



HAL
open science

Vers la synthèse d'une roue à rochet moléculaire

Nicolas Le Marquer

► **To cite this version:**

Nicolas Le Marquer. Vers la synthèse d'une roue à rochet moléculaire. Chimie théorique et/ou physique. Le Mans Université, 2015. Français. NNT : 2015LEMA1025 . tel-01806348

HAL Id: tel-01806348

<https://theses.hal.science/tel-01806348v1>

Submitted on 2 Jun 2018

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

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

Thèse de Doctorat

Nicolas LE MARQUER

*Mémoire présenté en vue de l'obtention du
grade de Docteur de l'Université du Maine
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

École doctorale : Matière, Molécules, Matériaux en Pays de la Loire (3MPL)

Discipline : Chimie fine

Spécialité : Chimie organique

Unité de recherche : Institut des Molécules et Matériaux du Mans (IMMM), UMR CNRS 6283

Soutenu le 27 octobre 2015

Vers la synthèse d'une roue à rochet moléculaire

JURY

Rapporteurs : Gwénaél RAPENNE, Professeur des Universités, Université de Toulouse
Franck SUZENET, Professeur des Universités, Université d'Orléans

Examineurs : Piérick HUDHOMME, Professeur des Universités, Université d'Angers

Directeur de Thèse : Arnaud MARTEL, Professeur des Universités, Université du Maine

Co-directeur de Thèse : Jean-François BARDEAU, Chargé de recherche CNRS, Université du Maine

Co-encadrant de Thèse : Mathieu LAURENT, Maître de conférences, Université du Maine

" Il est plus beau de transmettre aux autres ce qu'on a contemplé que de contempler seulement. "

Thomas d'Aquin

" Le monde est composé de flèches et de molécules, et d'électricité, comme le Big-Bang tu vois, et tout ça ensemble, ça forme l'Univers. "

Jean-Claude Van Damme

Remerciements

Je remercie le professeur Arnaud Martel pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce sujet de recherche. Je me souviens mon abasourdissement en M2 quand tu m'as présenté ce sujet sur des roues dont je ne connaissais rien à l'époque. Merci pour cette découverte et toutes celles qui ont suivi.

Mes remerciements aussi au docteur Mathieu Laurent pour ses conseils et encouragements qui m'ont aidés pendant ces trois années de thèse. Merci à vous deux particulièrement pour la relecture de ce manuscrit qui intervenait à une période assez chargée.

Je remercie également le docteur Jean-François Bardeau pour les discussions à propos des applications de greffage sur surface, en espérant pouvoir les mettre en pratique dans un futur proche.

Cela fait maintenant un bout de temps que je suis dans la boutique donc je vais sûrement oublier du monde parmi mes camarades de tranchée mais je peux déjà commencer par Gwen, qui m'a appris à manipuler en master, bienfait largement compensé depuis par ton goût à partager ta musique pourrie et tes blagues douteuses. Salut à toi et à ceux de l'époque, Ariane, Paul, Thibault, Pasha, Thuy et mamie Nathalie. Merci aussi à Julien et Hélène avec qui j'ai partagé le bureau et le labo ces derniers temps pour la bonne humeur (à quelques grognements près) et la bonne intelligence collective pour le fonctionnement à la paillasse. Fil rouge de toutes ces années, merci à Fabien pour les conseils en chimie et accessoirement pierre angulaire de la pause clope et de l'apéro.

Salut à ma cousine du bled Vanessa Joana Pereira Pimenta, transfuge de la chimie des cailloux avec qui on a passé de grands moments de chimie de l'extrême, arrosés de pas mal de larmes et d'encore plus de bières. Merci aux autres copains de l'inorganique, particulièrement Jérôme à qui je dois mes DRX, mais aussi Jojo, Anna, Cyrille, Amandine, Marjorie, Clément, sans oublier Héloïse notre guest star physicienne.

Les formations doctorales seraient passées d'un extrême à l'autre de la festivité sans la fine équipe de Gregor, Cosme et Stéphane (aller tu vas la finir ta thèse).

Merci à Amélie pour les analyses RMN, le maintien de mon niveau de magnésium, l'ambiance de folie douce et l'odeur de cassoulet. Je salue aussi Corentin qui a pris sa suite de manière impeccable et avec grande patience.

Je souhaite remercier aussi Patricia et Emmanuelle pour les analyses en masse, ce qui n'était souvent pas simple pour les composés particulièrement insolubles.

Parce qu'il aime bien se faire passer la brosse à reluire et qu'il le mérite quand même un peu, mes remerciements les plus sincères à notre technicien d'excellence de classe exceptionnelle dont la gestion du labo n'a d'égale que son doigté divin à la paillasse : Frédéric Legros.

Merci à ceux qui ont partagé la patience de Fred et m'ont apporté un soutien logistique pour les manips bizarres ou les bricolages qui dérapent en cloisons abattues : Cyrille, Anne-Marie, Patrick et Jacky avec mention spéciale pour les moments de philosophie.

Je ne peux pas citer tous les membres de MSO mais sachez que je vous remercie tous pour cette période de ma vie passée avec vous, merci pour le soutien et la bonne humeur.

Merci à mes colocs sans foi ni loi Anthony, Leïla, et Max dont je voie la tronche depuis la primaire. Je ne sais pas trop par quel miracle l'ensemble de la maisonnée reste fonctionnel mais c'est un vrai plaisir. En fait si c'est Leïla qui fait tout. En espérant que Thibaud soit plus doué au ménage qu'en manip d'ici son arrivée prochaine.

Je tiens à remercier Elodie pour une rencontre inattendue. Ta vision des choses et ta pugnacité restent pour moi source d'inspiration.

Je remercie vivement le professeur Franck Suzenet d'avoir accepté d'évaluer ce travail en tant que rapporteur, ainsi que le professeur Gwénaél Rapenne, qui a de plus suivi l'avancement des travaux durant cette thèse. Merci également au professeur Piétrick Hudhomme pour avoir accepté de présider ce jury.

Enfin, j'aimerais remercier mes parents sans lesquels je ne serai pas né et globalement ma sœur et ma famille pour leur soutien inconditionnel tout au long de ma vie.

Abréviations

$\mu\omega$: Micro-onde	j : Jour(s)
Ac : Acyle	Me : Méthyle
APTS : acide paratoluènesulfonique	min : Minute(s)
ATP : Adénosine triphosphate	Ms : Mésyle
Bn : Benzyle	MS : Mass spectroscopy
Bu : Butyle	<i>n</i> - : Normal
Cat : Catalytique	NMO : <i>N</i> -méthylemorpholine- <i>N</i> -oxide
CI : Ionisation chimique	Nu : Nucléophile
CPK : Corey-Pauling-Koltun	Ph : Phényle
DBU : 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undéc-7-ène	Pr : Propyle
DCC : <i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimide	Rdt : Rendement
DEAD : Diethyl azodicarboxylate	Re : Nombre de Reynolds
DMAP : Diméthylaminopyridine	Rf : Rapport frontal
DME : Diméthoxyéthane	RMN : Résonance magnétique nucléaire
DMF : Diméthylformamide	SEM : 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
DMSO : Diméthylsulfoxyde	STM : Scanning tunneling microscope
DRX : Diffraction des rayons X	T : Température
Eq : Nombre d'équivalent	<i>t</i> - : Tert-
ESI : Ionisation par electrospray	Ta : température ambiante
Et : Ethyle	TBDMS : Tert-butyldiméthylsilyle
h : Heure(s)	THF : Tétrahydrofurane
Hz : Hertz	TLC : Thin layer chromatography
<i>i</i> - : Iso	TMS : Triméthyl silyl
IR : Infrarouge	TOF : Temps de vol
	UV : Ultraviolet

Sommaire

Sommaire	1
Introduction générale.....	4
Chapitre I : Mouvement orienté et machines moléculaires : étude bibliographique.....	6
1) Le mouvement orienté.....	6
a) Cahier des charges défini par la physique.....	6
i) Systèmes à bas nombre de Reynolds	6
ii) Mouvement orienté dans le domaine brownien.....	8
iii) Roue à rochet et thermodynamique : l'importance d'opérer hors équilibre.....	12
b) Systèmes transposés de la nature	13
c) Les travaux de Kelly	16
2) Notre projet	18
a) Conception d'une nouvelle famille de roues à rochet.....	18
b) Conception d'un modèle	21
3) Rotors moléculaires.....	23
a) Rotors libres	23
b) Rotors fonctionnant par activation extérieure.....	26
i) Les travaux de Kelly – Rotors fonctionnant par activation chimique	26
ii) Rotors fonctionnant par irradiation lumineuse	30
iii) Rotor fonctionnant par activation électrique	39
4) Nanovéhicules et évolution des roues utilisées.....	41
a) Evolution des châssis	43
b) Introduction de moteurs et évolution des roues	47
c) Le bicyclo[2.2.2]octane en tant que motif de roue alternatif.....	57
Chapitre II : Etude en réactivité du système initial : éprouvemet de l'introduction des liens	59
1) Affinement du cliquet.....	60
a) Tentatives de formation d'un lien éther ou amine	60
b) Synthèse de l'alcyne et tentatives de formation de triazoles	62
i) Synthèse des précurseurs	62
ii) Tentatives de cycloadditions.....	64
c) Tentatives de formation d'un lien tétrazole	66

Sommaire

2) Affinement de la roue modèle	68
a) Synthèse du bicyclo[2.2.2]octanedioate de diéthyle selon la littérature	68
b) Réduction des cétones : recherche d'alternatives à la voie thiocétal	73
i) Alcool et dérivés	73
ii) Cycloadditions	77
iii) Hydrazones	79
c) Tentatives de formation de la bromocétone	82
3) Modélisation de systèmes de seconde génération	84
Chapitre III : Synthèse du modèle	87
1) Introduction des bras sur le diacide bicyclo[2.2.2]octanedioïque	88
a) Amides	88
b) Formation de liens esters	89
2) Synthèse du diacide anthracénique	93
a) Tentative d'hydrolyse du 9,10-dicyanoanthracène	93
b) Oxydation de l'alcool primaire	94
c) Echange halogène-métal	95
3) Formation d'amides anthracéniques	97
a) Formation du diol terminal et fonctionnalisation	97
b) Formation de l'amide chloré en position terminale	98
4) Estérification du diacide anthracénique 44	100
a) Estérification dans des conditions classiques	100
b) Activation du carboxylate	101
c) Fonctionnalisation en position terminale	103
d) Introduction d'un bras espaceur fonctionnalisé en position terminale	103
e) Vers la synthèse de l'ester porteur de fonctions amine terminales	106
5) Cyclisation des synthons symétriques	108
a) Estérification-macrolactonisation	108
i) Série ester	108
ii) Série amide	111
b) Métathèse croisée-métathèse de fermeture de cycle	113
i) Synthèse des précurseurs	114
ii) Réactivité en métathèse	115
6) Macrocyclisation par formations d'intermédiaires désymétrisés	118

Sommaire

a) Monoprotection du diacide anthracénique	118
b) Monoprotection du diacide bicyclique.....	119
i) Protection benzyle.....	119
ii) Protection par un groupement silylé	121
iii) Protection allyle	122
7) Introduction de l'effet cliquet.....	129
a) Cycloadditions.....	130
b) Rabattement du cliquet en début de synthèse	134
8) Conclusions et perspectives	138
Chapitre IV : Vers la synthèse de la roue à rochet	140
1) Synthèse du bishomoinositol et fonctionnalisation en tête de pont	141
a) Stratégie de synthèse	141
b) Synthèse du bishomoinositol	145
i) Synthèse du diène 118 à partir du 1,4-cyclohexadiène.....	145
ii) Synthèse du diène 118 à partir du myo-inositol	147
iii) Synthèse du bishomoinositol	149
c) Conclusion et perspectives	150
2) Synthèse du bishomoinositol partant d'un substrat modifié	151
a) Stratégie de synthèse	151
b) Avancement de la synthèse	151
c) Conclusion et perspectives	155
Conclusion générale	156
Partie expérimentale	158
Données cristallographiques	210
Mode opératoire	211
Enregistrement des intensités diffractées	211
Références	212
Résumé	218
Abstract	219

Introduction générale

En 1959, Richard Feynman décrivait la miniaturisation comme « un domaine dans lequel peu a été fait, mais dans lequel beaucoup peut en principe être fait »¹. La liste des plus grands exploits d'ingénierie du XX^{ème} siècle lui donne amplement raison. Parmi les technologies développées, telles l'électronique, la conquête spatiale, internet; la quasi-totalité seraient encore inexistantes sans la miniaturisation des machines².

Le développement actuel des nanotechnologies peut ne sembler qu'être une nouvelle étape à franchir depuis l'échelle microscopique. On peut à première vue penser franchir l'étape nanométrique avec une approche similaire à celle développée pour la miniaturisation des processeurs. Celle-ci repose sur une approche descendante consistant à réduire la taille de l'outil pour réduire la taille de l'objet créé.

Il s'avère qu'à cette échelle, cette approche a été mise en échec par des problèmes liés à la mécanique quantique. Un nouveau paradigme émergea : une approche ascendante consistant à créer l'objet à partir des atomes le constituant, séparant ainsi le domaine des nanotechnologies de celui des microsystèmes, non seulement par la taille de l'objet, mais surtout par les processus de sa création.

Les meilleurs exemples issus de cette approche restent à l'heure actuelle ceux issus de la nature. En effet, si nous intéressons aux moteurs moléculaires, nous voyons que la biologie en est riche : flagelles, muscles... En se restreignant plus particulièrement aux systèmes se déplaçant sur une surface, la myosine et la kinésine en constituent de très bons exemples^{3,4}. Ces protéines se déplacent après formation d'un dimère le long d'un microtubule par consommation d'adénosine triphosphate (ATP) dans le but d'effectuer un travail de transport (Figure 1).

¹ Feynman, R. *There's plenty of room at the bottom*, Engineering and Science, **1959**.

² US Academy of Engineering.

³ Block, S. M.; Asbury, C. L.; Fehr, A., N. *Science*, **2003**, *302*, 2130–2134.

