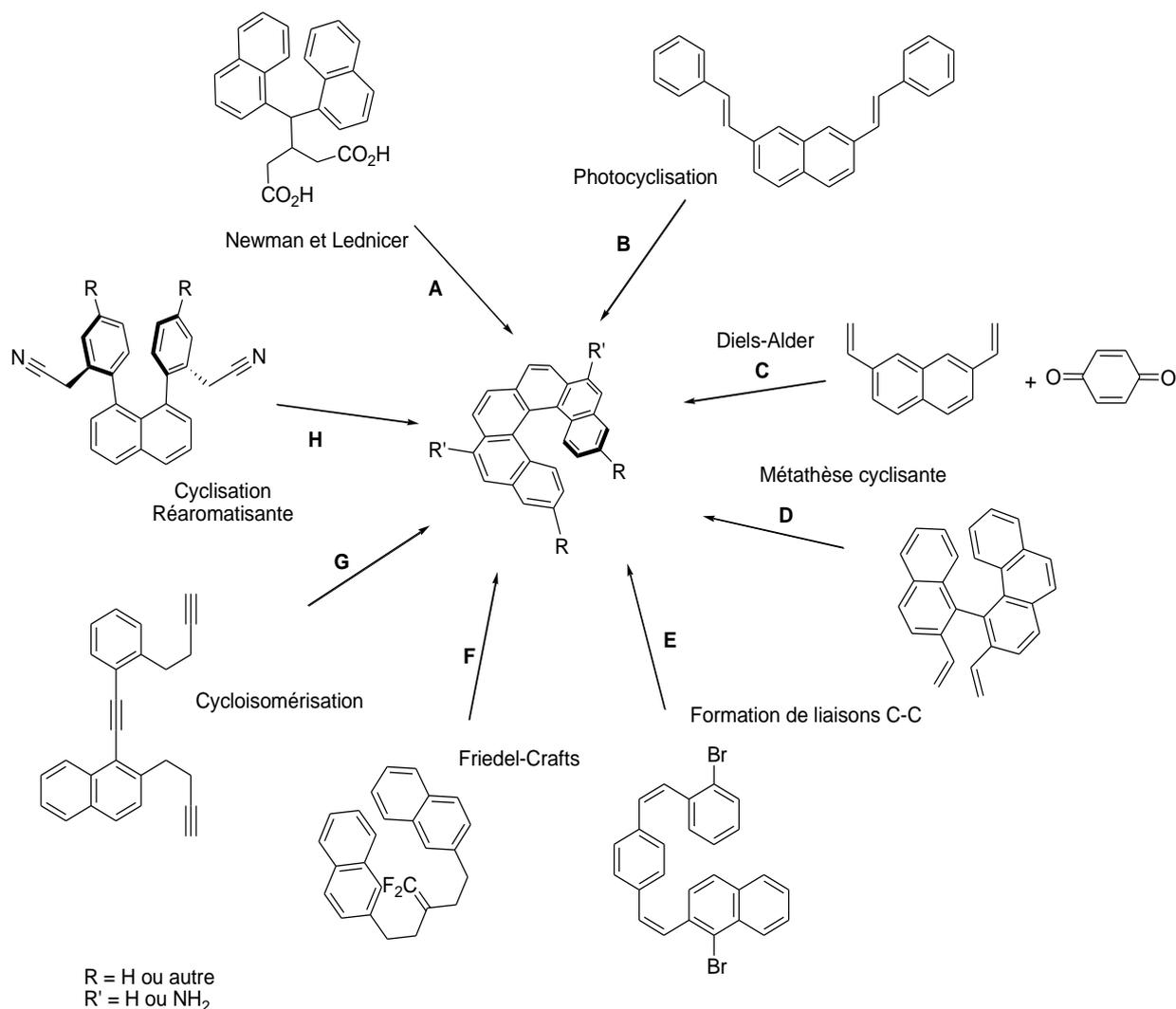


Schéma 13 : Différentes voies de synthèse menant à un [6]-héliène

L'ensemble de ces approches, aussi séduisantes soient elles, ne permet pas de palier les inconvénients majeurs dans ce domaine, entre autres, la difficulté d'appliquer ces méthodes à des quantités de matière plus importantes. Il subsiste également, le problème de la mise au point d'une méthode efficace, évolutive et adaptable pour former des [5],[6],[n]-héliènes, permettant d'introduire sélectivement des substituants sur les cycles aromatiques, et de contrôler la chiralité au cours des étapes clés. Chacune de ces voies apporte des solutions partielles à l'ensemble des problématiques posées.

II- Synthèse asymétrique d'hélicènes

Des voies de synthèse ont été établies, afin de pouvoir obtenir des hélicènes de manière non racémique. Dans la majorité des cas, une étape préalable de dédoublement diastéréomérique est nécessaire pour obtenir un intermédiaire-clé énantiopur, par lequel une réaction de transformation successive permet l'accès à un hélicène énantiopur. L'exemple suivant³³ illustre parfaitement ce propos. L'intermédiaire-clé énantiopur **44** est obtenu après dédoublement. Une étape ultérieure de formation de la liaison C-O intramoléculaire Pd-assistée conduit à l'hélicène (P) **45**, avec un rendement modeste de 49% et un excès énantiomérique de 94% (schéma 14).

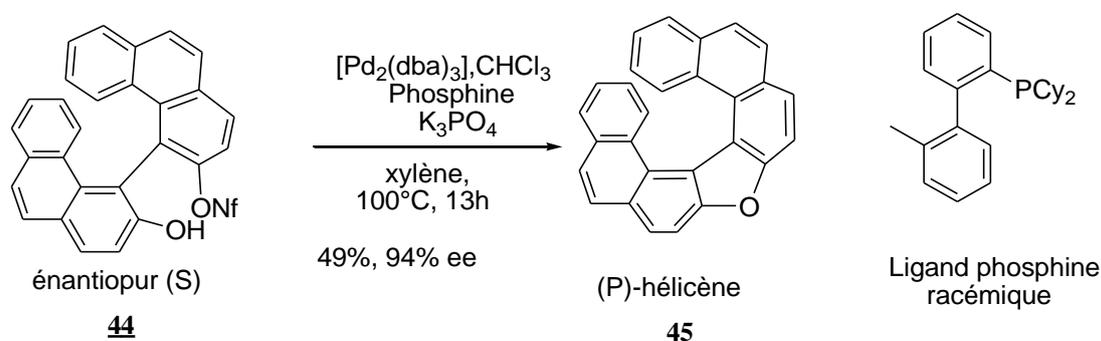


Schéma 14 : Synthèse d'hélicènes non racémiques à partir d'un intermédiaire-clé énantiopur

De manière plus rare, la synthèse d'édifices hélicéniques non racémiques a été décrite à l'aide d'une étape de cycloisomérisation énantiosélective. L'utilisation du (*S*)-xyl-Segphos **49** ou (*R,R*)-MeDuphos **50** dans cette étape clé a permis l'obtention des différents hétérohélicènes **47** avec des excès énantiomériques pouvant aller jusqu'à 85% (schéma 15).³⁴

³³ K. Nakano, Y. Hidehira, K. Takahashi, T. Hiyama, K. Nozaki, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7136.

³⁴ K. Tanaka, T. Kamisawa, K. Suda, K. Noguchi, M. Hirano, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12078.

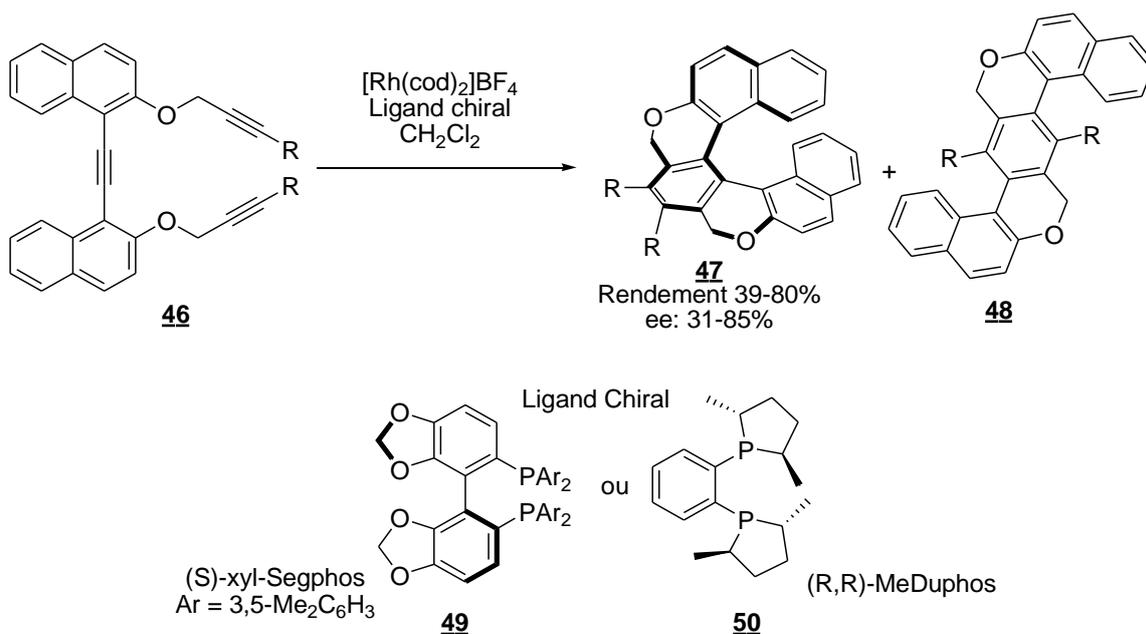


Schéma 15 : Obtention de différents hétrorhélicènes substitués non racémiques

III- Synthèse d'hétrorhélicènes

1- Nature de l'hétrorhélicène

Cette partie, consacrée aux méthodes de préparations des hétrorhélicènes traitera des exemples de synthèses par construction des hétérocycles.

a- Construction des cycles azotés

L'une des méthodes les plus employées consiste à préparer l'hélicène via l'addition de l'hydrazines sur des carbonyles suivie d'une cyclisation. Le rendement de cette réaction est quantitatif (**schéma 16**).³⁵

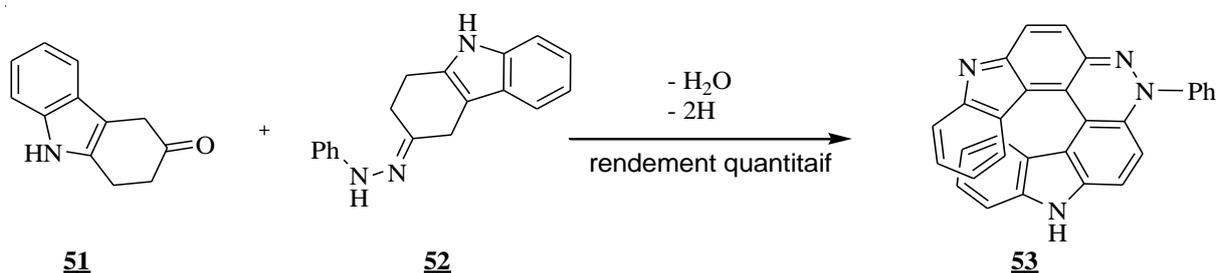


Schéma 16 : Synthèse d'azahélicène par addition d'amines sur des cétones

La réactivité des sels d'aryldiazonium a été aussi exploitée lors de la formation des azahélicènes³⁶, un exemple de synthèse est décrit dans le schéma suivant (**schéma 17**) où

³⁵ H. Teuber, L. Vogel, *Chem. Ber.*, **1970**, 103, 3319.

³⁶ H. Rau, O. Schuster, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, 15, 114.

l'hétérohélicène **56** est obtenu par réaction sur le composé diazo **55**. La formation de l'hélicène correspondant est ensuite réalisée par cyclisation en milieu acide.

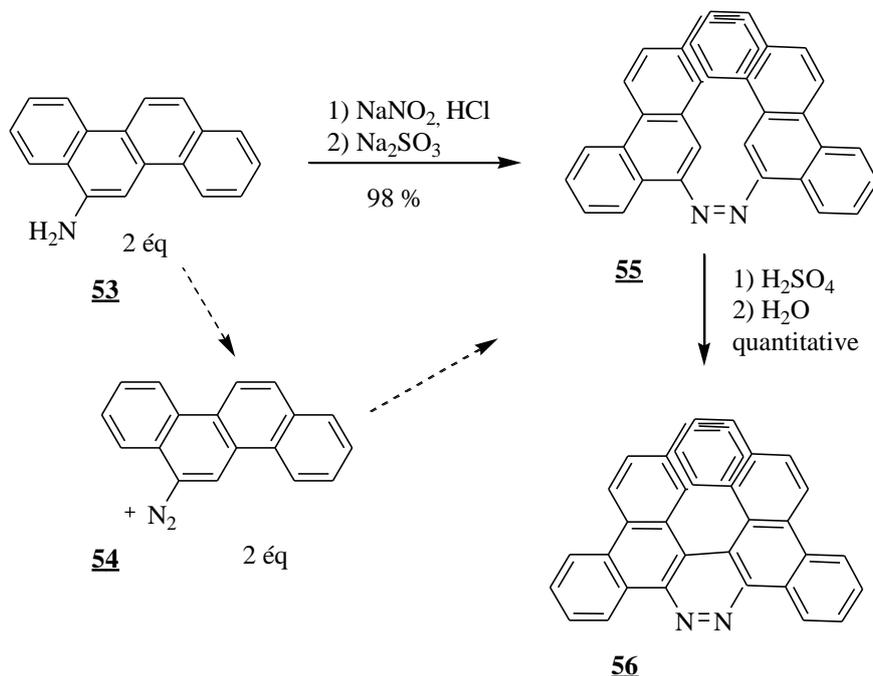


Schéma 17 : Synthèse d'azahélicènes par passage par des sels d'aryldiazonium

Récemment, une méthode simple et ingénieuse a été reportée³⁷ (schéma 18). Elle consiste en une oxydation de **57** par le *m*-CPBA pour obtenir un mélange constitué de **58** et des oxydes correspondants **59** et **60**. Ces oxydes peuvent donner alors le composé **58** avec de bons rendements par simple réduction au LiAlH_4 .

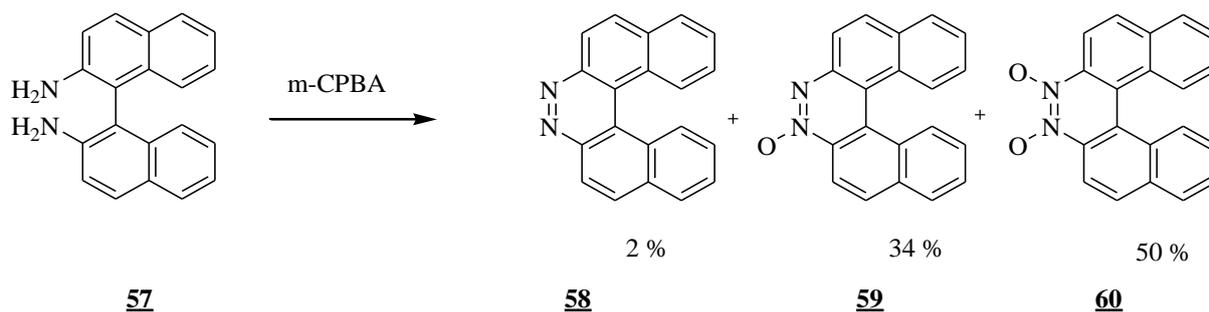


Schéma 18 : Oxydation par le *m*-CPBA

³⁷ T. Caronna, F. Fontana, A. Mele, W. Panzeri, L. Vigano, *Synthesis*, **2008**, 21, 413.

Une autre synthèse originale permet la construction des noyaux pyrroliques avec un processus en une seule étape³⁸. Le pyrrole est formé par cycloaddition 1,3-dipolaire, après formation *in situ* du sel de pyridinium **61** (schéma 19).

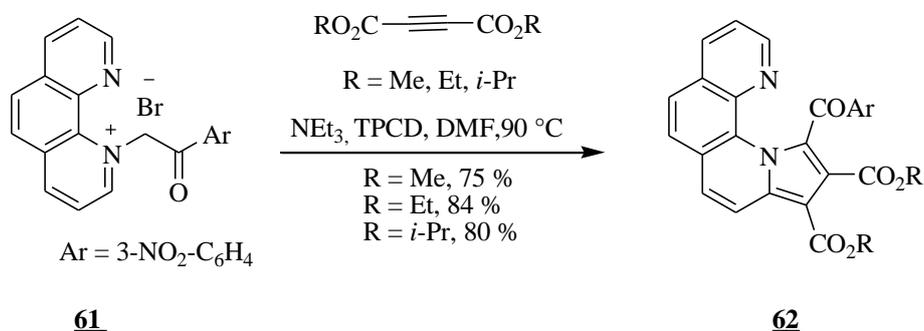


Schéma 19 : Synthèse d'azahélicène par cycloaddition 1,3-dipolaire

b- Construction des furanes

L'exemple ci-dessous,³⁹ décrit la synthèse de l'hétérohélicène **65** en trois étapes : un couplage d'Ullman suivi d'une déméthylation puis une cyclisation en milieu acide sont les étapes clés de la séquence (schéma 20).

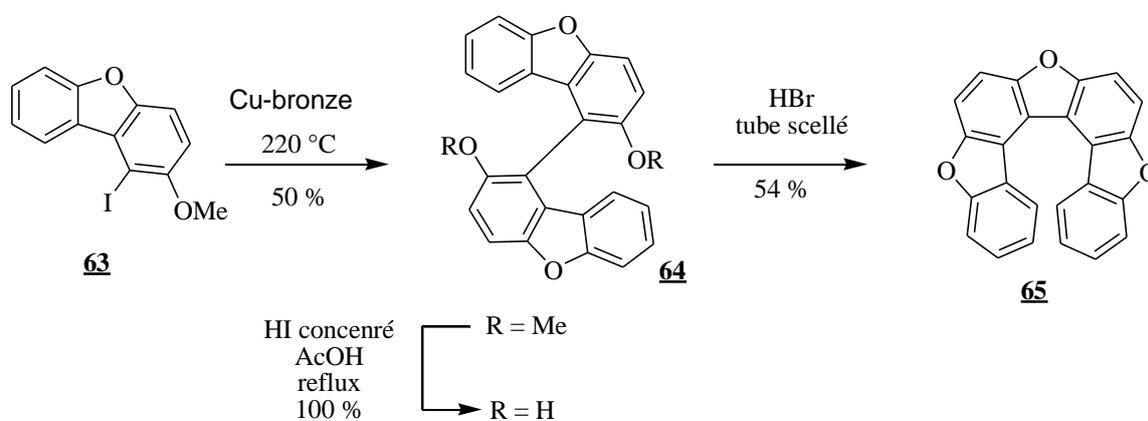


Schéma 20 : Synthèse d'un trioxahélicène

Une autre synthèse décrite dans la littérature utilise les dérivés du binoldibromé **66** pour conduire à l'oxahélicène **67** en une seule étape avec un rendement acceptable de 43%.

³⁸ F. Dumitrascu, C. Draghici, M. R. Caira, A. Badoiu, L. Barbu, *Arkivoc.*, **2005**.

³⁹ H. E. Hogberg, *Acta. Chem. Scand.*, **1973**, 27, 2591.

La présence de cycles aromatiques bromés permet aussi de faire évoluer la structure à *posteriori* par translithiation ou fonctionnalisation (**schéma 21**).⁴⁰

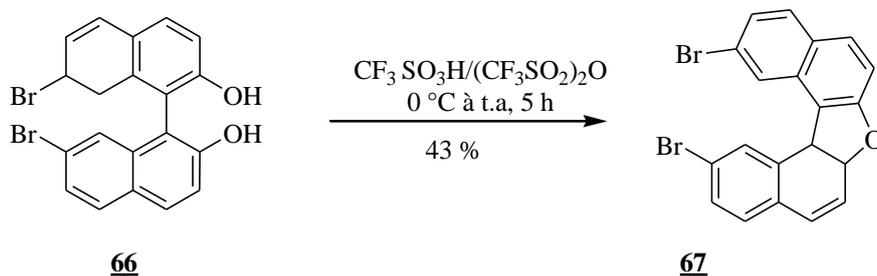


Schéma 21 : Le binol précurseur d'oxahélicène

c- Construction du thiophène

Il existe une multitude de processus permettant la construction des noyaux thiophéniques grâce à la nucléophilie de l'atome de soufre. Le **schéma 22** ci-dessous explicite un exemple⁴¹ dans lequel deux noyaux thiophéniques sont formés en employant du soufre à l'état élémentaire. Le thiahélicène **70** est préparé en trois étapes. La déprotonation en position 2 du thiophène est obtenue à l'aide du LDA et permet l'introduction d'un atome de soufre. Le dimère **68** est préparé à partir du dibromométhane, via une double substitution nucléophile.

L'accès à l'édifice hélicoïdal **70** est réalisé en deux étapes qui comprennent la formation d'un cycle central à 8 chaînons puis la construction du motif bicyclique thiénothiophénique.

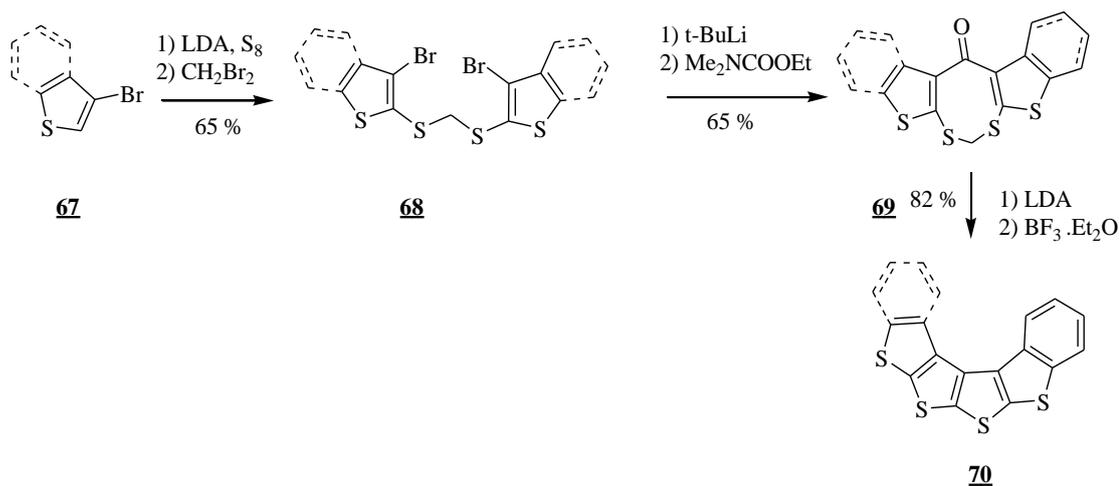


Schéma 22 : Exemple de synthèse de thiahélicènes

⁴⁰ J. F. Schneider, M. Nieger, K. Nattinen, K. H. Dotz, *Synthesis*, **2005**, 7, 1109.

⁴¹ K.Y. Chernichenko, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko, *Mendeleev Commun.*, **2008**, 18, 171.

2- Position de l'hétéroatome dans l'hélicène

De précédents travaux ont démontré que l'introduction d'hétéroatomes, ou de centres métalliques sur l'hélicène interne ou externe induit des modifications structurales et des propriétés spécifiques telles que des propriétés électroniques, photoréfractives ou optiques.^{42,43,44} Deux types d'hétérohélicènes peuvent être répertoriés, ceux qui possèdent un ou des hétéroatomes localisés sur l'hélice interne ou externe.

a- Hétéroatome à l'intérieur de l'hélice

L'introduction d'un hétéroatome au cœur de l'hélice interne s'est révélée pertinente pour le transfert de l'information chirale, depuis le système catalytique hélicoïdal vers le substrat dans le cadre de la transformation décrite ci-dessous (**schéma 23**).

En effet, Captain⁴⁵ a montré que des organopromoteurs dérivés d'hélicènes, permettaient l'addition du 4,7-dihydroindoles sur des nitroalcènes de manière sélective. Les ammoniums bénéficient d'un environnement non racémique au cœur de l'édifice. Plusieurs hélicènes, de la même famille, se sont montrés efficaces, donnant après aromatisation 84% d'excès énantiomérique.

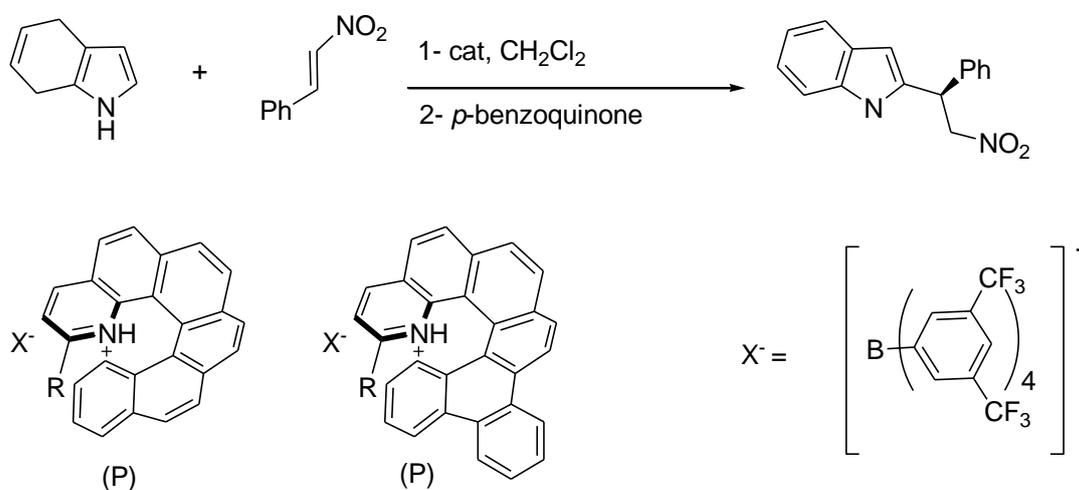


Schéma 23 : Hétérohélicènes chiraux utilisés en organocatalyse

⁴² E. Anger, M. Rudolph, C. Shen, N. Vanthuyne, L. Toupet, C. Roussel, J. Autschbach, J. Crassous, R. Réau, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 3800.

⁴³ S. Graule, M. Rudolph, N. Vanthuyne, J. Autschbach, C. Roussel, J. Crassous, R. Reau, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3183.

⁴⁴ J. Eskildsen, F. C. Krebs, A. Faldt, P. Sommer-Larsen, K. Bechgaard, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 200.

⁴⁵ N. Takenaka, J. Chen, B. Captain, R. S. Sarangthem, A. Chandrakumar, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 4536.

b- Hétéroatomes à l'extérieur de l'hélice

Les hélicènes présentant des hétéroatomes sur le pourtour extérieur de l'hélice sont les plus décrits dans la littérature. Par exemple, l'équipe de Maiorana, a procédé à la synthèse du tetrathia[7]-hélicène, où les quatre atomes de soufre se situent à l'extérieur de l'hélice⁴⁶.

Ces édifices trouvent des applications dans divers domaines tels que les matériaux ou les composés à visées thérapeutiques. En effet certains d'entre eux peuvent se lier sélectivement à l'ADN de type Z (une des conformations de l'ADN) et convertir l'ADN de type B en ADN de type Z. Cette caractéristique, importante, permet d'inhiber notamment l'action de la protéine DLM-1, responsable de la formation de tumeurs.⁴⁷ Les diméthylaminométhylhélicènes sont obtenus à partir de précurseurs optiquement purs (schéma 24).

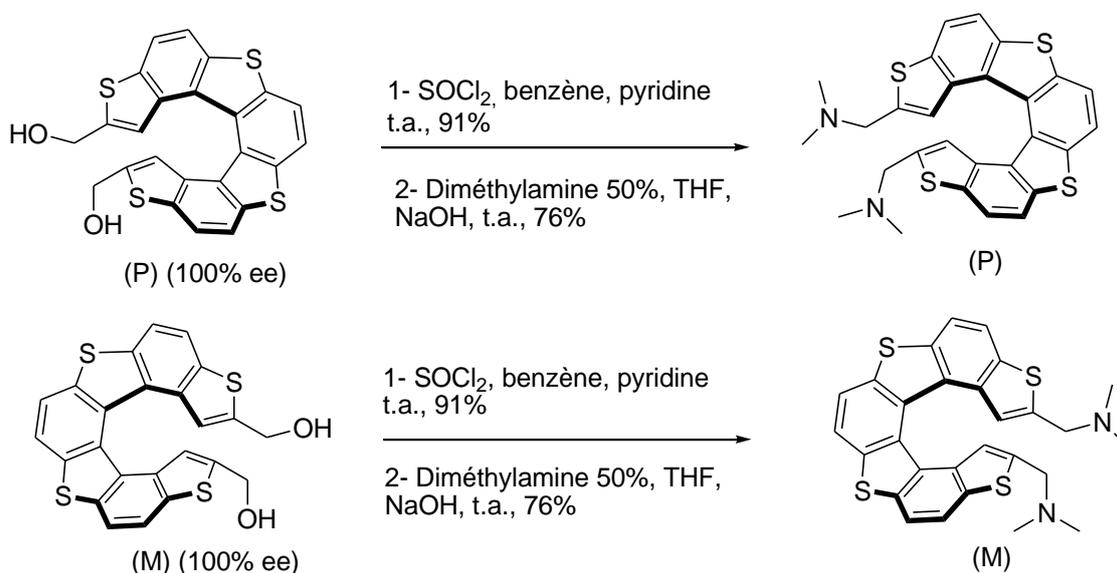


Schéma 24 : Exemple d'hétérohélicènes comportant des hétéroatomes à l'extérieur de l'hélice

c- Synthèse d'hétérohélicènes élaborée au laboratoire

Dans notre laboratoire⁴⁸, une voie de synthèse efficace a été mise au point, pour construire des amino [5]-hétérohélicènes. La particularité de la voie de synthèse préconisée est d'aboutir à un édifice présentant un hétéroatome de cœur et un groupe aminé. Cette voie de synthèse, en deux étapes, repose sur un couplage de Suzuki-Miyaura, effectué dans des conditions

⁴⁶S. Maiorana, A. Papagni, E. Licandro, R. Annunziata, P. Paravidino, D. Perdicchia, C. Giannini, M. Bencini, K. Clays, A. Persoons, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 6481.

⁴⁷Y. Xu, Y. X. Zhang, H. Sugiyama, T. Umano, H. Osuga, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 6566.

⁴⁸G. Pieters, A. Gaucher, S. Marque, F. Maurel, P. Lesot, D. Prim, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 2096.

classiques pour assembler les deux briques moléculaires aromatiques. Ensuite, une substitution électrophile intramoléculaire permet d'obtenir les [5]-hétérohéliènes avec des rendements corrects (**schéma 25**).

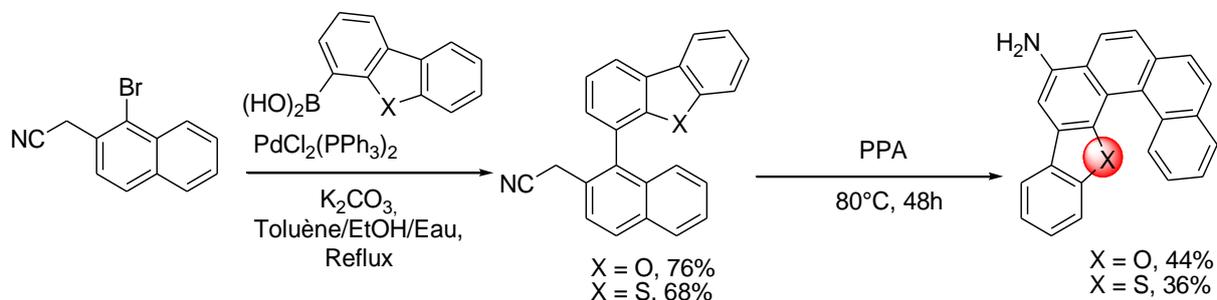


Schéma 25 : Voie de synthèse d'amino [5]-hétérohéliènes

La présence d'un hétéroatome dans le cœur influe sur le contrôle des paramètres d'hélicité. Des études théoriques ont été réalisées afin de mettre en évidence les descripteurs structuraux qui permettaient de gérer ces paramètres. A partir des deux exemples décrits (**schéma 26**), il a été possible de montrer que la nature et la taille de l'hétéroatome affectaient l'angle de torsion, la distance entre H_a et l'hétéroatome. Ces deux paramètres permettent de faire varier la barrière de racémisation.

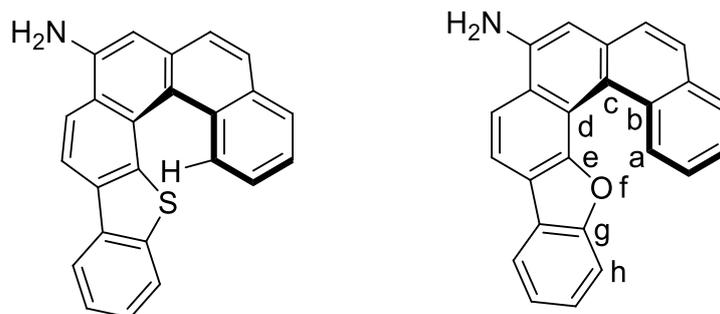


Schéma 26 : Exemples d'hétérohéliènes obtenus au laboratoire

Tableau II: Paramètres géométriques des amino [5]-hétérohélicènes présentés ci-dessus

Composé	Angle de torsion (°)			
	a-b-c-d	b-c-d-e	c-d-e-f	X . . . Ha (Å)
(X = O)				
Minimum ^a	-19,0	-26,3	-8,4	2,34
E.T ^b	8,8	-3,0	-9,5	1,80
(X = S)				
Minimum ^a	-20,8	-30,4	-13,9	2,76
E.T ^b	24,9	-9,0	-28,8	2,08

^a : Géométrie de la molécule associée à son énergie la plus basse, ^b : Etat de transition.

L'analyse des angles de torsion au cœur de l'hélice et de la distance X...Ha montre que le thiahélicène possède une structure beaucoup plus ouverte et un système π plus distordu que son homologue oxygéné. Ceci peut être rationalisé par la différence de taille des rayons de Van der Waals entre l'oxygène et le soufre et les différences de longueurs des liaisons C-O et C-S, entraînant une plus grande répulsion électronique entre les cycles aromatiques terminaux du thiahélicène.

II- Applications

Longtemps considérés comme des curiosités académiques, notamment en raison de leurs propriétés optiques particulières,⁴⁹ les hélicènes ont récemment suscité un intérêt grandissant suite à la découverte de diverses applications, notamment dans les domaines des cristaux liquides, de la chimie médicinale, de la catalyse asymétrique et des machines moléculaires. Les sections suivantes illustrent quelques-unes des applications :

1- Applications en catalyse

L'utilisation de [n]-hélicènes en catalyse énantiosélective semblait plutôt naturelle au regard de leur haute stabilité configurationnelle (pour $n > 5$). Il était raisonnable de penser qu'un site de complexation à l'intérieur de l'hélice pourrait engendrer un transfert de chiralité intéressant, l'environnement y étant hautement dissymétrique. De plus, la molécule étant

⁴⁹ a) C. Schmuck, *Angew. Chem.*, **2003**, *115*, 2552. b) R. H. Martin, *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.*, **1974**, *13*, 649.

constituée de noyaux aromatiques, des interactions de type π - π pourraient renforcer le potentiel de discrimination lorsque le substrat possède des groupements aromatiques.

Dans ce domaine notre laboratoire a été le pionnier avec les travaux réalisés par B. Ben Hassine⁵⁰ en mettant en évidence le rôle de l'hélicène au cours de la synthèse énantiosélective d'époxydes. La synthèse a été réalisée selon la méthode décrite par Payne,⁵¹ Matsumura⁵² et Rebeck⁵³ et faisant intervenir des nitriles comme auxiliaires. B. Ben Hassine a utilisé entre autres les 2-cyano- heptahélicènes optiquement purs *P* ou *M* dans l'époxydation du (*E*)-stilbène et de l' α -méthylstyrène. Les époxydes correspondants ont été obtenus avec des rendements chimiques et optiques très élevés (**figure 5**).

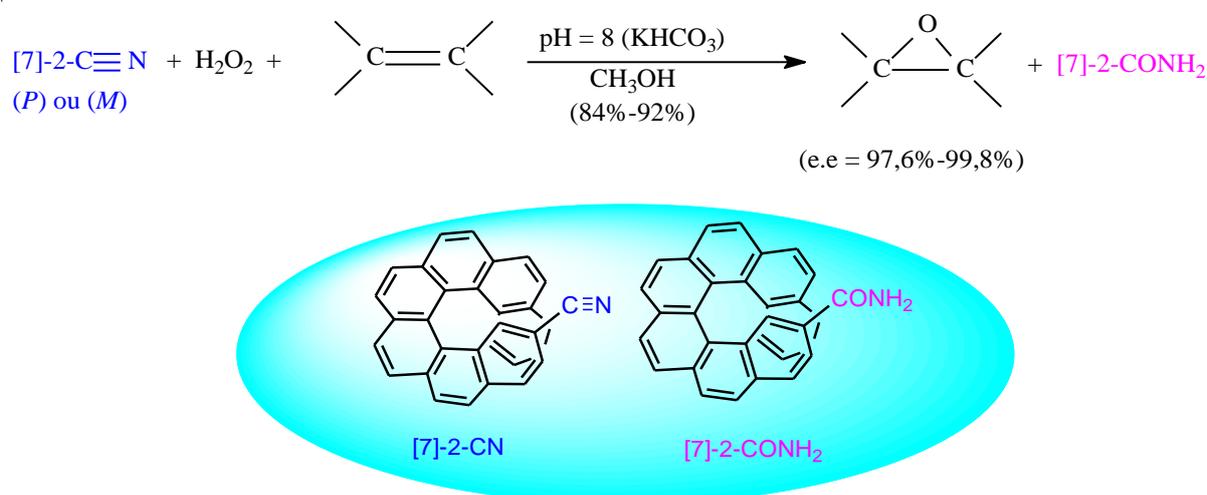


Figure 5 : Auxiliaires chiraux en synthèse asymétrique

- L'époxydation du (*E*)-stilbène utilisant le (*P*)-2-cyanoheptahélicène permet d'obtenir un rendement chimique de 92% et un excès énantiomérique de 99,8%.
- L'époxydation de l' α -méthylstyrène utilisant le (*M*)-2-cyanoheptahélicène permet d'obtenir un rendement chimique de 84% et un excès énantiomérique de 97,6%.

Plus récemment, certains hélicènes ont été utilisés en catalyse asymétrique. En effet en 2008, Takenaka⁵⁴ a rapporté l'utilisation du *N*-oxyde du 1-aza[6]-hélicène **72** ainsi que d'autres dérivés lors de la désymétrisation d'époxydes méso (**Schéma 27**). Les auteurs ont été

⁵⁰ B. Ben Hassine, "Thèse d'Etat", Faculté des Sciences de Tunis, **1986**.

⁵¹ G. B. Payne, *Tetrahedron*, **1962**, 18, 763.

⁵² N. Matsumura, N. Sonoda, S. Tsutsumi, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 23, 2029.

⁵³ J. Rebeck, *Heterocycles*, **1981**, 15, 517.

⁵⁴ N. Takenaka, R. S. Sarangthem, B. Captain, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 9708

en mesure d'obtenir l'éther silylé **73** à partir de l'époxyde cis méso **71** avec un rendement de 80% et une énantiosélectivité de 92%.

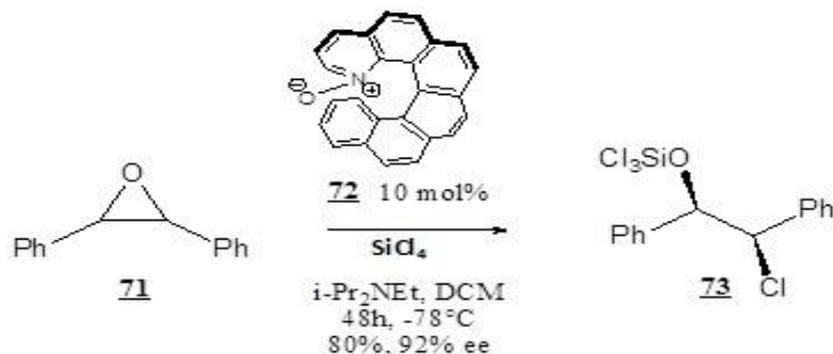


Schéma 27 : Désymétrisation d'époxydes méso à l'aide du catalyseur *N*-oxyde du 1-aza[6]-hélicène **72**

2- Cristaux liquides

Comme beaucoup de molécules π -conjuguées, les hélicènes ont trouvé des applications en science des matériaux. A nouveau, leur chiralité intrinsèque, leurs propriétés chiroptiques et la possibilité d'auto-assemblage par π -stacking ont été mises à profit.

Katz et *coll.*⁵⁵ ont reporté, par exemple, l'utilisation d'hélicènes quinones comme cristaux liquides. L'idée était de réduire sélectivement l'une des unités quinones pour avoir un système donneur-accepteur de part et d'autre de l'hélice afin de faciliter le transport des électrons et de greffer des chaînes alkyles longues pour rendre le matériau liquide à température ambiante (**figure 6**).

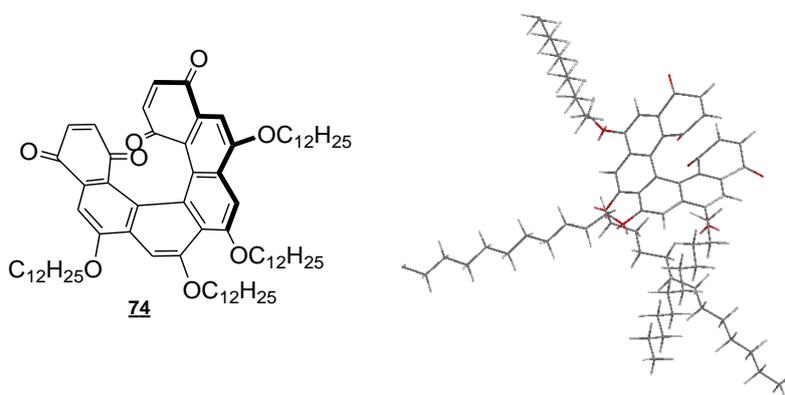


Figure 6 : Structure de l'hélicène **74** non-racémique utilisé par Katz⁵⁵

⁵⁵ a) C. Nuckolls, T. J. Katz, G. Katz, P. J. Collings, L. Castellanos, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 79. b) A. J. Lovinger, C. Nuckolls, T.J. Katz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 264.

3- Chimie médicinale

En ce qui concerne les applications en chimie médicinale, deux équipes japonaises ont étudié les interactions spécifiques entre des aminohélicènes et les différentes formes de l'ADN humain.⁵⁶ Trois formes principales de l'ADN double brins correspondant à ses différentes conformations ont été identifiées. L'ADN de type B, le plus commun, l'ADN de type A et enfin l'ADN de type Z (**figure 7**). Ces trois formes présentent évidemment des activités différentes, dont certains cas encore mal définies. Cependant certains biologistes ont pu mettre en évidence l'implication de l'ADN Z dans la régulation de la transcription de gènes liés au développement de cancers. La géométrie similaire (hélicoïdale) des hélicènes et de l'ADN a naturellement motivé ces investigations.

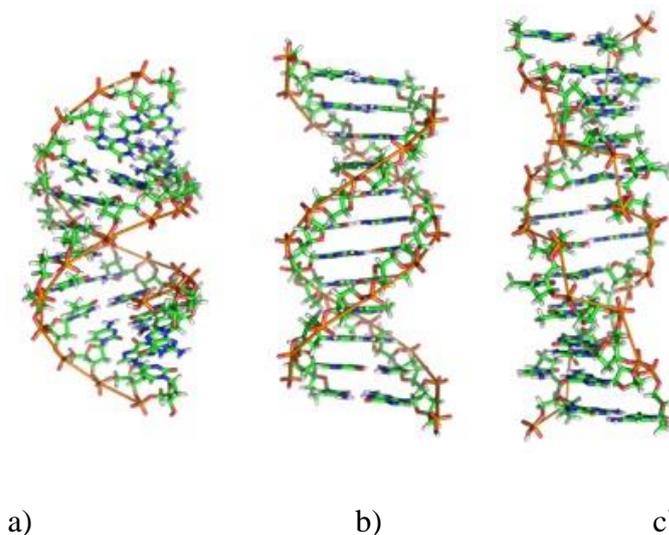


Figure 7 : Différents types d'ADN : a)ADN type A, b) ADN type B, c) ADN type Z

Dans le domaine médical, Tanaka a démontré⁴⁹ en 2004, que le (*P*)-thiohélicène **75** (**figure 8**) peut se lier de façon préférentielle à l'ADN de type Z plutôt qu'à l'ADN de type B. De plus, les auteurs ont rapporté que, lorsqu'il est mis en présence de **75**, un mélange (1:1) d'ADN de type Z et B s'enrichit pour générer un mélange composé majoritairement d'ADN de type Z démontrant ainsi que **75** est en mesure de convertir l'ADN de type B en ADN de type Z. C'est la première « petite molécule » capable d'effectuer ce genre de transformation, habituellement réalisée par des macromolécules telles que des protéines ou des ARNs.⁵⁷

⁵⁶a) S. Honzawa, H. Okubo, S. Anzai, M. Yamaguchi, K. Tsumoto, I. Kumagai, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 3213. b) Y. Xu, Y. Xin Zhang, H. Sugiyama, T. Umamo, H. Osuga, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 6566.

⁵⁷a) A. Herbert, A. Rich, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2001**, *98*, 12132. b) T. Schwartz, J. Behlke, K. Lowenhaupt, U. Heinemann, A. Rich, *Nat. Struct. Biol.*, **2001**, *8*, 761.

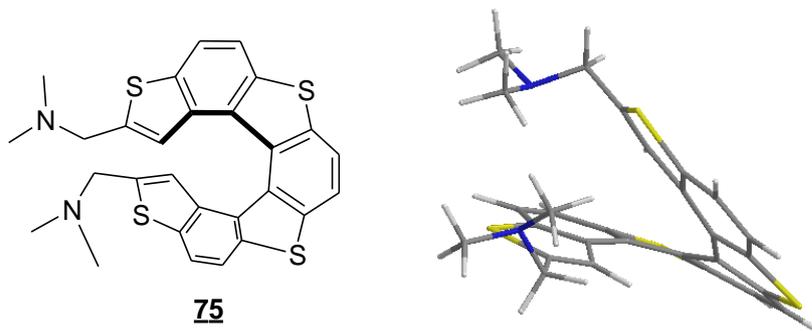


Figure 8 : Thiohélicène **75** possédant une sélectivité pour l'ADN de type Z

A- Résultats

La synthèse des composés à structure hélicoïdales ne cesse de se développer et commence à occuper une place de plus en plus importante dans le domaine de la synthèse organique. En effet, outre leur structure spécifique qui se présente sous forme de noyaux aromatiques *ortho*-condensés, les hélicènes possèdent une propriété exceptionnelle et caractéristique, à savoir une importante rotation optique. De ce fait, plusieurs équipes de recherches ont consacré leurs efforts au développement de nouvelles approches synthétiques des hélicènes en évitant le schéma classique faisant intervenir une réaction de Wittig suivie d'une photocyclodéhydrogénation et ceci dans le but d'améliorer les rendements chimiques et préparer des hélicènes multifonctionnels.

Depuis plusieurs années, notre laboratoire s'est intéressé à la synthèse des hélicènes fonctionnels en utilisant comme étape clé la réaction de photocyclodéhydrogénation introduite par R. H. Martin. Le travail présenté dans ce chapitre constitue une suite logique des travaux réalisés par notre équipe. Il décrit notre contribution au développement d'une nouvelle méthode de synthèse des hélicènes basée sur des réactions de couplage catalysées par le palladium et, notamment, sur des réactions de Heck. Cette approche serait avantageuse en termes d'économie d'atomes (éviter l'emploi des sels de phosphonium et la séparation de l'oxyde de phosphine). De plus, les précurseurs sont plus disponibles dans le commerce ou peuvent être facilement préparés.

Nous avons ainsi réalisé la synthèse des dérivés du benzo[*c*]phénanthrène à savoir le benzo[*c*]phénanthrène-2-carboxylate de méthyle **97**, le 2-acétylbenzo[*c*]phénanthrène **100** et le 2-méthylbenzo[*c*]phénanthrène **103**. Ce dernier nous a permis de préparer des dérivés du[6]-hélicène à savoir le 2-acétyl[6]-hélicène et le [6]-hélicène-2-carboxylate de méthyle.

I- Synthèse des carbohelicènes à partir des dérivés du benzo[*c*]phénanthrène

1- Réaction de Wittig

En 1953, G. Wittig et G. Geissler⁵⁸ publiaient un article dans lequel ils décrivaient une méthode de préparation d'un ylure de phosphore à partir du sel de phosphonium **74** et sa réactivité vis-à-vis des composés carbonylés (aldéhyde ou cétone) tel que la benzophénone pour former des diphenylvinylènes tel que **75** avec un rendement de 70% (**schéma 28**). La transformation globale permet donc de remplacer le lien double du carbonyle par un lien double avec le carbone de l'ylure.

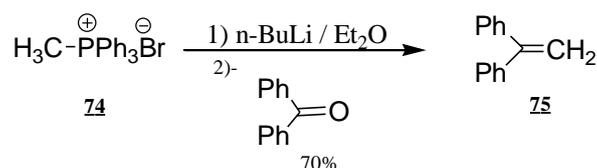


Schéma 28 : Synthèse du composé **75**

La réaction de Wittig a fait l'objet d'autres optimisations afin d'orienter la réaction vers la formation de l'un des isomères (*Z*) ou (*E*).

Pour la préparation des oléfines basée sur la modification de Schlosser,⁵⁹ la sélectivité en faveur de l'isomère *E* est quasi-totale (97-99%) et ceci quelque soit le substrat. La diastéréosélectivité de la réaction réside dans l'utilisation de 2 équivalents de LiBr (**schéma 29**). D'autre part, des bases telles que l'hydrure de sodium (NaH), le tertibutylate de potassium (*t*BuOK) ou l'hexaméthylidisizane de potassium (KHMDS), conduisent majoritairement à l'isomère **76** sous sa configuration (*Z*).

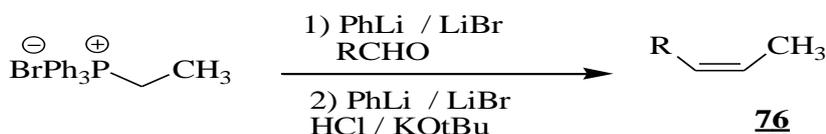


Schéma 29 : La synthèse diastéréosélective de l'alcène **76**

⁵⁸ a) G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.*, **1953**, 580, 44, b) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5518.

⁵⁹M. Schlosser, K. F. Christmann., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1966**, 126, 5.

Le mécanisme de la réaction de Wittig est assez classique, et il peut facilement s'adapter aux différentes variantes de la réaction de (Horner-Wadsworth-Emmons, Wittig-Horner etc.).⁶⁰ L'ylure réagit avec le carbonyle pour former parallèlement deux intermédiaires appelés oxaphosphétanes qui évolueront vers la formation de l'oléfine de stéréochimie (*Z*) ou (*E*). Les deux intermédiaires ont été proposés par G.Wittig⁵⁸ lors de l'un de ses premiers travaux. L'existence de ces intermédiaires a été démontrée en 1973 par E. Vedejs⁶¹ en utilisant la spectroscopie RMN³¹P à basse température. A température ordinaire, l'oxaphosphétane est instable et son clivage conduit aux composés éthyléniques **77** et **78** et à l'oxyde de la triphénylphosphine (schéma 30). L'expérience ainsi que les calculs théoriques sont en faveur d'une cycloaddition [2+2]⁶² entre l'ylure et le carbonyle. La réaction est plus facile avec les aldéhydes qu'avec les cétones, en revanche elle est impossible avec les esters.

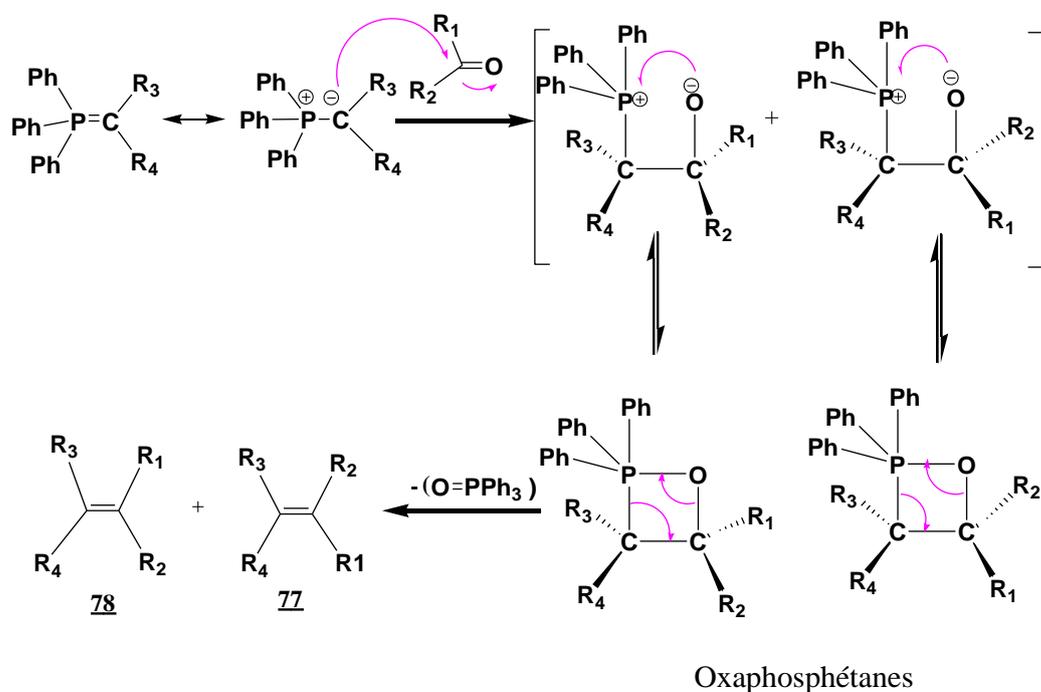


Schéma 30 : Mécanisme de la réaction de Wittig

⁶⁰a) L. Horner, H. M. R. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.*, **1958**, 91, 61. b) L. Horner, H. M. R. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Ber.*, **1959**, 92, 2499. c) W. S. Wadsworth, W. D. J. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 1733. d) W. S. J. Wadsworth, W. D. Emmons, *Organic Syntheses*, **1973**, 5, 547.