⁴ Karagiannis, P.; Ishii, Y.; Yanagida, T. *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 3318–3334.

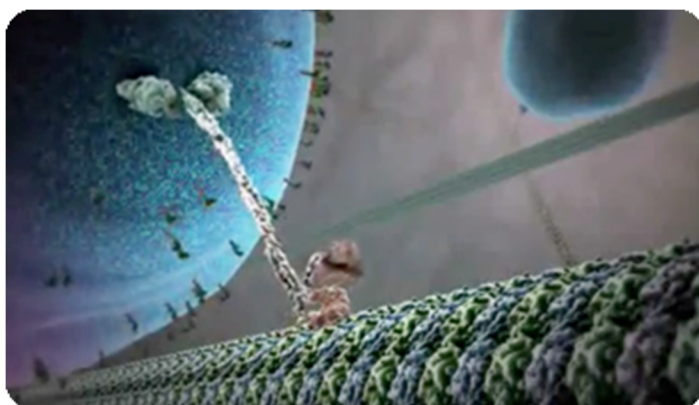


Figure 1 Dimère de myosine et son vésicule se déplaçant le long d'un microtubule

Deux phénomènes sont intéressants à propos de cet exemple : d'une part, ce système se déplace de manière unidirectionnelle, d'autre part le bruit thermique semble être indispensable pour accomplir le mouvement.

Il s'agit donc d'un système capable de rectifier le mouvement brownien, par définition de direction aléatoire, de manière à en extraire un mouvement orienté. La question se pose alors si un équivalent synthétique serait possible.

Nous présenterons dans la première partie de cette introduction les succès et les écueils décrits dans la littérature, en complément de l'étude des contraintes appliquées par la physique. Cela nous permettra de proposer un système de roue à rochet (Figure 2) à l'échelle moléculaire théoriquement capable d'exploiter le mouvement brownien pour produire une rotation orientée, avec possibilité d'appliquer au moins en partie une activation extérieure de faible énergie.



Figure 2 Une roue à rochet macroscopique dont le mouvement mécanique orienté est assuré par le blocage de la roue crantée (orange) par le cliquet (vert) dans le sens horaire. La rotation dans le sens antihoraire est par contre permise.

Nous verrons dans une seconde partie que la synthèse de systèmes synthétiques a été entreprise dans l'optique de produire des objets dont on puisse contrôler le mouvement. Des modes d'activation divers ont été employés afin de produire des mouvements de natures différentes.

Chapitre I :
Mouvement orienté et
machines moléculaires : étude
bibliographique

Chapitre I : Mouvement orienté et machines moléculaires : étude bibliographique

1) Le mouvement orienté

a) Cahier des charges défini par la physique

i) Systèmes à bas nombre de Reynolds

Les particules de taille du micron et inférieures sont constamment en mouvement, ce qui est dû à des fluctuations thermiques dont le mouvement brownien fait partie. D'après la théorie de Langevin⁵, une particule brownienne est soumise à deux forces : d'une part une force de frottement, d'autre part le bruit blanc gaussien. Cette force complémentaire est de norme et de direction aléatoire. Sur une période suffisamment longue, celle-ci est donc non orientée.

Pour se rendre compte de l'impact de cette force, on considère un moteur moléculaire biochimique typique, consommant entre 100 et 1000 molécules d'adénosine triphosphate (ATP) par seconde, c'est-à-dire d'une puissance comprise entre 10^{-16} et 10^{-17} W⁶. Cette puissance est à comparer à celle du bruit thermique : un moteur moléculaire se déplaçant dans l'eau échange environ $4 \cdot 10^{-21}$ J avec son environnement sur une durée de relaxation de l'ordre de 10^{-13} s, subissant ainsi un bruit thermique d'une puissance d'environ 10^{-8} W, soit 8 à 9 ordres de grandeur supérieurs à sa puissance d'origine chimique, qui assure un mouvement dirigé. Cela reviendrait à notre échelle à tenter de marcher droit à travers une tornade, exploit néanmoins accompli par les moteurs moléculaires. Afin d'expliquer comment, il est nécessaire de présenter quelques concepts.

Nous allons en premier lieu présenter les spécificités de l'échelle microscopique, puis nous nous intéresserons aux particules de taille nanométrique. Il semble à première vue que plus un objet est petit, plus ses mouvements seront susceptibles d'être affectés par l'agitation thermique. En réalité, l'appartenance d'une particule au domaine brownien est aussi conditionnée par le ratio entre l'effet des forces d'inertie sur l'effet des forces liées à la viscosité. Ce paramètre est exprimé par le nombre de Reynolds, $Re = a v \rho / \eta$ avec a la taille de la particule, v sa vitesse de déplacement, ρ la masse volumique du fluide dans lequel elle évolue et η la viscosité dynamique de ce fluide. Un moyen d'expliquer la différence entre le mouvement dominé par l'inertie que nous connaissons impliquant des objets de grand Re et le mouvement d'une bactérie de petit Re où les forces liées à la viscosité prédominent est de reprendre le « théorème de la coque » formulé par Edward Purcell en 1977⁷. Ce coquillage (Re d'environ

⁵ Langevin, P. C. R. Acad. Sci., **1908**, 146, 530-532.

⁶ Schliwa, M. *Molecular Motors*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.

⁷ Purcell, E. M. *Am. J. Phys.*, **1977**, 45, 3-11.

100 dans l'eau) se déplace en ouvrant sa coquille lentement, puis la fermant d'un coup, produisant un jet d'eau qui propulse l'animal dans la direction opposée.

Purcell a ensuite considéré une « micro-coque » de sorte que son nombre de Reynolds soit fortement inférieur à 1, subissant alors les mêmes contraintes qu'une bactérie (R entre 10^{-4} et 10^{-5}). La distance de glissement est alors négligeable du fait que le mouvement produit lors de l'ouverture de la coquille annule celui produit lors de la fermeture. Cette différence de comportement a une raison mathématique : pour cette gamme de nombres de Reynolds très bas, l'équation de Navier-Stokes gouvernant le mouvement voit ses membres décrivant l'inertie devenir négligeables pour donner $-\nabla p + \eta \nabla^2 v = 0$. L'équation décrivant alors le mouvement ne dépend plus du temps; la trajectoire ne dépend plus que de la séquence des configurations adoptées pendant le mouvement, et n'est pas influencée par la vitesse d'exécution des étapes de cette séquence (Figure 3). La « micro-coque » aura donc beau fermer sa coquille plus vite qu'elle ne l'ouvre, elle restera immobile.

Navier - Stokes :

$$-\nabla p + \eta \nabla^2 \vec{v} = \cancel{\rho \frac{\partial \vec{v}}{\partial t}} + \cancel{\rho (\vec{v} \cdot \nabla) \vec{v}}$$

If $Q \ll 1$:

Time doesn't matter. The pattern of motion is the same, whether slow or fast, whether forward or backward in time.

The Scallop Theorem



Figure 3 Le théorème de la coque⁷

Ceci nous mène à la première conclusion importante de cette partie : un système de bas nombre de Reynolds ne peut pas produire un mouvement par une séquence périodique, ce qui est inévitablement le cas d'une coque ne possédant qu'un degré de liberté.

Il existe cependant des échappatoires ; Purcell en présente deux. Le mécanisme du « tire-bouchon » évite au système de retracer ses pas de par la chiralité axiale de sa partie hélicoïdale (Figure 4). Le système de la « rame flexible » quant à lui, se propulse en « ramant » avec un flagelle. Un flagelle rigide produirait un mouvement inverse dans le sens retour compensant celui produit dans le sens aller, d'où l'importance de la flexibilité : au cours de son mouvement ondulatoire, le flagelle acquiert une courbure dont la concavité dépend de la direction de son mouvement.

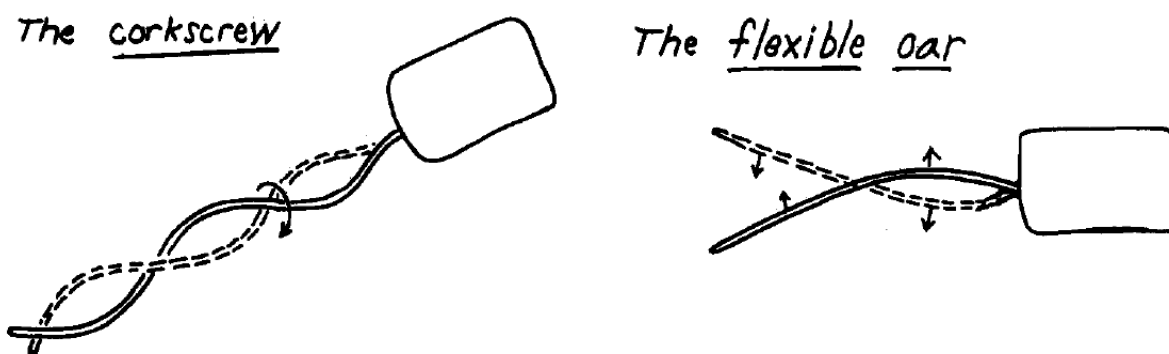


Figure 4 Systèmes échappant au théorème de la coque : le tire-bouchon et le flagelle flexible⁷

L'autopropulsion est donc possible aux bas nombres de Reynolds (Re entre 10^{-4} et 10^{-5}) pour des systèmes de la taille d'une bactérie d'environ 10^{-5} m. Malheureusement, les solutions viables dans cette gamme ne le sont pas dans le cas qui nous intéresse : le moteur brownien de la taille de la molécule, de l'ordre du nanomètre. Le problème de la diffusion causée par le bruit thermique se pose alors, ce phénomène écrasant celui de nage dirigée⁸.

ii) Mouvement orienté dans le domaine brownien

La solution rencontrée dans la nature est de contraindre la molécule à un mouvement unidirectionnel en la fixant sur un rail et de contrôler le sens de ce mouvement en piégeant la molécule dans une série périodique de puits dont elle se sort en franchissant des barrières. On voit ainsi apparaître le concept de rochet moléculaire.

Astumian montre comment une particule dont le potentiel est spatialement périodique et non dépendant du temps, perturbée par une modulation extérieure dépendante du temps, peut développer un mouvement orienté⁹ (Figure 5).

⁸ Pour un système en solution de taille a nageant à la vitesse v , la durée nécessaire à parcourir sa taille est de a/v . Le temps pour couvrir la même distance par diffusion est de l'ordre de a^2/D avec $D = kT/(6\pi\eta a)$ (Relation de Stokes-Einstein). Dans un milieu de viscosité similaire à l'eau à température ambiante, une bactérie parcourt sa taille plus vite par autopropulsion que par diffusion. Pour une molécule de taille 1000 fois inférieure, la durée nécessaire pour se déplacer par diffusion étant proportionnelle au cube de la taille, le fait que le phénomène de diffusion écrase celui de nage dirigée n'est pas étonnant.

⁹ Astumian, R. D.; Hänggi, P. *Phys. Today*, **2002**, 55, 33–39.

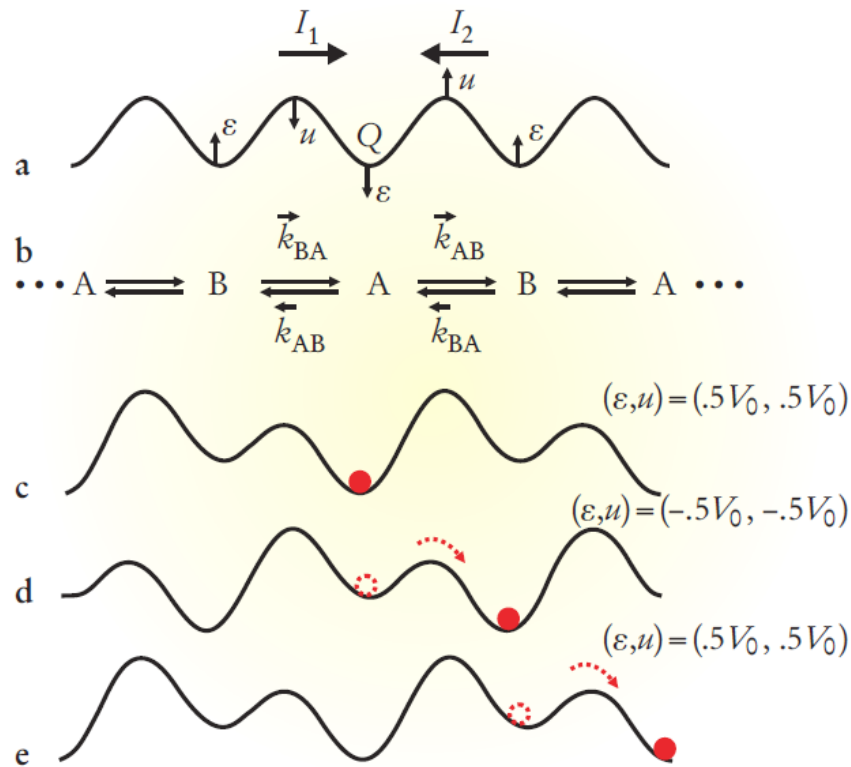


Figure 5 Mouvement dirigé obtenu par modulation d'un potentiel périodique⁹

Dans cette configuration, la Figure 5 **a** illustre le potentiel spatialement périodique non dépendant du temps : on remarque notamment que pour une période, le potentiel ne présente aucune asymétrie. Les puits sont désignés alternativement par A et B comme montré sur la figure **b**. Une modulation $u(t) \cos(2\pi x/L) + \varepsilon(t) \sin(2\pi x/L)$ vient perturber ce potentiel : la composante $u(t)$ a pour objectif de faire varier la hauteur des barrières tandis que $\varepsilon(t)$ agit sur la hauteur des puits de manière indépendante. Comme l'illustre la séquence **c**, **d**, **e**, le déplacement de la particule est alors possible, ce que montre Astumian mathématiquement.

Si on en revient à l'induction d'un sens de rotation dans une roue à rochet moléculaire, on peut se demander si ce mode de fonctionnement est transposable. Le potentiel spatialement périodique dépend de la géométrie de la molécule et de sa variation en énergie lors de sa rotation. De plus, aucune asymétrie n'est requise sur ce profil de rotation et par voie de conséquence sur la molécule. Envisager la réalisation d'une telle molécule paraît raisonnable d'un point de vue synthétique mais là n'est pas le problème. En effet, la difficulté se pose dès lors qu'il y a besoin de perturber cette molécule par une modulation. Comment induire cette modulation d'un point de vue pratique ? Une irradiation dans l'infra-rouge pourrait être une solution : si on considère une roue à rochet dont la barrière de rotation est fixée par une contrainte stérique, une vibration d'élongation permettrait de diminuer cette contrainte périodiquement et donc la barrière de rotation. Cela permettrait d'apporter la composante $u(t)$ du modèle d'Astumian. Il reste à induire la composante $\varepsilon(t)$, élevant l'énergie des puits, ce qui rend les choses beaucoup plus compliquées. La difficulté est que cette composante $\varepsilon(t)$ doit être de même fréquence que $u(t)$, ce qui impose dans le cadre d'une irradiation IR d'avoir un second groupement irradié de même fréquence que le premier mais étant positionné différemment dans

la molécule pour avoir un effet sur les puits et non les barrières. Le casse-tête représenté par le design d'une molécule présentant de telles propriétés rend ce mode de fonctionnement beaucoup moins simple à mettre en œuvre que ce qu'il paraissait en première approche.

Une autre solution possible a été présentée par Hänggi, mettant en œuvre un système possédant une périodicité de potentiel asymétrique soumis à des oscillations de température¹⁰ (Figure 6).

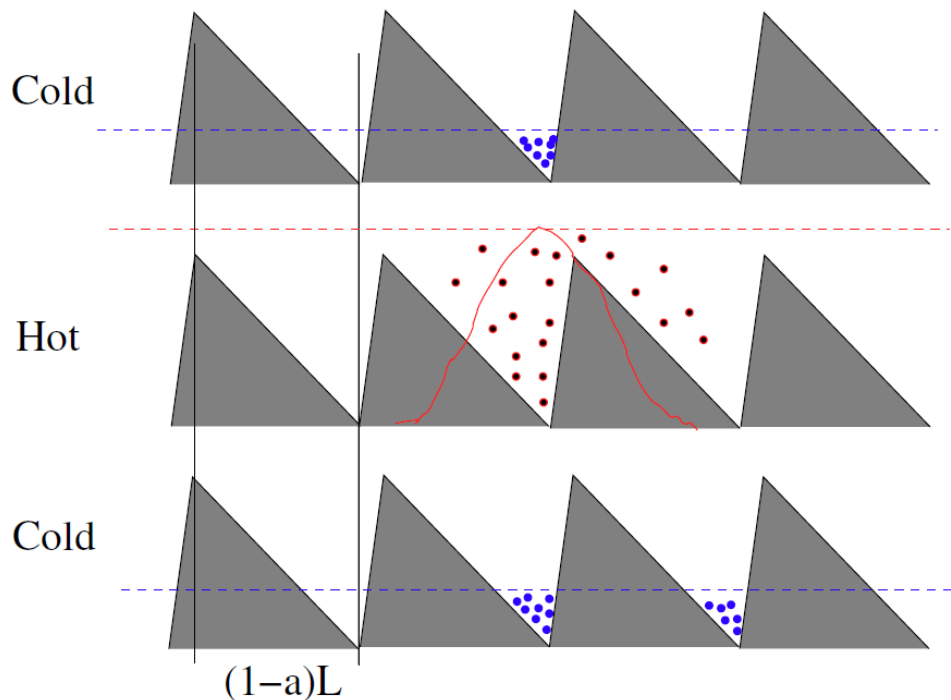


Figure 6 Potentiel d'une roue à rochet par oscillation en température¹⁰

Considérons le potentiel présenté ci-dessus défini par les grandeurs suivantes : L la périodicité, a la distance d'un puits à la barrière sur sa droite et ΔV la différence de potentiel entre les deux maxima (l'état « puits » et l'état « sommet de la barrière »). Pour une température suffisamment froide, l'énergie fournie par l'environnement n'est pas suffisante pour que les particules se déplacent au-delà de la hauteur indiquée en pointillés bleus, elles sont donc bloquées dans le puits de potentiel. Le système monte alors en température : l'énergie fournie permet alors aux particules de sortir de leur puits de potentiel et de diffuser avec une distribution gaussienne vers la droite et la gauche de manière égale. L'astuce consiste à maintenir cet état pour une durée où les particules auront le temps de diffuser une distance supérieure à a mais inférieure à $(1-a)L$. A ce moment, le système est alors de nouveau soumis à l'état froid : le phénomène de potentiel asymétrique redevient alors prédominant sur celui de diffusion et les particules s'étant déplacées vers la droite sont piégées dans le puits à droite de celui initial tandis que celles se déplaçant vers la gauche n'ont pas eu le temps de franchir le sommet et donc retombent dans le puits initial. On voit donc bien que dans ce cas, avec suffisamment

¹⁰ Hänggi, P.; Marchesoni, F.; Nori, F. *Annalen der Physik*, **2005**, *14*, 51–70.

d'itérations, les particules se déplacent nettement vers la droite, bien qu'aucune force dirigée ne s'y applique.

Astumian et Hänggi montrent même que ce phénomène fonctionne malgré la présence d'une force contraire. La Figure 7 représente le phénomène vu précédemment avec une petite différence. On retrouve le potentiel prenant effet par intermittence, l'état « on » correspondant à l'état « froid » et l'état « off » au « chaud ». L'ajout de ce modèle est l'effet de pente qui tendrait à faciliter le déplacement vers la gauche. Les auteurs ont néanmoins montré que cette force contraire ne pouvait pas contrer le mouvement vers la droite. Un travail est donc produit en combinant un potentiel asymétrique intermittent avec la diffusion liée au bruit thermique. Il s'agit ici d'un vrai moteur brownien : en l'absence de bruit thermique, il n'y a pas de diffusion et ainsi pas de translation dirigée.

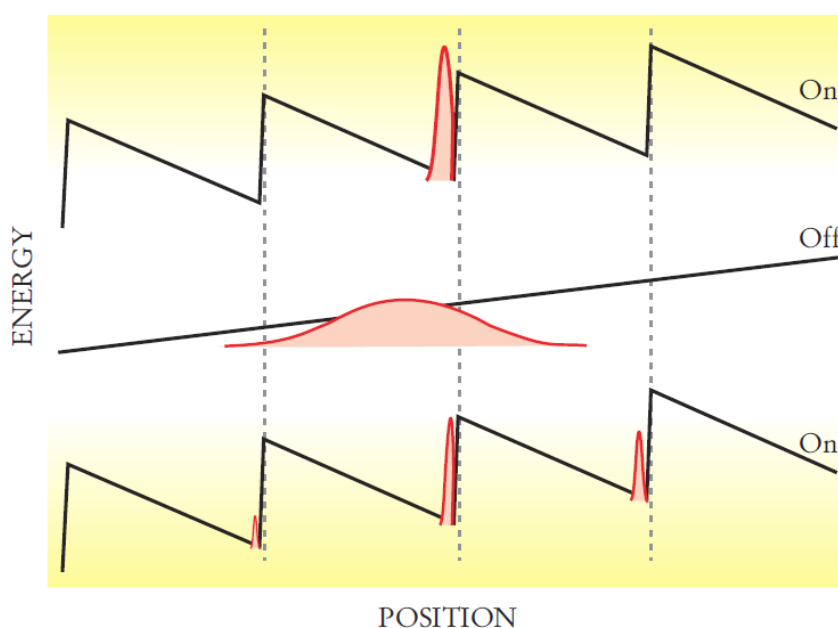


Figure 7 Potentiel intermittent en présence d'un effet défavorable⁹

La question est alors de savoir si une roue à rochet moléculaire est envisageable par ce mécanisme. Il est tout d'abord nécessaire d'avoir une roue à rochet dont le profil énergétique de rotation est asymétrique. Ce type de molécule est synthétiquement accessible, comme nous le montrerons plus loin dans le cas de Kelly (Partie I-3). Le but du jeu est alors de pouvoir rendre l'effet de ce potentiel négligeable par rapport à la diffusion pour une durée répondant aux critères évoqués précédemment avant de le rétablir. Si on reprend les données de Purcell, la durée pour une molécule pour parcourir sa taille par diffusion dans l'eau est de 10^{-7} s. On prend pour approximation que cette durée est du même ordre de grandeur que celle nécessaire à la rotation d'une roue moléculaire induite par le bruit thermique. La période de la séquence « on-off-on » du potentiel ne doit donc pas excéder cette durée. Afin de procéder de la manière décrite par Hänggi, il est donc nécessaire de trouver une solution pratique à la mise en place d'une séquence froid-chaud-froid en moins de 10^{-7} s. Une piste à envisager est l'utilisation d'un laser femto-seconde, la durée d'irradiation possible étant alors cohérente avec la période de la séquence à réaliser.

On a donc en vue une roue à rochet moléculaire dont le mécanisme répond au cahier des charges dicté par la physique, accessible synthétiquement, et dont le fonctionnement expérimental serait envisageable. Sous réserve de produire une molécule présentant un profil de rotation asymétrique qui peut être neutralisé par irradiation, il serait alors possible de créer une roue à rochet moléculaire.

iii) Roue à rochet et thermodynamique : l'importance d'opérer hors équilibre

A ce stade de la discussion, il est souvent avancé dans la littérature que ce type de système opère en violation de la seconde loi de la thermodynamique, à savoir qu'un moteur ne peut pas extraire du travail par diminution de l'entropie. Cela a été montré par Feynman¹¹ avec son système de roue à rochet, constitué d'une roue crantée avec son cliquet dans un premier compartiment à la température T_2 liée à des pales dans un second compartiment à la température T_1 . Lorsque les molécules de gaz du compartiment 1 vont heurter les pales de manière arbitraire, la rotation de l'axe ne se fera que dans le sens permit par le système de roue et cliquet. Une poulie fixée sur l'axe permet la montée d'un poids afin que le système produise un travail (Figure 8).

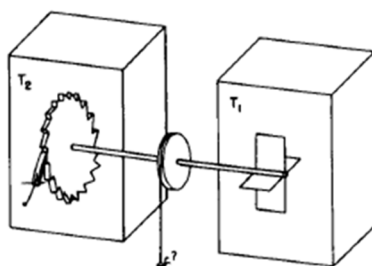


Figure 8 La roue à rochet de Feynman¹¹

Deux phénomènes s'opposent dans ce système : d'une part le comportement attendu quand le cliquet est en contact avec la roue. D'autre part, quand le cliquet se relâche, le mouvement inverse a lieu vu que l'asymétrie de la roue fait que la distance à parcourir pour aller un cran en arrière est plus courte que pour aller un cran en avant. Feynman a montré que pour $T_1=T_2$, ces deux phénomènes se compensent et donc qu'aucun travail n'est extrait de l'environnement. Pour que le système fonctionne, il est nécessaire que la roue et le cliquet soient plus froids que les pales, et donc $T_1>T_2$. De la chaleur étant alors dissipée dans le réservoir 2, le système est alors en règle vis-à-vis de la seconde loi de la thermodynamique et peut produire un travail pendant son temps de relaxation au terme duquel les deux compartiments seront à la

¹¹ Feynman, R.; Leighton, R.; Sands, M. The Feynman lectures in Physics, **1963**, Addison-Wesley, Reading MA.

même température. Son fonctionnement en continu ne peut se faire que par un apport externe d'énergie vers le compartiment 1.

Contourner le problème posé par la seconde loi de la thermodynamique revient dans le cas des moteurs browniens à échapper au principe de bilan détaillé. Ce principe énoncé par Onsager en 1931 dicte qu'à l'équilibre thermodynamique, chaque transition dans un sens donné est à la longue équilibré par une transition inversement identique de telle manière que le flux moyen soit nul. Il est donc nécessaire de placer un système dont le mécanisme repose sur l'exploitation du mouvement brownien en dehors de son équilibre thermodynamique. Une analogie de Leigh permet d'illustrer cette nécessité¹² : on imagine une balance à plateaux sur laquelle se déplacent des fourmis ayant un mouvement aléatoire et pouvant se déplacer d'un plateau à l'autre. Leur mouvement n'étant pas dirigé, le flux de fourmis se déplaçant de la droite vers la gauche est égal au flux inverse, et donc malgré ces déplacements, les plateaux restent stables. Un groupe de fourmis est alors ajouté ponctuellement sur un des plateaux : ce plateau va alors basculer mais retourne à l'équilibre avec l'autre plateau au fur et à mesure que les fourmis se déplacent aléatoirement sur la balance. Un travail peut être extrait dans le laps de temps séparant ces deux états. En effet, le mouvement vertical des plateaux au cours du retour à l'équilibre pourrait être utilisé pour soulever un objet attaché au plateau auquel les fourmis ont été ajoutées.

On voit donc que comme dans le cas de Feynman, l'utilité d'un apport d'énergie extérieur est de sortir de l'état d'équilibre. L'agitation aléatoire combinée à l'asymétrie du potentiel permet alors de produire un travail pendant le temps de relaxation. On retrouve la présence de ces trois éléments dans les différents mécanismes proposés par Astumian et Hänggi.

b) Systèmes transposés de la nature

Au vu de l'efficacité des modes de fonctionnement des moteurs biologiques de type myosine et kinésine, des systèmes synthétiques ont été conçus sur le même principe¹³. Dans le cas de la kinésine, le transport s'effectue par un mécanisme « hand over hand » (Figure 9). A l'état a), les deux têtes du dimère sont en contact de la surface. La tête rose se décroche du microtubule (b) puis pivote vers l'avant (c) avant de reprendre contact avec le filament (d). La répétition de ces étapes avec la tête bleue (e-f) dans une direction identique permet au dimère de se déplacer de manière unidirectionnelle.

¹² Kay, E. R.; Leigh, D. A.; Zerbetto, F. *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2007**, *46*, 72–191.

¹³ Kelly, T. R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4124–4127.