⁶¹a) E. Vedejs, K. A. J. Snoble, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 5778, b) E. Vedejs, G. P. Meier, K. A. J. Snoble, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 2823.

⁶²A. A. Restrepo-Cossio, C. A. Gonzalez, F. Mari, *J. Phys. Chem.*, **1998**, 102, 6993.

2- Réaction de Heck

Cette réaction, qui a été découverte parallèlement par R. F. Heck et T. Mizoroki,⁶³ est un procédé catalytique à base de palladium, consistant en un couplage d'une oléfine avec un halogénure d'aryle ou un équivalent synthétique.

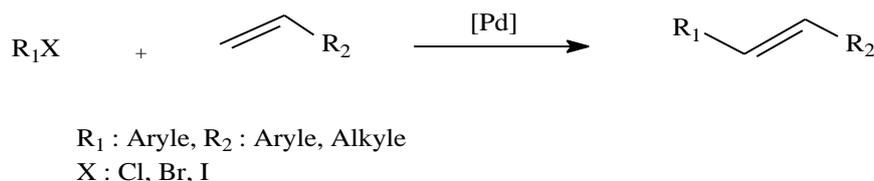


Schéma 31 : Couplage de Heck

Cette réaction est très utile en synthèse organique et offre une bonne tolérance *vis-à-vis* de divers groupements fonctionnels. Elle ne souffre pas de la présence d'hétéroatomes tels que O, N, ou S.

A titre d'exemple, on peut citer le développement récent de la synthèse de la 2-styryl-3-aminopyridine **81** obtenue par la réaction de couplage de Heck entre le styrène **80** et la 3-amino-2-chloropyridine **79**. Le composé **79** est un intermédiaire pour la synthèse de l'agent antitumoral **82** représenté ci-dessous (schéma 32).⁶⁴

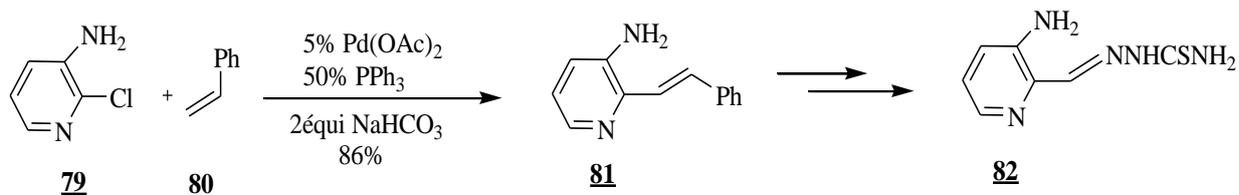


Schéma 32 : Synthèse du composé 82

Le mécanisme traditionnellement admis pour cette réaction peut être décrit selon un cycle catalytique comportant quatre étapes (schéma 33).⁶⁵

⁶³T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, 44, 581.

⁶⁴C. Niu, J. Li, T. W. Doyle, S. H. Chen, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 6311.

⁶⁵A. Ashimori, L. E. Overman, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4571.

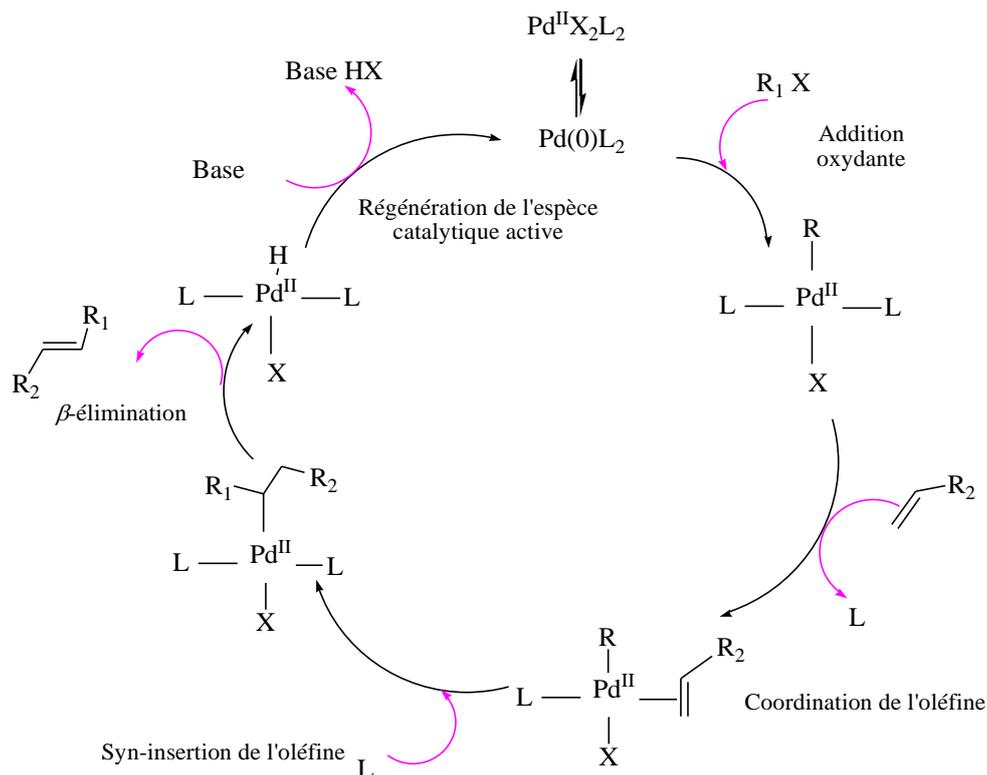


Schéma 33 : Cycle catalytique décrivant le mécanisme du couplage de Heck

La préactivation du cycle catalytique de la réaction de Heck débute par la réduction du palladium (II) en palladium (0) et la génération de l'espèce catalytique active. Cette étape a fait l'objet d'études expérimentales et théoriques pour démontrer le mécanisme de la formation de $\text{Pd}(0)\text{L}_2$ en présence des phosphines.⁶⁶

La première étape du cycle est l'addition oxydante de la liaison C-X sur le complexe du palladium (0).

Le complexe R_1PdXL_2 de configuration *cis* qui se forme le premier, donne par la suite l'isomère *trans* qui est thermodynamiquement plus stable.

L'oléfine vient ensuite se coordonner au complexe de palladium(II) issu de l'addition oxydante. On obtient un complexe de palladium(II) qui conduit à un complexe σ par une réaction de *syn*-insertion dans la liaison Pd- R_1 . Cette étape du cycle détermine la régiosélectivité de la réaction et elle est contrôlée par des facteurs stériques et électroniques.

Lorsqu'un atome d'hydrogène est présent en position β du palladium, il y a alors une rotation pour amener cet hydrogène en position *syn*, ce qui rend possible la β -élimination ou

⁶⁶a) C. Amatore, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 254. b) C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 314.

syn-élimination du complexe de palladium [Pd(HXL₂)]. On obtient à ce stade le produit de couplage. La présence d'une base est nécessaire pour récupérer l'espèce catalytique active.

Au cours de ces dernières années, plusieurs groupes ont développé des méthodes efficaces (nouveaux ligands, systèmes catalytiques, solvants) qui permettent un très bon contrôle de la nature des produits formés. Nous présentons une sélection des systèmes les plus efficaces pour la réaction de Heck dans des conditions variées.

Herrmann et coll.,⁶⁷ ont montré que l'utilisation d'un catalyseur du type palladacycle peut catalyser la réaction de Heck en couplant les chlorures d'aryles activés avec le styrène en présence de *n*Bu₄NBr comme additif (**schéma 34**). Ce catalyseur possède une grande stabilité thermique et aucune décomposition n'a été observée jusqu'à 250°C.⁶⁸ De plus, il peut être recyclé avec une faible perte d'activité catalytique.

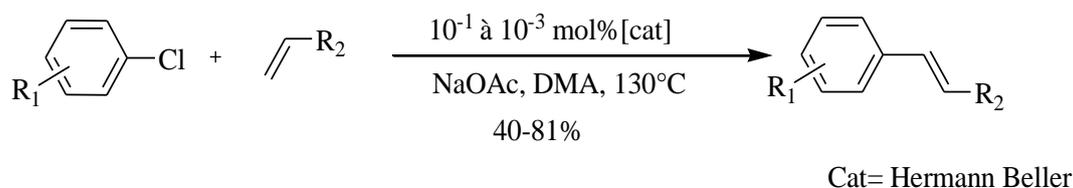


Schéma 34 : Couplage de Heck

D'autres systèmes catalytiques à base de complexes du palladium (II) ont été utilisés lors de la réaction de couplage de Heck nécessitant des températures très élevées: il s'agit des systèmes catalytiques palladium-carbènes. Les ligands carbéniques sont de bons ligands σ et π donneurs mais de faibles π -accepteurs.

En présence de 0,5% du catalyseur, un rendement de 60% a été obtenu dans le cas du couplage de la 4-chloroacétophénone **83** avec l'acrylate de butyle **84** à 140°C (**schéma 35**). Ce catalyseur présente aussi une grande stabilité thermique ainsi qu'une stabilité à l'air.⁶⁹

⁶⁷W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Ofele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.*, **1995**, *107*, 1989.

⁶⁸W. A. Herrmann, C. Brossmer, C.-P. Reisinger, T. H. Riermeier, K. Ofele, M. Beller, *Chem. Eur. J.*, **1997**, *3*, 1357.

⁶⁹W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Kocher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem.*, **1995**, *107*, 2602.

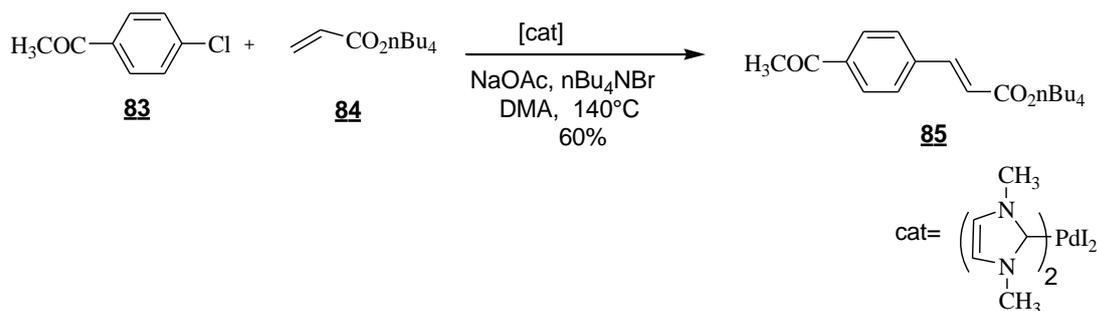


Schéma 35 : Synthèse du composé 85

La préparation du catalyseur d'Herrmann-Beller **87** est aisée.⁶⁹ Le traitement du $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ avec deux équivalents de $\text{P}(\text{o-Tol})_3$ **86** dans le toluène, fournit le catalyseur qui est isolé par recristallisation dans l'hexane sous forme d'un dimère avec de bons rendements chimiques (schéma 36).

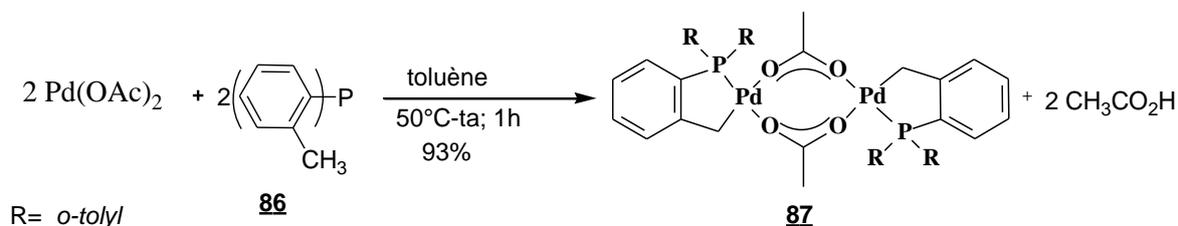


Schéma 36 : Synthèse du catalyseur d'Herrmann-Beller

En solution, ce complexe présente un équilibre entre la forme dimérique et la forme monomérique. La forme dimérique est prépondérante dans des solvants non coordinants tels que le dichlorométhane ou le toluène. En revanche, les solvants coordinants tels que l'acétonitrile et le DMF ou la présence de ligands tels que la triphénylphosphine, la diéthylamine ou la pyridine favorisent la forme monomérique. L'addition de la 2,4-pentanedione conduit exclusivement à la formation du monomère **88** (schéma 37).

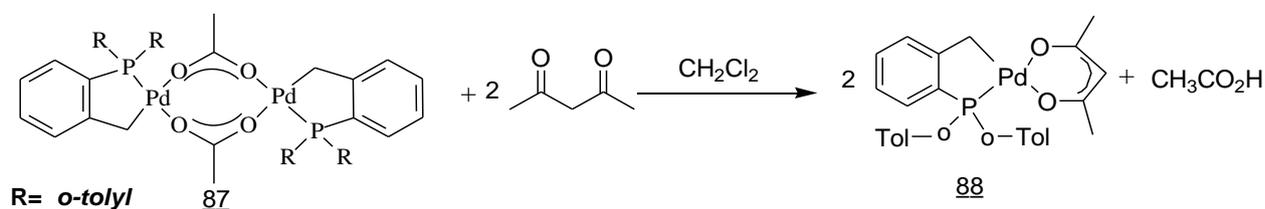


Schéma 37 : La formation du monomère 88

Le premier couplage rapporté par Herrmann et coll.,⁷⁰ est celui d'un bromure d'aryle avec l'acrylate de *n*-butyle. Le catalyseur s'est avéré être très efficace jusqu'à des températures de 140°C, pour des temps de réactions compris entre 2 et 48 heures. Dans le meilleur des cas, et en présence de *n*-Bu₄NBr et de NaOAc, le rapport TON (Turn Over Number) observé atteint le million, alors que le meilleur rapport décrit dans la littérature est de 134000 avec le système Pd(OAc)₂/P(*o*-Tol)₃ (1/4).⁷¹

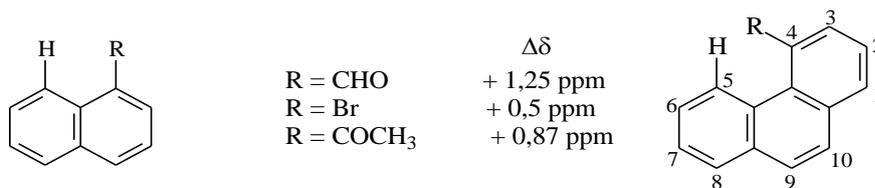
Le catalyseur d'Herrmann-Beller est aussi excellent pour les couplages de Suzuki⁷² et de Sonogashira.⁷³

3- Etude spectroscopique des hydrocarbures polycycliques aromatiques substitués

Plusieurs études systématiques relatives à l'effet des substituants sur les déplacements chimiques des protons aromatiques ont été réalisées sur le benzène,⁷⁴ le naphthalène,⁷⁵ le phénanthrène⁷⁶ et le benzo[*c*]phénanthrène.⁷⁷ Pour les hélicènes, les effets des substituants sont analogues à ceux observés en série benzénique.

En ce qui concerne l'effet des substituants sur les déplacements chimiques des hydrogènes situés à proximité de celui-ci, sur un cycle adjacent à celui portant le substituant, on distingue deux cas :

✚ Effet péri : Cet effet conduit à un déblindage du proton en péri et ceci pour n'importe quel type de substituant.⁷⁸



⁷⁰W. A. Herrmann, V. P. W. Bohm, C. P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 23, 576.

⁷¹W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Ofele, C-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 1844.

⁷²N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.*, **1981**, 11, 513.

⁷³a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467. b) K. Sonogashira, *Comprehensive Organic Chemistry Ed. Pergamon, Oxford*, **1991**, 1100.

⁷⁴S. Castellano, C. Sum, R. Kostelvik, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 4635.

⁷⁵P. R. Wells, *Aust. J. Chem.*, **1964**, 17, 967.

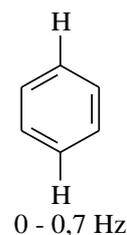
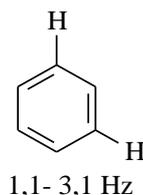
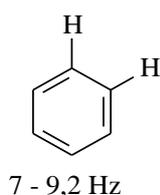
⁷⁶R. H. Martin, N. Defay, F. G. Evrard, H. P. Figeys, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1964**, 73, 199.

⁷⁷R. H. Martin, N. Defay, F. G. Evrard, *Tetrahedron*, **1965**, 21, 2435.

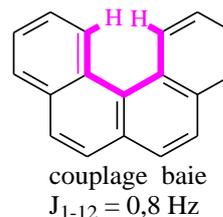
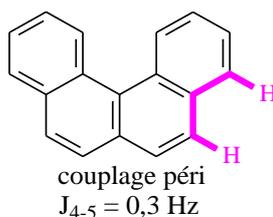
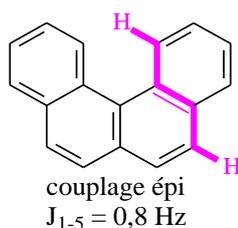
⁷⁸R. H. Martin, N. Defay, F. G. Evrard, *Tetrahedron*, **1965**, 21, 2421.

- ✚ Effet angulaire opposé (ou effet de baie) : J. Brison⁷⁹ a étudié les effets angulaires opposés dans des dérivés phénanthréniques substitués en position 4. Il a montré qu'un substituant en position 4 du phénanthrène déblindé le proton 5.

Les constantes de couplages entre les atomes d'hydrogènes situés sur un même noyau benzénique se situent dans les limites suivantes :



Dans le cas des hélicènes, il existe quelques couplages non négligeables entre protons inter-cycliques :



4- Voie de synthèse envisagée

Au cours de ce travail, notre approche synthétique repose sur la synthèse des diaryléthylènes, précurseurs des hélicènes. La méthode est basée sur la réaction de Wittig ou sur des réactions de couplage catalysées par des complexes de palladium et notamment sur des réactions de Heck suivies d'une photocyclodéshydrogénation à l'aide d'une lampe U.V. de 500 Watt de puissance.

Deux méthodes sont envisagées (**schéma 38**):

- ✚ Réaction de Wittig suivie d'une photocyclodéshydrogénation
- ✚ Couplage de Heck suivi d'une photocyclodéshydrogénation

⁷⁹J. Brison, *Thèse de Doctorat* - ULB, 1969.

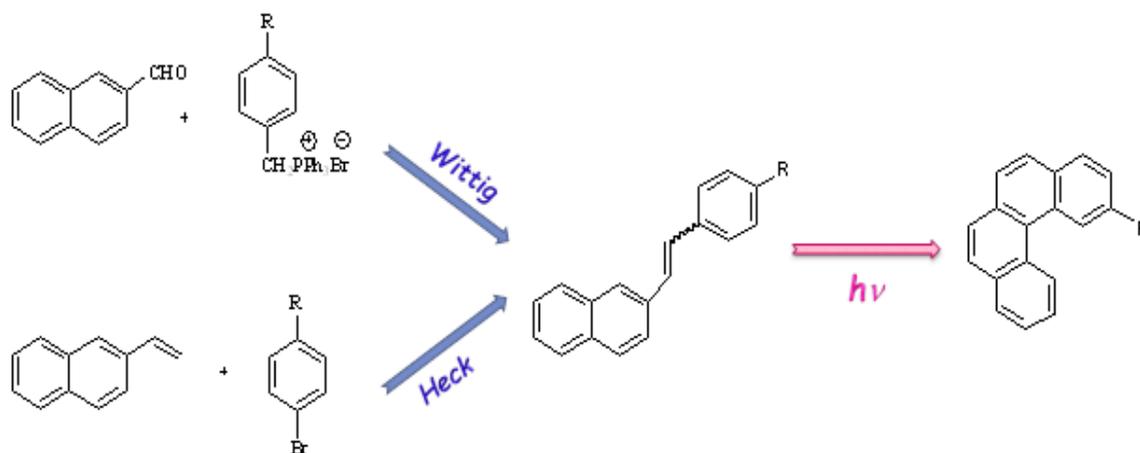


Schéma 38 : Notre approche synthétique

5- Accès aux dérivés du benzo[*c*]phénanthrène

Au cours de ce travail, nous avons préparé trois dérivés du benzo[*c*]phénanthrène à savoir le benzo[*c*]phénanthrène-2-carboxylate de méthyle **97**, le 2-acétylbenzo[*c*]phénanthrène **100** et le 2-méthylbenzo[*c*]phénanthrène **103** selon deux modes opératoires différents à partir des précurseurs **94**, **99** et **102** eux-mêmes préparés soit par un couplage de Heck soit par la réaction de Wittig.

a- Synthèse du bromure de *p*-(triphénylphosphoniométhyl)benzoate de méthyle **92**

Trois étapes successives sont nécessaires à la préparation du sel du phosphonium **92** (schéma 39).

✚ Synthèse 4-méthylbenzoate de méthyle **90**

L'acide *p*-méthylbenzoïque **89** réagit avec le méthanol au reflux pendant 24 heures pour donner le 4-méthylbenzoate de méthyle **90** qui se présente sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 94%.

✚ Synthèse du 4-(bromométhyl)benzoate de méthyle **91**

La synthèse a été réalisée au départ du 4-méthylbenzoate de méthyle **90** en présence de la *N*-bromosuccinimide et d'une quantité catalytique de peroxyde de benzoyle dans le CCl₄. Le 4-bromométhylbenzoate de méthyle **94** est obtenu, sous la forme d'une huile, incolore avec un rendement de 97%.

✚ Synthèse du bromure de *p*-(triphénylphosphoniométhyl)benzoate de méthyle **92**

Le 4-bromométhylbenzoate de méthyle **91** réagit avec la triphénylphosphine dans le toluène, à 110°C pendant 69 heures, pour donner le bromure du *p*-(triphénylphosphoniométhyl)benzoate de méthyle **92** avec un rendement de 85% (**schéma 39**).

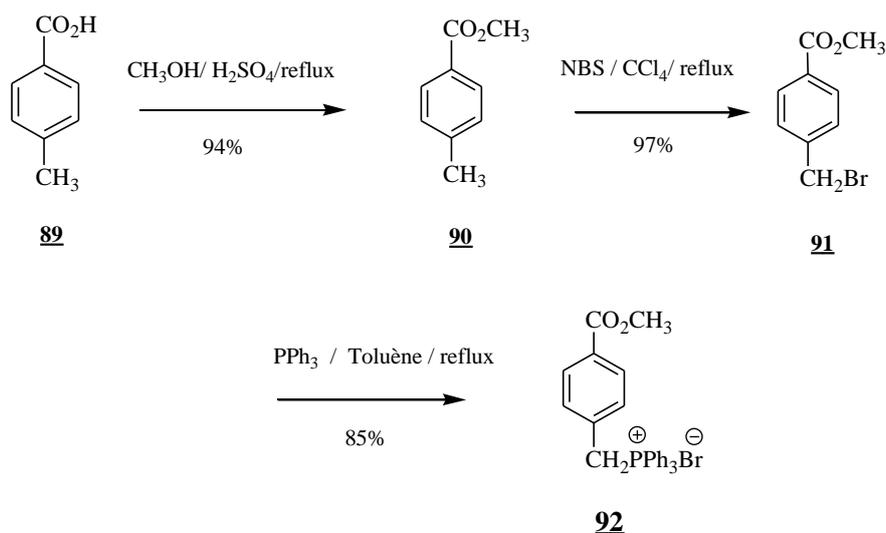


Schéma 39 : Synthèse du sel du phosphonium **92**

b- Synthèse du (*E*)-4-[naph-2-ylvinyl]benzoate de méthyle **94**

✚ Via la réaction de Wittig

Le diaryléthylène **94** a été préparé par condensation du sel de phosphonium **92**, déprotoné par le méthanolate de sodium, avec le 2-naphtaldéhyde **93** dans le méthanol anhydre (**schéma 15**). On obtient un mélange (*Z*) et (*E*) à partir duquel nous avons réussi à isoler le 4-(*E*)-2-(naphthalèn-6-yl) benzoate de méthyle **94**, sous la forme d'un solide, blanc avec un rendement de 8% (**schéma 40**).

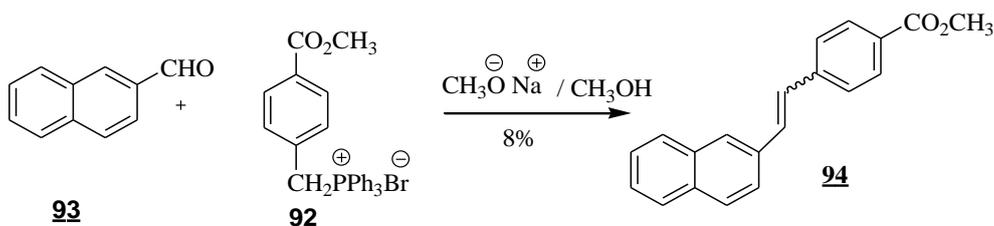


Schéma 40 : Synthèse du composé **94** via la réaction de Wittig

✚ Via la réaction de Heck

Dans le but d'améliorer le rendement de la réaction, le (*E*)-4-[napht-2-ylvinyl]-benzoate de méthyle **94** est obtenu suite au couplage entre le *p*-bromobenzoate de méthyle **95** et le 2-vinylnaphtalène **96**, en présence de l'acétate de sodium comme base et 0,5% du catalyseur d'Herrmann-Beller dans le DMA, pendant deux jours à 140°C et avec un rendement de 47% (**schéma 41**).

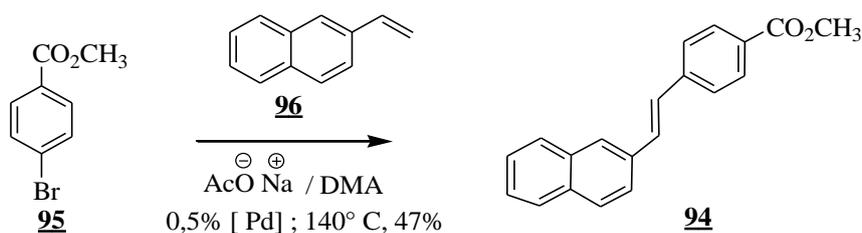


Schéma 41: Synthèse du composé **94** Via le couplage du Heck

c- Synthèse du benzo[*c*]phénanthrène-2-carboxylate de méthyle **97**

Le benzo[*c*]-phénanthrène-2-carboxylate de méthyle **97** a été préparé par photocyclodéshydrogénation du diaryléthylène **94** à l'aide d'une lampe U.V. de 500 Watt de puissance. La réaction a été réalisée dans le toluène en présence d'une quantité catalytique de diiode pendant environ quatre heures pour aboutir finalement au produit cyclisé **97** sous forme d'un solide brun avec un rendement de 93% (**schéma 42**).

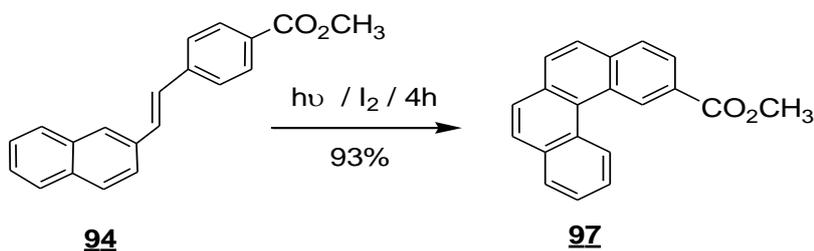


Schéma 42 : Synthèse du composé **97**

✚ Etude spectroscopique en RMN¹H du benzo[*c*]phénanthrène-2-carboxylate de méthyle **97**

Les signaux suivants sont caractéristiques du composé **97** (**figure 9**) :

- Un doublet dédoublé à 8,22 ppm d'intégration 1H relatif au proton aromatique H-12 ($J_{H-H} = 1,5 \text{ Hz}$, $J_{H-H} = 9,9 \text{ Hz}$),
- Un doublet à 9,10 ppm d'intégration 1H relatif au proton H-3 ($J_{H-H} = 8,4 \text{ Hz}$),
- Un singulet à 9,87 ppm d'intégration 1H relatif au proton H-1.

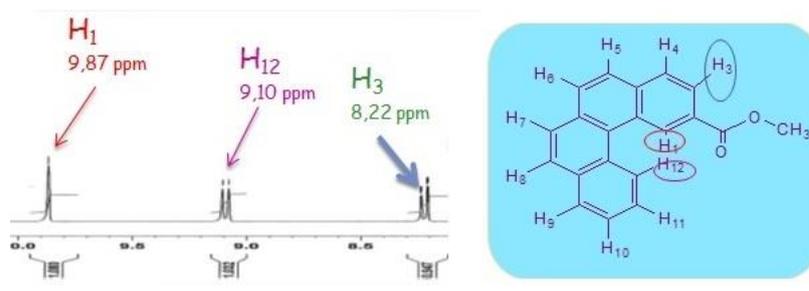


Figure 9 : Agrandissement entre 8 et 10 ppm du spectre RMN¹ H du composé **97**

d- Synthèse du benzo[c]phénanthrène-2-carboxylate de méthyle **100**

Le couplage de Heck réalisé entre les substrats **98** et **96** a conduit au diaryléthylène **99**. Ce dernier composé subit une photocyclodéshydrogénation donnant la cétone **100** avec un rendement de 84 % (schéma 43).

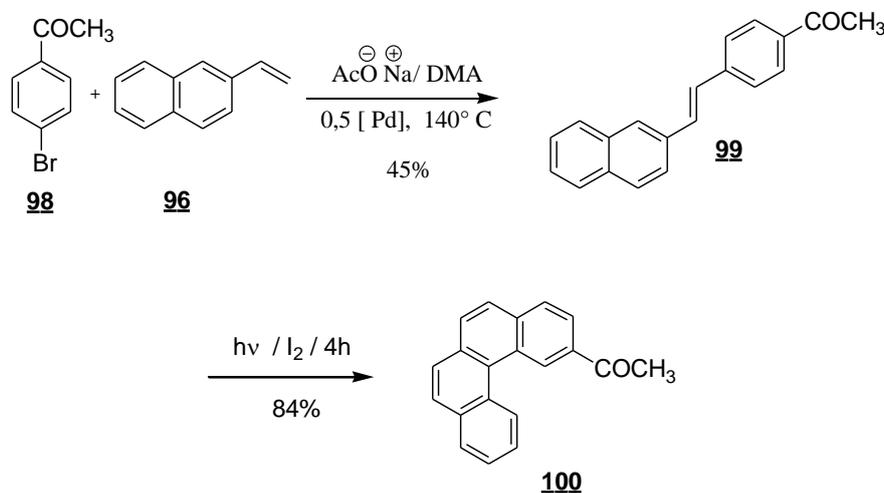


Schéma 43 : Synthèse du benzo[c]phénanthrène-2-carboxylate de méthyle **100**

✚ Etude spectroscopique en RMN¹H du 2-acétylbenzo[c]phénanthrène **100**

Les signaux suivants sont caractéristiques du produit **100** (figure 10). Ce spectre nous a permis de repérer entre autres les signaux suivants :

- Un doublet à 9,01 ppm d'intégration 1H relatif au proton H-3 ($J_{H-H} = 8,4$ Hz),
- Un singulet à 9,70 ppm d'intégration H relatif au proton H-1.

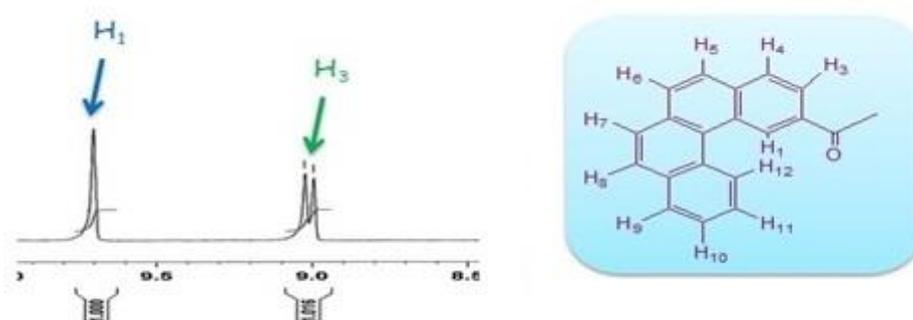


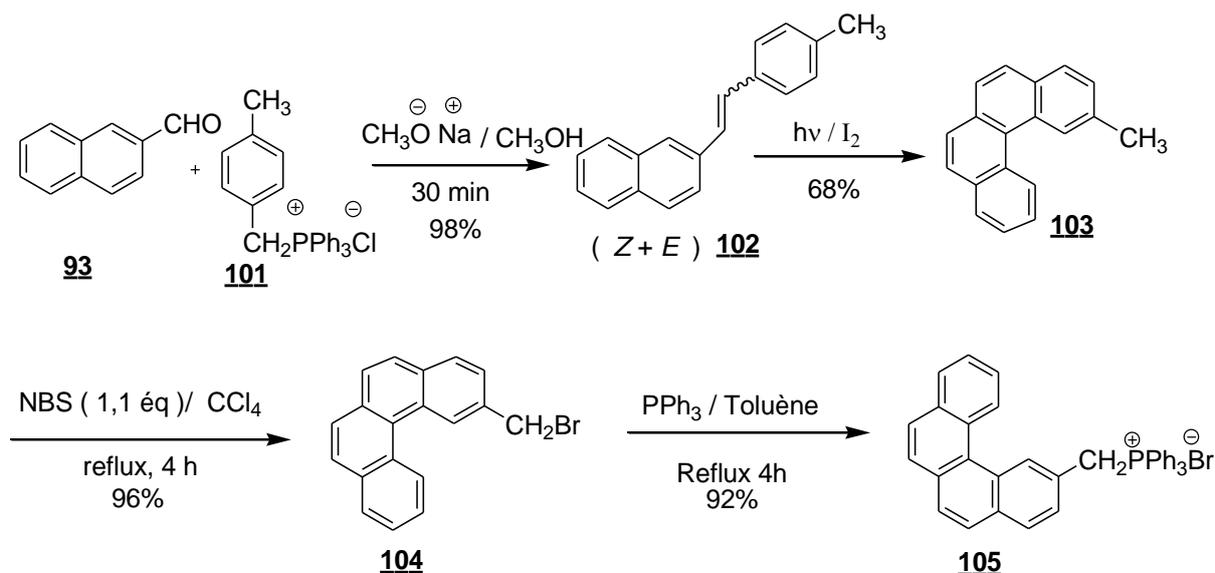
Figure 10 : Agrandissement de la région entre 8 et 10 ppm du spectre RMN¹ H du composé **100**

6- Accès aux dérivés d'hexahélicènes

a- Synthèse du bromure de 2-triphénylphosphoniométhylbenzo[c]-phénanthrène **105**

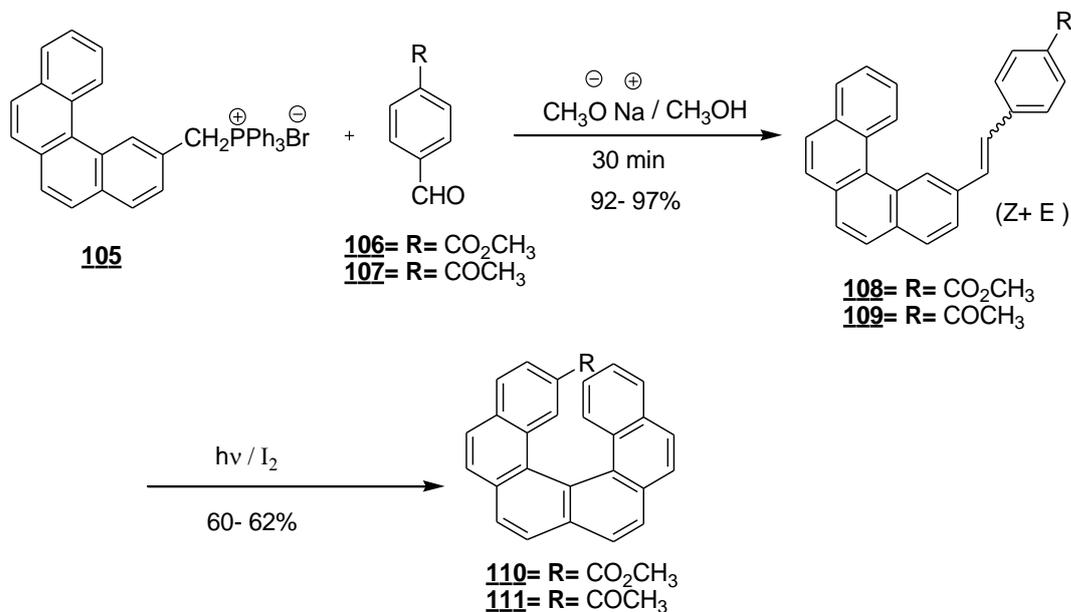
La préparation du bromure du de 2-triphénylphosphoniométhylbenzo-[c]phénanthrène **101** a nécessité la mise au point de la séquence réactionnelle suivante :

- Une première réaction de Wittig a conduit au mélange (Z) et (E) de l'oléfine **102**,
- La photocyclodéshydrogénation du mélange conduit au 2-méthylbenzo[c]-phénanthrène **103** avec un bon rendement (68%),
- La bromation radicalaire permet l'introduction de l'atome de brome en position benzylique. La dernière étape permet de préparer le sel de phosphonium **105** avec un rendement de 92% (**schéma 44**).


 Schéma 44 : Synthèse du sel du phosphonium **105**

b- Accès aux hexahélicènes **110** et **111**

Les réactions de Wittig, réalisées à partir du composé **105** a conduit aux diaryléthylènes **108** et **109**. Ces derniers subissent une photocyclodéshydrogénation pour aboutir aux hélicènes **110** et **111** avec des rendements similaires (schéma 45).


 Schéma 45 : Synthèse des hexahélicènes **110** et **111**

Récapitulatif

Dans cette partie du travail, nous avons préparé des oléfines de type **A** et **B** suite à un couplage de Heck ou une réaction de Wittig.

La photocyclisation est l'étape clé pour obtenir des dérivés du benzo[*c*]phénanthrène à partir du composé **A** ou des dérivés d'hexahélicènes à partir du précurseur **B** comme le montre le schéma suivant :

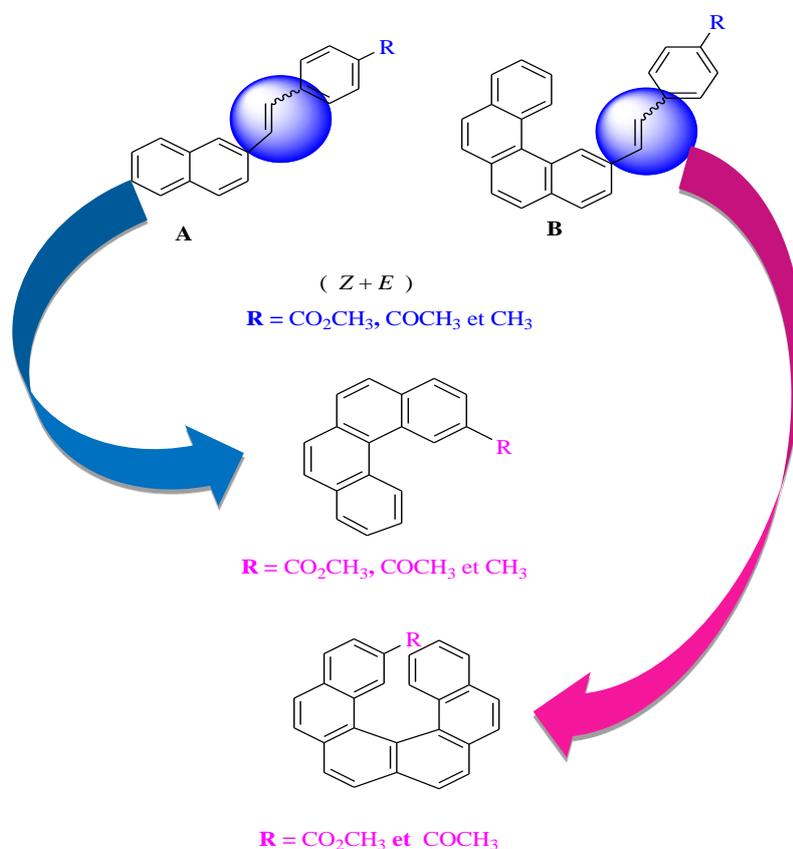


Schéma 45 : Accès aux carbohelicènes

II- Synthèse des oxahélicènes partiellement hydrogénés à partir des dérivés d'acroléines

Cette partie du travail a été réalisée en collaboration⁸⁰ avec le docteur Alexandre Requet.

1- Molécules hélicéniques partiellement hydrogénées.

Si la synthèse de structures hélicéniques reste très étudiée, il n'en est pas de même pour la synthèse de molécules hélicéniques partiellement hydrogénées comportant des hétéroatomes.

Par comparaison avec un hélicène classique l'incorporation au sein de l'édifice d'un ou plusieurs cycles hydrogénés et susceptible de contribuer à une augmentation de la flexibilité de l'ensemble de l'architecture. Les paramètres d'hélicité se trouvent donc potentiellement modifiés. De plus, les voies de synthèse de ces édifices sont à mettre au point, et sont forcément différentes de leurs homologues aromatiques car l'accès aux briques élémentaires qu'ils composent peut se révéler délicat.

Quelques exemples, décrits dans la littérature, mettent en avant des voies d'accès élégantes à ces molécules. On peut citer à titre d'exemple, les cycloisomérisations [2+2+2] de triynes aromatiques (**schéma 47**)⁸¹ métallo-assistée dans lesquelles la présence de substituants permet l'obtention d'une diastéréosélectivité complète.

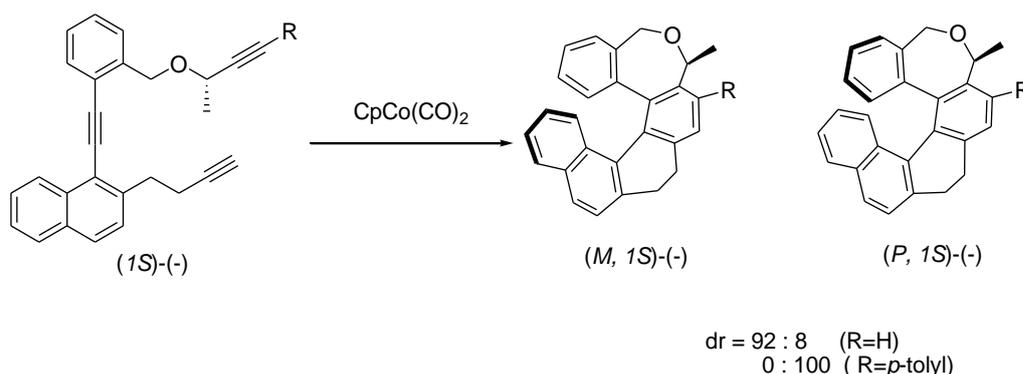


Schéma 47 :Cycloisomérisation diastéréospécifiques de triynes menant à des hélicènes partiellement hydrogénés.

⁸⁰ A. Requet, A. Souibgui, G.Pieters, S. Ferhi, A. Letaieff, A. Carlin-Sinclair, S. Marque, J. Marrot, B. Ben Hassine, A. Gaucher, D. Prim, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 4721.

⁸¹ P. Sehnal, Z. Krausova, F. Těplý, I. G. Stara, I. Stary, L. Rulisek, D. Saman, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 2074.

D'autres voies de synthèse toutes aussi élégantes permettent d'obtenir différents chromènes. On citera une cascade hydroarylation/cycloisomérisation intramoléculaire induite par un système catalytique $\text{PtCl}_2/\text{PtCl}_4$ menant au 6H-naphto[2,1-*c*]-chromène (**schéma 48**).⁸²

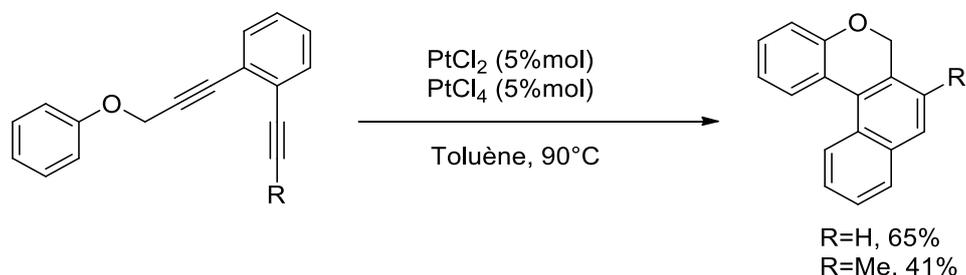


Schéma 48 : Cascade hydroarylation/cycloisomérisation menant à différents chromènes

D'autres hélicènes partiellement hydrogénés ont été synthétisés en milieu basique, par l'utilisation de NaH dans le THF. Certains édifices obtenus de cette manière ont pu être aromatisés partiellement par le DDQ (**schéma 49**).⁸³

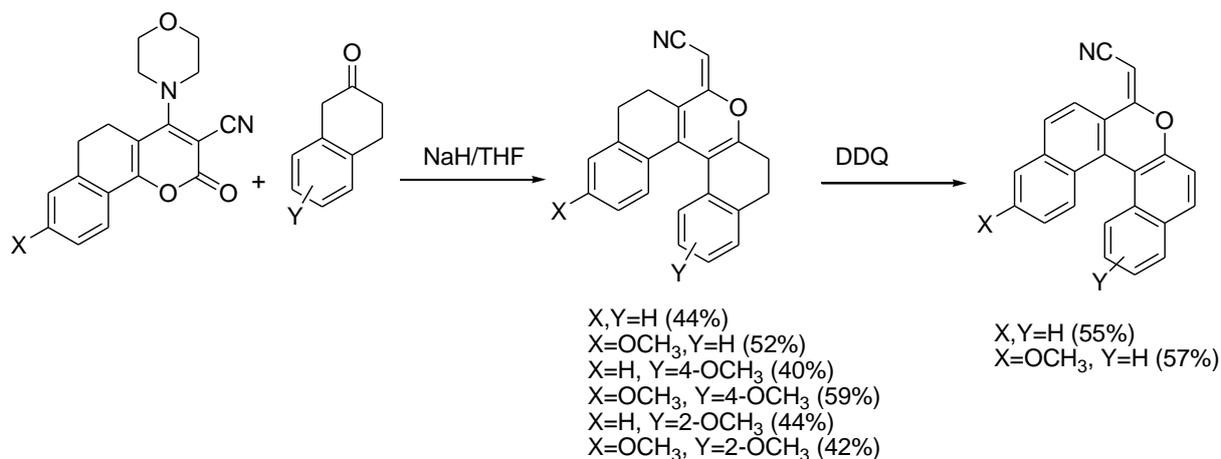


Schéma 49 : Synthèse d'hélicènes par catalyse basique

La construction d'un cycle pyranique peut également s'effectuer à partir de motifs binaphtyliques porteurs de groupement -OH et -OMe. Une substitution nucléophile

⁸² J. Storch, M. Bernard, J. Sykora, J. Karban, J. Cermak, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 260.

⁸³ A. Goel, D. Verma, R. Pratap, G. Taneja, Y. Hemberger, M. Knauer, R. Raghupandan, P. RajanMaulik, V. J. Ram, G. Bringmann, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 16, 2940.

intramoléculaire en présence de KOH permet un accès rapide à l'hélicène fluoré présenté ci-dessous (**schéma 50**):⁸⁴

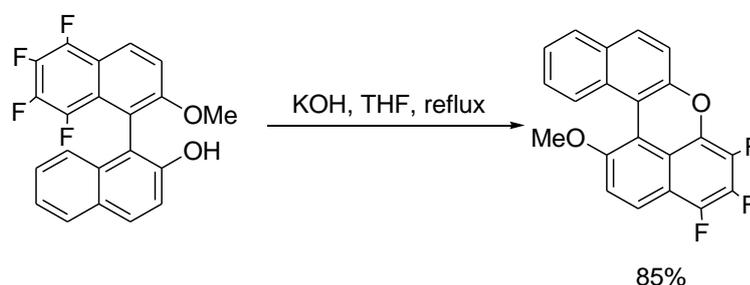


Schéma 50 : Substitution nucléophile intramoléculaire

2- Les β -chlorovinylaldéhydes, plateforme moléculaire menant à des structures hélicéniques partiellement hydrogénées.

L'engouement de la communauté scientifique pour les architectures hélicoïdales a contribué à la mise au point de nombreuses voies de synthèse très originales. Mais, les défis de la chimie des hélicènes restent nombreux comme:

- l'introduction sélective d'hétéroatomes,
- l'introduction des modulations de la flexibilité,
- le contrôle des paramètres d'hélicité et les barrières de racémisation,
- des voies de synthèse généralisable à plusieurs tailles d'hélicènes,
- des voies de synthèse d'édifices non racémiques.

✚ Voie de synthèse envisagée

La stratégie de synthèse d'hélicènes partiellement hydrogénés envisagée est décrite ci-dessous (**schéma 51**). Nous prévoyons, en un nombre d'étapes limité, la formation du motif hélicénique, à partir des β -chlorovinylaldéhydes.

Cette séquence nécessite la préparation de β -chlorovinylaldéhydes. Ces fragments, sont accessibles à partir de méthylcétones par réaction de Vilsmeier-Haack. Ces dérivés d'acroléine, combinent un atome de chlore vinylique/benzylique, un motif carboxaldéhyde

⁸⁴T. Rasmusson, L. J. P. Martyn, G. Chen, A. Lough, M. Oh, A. K. Yudin, *Angew. Chem.*, **2008**, *120*, 7117.

vinyle et un fragment éthylène flexible condensé à un aromatique. Ils peuvent être considérés comme des précurseurs de choix particulièrement attractifs, pour la construction de divers hétérocycles.^{85,86,87}

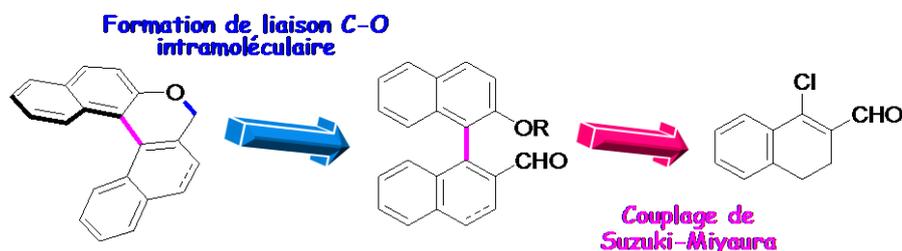


Schéma 51: Stratégie de synthèse menant à des oxahéliènes partiellement hydrogénés

Le cycle pyranique pourrait ainsi être obtenu via la formation d'une liaison C-O intramoléculaire, dans la dernière étape après réduction de la fonction carboxaldéhyde et déprotection de la fonction naphthol. Le deuxième fragment aromatique serait, quant à lui, apporté lors d'une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura. L'un des avantages non négligeable de notre stratégie de synthèse, repose sur l'accessibilité des produits de départ commerciaux tels que la tétralone, la phénanthrone ou encore la benzopyrénone et la réactivité de ces motifs vis à vis des réactions de couplage pallado-catalysés. Nous avons d'abord concentré nos efforts sur l'obtention des β -chlorovinylaldéhydes, dérivés de la tétralone, de la dihydrophénanthronone, et de la dihydrobenzopyrénone (**schéma 52**).

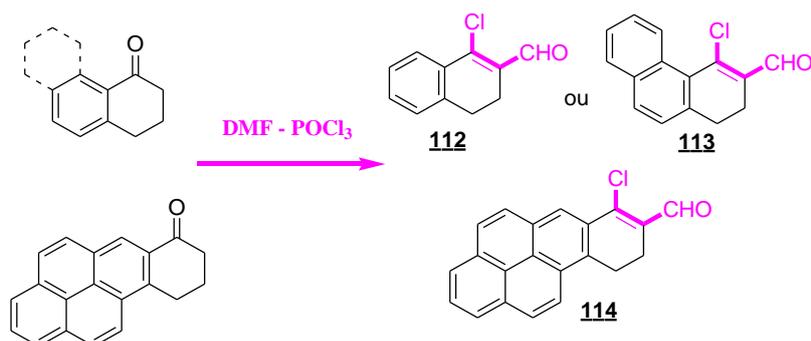


Schéma 52 : Préparation des β -chlorovinylaldéhydes, issus de produits commerciaux

⁸⁵ G. Kirsch, D. Prim, F. Leising, G. Mignani, *J. Heterocyclic Chem.*, **1994**, *31*, 1005.

⁸⁶ D. Prim, A. Fuss, G. Kirsch, A. M. S. Silva, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **1999**, 1175.

⁸⁷ D. Prim, D. Joseph, G. Kirsch, *Liebigs Ann.*, **1996**, 239.

Le réactif Vilsmeier-Haack (POCl_3 - DMF) a attiré l'attention des chimistes de synthèse depuis sa découverte en 1927.⁸⁸ Ainsi en 1958, Arnold et Zemlicka⁸⁹ reportent pour la première fois l'action de ce réactif sur des méthylcétones.

Le mécanisme proposé par Arnold et Zemlicka est présenté ci-dessous (**schéma 53**). La première étape (1) consiste en la formation du réactif de Vilsmeier-Haack. La tétralone est énolée en milieu acide (2). Le réactif de Vilsmeier-Haack est additionné sur la tétralone (3). Après la perte d'une molécule de HCl, une deuxième molécule du réactif de Vilsmeier-Haack réagit avec la cétone en formant un iminium. L'atome de chlore est introduit par un mécanisme d'addition-élimination pour libérer une molécule de DMF. L'acroléine n'est obtenue qu'après hydrolyse à pH compris entre 4 et 5, l'idéal étant l'emploi d'une solution aqueuse d'acétate de sodium.

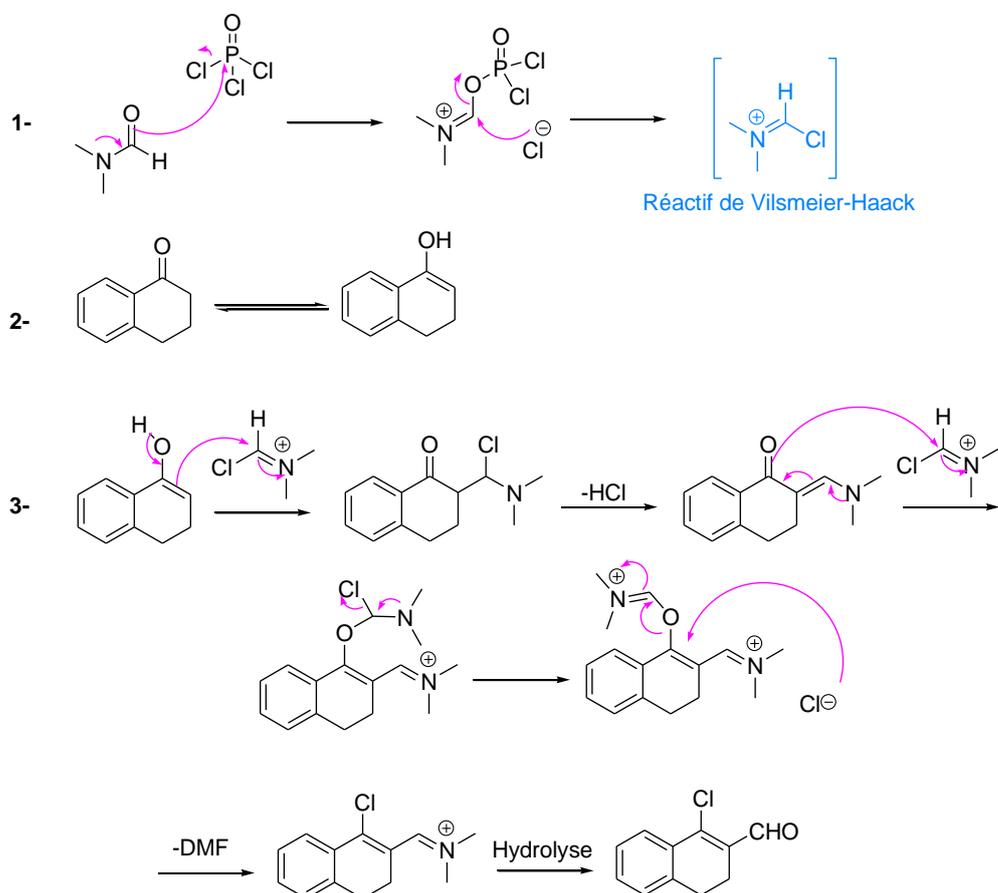


Schéma 53 : Mécanisme proposé pour la réaction de Vilsmeier-Haack sur un dérivé tétralone

⁸⁸ A. Vilsmeier, A. Haack, *Ber.Dtsch. Chem. Ges.*, **1927**, 60, 119.

⁸⁹ Z. Arnold, J. Zemlicka, *Proc. Chem. Soc., London*, **1958**, 227.

Les trois plateformes obtenues, sont utilisées pour la synthèse d'hélicènes partiellement hydrogénés.

3- Construction d'un [5]-oxahélicène partiellement hydrogéné à partir de la plateforme 112.

La première étape vise à installer le fragment naphthalène par réaction de couplage de Suzuki-Miyaura. L'assemblage des deux briques moléculaires a été réalisé en présence de SPhos, CsF à reflux du THF. La séquence réactionnelle suivante permet l'accès au motif hélicénique **116** (schéma 54). Elle comprend la réduction de la fonction aldéhyde par le borohydrure de sodium, suivie de la déprotection de l'éther méthylique par BBr₃, et enfin, de la cyclisation par substitution nucléophile intramoléculaire en milieu basique à température ambiante, pendant 18h. Cette séquence peut s'effectuer sans purification des intermédiaires et conduit au composé ciblé avec un rendement de 37%.

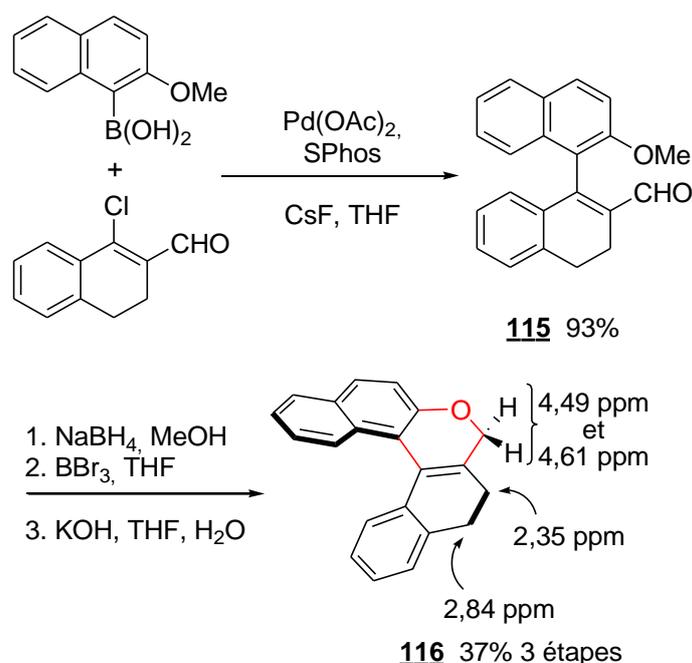


Schéma 54 : Synthèse du [5]-dihydrooxahélicène **116**

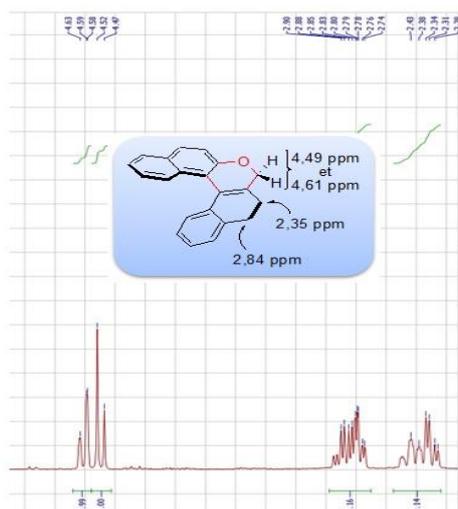


Figure 11 : Agrandissement de la zone 2 à 5 ppm du spectre du composé **116**

Le [5]-oxahélicène **116** a été obtenu, avec un rendement de 37%, en 3 étapes. Des déplacements chimiques caractéristiques en RMN ^1H montrent la présence de protons méthyléniques et géminaux ($\delta = 4,49$ ppm et $4,61$ ppm) et de protons correspondants au cycle partiellement hydrogéné ($\delta = 2,35$ ppm et $2,84$ ppm) (**figure 11**).

4- Construction d'un [5]-oxahélicène à partir de la plateforme **114**.

La même stratégie a été appliquée sur le β -chlorovinylaldéhyde **114** (**Schéma 54**). La réaction de couplage permet d'obtenir le composé **117** avec un rendement de 80%. La réduction du motif carboxaldéhyde a été effectuée, conduisant à l'alcool **118** avec un rendement de 85%.

Malheureusement, la déprotection de l'éther méthylique s'est avérée difficile. Plusieurs méthodes de coupure de la liaison C-O ont été testées (BBr_3 , TMSCl/NaI , AlCl_3 , FeCl_3 , SOCl_2 , HBr), sans succès (**schéma 55**).

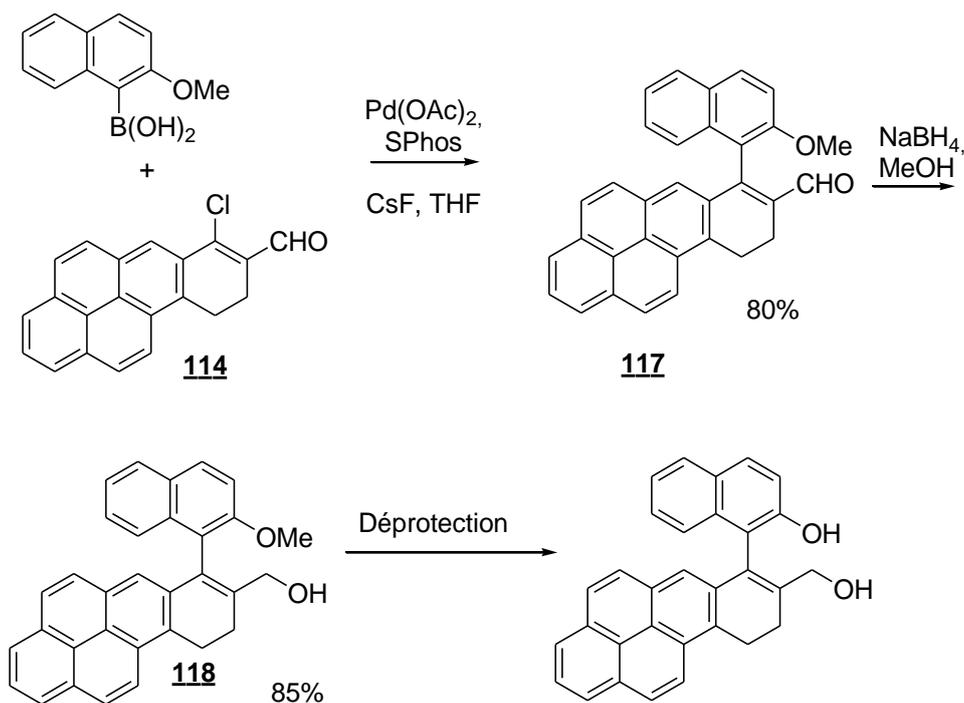


Schéma 55 : Tentatives de synthèse de [5]-oxahélicène étendu dihydrogéné

C'est pourquoi, nous avons alors décidé d'aromatiser le motif benzopyrène, afin de rigidifier plus la structure, en utilisant 1 équivalent de DDQ dans le dichlorométhane, à température ambiante. Le composé **119** est synthétisé avec un rendement quantitatif. Le [5]-oxahélicène **120** est finalement obtenu avec un rendement de 55%, après déprotection au BBr_3 et cyclisation dans des conditions basiques. Les signaux apparaissant à 5,20 et 5,43 ppm confirment la présence de deux protons géminaux benzyliques (schéma 56).

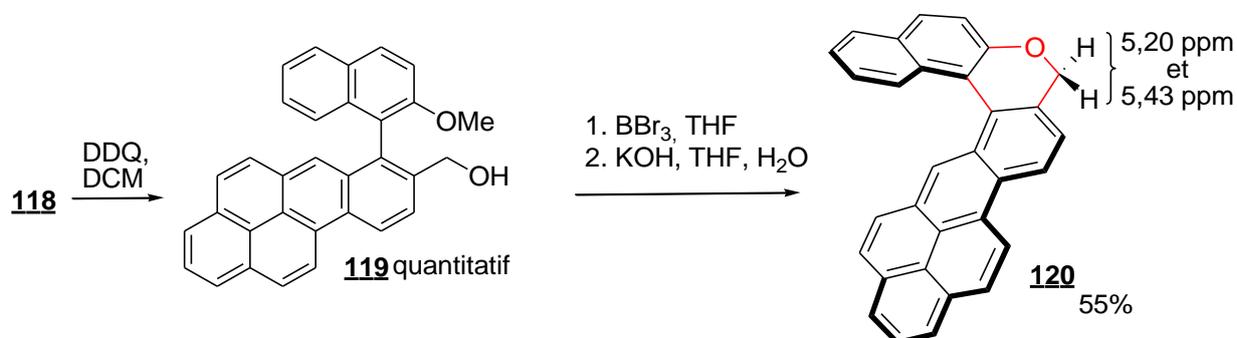


Schéma 56 : Accès à un [5]-oxahélicène étendu

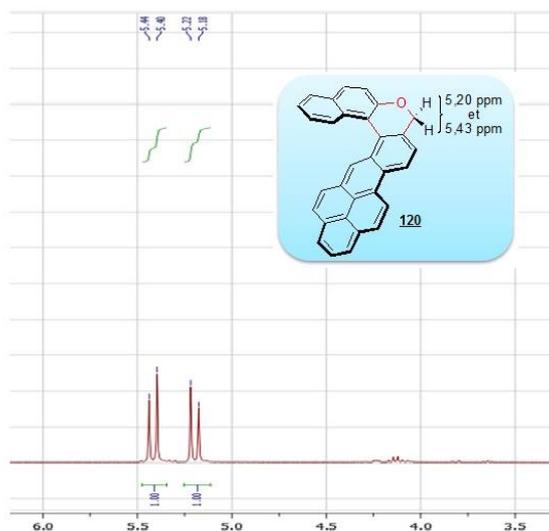
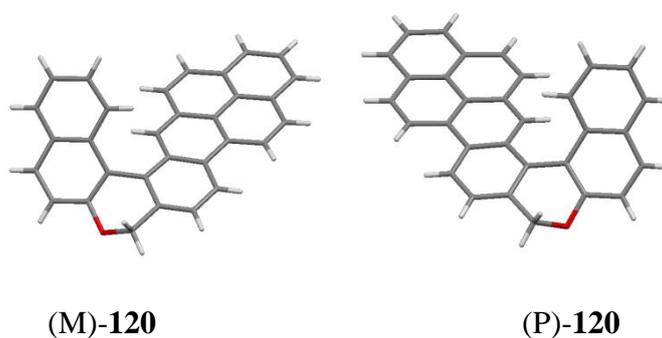
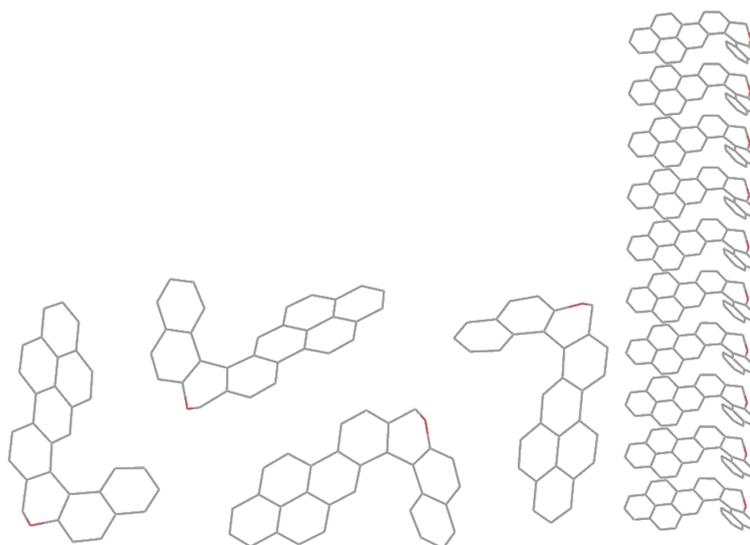


Figure 12 : Agrandissement de la zone 3 à 6 ppm du spectre RMN¹H du composé **120**

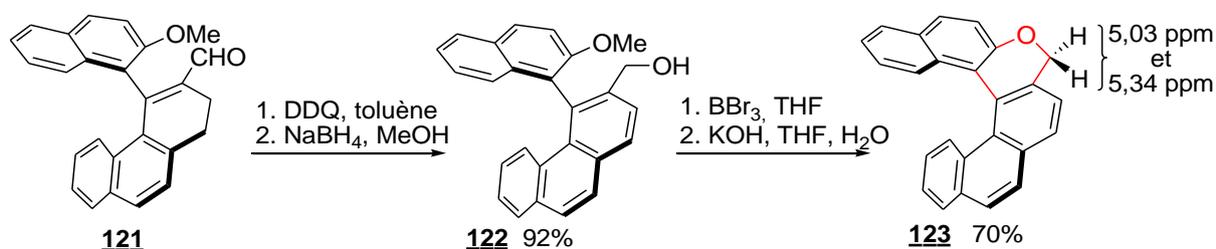
Des analyses de diffraction rayon-X ont confirmé la structure en hélice du composé **120**. Le fragment méthylène et l'atome d'oxygène du cycle pyranique se retrouvent en dehors et de part et d'autre du plan médian, du cycle central (**schéma 57**). La présence de deux énantiomères (M) et (P) est visible au sein de la maille. Ainsi, le réseau cristallin est formé par un agencement des deux énantiomères (M)-**120** et (P)-**120**. Le long d'un axe, chacune de ces molécules forment un agencement colonnaire résultant d'interactions intermoléculaires bien définies π - π (3,52 Å) entre les unités adjacentes planes de benzopyrène.



Schéma 57 : Architecture moléculaire du [5]-oxahélicène **120**.

5- Construction d'oxahélicènes partiellement hydrogénés à partir de la plateforme **113**.

Nous nous sommes ensuite concentrés sur la préparation d'oxahélicènes à partir de la β -chlorovinylaldéhyde **113**. A partir de cette plateforme, nous envisageons l'accès à un dihydro [5] et/ou [6]-oxahélicène suivant la brique boronique utilisée respectivement un fragment phényle ou un fragment naphtyle. Compte-tenu des différents problèmes potentiels concernant la déprotection, nous avons décidé d'aromatiser complètement la molécule **121**. En présence de DDQ au reflux du toluène suivi de la réduction de la fonction carboxaldéhyde. L'alcool **122** correspondant est obtenu avec un rendement de 92% en 2 étapes (schéma 58).

Schéma 58 : Préparation du [6]-oxahélicène **123**

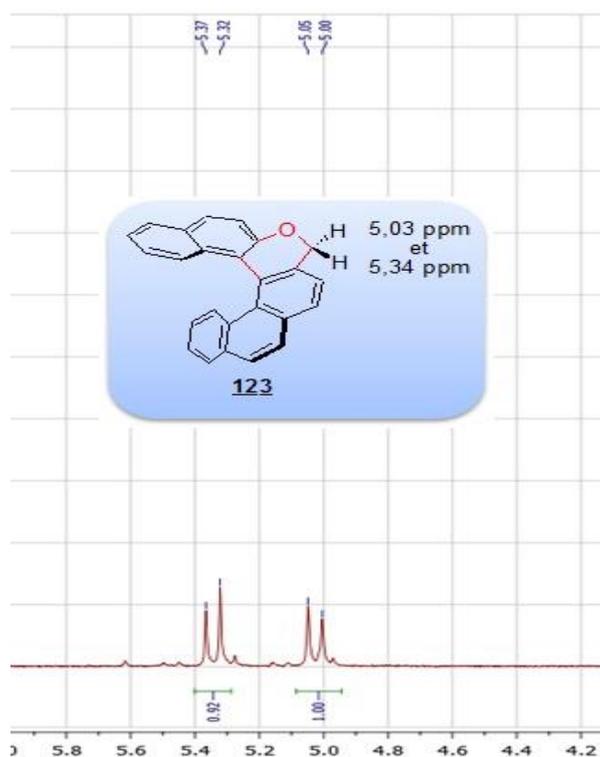


Figure 13 : Agrandissement de la zone 4 à 6 ppm du spectre du composé **123**.

Le [6]-oxahélicène **123** est obtenu avec un rendement de 70% en deux étapes, impliquant le clivage de la liaison O-Me par BBr₃ et la formation du cycle pyranique par substitution nucléophile intramoléculaire sous conditions basiques (KOH, H₂O/THF). Les signaux caractéristiques des protons géminaux du cycle pyranique sont observés en RMN ¹H, à $\delta = 5,03$ ppm et 5,34 ppm confirmant l'obtention de l'hélice **123** (**figure 13**).

III- Synthèse des fluorénones hélicoïdales : incorporation d'oxazole, pyridine et thiophène

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) forment une famille de composés chimiques constituée d'atomes de carbone et d'hydrogène dont la structure des molécules comprend au moins deux cycles aromatiques condensés. Selon le nombre de cycles, ils sont classés en HAP légers (jusqu'à trois cycles) ou lourds (au-delà de trois cycles), et ont des caractéristiques physico-chimiques et toxicologiques très différentes. Le nombre de ces composés susceptibles d'être rencontrés est très important. En effet, non seulement il n'existe pas de limite du nombre de noyaux condensés, mais le nombre d'isomères augmente considérablement avec le nombre de cycles aromatiques. Les propriétés physiques des HAP varient selon leur masse moléculaire et leur structure. Certains d'entre eux ont été décrits comme étant des composants de pyrolyse⁹⁰, de goudron de houille⁹¹, d'huiles d'hydrocarbures, de fumée de cigarettes^{92,93,94} et d'émissions de fonderies et de fours.⁹⁵ Ils sont également largement présents dans les chaînes alimentaires.⁹⁶ Parmi ces HAP, on trouve les fluorénones qui sont des plates-formes moléculaires tricycliques planes combinant une cyclopentanone centrale et deux cycles benzéniques condensés.

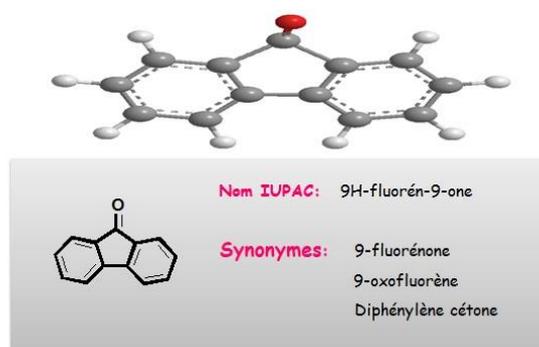


Figure 14 : La structure du motif de la fluorénone

⁹⁰G.M. Badger, R.W.L. Kimber, J. Novotny, *Aust. J. Chem.*, **1962**, 15, 616.

⁹¹R. Ferrand, P. Iselin, P. Morel, S. Aubry, *Chem.Ind.*, **1964**, 9, 370.

⁹²W.A. Dietz, B. F. Dudenbostel Jr., W. Priestley, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 117.

⁹³L. Orris, B.L. van Duuren, A. I. Kosak, N. Nelson, F. L. Schmidt, *J. Natl. Cancer Inst.*, **1958**, 21, 557.

⁹⁴D. Swartz, C. King, Nesnow, M. Umbach, Kumar, M. De Marini., *Mutation research*, **2009**, 661, 47.

⁹⁵M. Buck, *Immissionsschutz. Landes. Nordrhein-Westfalen*, **1983**, 57, 37.

⁹⁶M.C. Mix, R. L. Schaffer, S. J. Hemingway, *Cancer. Research. Fund.*, **1980**, 166.

1- Applications des fluorénones

Les fluorénones représentent une classe de composés très intéressante et leur étude montrent bien la diversité des domaines d'utilisation. En effet :

- Elles constituent une classe importante de carbocycles en raison de leur rôle important dans des applications pharmaceutiques. A titre d'exemple, on cite la Tilorone[®] ou 2,7-bis (2-diéthylaminoéthoxy) fluorène-9-one, qui est le premier principe actif synthétique actif par voie orale.^{97,98} Ce dernier est utilisé pour lutter contre différentes maladies virales : la grippe, l'hépatite, l'herpès, la diarrhée et d'autres maladies.

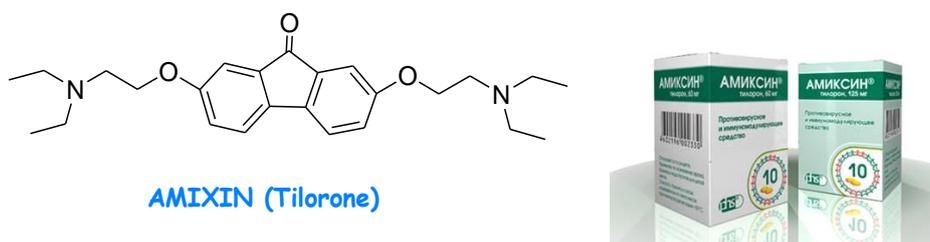


Figure 15 : La structure du 2,7-bis (2-diéthylaminoéthoxy) fluorèn-9-one

- On retrouve ces motifs dans des produits naturels et biologiquement actifs tels que la dengibisine, la dengibsinine, la dendriflorine, la kinafluorénone, la kinobscurinone ou les fluostatines.⁹⁹

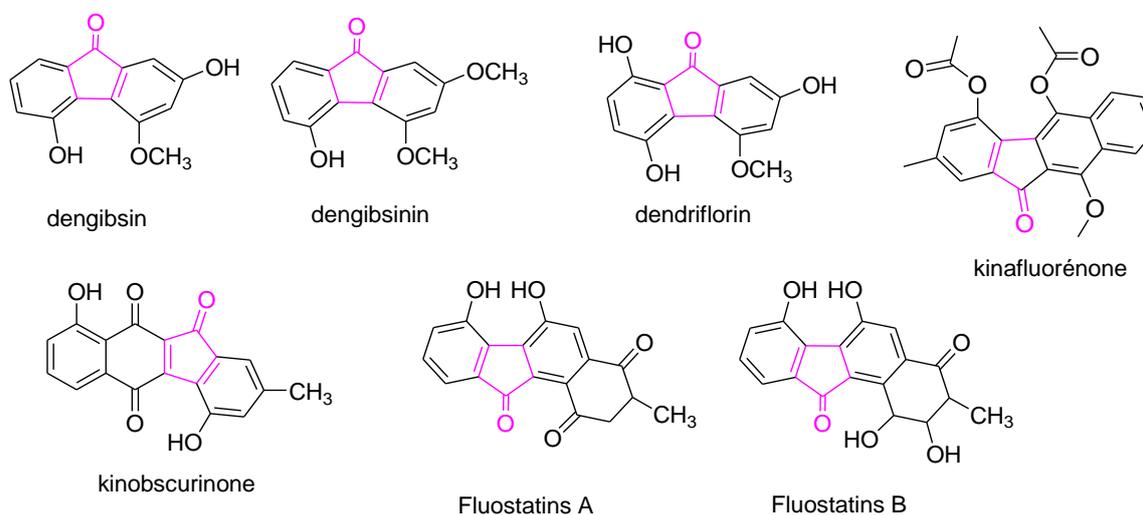


Figure 16 : Les structures des différents produits biologiquement actifs

⁹⁷ R. L. Soehner, M. M. Gambardella, E. F. Hou, M. Pollard, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **1974**, 145, 1114.

⁹⁸ P. Chandra, G. Wright, *Top. Curr. Chem.*, **1977**, 72, 125.

⁹⁹a) C. Fan, W. Wang, Y. Wang, G. Qin, W. Zhao, *Phytochemistry*, **2001**, 57, 1255. b) T. Akiyama, K. T. Nakamura, Y. Takahashi, H. Naganawa, Y. Muraoka, T. Aoyagi, T. Takeuchi, *J. Antibiot.*, **1998**, 51, 586. c) X. Y. Wu, G. W. Qin, D. J. Fan, R. S. Xu, *Phytochemistry*, **1994**, 36, 477. d) M. C. Cone, C. R. Melville, M. P. Gore, S. J. Gould, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 1058. e) M. V. J. Sargent, *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 2553. f) S. K. Talapatra, S. Bose, A. K. Mallik, B. Talapatra, *Tetrahedron*, **1985**, 41, 2765.

- Elles sont employées comme des unités centrales dans des dispositifs électroniques de polymères et d'oligomères π -conjugués pour la conversion photovoltaïque.¹⁰⁰ En effet, depuis la découverte du transfert de charge photo-induit dans les composites à bases de polymères π -conjugués et de fullerènes C_{60} , les recherches visant à développer de nouveaux matériaux adaptés pour des applications dans des dispositifs photovoltaïques n'ont cessé de croître. Dans ce contexte, R. Demadrille et ses coll.¹⁰¹ ont pu développer de nouveaux oligomères et copolymères, à base de fluorénones qui présentent des domaines d'absorption optimisés pour collecter les photons dans le domaine visible du spectre solaire.

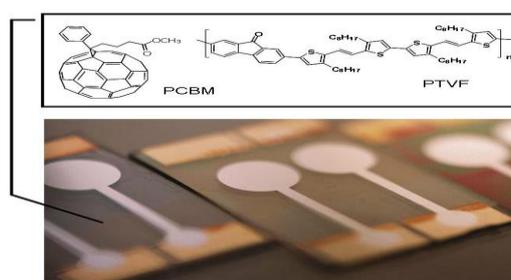


Figure 17 : Structure du PCBM et d'un copolymère à base de fluorénone et de thiophène.
Photo de cellule photovoltaïque organique

2- Principales voies de synthèse

Les domaines d'application dans lesquels le motif fluorénone apparaît sont nombreux. De ce fait, plusieurs équipes de recherche ont consacré leurs efforts au développement de nouvelles approches synthétiques du fragment fluorénone diversement substitué. L'accès à ce type de molécule est réalisé soit par oxydation du fluorène-parent soit par construction du cycle central de la cyclopentanone. Dans ce dernier cas, on peut citer à titre d'exemples, la cycloaddition [2+4], la cyclocarbonylation des *o*-halogénobiphényles et la synthèse *via* une séquence palladocatalysée.

¹⁰⁰ R. Demadrille, B. Divisia-Blohorn, M. Zagorska, S. Quillard, S. Lefrant, A. Pron, *Electrochimica acta*, **2005**, *50*, 1597.

¹⁰¹ R. Demadrille, M. Firon, J. Leroy, P. Rannou, A. Pron, *Adv. Funct. Mater.*, **2005**, *15*, 1547.

a- Oxydation du fluorène

L'oxydation des liaisons CH benzyliques activées est d'une importance fondamentale à grande échelle spécialement dans la synthèse des produits chimiques élaborés.¹⁰² Traditionnellement, ces réactions impliquent l'utilisation de quantités stœchiométriques d'agents oxydants puissants tels que le permanganate de potassium ou le dichromate de potassium.¹⁰³ Le Bismuth s'est avéré récemment être un catalyseur utile pour l'oxydation des alkylarènes en cétones correspondantes avec l'utilisation d'hydroperoxyde de *t*-butyle comme oxydant stœchiométrique.¹⁰⁴ Dans ce contexte, Bonvin et coll.,¹⁰⁵ ont pu synthétiser une série de cétones acycliques et cycliques dont la fluorénone **125** à partir du fluorène **124** via des conditions d'oxydation catalytique au Bismuth¹⁰⁶ en utilisant l'hydroperoxyde de *ter*-butyle de manière stœchiométrique avec un bon rendement (**schéma 59**).

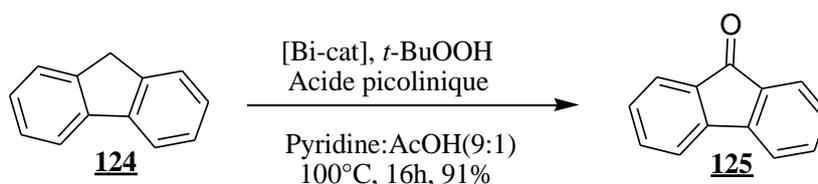


Schéma 59 : Oxydation catalysée par des sels de Bismuth

b- Cycloaddition [2+4]

Une autre méthodologie avantageuse pour la synthèse de fluorénones est basée sur des réactions de Diels-Alder. Plus précisément, les travaux de Tutar et coll.,¹⁰⁷ ont montré qu'il est possible d'accéder à la fluorénone **128** en deux étapes à partir de la bromoindénone **126**. Une cycloaddition[2+4] suivie d'une réaromatisation (-HBr, -CO) de l'adduit ponté intermédiaire conduit à la cible fonctionnalisée par un atome de brome avec un rendement de 45% (**schéma 60**).

¹⁰² R. A. Sheldon, J. K. Kochi, In *Metal-Catalysed Oxidation of Organic Compounds*, Academic Press: New York, **1981**.

¹⁰³ M. Hudlicky, In *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph No. 186, American Chemical Society: Washington, DC, **1990**.

¹⁰⁴ D. H. R. Barton, W. Chavasiri, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 19.

¹⁰⁵ Y. Bonvin, E. Callens, I. Larrosa, D. A. Henderson, J. Oldham, A. J. Burton, A. G. M. Barrett, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4549.

¹⁰⁶ J. A. R. Salvador, S. M. Silvestre, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2581.

¹⁰⁷ A. Tutar, K. Osman, M. Balci, *Tetrahedron*, **2001**, 9759.

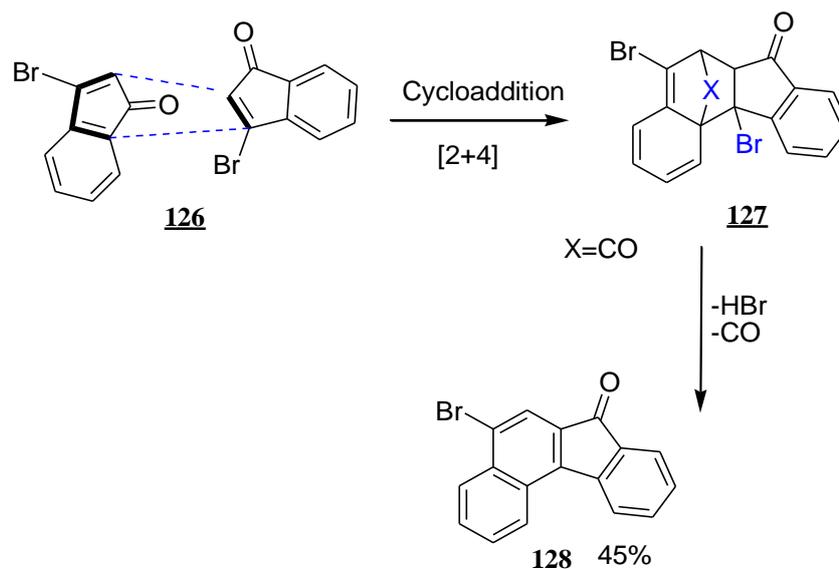


Schéma 60 : Préparation de la benzo[*c*]fluorénone **128** via une cycloaddition [2+4]

L'introduction de groupements méthoxy sur ce même motif est également possible à partir d'un précurseur pré-fonctionnalisé.

c- Cyclocarbonylation des *o*-halogénobiphényles

Plusieurs méthodologies de synthèse ont été envisagées comme la cyclocarbonylation des *o*-halogénobiphényles catalysée au palladium comme source de catalyseur qui représente une alternative séduisante.¹⁰⁸ De ce fait, Marino et coll.,¹⁰⁹ ont utilisé cette voie de synthèse qui permet d'une façon directe de préparer des fluorénones ainsi que d'autres cétones cycliques aromatiques. De manière simple, l'introduction de monoxyde de carbone (1atm), d'halogénure d'aryle (1équivalent), 5% de Pd(PCy₃)₂, et de pivalate de césium (2 équivalents) dans le DMF (6 mL) à 110 ° C pendant 7 h conduit à diverses fluorénones avec de très bons rendements (**schéma 61**).

¹⁰⁸ G. Qabaja, G. B. Jones, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 5317.

¹⁰⁹ A. Marino, C. Campo, C. Larock, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 5616.

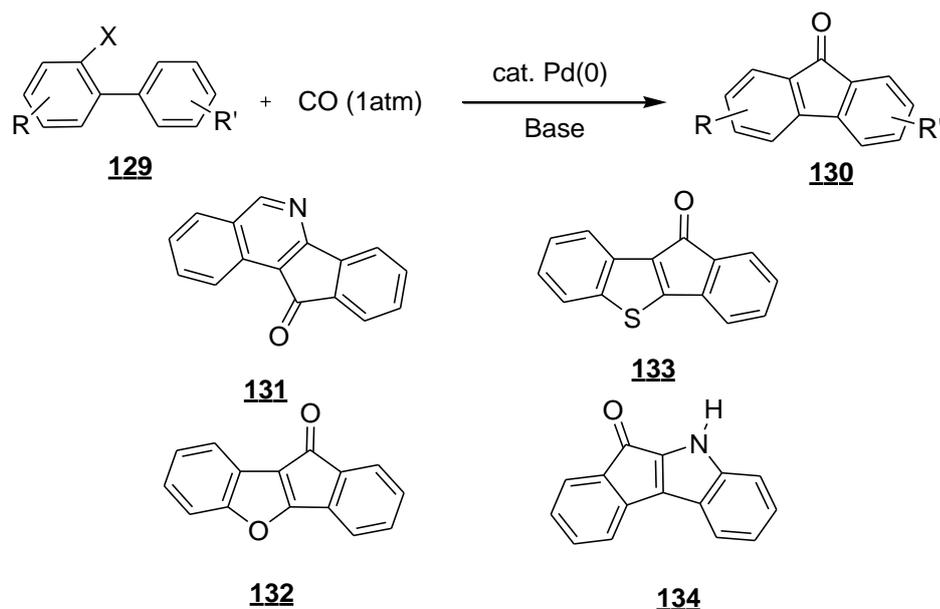


Schéma 61 : Synthèse de la fluorénone de type 130

De même, cette réaction catalysée par le palladium peut être également utilisée pour préparer des fluorénones plus tendues comprenant deux cycles à cinq chaînons. La transformation est plus favorable si la cyclisation se produit sur un système riche en électrons, tel qu'un benzofurane (rendement de 81%), un thiophène (rendement de 86%), un pyrrole (rendement de 96%).

d- Synthèse *via* une séquence palladocatalysée

Une seconde stratégie palladocatalysée a été publiée récemment par Liu et coll.,¹¹⁰ et permet d'expliquer la formation d'un intermédiaire benzhydrol à partir d'un benzaldéhyde *ortho* bromé et d'un acide boronique. Une seconde étape de C-H fonctionnalisation intramoléculaire conduit au motif tricyclique 135. Enfin, l'oxydation palladocatalysée conduit à la fluorénone 136 (schéma 62).

¹¹⁰ T. P. Liu, Y. X. Liao, C.H. Xing, Q. S. Hu, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2452.

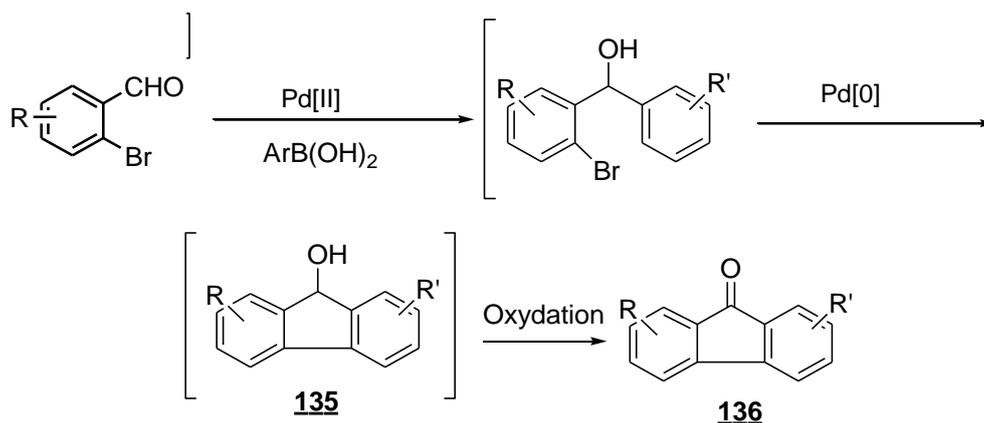


Schéma 62 : Accès aux fluorénones

3- Choix de la méthode

Bien qu'un large éventail de fluorénones diversement substituées ait été préparé, l'accès aux dérivés des benzo[*c*]fluorénones est peu étudié. De même, la fusion des hétérocycles supplémentaires au benzo[*c*]fluorénone demeure également inexplorée. De ce fait, nous nous sommes intéressés à la synthèse de fluorénones hélicoïdales à partir de briques moléculaires hétérocycliques dérivées du phénanthrène. La méthodologie convergente d'accès à ces briques est modulable et permet d'envisager l'incorporation de divers hétérocycles comme des oxazoles, des thiophènes ou des pyridines.

Dans ce contexte, l'emplacement et la nature des hétéroatomes devraient avoir un impact sur les paramètres d'hélicité et la stabilité configurationnelle.

Nous décrivons maintenant la préparation d'une nouvelle série d'architectures hélicoïdales à motif fluorénone qui présentent plusieurs sites de modulation (**figure 18**).¹¹¹

¹¹¹ A. Soubgui, A. Gaucher, J. Marrot, F. Aloui, F. Mahuteau-Betzer, B. Ben Hassine, D. Prim, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 21, 4515.

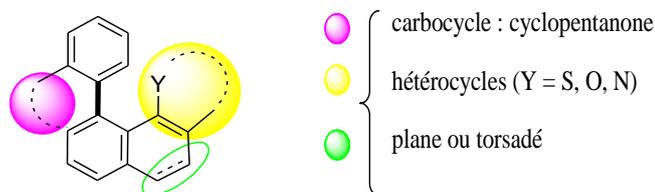


Figure 18 : Modélisation de la structure d'une « fluorénone hélicoïdale »

La construction de fluorénone hélicoïdales à partir des briques hétérocycliques est envisagée en trois étapes incluant un couplage de type Suzuki-Miyaura suivi de l'introduction d'un groupement fonctionnel et d'une cyclisation électrophile. L'étape de cyclisation est déterminante pour l'obtention des fluorénone hélicoïdales comme indiqué ci-dessous (**figure 19**) :

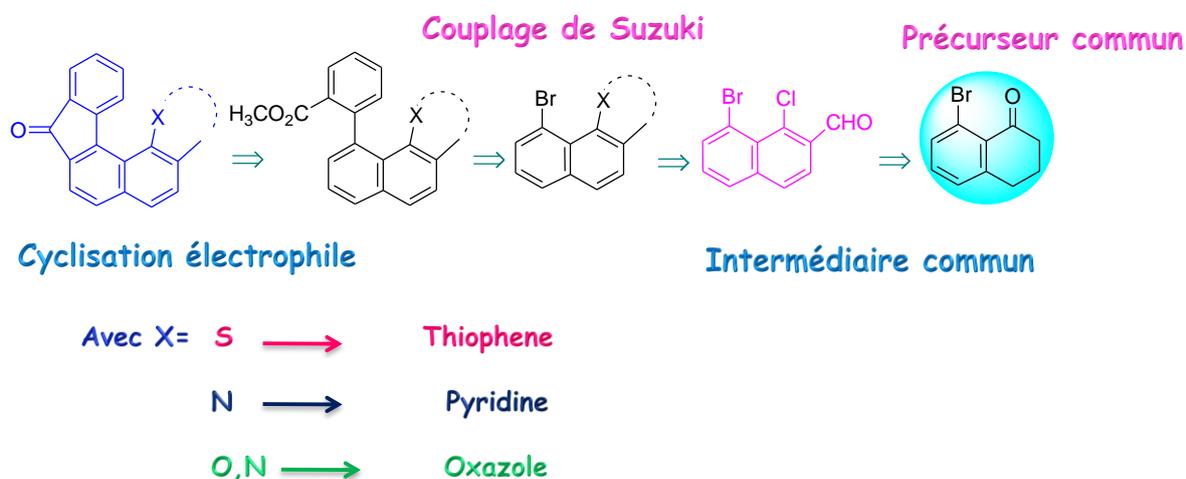


Figure 19 : Schéma rétrosynthétique de l'accès aux fluorénone

4- Les β -chlorovinylaldéhydes, plateformes moléculaires menant à des architectures en faisant varier la nature de l'hétérocycle

a- Récapitulatif sur l'accès aux hétérocycles *via* l'acroléine

Les dérivés du β -chlorovinylaldéhydes sont des matières premières pour la synthèse des différents hétérocycles¹¹² comme le montre le schéma suivant :

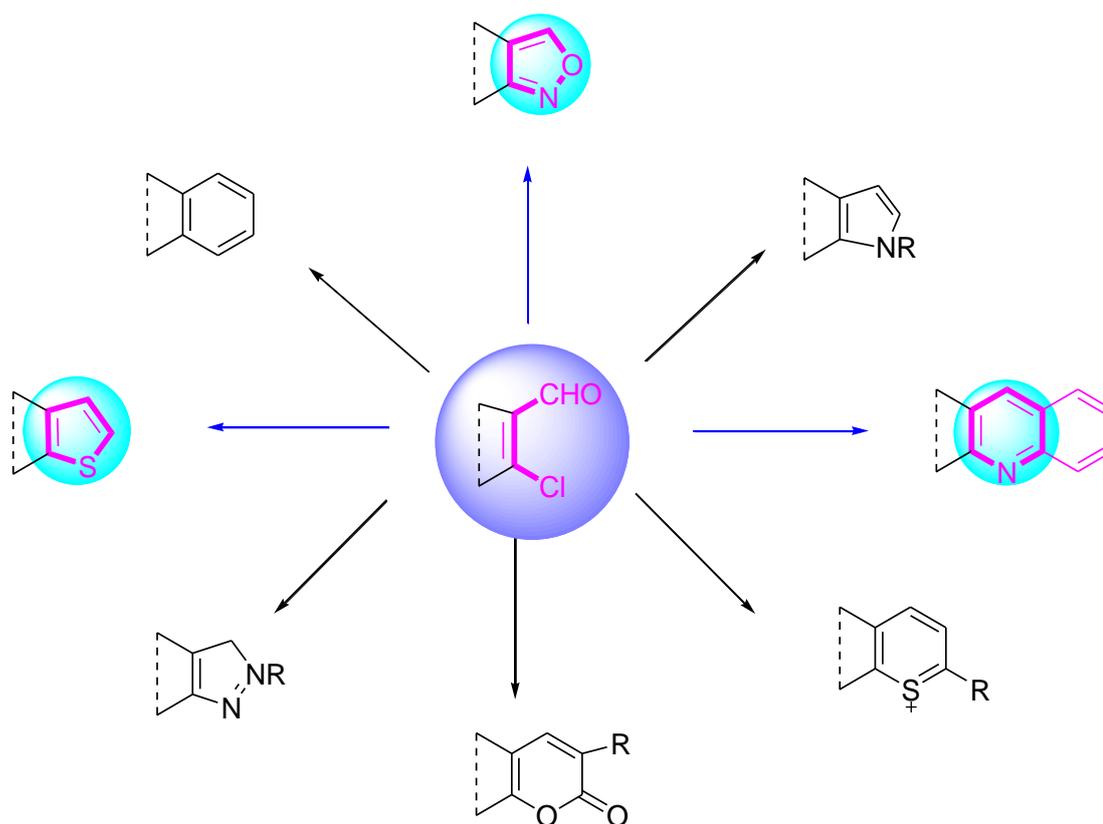


Schéma 67 : Différents hétérocycles pouvant être préparés à partir de l'acroléine

Dans la suite de ce travail, nous nous sommes intéressés tout d'abord, à la synthèse des différentes briques hétérocycliques à savoir le thiophène, la quinoléine et l'oxazole (**schéma 67**).

¹¹² a) M. I. Sami, G. K. Kar, J. K. Ray, *Org. Prep. Proced. Int.*, **1991**, 23, 186. b) T. Aubert, B. Tabyaoui Farnier, R. Guillard, *J. Chem. soc. Perkin Trans. I*, **1989**, 1369. c) J. K. Ray, G. K. Karmakar, A. C. Karmakar, J. K. Ray, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 223. d) D. Grief, F. Kropfgans, M. Pulst, M. Weibenfels, *Synthesis*, **1989**, 515. e) M. I. Sami, G. K. Kar, J. K. Ray, *Tetrahedron*, **1992**, 42, 5199. f) T. Aubert, B. Tabyaoui, M. Farnier, R. Guillard, *Synthesis*, **1988**, 742. g) G. K. Karmakar, A. C. Karmakar, J. K. Ray, *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 999.

b- Accès à l'intermédiaire 144

En effet, la bromotétralone **144** présente un grand potentiel en tant qu'intermédiaire commun car cette dernière permet de faire des aménagements fonctionnels multiples. Cette molécule est facilement accessible par une synthèse comportant quatre étapes élémentaires à partir de la tétrahydronaphtylamine **140**¹¹³ (schéma 68).

✚ Préparation du naphtylacétamide 141

L'amine 140 réagit avec l'anhydride acétique pour conduire au naphtylacétamide attendu 141 avec un rendement de 96 %. Une simple recristallisation dans l'éther de pétrole est suffisante pour purifier le produit désiré.

✚ Oxydation régiosélective de la position benzylique

La position benzylique en β de la fonction amide est oxydée régiosélectivement par l'emploi de permanganate de potassium en présence de $MgSO_4$. La création du groupe carbonyle sur cette position est quasi-exclusive et l'oxonaphtylacétamide 142 est isolé avec un rendement de 93 % sans purification.

✚ Hydrolyse de l'amide

L'étape suivante consiste en l'hydrolyse de la fonction amide pour conduire à l'aminotétralone 143. Le composé 142 est placé en milieu acide (HCl 6M) sous chauffage à 90 °C permettant d'obtenir 144 avec un rendement quasi quantitatif.

✚ Bromation par réaction de Sandmeyer

Afin d'obtenir la bromotétralone, l'amine 143 est placée en milieu acide, (HBr 48 %). Un traitement par une solution aqueuse de nitrite de sodium conduit au sel d'aryldiazonium correspondant, lequel subit alors une substitution nucléophile aromatique. La tétralone bromée est isolée après purification par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 82 %.

¹¹³ P. Nguyen, E. Corpuz, T. M. Heidelbaugh, K. Chow, M. E. Garst, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 10195.

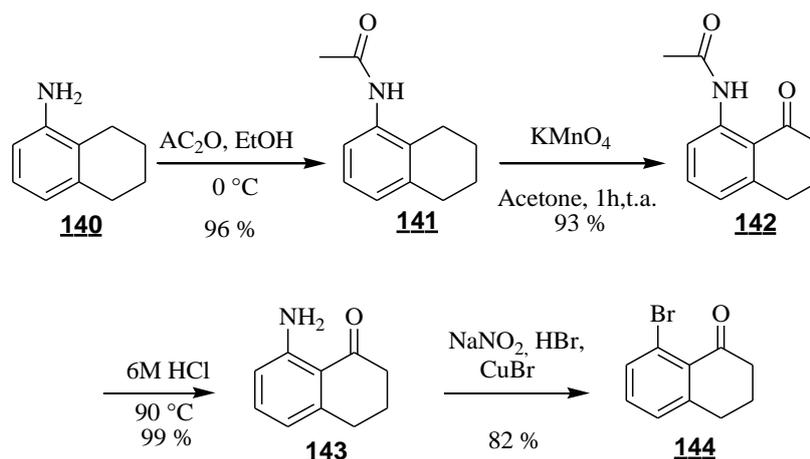


Schéma 68 : Accès à la bromotétralone 144

c- Synthèse de l'acroléine

La bromotétralone 144 est traitée avec un large excès du réactif de Vilsmeier-Haack, le produit direct de la réaction est l'iminium mentionné. L'acroléine n'est obtenue qu'après hydrolyse à pH compris entre 4 et 5, l'idéal étant l'emploi d'une solution aqueuse d'acétate de sodium. Après purification 145 est isolé avec un rendement de 94 % (schéma 69).