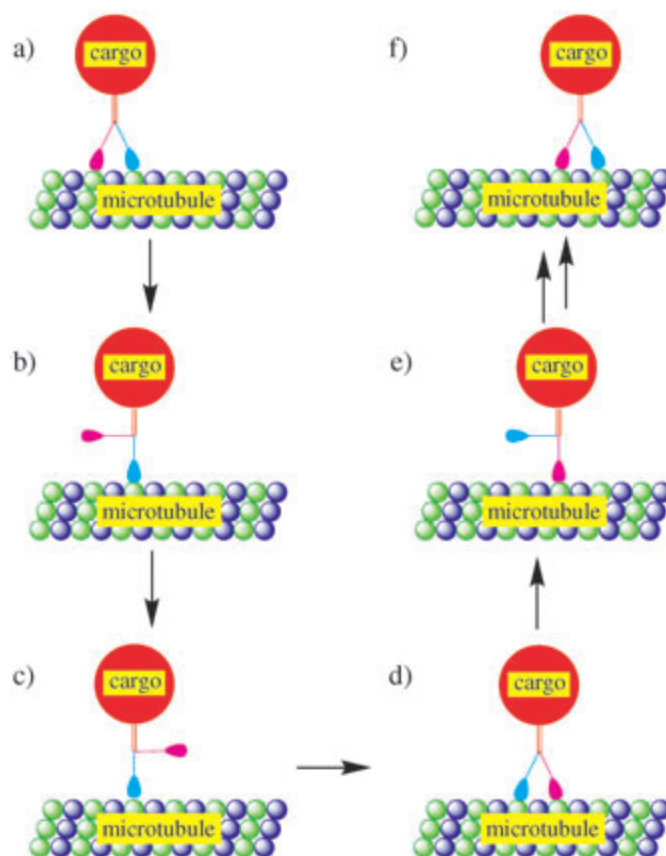


Figure 9 Mécanisme de déplacement « hand-over-hand »¹³

Dans cette séquence, tout l'enjeu en terme de mouvement orienté se situe dans les étapes b) et c). En effet, pourquoi la tête rose se fixerait-elle préférentiellement à droite qu'à gauche ? Des mécanismes initialement proposés, l'expérience a montré que le mécanisme « hand over hand » asymétrique est le plus vraisemblable³. La découverte d'un phénomène de boitement indique que lors de son déplacement, le dimère alterne entre deux conformations différentes, d'où la translation dans un sens privilégié. Au final, le mouvement orienté dans ce système est issu de la combinaison d'un apport d'énergie (consommation d'ATP) et d'une asymétrie spatiale du système, éléments permettant la rectification d'un bruit blanc brownien comme nous l'avons vu dans la partie définissant les prérequis d'un point du point de vue de la physique. Se retrouve dans ce mécanisme la notion de rochet, le mouvement étant ici linéaire, une analogie serait le fonctionnement d'une crémaillère.

Après l'étude d'un modèle théorique en 2003¹⁴, ce principe a donc été transposé en 2004 à quatre systèmes de marcheurs basés sur l'ADN^{15,16,17,18}. Dans le cas du marcheur de Shin et Pierce (Figure 10), le marcheur est constitué de deux oligonucléotides partiellement complémentaires de manière à avoir deux hélices simples aux extrémités d'une double hélice (brins orange et noir). On retrouve ainsi une structure analogue à celle de la kinésine (un dimère

¹⁴ Debasis, D.; Jayannavar, A.M.; Menon, G. I. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, **2003**, *318*, 40–47.

¹⁵ Sherman, W. B.; Seeman, N. C. *Nano Lett.*, **2004**, *4*, 1203–1207.

¹⁶ Shin, J.; Pierce, N. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10834–10835.

¹⁷ Yin, P.; Yan, H.; Daniell, X. G.; Turberfield, A. J.; Reif, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4906–4911.

¹⁸ Tian, Y.; Mao, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 11410–11411.

à deux têtes). A la place du microtubule, on a ici un assemblage de nucléotides de manière à avoir quatre protubérances à simple brin servant de point d'accroche. A la place de l'ATP, le carburant utilisé ici consiste en deux types de brins : ceux d'accroche (A1 et A2 en jaune et rose) et de décrochement (blanc).

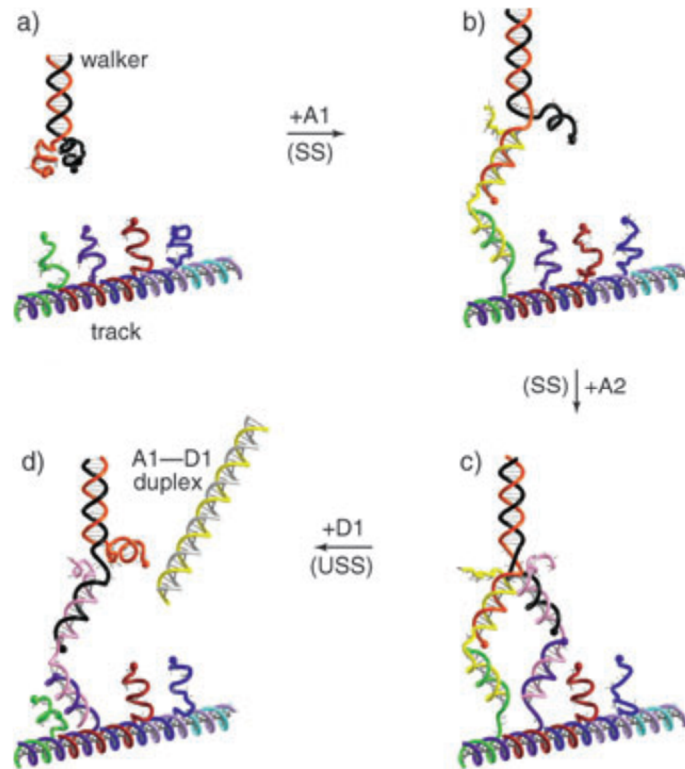


Figure 10 : Fonctionnement du système de Shin et Pierce¹⁶

Le marcheur libre a) est fixé à un premier point d'accroche par l'ajout du brin A1 (jaune) qui va sélectivement former une double hélice avec les brins W1 (orange) et T1 (vert) (b). La seconde fixation se fait de la même manière (c). La libération du « pied arrière » se fait par l'ajout de D1 (blanc) qui forme une double hélice plus stable avec A1 que ne l'est la double hélice mixte W1-A1-T1, et donc élimination par le système du duplexe A1-D1 (d). Pour poursuivre le mouvement, il suffit de répéter ces opérations avec les brins d'accroche et de décrochement adaptés.

On voit donc qu'il est possible de reproduire efficacement le mécanisme « hand over hand » de la kinésine de manière à produire un mouvement orienté. On note cependant deux variations majeures, la première étant que la surface de déplacement joue un rôle actif dans le mouvement par le système de reconnaissance. La seconde étant que le sens de déplacement est entièrement régi par ce même système et non pas par rectification du mouvement brownien comme dans le cas de la kinésine.

c) Les travaux de Kelly¹⁹

La première tentative de synthèse d'une roue à rochet moléculaire totalement synthétique est attribuée à l'équipe de Kelly qui a utilisé un motif trypticène en tant que roue et un hélicène comme cliquet¹⁹ (Figure 11). La chiralité de l'hélicène permet a priori une différence de gêne stérique suivant le sens de rotation du motif trypticène. Intuitivement, la rotation dans le sens horaire devrait être plus aisée que dans le sens anti-horaire.

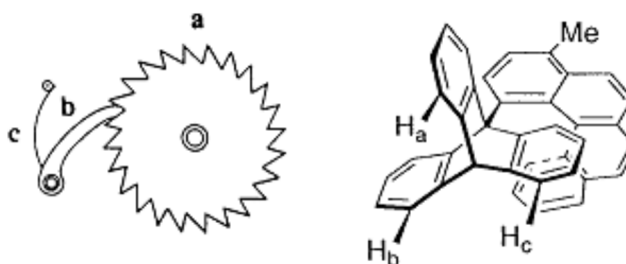


Figure 11 Roue à rochet de Kelly¹⁹

En calculant l'énergie (AM1) en fonction de l'angle d'une des pales, cela se traduit par un profil de rotation asymétrique (Figure 12), à savoir une différence de pente menant au maximum d'énergie suivant le sens de rotation, ce qui est cohérent avec ce qui est attendu dans le cas d'un sens de rotation privilégié.

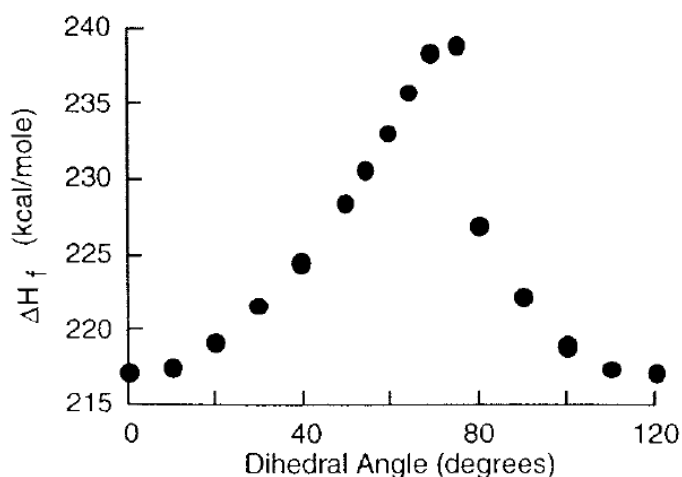


Figure 12 Profil de rotation de la roue de Kelly¹⁹

La barrière d'énergie observée expérimentalement est d'environ 25 kcal/mol, ce qui tend à confirmer les calculs l'estimant à 22 kcal/mol. Il résulte de cette barrière énergétique relativement élevée qu'aucune rotation n'est observée à température ambiante comme en témoigne l'analyse RMN ¹H où l'on distingue les trois cycles trypticéniques (Figure 13).

¹⁹ Kelly, T. R. *Acc. Chem. Res.*, **2001**, 34, 514–522.

Le système a donc été étudié à 160°C par transfert de polarisation de spin en RMN ^1H . Ce type de séquence débute par l'irradiation d'un signal trypticénique, suivi d'un temps d'attente adapté au temps de vie d'un rotamère, puis l'acquisition du signal. La rotation uni/bidirectionnelle est déterminée suivant la distribution de l'intensité du proton irradié vers les deux autres signaux trypticéniques. Dans le cas d'une rotation orientée, une répartition inégale est attendue, ce qui n'a pas été le cas du modèle de Kelly qui a observé un transfert équitale, et ce en faisant l'expérience pour les trois signaux (Figure 13).

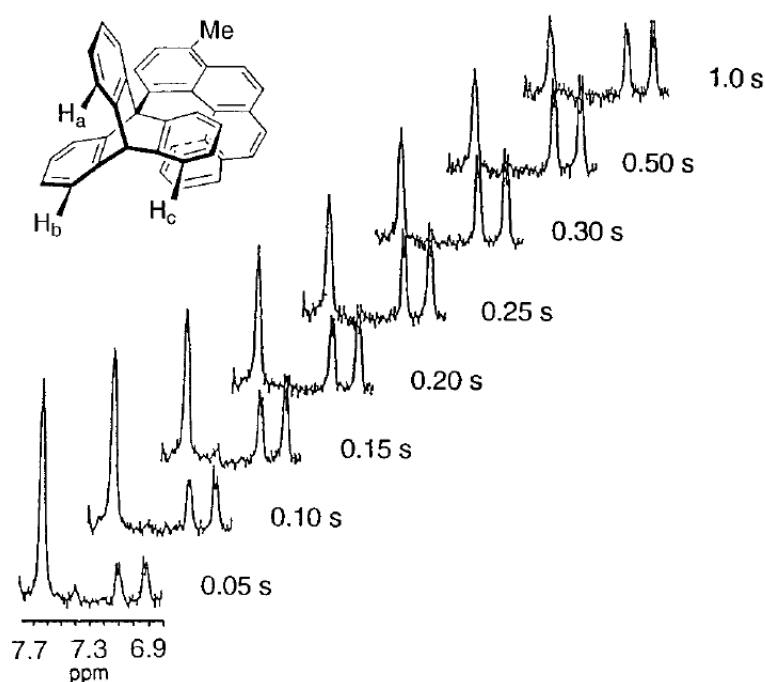


Figure 13 Etude du système de Kelly par expérience RMN de transfert de polarisation de spin.¹⁹

Kelly en a conclu à l'impossibilité de son modèle de se comporter comme une roue à rochet, s'appuyant sur la seconde loi de la thermodynamique pour en justifier le comportement en milieu isotherme. En effet, comme nous l'avons montré précédemment, l'asymétrie du potentiel n'est pas une condition suffisante pour rectifier le bruit thermique.

De plus, la conservation de ce potentiel asymétrique au cours de l'étude est à vérifier. En effet, le fait que le motif hélicène se racémise, bien que pris en considération par Kelly, introduit un doute. L'influence de la racémisation sur l'efficacité de l'effet de cliquet reste indéterminée. L'abaissement de la barrière de rotation aurait pu permettre d'étudier ce type de structure à une température plus basse et ainsi éviter le phénomène de racémisation. Malheureusement, une variation structurale même mineure implique des efforts de synthèse conséquents sur ce type de systèmes.

L'ensemble de ces limitations nous a amené à proposer des structures de roues à rochet moléculaires conçues de manière à éviter ces problèmes.

2) Notre projet

a) Conception d'une nouvelle famille de roues à rochet

Nous proposons avec ce projet une nouvelle approche pour la synthèse d'une roue à rochet moléculaire, toujours constituée d'une roue et d'un cliquet. En termes de roue, notre choix s'est porté sur un motif bicyclo[2.2.2]octane fonctionnalisé par des carbonates représentant les pales de cette roue (Schéma 1), structure accessible à partir d'un motif bishomoinositol²⁰.