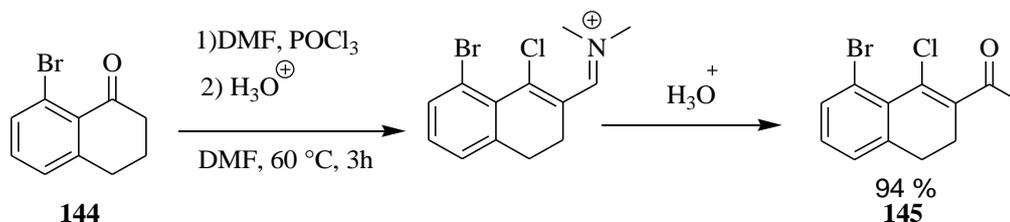
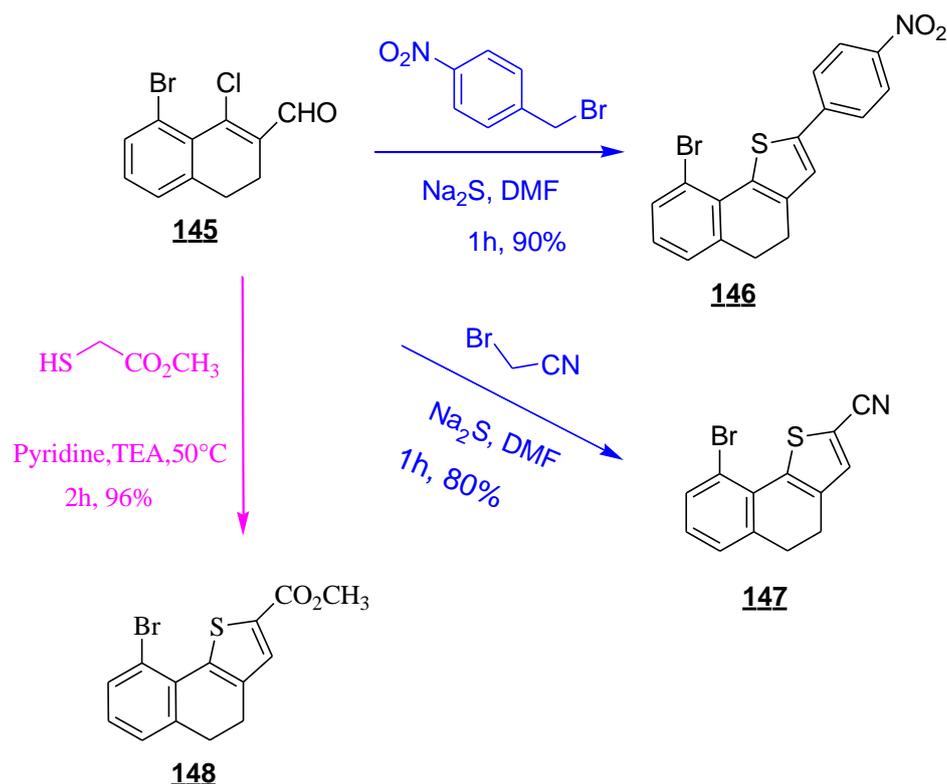


Schéma 69 : Préparation de l'acroléine

d- Accès aux hétérocycles à base de thiophène

La construction des différents cycles thiophéniques est envisagée à partir du dérivé 145 préparé précédemment. La nucléophilie du thiolates ou du disulfure de sodium permet une substitution du chlore par un mécanisme d'« addition-élimination 1,4 ». Dans ce dernier cas, une substitution nucléophile permet d'installer un fragment benzylique. Un carbanion est généré en milieu basique par déprotonation en α de l'atome du soufre. Ce dernier permet la

formation du cycle à cinq chaînons par addition intramoléculaire sur la fonction aldéhyde. Une déshydratation spontanée permet l'obtention de l'hétérocycle. Trois produits sont visés par cette méthode : l'emploi du disulfure de sodium en présence du 2-bromométhylnitrobenzène conduit au thiophène **146** et en présence du bromoacétonitrile, au cyanothiophène **147**. Enfin pour obtenir le troisième analogue **148**, portant une fonction ester méthylique en position 2 de l'hétérocycle, l'acroléine est mise en présence du thioglycolate de méthyle et d'une base.¹¹⁴



La synthèse des thiophènes se différencie aussi par les bases utilisées pour générer le carbanion correspondant. Pour les deux premières réactions, la déprotonation a lieu grâce à une solution de méthylate de sodium dans le méthanol, alors que pour la synthèse de **148**, elle est réalisée avec une solution aqueuse de potasse avec un titre massique de 50% (**tableau III**).

¹¹⁴ G. Grunewald, M. Seim, R. Regier, K. Criscione, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 1298.

Entrée	Réactifs sulfurés	Electrophile	Bases	T °C	Solvant	Rdt %
1	Na ₂ S	Bromométhylnitrobenzène	MeONa/ MeOH	t.a.	DMF	90
2	Na ₂ S	Bromoacétonitrile	MeONa	t.a.	DMF	81
3	HSCH ₂ CO ₂ CH ₃ , Et ₃ N	-	KOH 50%	50	Pyridine	96

Tableau III : Conditions et résultats

Le substituant présent en position 2 sur l'hétérocycle n'influe pas sur les déplacements chimiques des protons du cycle partiellement hydrogéné. En effet, pour les trois molécules **146-148**, leurs déplacements sont compris entre 2,50 et 3 ppm. De manière similaire, les protons situés en β conservent les mêmes déplacements chimiques qui sont situés entre 7 et 7,7 ppm (**figure 20**).

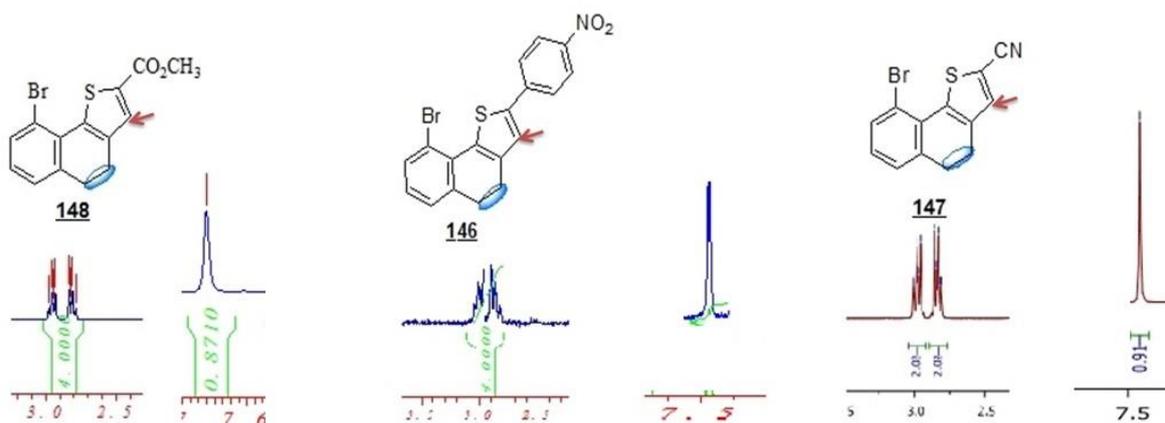
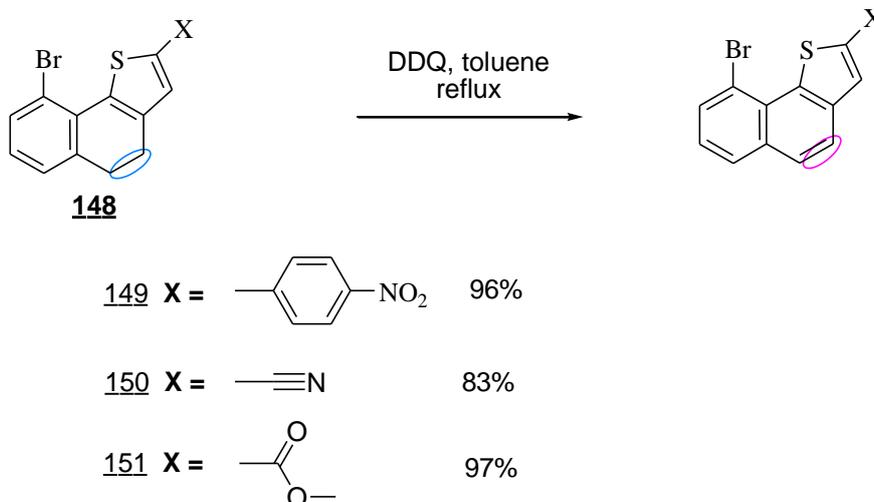


Figure 20 : Déplacement chimique des protons entre 2,50 et 3 ppm

Nous avons également envisagé la synthèse des analogues aromatisés par oxydation. En effet, cette étape nous permet de réaliser une étude comparative entre les architectures complètement et partiellement aromatisées.

La réaction de la cible hydrogénée **148** avec du DDQ au reflux du toluène conduit à l'hétérocycle **149** avec un rendement quasi quantitatif (schéma 71).



Schémas 71 : Aromatisation des structures thiophéniques.

e- Accès aux hétérocycles à base de la quinoléine

L'approche générale pour la synthèse des quinoléines est traditionnellement basée soit sur la réaction de Skraup,¹¹⁵ Doebner-von Miller,¹¹⁶ Combes¹¹⁷ ou bien celle de Friedlander.¹¹⁸ Ces réactions sont très utilisées pour la fabrication de nombreux dérivés de la quinoléine et de principes pharmaceutiques actifs. En dépit de leur polyvalence et simplicité, ces réactions présentent des inconvénients comme des conditions difficiles, des procédures qui nécessitent plusieurs étapes pour la synthèse des précurseurs.

La réaction d'anilines avec les β -chlorovinylaldéhydes pour la préparation d'hétérocycles azotés comme des quinoléines, a été déjà reportée.¹¹⁹ Les conditions opératoires décrites nécessitent l'utilisation de larges excès d'amines ou la présence d'un réactif métallique.

¹¹⁵R. H. F. Manske, M. Kukla, *Org. React.*, **1953**, 7, 59.

¹¹⁶F. W. Bergstrom, *Chem. Rev.*, **1944**, 35, 153.

¹¹⁷F. W. Bergstrom, *Chem. Rev.*, **1944**, 35, 156.

¹¹⁸C.-C. Cheng, S.-J. Yan, *Org. React.*, **1982**, 28, 37.

¹¹⁹a) S. Brahma, J. K. Ray, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 2883. b) P. Karthikeyan, A.M. Rani, R. Saiganesh, K.K. Balasubramanian, S. Kabilan, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 811.

Pour ces raisons, nous avons ciblé la mise au point de conditions opératoires plus adaptées à nos substrats. Notre processus permet d'obtenir des quinoléines diversement substituées en une seule étape. Des quantités équimolaires de **145** et d'anilines peuvent être utilisées au reflux de l'isopropanol. L'utilisation de concentrations comprises entre 0,1 et 0,13 mol.L⁻¹ d'amine est recommandée pour éviter la formation de produits secondaires et faciliter l'étape de la purification.

Le réactif **145** peut ainsi être transformé en dihydroacridines diversement substituées. Les azahétérocycles **152** et **153** ont été obtenus avec de bons rendements chimiques (**schéma 72**).

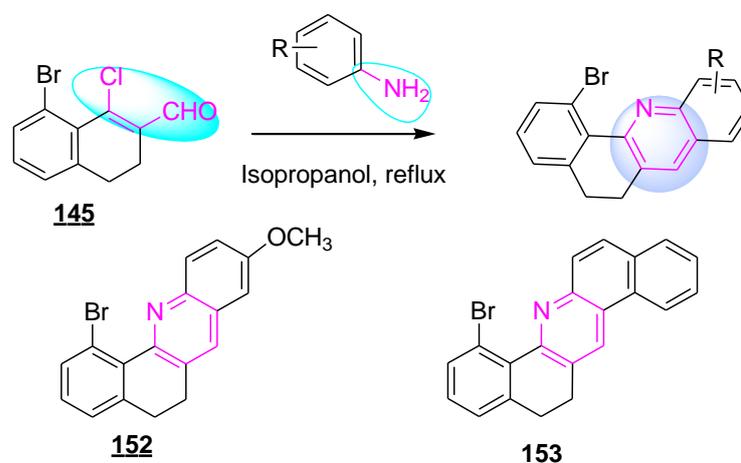


Schéma 72 : Synthèse d'hétérocycles à base de la quinoléine

f- Accès aux hétérocycles à base d'oxazole

L'oxazole est un hétérocycle rencontré dans de nombreux produits naturels notamment d'origine marine et la grande majorité de ces composés possède des propriétés biologiques remarquables et variées.¹²⁰

Des efforts constants sont consentis pour le développement de voies générales et pratiques d'accès à ces molécules. C'est dans ce contexte que de nombreuses méthodes de préparations de ces composés sont régulièrement proposées dans la littérature selon les deux principales stratégies de la synthèse hétérocyclique : la construction de l'hétérocycle à partir

¹²⁰a) Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.*, **2006**, 23, 464. b) Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.*, **2009**, 26, 382.

d'un précurseur pré-fonctionnalisé ou la post-fonctionnalisation d'oxazoles plus simples et facile d'accès (**schéma 73**).¹²¹

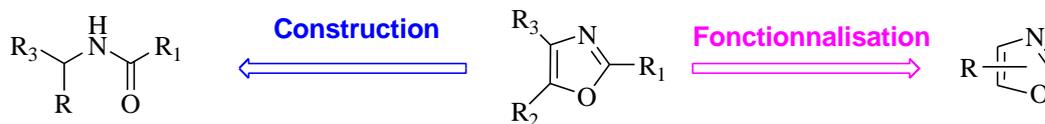


Schéma 73 : Réactions permettant l'accès aux oxazoles fonctionnalisés

L'accès à l'analogue oxazole a été envisagé à travers une séquence similaire à celle élaborée précédemment pour préparer des quinoléines en faisant réagir l'acroléine **145** avec l'hydroxylamine. De façon inattendue, la condensation n'a pas conduit à la formation de l'oxazole désiré mais conduit à l'intermédiaire oxime (**schéma 74**). Ce dernier a été isolé sous forme d'un mélange d'isomères (*Z*) et(*E*) avec un rendement presque quantitatif.¹²²

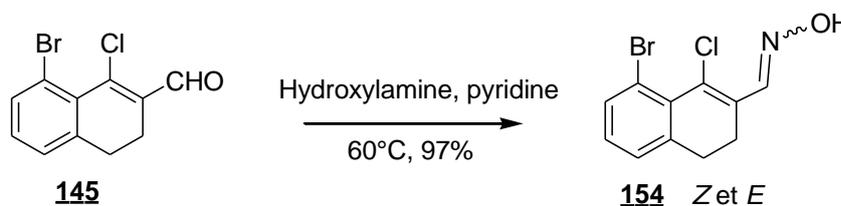


Schéma 74 : Synthèse de l'oxime à partir du composé **145**

5- Vers des fluorénones hélicoïdales

🚦 Couplage de Suzuki

Depuis quelques années, l'implication de la réaction de Suzuki-Miyaura dans de nombreuses synthèses de produits à haute valeur ajoutée a encouragé le développement de ligands ou de complexes de palladium permettant de catalyser efficacement cette transformation.¹²³ Dans cette quête, la performance seule du système catalytique (activité, rendements obtenus) est aussi importante que sa robustesse assurant ainsi la reproductibilité des résultats et la facilité de mise en œuvre.

¹²¹ D. C. Palmer, S. Venkatraman, *Oxazoles: Synthesis, Reactivity and Spectroscopy Part A*, Wiley, Hoboken, **2003**.

¹²² D. Perez, D. Pena, E. Guitian, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 5981.

¹²³ a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457. b) S. Kotha, K. Lahini, D. Kashinath, *Tetrahedron*, **2002**, 48, 9633.

Parmi les nombreuses alternatives possibles, deux systèmes se sont montrés extrêmement performants, dans le contexte de ce travail pour le couplage de partenaires encombrés :

- Le premier est un complexe de palladium commercial initialement développé par Organ *et coll.*, basé sur un ligand de type NHC: PEPPSI.¹²⁴

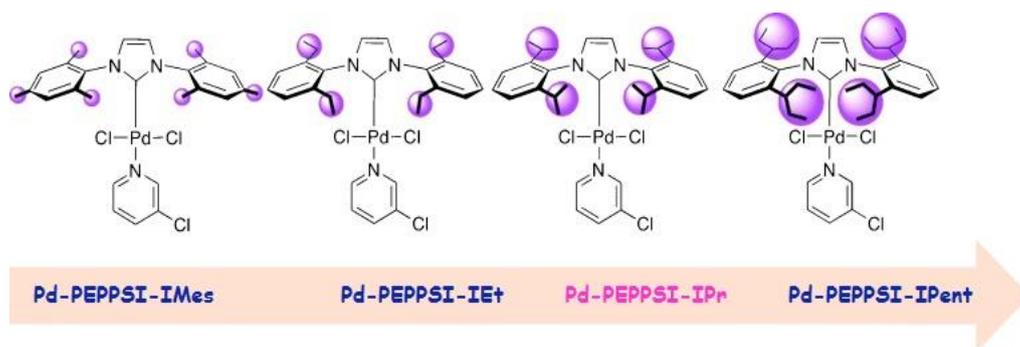


Figure 21 : Types de catalyseur PEPPSI de palladium

- Le second est un ligand phosphoré mis au point par Buchwald *et coll.*, le *S*-phos, qui associé au palladium forme un système catalytique très efficace.¹²⁵

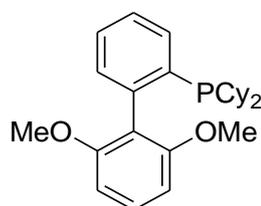


Figure 22 : Structure du *S*-Phos

À performances quasi-équivalentes, le ligand PEPPSI présente l'avantage de permettre l'utilisation directe du complexe préformé. Ce dernier se présente sous la forme d'un solide stable à l'air alors que le complexe impliquant le *S*-Phos s'avère moins stable dans les mêmes conditions de stockage, en raison de la rapide oxydation de la phosphine complexée entraînant sa décomplexation.

¹²⁴ a) M. G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E. B. Kantchev, C. J. O'Brien, C. Valente, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 4749. b) M. G. Organ, S. Calimsiz, M. Sayah, K. H. Hoi, A. J. Lough, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 2383. c) M. Dowlut, D. Mallik, M. G. Organ., *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 4279.

¹²⁵ T. E. Barder, S.D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 4685.

Lors du couplage de Suzuki, différents systèmes catalytiques ont été exploités selon la nature de l'hétérocycle et l'acide boronique introduit (**figure 23**).

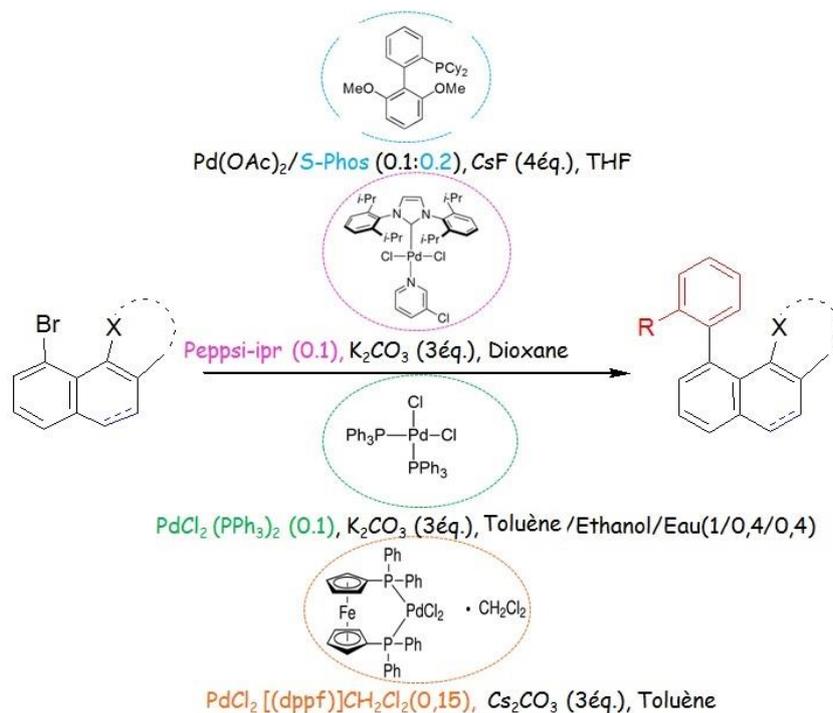


Figure 23 : Conditions opératoires lors du couplage de Suzuki

✚ Structures à base du thiophène :

Dans le but d'avoir la plus grande diversité structurale possible, une série de réactions est réalisée en variant les combinaisons de réactifs bromés et boroniques (**schéma 76**).

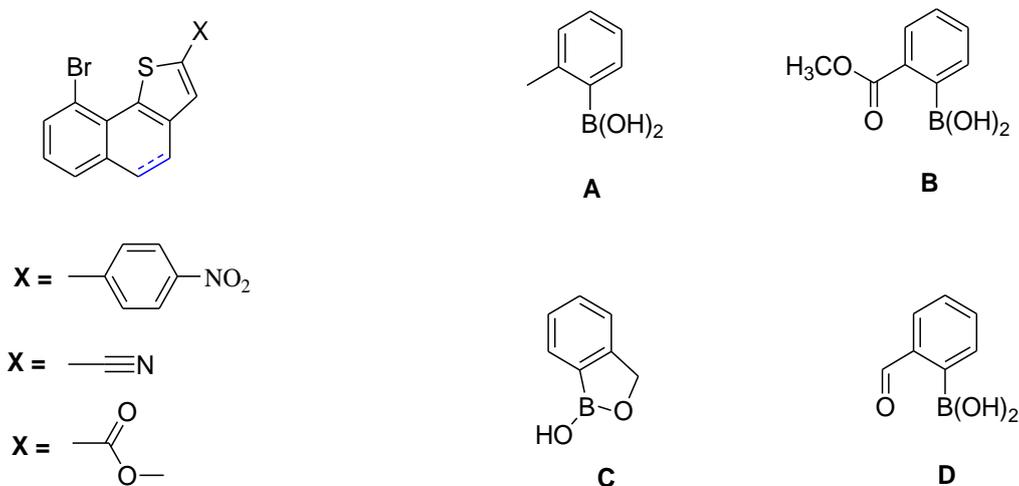


Schéma 76 : Choix d'acides boroniques lors du couplage de Suzuki

Le système catalytique adopté pour réaliser le couplage est le Pd(dppf) combiné à Cs₂CO₃ comme base. Si ce système s'est avéré efficace dans les réactions engagées avec l'acide boronique **C**, il semble atteindre ses limites dans celles réalisées avec l'acide boronique **B** plus encombré. Malgré son utilisation dans diverses proportions en augmentant raisonnablement les quantités catalytiques, et avec des temps de réactions de plus en plus importants, une conversion totale n'a jamais été observée. Pour cela, un autre système catalytique a été adopté : la combinaison Pd(OAc)₂, *S*-Phos et l'emploi de CsF comme base s'est avérée plus fructueuse. Pour l'acide boronique **A**, l'utilisation du PdCl₂(TPP)₂ est efficace. Les produits de couplage sont obtenus avec de bons rendements. Le couplage de l'acide boronique **D** est réalisé avec Peppi-IPr comme catalyseur, K₂CO₃ comme base et le dioxane comme solvant. Ce système catalytique s'est montré le plus efficace pour cette transformation.

Le tableau IV explicite les différentes conditions opératoires employées et les résultats obtenus pour les différents couplages réalisés dans cette série de composés hétérocycliques.

Entrée	Sub/Prd	R-B(OH) ₂	Complexe	Ligand	Base	solvant	Rdt %
1	148/157	A	PdCl ₂ (TPP) ₂		Cs ₂ CO ₃	toluène	89
2	148/160	C	Pddppf		Cs ₂ CO ₃	toluène	93
3	148/161	B	Pd(OAc) ₂	<i>S</i> -Phos	Cs ₂ CO ₃	toluène	96
4	151/158	A	PdCl ₂ (TPP) ₂		Cs ₂ CO ₃	toluène	80
5	151/159	C	Pddppf		CsF	THF	72
6	151/162	B	Pd(OAc) ₂	<i>S</i> -Phos	CsF	THF	80
7	151/167	D	Peppi-IPr		CsF	THF	80

Tableau IV : Conditions et résultats des couplages

Pour toutes les réactions de couplages réalisées, les conversions étaient quasi-totales. Nous avons observé la formation parallèle de produits débromés et de produits d'homocouplage dans des proportions restreintes. Dans le cas des produits **159** et **160**, nous avons observé également l'oxydation de la fonction alcool des produits obtenus en les

aldéhydes correspondants. Cela implique un contrôle fastidieux de l'avancement de la réaction afin de limiter la formation de ce produit secondaire dont l'origine pourrait résulter d'une oxydation pallado-assistée au cours du processus catalytique en présence de dioxygène.¹²⁶

Afin d'optimiser les conditions de la réaction, l'utilisation du catalyseur Peppi-*ipr* pour le composé **167** est plus efficace. En effet, la proportion moindre des produits secondaires du couplage de Suzuki facilite l'étape de la purification.

Dans ce contexte, nous avons préparé une série de composés avec de bons rendements chimiques en faisant varier le système catalytique selon la nature de l'acide boronique à insérer (**schéma 77**).

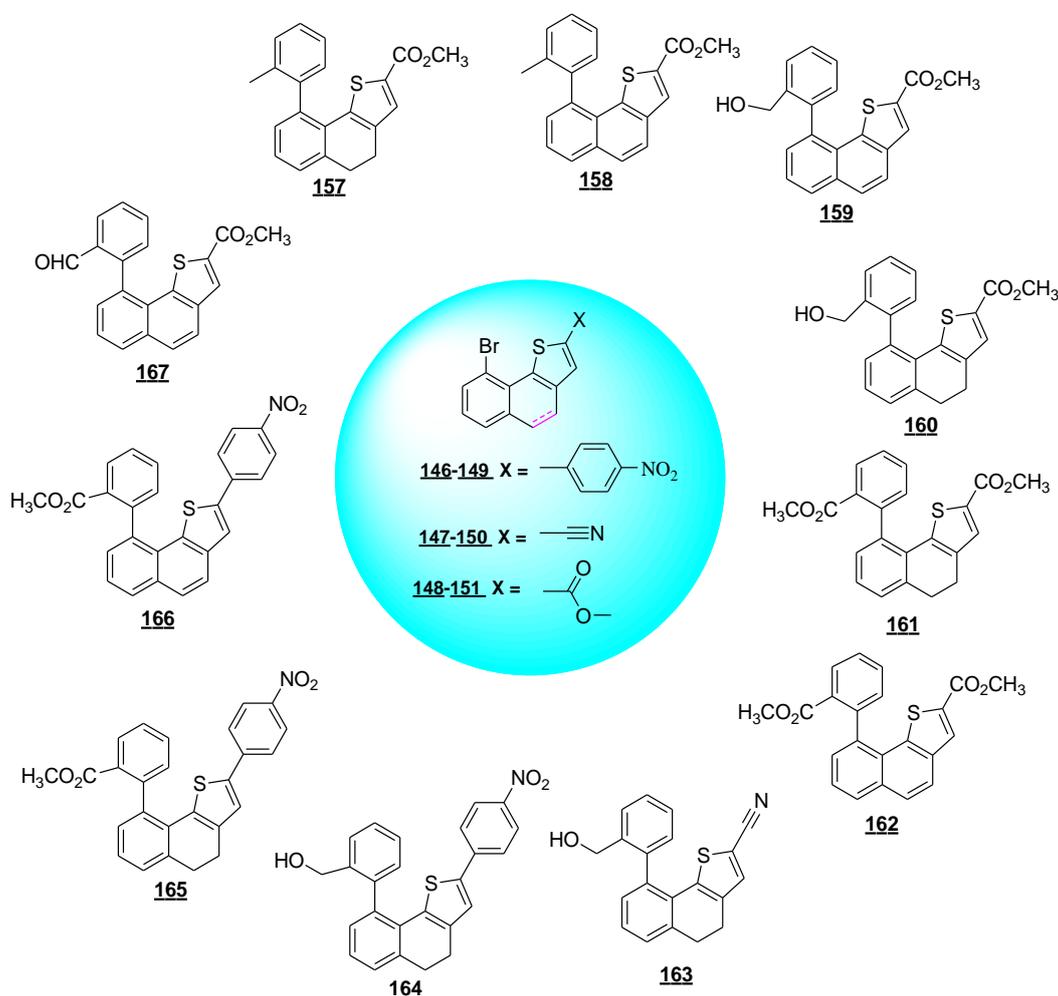


Schéma 77 : Série des bis-aryles issus du couplage de Suzuki

¹²⁶K. Solmont, H. Boufroura, A. Souibgui, P. Fornarelli, A. Gaucher, F. Mahuteau-Betzer, B. Ben Hassine, D. Prim, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 6269.

✚ Structures à base d'oxazoles et quinoléines

Selon Novick et coll.,¹²⁷ des mélanges d'oximes (*Z*) et (*E*) peuvent être cyclisés en oxazoles en présence de sels de Pd. Dans notre cas, un système catalytique adéquat pourrait aboutir conjointement à la construction de l'hétérocycle oxazole et l'installation du fragment phényle méthoxycarboxyle en une seule étape. Fort heureusement, le processus en deux étapes Pd-catalysé impliquant PEPPSI-IPr a permis l'accès à l'oxazole **168** avec un rendement global de 67% (**schéma 78**).

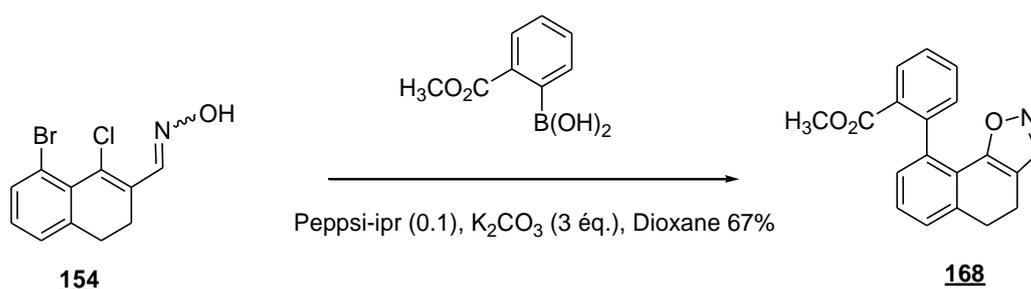


Schéma 78 : Accès à l'oxazole **168**

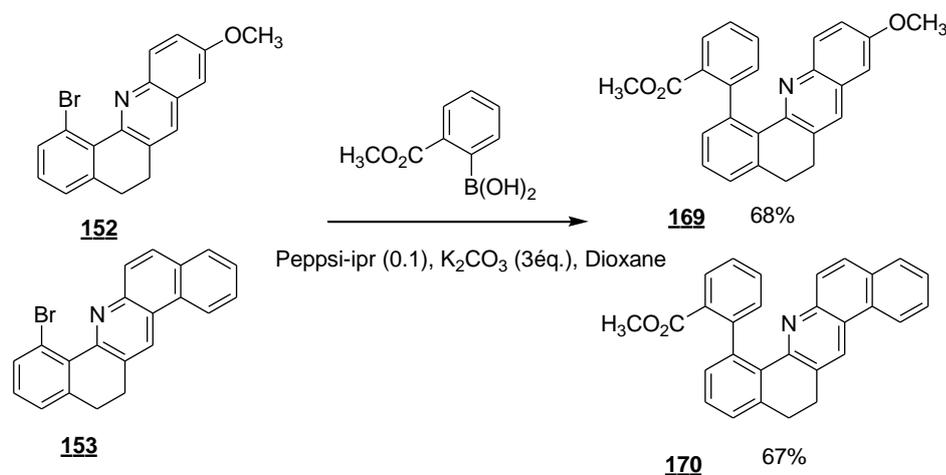


Schéma 79 : Synthèse des composés **169** et **170** utilisant le couplage de Suzuki

L'accès aux dérivés de quinoléines **169** et **170** a été réalisé avec des rendements de 67 et 68% dans les mêmes conditions que celles utilisées précédemment pour la synthèse de l'oxazole **168** (**schéma 79**).

Les tentatives visant à augmenter les rendements en faisant varier la base et le solvant sont restées infructueuses.

¹²⁷G. M. Shutske, L. L. Setescak, R. C. Allen, L. Davis, R. C. Effland, K. Ranbom, J. M. Kitzen, J. C. Wilker, and W. J. Novick, Jr., *J. Med. Chem.*, **1982**, 25, 36.

✚ Aménagements fonctionnels : Obtention d'architectures hélicéniques

La cyclisation réaromatisante d'un fragment nitrile benzylique permet l'accès à des motifs aromatiques aminés. Sur un composé modèle, Bradscher et *coll.*¹²⁸ ont montré qu'il était possible d'aboutir à la cible en milieu acide concentré à 0°C (**schéma 80**).

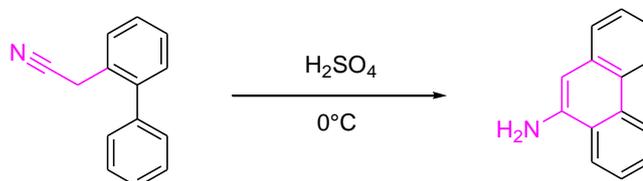


Schéma 80: Synthèse de l'aminophénanthrène par cyclisation réaromatisante d'un précurseur nitrile

Suivant les travaux qui ont décrit une voie d'accès aux 5-aminophénanthrènes,¹²⁹ cette transformation en milieu acide présente l'avantage de combiner une cyclisation, une réaromatisation et d'aboutir à un aromatique substitué par un groupe aminé. En d'autres termes, l'adaptation de la voie de synthèse initialement proposée pourrait permettre l'obtention en peu d'étapes, d'aminohélicènes, molécules rarement décrites dans la littérature¹²⁹(**schéma 81**). L'étape clé de la séquence suivante repose sur une cyclisation équivalente. Le substrat présente toutefois un degré de complexité supplémentaire.



Schéma 81: Accès à l'aminohélicène par cyclisation réaromatisante du nitrile

Outre sa simplicité, cette stratégie offre l'avantage de présenter des intermédiaires de polarités croissantes facilitant les étapes de purification. La purification consécutive à l'étape de bromation reste toutefois délicate en raison de la présence de produits de polarités

¹²⁸C.K. Bradsher, E.D. Little, D. J. Beavers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 2153.

¹²⁹G. Pieters, A. Gaucher, D. Prim, J. Marrot, *Chem. Commun.*, **2009**, 4827.

similaires (dibromés). Même optimisée, cette réaction conduit toujours à des mélanges difficilement séparables. Par contre, l'introduction du motif cyané conduit aux mélanges comprenant des molécules cyanées et dibromées de polarités suffisamment distinctes pour pouvoir être séparées facilement. La bromation radicalaire a été effectuée classiquement avec le NBS au reflux de CCl_4 . Une filtration rapide sur silice a permis d'éliminer la succinimide et d'obtenir un brut réactionnel directement engagé dans l'étape de cyanation. La combinaison NMP-NaCN a conduit au produit désiré.

Cette séquence a permis d'isoler le nitrile désiré **169** avec un rendement de 64% sur deux étapes mettant en jeu une seule étape de purification (**schéma 82**) :

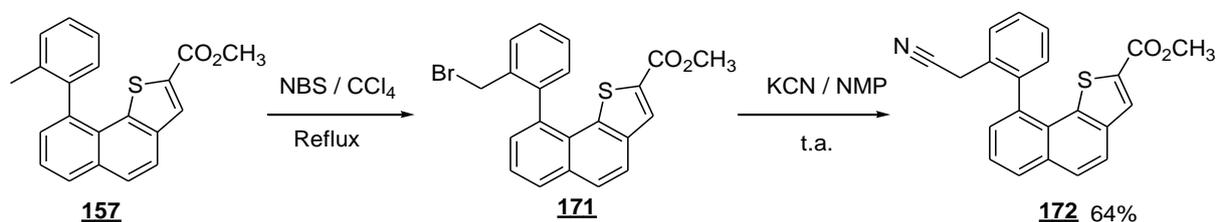


Schéma 82 : Accès au motif nitrile **169**

L'étape suivante consiste en la cyclisation du nitrile **169** en milieu acide. L'utilisation de plusieurs acides a été examinée (H_2SO_4 , PPA et MSA). Cependant, dans chaque cas, le produit de cyclisation n'est pas observé. Par contre, l'amide **174** issu de l'hydrolyse partielle du groupe nitrile en milieu acide est isolé avec un rendement de 60 % (**schéma 83**).

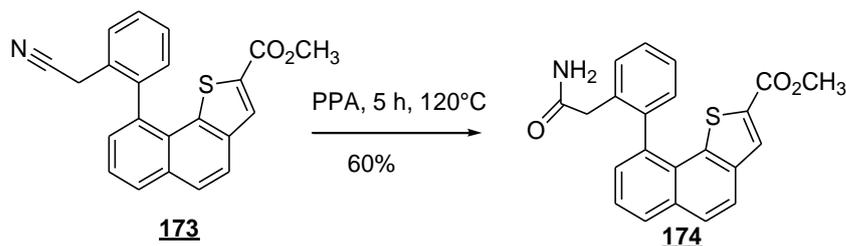


Schéma 83 : Essai de cyclisation de la fonction nitrile

✚ Vers des fluorènes et fluorénone

Après les différents couplages réalisés, nous disposons de deux catégories d'intermédiaires entièrement aromatisés ou de type « dihydro ». Afin d'achever les structures

hélicéniques visées, il reste à construire le dernier cycle par substitution électrophile aromatique. Plusieurs réactions sont envisagées: la cyclisation du motif hydroxylé en milieu acide (HCl/AcOH)¹³⁰ ou une activation d'esters méthyliques en milieu acide (PPA ou H₂SO₄). Ces méthodes permettent d'envisager la construction de deux motifs: cyclopentane et cyclopentanone (**schéma 83**).

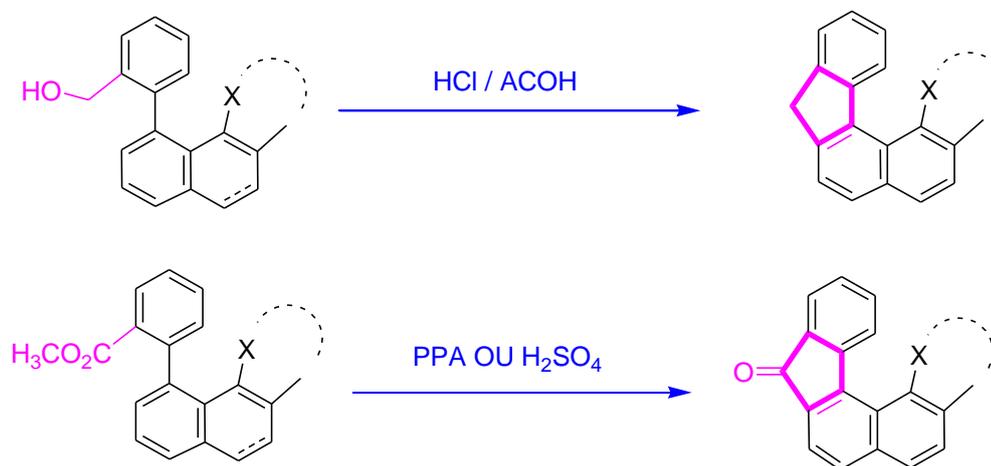


Schéma 83 : Méthodes de cyclisation envisagées

- **Pour les composés hydroxylés**

Les alcools benzyliques ont été placés dans un milieu acide (HCl 37%, AcOH) sous chauffage à reflux pendant 15 heures. Un produit unique a été isolé dans chaque cas (**schéma 84**). Malheureusement, ces conditions n'ont pas permis d'obtenir les cibles espérées. Les analyses effectuées montrent la présence d'un doublet dédoublé situé entre 4 et 4,5 ppm correspondant à deux protons géminés. La présence de l'atome de chlore est confirmée par HRMS.

¹³⁰ L. Hai, X. Hou, Y. Hua, Y. Huang, B. Zhao, F. Liu, B. Peng, W. Weil, W. Huang, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1619.

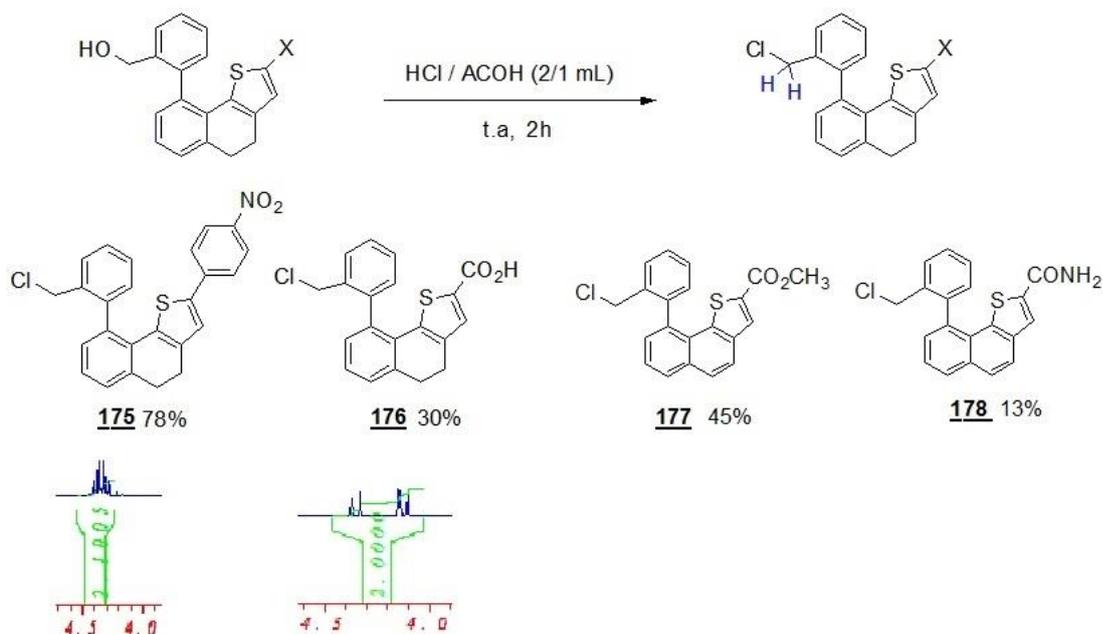


Schéma 84 : Formation des produits chlorés

La recristallisation de **175** a permis d'obtenir des monocristaux. L'analyse par diffraction des RX a permis de déterminer sans ambiguïté la structure du produit isolé. D'une part, il s'agit d'une structure linéaire qui correspond à la substitution du groupe hydroxyle par un atome de chlore. D'autre part, la molécule **175** adopte une conformation particulière en se positionnant perpendiculairement au plan du cycle thiophénique (**Figure 24**), que le socle de la molécule soit entièrement ou partiellement aromatique.

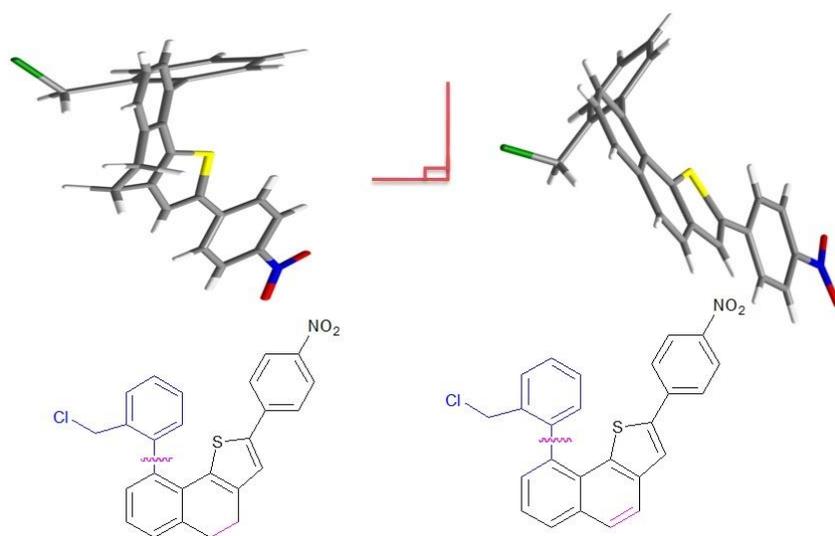


Figure 24 : Structure RX des composés chlorés

- Pour la fonction ester

La géométrie spatiale des composés issus des réactions de couplage de l'entité boronique **B** est similaire à celle observée précédemment. En effet comme le montre le cliché suivant les deux fragments se positionnent perpendiculairement l'un à l'autre. Cet arrangement spatial peut donc être un désavantage pour effectuer la réaction de cyclisation qui peut nécessiter un apport énergétique et thermique important pour pouvoir être réalisée.

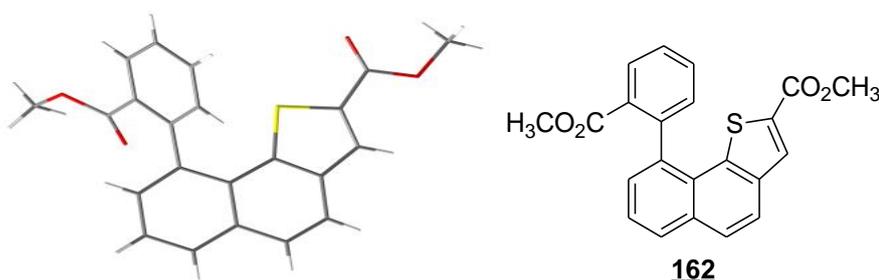


Figure 25 : Structure RX du composé **162**

Commençons tout d'abord par les fluorénones à base du motif thiophène. La cyclisation des composés hydrogénés est d'abord envisagée. Un premier essai de cyclisation a été effectué avec le PPA à 110°C. La fluorénone **178** est obtenue mais avec un rendement faible de 20%. Dans des conditions acides (H₂SO₄, 2h, t.a.), le substrat dihydrothiophène se cyclise de manière efficace. Toutefois, un mélange de fluorénones substituées par une fonction ester et acide est obtenu. Cette dernière résulte d'une hydrolyse de la fonction ester dans les conditions réactionnelles.

Par contre, le substrat aromatisé **162**, plus rigide, est cyclisé de manière très efficace dans le PPA à 110°C pour conduire à la fluorénone aromatique **180** avec un rendement de 73%. En fait, l'issue de cette réaction de cyclisation est fortement dépendante de la nature du substrat. L'ester dihydro **161**, moins rigide, est cyclisé dans des conditions douces alors que son homologue aromatique **162** est plus rigide et requiert des conditions thermiques plus dures.

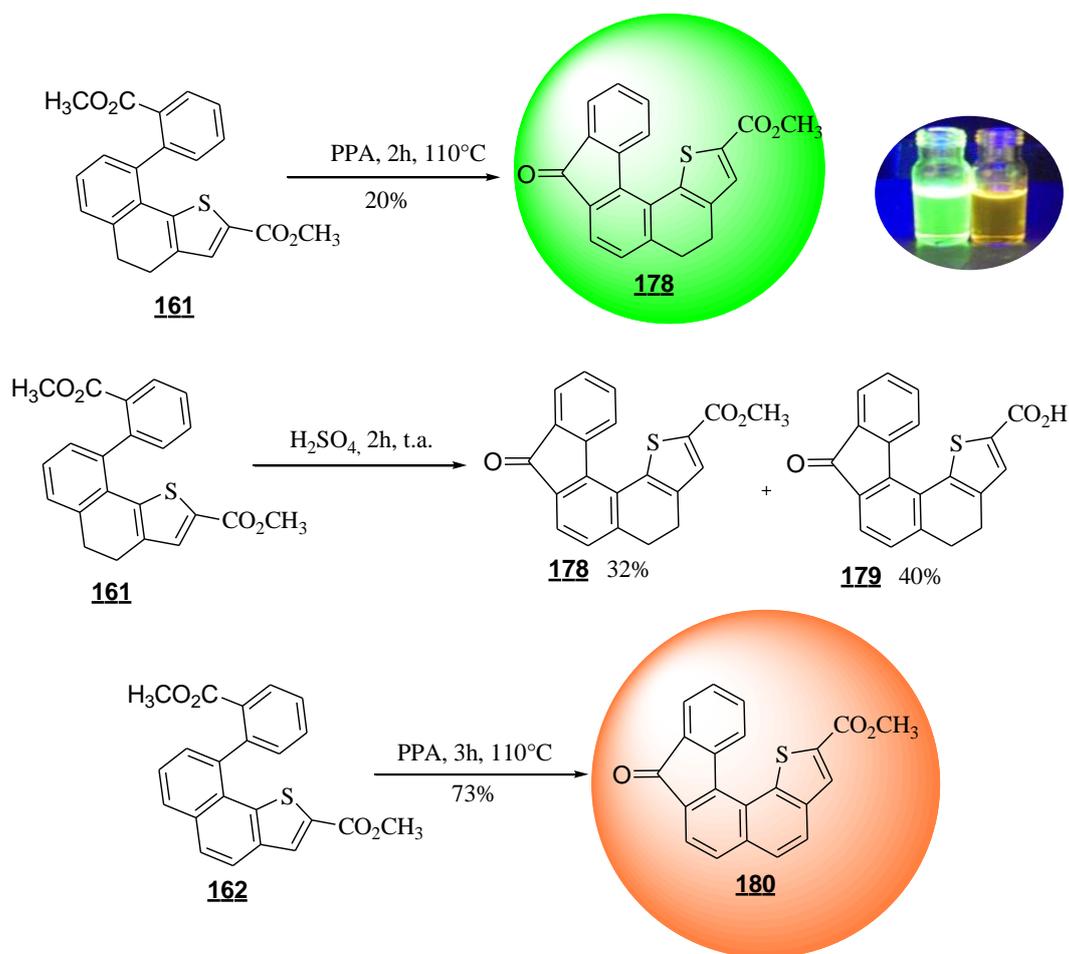


Schéma 85 : Formation des fluorénones

En utilisant le PPA pendant 3h à 110°C, une série des fluorénones a été préparée avec de bons rendements allant de 52 à 80%.

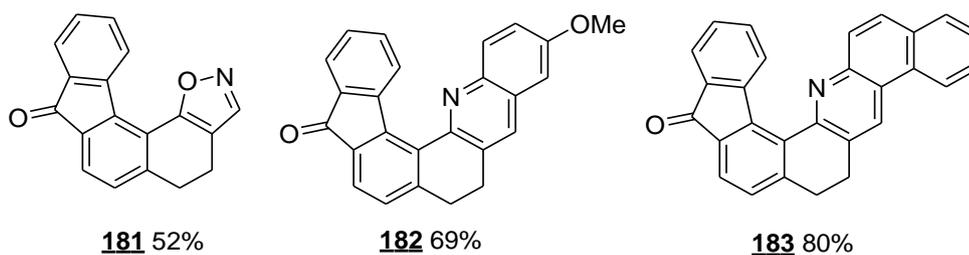


Schéma 86 : Fluorénones synthétisées

Cette méthode se révèle générale car applicable quel que soit l'hétérocycle substituant le socle des substrats (oxazole ou pyridine).

Des monocristaux convenables pour une analyse par diffraction aux rayons X ont été obtenus par évaporation lente d'une solution du composé **182** dans du DCM (**figure 26**). On distingue deux fragments plans, la fluorénone et le motif quinoléine qui sont reliés entre eux par une unité cyclique partiellement hydrogénée. Cette conformation mérite quelques commentaires :

- La géométrie globale est générée par le noyau cyclohexène central dans lequel les deux atomes de carbone CH₂ s'orientent au-dessus et en dessous du plan médian. La déformation qui en résulte est caractérisée par un grand angle dièdre (N, C, C, C) de 30 °,
- La présence de l'atome d'azote et de son doublet peut aussi contribuer à la déformation puisqu'il est situé à l'intérieur de l'hélice,
- L'arrangement spatial de la molécule est caractérisé par un angle de 35 ° entre les deux fragments plans de la fluorénone et de la quinoléine.

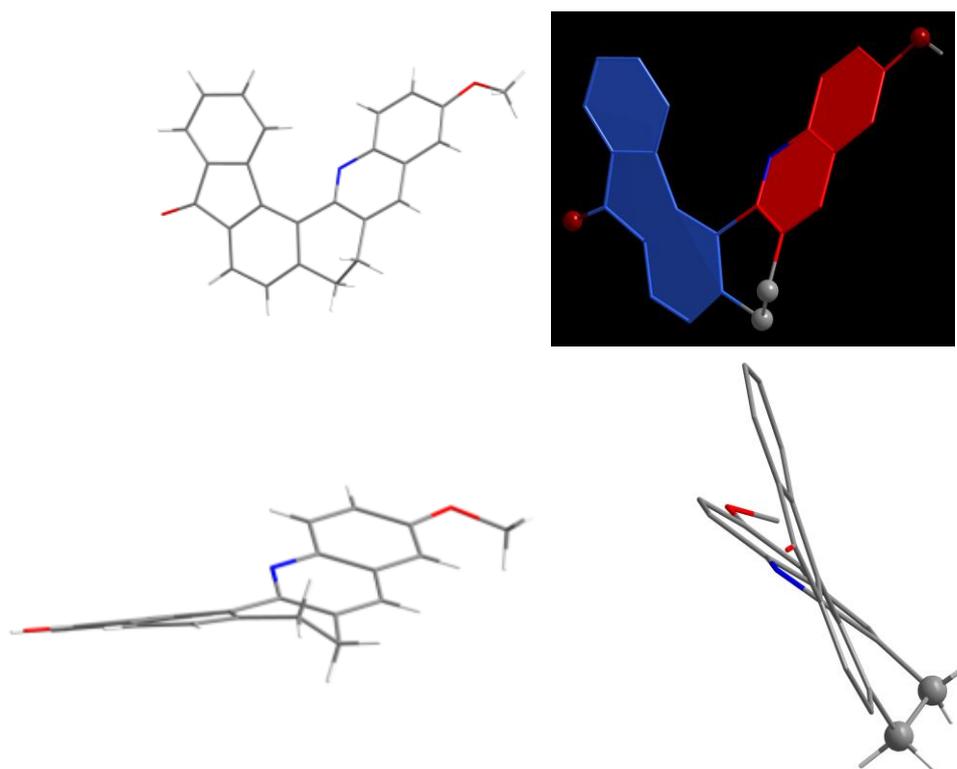


Figure 26 : Cliché RX du composé **182**

L'oxydation est également possible en série dihydro acridine. La réaction de la fluorénone **183** avec le DDQ au reflux du toluène donne lieu à la fluorénone **184** avec un

rendement de 82%. L'oxydation du composé **183** entraîne des modifications importantes du spectre RMN¹H. Tout d'abord, nous notons la disparition du signal vers 3 ppm correspondant aux protons CH₂-CH₂ du précurseur (**figure 25**). D'autre part, la rigidification de l'édifice rapproche spatialement le proton 2 de l'atome d'azote du fragment acridine. La contrainte spatiale générée accentue les paramètres d'hélicité au cœur de cet édifice. Ainsi, le signal correspondant au proton 2 apparaît à présent vers 9,4 ppm et devient cohérent avec le comportement hélicoïdal de la molécule.

L'aromatisation a également une influence notable sur le proton résiduel du cycle pyridine dont le signal apparaît désormais à 9,2 ppm.

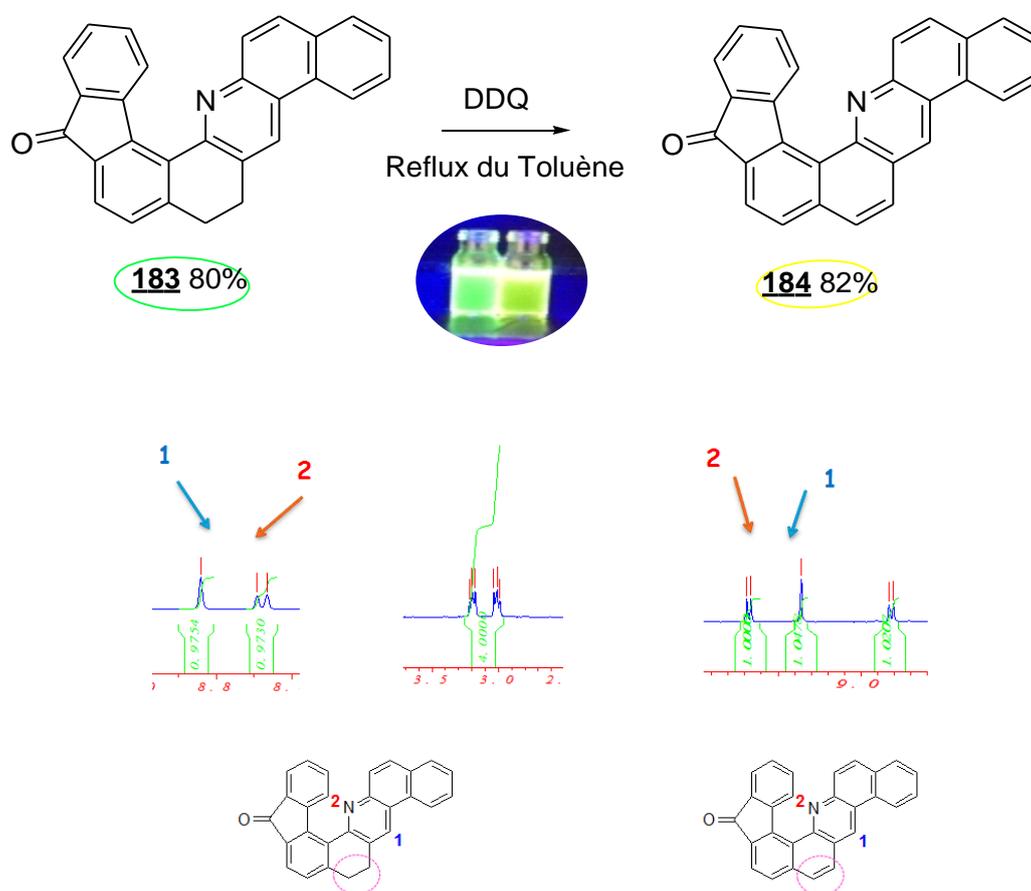


Figure 25 : Déplacements chimiques des protons caractéristiques des composés **183** et

184

6- Propriétés photophysiques des fluorénones :

Les propriétés d'absorption et d'émission des composés **178** à **184** ont été étudiées en enregistrant les spectres UV-Vis et la fluorescence dans le dichlorométhane à 25°C. L'ensemble des données est rassemblé dans le tableau suivant :

Entrée	λ_{abs} nm (ϵ M ⁻¹ .cm ⁻¹)	λ_{em} nm	$\Delta\lambda$ nm	Φ_F
1	178 339 (22600)	528	189	0.018
2	182 355 (8300)	514	159	<0.001
3	183 370 (6000)	-	-	-
4	181 307 (12300)	-	-	-

Tableau V : Propriétés photophysiques des composés **178-183** dans le DCM à 25°C

Ces composés ont montré des longueurs d'onde d'absorption maximale dans l'UV. Plusieurs Remarques peuvent être effectuées à partir de ces données : Ces valeurs sont situées dans la région visible (307-370 nm). Ces édifices présentent de modestes coefficients d'extinction molaire allant de 6000 à 22600 M⁻¹.cm⁻¹. Seules les fluorénones **178** et **182** sont émissives. Le rendement quantique Φ_F du composé **178** est de 1,8%. La méthode utilisée pour la détermination du rendement quantique n'est pas suffisamment sensible pour mesurer le rendement quantique du composé **182** ($Q_F < 0,001$). Par contre, ces deux composés présentent des déplacements de Stokes de 159 nm (**tableau V**, entrée 2) et 189 nm (entrée 1) respectivement. Par la suite, nous avons comparé les fluorénones **178** et **183** avec leurs

analogues aromatisées. Les coefficients d'extinction molaires sont beaucoup plus importants dans le cas de composés aromatisés (jusqu'à $45800\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). Cependant, il n'a pas été possible de corrélérer leurs propriétés d'émission avec leur degré d'oxydation: La fluorénone **180** est faiblement émissive par rapport au composé **178**. L'effet inverse est observé dans le cas des composés **183/184**. La fluorénone **183** étant non émissive (**tableau VI**).

Entrée	Fluorénone	λ_{abs} nm ($\epsilon \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)	λ_{em} nm	$\Delta\lambda$ nm	Φ_{F}
1	178	339 (22600)	528	189	0,018
2	180	337 (31800)	571	234	<0,001
3	183	370 (6000)	-	-	-
4	184	359 (45800)	538	179	0,013

Tableau VI : Influence des modulations structurelles sur les propriétés photophysiques dans le DCM

Les propriétés d'émission de ces composés ont été étudiées dans différents solvants (**tableau VII**). Nous avons observé une modification à la fois de la longueur d'onde d'émission maximale et de l'intensité du signal tandis que les propriétés d'absorption ne sont pas modifiées. Un décalage vers le rouge de la bande d'émission est observé tout en augmentant la polarité du solvant suivant le paramètre de polarité Dimroth-Reichardt.¹³¹ Par exemple, le composé **178** présente un large spectre allant du vert à l'orange dans des solvants allant du toluène à l'éthanol (**figure 27**).

Dans ce contexte, l'intensité du signal d'émission semble être plus importante dans le DMSO que dans le DCM pour les deux composés **178** et **184**. En effet, les rendements quantiques des fluorénones dans le DMSO sont plus élevés que dans le DCM en allant de 1,8 à 5,7% pour l'édifice **178** et de 1,7 à 5,8% pour l'édifice **184** (**tableau VII**).

Compound		Toluène $E_T^N = 0,10^a$	CH_2Cl_2 $E_T^N = 0,31$	DMSO $E_T^N = 0,44$	EtOH $E_T^N = 0,65$
178	λ_{em}	505	515	523	570
	Φ_F	nd	0.018	0.057	nd
184	λ_{em}	522	538	535	-
	Φ_F	-	0.013	0.058	-

Tableau VI : Solvatochromisme des composés 178 et 184

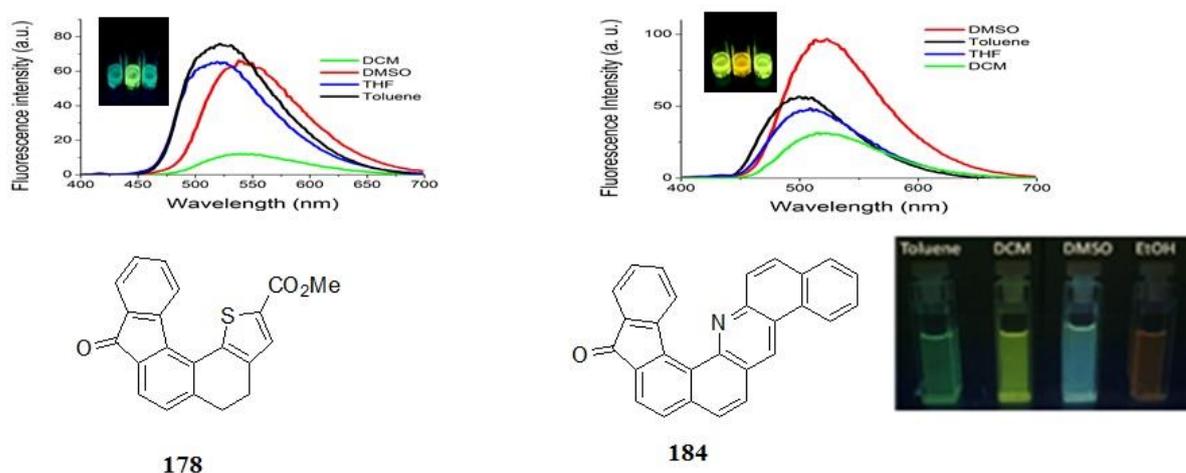


Figure 26 : Solvatochromisme des composés 178 et 184

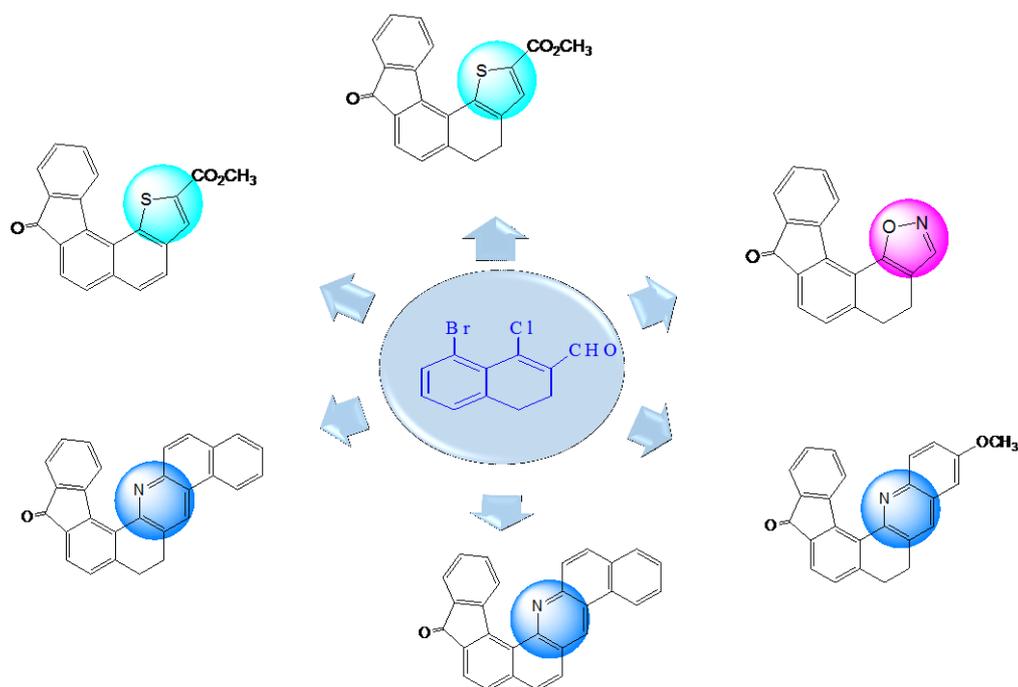
¹³¹ C. Reichardt, *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 2319.

Récapitulatif

L'originalité de ce travail réside dans la facilité d'accès à des architectures moléculaires de type fluorénones hélicoïdales à partir d'un précurseur commun: le **β -chlorovinylaldéhyde**.

Deux sites de réaction sont envisagés à savoir la formation de l'hétérocycle et la formation de la fluorénone. Dans ce contexte trois types de réactions sont valorisés :

- ✚ Construction de la brique hétérocyclique à base de thiophène, d'oxazole et de quinoléine.
- ✚ Le couplage de Suzuki qui nous a permis de préparer une large gamme de motifs biaryles à partir d'acides boroniques accessibles commercialement. Chaque famille de cibles est obtenue à l'aide d'un système catalytique qui dépend de la nature de l'hétérocycle bromé initialement introduit.
- ✚ La cyclisation électrophile pour former enfin le motif fluorénone. Cette étape délicate nous a permis d'obtenir des fluorénones hélicoïdales différentes par la nature de l'hétérocycle et la nature aromatique ou partiellement hydrogénée du cycle condensé au motif fluorénone.



*Partie expérimentale : Synthèse
d'architectures hélicoïdales : Cas des hélicènes*

General

Unless otherwise noted, all starting materials were obtained from commercial suppliers and used without purification. Photochemical reactions were carried out in a1-L photoreactor equipped with a high pressure mercury immersion lamp [Heraeus TQ 150]. NMR spectra were recorded on a 300 MHz and 200 MHz Bruker spectrometers. Chemical shifts were reported in ppm relative to the residual solvent peak (7.27 ppm for CHCl₃) for ¹H spectra and (77.00 ppm for CDCl₃) for ¹³C spectra. High Resolution Mass spectroscopy data were recorded on an Autospec Ultima (Waters/Micromass) device with a resolution of 5000 RP at 5%. X-ray intensity data were collected on a Bruker X8-APEX2 CCD area-detector diffractometer using Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). The structure was solved by direct methods, developed by successive difference Fourier syntheses, and refined by full-matrix least-squares on all F2 data using SHELXTL V6.12.

UV/Vis analyses were performed on a Perkin-Elmer spectrophotometer UV/Vis/NIR Lambda 19. 1 cm path quartz cells were used for the measurements. Steady-state fluorescence measurements were recorded on a spectrofluorimeter FluoroMax-3 equipped with a 150W Xenon lamp and a slit width of 5 nm. For all measurements, the samples used for the fluorescence are the same for UV/vis Infrared spectra were recorded with a FT spectrometer. Melting points were determined in open capillary tubes and are uncorrected. Thin-layer chromatography (TLC) was carried out on aluminium sheets precoated with silica gel 60 F254. Column chromatography separations were performed using silica gel (0.040-0.060 mm).

Quantum yield measurements Fluorescence quantum yields were measured according to Williams comparative method¹³². Absorption and fluorescence spectra were recorded for five solutions of increasing concentrations with an absorbance comprised between 0.01 and 0.1 to avoid reabsorption phenomenon. The reference is chosen so that both it and the sample can be excited at the same wavelength even if it is not the maximum of absorption. The fluorescence of the sample and the reference are then plotted versus their absorbance.

¹³² Analyst, **1983**, 108, 1067.

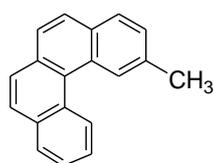
The data should correlate linearly and after calculating the gradient of the curve, the fluorescence quantum yield is given by this equation :

$$\Phi_x = \Phi_{\text{ref}} \frac{\text{grad}_x \eta_x^2}{\text{grad}_{\text{ref}} \eta_{\text{ref}}^2}$$

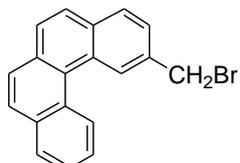
Where x stands for the sample, ref the reference, Φ the quantum yield and η the refractive index of the solvent.

Synthesis of carbohelicenes from benzo[c]phenanthrenes derivatives

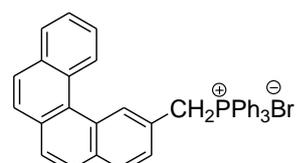
In this experimental part we describe only the novels compounds. The following structures have already been described :^{133,134}



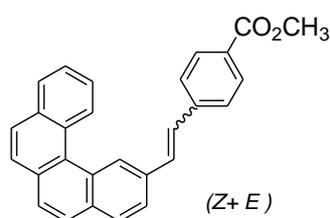
103



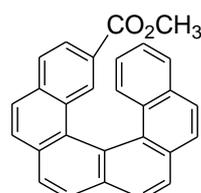
104



105



108



110

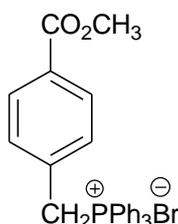
¹³³ A. Moradpour, H. Kagan, M. Baes, G. Morren, R. H. Martin, *Tetrahedron*, **1975**, 31, 2139.

¹³⁴ W. H. Laarhoven, R. G. M. Veldhuis, *Tetrahedron*, **1971**, 28, 1822.

Typical procedure for the preparation of the phosphonium derivatives

In a bicol flask 250 mL placed under argon, are successively introduced 17.34 g (66.18 mmol, 1.1 equiv.) of triphenylphosphine, 13.78 g (60.17 mmol, 1équiv.) of methyl *p*-bromomethylbenzoate **91** and 90 mL anhydrous toluene. The mixture is heated for 69 hours at 110 ° C. After cooling at room temperature, the crude reaction product is filtered off then washed with diethyl ether. 25.26 g of a white powder are obtained (yield = 85%).

❖ ***p*-bromide (triphénylphosphoniométhyl) benzoate 92**



Chemical Formula: C₂₇H₂₄BrO₂P
Molecular Weight: 491,36

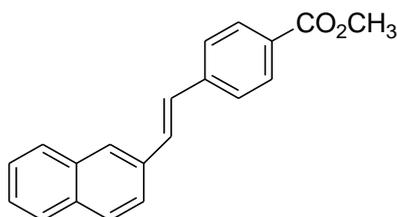
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.87 (s, 3H), 4.487 (s, 2H), 7.66-7.944 (22H).

¹³C NMR(δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 32.6, 51.83, 129.5, 129.6, 130, 130.2, 131.1, 133.9, 134.1, 135.2, 135.27, 166.27.

³¹P NMR:(δ ppm, CDCl₃, 121,5 MHz): 24,25 (s). *Typical procedure of Wittig reaction*

In a 100 mL flask, placed under argon, are introduced successively 3.5 g (7.73 mmol, 1.1 equiv.) of the phosphonium salt and 1 g (6.41 mmol, 1.4 equiv.) of 2-naphthaldehyde, 10 mL of anhydrous methanol are added and the reaction mixture is stirred until complete dissolution of both reactants. Sodium methoxide in small portions is then added 20 mg (3.7 mmol, 1,4équiv.). After stirring for 18 h at room temperature, filtration is carried out on sintered glass. The filtrate was evaporated and then extracted with dichloromethane after addition of 50 mL of distilled water. The organic phase was dried over magnesium sulfate. After concentration, the crude reaction product is chromatographed on a silica gel column.

❖ Methyl 4-((E)-2-(naphthalen-6-yl)vinyl)benzoate**94**



Chemical Formula: C₂₀H₁₆O₂
Molecular Weight: 288,34

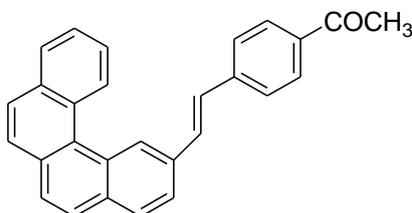
After purification on silica gel (PE/EtOAc: 98/02), **94** was obtained (47 %) as a white solid.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.93 (s, 3H), 7.24 (AB, J= 16.2 Hz, 1H), 7.43 (AB, J= 16,2 Hz, 1H), 7. 48 (m, 2H), 7.59, 7.62, 7.73, 7.76, 7.77, 7.79, 7.81, 7.83, 7.85, 7.88, 8.03, 8.06 (9H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 52.5, 123.7-142.2, 167.3.

HRMS-ESI: m/z [M]⁺found: 289,1244 (MH⁺; 80%).

❖ Olefine 109



Chemical Formula: C₂₈H₂₀O
Molecular Weight: 372,46

After purification on silica gel (PE/EtOAc: 90/10), **109** was obtained (97 %) as a yellow solid.

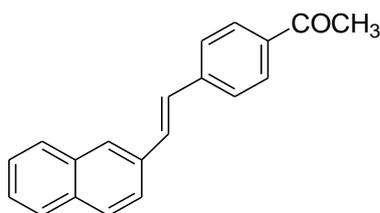
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 200 MHz): 3.88 (s, 3H), 7.20 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.57-8.02 (m, 13H), 7.50 (d, J = 9 Hz, 2H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 50MHz): 51.6, 122.7, 125.5, 125.8, 125.9, 126.4, 126.6, 126.8, 126.9, 127.2, 127.3, 127.5, 128.1, 128.2, 128.5, 128.6, 129.6, 129.8, 130.1, 130.9, 131.3, 131.6, 131.7, 132.9, 133.1, 134.1, 141.4, 166.5.

Typical procedure of Heck reaction

A solution of 4-methylbromobenzoate (1 g, 4.65 mmol) and dry NaOAc (420 mg, 5.1 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (3 mL) was placed in a Schlenk tube and successively degassed and purged with argon five times. The styrene derivative (1g, 6.49 mmol) was added and the mixture heated to 100°C. Next, a solution of Herrmann's catalyst (20 mg, 2%) in *N,N*-dimethylacetamide (2 mL) was added and the mixture heated to 140°C for 48 h. The product was worked up by addition of H₂O and extracted of the organic phase with EtOAc. The combined organic phases were dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by silica gel column chromatography with cyclohexane/EtOAc (98:02) as the eluent.

❖ 1-(4-((*E*)-2-(naphthalen-6-yl)vinyl)phenyl)ethanone 99



Chemical Formula: C₂₀H₁₆O
Molecular Weight: 272,34

After purification on silica gel (PE/EtOAc: 98/02), **99** was obtained (45 %) as a white solid.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.61 (s, 3H), 7.23 (AB, J= 16.2 Hz, 1H), 7.39 (AB, J = 16.2 Hz, 1H). 7.42-7.98 (11H).

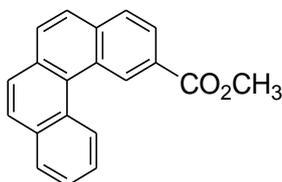
¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 27, 123.7-142.4, 197.9.

HRMS-ESI: m/z [M]⁺found : 273.1207 (MH⁺; 15%).

Typical procedure for the photocyclization

To a solution of the olefin (500 mg, 1.74 mmol) in toluene (1.2 L) was added iodine (1.1 eq.). The solution was degassed for 15–30 min. Irradiation was performed using a falling-film photoreactor and a high-pressure Hg-vapor lamp (500 W, Hanovia). A flow of argon was maintained throughout the irradiation. The reaction was monitored by TLC. Following completion, the solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was purified by silica gel column chromatography with cyclohexane/EtOAc (98:02) as the eluent.

❖ Benzoc[phenanthrene 97



Chemical Formula: C₂₀H₁₄O₂
Molecular Weight.: 286,32

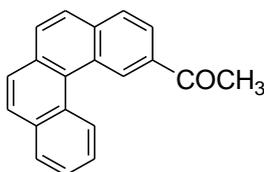
After purification on silica gel (PE/EtOAc: 98/02), **97** was obtained (93 %) as a white solid.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 4.03 (s, 3H), 7.65-7.95 (m, 5H.), 8.04 (d, AB, J = 8.1Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.9Hz, J = 3.9Hz, 2H), 9.85 (d, J = 8.4Hz, 1H), 9.87 (s, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 52.4, 125.6-135.9, 167.6.

HRMS-ESI: m/z [M]⁺ found: 287.1072 (MH⁺; 20%).

❖ **Benz[*c*]phenanthrene 100**



Chemical Formula: C₂₀H₁₄O
Molecular Weight: 270,32

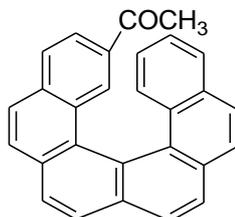
After purification on silica gel (PE/EtOAc: 98/02), **100** was obtained (84 %) as a white solid.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.76 (s, 3H), 7.63-8.04 (m, 8H), 8.14 (d, AB, J = 8.4 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.70 (s, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 27.3, 124.7-136.3, 198.74.

HRMS-ESI: m/z [M]⁺ found: 271.1123 (MH⁺; 9%).

❖ **Helicene 111**



Chemical Formula: C₂₈H₁₈O
Molecular Weight: 370,44

After purification on silica gel (PE/EtOAc: 90/10), **111** was obtained (62 %) as a yellow solid.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 200 MHz): 3.57 (s, 3H), 6.63 (dd, J = 0.8 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 0.6 Hz, J = 5.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.76-8.04 (m, 11H), 8.36 (s, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 50 MHz): 51.3, 119, 120.3, 123.8, 124.5, 125, 125.6, 126.2, 126.8, 127, 127.2, 127.4, 127.5, 127.6, 127.7, 128.3, 128.4, 128.5, 128.8, 128.9, 129.3, 130.7, 131.3, 132.3, 133.5, 134.1, 166.7.

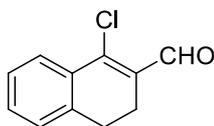
HRMS-ESI: m/z [M]⁺ found: 371.2123 (MH⁺; 80%).

Synthesis of partially hydrogenated oxahelicenes from acorleines derivatives

Preparation of β -chloroacroleine using DMF -POCl₃

N,N-Dimethyl-formamide (1.8 g, 24.5 mmol) was added to a well stirred and cooled solution of phosphorus oxychloride (3.75 g, 24.6 mmol) at 0° C for 30 min and followed by appropriate ketone (3.55 mmol) at the same temperature. The ice bath was removed and the mixture was further stirred for 2h at room temperature. The reaction mixture was heated to 75° C for 3 h. The red colored organic mass was poured into crushed ice with stirring. The mass was extracted with ethyl acetate (3*100 mL) and the layers were separated. The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. Thus the obtained residue was subjected to column chromatography purification on silica gel eluting with petroleum ether/ethyl acetate (95:5).

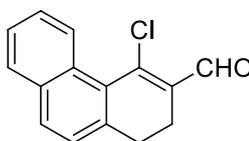
❖ 1-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde 112



Chemical Formula: C₁₁H₉ClO
Molecular Weight: 192,64

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 200 MHz): 2.61-2.68 (m, 2H), 2.81-2.86 (m, 2H), 7.23 (d, J= 6Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.88 (d, J= 6Hz, 1H), 10.40 (s, 1H).

❖ 4-chloro-1,2-dihydrophenanthrene-3-carbaldehyde 113



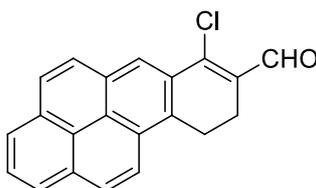
Chemical Formula: C₁₅H₁₁ClO

Molecular Weight: 242,70

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 200 MHz): 2.53-2.60 (m, 2H), 2.75-2.90 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41-7.59 (m, 2H), 7.82 (dd, *J* = 8.0, 3.2 Hz, 2H), 8.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 10.47 (s, 1H).

Data were in accordance with literature.¹³⁵

❖ 7-chloro-9,10-dihydrobenzo[*pqr*]tetraphene-8-carbaldehyde 114



Chemical Formula: C₂₁H₁₃ClO

Molecular Weight: 316,78

After purification on silica gel (PE/EtOAc: 95/05), **114** was obtained (85 %) as a yellow solid.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.85 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 10.8 Hz 2H), 7.99-8.26 (m, 7H), 8.67 (s, 1H), 10.53 (s, 1H).

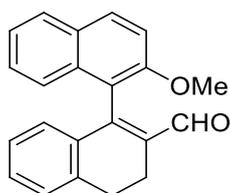
¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 21.6, 23.0, 122.8, 123.1, 124.5, 125.3, 125.7, 126.4, 127.0, 127.6, 127.8, 127.9, 128.5, 129.3, 127.9, 131.2, 131.9, 132.4, 132.6, 146.6, 190.7.

HRMS-ESI: *m/z* [M]⁺ calculated for C₂₁H₁₃ClO: 317.0733; found: 317.0727.

¹³⁵K. Yamamoto, M. Okazumi, H. Suemune, K. Usui, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1806.

General Suzuki-Miyaura coupling procedure using Pd(OAc)₂/SPhos

To a stirred suspension of the appropriate β -chloroacroleine (0.22 mmol), 2-methoxyphenylboronic acid or 2-methoxynaphthylboronic acid (0.43 mmol, 2 eq.), and cesium fluoride (132 mg, 0.86 mmol,) in degassed tetrahydrofuran (4 mL), was added palladium acetate (5.6 mg, 0.025 mmol) and 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (18 mg, 0.043 mmol). The mixture was stirred at reflux for 4h. Water (20 mL) was then added, and the aqueous phase was extracted with methylene chloride (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ethyl acetate (9:1).

❖ **2'-methoxy-3,4-dihydro-[1,1'-binaphthalene]-2-carbaldehyde 115**Chemical Formula: C₂₂H₁₈O₂

Molecular Weight: 314,38

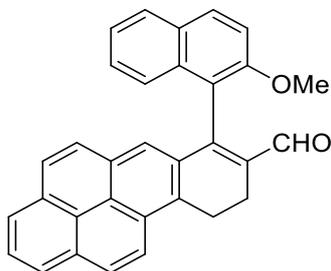
After purification on silica gel (PE/EtOAc: 95/05), **115** was obtained (93 %) as a white solid.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.64-2.95 (m, 2H), 3.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.19-7.50 (m, 6H), 7.85 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 20.6, 28.2, 57.0, 113.4, 118.0, 124.5, 125.3, 127.3, 127.5, 127.8, 128.4, 128.6, 129.7, 130.6, 131.1, 133.9, 134.2, 137.9, 139.1, 150.3, 155.2, 194.0.

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₁₉O₂: 315.1385; found: 315.1385.

❖ 7-(2-methoxynaphthalen-1-yl)-9,10-dihydrobenzo[*pqr*]tetraphene-8-carbaldehyde **117**



Chemical Formula: C₃₂H₂₂O₂

Molecular Weight: 438,52

After purification on silica gel (PE/EtOAc: 95/05), **117** was obtained (80 %) as a brown solid.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.05-3.14 (m, 2H), 3.73-3.82 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.30-7.45 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.65 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.93-7.99 (m, 2H), 8.06-8.16 (m, 4H), 8.40 (d, J = 7.5Hz, 1H), 9.53 (s, 1H).

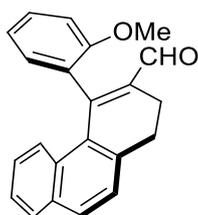
¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 20.1, 23.6, 56.5, 113.0, 117.9, 123.4, 123.8, 124.1, 124.9, 125.0, 125.2, 126.5, 126.9, 127.1, 127.5, 127.9, 128.0, 128.2, 128.9, 129.7, 130.7, 131.2, 131.7, 132.3, 132.6, 134.1, 136.4, 150.6, 154.9, 157.9, 193.5.

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₃₂H₂₃O₂: 439.1698; found: 439.1700.

General Suzuki-Miyaura coupling procedure using Pd(OAc)₂/Bu₄NBr

To a stirred suspension of the appropriate β -chloroacroleine (0.62 mmol), the boronic acid (2eq.), potassium carbonate (85mg, 1eq.) and Bu₄NBr (199 mg, 1eq.) in toluene/H₂O 1:2 were added palladium acetate (3 mg). The mixture was heated at 80°C for 30min to 1h and allowed to stand at room temperature for an additional 30min. The reaction mixture was extracted with methylene chloride. The organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM.

❖ **4-(2-methoxyphenyl)-1,2-dihydrophenanthrene-3-carbaldehyde 121**



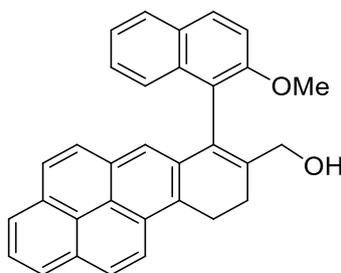
Chemical Formula: C₂₂H₁₈O₂
Molecular Weight: 314,38

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.48-2.85 (m, 2H), 2.88-3.00 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 6.89-7.13 (m, 4H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.78 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 9.73 (s, 1H).
Data were in accordance with literature.¹³⁵

General procedure for reduction of carboxaldehydes

To a stirred solution of the appropriate carboxaldehyde (0.2 mmol) in MeOH (1mL) was added sodium borohydride (37mg, 1mmol, 5eq.). The mixture was stirred at room temperature for 1h. After disappearance of the starting material, the reaction mixture was treated with aqueous HCl (2mL, 1M) and extracted twice with 5 mL DCM. Filtration over a silica gel pad afforded the expected methylalcohols which were used without further purification.

❖ 7-(2-methoxynaphthalen-1-yl)-9,10-dihydrobenzo[*pqr*]tetraphen-8-yl)methanol **118**



Chemical Formula: C₃₂H₂₄O₂
Molecular Weight: 440,53

After purification on silica gel (PE/EtOAc: 80/20), **118** was obtained (85 %) as a brown solid.

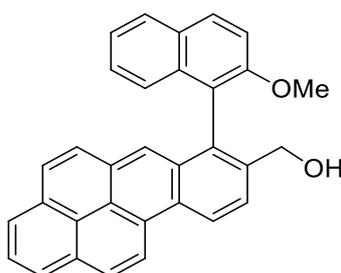
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.98-3.07 (m, 2H), 3.65-3.80 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.94-4.02 (m, 2H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.54 (d, J =7.5Hz, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.80-8.04 (m, 8H), 8.43 (d, J= 7.5Hz, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 24.2, 26.2, 56.9, 65.2, 113.9, 121.4, 122.6, 123.3, 124.0, 124.3, 124.5, 124.8, 125.1, 125.7, 126.3, 126.8, 127.4, 127.8, 127.9, 128.1, 128.3, 129.4, 129.5, 129.6, 130.1, 130.7, 130.7, 131.3, 133.4, 133.7, 139.2, 154.4.

HRMS-ESI: m/z [M]⁺ calculated for C₃₂H₂₄O₂: 440.1776; found: 440.1779.

Oxidation with DDQ

118 (65 mg, 0.15 mmol) and DDQ (54 mg, 0.24 mmol, 1.6 eq.) were dissolved in toluene (1 mL) and heated at reflux for 3 h. After cooling to room temperature, the resulting solution was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 90:10) to give **119**.

❖ **7-(2-methoxynaphthalen-1-yl)benzo[*pqr*]tetrphen-8-yl)methanol 119**

Chemical Formula: C₃₂H₂₂O₂
Molecular Weight: 438,52

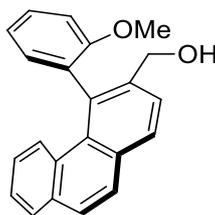
After purification on silica gel (PE/EtOAc: 80/20), **119** was obtained as a brown solid with quantitative yield.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.78 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 6.97 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.13-7.21(m, 1H), 7.34 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.0Hz, 2H), 7.74-7.82 (m, 2H), 7.91-8.04 (m, 3H), 8.10-8.25 (m, 3H), 8.36 (d, J = 7.5Hz, 1H), 9.16 (d, J = 8.4Hz, 1H), 9.24 (d, J = 8.4Hz, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 56.8, 64.4, 113.9, 121.3, 122.4, 123.1, 123.4, 123.6, 124.1, 124.8, 125.2, 125.5, 126.1, 126.8, 127.0, 127.5, 127.5, 127.6, 128.1, 128.5, 129.4, 129.9, 130.2, 130.9, 131.3, 131.5, 132.9, 134.2, 137.6, 154.7.

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated C₃₂H₂₃O₂: 439.1698; found: 439.1703.

❖ 2-methoxyphenylphenanthren-3-yl)methanol **122**



Chemical Formula: C₂₂H₁₈O₂
Molecular Weight: 314,38

After purification on silica gel (PE/EtOAc: 80/20), **122** was obtained (92 %) as a white oil.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.74 (s, 3H), 4.49-4.51 (m, 2H), 7.02-7.20 (m, 4H), 7.39-7.59 (m, 3H), 7.74-7.86 (m, 4H), 7.98 (d, J = 6Hz, 1H).

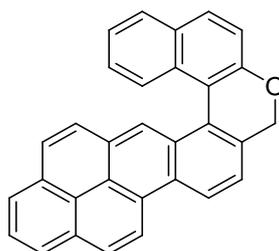
¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 55.7, 64.7, 111.9, 122.3, 125.4, 125.8, 126.8, 127.0, 1278.6, 127.2, 128.4, 128.7, 129.3, 129.3, 129.6, 131.0, 131.1, 133.3, 133.7, 134.6, 138.8, 156.8.

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₁₉O₂: 315.1385; found: 315.1385.

General deprotection-cyclisation procedure

To a stirred solution of the appropriate methylether (0.578 mmol, 1eq.) in dry dichloromethane (11.5 mL), BBr_3 (1.15 mL, 1.15 mmol, 2eq.) was added at -78°C under argon atmosphere. After 30 minutes at this temperature the reaction was placed at -10°C for 4h. Diethyl ether (2 mL) followed by water (10 mL) were added and organic compounds extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was dissolved in 2mL THF and added to aq. KOH (1.15mL, 2M, 4 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 15h. Then, HCl 2M was added with dichloromethane, until the pH of the aqueous layer was neutral. Organic compounds were extracted once with dichloromethane. The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ethyl acetate (95:5).

❖ Oxahelicene 120



Chemical Formula: $\text{C}_{31}\text{H}_{18}\text{O}$
Molecular Weight: 406,47

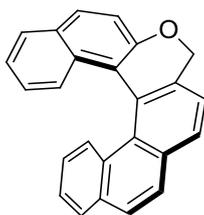
After purification on silica gel (PE/EtOAc: 95/05), **120** was obtained (55 %) as a yellow solid.

$^1\text{H NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 5.20 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 5.43 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.32 (m, 1H), 7.38-7.55 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.70-7.83 (m, 3H), 7.92-8.07 (m, 4H), 8.23 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.08 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 75 MHz): 70.9, 118.3, 118.9, 122.4, 122.8, 123.0, 123.3, 124.1, 124.4, 124.9, 125.2, 125.5, 125.5, 126.2, 126.5, 126.8, 126.9, 127.2, 127.6, 127.9, 128.4, 128.5, 129.0, 129.2, 130.3, 130.5, 130.8, 131.3, 131.7, 133.7, 156.5.

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{19}\text{O}$: 407.1436; found: 407.1438.

❖ Oxahelicene 123



Chemical Formula: C₂₅H₁₆O
Molecular Weight: 332,39

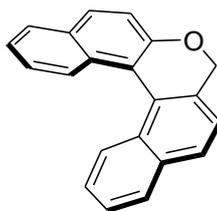
After purification on silica gel (PE/EtOAc: 95/05), **123** was obtained (70 %) as a brown solid.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 5.03 (d, J=13.1Hz, 1H), 5.34 (d, J=13.1Hz, 1H), 6.64 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (t, J= 7.6Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.09-7.29 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.8Hz, 2H), 7.70-7.87 (m, 6H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 70.1, 117.5, 120.0, 121.3, 122.7, 123.1, 124.5, 124.7, 125.1, 125.6, 126.1, 126.4, 126.5, 126.8, 127.0, 127.1, 127.3, 128.6, 128.8, 128.9, 129.1, 131.4, 132.3, 136.5, 154.3.

HRMS-ESI: m/z [M]⁺ calculated for C₂₅H₁₆O: 332.1201; found: 332.1195.

❖ Oxahelicene 116



Chemical Formula:
C₂₁H₁₄O
Molecular Weight: 282,34

After purification on silica gel (PE/EtOAc: 95/05), **116** was obtained (37 %) as a brown solid.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 5.03 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.26-7.53 (tt, J = 7.1, 6.2 Hz, 6H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.78-8.01 (m, 4H).

Data were in accordance with literature.¹³⁶

¹³⁶G. Bringmann, B. Schöner, K. Peters, E.-M. Peters, H. Georg von Schnering, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, *12*, 439.

Synthesis of fused fluorenones: incorporation of oxazole, pyridine and thiophene

❖ 8-Bromotetralone 144

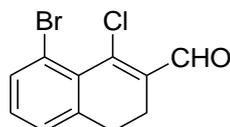


Chemical Formula: C₁₀H₉BrO
Molecular Weight.: 225,08

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.50-7.44 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 2.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.07-1.98 (m, 2H).

Data were in accordance with literature.¹³⁷

❖ 8-bromo-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde 145



Chemical Formula: C₁₁H₈BrClO
Molecular Weight.: 271,54

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.34-2.62 (2m, 4 H), 6.99-7.10 (m, 2 H), 7.45 (dd, J = 7.8, J = 0.8 Hz, 1 H).

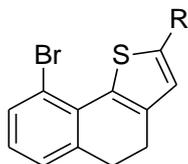
¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 20.9, 28.9, 121.3, 126.4, 130.8, 131.8, 134.2, 136.6, 143.6, 143.8, 189.8.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₁H₉OCIBr: 270.9525; found: 270.9531.

IR: 3070, 2856, 1694, 1663(CHO), 1571, 1543, 1441, 770, 738, 624, cm⁻¹.

¹³⁷P. Nguyen, E. Corpuz, T. M. Heidelbaugh, K. Chow, M. E. Garst, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 10195.

Typical Procedures for preparation of thiophenes



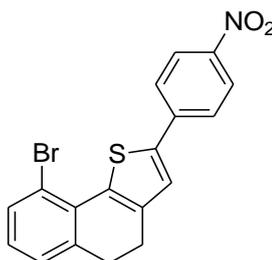
Method 1

To a stirred solution of 8-bromo-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde (0.29 g, 1.07 mmol) and methyl thioglycolate (0.125 mg, 1.28 mmol) in pyridine (1.22 mL), was added triethylamine (0.17 mg, 1.06 mmol) dropwise. The reaction was continued for 1.5 h at 50 °C and then cooled to ambient temperature. An aqueous solution of 50% (w/w) KOH (0.3mL) was added and the reaction mixture was stirred for an additional 20 min. The reaction mixture was poured over crushed ice and then partitioned between methylene chloride (6 mL) and 2 M HCl (35 mL). The organic layer was removed and washed with 2 M HCl (35 mL), 10% NaOH (18 mL), and brine solution. The methylene chloride solution was dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure to yield brown oil. This crude product was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether/ethyl acetate (9:1) to yield a yellow solid (0.33 g, 1.025 mmol, 96%).

Method 2

The chloroacrolein (0.18 mmol) in 1mL DMF was added to a suspension of sodium sulfide (0.2 mmol) in 1mL DMF at room temperature, after 15 min, paranitrobenzylbromide or bromoacetonitrite (0.18 mmol) was added. After 15 min, sodium methoxide (0.18 mmol) was added and after 10 min, the mixture was extracted with methylene chloride. The methylene chloride solution was dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure to yield yellow solid with quantitative yield.

❖ 9-bromo-4,5-dihydro-2-(4-nitrophenyl)naphtho[1,2-b]thiophene 146

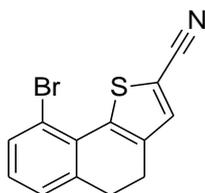


Chemical Formula: C₁₈H₁₂BrNO₂S
Molecular Weight: 386,26

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.83-3.01 (m, 4 H), 7.03(t, J=7.7 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=10.2 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.55 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 8.25 (d, J=9 Hz, 2 H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 24.2, 30.7, 119.5, 124.4, 125.1, 125.7, 127.4, 127.8, 131.1, 132.8, 135.6, 138.7, 140.2, 140.5, 142.1, 146.4.

❖ 9-bromo-4,5-dihydronaphtho[1,2-b]thiophene-2-carbonitrile 147

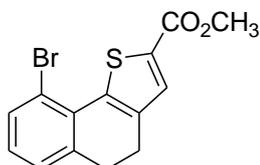


Chemical Formula: C₁₃H₈BrNS
Molecular Weight: 290,18

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.76-2.89 (m, 2 H), 2.96-3.01 (m, 2 H), 7.09(t, J=7.7 Hz, 1 H), 7.24 (d, J =7.4 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.55 (d, J =8.0 Hz, 1 H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 23.9, 30.4, 107.8, 114.7, 120.1, 127.6, 129.0, 130.1, 132.8, 135.7, 139.2, 140.1, 140.2.

❖ Methyl-9-bromo-4,5-dihydronaphtho[1,2-b]thiophene-2-carboxylate 148



Chemical Formula: C₁₄H₁₁BrO₂S
Molecular Weight: 323,2

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.78-2.98 (2m, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 7.03 (t, J = 7.7Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 7.3Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 8,1Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H).

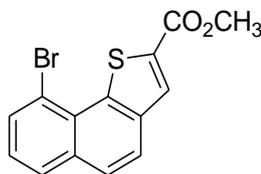
¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 23.9, 30.7, 52.1, 120.1, 127.4, 128.3, 130.9, 131.2, 132.2, 132.8, 139.3, 139.9, 140.7, 163.0.

HRMS-ESI: m/z [M]⁺ calcd for C₁₄H₁₁O₂SBr: 322.9741; found: 322.9738.

Mp 95 °C.

IR: 3030, 2869, 1705(C=O), 1558, 1527, 1432, 1071, 729, 530 cm⁻¹

❖ Methyl-9-bromonaphtho [1,2-b]thiophene-2-carboxylate 151:



Chemical Formula: C₁₄H₉BrO₂S
Molecular weight: 321,19

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.99 (s, 3 H), 7.36 (t, J = 7.8Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8.6Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8,6Hz, 1 H), 7.89 (t, J = 8.1Hz, 1 H), 8.19 (s, 3 H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 52.4, 120.0, 123.8, 126.5, 126.8, 128.4, 128.8, 130.2, 132.3, 133.3, 134.3, 138.7, 139.2, 163.2.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₁₀O₂SBr: 320.9585; found: 322.9589.

Mp 142 °C.

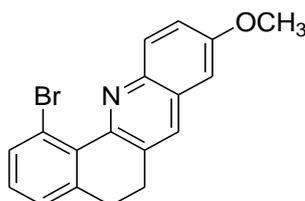
IR: 3020, 2847, 1717(C=O), 1546, 1505, 1429, 1225, 1064, 754, 575 cm⁻¹

Typical procedure for preparation of 5,6-dihydrobenzo[*c*]acridines derivatives

A round-bottom flask was charged under argon with β -chloroacrolein **145** (200 mg, 0.73 mmol), 4-methoxyaniline (454 mg, 3.69 mmol), dry isopropanol (3 mL). The reaction mixture was stirred and heated at 90 °C for 20 h. After coming back to room temperature, the red colored organic mass was extracted with ethyl acetate (3 x100 mL) and the layers were separated. The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The obtained residue was subjected to column chromatography purification on silica gel eluting with petroleum ether/ethyl acetate (98:02) to yield **152** as pinkish solid (217 mg, 0.64 mmol, 87%).

Using the same procedure, the product **153** (240 mg, 0.67 mmol, 90%) was obtained as yellow solid.

❖ **51-bromo-5,6-dihydro-9-methoxybenzo[*c*]acridine 152:**



Chemical Formula: C₁₈H₁₄BrNO
Molecular Weight: 340,21

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.88-2.98 (m, 4 H), 3.93 (s, 3 H), 7.03 (d, J = 2.8Hz, 1 H), 7.12 (t, J = 7.8Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 9.2Hz, J = 2.8Hz, 1 H), 7.68 (dd, J = 7.8Hz, J = 1.1 Hz 1 H), 7.83 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 9.2Hz, 1 H).

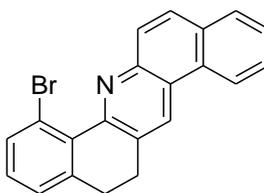
¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 29.2, 30.2, 55.5, 104.5, 121.3, 121.3, 126.9, 128.4, 129.34, 130.8, 131.9, 132.3, 133.3, 134.4, 142.4, 142.9, 150.1, 158.1.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₈H₁₅NOBr: 340.0337; found: 340.0330.

Mp 156 °C.

IR: 3002, 2932, 1609, 1555, 1220 (C-N), 1159, 634 cm⁻¹

❖ 5,6-dihydrobenz[c]acridine 5 :



Chemical Formula: C₂₁H₁₄BrN
Molecular Weight: 360,25

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.93-3.13 (m, 4 H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.61-7.73 (m, 3 H), 7.92-7.97 (m, 2 H), 8.12 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.73 (s, 1 H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 29.3, 30.1, 121.3, 122.6, 124.3, 126.8, 127.0, 127.0, 128.2, 128.6, 128.7, 129.3, 129.6, 129.9, 131.9, 132.0, 133.2, 134.5, 143.0, 146.1, 151.9.

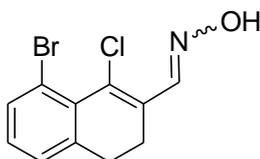
HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₁₅NBr: 360.0388; found: 360.0390.

Mp 208 °C.

IR: 3024, 1584, 1482, 1135 (C-N), 1118, 751, 555 cm⁻¹

Typical procedure for Preparation of oxime derivative

A mixture of compound **145** (200 mg, 0.73 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (256 mg, 3.68 mmol) was refluxed for 1 h in 2 mL of pyridine. Solution of 0.5 M of hydrochloric acid (20 mL) was then added. and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). From the organic phase was obtained 205 mg (97%) of **154** as a mixture of isomers that was not purified further.



Chemical Formula: $C_{11}H_9BrClNO$
Molecular Weight: 286,55

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300 MHz): 2.60-2.76 (m, 4 H), 7.05 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.61 (br, 1 H).

^{13}C NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 75 MHz): 23.5, 29.3, 120.7, 126.2, 129.3, 131.2, 132.6, 133.1, 134.1, 142.7, 149.2.

HRMS-ESI: m/z $[M + H]^+$ calcd for $C_{11}H_{10}NOClBr$: 285.9634; found: 285.9629.

Mp 125 °C.

IR: 3240 (OH), 2923, 2847, 1701(C=O), 1571, 1438, 1125 (C-N), 729, 656, 517 cm^{-1}

Typical Procedure for the Suzuki-Miyaura Coupling Reaction

Method 1

To a stirred suspension of methyl-9-bromonaphtho[1,2-*b*]thiophene-2-carboxylate (150 mg, 0.46 mmol), *o*-tolylbenzenboronic acid (128 mg, 0.92 mmol, 2 eq.), and K₂CO₃ (190 mg, 1.38 mmol, 3 eq.) in degassed mixture of toluene (1 mL), absolute ethanol (0.2 mL) and water (0.2 mL) was added PdCl₂(PPh₃)₂ (16 mg, 0.04 mmol, 10% mol). The mixture was stirred at reflux for one night. Water (10 mL) was then added and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 95/5) to methyl 9-*o*-tolyl naphtho[1,2-*b*]thiophene-2-carboxylate **158** (150 mg, 96%) as a white solid.

Using the same procedure, the product **157** (88 mg, 0.26 mmol, 85%) was obtained as a white solid.

Method 2

To a stirred suspension of methyl-9-bromonaphtho[1,2-*b*]thiophene-2-carboxylate (130 mg, 0.40 mmol), 2-methoxycarbonylphenylboronic acid (122 mg, 0.81 mmol, 2 eq.), and cesium fluoride (247 mg, 1.6 mmol, 4 eq.) in degassed mixture of tetrahydrofuran (4 mL), was added palladium acetate (9.1 mg, 0.04 mmol) and 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (33.3 mg, 0.08 mmol). The mixture was stirred at reflux of THF for 2h. Water (20 mL) was then added, and the aqueous phase was extracted with methylene chloride (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ethyl acetate (9:1) then petroleum ether/ methylene chloride (6:4) to give the product **162** as a white solid (95 mg, 0.27 mmol, 67%).

Using the same procedure, the product **161** (27 mg, 0.06 mmol, 72%) was obtained as a yellow solid.

Method 3

To a stirred suspension of methyl 9-bromo-4,5-dihydronaphtho[1,2-*b*]thiophene-2-carboxylate (100 mg, 0.31 mmol), the boronic acid (164 mg, 1.22 mmol, 4 eq.), and cesium carbonate (300 mg, 0.92 mmol,) in degassed mixture of toluene (3 mL), was added 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (35 mg, 0.047 mmol). The mixture was stirred at reflux for 1h. Water (20 mL) was then added, and the aqueous phase was extracted with methylene chloride (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with methylene chloride to give the product **159** as a white oil (100 mg, 0.29 mmol, 96%).

Using the same procedure, the product **160** (60 mg, 0.15 mmol, 67%) was obtained as a yellow pasty product.

Using the same procedure, the product **164** (55 mg, 0.13 mmol, 60%) was obtained as a yellow oil.

Using the same procedure, the product **163** (39 mg, 0.12 mmol, 93%) was obtained as a white oil.

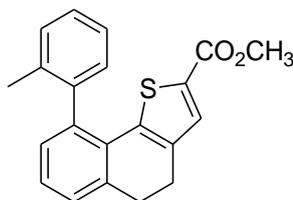
Method 4

To a stirred suspension of 1-bromo-5,6-dihydro-9-methoxybenzo[*c*]acridine **152** (50 mg, 0.15 mmol), 2-methoxycarbonylphenylboronic acid (53 mg, 0.29 mmol, 2 eq.) and potassium carbonate (61 mg, 0.44 mmol) in degassed dry 1,4-dioxane (2 mL) was added peppsi-*ipr* (10 mg, 0.015 mmol). The mixture was stirred at reflux for 3h. Water (20 mL) was then added and the aqueous phase was extracted with methylene chloride (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ethyl acetate (9:1) to give ester **169** as a brown solid (40 mg, 0.101 mmol, 68%).

Using the same procedure, the product **170** (60 mg, 0.15 mmol, 67%) as a yellow solid.

Using the same procedure, the product **168** (40 mg, 0.13 mmol, 67%) as a yellow oil.

❖ Methyl 4,5-dihydro-9-o-tolynaphtho[1,2-b]thiophene-2-carboxylate 157



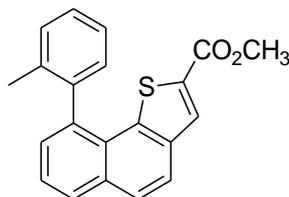
Chemical Formula: C₂₁H₁₈O₂S
Molecular Weight: 334,43

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.00 (2s, 3 H), 2.82-3.03 (m, 4 H), 3.76-3.90 (2s, 3 H), 7.04-7.42 (m, 7 H), 7.54 (s, 1 H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 19.77, 23.9, 30.1, 51.8, 126.4, 127.2, 127.4, 128.6, 128.8, 129.2, 129.9, 130.4, 131.1, 132.2, 136.6, 136.8, 138, 139, 139.9, 141.5, 163 .

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₁₉O₂S: 335.1106; found: 335.1109.