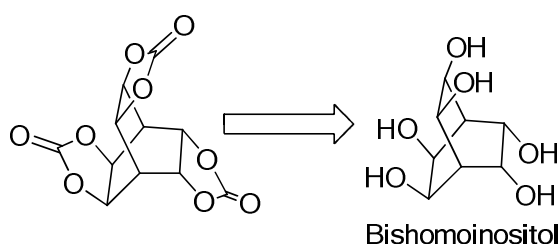


Schéma 1 Roue envisagée issue de la fonctionnalisation du bishomoinositol

Le rôle du cliquet sera dans notre cas assuré par un motif anthracénique, lié à la roue par deux bras espaceurs (Figure 14). Le cliquet prend pleinement effet lors de la cycloaddition sur le cycle central de l'anthracène, rabattant ainsi les cycles latéraux vers la roue.

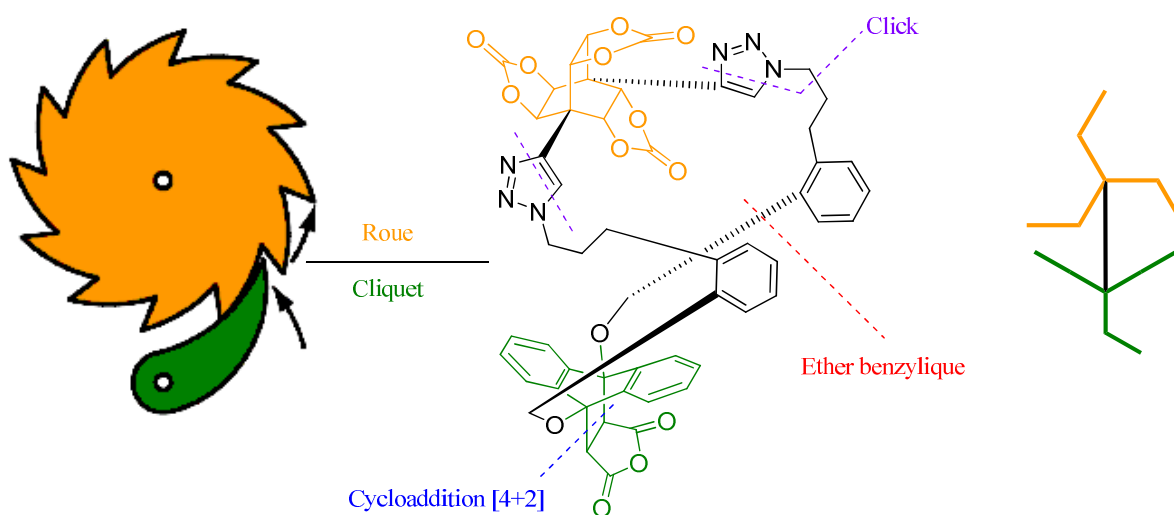


Figure 14 A gauche : Roue à rochet schématique. Au centre : Structure de notre système. A droite : Représentation simplifiée du système vu de profil.

Afin que le cliquet puisse être efficace, la nature des bras espaceurs joue un rôle crucial. Ils doivent en effet être assez rigides pour ne pas entrer en collision avec la roue lors de sa

rotation. Cette rigidité a aussi pour fonction de maintenir la roue au-dessus du cliquet afin qu'elle ne dévie pas de son axe. Pour cela, le choix des fonctions d'attache à l'anthracène est crucial. Dans un premier temps, la roue est fixée par des triazoles et le cliquet par un éther benzylique, créant ainsi une cavité dans laquelle la roue peut tourner sans avoir d'autres interactions qu'avec le cliquet (Figure 15). La longueur et la nature de ces liens peut être ajustée afin de moduler la rigidité et la barrière de rotation. Ainsi, s'il s'avère comme dans le cas de Kelly que la barrière de rotation est trop élevée, l'introduction d'un bras espaceur plus long permettra de diminuer l'énergie requise à la rotation avec des efforts synthétiques mineurs. Nous verrons, dans la suite de ce travail, que la nature des bras espaceurs a été modifiée en tenant compte également de l'accès synthétique.

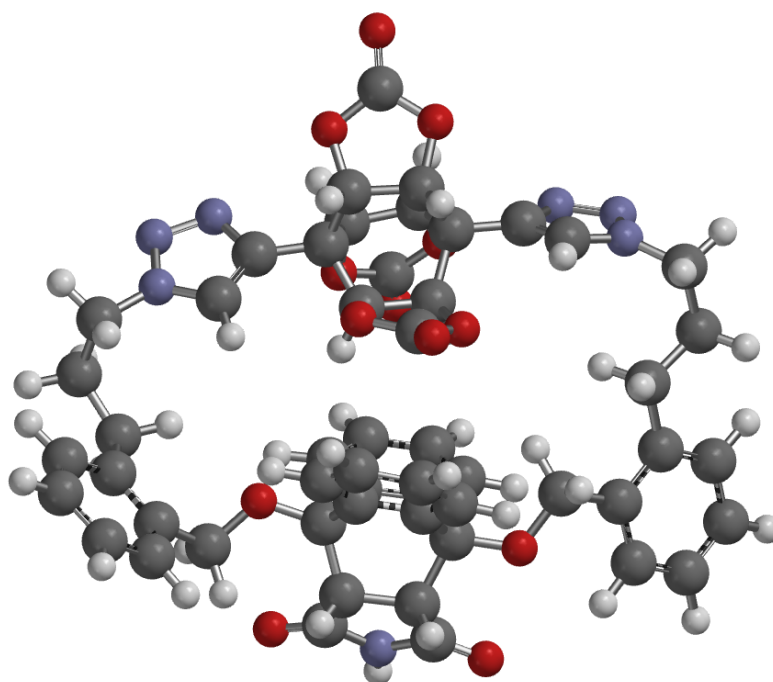


Figure 15 Vue de face du conformère le plus stable

Le profil énergétique de rotation de ce système a été calculé et présente une asymétrie, élément nécessaire à un mouvement unidirectionnel (Figure 16).

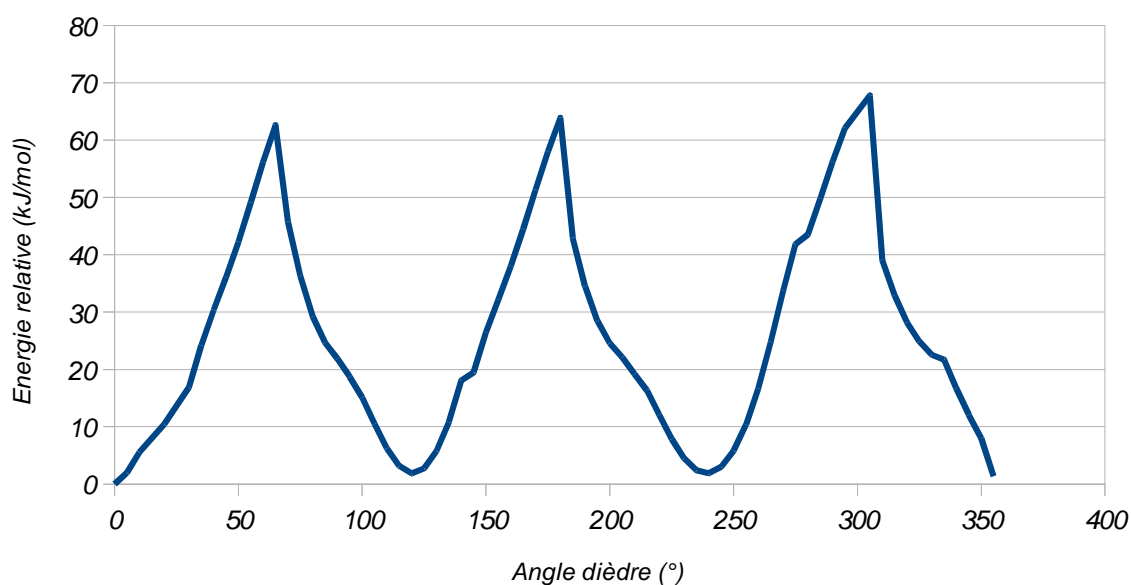


Figure 16 Profil de rotation asymétrique de rotation de la roue autour de son axe (Mécanique moléculaire)

D'un point de vue rétrosynthétique, le premier objectif réside dans la synthèse de la roue porteuse de groupements alcynes en tête de pont ainsi que du cliquet sur lequel les liens éthers benzyliques auront été introduits (Schéma 2). Le challenge suivant est la macrocyclisation de ces deux motifs par une double cycloaddition [3+2] de Huisgen, formant ainsi les triazoles. La dernière étape est la cycloaddition de l'anhydride maléique ou d'un maléimide sur le cycle central de l'anthracène afin d'obtenir l'effet de cliquet. Ces deux groupements peuvent de plus servir de sites réactifs permettant l'introduction d'un motif supplémentaire pouvant servir au greffage du système sur une partie fixe telle une surface ou un châssis.

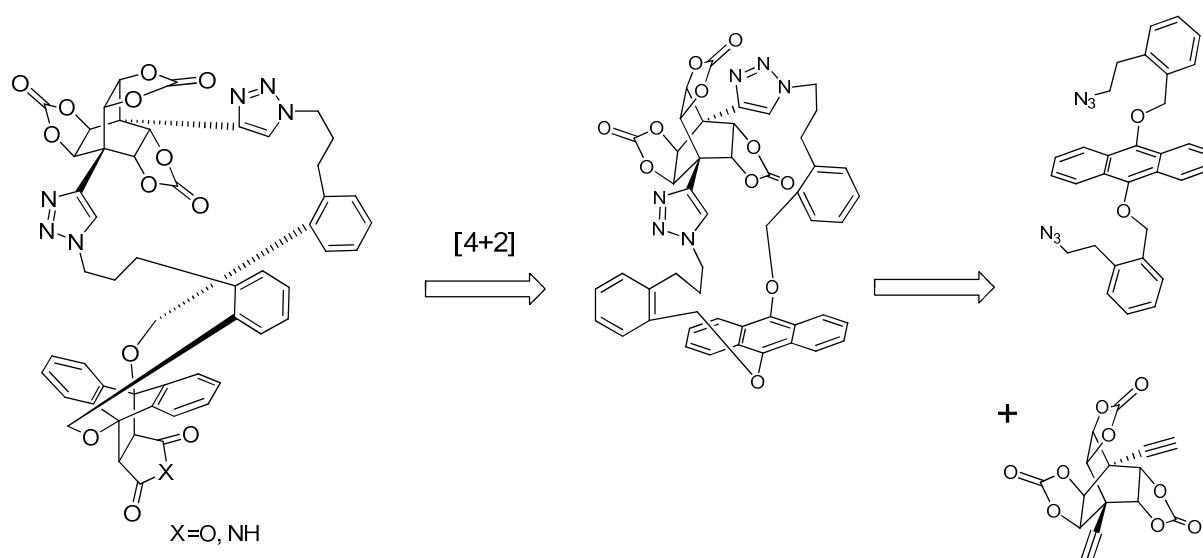


Schéma 2 Schéma de rétrosynthèse

La synthèse du bishomoinositol a été décrite par Balci²⁰ (Schéma 3). Le défi de la synthèse de la roue réside dans l'introduction en tête de pont d'un groupement permettant d'accéder au dialcène. Nous avons donc envisagé de reprendre la synthèse du bishomoinositol à partir d'un substrat déjà fonctionnalisé ainsi que l'introduction du groupement en fin de séquence, directement sur le bishomoinositol ou l'un de ses dérivés (Chapitre IV).

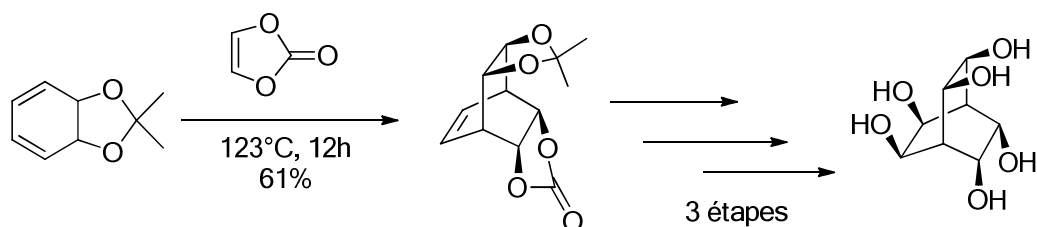


Schéma 3 Synthèse du bishomoinositol

Le second objectif, une fois la molécule synthétisée, sera d'observer son comportement en solution. L'enjeu sera alors de savoir si un sens de rotation peut être privilégié. Les protons portés par les carbones aux pieds des carbonates subissant des effets de blindage par l'anthracène différents suivant la position de la pale, ces trois paires de protons auront des déplacements chimiques différents. Cela ouvre la voie à la caractérisation par RMN de la rotation de la roue par transfert de polarisation de spin, de la même manière que Kelly sur son système.

S'il devait s'avérer que le sens de rotation ne soit pas discriminé, une activation complémentaire serait possible afin de se rapprocher des modes de fonctionnement décrits par Astumian et Hänggi développé précédemment. Cette activation se ferait alors par irradiation IR afin d'exploiter les vibrations d'élongation ou par laser femto-seconde dans le but de désactiver très brièvement l'effet de cliquet.

b) Conception d'un modèle

Préliminairement à la synthèse de la molécule précédente, un modèle simplifié sera synthétisé, ceci afin de valider les stratégies de macrocyclisation et de cycloaddition. Dans le cas de ce modèle, la roue basée sur un bishomoinositol est remplacée par un motif bicyclo[2.2.2]octane. La synthèse de ce motif fonctionnalisé en tête de pont par des esters a déjà été décrite à partir de succinate de diéthyle^{21,83} (Schéma 4).

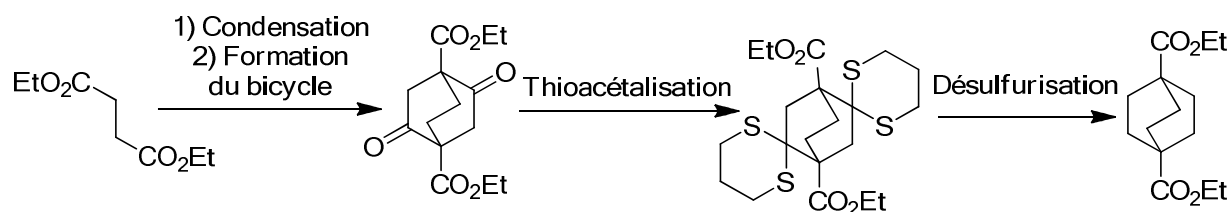


Schéma 4 Synthèse du bicyclo[2.2.2]octanedioate de diéthyle

²⁰ Baran, A.; Günel A.; Balci M. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 4370–4375.

²¹ Von Gersdorff, J.; Kirste, B.; Niethammer, D.; Harrer, W.; Kurreck, H. *Magn. Res. Chem.*, **1988**, 26, 416–424.

Après reproduction de cette synthèse, la transformation des esters en bromométhylcétones nous fournira le synthon nécessaire à la formation du macrocycle modèle, ce qui sera l'occasion de vérifier la stratégie de formation d'éthers. La cycloaddition sur le cycle central de l'antracène pourra ensuite être testée (Schéma 5).

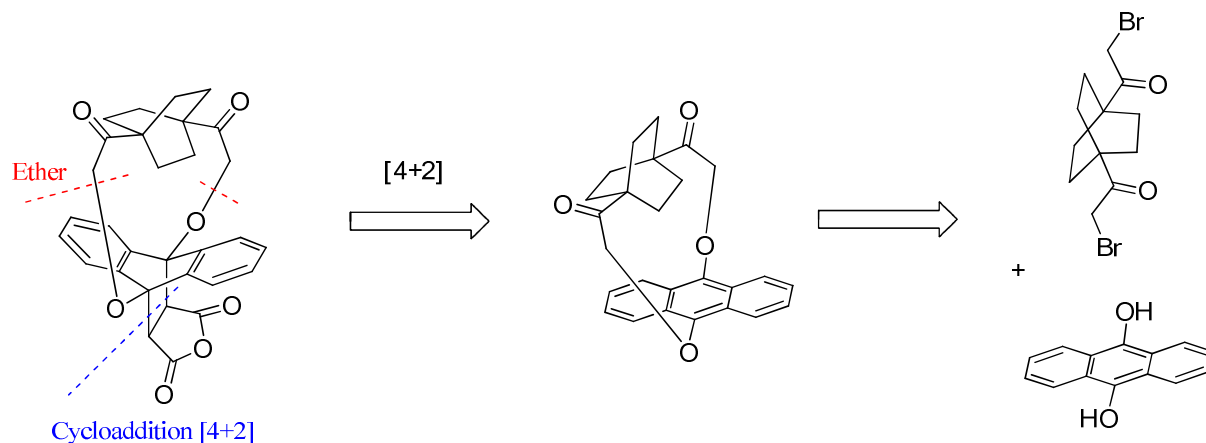


Schéma 5 Retrosynthèse du modèle simplifié

En plus de servir à l'exploration des stratégies de synthèse, cette roue modèle pourra être valorisée suivant deux axes. Le premier sera le greffage sur silice par l'introduction d'une chaîne silylée (Figure 17). Dans le cas où les roues greffées s'assembleraient de manière à exposer les motifs bicyclooctane à l'interface, nous espérons avoir un effet de roulement à billes.

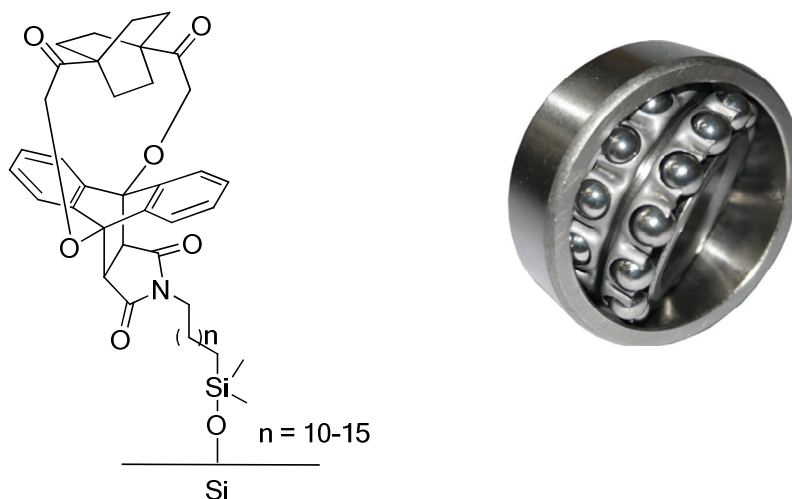


Figure 17 Modèle simplifié supporté

Un autre axe de développement est l'utilisation de la roue modèle comme roue de nanovéhicule. Les qualités recherchées pour une telle roue seront mises en évidence dans la partie suivante. Nous pensons que la roue modèle peut remplir ces critères.

3) Rotors moléculaires

Nous allons maintenant présenter l'état de l'art concernant les rotors. Nous montrerons qu'à partir des rotors en rotation libre, la maîtrise de la rotation a été développée. Des rotors plus évolués qui fonctionnent par activation par apport extérieur d'énergie ont ainsi émergé, les moteurs moléculaires. Notre projet de roue à rochet s'inscrit dans ce développement, nous verrons en effet que des systèmes produisant une rotation orientée ont été développés, mais que ces exemples restent rares.

Cela nous mènera à l'incorporation de ces moteurs dans des nanovéhicules. Nous verrons alors que cette problématique est liée à celle du choix de la roue et nous permettra de comparer les caractéristiques actuellement recherchées pour une roue à la roue modèle que nous développons. Par le même raisonnement d'intégration d'un moteur à un nanovéhicule, l'utilisation en tant que moteur de notre roue à rochet est à envisager, à condition qu'une rotation orientée soit observée.

a) Rotors libres

Les structures de rotors en rotation libre sont nombreuses²². Nous en présenterons deux à titre d'exemple, tel le roulement à billes développé par l'équipe de Shionoya²³. Il s'agit d'un complexe sandwich composé de deux ligands en forme de disque, un tris(thiazolyl) **A** et un hexa(thiazolyl) **B**, ainsi que de trois ions Ag^+ . Il a été montré par RMN ^1H que le métal est coordonné de manière linéaire, trois azotes étant engagés pour chaque ligand, en laissant trois azotes libres sur le ligand **B** (Schéma 6).

²² Kottas, G. S.; Clarke, L. I.; Horinek, D.; Michl, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1281-1376.

²³ Hiraoka S.; Shiro, M.; Shionoya, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 1214-1218.

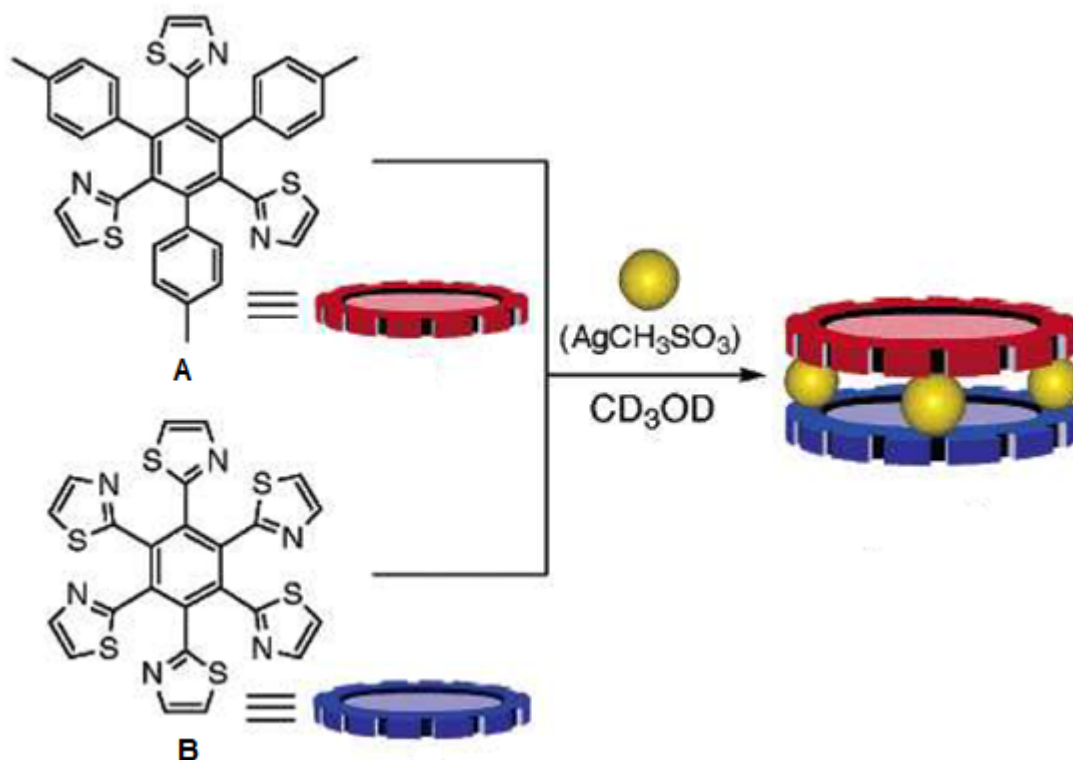


Schéma 6 Formation du complexe sandwich²³

Ces trois azotes libres permettent l'existence d'un état de transition trigonal où l'argent est lié à un azote du ligand **A** et deux du **B**, le retour à un mode linéaire donnant lieu à un complexe de configuration (*P*) ou (*M*) suivant la liaison rompue. La barrière d'énergie nécessaire à cet échange de configuration a été estimée par RMN à 58,5 kJ/mol à 298 K (Figure 18).

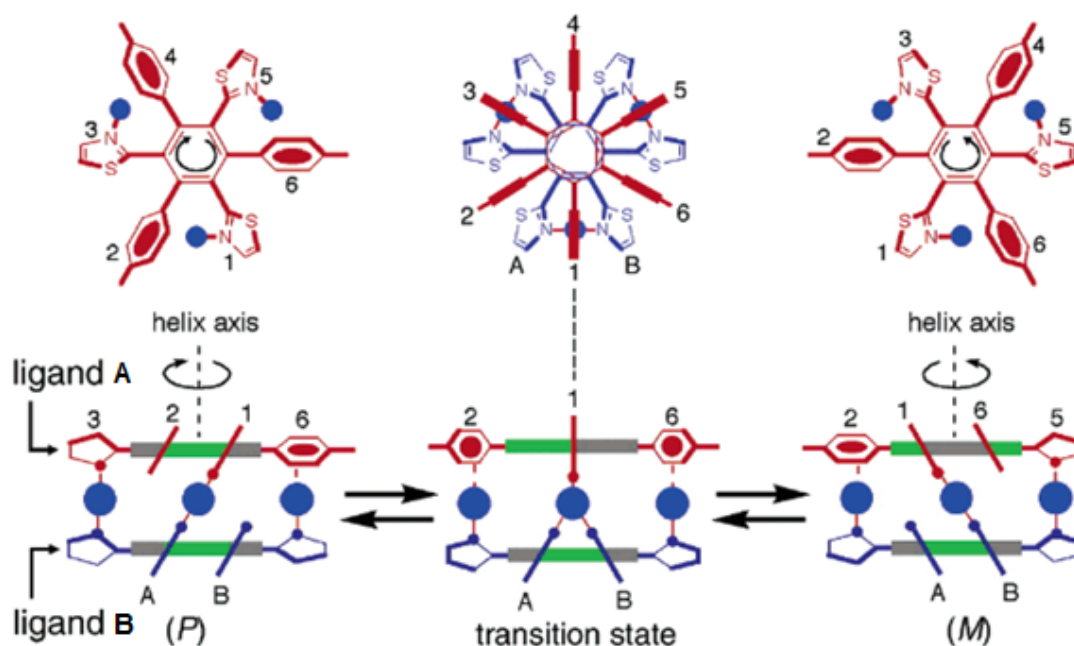


Figure 18 Mécanisme de rotation²³

Ce processus permet la rotation en solution des deux ligands l'un par rapport à l'autre, le sens de rotation n'étant toutefois pas contrôlé. Cette possibilité a été envisagée par les auteurs via la synthèse de ligands chiraux. Malheureusement, le complexe n'a pas été réalisé²⁴, leurs travaux semblant s'être plutôt orientés vers un roulement multi-étages²⁵.

Ce type de rotor « libre » a aussi été conçu à l'état cristallin. En effet, un système d'adduit fullerène-carbène a été décrit, le carbène jouant le rôle du stator et le fullerène du rotor dont l'axe de rotation est la liaison simple liant les deux parties²⁶ (Figure 19). Pour que la rotation s'effectue à l'état solide, le choix du stator est déterminant. Il faut en effet qu'il soit assez grand pour protéger le rotor et que la structure cristalline créée soit assez poreuse pour que le rotor puisse tourner librement.

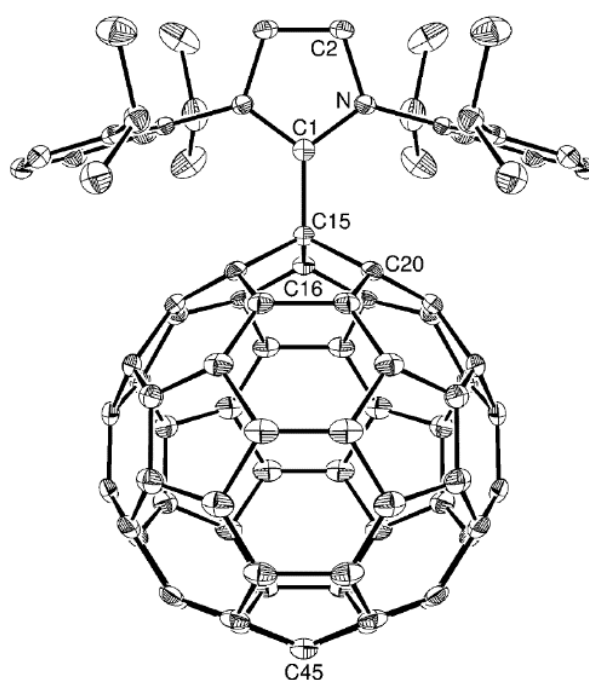


Figure 19 Structure RX de l'adduit fullerène-carbène²⁶

²⁴ Hiraoka, S.; Hirata, K.; Shionoya, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3814–3818.