❖ Methyl 9-o-tolynaphtho[1,2-b]thiophene-2-carboxylate 158



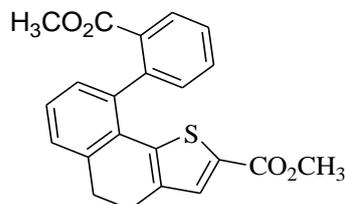
Chemical Formula: C₂₁H₁₆O₂S
Molecular Weight: 332,42

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.84-1.88 (2s, 3 H), 3.65-3.74 (2s, 3 H), 7.14-7.16 (m, 1 H), 7.26-7.33 (m, 3 H), 7.39 (t, J = 1.3 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, J = 15.2 Hz, 1 H), 7.73 (s, 2 H), 7.86 (d, J = 1 Hz), 7.95 (s, 1 H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 19.8, 52.2, 122.9, 126.1, 126.7, 126.8, 127.4, 128.1, 128.4, 129.2, 130.1, 130.2, 130.7, 132.7, 133.4, 137.4, 137, 138.4, 139.9, 140, 163.2.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₁₇O₂S: 333.0949; found: 335.0937.

❖ Methyl-9-(2-(methoxycarbonyl)phenyl)-4,5-dihydronaphtho[1,2-b]thiophene-2-carboxylate 161



Chemical Formula: $C_{22}H_{18}O_4S$
Molecular Weight: 378,44

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300 MHz): 2.73-2.96 (2m, 4 H), 3.49 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 6.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 7.11-7.23 (m, 3 H), 7.40 (s, 1 H), 7.47-7.48 (m, 2 H), 8.00 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2$ Hz 1 H).

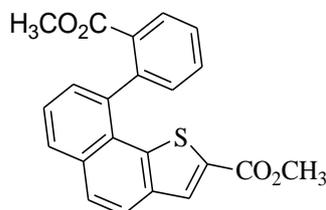
^{13}C NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 75 MHz): 24.0, 30.1, 51.8, 126.9, 127.3, 128.1, 128.6, 128.9, 130.7, 130.9, 131.0, 131.6, 131.8, 132.2, 132.3, 136.5, 138.2, 139.0, 141.8, 162.9, 166.9.

HRMS-ESI: m/z $[M]^+$ calcd for $C_{22}H_{18}O_4S$: 378.0926; found: 378.0926.

Mp 140 °C.

IR: 2996, 2847, 1690(C=O), 1720 (C=O), 1530, 1435, 1261, 1064, 754 cm^{-1} .

❖ Methyl 9-(2-(methoxycarbonyl)phenyl)naphtho[1,2-b]thiophene-2-carboxylate 162



Chemical Formula: $C_{22}H_{16}O_4S$
Molecular Weight: 376,43

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300 MHz): 3.34 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 7.16-7.29 (m, 2 H), 7.50 (t, $J = 7.7$ Hz), 7.57-7.60 (m, 2 H), 7.73 (s, 2 H), 7.88 (d, $J = 7.9$ Hz 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.09-8.13 (m, 1 H).

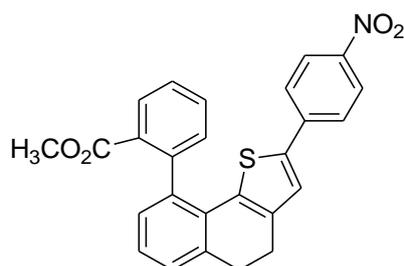
^{13}C NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 75 MHz): 51.8, 52.2, 122.8, 125.7, 126.9, 127.3, 128.5, 129.0, 130.3, 130.9, 131.2, 132.2, 132.5, 132.6, 132.9, 137.7, 138.6, 140.1, 141.7, 163.2, 166.6.

HRMS-ESI: m/z $[M + H]^+$ calcd for $C_{22}H_{17}O_4S$: 377.0848; found: 377.0926.

Mp 169 °C.

IR: 2999, 2853, 1704 (C=O), 1530, 1425, 1254, 1069, 754, 716 cm^{-1}

❖ Methyl 2-(4,5-dihydro-2-(4-nitrophenyl)naphtho[1,2-b]thiophen-9-yl)benzoate 165

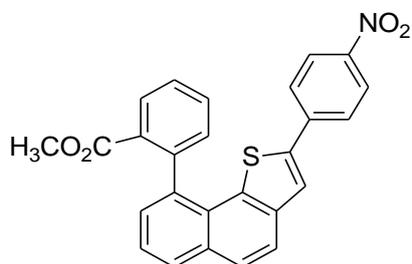


Chemical Formula: C₂₆H₁₉NO₄S
Molecular Weight: 441,5

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.86-3.09 (m, 4 H), 3.60 (s, 3H), 7.02 (dd, J =1.4 Hz, J =7.5, Hz, 1 H), 7.21 (dd, J =5.2 Hz, J =9.7 Hz, 1 H), 7.29-7.41 (m, 2 H), 7.44 (d, J =9 Hz, 1 H), 7.59-7.66 (m, 2 H), 8.09-8.14 (m, 3 H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 24.2, 30.1, 51.9, 124.2, 125.1, 125.2, 126.4, 127.3, 128.1, 128.4, 129.1, 130.7, 131.1, 132.1, 132.2, 135.8, 137.9, 139.6, 140.4, 140.7, 142.0, 146.1, 167.0.

❖ Methyl 2-(2-(4-nitrophenyl)naphtho[1,2-b]thiophen-9-yl)benzoate 166

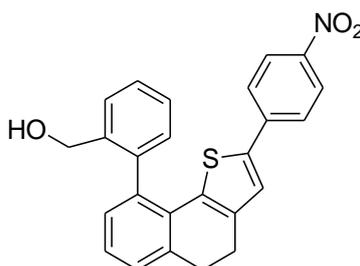


Chemical Formula: C₂₆H₁₇NO₄S
Molecular Weight: 439,48

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.47 (s, 3H), 7.37 (dd, J =1.1 Hz, J =7.1 Hz, 1 H), 7.42-7.45 (m, 1 H), 7.53-7.66 (m, 3 H), 7.70-7.73 (m, 2 H), 7.99 (dd, J =1.1 Hz, J =8.1 Hz, 1 H), 8.19 (d, J =8.8 Hz, 2 H), 8.23-7.26 (m, 1 H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 51.8, 122.2, 122.4, 124.2, 125.1, 126.3, 126.9, 127.2, 128.5, 128.9, 131.0, 131.2, 131.8, 132.5, 137.2, 138.1, 139.3, 140.6, 141.1, 141.9, 146.7, 166.7.

❖ 2-(4,5-dihydro-2-(4-nitrophenyl)naphtho[1,2-b]thiophen-9-yl)phenylmethanol 164

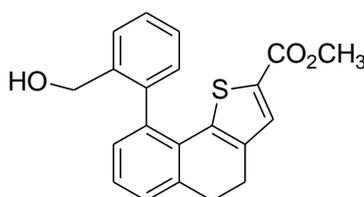


Chemical Formula: C₂₅H₁₉NO₃S
Molecular Weight: 413,49

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.86-3.06 (m, 4 H), 4.35-4.75 (m, 2 H), 4.71 (s, 1 H), 7.11 (d, J =7.3 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.23 (d, J =7.4 Hz, 1 H), 7.29-7.33 (m, 2 H), 7.38 (d, J =4.3 Hz, 2 H), 7.42-7.6 (m, 3 H), 7.57(t, J =7.4 Hz, 1 H), 7.64 (d, J =87.3 Hz, 1 H), 8.14 (d, J =8.9 Hz, 2 H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 24 .2, 30.1, 63.2, 124.3, 125.3, 166.9, 127.7, 128.5, 128.9, 129.1, 130.6, 139.7, 140.7.

❖ Methyl4,5-dihydro-9-(2-(hydroxymethyl)phenyl)naphtho[1.2-b]thiophene-2-carboxylate 160



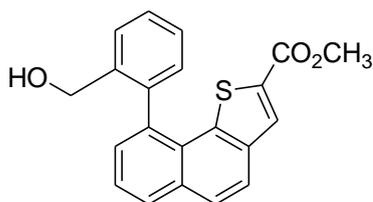
Chemical Formula:C₂₁H₁₈O₃S
Molecular Weight: 350,43

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.82-2.87 (m, 2 H), 2.99-3.04 (m, 2 H), 3.76(S,3H), 4.30-4.41 (m, 2 H), 7.08 (dd, J =2 Hz, J =7, Hz 1 H), 7.22 (dd, J =1,1 Hz, J =7.4 Hz, 1 H), 7.26-7.29 (m, 2 H), 7.42 (td, J =1.3 Hz, J =7.4 Hz, 1 H) 7.49 (s, 1 H), 7.54 (td, J =1.3 Hz, J =7.6 Hz, 1 H), 7.54 (d, J =7.6 Hz, 1 H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 23.9, 30.1, 51.8, 63.1, 127.4, 127.7, 128.1, 128.2, 129.1, 129.2, 129.3, 130.2, 131.4, 132.3, 136.4, 136.9, 138.7, 139.4, 141.1, 162.9.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₁₈O₃S: 350.0977; found: 350.0978.

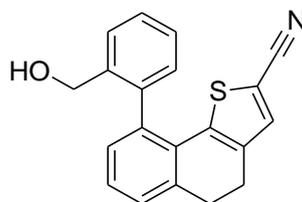
❖ methyl 9-(2-(hydroxymethyl)phenyl)naphtho[1,2-b]thiophene-2-carboxylate 159



Chemical Formula: C₂₁H₁₆O₃S
Molecular Weight: 348,41

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.84 (s, 3 H). 4.33 (s, 2H). 7.29 (d, J = 10 Hz, 1 H). 7.45-7.51 (m, 2 H). 7.60-7.73 (m, 3 H). 7.86 (s, 2 H). 8.02 (d, J = 8 Hz, 1 H). 8.07 (s, 1 H).

❖ 4,5-dihydro-9-(2-(hydroxymethyl)phenyl)naphtho[1,2-b]thiophene-2-carbonitrile 163

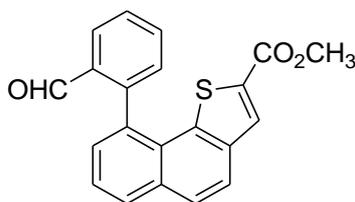


Chemical Formula: C₂₀H₁₅NOS
Molecular Weight: 317,4

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.79-2.93 (m, 2 H), 2.97-3.11 (m, 2 H), 4.32-4.38 (m, 2 H), 7.09-7.12 (m, 1 H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.43 (td, J = 1.4 Hz, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.57 (td, J = 1.2 Hz, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1 H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 23.8, 29.8, 62.9, 107.8, 114.9, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 129.0, 129.6, 130.4, 135.8, 136.5, 136.8, 138.1, 138.1, 138.8, 139.5, 141.4.

❖ Methyl 9-(2-formylphenyl)naphtho[1,2-b]thiophene-2-carboxylate 167

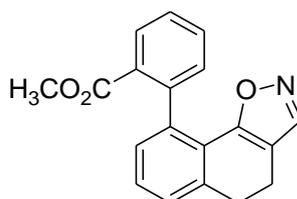


Chemical Formula: C₂₁H₁₄O₃S
Molecular Weight: 346,4

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.84 (s, 3 H), 7.45-7.52 (m, 2 H), 7.60-7.69 (m, 1 H), 7.74-7.81 (m, 2 H), 7.88 (s, 2 H), 8.05 (d, J =1.2 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.1 (dd, J =2 Hz, J =7.1Hz, 1 H), 9.63 (s, 1 H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 52.2, 123.4, 125.7, 126.8, 127.6, 128.1, 129.4, 129.5, 129.7, 130.3, 131.8, 132.6, 133.6, 134.3, 134.5, 135.1, 138.1, 139.6, 143.7, 162.9, 191.3.

❖ Methyl 2-(4,5-dihydronaphtho[2,1-d]isoxazol-9-yl)benzoate 168



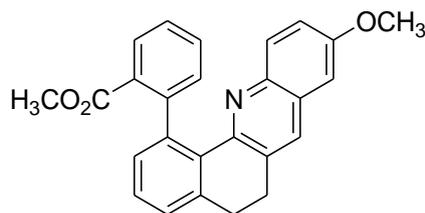
Chemical Formula: C₁₉H₁₅NO₃
Molecular Weight: 305,33

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.65-2.86 (m, 4 H), 3.64 (s, 3H), 7.04 (dd, J₁= 7Hz, J₂= 1.9 Hz 1 H), 7.22-7.27 (m, 3 H), 7.41 (td, J₁= 7.4 Hz, J₂= 1.1 Hz 1 H), 7.50 (td, J₁= 7.4 Hz, J₂= 1.4 Hz 1 H), 7.93 (dd, J₁= 7.7 Hz, J₂= 1.1 Hz 1 H), 8.38 (s, 1H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 23.61, 28.90, 51.9, 126.3, 127.2, 127.8, 129.8, 129.9, 129.9, 130.9, 131.2, 132.8, 139.6, 143.7, 144.9, 149.5, 167.7.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₉H₁₆NO₃: 306.1130; found: 306.1128.

❖ Methyl 2-(5,6-dihydro-9-methoxybenzo[c]acridin-1-yl)benzoate 169



Chemical Formula: C₂₆H₂₁NO₃
Molecular Weight: 395,45

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.96-3.05 (m, 4 H), 3.42 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.91 (d, J = 2.5Hz, 1 H), 7.09 (dd, J = 6.5Hz, J = 2.7Hz, 1 H), 7.17(d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.22-7.41 (m, 5 H) 7.51 (td, J = 7.5Hz, J = 1.4 Hz 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.89 (dd, J = 7.8Hz, J = 0.9 Hz, 1 H).

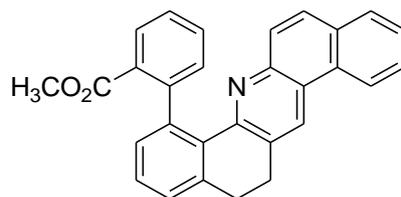
¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 29.2, 29.7, 51.3, 55.4; 104.2, 120.6, 125.9, 127.0, 127.7, 128.0, 129.0, 129.5, 130.6, 130.6, 131.2, 131.5, 132.0, 132.5, 139.9, 141.2, 142.5, 145.7, 145.8, 150.8, 157.5, 167.7.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₆H₂₂NO₃: 396.1600; found: 396.1604.

Mp 81 °C.

IR: 3056, 2942, 1723(C=O), 1625, 1492, 1220 (C-N), 1118, 748, 590 cm⁻¹

❖ **Compound 170**



Chemical Formula: C₂₉H₂₁NO₂
Molecular Weight: 415,48

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.03-3.21 (m, 4 H), 3.42 (s, 3 H), 7.14 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.27-7.29 (m, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.52-7.66 (m, 3 H), 7.70 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.56 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 29.3, 29.6, 51.3, 122.4, 122.6, 123.4, 125.9, 126.5, 126.67, 127.0, 128.2, 128.4, 128.5, 129.1, 129.3, 129.6, 130.5, 130.6, 131.3, 131.6, 131.7, 132.3, 139.9, 141.3, 145.8, 146.0, 152.6, 167.7.

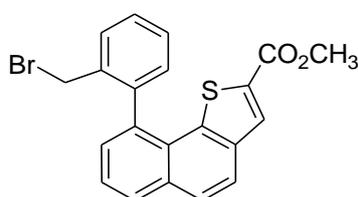
HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₉H₂₂NO₂: 416.1653; found: 416.1653.

IR: 3050, 2948, 1710 (C=O), 1577, 1479, 1251 (C-N), 1099, 735 cm⁻¹.

Typical Procedure for bromination

To a solution of the methyl 9-*o*-tolyl naphtho[1,2-*b*]thiophene-2-carboxylate **157** (100 mg, 0.30 mmol) in CCl₄ (5 mL) was added *N*-Bromosuccinimide (59 mg, 1.1 eq.) and a catalytic amount of AIBN. The solution was refluxed for 4 h then the solvent was evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/dichloromethane : 99/1), the product **171** (80 mg, 0.19 mmol, 64%) was obtained as a white oil.

❖ methyl 9-(2-(bromomethyl)phenyl)naphtho[1,2-*b*]thiophene-2-carboxylate 171



Chemical Formula: C₂₁H₁₅BrO₂S
Molecular Weight.: 411,31

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.85 (s, 3 H), 3.97 (d, J = 10 Hz, 1 H), 4.31 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.51 (td, J = 7.4 Hz, J = 6 Hz, 1 H), 7.60 (td, J = 1.3 Hz, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.68 (t, J = 8 Hz, J = 15.3 Hz, 2 H), 7.86 (s, 2H), 8.02 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H).

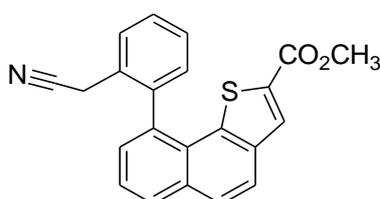
¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 31.5, 52.2, 123.1, 126, 126.9, 127.4, 129.1, 129.2, 129.5, 129.9, 130.2, 131.2, 131.3, 132.8, 133.5, 135.8, 136.8, 137.9, 139.9, 163.1.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₁₆O₂SBr: 411.0054; found: 411.0058.

Typical Procedure for Cyanation

The product **171** (80 mg , 0.19 mmol) and the potassium cyanide (20 mg , 0.40 mmol , 2 eq.) was solubilized in NMP (1 mL) then the suspension was stirred at room temperature overnight. The solution was poured into water and the aqueous layer was extract with ethyl acetate (3x10 mL), filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by gradient flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/ethyl acetate: 95/5 then 70/30), the product **172**(50 mg, 0.14 mmol, 64%) was obtained as a white oil.

❖ **methyl 9-(2-(cyanomethyl)phenyl)naphtho[1,2-b]thiophene-2-carboxylate172**



Chemical Formula: $C_{22}H_{15}NO_2S$
Molecular Weight: 357,43

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300 MHz): 3.30 (s, 2 H), 3.85 (s, 3H), 7.36 (dd, $J = 1$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.48 (dd, $J = 1.3$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.57 (td, $J = 1.4$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.65-7.75 (m, 3 H), 7.88 (s, 2 H), 8.04 (dd, $J = 1.3$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H).

^{13}C NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 75 MHz): 21.7, 52.3, 117.5, 123.4, 126.3, 126.9, 128.6, 129.2, 129.5, 129.7, 130.1, 130.4, 131.1, 132.9, 133.7, 135.7, 138.1, 139.1, 139.6, 162.9.

HRMS-ESI: m/z $[M]^+$ calcd for $C_{22}H_{15}NO_2S$: 357.0824; found: 357.0826.

Typical Procedure for chlorination

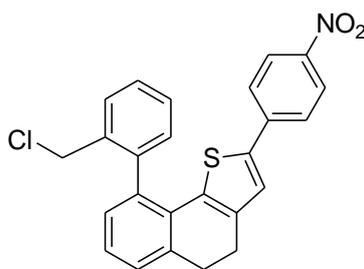
The biaryl compound **164** (20 mg, 0.053 mmol) was poured in HCl/Acetic acid (2/1 mL) and stirred under argon atmosphere at room temperature for 2 h. The resulting mixture was then poured into ice (20 g) and basified with sodium bicarbonate. This aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with methylene chloride then ethyl acetate/ methanol (90:10) to give **176** as a yellow solid (12 mg, 0.034 mmol, 30%) .

Using the same procedure, the compound **177** (19 mg, 0.052 mmol, 45%) was obtained as a yellow solid.

Using the same procedure, the product **175** (60 mg, 0.173 mmol, 78%) was obtained as a yellow solid.

Using the same procedure, the product **178** (7 mg, 0.02 mmol, 17%) was obtained as a white solid.

❖ 9-(2-(chloromethyl)phenyl)-4,5-dihydro-2-(4-nitrophenyl)naphtho[1.2-b]thiophene 175

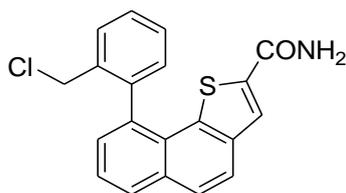


Chemical Formula: C₂₅H₁₈ClNO₂S
Molecular Weight: 431,93

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.87-3.08(m, 4 H), 4.27-4.40 (m, 2 H), 7.18-7.24 (m, 2 H), 7.30-7.33 (m, 3 H), 7.50 (dd, J =5 Hz, J =12.5 Hz, 3 H), 7.60 (t, J =7.4 Hz, 1 H), 7.67 (d, J =6.7 Hz, 1 H), 8.17 (d, J =8.9 Hz, 2 H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 24.2, 30.1, 44.1, 124.2, 125.1, 125.2, 126.7, 127.9, 128.9, 129.2, 129.3, 129.6, 130.2, 131.0, 135.1, 136.2, 136.3, 136.7, 140.0, 140.1, 140.5, 140.7, 146.1.

❖ 9-(2-(chloromethyl)phenyl)naphtho[1,2-b]thiophene-2-carboxamide 178

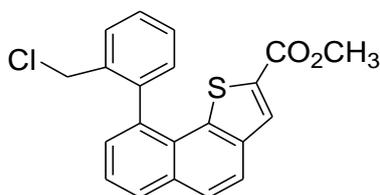


Chemical Formula: C₂₀H₁₄ClNOS
Molecular Weight: 351,85

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 4.12 (d, J =11.5 Hz, 1 H), 4.34 (d, J =11.6 Hz, 1 H), 5.83 (br, 2H), 7.50 (dd, J =1.3 Hz, 7.4 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J =1.2 Hz, 7 Hz, 1 H), 7.59-7.73 (m, 3H), 7.81-7.90 (m, 3H), 8.04 (dd, J =1.2 Hz, 8.1 Hz, 1 H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 44.0, 122.9, 125.9, 126.7, 127.1, 127.3, 129.2, 129.3, 129.4, 129.9, 130.6, 131.2, 132.6, 135.8, 136.7, 138.2, 139.7, 163.9.

❖ Methyl-9-(2-(chloromethyl)phenyl)-4,5-dihydronaphtho[1,2-b]thiophene-2-carboxylate 177

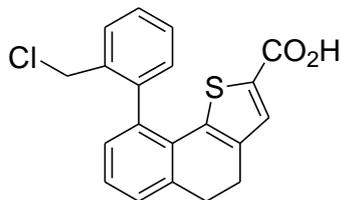


Chemical Formula: C₂₁H₁₇ClO₂S
Molecular Weight: 368,88

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 3.85 (s, 3 H), 4.12 (d, J =11.5 Hz, 1 H), 4.34 (d, J =11.6 Hz, 1 H), 7.33 (d, J =7.7 Hz, 1 H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.62-7.74 (m, 3H), 7.86 (s, 2H), 8.04 (dd, J =1.3 Hz, 9.3 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 44, 52.2, 123.1, 126, 126.9, 127.4, 129.1, 129.2, 129.4, 129.8, 130.2, 130.6, 131.1, 132.8, 133.5, 135.9, 136.6, 137.9, 139.7, 139.8, 163.1.

❖ 9-(2-(chloromethyl)phenyl)-4,5-dihydronaphtho[1,2-b]thiophene-2-carboxylic acid
176



Chemical Formula: C₂₀H₁₅ClO₂S
Molecular Weight: 354,85

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.82-2.87 (m, 2 H), 2.99-3.04 (m, 2 H), 3.76 (s, 3H), 4.30-4.41 (m, 2 H), 7.08 (dd, J = 2 Hz, J = 7, Hz 1 H), 7.22 (dd, J = 1,1 Hz, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.26-7.29 (m, 2 H), 7.42 (td, J = 1.3 Hz, J = 7.4 Hz, 1 H) 7.49 (s, 1 H), 7.54 (td, J = 1.3 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1 H).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 23.9, 30.1, 51.8, 63.1, 127.4, 127.7, 128.1, 128.2, 129.1, 129.2, 129.3, 130.2, 131.4, 132.3, 136.4, 136.9, 138.7, 139.4, 141.1, 162.9.

Typical Procedures for Cyclisation using PPA or H₂SO₄

With H₂SO₄

The product **161** (20 mg, 0.053 mmol) was poured in a stirred sulfuric acid solution (2 mL) at room temperature under argon. The suspension was stirred during 2 h. The resulting mixture was poured into ice (20 g) and basified with sodium bicarbonate. This aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with methylene chloride to give the product **179** as a yellow solid (6 mg, 0.017 mmol, 32%) together with the corresponding carboxylic acid by product.

With PPA

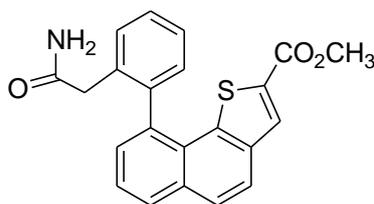
The methyl 2-(5,6-dihydro-9-methoxybenzo[*c*]acridine-1-yl)benzoate **169** (60 mg, 0.15 mmol) was poured in a stirred polyphosphoric acid (4 mL) at 120 °C under argon. The suspension was stirred at 120 °C during 5 h. The resulting mixture was poured into ice (20 g) and basified with sodium bicarbonate. This aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with methylene chloride to give a product **182** as a yellow solid (38.5 mg, 0.10 mmol, 69%).

Using the same procedure, the product **182** (38.5 mg, 0.10 mmol, 69%) was obtained as a yellow solid.

Using the same procedure, the product **180** (13.5 mg, 0.039 mmol, 75%) was obtained as an orange solid.

Using the same procedure, the product **181** (12mg, 0.041 mmol, 52%) was obtained as a yellow oil.

❖ methyl 9-(2-(carbamoylmethyl)phenyl)naphtho[1,2-b]thiophene-2-carboxylate 174



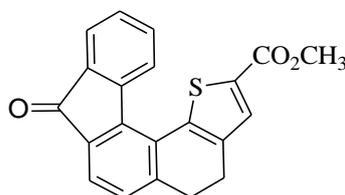
Chemical Formula: $C_{22}H_{17}NO_3S$
Molecular Weight: 375,44

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300 MHz): 3.84 (s, 3 H), 3.11 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.30 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 5.14 (br, 1 H), 5.38 (br, 1 H), 7.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 7.44-7.64(m, 5H), 7.85 (s, 2H), 8 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H).

^{13}C NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 75 MHz): 40.5, 52.2, 123.2, 126.1, 127, 127.2, 128.4, 128.9, 129.1, 129.9, 130.3, 131, 131.2, 132.8, 133.5, 134.4, 136.7, 138, 139.5, 140.2, 163.1.

HRMS-ESI: m/z $[M + H]^+$ calcd for $C_{22}H_{18}NO_3S$: 376.1007; found: 376.1005.

❖ Fluorenone 178



Chemical Formula: $C_{21}H_{14}O_3S$
Molecular Weight: 346,4

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300 MHz): 2.80-2.92 (m, 4 H), 3.93 (s, 3 H), 7.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.47 (td, $J = 7.5$ Hz, $J = 1$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.72 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 8.55 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H).

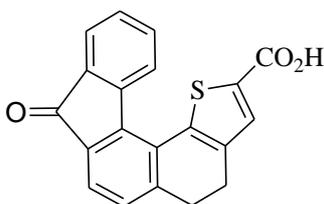
^{13}C NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 75 MHz): 23.7, 31.3, 123.7, 123.8, 124.4, 127.2, 128.6, 129.2, 130.7, 132.6, 134.3, 134.8, 135.2, 138.8, 139.7, 141.9, 144.0, 146.8, 162.7, 192.9.

HRMS-ESI: m/z $[M + H]^+$ calcd for $C_{21}H_{15}O_3S$: 347.0742; found: 347.0746.

Mp 245 °C.

IR: 3040, 2932, 1713(C=O), 1698 (C=O), 1600, 1539, 1261, 1074, 741 cm^{-1} .

❖ **Fluorenone 179**



Chemical Formula: C₂₀H₁₂O₃S
Molecular Weight: 332,37

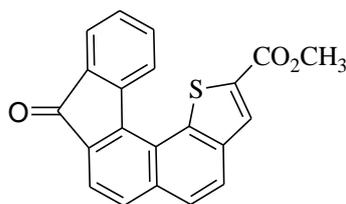
¹H NMR (δ ppm, DMSO₃, 200 MHz): 6.57 (s, 1H); 7.41-7.48 (t, J = 7, 1H); 7.68-7.80 (m, 3H); 7.92-7.97 (d, J = 9, 1H); 8.06-8.13 (t, J = 7, 2H) 8.26 (s, 1H); 8.78-8.81 (d, J = 7.5, 1H)

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 38.6, 38.9, 39.2, 39.5, 39.7, 40.1, 40.3, 120.2, 124., 125.9, 127.7, 129.7, 130.40, 131.9, 133.7, 135.2, 138.4, 139.8, 144.1, 162.9.

IR: 1311.20 (C-O), 1461.51 (C-C_{ar}), 1689.72 (C=O_{carboxylic acid}), 1722.19 (C=O_{ketone}), 2851.75 and 2920.96cm⁻¹ broad peak (C-H_{ar} and O-H).

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺calcd for C₂₀H₁₀O₃S : 331.0429, found :331.0431.

❖ Fluorenone 180



Chemical Formula: C₂₁H₁₂O₃S
Molecular Weight: 344,38

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 4.01 (s, 3 H), 7.37 (t, J = 7.3Hz, 1 H), 7.60 (t, J = 7.5Hz 1 H), 7.74 (d, J = 7.9Hz, 2 H), 7.82-7.90 (m, 3 H), 8.15 (s, 1 H), 8.86 (d, J = 7.5 Hz 1 H).

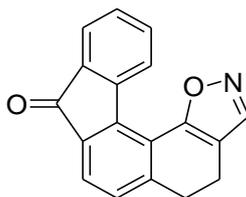
¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 52.6, 120.7, 124.4, 124.5, 124.9, 125.2, 127.8, 129.2, 130.5, 131.4, 134.3, 134.5, 134.8, 138.1, 138.7, 139.4, 142.7, 144.9, 162.7, 193.4.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₁₃O₃S: 345.0585; found: 345.0582.

Mp 254 °C.

IR: 3024, 2930, 1704 (C=O), 1695 (C=O), 1600, 1068 cm⁻¹.

❖ **Fluorenone 181**



Chemical Formula: C₁₈H₁₁NO₂
Molecular Weight: 273,29

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.73-2.80 (m, 4 H), 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1H).

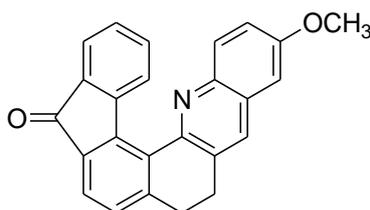
¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 28.3, 33.7, 128.4, 128.5, 132.3, 132.6, 134.0, 135.7, 139.2, 139.5, 139.9, 145.6, 148.7, 151.3, 151.4, 153.3, 197.0.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₈H₁₂NO₂: 274.0868; found: 274.0861.

Mp 233 °C.

IR: 3034, 2923, 1694 (C=O), 1603, 1489, 1225 (C-N), 691 cm⁻¹.

❖ Fluorenone 182



Chemical Formula: C₂₅H₁₇NO₂
Molecular Weight: 363,41

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.93-3.09 (m, 4 H), 3.98 (s, 3 H), 7.12 (d, J = 2.6Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.38 (td, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.6 Hz, 2 H), 7.69 (m, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 7.5Hz, 1 H).

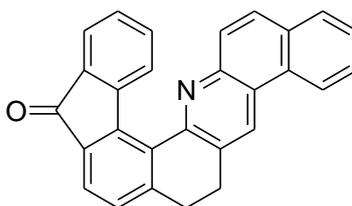
¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75MHz): 29.0, 30.5, 104.9, 121.9, 123.6, 124.4, 126.7, 128.2, 128.9, 129.1, 130.2, 132.3, 132.6, 134.0, 135.2, 135.5, 142.4, 142.5, 142.5, 145.1, 148.6, 150.3, 158.3, 193.9.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₅H₁₈NO₂: 364.1338; found: 364.1338.

Mp 246 °C.

IR: 2920, 2847, 1707 (C=O), 1647 (C=O), 1647, 1619, 1549, 1061 (C-N), 748 cm⁻¹.

❖ **Fluorenone 183**



Chemical Formula: C₂₈H₁₇NO
Molecular Weight: 383,44

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): 2.98-3.21 (m, 4 H), 7.24-7.33 (m, 2 H), 7.39 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.66-7.76 (m, 4 H), 7.97-8.03 (m, 3H), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.84 (s, 1 H).

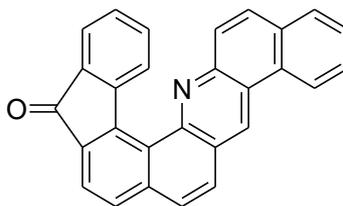
¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃, 75 MHz): 29.2, 30.4, 122.7, 123.6, 124.6, 125.0, 126.8, 127.1, 127.4, 127.5, 128.8, 129.0, 129, 130.6, 131.9, 132.4, 132.5, 134.0, 135.2, 135.5, 142.6, 145.2, 146.2, 148.7 152.0, 193.9.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₈H₁₈NO: 384.1388; found: 384.1378.

Mp 249 °C.

IR: 3070, 2920, 1701(C=O), 1603, 1555, 1191 (C-N), 745 cm⁻¹.

❖ **Fluorenone 184**



Chemical Formula: $C_{28}H_{15}NO$
Molecular Weight: 381,42

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 300 MHz): 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.72-7.84 (m, 5H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 8.10 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 8.20 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 8.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 9.66 (d, $J = 6$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 75 MHz): 122.9, 122.9, 123.5, 124.5, 126.2, 127.3, 127.5, 127.9, 128.5, 128.7, 128.9, 129.2, 129.3, 129.8, 129.9, 129.9, 130.0, 131.6, 132.3, 134.3, 135.1, 135.1, 140.6, 146.4, 146.6, 147.0, 194.4.

HRMS-ESI: m/z $[M + H]^+$ calcd for $C_{28}H_{16}NO$: 382.1232; found: 382.1235.

Mp 249 °C.

IR: 3030, 2890, 1704 (C=O), 1562, 1454, 1220 (C-N) cm^{-1} .

*Chapitre II Synthèse :
d'architectures moléculaires
twistées*

Introduction: Structures et propriétés

Le développement de nouvelles méthodologies de synthèse et la préparation de molécules à usage thérapeutique constituent un objectif majeur et une préoccupation permanente pour de nombreux chercheurs. Les recherches pharmaceutiques sur les produits naturels représentent une stratégie importante pour la découverte et le développement de nouvelles substances d'intérêt thérapeutique. Certains dérivés naturels de la quinoléine et de l'acridine ont montré des profils pharmacologiques intéressants et un pouvoir bactéricide confirmé sur des souches sensibles.¹³⁸ D'autres, ont trouvé des applications dans divers domaines comme: herbicides,¹³⁹ colorants,¹⁴⁰ anti-malariques¹⁴¹ ...

Les acridines représentent une classe importante de composés polycycliques azotés possédant des propriétés remarquables dans des domaines variant des sciences de la vie aux sciences des matériaux,^{142,143,144} en milieu académique¹⁴⁵ et industriel.¹⁴⁶ Ces hétérocycles ont de ce fait attiré l'attention de la communauté scientifique comme le démontre le nombre croissant de publications récentes décrites dans la littérature. L'acridine est un composé aromatique plan avec un comportement hydrophobe insoluble dans l'eau (**figure 27**). Il a une valeur de pKa voisine de 5, ce qui démontre son caractère moins basique que son homologue pyridine.¹⁴⁷ Il possède une odeur irritante, lacrymogène et il est potentiellement cancérigène.¹⁴⁸

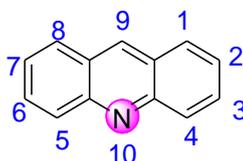


Figure 27 : Structure moléculaire de l'acridine

¹³⁸ C. Spinorin, *Ann. Rev. Microbiol.*, **1989**, 43, 601.

¹³⁹ R. A. Katritzky, W. C. Rees, E. F. V. Scriven, "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*", 1st ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, 5, 294.

¹⁴⁰ G. D. Clayton, F. E. Clayton, "*Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, Part Toxicology", Vol. II, 4th ed. John Wiley & Sons, Inc, New York, **1994**, 3394.

¹⁴¹ N. L. Allinger, M. P. Cava, D. C. De Jong, C. R. Johnson, N. A. Lebel, C. L. Stevens, "*Chimie Organique*", Edscience/ Mc Graw-Hill, Paris, **1975**, 774.

¹⁴² G. K. McMaster, G. G. Carmichael, "Analysis of single and double-stranded nucleic acids on polyacrylamide and agarose gels by using glyoxal and acridine orange", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1977**, 74, 4835.

¹⁴³ J. P. Galy, S. Morel, G. Boyer, *J. Heterocyclic Chem.*, **1996**, 33, 1551.

¹⁴⁴ Denny WA., "Acridine derivatives as chemotherapeutic agents", *Curr. Med. Chem.*, **2002**, 18, 1655.

¹⁴⁵ M. J. Wainwright, *Antimicrob. Chemother.*, **2001**, 47, 1.

¹⁴⁶ George., Holmes., Richter, *J. Chem. Educ.*, **1951**, 10, 560.

¹⁴⁷ T. Eicher, S. Hauptmann, "The Chemistry of Heterocycles. Structure, Reactions, Syntheses and Applications", George Thieme Verlag, Stuttgart, New York **1995**, 354.

¹⁴⁸ B. N. Ames, P. Sims, P. L. Grover, *Science*, **1972**, 7, 176.

L'acridine a été isolée en 1870. Depuis, l'acridine et ses dérivés ont été utilisés pour différentes applications dont quelques exemples sont illustrés dans le tableau suivant :

Année	Utilisation
1870	L'acridine est isolée du goudron de houille (Karl Grabe et Heinrich Caro, BASF, Allemagne) Grabe introduit la nomenclature « ortho », «méta» et «para» ¹⁴⁹
1895	Brevet "Orange Dye"; les acridines sont utilisées comme agents de coloration textiles et biologiques ¹⁵⁰
1912	Ehrlich et Benda proposent l'utilisation des acridines comme agents antimicrobiens (acriflavine / Trypaflavin / Gonoflavin) ¹⁵¹
1913	Carl Browning identifie la proflavine: une version neutre (non-méthylée) de l'acriflavine ¹⁵²
1914-1918	Durant la première guerre mondiale, les dérivés acridines ont été utilisés comme antiseptiques ¹⁵³
1917-1946	L'acridine est utilisée cliniquement comme antibactérien ¹⁵⁴
1939-1945	La quinacrine utilisée au lieu de la quinine, dans les salles d'opérations ¹⁵⁵
1946	L'avènement des pénicillines éclipse les acridines ¹⁵⁴
1970s	La nitracrine / Ledarkin et l'amsacrine / Amsidyl sont utilisées comme agent anticancéreux ¹⁵⁶

Tableau VII : le motif acridine en quelques dates

¹⁴⁹ R. Kumar, M. Kaur, M. Kumari, *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, **2012**, 69, 3.

¹⁵⁰ U.S. Patent 537723 A, April, 16, **1895**.

¹⁵¹ C. H. Browning, J. B. Cohen, R. Gaunt, R. Gulbransen, *Proceeding of the Royal Society*, **1922**, 93, 329.

¹⁵² C. H. Browning, *Br. Med. J.* **1967**, 2, 111.

¹⁵³ C. H. Browning, « *Chemotherapy with antibacterial dyestuffs. In Experimental Chemotherapy* », Academic Press, New York, **1964**, 1.

¹⁵⁴ W. Sechulemann, *Proceeding of the Royal Society of Medicine*, **1932**, 25, 897.

¹⁵⁵ D. J. Greenwood, *Antimicrob. Chemother.*, **1995**, 36, 857.

¹⁵⁶ C. Martins, S. Neidle, M. Gunaratnam, John. Stuart, L. Kelland, *Cancer Treatment Using Specific 3,6,9-Substituted Acridines WO2006095139*, **2006**.

A- Intérêt biologique des acridines :

➤ Origine d'acridine :

L'acridine a été isolée chimiquement en plusieurs étapes fastidieuses dès 1870, de la fraction d'ébullition élevée du goudron de houille par Carl Heinrich Grabe et Caro en Allemagne.⁴² Certains de ses dérivés et analogues annelés supérieurs ont également été isolés de sources végétales et de plantes marines. A titre d'exemple, on peut citer l'acronycine, une acridone naturelle isolée de l'écorce de frêne du maquis australien.¹⁵⁷ Des sources marines telles que (a) les tuniciers et ascidies, (b) les éponges, (c) les anémones de mer sont également riches en acridines annelées comme la cystodytin A (**figure 28**).



Figure 28 : Origine naturelle dérivés d'acridine

➤ Les acridines commercialement disponibles

L'acridine et certains de ses dérivés sont accessibles commercialement et directement utilisables pour des colorations de cultures biologiques comme le montrent les figures suivantes (**figure 29** et **30**):

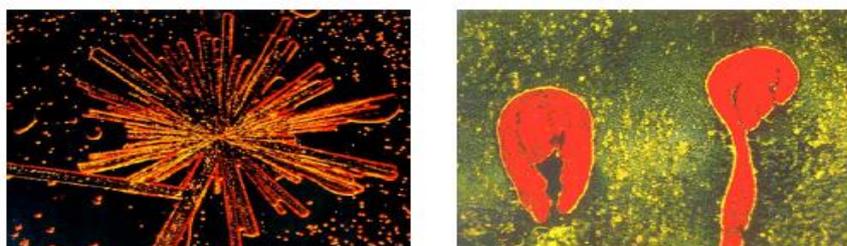


Figure 29 : La coloration de la culture biologique avec l'acridine orange

¹⁵⁷ P. Belmont, J. Bosson, T. Godet, M. Tiano, *Anticancer Agents Med Chem.*, **2007**, 7, 139.

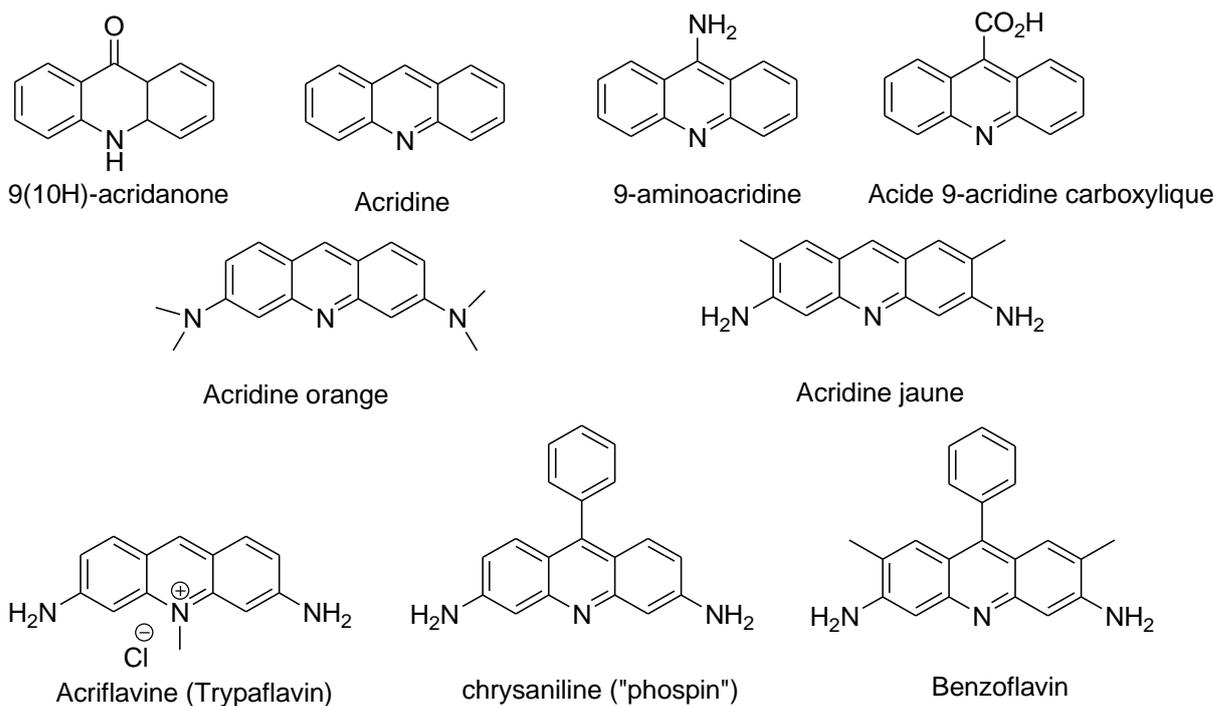


Figure 30: Structures d'acridines commerciales

La quinacrine (médicament anti-protozoaire dérivé de l'acridine orange), appelée mépacrine, ou encore atebrine, a été découverte vers 1932 par des chercheurs de Bayer, société qui avait déjà mis sur le marché le premier antimalarique de synthèse en 1926, la plasmoguinine.¹⁵⁸



Figure 31 : Structure de la Quinacrine

L'acriflavine, colorant de goudron de houille, est présenté comme un antiseptique en 1912 par l'Allemand Paul Ehrlich.¹⁵¹ Ce composé a été largement utilisé pendant la première

¹⁵⁸ L. J. Bruce-Chwatt, « Changing Tides of Chemotherapy of Malaria », *Brit. Med. J.*, **1964**, *1*, 582.

guerre mondiale pour tuer les parasites qui causent la maladie du sommeil. Il a la forme d'une poudre orange ou marron et il peut être nocif par contact avec les yeux ou par inhalation.

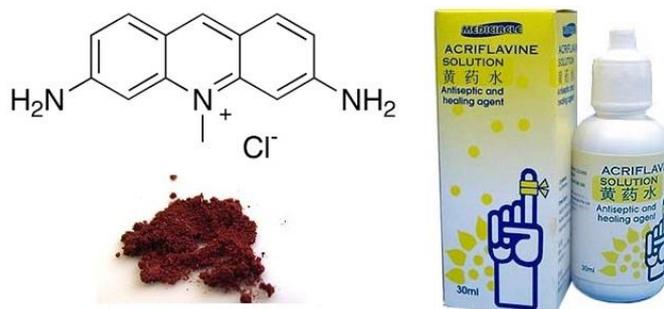


Figure 32 : Structure de l'Acriflavine

La Nitracrine¹⁵⁹ ou le 9-[3-(diméthylamino)propyl]amino]-1-nitrocidine et son analogue méthoxylé ont des propriétés cytotoxiques sélectives vis-à-vis des cellules hypoxiques des tumeurs solides *in vitro* et *in vivo*. La nitracrine est 100 000 fois plus active que le Misomidaole développé comme étant un cytotoxique de référence (**figure 33**).



Figure 33 : Structures de la Nitracrine et du Misomidaole

Les luotonines A et B sont de nouveaux alcaloïdes polycycliques présentant un motif analogue isolés de la partie aérienne de la plante *Peganum nigellastrum* utilisée en médecine traditionnelle chinoise dans le traitement des rhumatismes et des inflammations (**figure 34**). La luotonine A possède une activité cytotoxique vis-à-vis des cellules P-300.¹⁶⁰ L'Asimicilone extraite de la brindille d'*Asimia parviflora*, possède une activité cytotoxique (**figure 34**).¹⁶¹

¹⁵⁹ W.A. Denny, G. J. Atwell, P. B. Roberts, R. F. Anderson, N. Boyd, C. J. L. Lock, R. Wilson, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 4832.

¹⁶⁰ Z. Z Ma., Y. Hano, T. Nomura, Y. Chen, *J. Heterocyclic Chem.*, **1997**, 46, 541.

¹⁶¹ S. Ratnayaka, X.-P. Fang, J. E. Anderson, J. L. Mc Langhlin, D. R. Evert, *J. Nat. Prod.*, **1992**, 55, 1462.

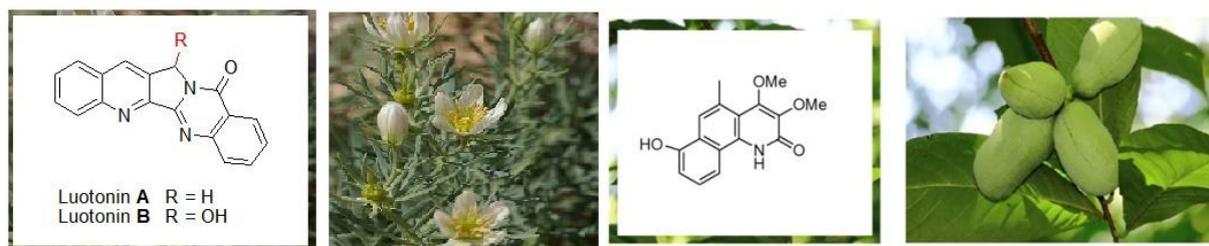


Figure 34 : Origine des Luotonines et de l'Asimicilone

Le motif acridine peut être également trouvé dans des senseurs chimiques, des colorants, des sondes fluorescentes¹⁶² et utilisé comme ligand en catalyse.¹⁶³ La plupart de ces propriétés sont fortement dépendantes de la combinaison de deux facteurs principaux¹⁶⁴ qui sont la nature des substituants et leurs interactions spécifiques avec des protéines, des lipides, l'ADN ou des macromolécules naturelles et soulignent le rôle crucial de la plateforme-acridine comme source d'atome d'azote.

B- Principales voies de synthèse et réactivité du motif acridine

I- Principales voies de synthèse

Le développement de nouvelles méthodologies de synthèse et la préparation des molécules à usages thérapeutiques constituent un objectif majeur et une préoccupation permanente pour de nombreux chercheurs. Les acridines sont souvent synthétisées à partir d'anilines et par différents modes de construction de l'hétérocycle central (**schéma 87**).

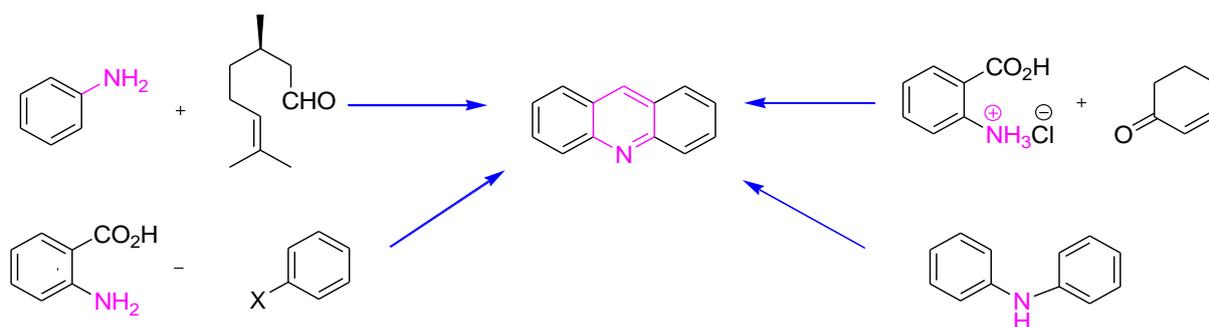


Schéma 87 : Voies d'accès aux dérivés d'acridines

¹⁶² V. Marti-Centelles, M. I. Burgete, F. Galindo, M. A. Izquierdo, D. K. Kumar, A. J. P. White, S. V. Luis, R. Vilar, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 490.

¹⁶³ C. Gunanathan, L. J. W. Shimon, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 3146.

¹⁶⁴ M. K. Sarangi, A. Mitra, S. Basu, *J. Phys. Chem.*, **2012**, 116, 10275.

1- Méthode de Friedlander

Dans cette synthèse,¹⁶⁵ le sel de l'acide anthranilique **185** réagit avec la cyclohex-2-énone **186** à 120°C pour conduire à la 9-méthylacridine **187** (schéma 88):

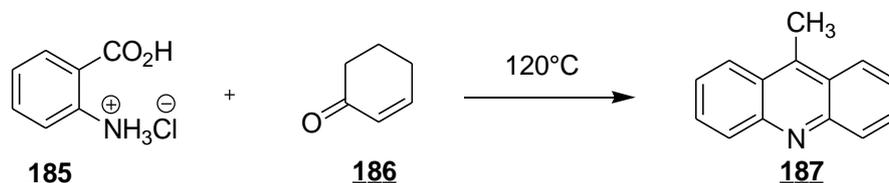


Schéma 88 : Synthèse d'acridines *via* la méthode de Friedlander

Des architectures plus complexes peuvent être préparées via la méthode de Friedlander. En effet, le pentacycle **190** a été synthétisé par Henichart¹⁶⁶ en faisant réagir le dérivé de l'aminotétralone **188** avec la tétralone **189** (schéma 89).

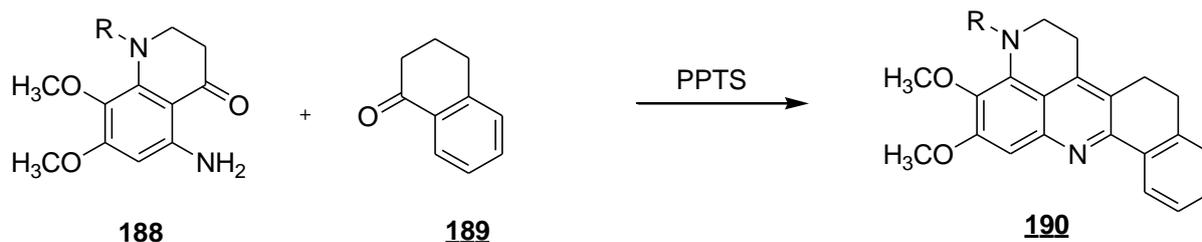


Schéma 89 : Synthèse du dérivé du benzopyrido-acridine **190** *via* la méthode de Friedlander

2- Méthode d'Ullmann :

La condensation d'un aldéhyde ou d'un acide carboxylique aromatique avec une aniline en présence d'acides minéraux forts (H₂SO₄ / HCl),¹⁶⁷ suivie d'une séquence multiétapes impliquant une cyclisation intramoléculaire, une réduction puis une oxydation conduit à l'acridine **198** (schéma 90).