²⁵ Hiraoka, S.; Hisanaga, Y.; Shiro, M.; Shionoya, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1669–1673.

²⁶ Lorbach, A.; Maverick, E.; Carreras, A.; Alemany, P.; Wu, G.; Garcia-Garibay, M. A.; Bazan, G. C., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2014**, *16*, 12980–12986.

b) Rotors fonctionnant par activation extérieure

i) Les travaux de Kelly – Rotors fonctionnant par activation chimique

Dans le but de contrôler le mouvement d'un rotor, un frein moléculaire a été réalisé reposant sur une activation par complexation. Ce moteur a été décrit par l'équipe de Kelly et vise à stopper la rotation d'un triptycène (rotor), le stator bis-pyridyl servant aussi de frein²⁷ (Schéma 7). A l'état libre, le motif pyridine se place en dehors de la zone de rotation du triptycène, laissant celui-ci tourner librement. Par contre, lors de l'ajout de Hg^{2+} , les deux azotes pyridiniques sont complexés au métal, induisant une conformation bloquée. La pyridine terminale se place alors entre deux des cycles du triptycène, empêchant sa rotation. Ceci est observable par RMN 1H à $-30\text{ }^\circ C$, les cycles triptycéniques n'étant plus magnétiquement équivalents, il n'y a alors plus de rotation à l'échelle de temps de la RMN. On note que cet état est réversible et que par addition d'EDTA, le métal est retiré et le frein désengagé.

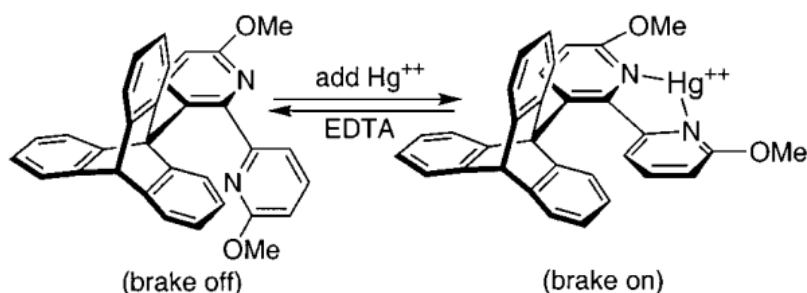


Schéma 7 Frein moléculaire de Kelly²⁷

Ce modèle de frein a été repris par Kelly afin d'obtenir un moteur moléculaire à énergie chimique dont le triptycène tournerait de manière unidirectionnelle²⁸, en évitant l'écueil de son modèle précédent. L'énergie requise pour effectuer la rotation dans les deux sens étant identique, l'idée consiste à effectuer la rotation en deux temps, la première étape étant de piéger la molécule dans un état excité **c** (Figure 20), en établissant un "mur" **d** empêchant la molécule de retourner à son état d'équilibre, favorisant ainsi un sens de rotation par rapport à l'autre en créant une barrière énergétique entre les deux. Une fois piégée, la molécule peut atteindre le sommet **e** par énergie thermique pour redescendre au minimum d'énergie **f** de manière irréversible à température ambiante. De cette manière, on a donc rotation unidirectionnelle de **b** vers **f**.

²⁷ Kelly T. R.; Bowyer M. C.; Bhaskar K. V.; Bebbington D.; Garcia A.; Lang F.; Kim M. H.; Jette M. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 3657–3658.

²⁸ Kelly, T. R.; Cai, X.; Damkaci, F.; Panicker, S. B.; Tu, B.; Bushell, S. M.; Cornella, I.; Piggott, M. J.; Salives, R.; Caverro, M.; Zhao, Y.; Jasmin, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 376–386.

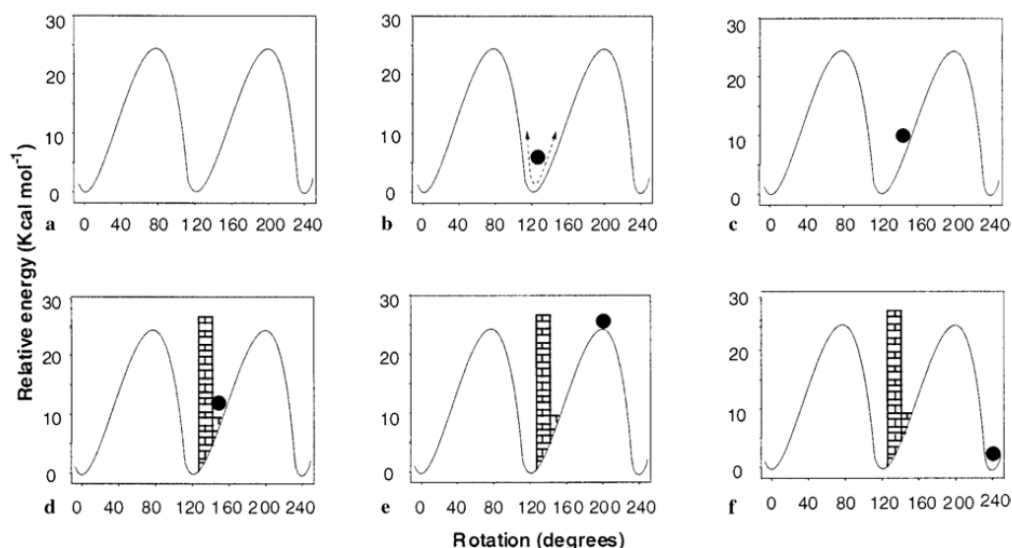


Figure 20 Schéma représentatif du piégeage d'une molécule dans un état excité afin de discriminer les sens de rotation²⁸

Pour introduire ce "mur" dans sa molécule, Kelly a modifié son modèle de manière à introduire un groupement amine sur un des cycles du trypticène. Le stator est remplacé par un hélicène porteur d'une chaîne hydroxy-terminale. L'addition de phosgène servira de carburant à ce moteur à énergie chimique afin de former l'isocyanate à partir de l'amine pour obtenir la molécule dans l'état **b**. Lorsque le trypticène tourne de 60° pour parvenir à l'état **c**, l'alcool est alors assez proche de l'isocyanate pour former l'uréthane, la molécule est ainsi piégée à l'état **d**. Il ne reste plus qu'à franchir le pic d'énergie pour se retrouver à l'état **f**, stade auquel l'uréthane peut être clivé par ajout d'eau de manière à libérer l'amine (Schéma 8).

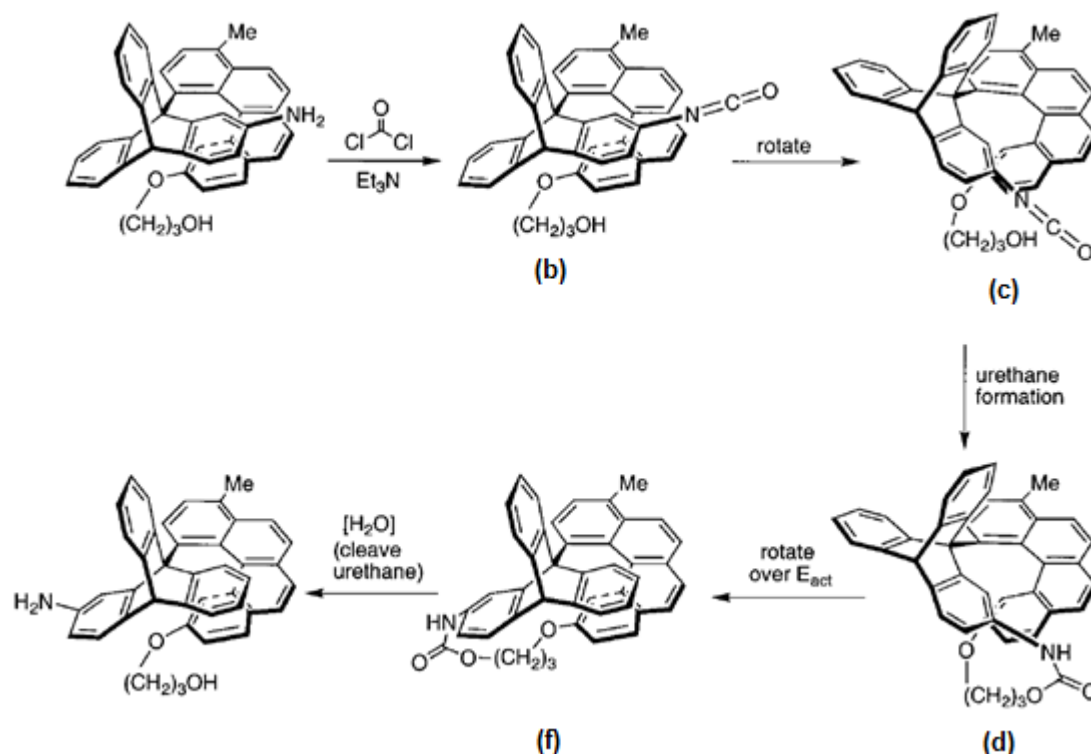


Schéma 8 Rotation contrôlée de l'aminotrypticène par activation chimique²⁸

Un moteur moléculaire à rotation unidirectionnelle a donc été produit, avec néanmoins une certaine lourdeur de mise en œuvre pour le faire tourner. Conscient de cette limite, les auteurs ont tenté d'optimiser ce modèle de manière à avoir une rotation continue²⁹. Il était donc nécessaire d'introduire des amines sur chaque cycle du triptycène ainsi qu'un groupement permettant de former l'isocyanate sélectivement sur l'amine en bonne position. Un groupement DMAP a été choisi à cet effet (Schéma 9).

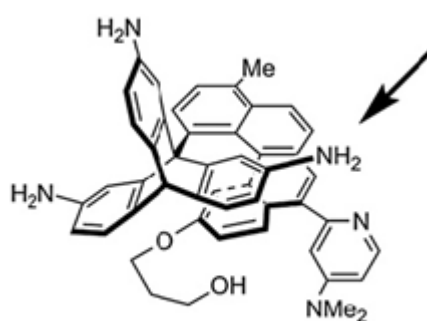


Schéma 9 Moteur chimique de Kelly de seconde génération²⁹

Les auteurs anticipaient une rotation se déroulant avec la formation du *N*-acyl pyridinium en présence de phosgène dans un premier temps, suivie du transfert à la

²⁹ Markey, M. D.; Kelly, T. R. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8381 – 8388.

tritycyclamine, formation de l'isocyanate réagissant avec l'alcool, rotation et enfin rupture de l'uréthane pour libérer l'amine et l'alcool et ainsi commencer un nouveau cycle (Schéma 10).

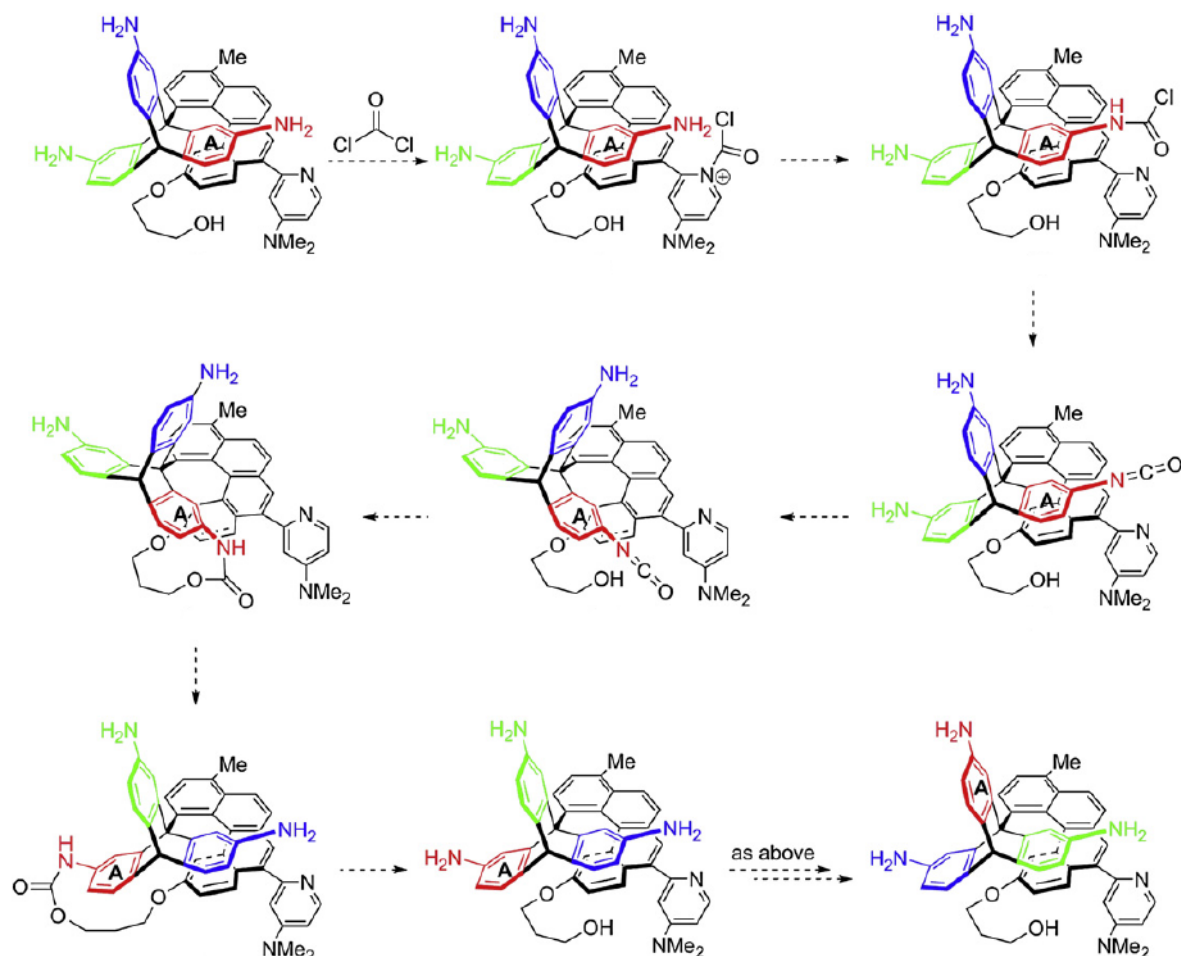


Schéma 10 Principe de fonctionnement en continu du moteur chimique²⁹

Malheureusement, ce moteur polymérise en présence de phosgène par formation d'une polyurée. Cette réaction parasite est évitée en travaillant à -78°C et en milieu dilué mais cela ne permet pas de discriminer la réaction du phosgène entre la DMAP et les triptycylamines. La DMAP ne joue alors pas son rôle directeur. Afin d'avoir une réactivité plus faible, le phosgène a été remplacé par le 1,1'-carbonyldiimidazole. Après essai dans les conditions de rotation et piégeage au méthanol, les auteurs n'ont observé que le produit de monoacylation, ainsi, le comportement recherché en tant que moteur n'a pas été observé. La raison est que la DMAP réagit avec l'isocyanate, le chlorure de carbamoyle ou l'imidazole de carbamoyle pour donner des espèces où l'azote de la DMAP est lié au carbone de l'isocyanate par une interaction de type Bürgi-Dunitz (Schéma 11) ou covalente, bloquant ainsi l'accès de l'isocyanate à l'alcool.