¹⁶⁵ R.M. Acheson « *Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds* » 3rd ed., Wiley Interscience, New York, **2008**, 332.

¹⁶⁶ S. Chackal, R. Houssin, J.-P. Hénichart, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3502.

¹⁶⁷ T. Eicher, S. Hauptmann « *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses and Applications* » George Thieme Verlag, Stuttgart, New York **1995**, 354.

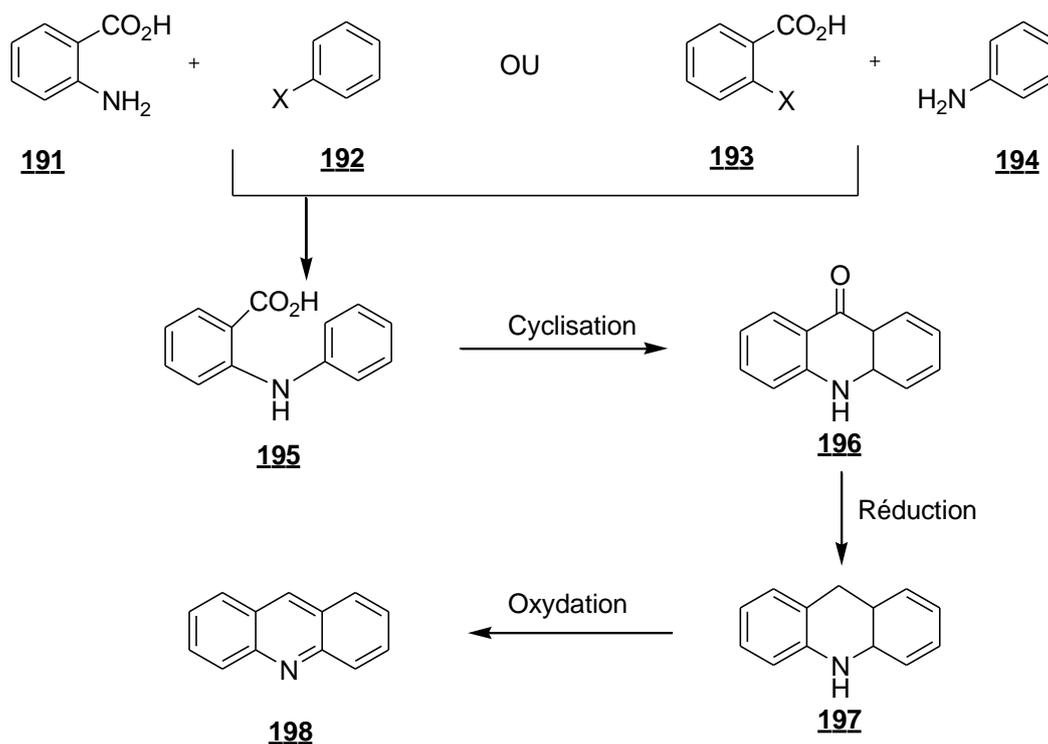


Schéma 90: Synthèse d'acridine **198** via la méthode d'Ullmann

3- Méthode de Bernthsen :

La réaction de la diphenylamine **199** avec un acide carboxylique aromatique ou aliphatique en présence de chlorure de zinc à haute température (de 200 °C à 270 °C) permet de construire des dérivés d'acridine **200** selon la réaction décrite par Bernthsen (schéma 91).

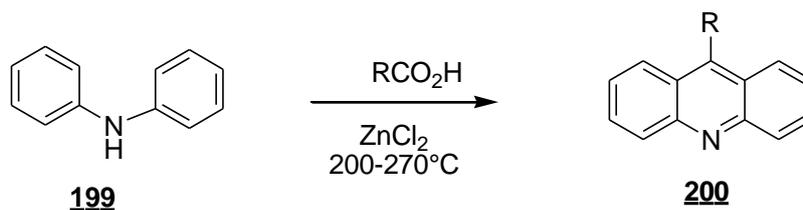


Schéma 91: Synthèse d'acridine **200** via la méthode de Bernthsen

4- Réaction de Diels-Alder :

La réaction de Diels-Alder est efficace pour la formation de liaisons carbone-carbone et permet une construction hautement régio- et stéréosélective de cycles à six chaînons.¹⁶⁸ Dans cette perspective, plusieurs groupes de recherche ont pu synthétiser des acridines et leurs analogues annelés par cycloaddition [4+2]. Yadav et coll.¹⁶⁹ ont montré que la réaction d'arylamines et du (R) - (+) - citronellal **201** en présence de liquide ionique [bmim] BF₄ permet d'aboutir à un mélange des octahydroacridines **202** et **203** avec des rendements quantitatifs (schéma 92).

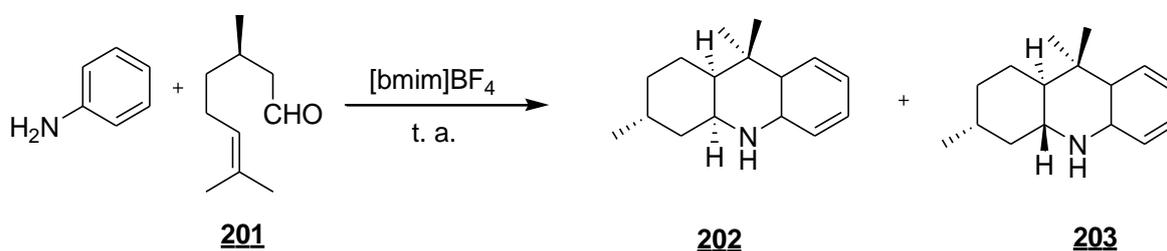


Schéma 92: Synthèse d'acridines **202** et **203** via la réaction de Diels-Alder

II- Réactivité du motif acridine

1- La réactivité en Position 10 :

L'atome d'azote pyridinyle de l'anneau central de l'acridine est le site nucléophile principal de la molécule qui permet de réaliser des *N*-alkylations. La *N*-méthylation reste la plus citée,¹⁷⁰ étant effectuée par divers agents de méthylation, tels que l'iodure de méthyle, le triflate de méthyle, le fluorosulfonate de méthyle ou bien le diméthylsulfate et peut aboutir à des sels de *N*-méthylacridinium comme **204** (R = Me). L'utilisation d'halogénures d'alkyles est une méthode alternative pour greffer des groupements alkyles sur le motif acridine (schéma 93).¹⁷¹ En outre, l'acridine est une base faible permettant la protonation de l'acridine en sel d'acridinium **205** dans des conditions acides. Comme pour les autres azahétérocycles, la *N*-oxydation est facile à réaliser avec divers agents oxydants tels que le peroxyde

¹⁶⁸ O. Diels, K. Alder, *Liebig Ann. Chem.*, **1928**, 460, 98.

¹⁶⁹ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, L. Chetia, G. Srinivasulu, A. C. Kunwar, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 1039.

¹⁷⁰ H. Suzuki, Y. Tanaka, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 2227. b) P. Kristian, J. Bernat, J. Imrich, E. Sedlak, J. Alfoldi, M. Cornanic, *Heterocycles*, **2001**, 55, 279. c) Z. Razavi, F. Mc Capra, *Luminescence*, **2000**, 15, 245.

¹⁷¹ Y. Kawabata, T. Kamichika, T. Imasaka, N. Ishibashi, *Anal. Chem.*, **1990**, 62, 2054.

d'hydrogène, les acides perbenzoïques pour aboutir à des *N*-oxydes de type **206** (schéma **93**).¹⁷²

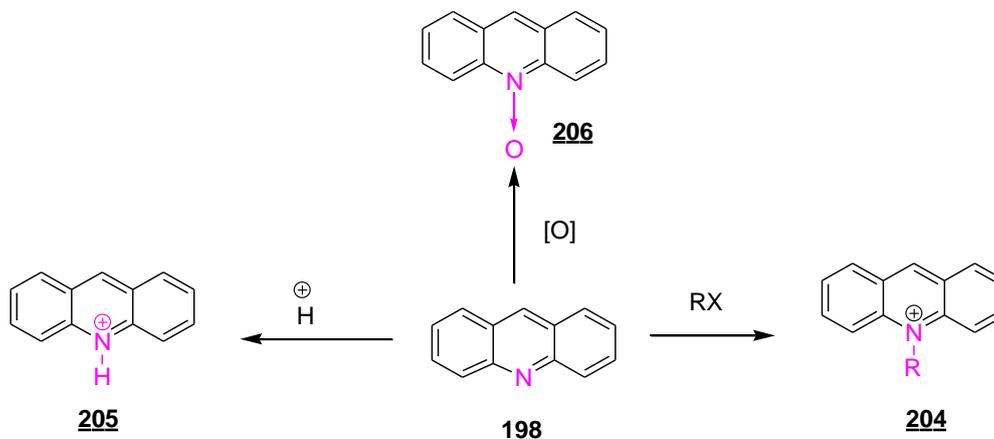


Schéma 93: Réactivité de la cible **198** en position 10

2- La réactivité en Position 9 :

La position 9 de l'acridine est particulièrement électrophile en raison de la présence de l'atome d'azote en position « *para* » de l'anneau central. Ainsi, les acridanes **207** peuvent être obtenus facilement par addition d'un réactif nucléophile. La réaromatisation de ces motifs partiellement hydrogénés est possible par l'utilisation d'oxydants pour donner finalement le dérivé d'acridine correspondant **208**.

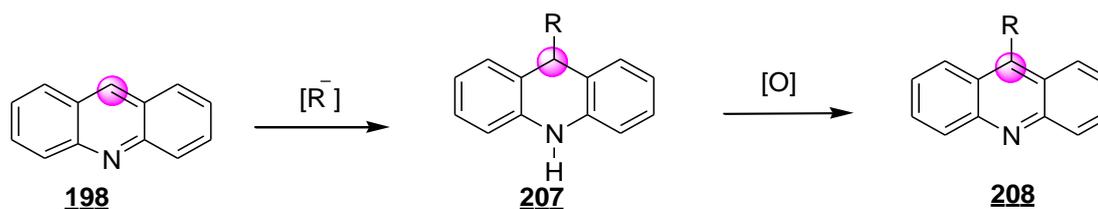


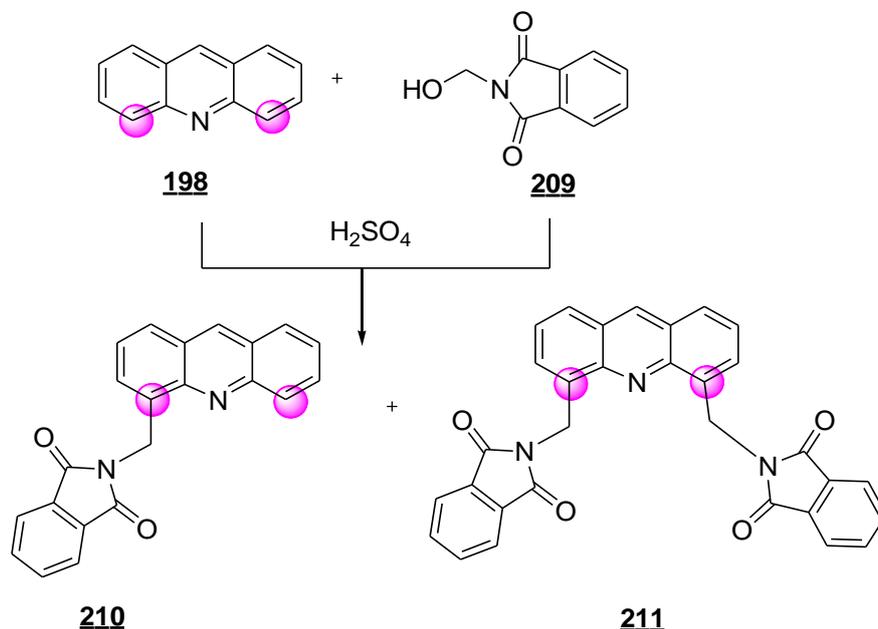
Schéma 94: Alkylation de la cible **198** en position 9

3- La réactivité en Position 4 et 5 :

La substitution électrophile régiosélective en position 4 a été décrite par Hess en 1971. Ainsi, le composé **210** peut être obtenu par réaction de l'acridine **198** avec le *N*-

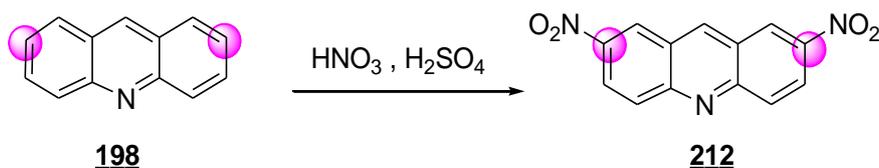
¹⁷² A. M. Saeeduddin, S. T. Hussain, M. Sharif, *J. Chem. Soc. Pak.*, **2002**, 24, 153.

(hydroxyméthyl)phtalimide selon les conditions de la réaction de Tscherniac-Einhorn.¹⁷³ Dans ce cas, le 4,5-bis-(phtalimidométhyle)-acridine **211** pourrait également être obtenu en augmentant le nombre d'équivalents des réactifs alkylants (**schéma 95**).¹⁷⁴



4- La substitution électrophile (cas de la nitration):

La substitution électrophile du motif acridine aboutit souvent à la substitution des positions 2 et 7 comme démontré dans le cas de la nitration (**schéma 96**).¹⁷⁵



5- L'oxydation :

L'oxydation sélective de l'acridine par du dichromate dans l'acide acétique est réalisable. Ainsi, l'acridine **213** peut être obtenue aisément. Une oxydation plus forte conduit à

¹⁷³ F. K. Hess, E. Cullen, K. Grozinger, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 28, 2591.

¹⁷⁴ F. K. Hess, P. B. Stewart, *J. Med. Chem.*, **1975**, 18, 320.

¹⁷⁵ A. Bernthsen, *Ann.*, **1884**, 224, 1.

l'ouverture de l'un des cycles aromatiques conduisant à la formation du bis-acide quinoléine 2,3-dicarboxylique **214** est alors isolé (schéma 97).³⁶

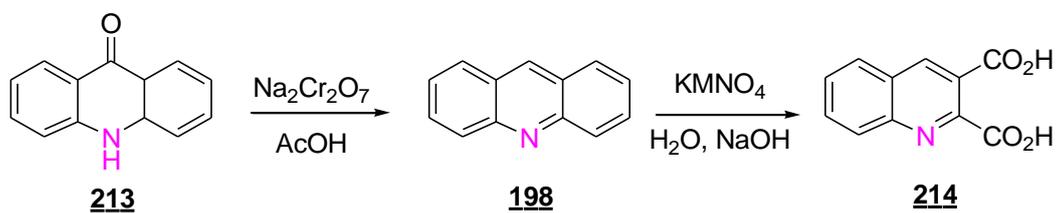


Schéma 97 : L'oxydation de la cible d'acridine

Conclusion

Le motif acridine présente des applications intéressantes dans plusieurs domaines d'application. Les traits caractéristiques de sa réactivité permettent d'envisager l'installation de nucléophiles ou électrophiles sélectivement sur plusieurs sites de l'acridine. L'élaboration de méthodes d'accès simples en peu d'étapes à des motifs diversement substitués reste un défi pour la communauté scientifique.

C- Résultats et discussions

Dans ce second chapitre, nous ciblerons la synthèse de motifs polycycliques basés sur un cœur dihydroacridine. Plusieurs architectures différentes, décrites dans le schéma suivant ont été obtenues à partir des β -chloroacroléines dont la préparation est décrite dans le chapitre précédent (*vide supra*). Ainsi l'accès à des dihydroacridines, des phénanthrolines et des acridino-acridines sera décrit par une stratégie unique de formation du noyau pyridinique (**schéma 98**). L'ensemble de ces cibles incorpore un cycle partiellement hydrogéné. La déformation générée par la présence de ce cycle leur confère une géométrie tridimensionnelle. Un comportement hélicoïdal est attendu lorsque la contrainte stérique augmente au cœur de l'édifice dans la région appelée « baie » des acridino-acridines par exemple.

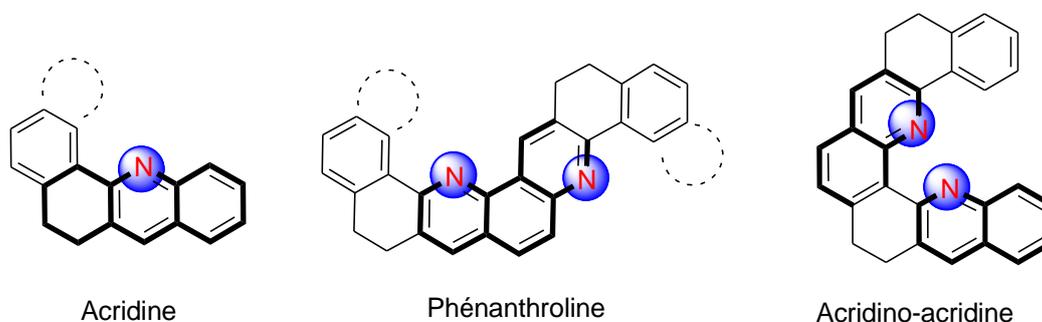


Schéma 98 : Architectures moléculaires twistées dérivées d'acridines

Une nouvelle série d'acridines et de phénanthrolines a été préparée dans le cadre de cette partie du travail à partir des dérivés d'acroléines et des dérivés d'anilines selon une méthodologie permettant l'installation de divers substituants tels que des groupements carbonyle, des groupements nitro ou amino sur la plateforme hétérocyclique.

I- Architectures moléculaires twistées à base d'acridines (tétrahydroacridines)

En ce qui concerne la formation des tétrahydroacridines, la réaction des β -chlorovinylaldéhydes avec des dérivés d'anilines conduit à des acridines de type **D** par l'intermédiaire du chlorhydrate de *N*-arylénaminoimine **A** (**Schéma 99**, voie a). Une

thermolyse de l'intermédiaire **A** permet la construction du noyau central de la cible désirée.¹⁷⁶ D'autre part, Kirsch et coll. ont reporté que les β -chlorovinylaldéhydes pouvaient subir une amination sélective par substitution du chlore en utilisant des anilines en présence d'un catalyseur au palladium.¹⁷⁷ En se basant sur ce résultat, plusieurs groupes ont développé des voies de synthèse mettant en évidence l'utilité de l'amination sélective catalysée par le palladium suivie d'une cyclisation catalysée par APTS (**Schéma 99**, voie b).¹⁷⁸ Les imines de type **C** issues de la réaction des dérivés d'acroléine selon une séquence non métallo-assistée et d'anilines subissent une cyclisation pour aboutir à des structures d'acridines de types **C** et **D** (**Schéma 99**, voie c).¹⁷⁹

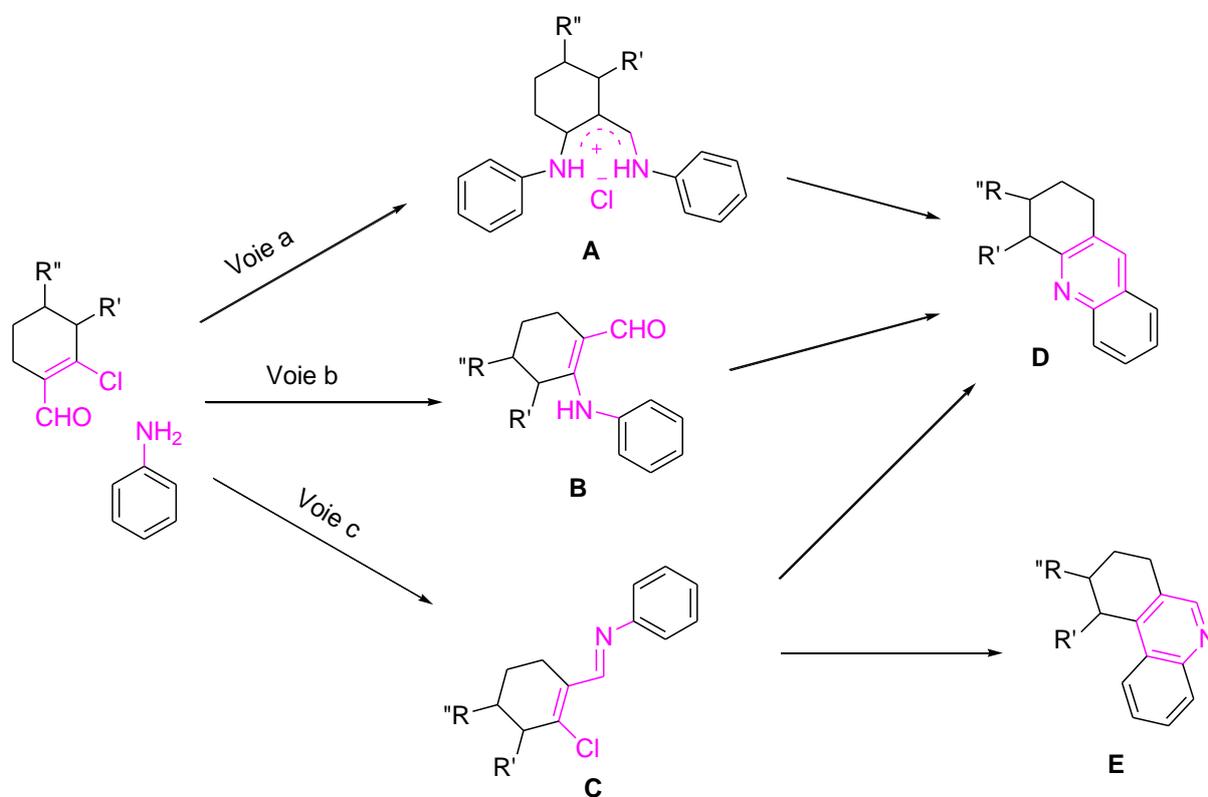


Schéma 99 : Voies de synthèse pour des tétrahydroacridines à partir des β -chloroacroléines et anilines

¹⁷⁶ a) J. M. F. Gagan, D. Lloyd, *Chem. Commun.*, **1967**, 1043. b) P. Karthikeyan, A. Meena Rani, R. Saiganesh, K. K. Balasubramanian, S. Kabilan, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 811.

¹⁷⁷ S. Hesse, G. Kirsch, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 6534.

¹⁷⁸ S. Some, J. K. Ray, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 5013.

¹⁷⁹ K. Rajendra Prasad, M. Darbarwar, *Org. Prep. Proc. Int.*, **1995**, 27, 547.

II- Choix de la méthode :

Les stratégies actuelles développées pour moduler ces édifices peuvent générer différentes topologies linéaires et angulaires. L'incorporation de cycles partiellement hydrogénés dans le motif acridine représente un challenge supplémentaire. Néanmoins, une hydrogénation catalytique sur des structures d'acridines substituées ne donne pas nécessairement accès à des cibles partiellement hydrogénées. Notre approche est plus pratique et efficace pour la synthèse des dérivés d'acridines à partir des précurseurs partiellement saturés. En effet, le motif d'acridine attendu est obtenu en une seule étape, moyennant l'utilisation d'acroléines et d'anilines de nature différentes. Cette procédure, permet l'obtention d'une famille d'architectures à motif acridines présentant des modifications structurales et donc générant d'éventuels changements au niveau de leurs activités biologiques et en induisant probablement de nouvelles propriétés photophysiques. Cette méthode autorise conjointement, la construction de topologies inédites à base d'acridines (linéaires, étendues sous forme « V », forme « Z », forme « S », ou forme « chaise »), le contrôle des paramètres structuraux tels que la présence du cycle partiellement hydrogéné et l'installation d'atomes d'azote supplémentaires.

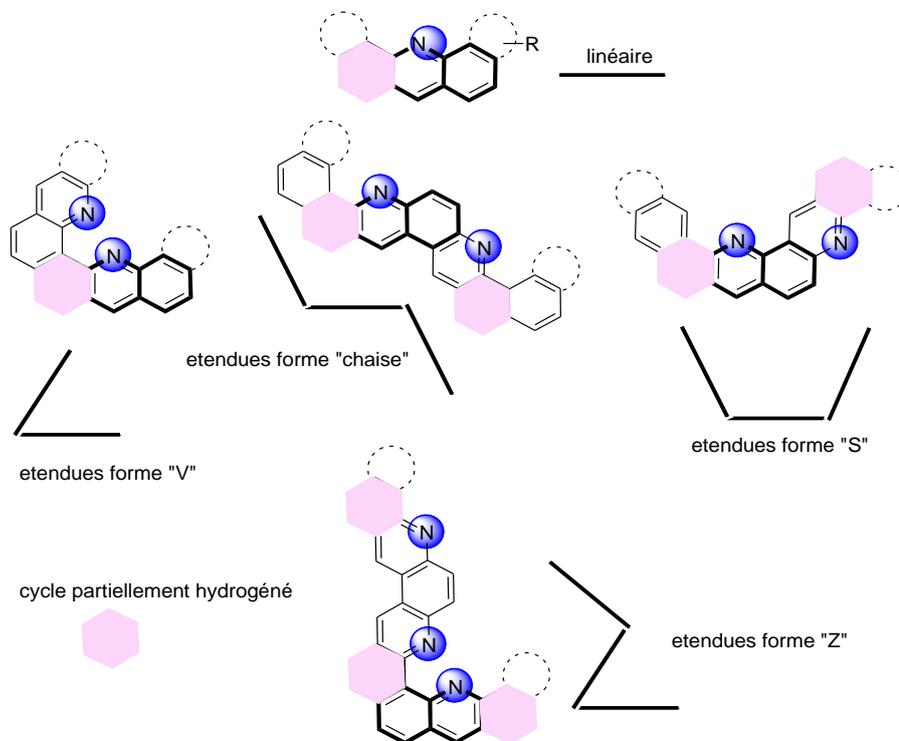


Figure 35 : Architectures inédites à base d'acridines

Nous avons récemment décrit la préparation de fluorénones hélicoïdales à base d'acridine et l'influence des modulations structurales sur les propriétés photophysiques (**figure 36**).¹¹¹

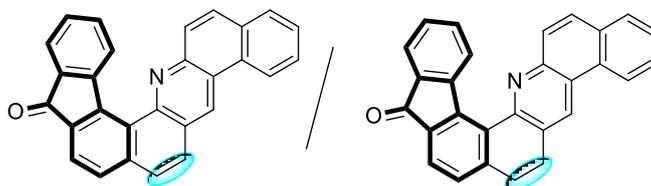


Figure 36 : fluorénones hélicoïdales à base d'acridine

L'efficacité de notre stratégie, nous a encouragé à la construction d'une nouvelle série d'acridines permettant l'ajout de divers cycles condensés (benzo, dibenzo).¹⁸⁰

III- Résultats :

1- La synthèse des dérivés d'acridines (structure linéaire):

Dans cette réaction, nous utiliserons les β -chloroacroléines **112** et **113** pour aboutir à des architectures variées (**schéma 101**).

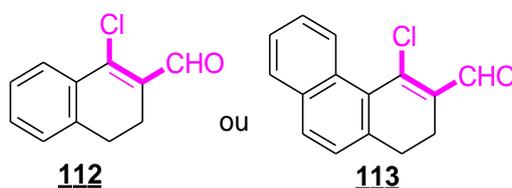


Schéma 100 : les dérivés d'acroléines

Comme le montre le schéma suivant (schéma 101), différentes structures sont accessibles à partir de l'acroléine 112 avec de très bons rendements indépendamment de l'amine introduite. En effet, un seul équivalent d'amine est suffisant pour aboutir à ces édifices et ceci en une seule étape.

Un mécanisme plausible fait intervenir plusieurs étapes successives dont :

- L'introduction de l'aniline par une séquence d'addition-élimination,
- Une SE_{Ar} intramoléculaire après génération de l'électrophile en présence d'une source d'acide,
- L'élimination d'une molécule d'eau et l'aromatisation du cycle pyridine thermo-induites.

¹⁸⁰ A. Souibgui, A. Gaucher, J. Marrot, F. Bourdreux, F. Aloui. B. Ben Hassine, D. Prim, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 3042.

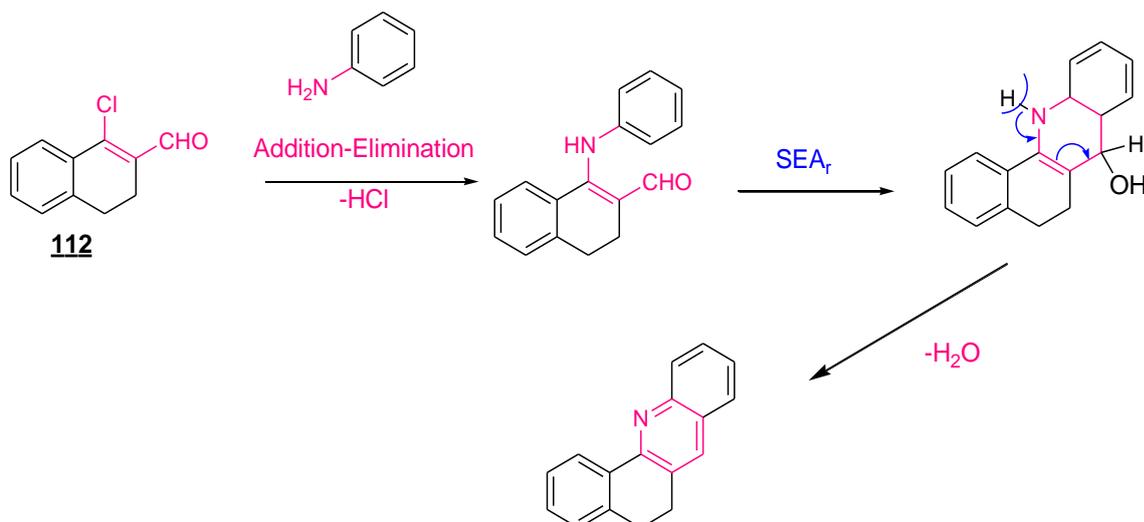
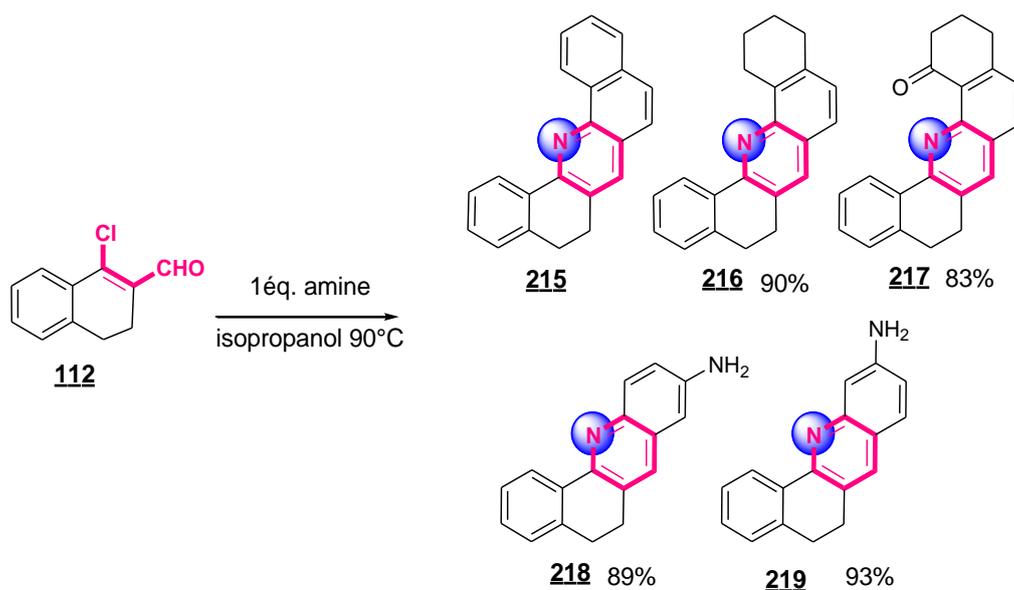


Schéma 101 : Accès aux dérivés d'acridines

Ce qui rend la méthode intéressante, c'est qu'aucune trace de produit de double addition n'a été mise en évidence lorsqu'un équivalent du 1,4 diaminobenzène a été introduit. Le composé **218** seul a été obtenu avec un rendement de 89%. Suivant les mêmes conditions, l'acridine **219** a été obtenue par la condensation entre l'acroléine **112** et le 1,3-diaminobenzène. Ce composé est le résultat d'une construction sélective du cycle pyridinique *via* une cyclisation favorisée sur le site aromatique le moins encombré. Les acridines préparées sont regroupées dans le schéma suivant. Notre méthodologie offre donc des possibilités d'habillage variées sur une même plateforme moléculaire.

Schéma 102 : Préparation des dérivés des dihydroacridines en utilisant le composé **112**

L'acroléine de type **113** réagit dans des conditions similaires (1 éq. d'amines, reflux d'isopropanol). Un chauffage à 150°C est nécessaire pour conduire aux homologues supérieurs **220** à **225** avec des bons rendements allant de 58 à 93% (**schéma 103**).

Cette méthode s'est avérée également efficace lorsqu'on utilise des anilines portant un groupe accepteur d'électrons tels que un groupe nitro ou donneur d'électrons tel que un méthoxy sans modification des conditions opératoires et sans conséquence sur le rendement. De manière surprenante, la réaction entre l'aminotétralone et le composé **113** dans ces conditions ne conduit pas au produit attendu. En effet, nous n'observons pas la formation de l'homologue supérieur à **217** mais nous isolons l'édifice **222** avec un rendement de 58%. L'acridine **222** a été entièrement caractérisée et sa structure confirmée par les techniques analytiques habituelles (HRMS, RMN ^1H , RMN ^{13}C).

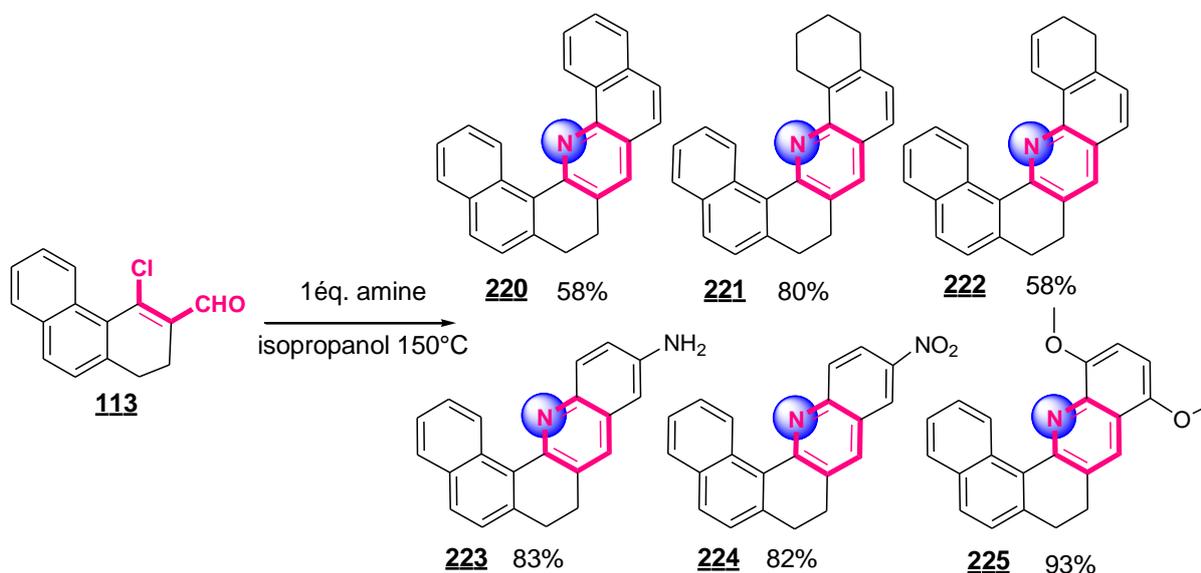


Schéma 103 : Préparation des dérivés des dihydroacridines à partir de **113**

a- Propriétés structurales et photophysiques:

- Des monocristaux à partir des composés **216** et **221** ont été obtenus par évaporation lente d'une solution de dichlorométhane. L'analyse par diffraction des RX a permis de déterminer sans ambiguïté la structure moléculaire des deux dérivés d'acridine **216** et **221** (**figure 37**).

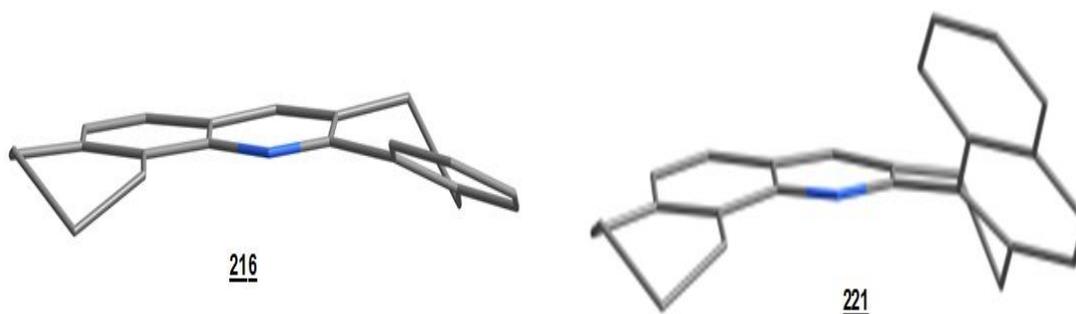
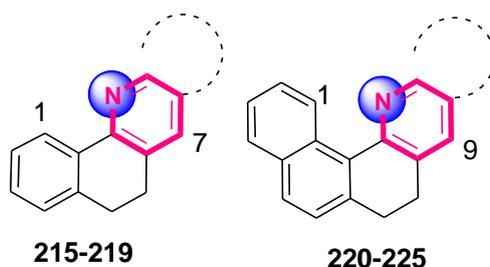


Figure 37 : Structures *RX* des composés **216** et **221**

Les deux structures confirment la présence des cycles non aromatiques. L'ensemble de l'architecture présente une géométrie twistée résultant de la présence d'une ou de deux unités cycliques partiellement saturées. Dans chaque molécule, la géométrie globale est dirigée par un motif quinoléine central et plan. De part et d'autre, deux unités cyclohexyles provoquent la torsion de l'édifice. La présence d'un fragment partiellement hydrogéné entre deux sous-unités aromatiques (benzène pour **216** et naphthalène pour **221**) est responsable d'une géométrie hélicoïdale. Ce comportement est plus prononcé pour **221**, où l'hélicité est bien visible.

- ✚ Les données RMN¹H sont rassemblées dans le tableau VIII. Il est bien clair que les déplacements chimiques associés aux protons H(1) et H(7) pour les composés **215-219** et aux protons H(1) et H(9) pour les édifices **220-225** sont caractéristiques de la plateforme dihydroacridine. En effet, ces déplacements chimiques associés aux composés **215-219** sont impactés par la présence d'un groupe donneur d'électrons fort. Une diminution des déplacements chimiques de 8,68 à 8,51 et 8,54 ppm est observée pour les aminoacridines **218** et **219** par rapport au composé **216**. Par contre, l'incorporation d'une fonction cétone ou d'un groupe aromatique supplémentaire conduit à une augmentation des déplacements chimiques respectivement de 0,07 et 0,12 ppm.



Composé	$\delta H(1)$	$\delta H(7)$	Composé	$\delta H(1)$	$\delta H(9)$
215	8,80	7,95	220	9,98	8,08
216	8,68	7,84	221	10,02	7,94
217	8,75	7,86	222	9,88	7,90
218	8,51	7,67	223	9,58	7,88
219	8,54	7,76	224	9,68	8,17
			225	9,99	8,41

Tableau VIII : Déplacement chimiques caractéristiques des composés **215-225**

La présence d'un cycle supplémentaire modifie l'allure des spectres RMN 1H . Pour les composés **215-219**, nous n'observons pas de modifications importantes des déplacements chimiques des protons H(1) et H(7). Il en est de même pour les protons H(1) et H(9) des composés **220-225**. En effet, dans chaque structure, le proton H(1) subit un fort effet de blindage. Ceci peut être expliqué par la présence de la paire libre d'électrons portée l'atome d'azote. Le déplacement chimique du proton H(1) varie de 9,58 à 10,02 ppm et devient cohérent avec le comportement hélicoïdal de ces édifices. En revanche, le déplacement chimique du proton H(9) associé à la pyridine semble moins affecté par la présence d'un noyau condensé supplémentaire.

- Les propriétés d'absorption des composés **215**, **216**, **220** et **221** ont été étudiées en enregistrant les spectres UV-Vis dans des solutions diluées de dichlorométhane. L'ensemble des données sont rassemblées dans la **figure 38** suivante :

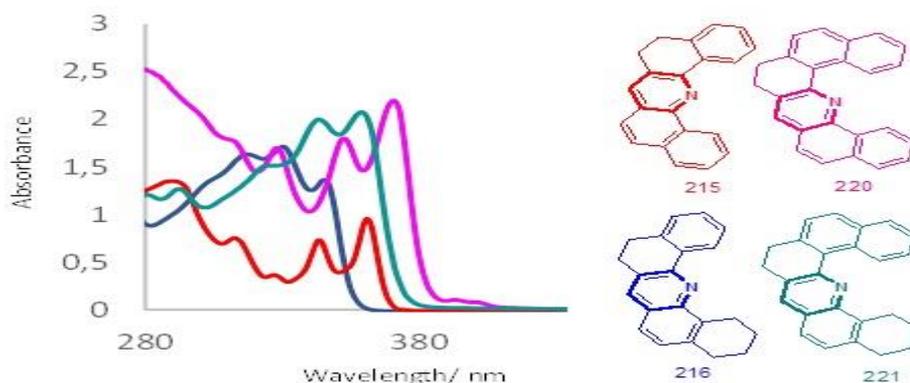


Figure 38 : Spectres UV / visible absorption des acridines dans le dichlorométhane.

Comme attendu, la longueur d'onde d'absorption maximale la plus élevée est celle du composé **220** située à 372 nm. Cette dernière est décalée vers le rouge par rapport au composé **215** en raison de l'introduction d'un cycle aromatique supplémentaire conduisant à une extension de la conjugaison π . La diminution de la conjugaison π due, soit au passage d'un naphthalène à un benzène (**220** et **215**), soit au passage d'une benzoquinoléine à une quinoléine (**215** et **221**) ou en combinant les deux (**215** et **216**), conduit à un décalage respectif de 25, 17 et 22 nm.

b- Accès à des acridines insaturées :

L'oxydation est également possible dans cette série dihydroacridine. La réaction de l'acridine **220** avec le DDQ au reflux du toluène donne lieu à la formation de l'édifice **226** avec un rendement de 93% (**figure 39**). L'oxydation du composé **220** entraîne des modifications importantes du spectre RMN¹H. Tout d'abord, nous notons la disparition des signaux vers 3 ppm correspondant aux protons CH₂-CH₂ du précurseur. D'autre part, la rigidification de l'édifice rapproche spatialement le proton H(1) de l'atome d'azote du fragment acridine. La contrainte spatiale supplémentaire générée, accentue les paramètres d'hélicité au cœur de cet édifice. Ainsi, les signaux correspondants au proton H(1) et H(15) subissent un déblindage passant respectivement de 9 à 10 ppm et de 10 à 11 ppm. L'aromatisation a également une influence notable sur le proton résiduel du cycle pyridine H(9) dont le signal apparaît désormais à 8,6 ppm. Selon ces données, le composé **226** pourrait être considéré comme un aza-hélicène étendu.

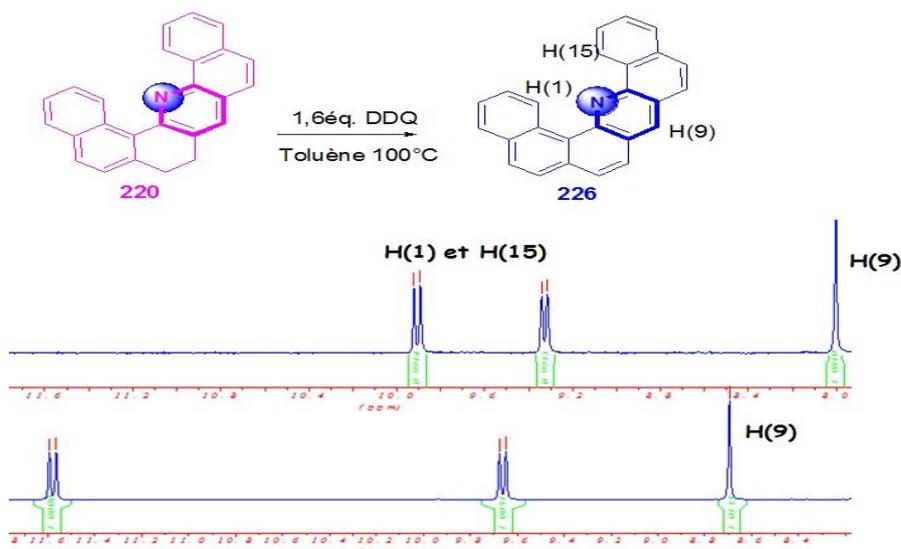


Figure 39 : Déplacements chimiques des protons caractéristiques des composés **220** et **226**.

2- Synthèse des phénanthrolines (forme V et forme chaise) :

L'originalité de notre concept nous permet aussi de construire une plateforme d'architectures moléculaires étendues incorporant un motif de dihydroacridine tels que les 1,7-phénanthrolines et 4,7-phénanthrolines (**figure 40**).

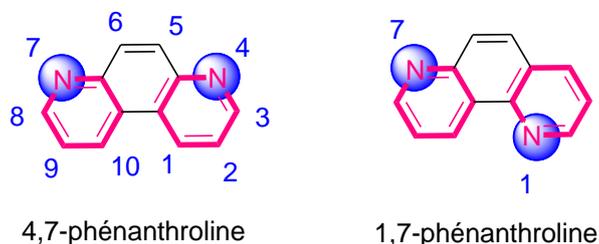


Figure 40 : Deux motifs de phénanthrolines étudiés

a- Synthèse des phénanthrolines (forme chaise) :

La préparation de ces édifices a été envisagée soit par la condensation de dérivés d'acridine **218**, **219** ou **223** et un équivalent d'acroléine de type **112** ou **113** soit en une seule étape par une double condensation en utilisant deux équivalents d'acroléine et un équivalent de 1,3- ou 1,4- diaminobenzène.

Dans ce contexte, nous avons d'abord examiné la réaction des amines **218** et **223** avec des dérivés d'acroléine **112** ou **113**. Comme indiqué ci-dessous, cette condensation permet d'aboutir à deux isomères de la phénanthroline selon le site de cyclisation (**figure 41**).

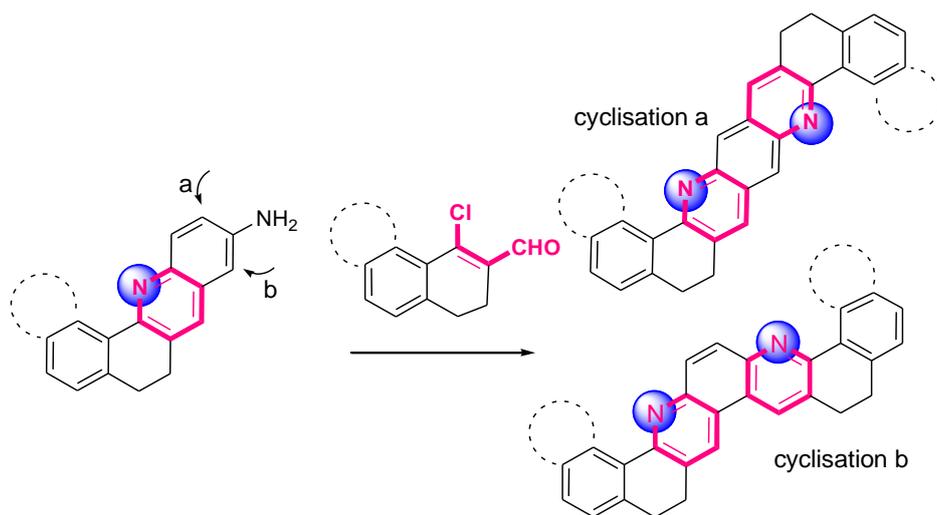


Figure 41 : L'accès envisagé aux phénanthrolines

En fait, lors de cette réaction un seul produit est obtenu avec un rendement de 70%. La cyclisation se fait selon le mode (b).

La phénanthroline **227** peut aussi être préparée à partir de la mise en réaction de l'acroléine **112** avec le 1,4-diaminobenzène dans l'isopropanol à 90°C. D'une manière similaire l'acroléine **113** réagit avec le 1,4-diaminobenzène pour aboutir au composé **228**.

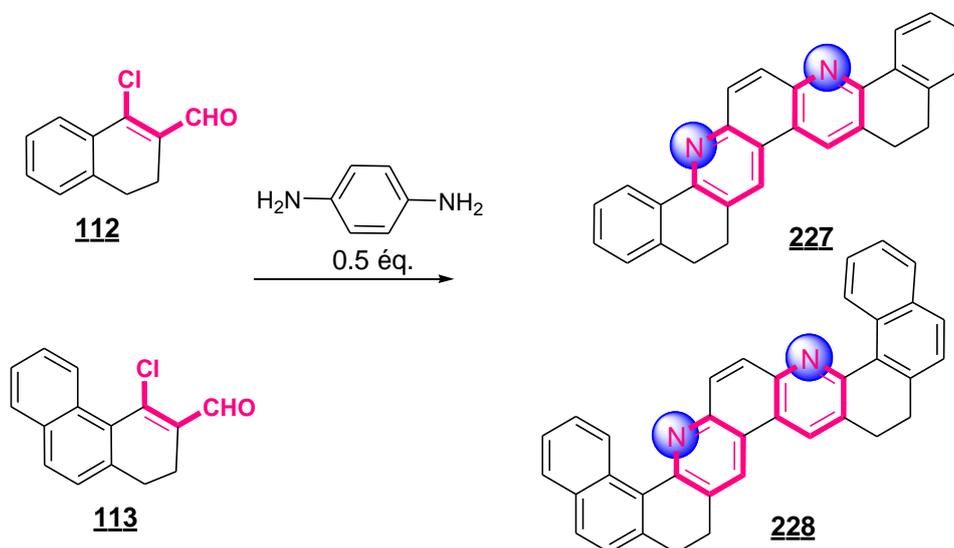


Schéma 104 : Synthèse de la phénanthroline **227**

Des monocristaux des composés **227** et **221** ont été obtenus par évaporation lente d'une solution de dichlorométhane. L'analyse par diffraction des RX a permis de déterminer sans ambiguïté la structure moléculaire de ces deux édifices (**figure 42**). Le motif central de la phénanthroline central est presque plan et est situé entre deux cycles saturés responsables de

la géométrie globale de la molécule. Seul l'édifice **228** présente de faibles interactions π - π . Comme indiqué dans la **figure 42**, ces interactions π - π (3,68, 3,63 et 3,79 Å) entre deux unités naphthalène terminaux et deux hétérocycles centraux favorisent l'arrangement trimérique de cette molécule à l'état solide.

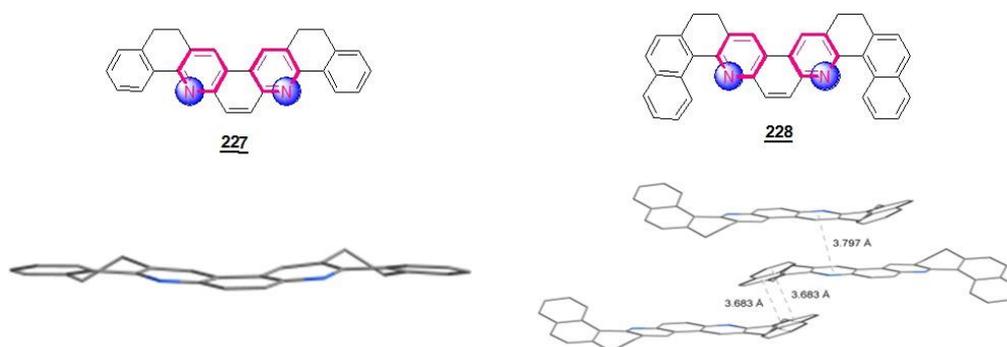


Figure 42 : Structures *RX* des composés **227** et **228**

b- Synthèse des phénanthrolines (forme S) :

L'acroléine **112** est condensée avec le 1,3-diaminobenzène dans des conditions similaires de celles utilisées pour aboutir aux édifices **227** et **228**. Bien que cette condensation puisse potentiellement permettre de générer deux phénanthrolines isomères (**schéma 104**), seule la structure **229** est isolée après purification avec un rendement de 29%.

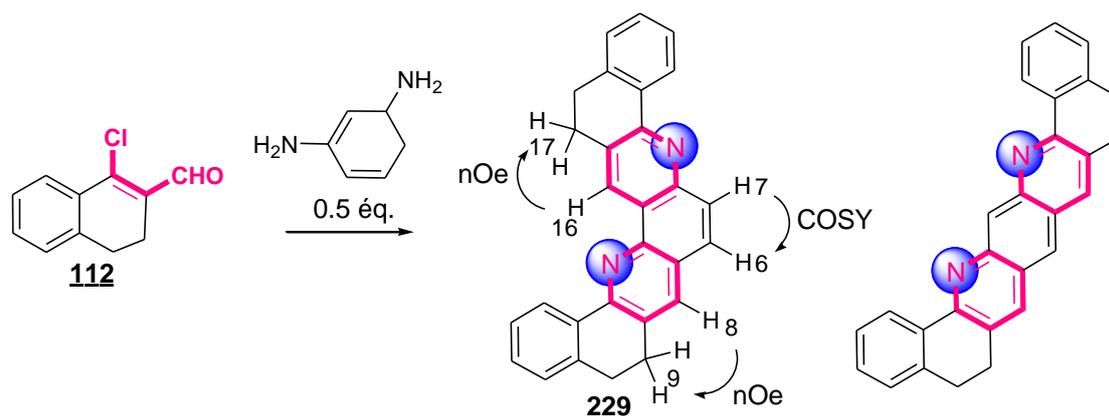


Schéma 105 : Accès sélectif aux phénanthrolines à partir de **112** et du 1,3-diaminobenzène

L'analyse du spectre RMN ^1H montre la présence de deux singulets situés vers 9,46 ppm et 7,97 ppm qui correspondent respectivement aux deux protons H(8) et H(16). Le déplacement chimique de H(8) est cohérent avec ceux observés pour le proton pyridinique résiduel H(7) (**tableau VIII**). De même, les protons H(4) et H(14) résonnent à 8,75 ppm, ce qui est en accord avec les protons analogues associées aux produits **215-219** (**tableau VIII**). Les expériences COSY ainsi que nOe montrent des relations entre les signaux caractéristiques des protons H(7)-H(6), H(17)-H(16) et H(8)-H(9) et nous ont permis d'attribuer sans ambiguïté la structure de la phénanthroline **229**.

c- Propriétés photophysiques :

Les propriétés d'absorption et d'émission des composés **227** et **229** ont été étudiées en enregistrant les spectres UV-Vis et de fluorescences dans des solutions diluées de dichlorométhane. L'ensemble des données est rassemblé dans la **figure 43** suivante :

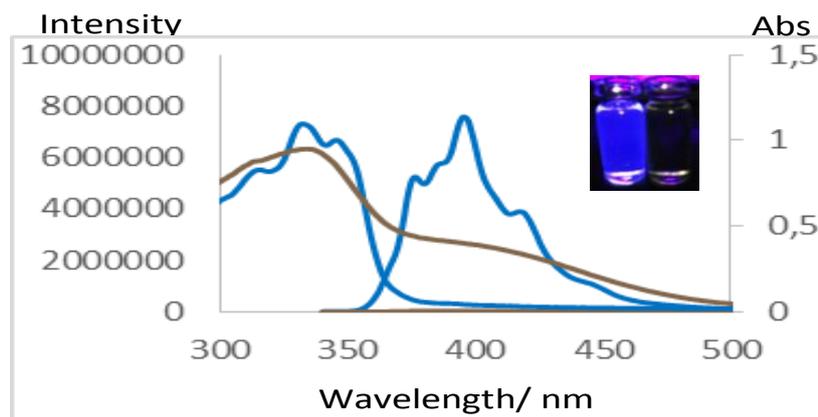


Figure 43 : Les spectres d'absorption et d'émission pour les phénanthrolines **227** et **229**

La comparaison des spectres d'absorption et d'émission pour les composés **227** et **229**, qui diffèrent l'un de l'autre par la position relative de l'atome d'azote met en évidence, l'existence de trois bandes d'absorption à 312, 335 et 345 nm et cinq bandes d'émission (excitation à 335 nm) à 380, 384, 395, 418 et 447 nm pour la phénanthroline **227**. Le passage de la structure symétrique 4,7-phénanthroline **227** à la 1,7-phénanthroline **229** non symétrique a conduit à des modifications notables. En effet, les spectres d'absorption présentent des bandes larges et moins résolues. De plus, nous observons la disparition du phénomène de fluorescence pour ce composé (excitation à 338 nm).

d- Caractérisation spectroscopie UV-visible des dérivés d'acridines :

La technique de spectrométrie UV/visible est une méthode simple et rapide, qui permet de fournir des informations sur la nature chimique, les propriétés structurales, et les caractéristiques optiques des architectures supramoléculaires. Dans cette partie, nous présentons nos résultats d'analyses par spectroscopie UV-Visible, et les propriétés optiques des nos dérivés d'acridines qui en résultent. Nous avons ainsi déterminé leurs longueurs d'ondes d'absorption maximales en solution et calculé l'énergie de gap (E_g) correspondant à la bande interdite située entre la bande de valence et la bande de conduction pour un semi-conducteur. Les données sont regroupées dans le tableau suivant :

Compound	λ_{\max} (nm)	λ_{onset} (nm) ^a	E_g (eV)
215	347	356	3,50
216	359	375	3,29
220	372	395	3,13
221	355	374	3,33
226	403	410	3,04
227	342	372	3,35
228	382	396	3,14
229	339	392	3,18

^a Le critère pour la lecture de longueurs d'onde "onset" est le pic d'absorbance, après correction qui devrait atteindre 5% de l'absorbance de la plus basse énergie pic d'absorption de longueur d'onde.

Tableau IX : Energies de gap des produits **215-229**

L'absorption montre que ces édifices possèdent des E_g comprises entre 3,04 et 3,50 eV. Nous pouvons supposer que l'augmentation des valeurs est cohérente avec la diminution du nombre de cycles aromatiques conjugués dans la molécule.

3- Synthèse des dérivés d'acridino-acridines et homologues supérieurs mixtes (forme V et forme Z) :

a- Synthèse des dérivés d'acridino-acridines (forme V) :

Afin d'élargir le champ d'application de cette méthodologie, nous avons décidé d'explorer la possibilité d'élaborer de nouvelles architectures contenant un motif acridine à partir de la cétone **215**. La présence d'une fonction cétone (*vide supra*), nous a permis d'envisager l'installation d'un second motif acridine, en deux étapes successives.

La cible **230** est préparée à partir de la cétone **215** avec le réactif de Vilsmeier-Haack avec un bon rendement chimique de 72% (**schéma 106**). Le concept a ensuite été élargi à l'obtention d'une série de dérivés d'acridino[4,3-h]-acridines en faisant varier juste l'amine aromatique introduite et en conservant les conditions opératoires (*vide supra*). Les différentes amines suivantes ont été utilisées : la 1-naphtylamine, le 9-aminophénanthrène et la 2,5-diméthoxyaniline.

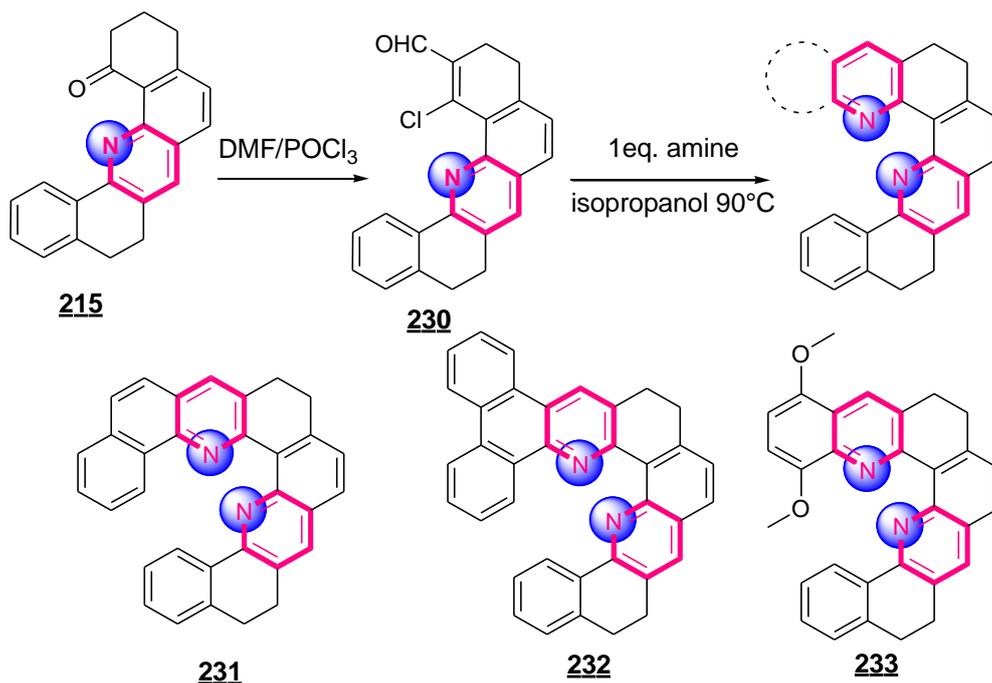


Schéma 106 : Préparation des dérivés d'acridino [4,3-h]-acridines à partir de la cétone **215**

Ces édifices peuvent également être considérés comme des hélicènes étendus en profitant de la présence de deux d'atomes d'azote isolés dans la région du « fjord ».¹⁸¹ La présence de deux paires libres peut impacter la géométrie globale et la forme twistée des composés **231-233**. Les déplacements chimiques caractéristiques pour les protons H(14) et H(17) situés à l'extrémité intérieure de l'hélice sont compatibles avec l'architecture hélicoïdale comme le montre la figure 43. En effet, les déplacements chimiques des protons H (6, 7) et H (14, 17) sont définis respectivement à 6,88 et 9,22 ppm. Un déplacement chimique significatif différent est également observé pour les protons H (14, 17) du composé **233** qui peut être expliqué par la présence d'un groupe méthoxy.

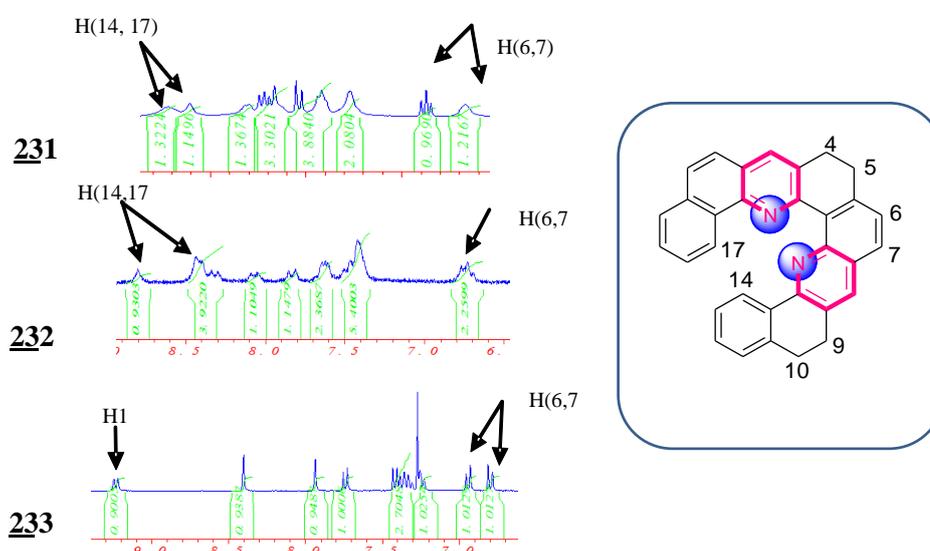


Figure 44 : Attribution des déplacements caractéristiques des structures **231-233**

b- Synthèse des homologues supérieurs mixtes (forme Z) :

Notre méthodologie de synthèse est généralisée en faisant réagir l'acroléine **230** et l'amine **223** pour conduire à des structures plus inédites. Dans des conditions similaires (*vide supra*), le composé **234** est isolé avec un rendement de 86%. Ce dernier représente une architecture moléculaire unique combinant trois unités de dihydroacridines, phénanthrolines condensées et un motif d'acridino-acridine et renfermant trois atomes d'azote non équivalents. La synthèse est simple et efficace et conduit à un seul isomère dont la purification reste toujours l'étape la

¹⁸¹ D. Perez, D. Pena, E. Guitian, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 5981.

plus délicate en raison de la faible solubilité du produit obtenu et sa grande affinité pour la silice. De ce fait, nous avons opté pour un mode de purification par recristallisation.

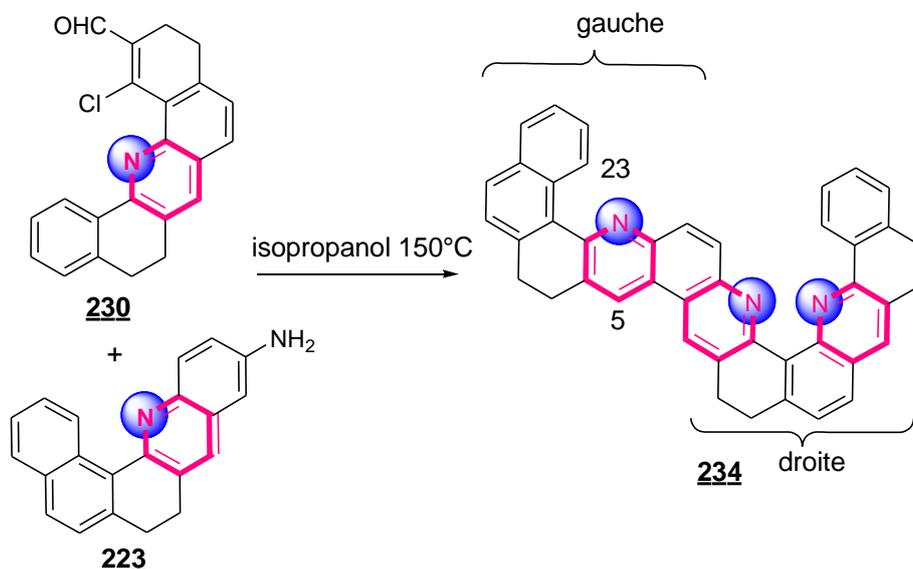


Schéma 107 : Synthèse de l'architecture moléculaire inédite

Conclusion

Dans cette partie du travail, nous avons développé une stratégie rapide et robuste pour préparer des acridines, phénanthrolines, acridino-acridines et ses homologues supérieurs en utilisant des dérivés d'acroléine et des anilines diversement substituées. Les analyses RX ont confirmé l'obtention des nouvelles structures de ces édifices et ont souligné l'impact crucial de la présence de cycles partiellement hydrogénés sur la géométrie globale des architectures moléculaires à base d'acridine. La RMN ¹H a permis de mettre en évidence, une conformation pour ce type d'acridines proche de celle des hélicènes. Une étude complète UV / Vis a également été réalisée, montrant que les changements de structure conduisant à des déplacements bathochromes en fonction de l'extension de la conjugaison π et de la modification de la géométrie spatiale des cibles induites par la modulation du nombre de cycles partiellement hydrogénés et du nombre d'atomes d'azote.

*Partie expérimentale : Synthèse
d'architectures moléculaires
twistées*

General

Unless otherwise noted, all starting materials were obtained from commercial suppliers and used without purification. Petroleum ether was distilled under Argon. NMR spectra were recorded on a 300 MHz and 200 MHz Bruker spectrometers. Chemical shifts were reported in ppm relative to the residual solvent peak (7.27 ppm for CHCl₃) for ¹H spectra and (77.00 ppm for CDCl₃) for ¹³C spectra. High Resolution Mass spectroscopy data were recorded on an Autospec Ultima (Waters/Micromass) device with a resolution of 5000 RP at 5%.

UV/Vis analyses were performed on a Perkin-Elmer spectrophotometer UV/Vis/NIR Lambda 19. A 1 cm path quartz cells were used for the measurements. Steady-state fluorescence measurements were recorded on a spectrofluorimeter FluoroMax-3 equipped with a 150W Xenon lamp and a slit width of 5 nm. For all measurements, the samples used for fluorescence are the same for UV/vis, Compound **215** was prepared according to literature.¹⁸². Melting points were determined in open capillary tubes and are uncorrected. Thin-layer chromatography (TLC) was carried out on aluminium sheets precoated with silica gel 60 F254. Column chromatography separations were performed using silica gel (0.040-0.060 mm).

X-ray intensity data were collected on a Bruker X8-APEX2 CCD area-detector diffractometer using Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). The structure was solved by direct methods, developed by successive difference Fourier syntheses, and refined by full-matrix least-squares on all F2 data using SHELXTL V6.12.

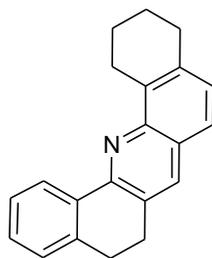
¹⁸²) P. Karthikeyan, A. M. Rani, R. Saiganesh, K. K. Balasubramanian, S. Kabilan, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 811–821.

General procedure for the synthesis of acridines

Dihydroacridines 215-219 from 112 as the starting material

A round-bottom flask was charged under argon with β -chlorovinyl aldehyde **112** (0.5 mmol), amine (0.5 mmol), and dry isopropanol (3 mL). The reaction mixture was stirred and heated 90 °C for 2h. After coming back to room temperature, the brown colored organic mass was extracted with dichloromethane (3 x100 mL) and the layers were separated. The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. Thus obtained residue was subjected to column chromatography purification on silica gel.

❖ **1,2,3,4,8,9-Hexahydrodibenzo[c,h]acridine 216**



Chemical Formula: C₂₁H₁₉N
Molecular: 285,38

After purification on silica gel (PE/EtOAc: 90/10), **216** was obtained (135 mg, 90 %) as a yellow solid.

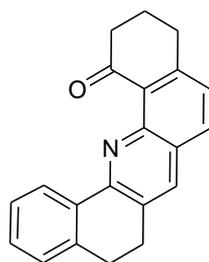
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.94-2.01 (m, 4 H), 2.96-3.14 (m, 6 H), 3.52 (br., 2 H), 7.20-7.27 (m, 2 H), 7.30-7.52 (m, 3 H), 7.84 (s, 1 H), 8.68 (d, J = 7.5 Hz, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23.0, 23.1, 24.7, 28.4, 30.2, 123.8, 125.9, 126.0, 127.1, 127.8, 128.4, 129.1, 129.3, 133.8, 134.8, 135.2, 137.2, 139.2, 146.1, 151.5.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₂₀N: 286.1596; found: 286.1592.

Mp 128 °C.

❖ 3,4,8,9-Dihydrodibenzo[*c,h*]acridin-1(2*H*)-one 217



Chemical Formula: C₂₁H₁₇NO
Molecular Weight: 299,37

After purification on silica gel (CH₂Cl₂ and MeOH/CH₂Cl₂: 50:50), **217** was obtained (260 mg, 83 %) as a black solid.

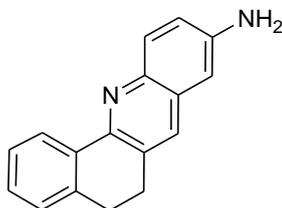
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.19-2.27 (m, 2 H), 2.98-3.03 (m, 2 H), 3.08-3.13 (4, 2 H), 7.23-7.27 (m, 1 H), 7.30-7.39 (m, 2 H), 7.42-7.47 (m, 2 H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.75 (d, J = 7.3 Hz, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23.0, 28.2, 28.4, 31.1, 40.9, 126.8, 126.9, 127.1, 127.6, 127.7, 128.5, 129.,9, 130.1, 131.8, 133.7, 134.8, 134.9, 139.2, 147.9.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₁₈NO: 300.1388; found: 300.1391.

Mp 190 °C.

9-Amino-5,6-dihydrobenzo[*c*]acridine 218



Chemical Formula: C₁₇H₁₄N₂
Molecular weight: 246,31

After purification on silica gel CH₂Cl₂, **218** was obtained (115 mg, 89 %) as a brown solid.

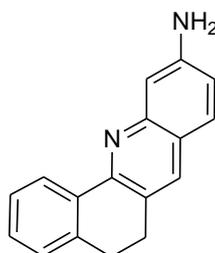
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.96-3.09 (m, 4 H), 3.85 (br., 2 H), 6.85 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J = 1.8 Hz, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.24-7.43 (m, 4 H), 7.67 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 7.7 Hz, 1 H).

¹³C NMR 75MHz, CDCl₃): δ 28.4, 28.8, 107.0, 120.8, 125.4, 127.2, 127.8, 128.9, 129.3, 130.9, 131.7, 131.7, 134.8, 138.8, 142.5, 144.4, 149.9.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₇H₁₅N₂: 247.1235; found: 247.1233.

Mp 52 °C.

❖ **10-Amino-5,6-dihydrobenzo[c]acridine 219**



Chemical Formula: C₁₇H₁₄N₂
Molecular weight: 246,31

After purification on silica gel CH₂Cl₂, **219** was obtained (120 mg, 93 %) as a brown solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.96-3.05 (m, 4 H), 3.93 (br., 2 H), 6.92 (dd, J = 2.3 Hz, J = 8.7 Hz, 1 H) 7.25-7.42 (m, 4 H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 8.7 Hz, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 28.4, 28.5, 109.6, 118.2, 121.8, 125.9, 127.0, 127.1, 127.8, 127.9, 129.3, 133.6, 134.4, 139.4, 147.0, 149.1, 153.3.

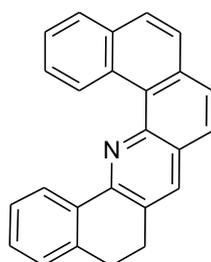
HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₇H₁₅N₂: 247.1235; found: 247.1237.

Mp 86 °C.

Dihydroacridines 220-225 from 113 as the starting material

A round-bottom flask was charged under argon with β -chlorovinyl aldehyde **113** (0.5 mmol), amine (0.5 mmol), and dry *isopropanol* (3 mL). The reaction mixture was stirred and heated 150 °C for 2h. After coming back to room temperature, the brown colored organic mass was extracted with dichloromethane (3 x100 mL) and the layers were separated. The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. Thus obtained residue was subjected to column chromatography purification on silica gel.

❖ 7,8-Dihydrobenzo[*c*]naphtho[1,2-*h*]acridine 220



Chemical Formula: C₂₅H₁₇N
Molecular Weight: 331,41

After purification on silica gel (PE/CH₂Cl₂ : 90/10), **220** was obtained (160 mg, 58 %) as a brown solid.

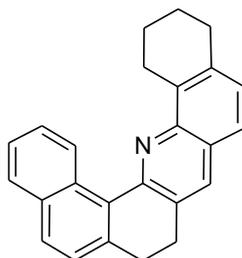
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.13 (br., 4 H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.68-7.95 (m, 8 H), 8.08 (s, 1 H), 9.40 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.98 (d, J = 8.7 Hz, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 28.8, 30.1, 124.6, 124.8, 125.2, 126.4, 127.0, 127.1, 127.4, 127.5, 127.6, 127.8, 128.3, 130.1, 131.1, 131.9, 133.2, 133.4, 133.5, 134.0, 139.8, 144.5, 153.2.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₅H₁₈N: 332.1439; found: 332.1429.

Mp 160 °

❖ 7,8,12,13,14,15Hexahydrobenzo[c]naphtho[1,2-h]acridine 221



Chemical Formula: C₂₅H₂₁N
Molecular weight: 335,44

After purification on silica gel (PE/CH₂Cl₂ : 90/10), **221** was obtained (110 mg, 80 %) as a brown solid.

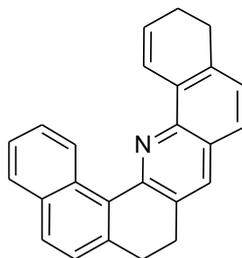
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.94-2.01 (m, 4 H), 2.95-2.99 (m, 2 H), 3.07 (br., 4 H), 3.49-3.53 (m, 2 H), 7.24-7.27 (m, 1 H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.49-7.55 (m, 2 H), 7.61-7.66 (m, 1 H), 7.88 (t, J = 8.4 Hz, J = 9.4 Hz, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 10.02 (d, J = 6 Hz, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23.1, 23.2, 25.1, 28.9, 30.2, 30.3, 123.6, 125.0, 125.1, 126.4, 126.7, 127.9, 128.6, 130.0, 130.3, 131.1, 131.5, 133.1, 133.9, 135.1, 137.2, 139.9, 145.9, 153.3.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₅H₂₂N: 336.1752; found: 336.1747.

Mp 150 °C.

❖ 7,8,12,13-Dihydrobenzo[c]naphtho[1,2-h]acridine 222



Chemical Formula: C₂₅H₁₉N
Molecular Weight: 333,43

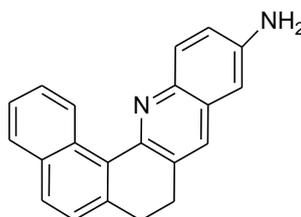
After purification on silica gel (PE/CH₂Cl₂ : 90/10), **222** was obtained (80 mg, 58 %) as a brown solid. m.p. : 138 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.45-2.51 (m, 2 H), 2.99-3.07 (m, 6 H), 6.26-6.32 (m, 1 H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.50-7.68 (m, 3 H), 7.85-7.95 (m, 4 H), 9.88 (d, J = 8.7 Hz, 1 H).¹

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23.1, 28.1, 29.0, 30.2, 30.3, 123.7, 124.8, 125.2, 125.9, 126.4, 126.9, 127.2, 127.8, 128.3, 128.9, 130.1, 130.2, 131.1, 131.2, 131.8, 133.0, 133.9, 135.3, 140.1, 142.7, 153.8.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₅H₂₀N: 334.1596; found: 336.1594.

❖ **11-Amino-7,8-dihydronaphtho[2,1-c]acridine 223**



Chemical Formula: C₂₁H₁₆N₂
Molecular Weight: 296,37

After purification on silica gel CH₂Cl₂, **223** was obtained (54 mg, 83%) as a brown solid.

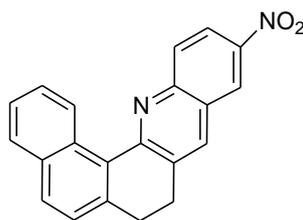
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 3.03 (br., 4 H), 6.92 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J = 2.6 Hz, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.37-7.50 (m, 2 H), 7.53-7.67 (m, 1 H), 7.79-7.88 (m, 3 H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 9.58 (d, J = 8.8 Hz, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 29.2, 30.1, 106.9, 121.0, 125.3, 126.2, 127.1, 127.2, 128.3, 128.5, 129.7, 129.7, 129.8, 130.1, 130.9, 131.0, 131.7, 133.3, 133.9, 134.5, 139.7, 144.9.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₁₇N₂: 297.1392; found: 297.1392.

Mp 152 °C.

11-Nitro-7,8-dihydronaphtho[2,1-c]acridine 224



Chemical Formula: C₂₁H₁₄N₂O₂
Molecular Weight: 326,35

After purification on silica gel CH₂Cl₂, **224** was obtained (110 mg, 82%) as a yellow solid.
m.p. 200 °C.

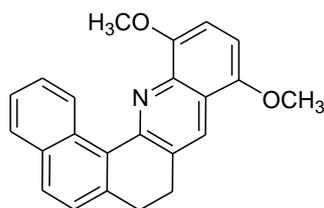
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 3.13 (br., 4 H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.54 (t, J = 6.9 Hz, J = 14.9 Hz, 1 H), 7.67 (tdd, J = 1.2 Hz, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.92 (t, J = 8 Hz, J = 16 Hz, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 8.31 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.74 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 9.68 (d, J = 8.7 Hz, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 29.0, 29.8, 122.2, 123.5, 125.7, 125.7, 128.5, 128.8, 130.7, 131.1, 131.1, 131.8, 133.9, 134.4, 135.0, 141.3, 145.2, 148.9, 158.2.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₁₅N₂O₂: 327.1134; found: 327.1127.

Mp 200 °C.

❖ 10,13-Dimethoxy -7,8-dihydronaphtho[2,1-c]acridine 225



Chemical Formula: C₂₃H₁₉NO₂
Molecular Weight: 341,4

After purification on silica gel (PE/CH₂Cl₂ : 90/10), **225** was obtained (65 mg, 93%) as a yellow oil.

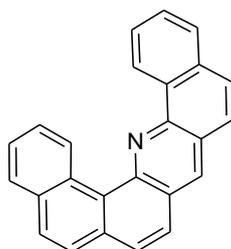
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.1 (br., 4 H), 4 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 6.76 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.51 (t, J = 6 Hz, J = 15 Hz, 1 H), 7.65 (t, J = 6 Hz, J = 15 Hz, 1 H), 7.85 (t, J = 6 Hz, J = 15 Hz, 1 H), (s, 1 H), 9.99 (d, J = 6 Hz, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 29.1, 30.2, 55.7, 56.3, 103.6, 106.4, 120.0, 125.1, 126.2, 127.4, 127.4, 127.9, 128.2, 129.8, 130.3, 131.4, 132.4, 133.9, 139.0, 139.8, 148.2, 150, 153.8.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₃H₂₀NO₂: 342.1494; found: 342.1490.

Preparation of compound 226 using DDQ

Dihydroacridine **220** (44 mg, 0.13 mmol) and DDQ (48 mg, 0.21 mmol) were dissolved in toluene (1 mL) and heated at reflux for 3 h. After cooling to room temperature, the resulting solution was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether/ethyl acetate : 98/02 to yield to acridine **226** as a yellow solid (40 mg, 0.121 mmol, 93%).



Chemical Formula $C_{25}H_{15}N$
Molecular Weight: 329,39

After purification on silica gel (PE/ACOEt : 98/02), **226** was obtained (40 mg, 93%) as a yellow solid.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74-7.88 (m, 4 H), 7.91-8.11 (m, 8 H), 8.69 (s, 1 H), 9.62 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 11.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 124.2, 125.3, 125.7, 126.1, 126.6, 126.7, 127.0, 127.2, 127.4, 127.8, 128.1, 128.4, 128.5, 128.5, 130.0, 131.7, 130.8, 131.7, 132.2, 133.7, 134.1, 134.1, 135.1, 146.1, 147.5.

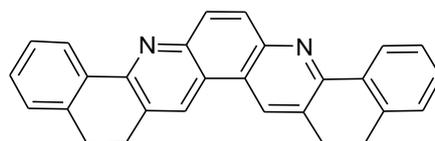
HRMS-ESI: m/z $[M + H]^+$ calcd for $C_{25}H_{18}N$: 330.1283; found: 330.1280.

Mp 190 °C.

Dihydroacridines 227-229 from diaminobenzene as the starting material

A round-bottom flask was charged under argon with appropriate β -chlorovinyl aldehyde (0.5 mmol), amine (0.25 mmol), and dry *isopropanol* (3 mL). The reaction mixture was stirred and heated 150 °C for 2h. After coming back to room temperature, the brown colored organic mass was extracted with dichloromethane (3 x100 mL) and the layers were separated. The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. Thus obtained residue was subjected to column chromatography purification on silica gel.

❖ Phénanthroline 227



Chemical Formula: C₂₈H₂₀N₂
Molecular Weight: 384,47

After purification on silica gel (PE/CH₂Cl₂ : 50/50), **227** was obtained (250 mg, 70%) as a yellow solid.

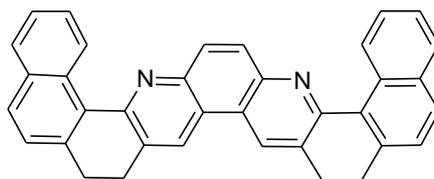
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.05-3.09 (m, 2 H), 3.21-3.26 (m, 2 H), 7.28-7.47 (m, 3 H), 8.08 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.62 (d, J = 9.4 Hz, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 28.2, 28.9, 123.6, 126.0, 127.4, 128.0, 129.9, 130.8, 139.1.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺calcd for C₂₈H₂₁N₂: 385.1705; found: 385.1705.

Mp 260 °C.

❖ Phénanthroline 228



Chemical Formula: $C_{36}H_{24}N_2$
Molecular Weight: 484,59

After purification on silica gel (PE/ CH_2Cl_2 : 50/50), **228** was obtained (35 mg, 88%) as a white solid.

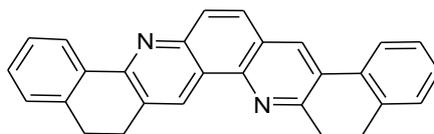
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.13-3.21 (m, 4 H), 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.54 (t, $J = 7.3$, $J = 14.8$ Hz, 1 H), 7.69 (t, $J = 7.8$, $J = 15.2$ Hz, 1 H), 7.88-7.92 (m, 2 H), 8.38 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 9.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 29.4, 30.1, 122.7, 126.3, 126.4, 127.3, 127.3, 128.3, 128.5, 129.5, 130.5, 131.1, 131.3, 133.2, 134.0, 139.9, 146.1, 154.7.

HRMS-ESI: m/z $[M + H]^+$ calcd for $C_{36}H_{25}N_2$: 485.2018; found: 485.2013.

Mp 265 °C.

❖ Phénanthroline 229



Chemical Formula: C₂₈H₂₀N₂
Molecular Weight: 384,47

After purification on silica gel (PE/CH₂Cl₂ : 90/10), **229** was obtained (54 mg, 29%) as a yellow solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.04-3.11 (m, 4 H), 3.16-3.20 (m, 2 H), 3.29-3.33 (m, 2 H), 7.31 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.38-7.52 (m, 4 H), 7.84 (d, J = 8.9, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 8.9, 1 H), 8.67 (d, J = 7.4, 1 H), 8.75 (d, J = 7.5, 1 H), 9.48 (s, 1 H).

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 28.2, 28.3, 28.5, 28.8, 125.4, 125.8, 126.1, 126.3, 127.2, 127.3, 127.9, 128.0, 128.8, 129.6, 129.9, 130.1, 130.8, 131.0, 131.2, 131.4, 134.1, 134.8, 139.1, 139.4, 144.2, 152.1, 153.3.

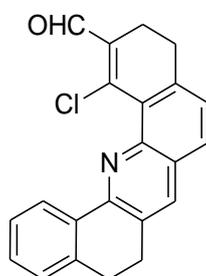
HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₈H₂₁N₂: 385.1705; found: 385.1710.

Mp 92 °C.

Preparation of compound chloroacroleine 230 using POCl₃

N,N-Dimethyl-formamide (7 mmol) was added to a well stirred and cooled solution of phosphorus oxychloride (7 mmol) at 0° C for 30 min and followed by tetralone (1 mmol) at the same temperature. The ice bath was removed and the mixture was further stirred for 2 h at room temperature. The reaction mixture was heated to 75° C for 3 h. The red colored organic residue was poured into crushed ice with stirring. The mass was extracted with ethyl acetate (3*100 mL) and the layers were separated. The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. Thus obtained residue was subjected to column chromatography purification on silica gel to give the chloroacroleine.

❖ Chloroacroleine 230



Chemical Formula: C₂₂H₁₆ClNO
Molecular Weight: 345,82

After purification on silica gel (PE / CH₂Cl₂ 50:50), **230** was obtained (40 mg, 72%) as a yellow solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.62-2.67 (m, 2 H), 2.89-2.94 (m, 2 H), 3.02-3.07 (4, 2 H), 3.13-3.17 (4, 2 H), 7.27-7.29 (m, 1 H), 7.38-7.48 (m, 3 H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.68 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 10.60 (s, 1 H).

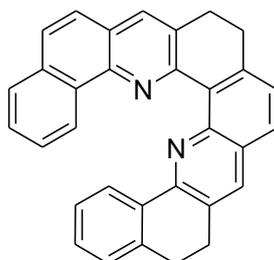
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.1, 28.3, 28.5, 29.3, 29.7, 125.8, 126.9, 127.4, 127.5, 127.9, 129.2, 130.1, 130.2, 130.3, 134.1, 134.7, 135.2, 139.4, 143.2, 144.42, 145.9, 152.8, 190.7.

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₁₇NOCl: 346.0999; found: 346.1000.

Dihydroacridines 231-234 from 230 as the starting material

A round-bottom flask was charged under argon with chloroacroleine (0.5 mmol), amine (0.5 mmol), and dry isopropanol (3 mL). The reaction mixture was stirred and heated 150 °C for 2h. After coming back to room temperature, the brown colored organic mass was extracted with dichlormethane (3 x100 mL) and the layers were separated. The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. Thus obtained residue was recrystallized with PE and CH₂Cl₂.

❖ Acridine 231



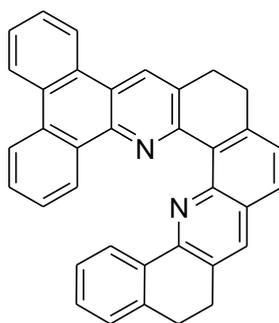
Chemical formula: C₃₂H₂₂N₂
Molecular Weight: 434,53

After recrystallisation with CH₂Cl₂ and PE, **231** was obtained (20 mg, 86%) as a brown solid.

¹H NMR (300 MHz, MeOD): δ = 2.93 (br., 8 H), 6.66 (br., 1 H), 6.87 (t, J = 7.4 Hz, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.26 (br., 2 H), 7.41-7.55 (m, 4 H), 7.66-7.79 (m, 4 H), 8.1 (br., 1 H), 8.2 (br., 1 H).

HRMS-ESI: m/z [M + H]⁺ calcd for C₃₂H₂₃N₂: 435.1861; found: 435.1855.

❖ Acridine 232



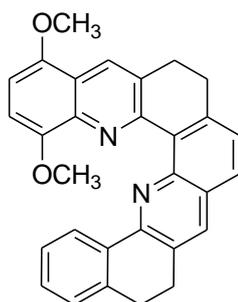
Chemical Formula: $C_{36}H_{24}N_2$
Molecular Weight: 484,59

After recrystallisation with CH_2Cl_2 and PE, **232** was obtained (9 mg, 69%) as a brown solid.

1H NMR (200 MHz, MeOD): δ = 3.22 (br., 8 H), 6.66 (m, 2 H), 7.41-7.50 (m, 5 H), 7.60-7.64 (m, 2 H), 7.83 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 8.30-8.43(m, 4 H), 8.8 (br., 1 H).

HRMS-ESI: m/z $[M + H]^+$ calcd for $C_{36}H_{25}N_2$: 485.2018; found: 485.2018.

❖ Acridine 233



Chemical Formula: $C_{30}H_{24}N_2O_2$
Molecular Weight: 444,52

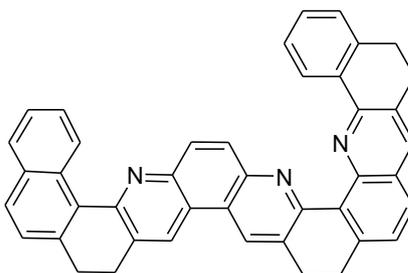
After recrystallisation with CH_2Cl_2 and PE, **233** was obtained (9 mg, 78%) as a brown solid.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.99-3.17 (m, 8 H), 4.01 (s, 3 H), 4.10 (s, 3 H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.22-7.43 (m, 4 H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 9.23 (d, J = 7.2 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 28.6, 28.8, 29.5, 29.6, 55.4, 55.8, 103.6, 104.8, 120.4, 126.4, 127.2, 127.2, 127.4, 127.9, 128.1, 128.4, 129.1, 129.8, 132.8, 133.6, 135.8, 139.3, 142.5, 148.1, 150.4, 154.2.

HRMS-ESI: m/z $[M + H]^+$ calcd for $C_{30}H_{25}N_2O_2$: 445.1916; found: 445.1915.

❖ Acridine 234



Chemical Formula: $C_{43}H_{29}N_3$
Molecular Weight: 587,71

After recrystallisation with CH_2Cl_2 and PE, **234** was obtained (19 mg, 86%) as a yellow solid. **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.05-3.27 (m, 12 H), 7.30-7.55 (m, 6 H), 7.67 (t, J = 7 Hz, 15 H), 7.79-7.87 (m, 3 H), 8.00 (br, 1 H), 8.39-8.49 (m, 2 H), 8.86 (d, J = 12.5 Hz, 3 H), 9.89 (d, J = 8.4, 1 H).

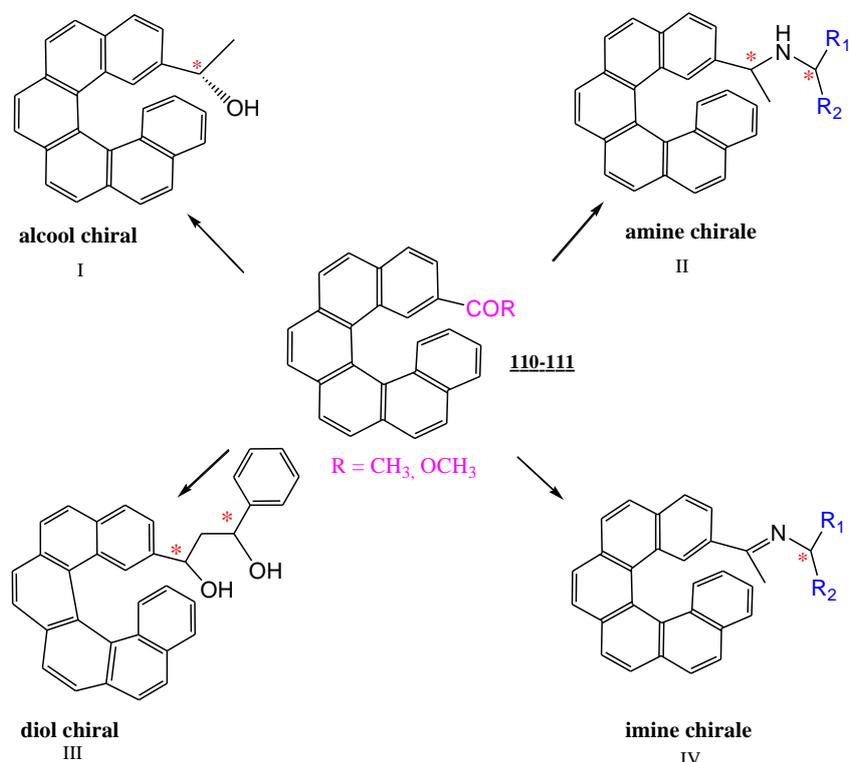
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 28.3, 28.5, 29.3, 29.6, 30, 30.1, 122.8, 123.2, 125.3, 126.3, 126.8, 127.2, 127.3, 127.4, 127.8, 128.3, 128.8, 129, 129.8, 130.1, 130.4, 131.1, 131.6, 133.2, 134, 134.3, 135, 139.4, 139.9, 142.7, 146.1, 153.

HRMS-ESI: m/z $[M + H]^+$ calcd for $C_{43}H_{30}N_3$: 588.2440; found: 588.2440

Conclusion générale et perspectives

Ces travaux de recherches se sont articulés autour de la synthèse et de l'étude des propriétés de nouvelles architectures moléculaires hélicoïdales et twistées.

La première partie a été dédiée à la synthèse des édifices hélicoïdaux à partir de deux méthodologies différentes. La première est celle initialisée dans mon laboratoire d'origine (Laboratoire de synthèse asymétrique et catalyse homogène) à la Faculté des Sciences de Monastir. Cette stratégie est basée sur deux étapes clés, un couplage de Wittig suivi d'une photocyclodéshydrogénation. Nous avons ainsi réussi à préparer des motifs hexahélicéniques fonctionnalisés. Notre objectif est maintenant de valoriser ces structures en introduisant au sein de l'hélicène déjà préparé, des motifs chiraux. Deux stratégies sont envisagées. D'une part, la réduction de la fonction cétone de l'hélicène en présence d'un agent chiral pourra donner accès à l'alcool optiquement actif correspondant. D'autre part, la formation d'une imine chirale en faisant réagir une amine chirale sur le motif cétonique de l'hexahélicène sera également tentée. Par ailleurs, nos efforts se concentreront également sur la préparation de 1,3-diols, composés hautement employés dans le domaine de la catalyse auxiliaires chiraux (schéma 107).



D'autre part la seconde méthodologie déjà initiée au sein de laboratoire de Chimie Hétérocyclique de Catalyse Homogène à l'Institut Lavoisier de Versailles a eu pour but

l'obtention d'architectures hélicoïdales à savoir les oxahélicènes et les fluorénones hélicoïdales mettant en évidence l'utilité du réactif du Vilsmeier-Haack et le couplage de Suzuki. Nous avons obtenu des structures variées selon la nature de l'hétéroatome et l'incorporation des cycles non aromatiques (**schéma 108**).

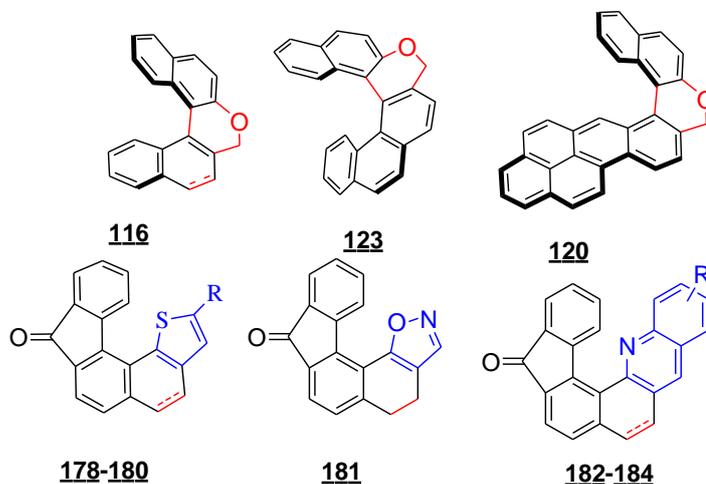


Schéma 108

La mise en œuvre du travail en commun sera élaborée en trouvant une application qui rassemble les résultats obtenus par les deux méthodologies. Dans cette perspective, nous nous proposons de préparer des dérivés bi-hélicéniques par réaction entre sels de phosphonium obtenus lors de la première partie et des aldéhydes issus du couplage de Suzuki en utilisant comme agent de cyclisation l'acide triflique, FeCl_3 ou bien une photocyclisation (**schéma 109**).

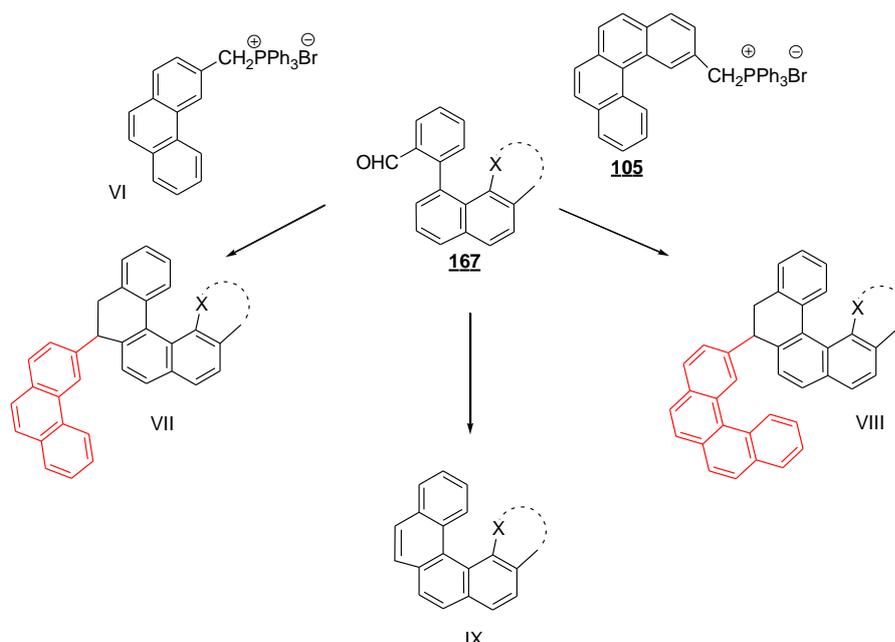


Schéma 109

Par ailleurs, le second chapitre de ce manuscrit décrit la préparation d'architectures moléculaires twistées. Pour cela nous avons mis au point une méthodologie simple et courte qui mène à des édifices hétérocycliques étendus à base d'acridines, acridino-acridines et phénanthrolines à partir de la condensation entre des β -chlorovinylaldéhydes d'anilines diversement substituées.

Ce travail ouvre de perspectives intéressantes : d'une part ces édifices préparés peuvent servir comme intermédiaires à la préparation de molécules plus élaborées comme le montre le schéma suivant (**Schéma 110**). D'autre part, une étude systématique de l'activité biologique des nouvelles molécules obtenues sera effectuée.¹²⁷

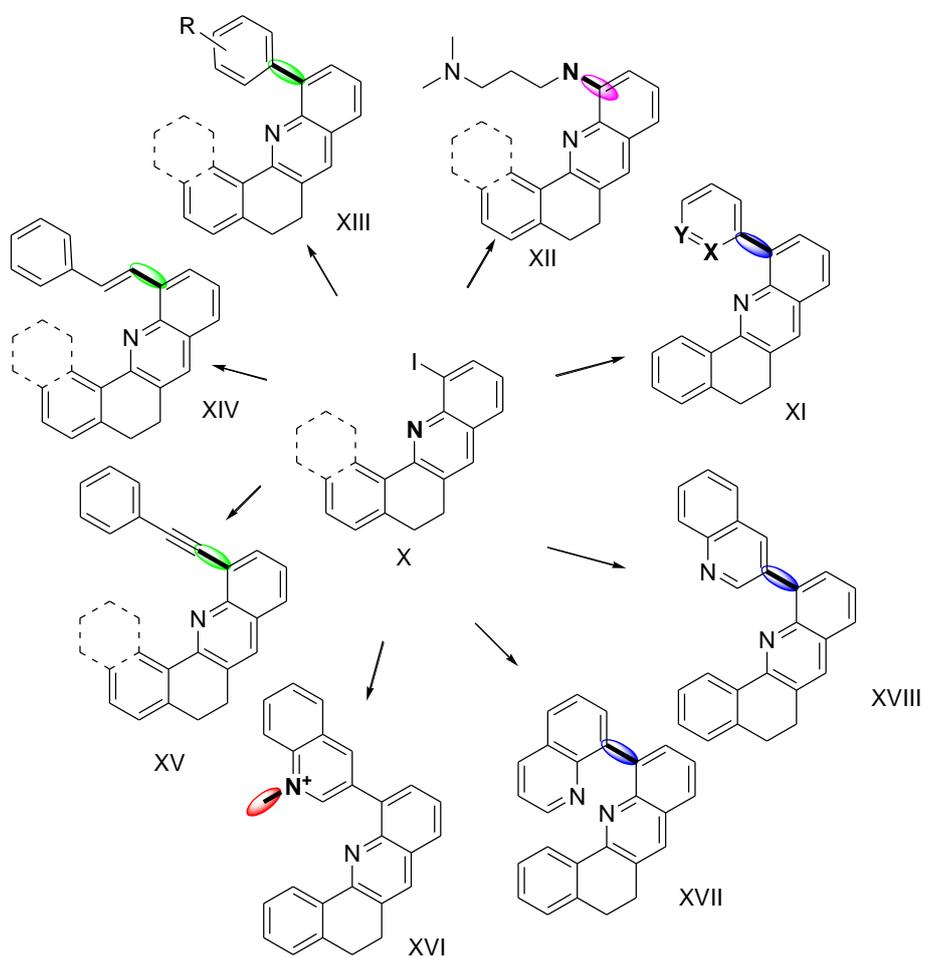


Schéma 110

Notre méthodologie pourra également être appliquée à la synthèse de dérivés de benzodiazocines, des structures présentant des activités biologiques intéressantes.¹⁸³

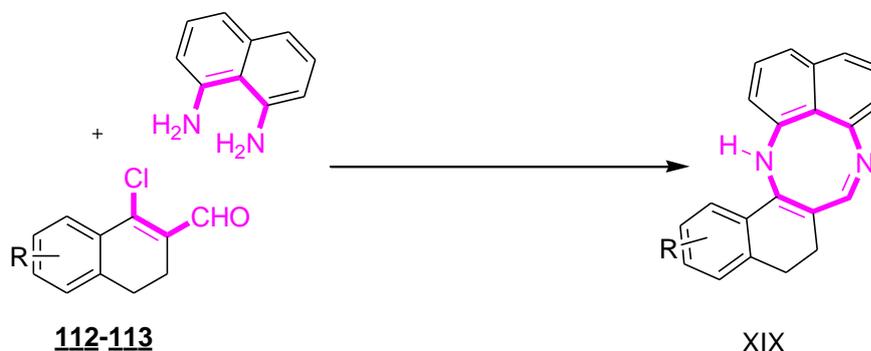


Schéma 111

L'accès à une plateforme d'architectures moléculaires ayant à la fois un cycles à huit chaînons, un cycle non aromatique et deux atomes d'azote sera réalisé en une seule étape suivant les mêmes conditions utilisées pour aboutir au motif acridine (*vide supra*).

¹⁸³ a) G. Kulsı, A. Ghorai, P. Chattopadhyay, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 3619. b) F. M. McRobb, I. T. Crosby, E. Yuriev, J. R. Lane, B. Capuano, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 1622.

Résumé :

Ces travaux de recherche décrivent la synthèse d'architectures hélicoïdales et twistées à partir de briques moléculaires hétérocycliques. D'abord, la première partie est consacrée aux structures hélicéniques à savoir les carbohélécènes, oxahélécènes et fluorénones hélicoïdales.

La deuxième partie du travail est dédiée à la préparation des architectures moléculaires twistées. Pour cela, nous avons mis au point une méthodologie simple et courte qui mène à des édifices hétérocycliques étendus à base du motif acridino-acridines et phénanthrolines à partir de la condensation entre des β -chlorovinylaldéhydes d'anilines diversement substituées.

Mots clés :

Carbohélécènes, oxahélécènes, fluorénones hélicoïdales, architectures moléculaires twistées, acridines, phénanthrolines et β -chlorovinylaldéhydes.

Abstract:

The interest of our research is the synthesis of helical and twisted architectures from heterocyclic molecular bricks. The first part is devoted to helicenic structures named carbohelicenes, oxahelicenes and helical fluorenones.

The second part of the work describes the preparation of twisted molecular architectures. For this, we have developed a short and simple methodology that leads to twisted molecular architectures included acridines, acridino-acridines and phenanthrolines. This synthesis is accessible from the condensation between β -chlorovinylaldehydes and variously substituted anilines.

Keywords :

Carbohelicenes, oxahelicenes, helical fluorenones, twisted molecular architectures, acridines, phenanthrolines et β -chlorovinylaldehydes