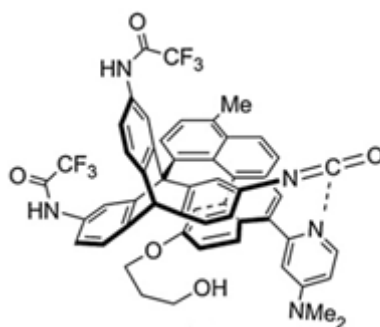


Schéma 11 Bloquage du moteur par liaison entre la DMAP et l'isocyanate²⁹

Cette hypothèse est fortement renforcée par le fait qu'un essai sur une molécule modèle produit un sel de *N*-acyle pyridinium très stable. Il a donc été conclu que le groupement DMAP devait être remplacé par un groupement moins nucléophile comme une pyridine. La synthèse de ce type de composé n'a pas encore été menée.

ii) Rotors fonctionnant par irradiation lumineuse

Nous avons donc vu que l'activation chimique implique des difficultés : addition de réactif (carburant), lavages, avec pour risque supplémentaire de créer des liaisons non désirées. Face aux problèmes inhérents à cette méthode, les acteurs du domaine se sont tournés vers des voies d'activation alternatives, telle l'irradiation lumineuse.

Des cas simples de systèmes photoactivables sont les interrupteurs,³⁰ dont deux exemples vont être décrits afin d'introduire l'activation par irradiation dans le cas des rotors. Ces systèmes exécutent une opération par isomérisation d'une insaturation. L'utilisation de composés azo est la plus répandue du fait d'une photoisomérisation *trans/cis* efficace.

Un exemple démonstratif des possibilités offertes par ce type d'activation sont les ciseaux moléculaires développés par l'équipe d'Aida³¹. On retrouve dans cette molécule les différentes pièces d'une paire de ciseaux : le pivot constitué par le ferrocène au centre, les lames phényliques à sa gauche et les poignées à droite, l'azobenzène jouant le rôle de la main actionnant les poignées dans un sens ou dans l'autre (Schéma 12).

³⁰ Feringa, B. L.; Van Delden, R. A.; Koumura, N.; Geertsema, E. M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1789-1816.

³¹ Muraoka T.; Kinbara K.; Kobayashi Y.; Aida, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5612-5613.

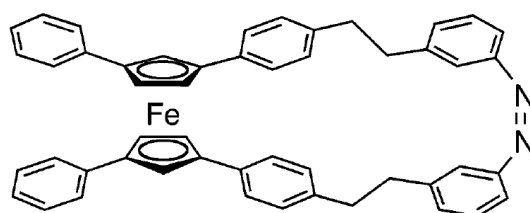


Schéma 12 Structure des ciseaux moléculaires

Par calcul DFT, les auteurs ont déterminé que les lames sont fermées quand l'azobenzène est en configuration *trans* avec un angle de morsure de $9,2^\circ$ contre $58,2^\circ$ en configuration *cis* où les lames sont donc en position ouverte (Figure 21).

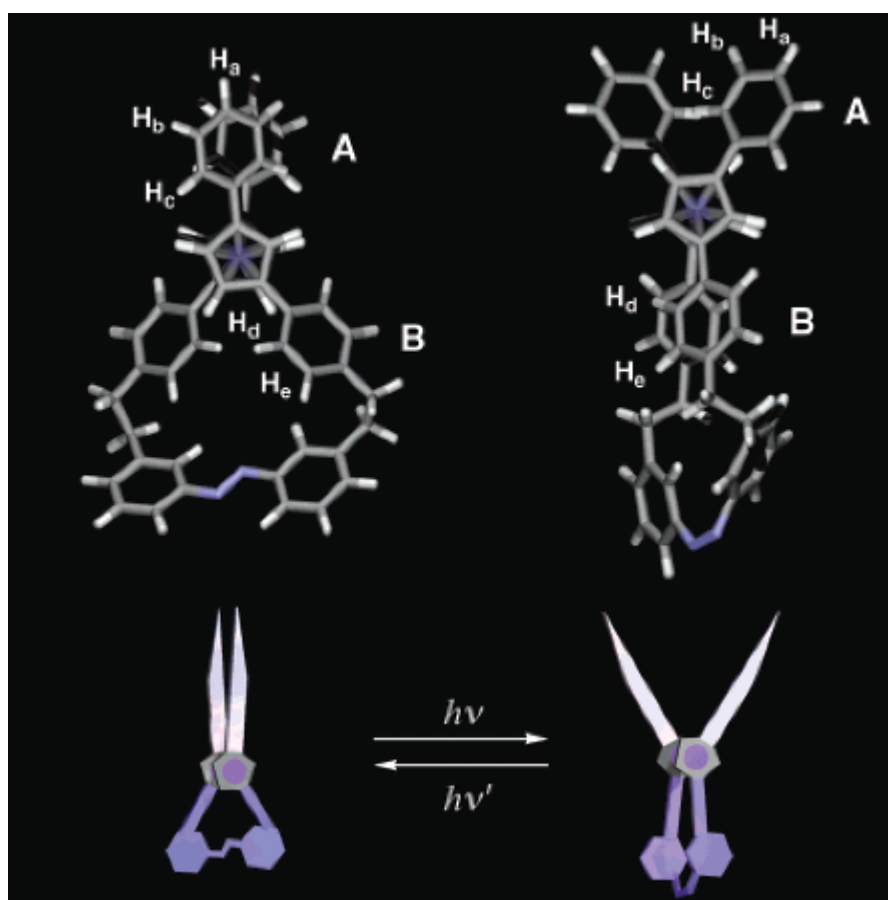


Figure 21 Représentation des isomères *trans* (fermé) et *cis* (ouvert)³¹

Cette machine moléculaire a un fonctionnement simple : l'isomère *trans* en solution dans le THF est irradié par UV (350 nm) pour donner l'isomère *cis* avec un ratio *cis/trans* de 89:11, les ciseaux s'ouvrent. Le milieu est exposé à la lumière visible pour donner un mélange d'isomère *cis/trans* 54:46, les ciseaux se referment. Il s'agit donc ici d'une machine au fonctionnement réversible et aisé à mettre en œuvre mais néanmoins discontinu vu la nécessité de changer de longueur d'onde.

Des efforts ont été faits pour déplacer le domaine d'irradiation vers l'infrarouge. La coordination d'un groupement BF₂ avec le doublet libre d'un des azotes permet ainsi d'observer une photoisomérisation dans le domaine du visible³². L'ajout de groupements donneurs sur le noyau aromatique permet un second déplacement bathochromique permettant ainsi l'accès à des systèmes pouvant être photoisomérisés dans le proche infrarouge (Figure 22).

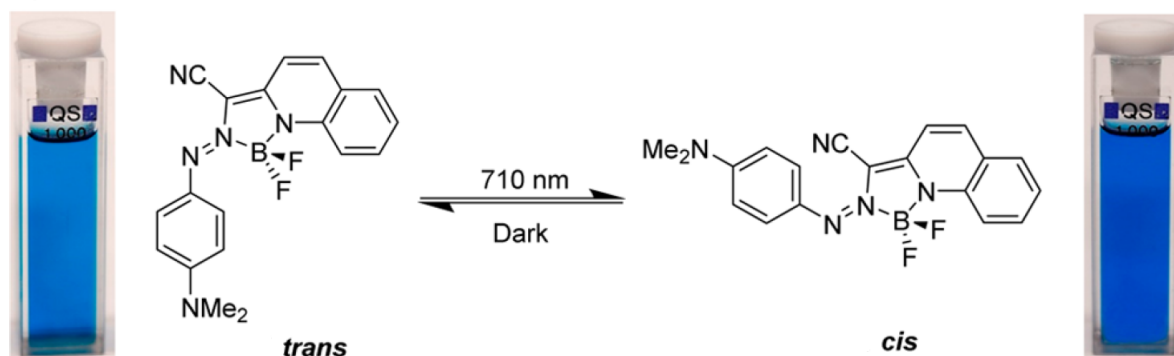
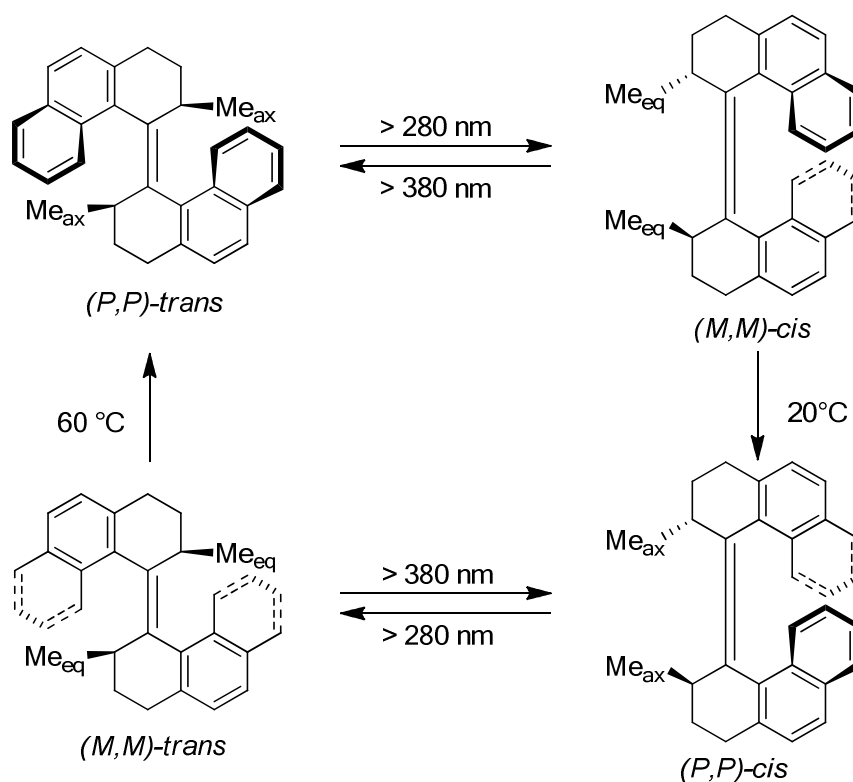


Figure 22 Interrupteur azo-BF₂ avec photoisomérisation à 710 nm³²

Cette stratégie de fonctionnement par irradiation a été adaptée à des opérations plus complexes. Ainsi, le premier moteur dont la rotation unidirectionnelle peut être contrôlée et répétée a été conçu par l'équipe de Feringa³³. Ce rotor est constitué de deux moitiés identiques liées par une double liaison carbone-carbone et présente deux centres stéréogènes ainsi qu'une chiralité axiale du fait de l'hélicité imposée par la gêne stérique (Schéma 13). La première étape de rotation consiste en l'isomérisation de la double liaison par irradiation à une longueur d'onde supérieure à 280 nm de l'isomère (*P,P*)-*trans*. La forme (*M,M*)-*cis* ainsi obtenue s'interconvertit thermiquement en isomère (*P-P*)-*cis* à 20°C. Une seconde irradiation suivie d'une nouvelle inversion de la double hélice permet de parcourir les 180° restants pour une rotation complète.

³² Yang Y., Hughes R. P.; Aprahamian I. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 13190–13193.

³³ Koumura N.; Zijlstra R. W. J.; Van Delden R. A.; Harada N.; Feringa. B. L. *Nature*, **1999**, *401*, 152–155.


 Schéma 13 Fonctionnement du moteur de Feringa³³

Afin que la rotation soit unidirectionnelle, au moins un des processus doit être irréversible, ce qui est le cas des isomérisations thermiques. Ceci s'explique par le fait que pour les formes (M,M) , les méthyles sont en position équatoriale, stériquement moins favorable qu'en position axiale comme dans le cas de leur homologues (P,P) . La décompression stérique accompagnant l'inversion d'hélicité est donc à l'origine de l'irréversibilité du phénomène. Ce système irradié à une longueur d'onde supérieure à 280 nm et chauffé à 60°C peut effectuer plusieurs cycles de rotation unidirectionnelle.

Depuis ce premier succès, l'équipe de Feringa s'est concentrée sur l'augmentation de la fréquence de rotation, paramètre dont l'importance sera détaillée plus loin. Les changements structuraux opérés ont pour objectif de diminuer le temps de demi-vie de l'étape thermique, celle-ci étant l'étape cinétiquement déterminante lors de la rotation. Ainsi, des changements tant au niveau du groupe stéréogène que de la taille et nature des cycles ont permis l'émergence de nouveaux modèles plus performants en termes de fréquence^{34,35,36,37} (Schéma 14).

³⁴ Pollard M.; Klok M.; Pijper D.; Feringa B. L. *Adv. Funct. Mater.*, **2007**, *17*, 718–729.

³⁵ Klok, M.; Boyle, N.; Pryce, M. T.; Meetsma, A.; Browne, W. R. & Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 10484–10485.

³⁶ Bauer J.; Hou L.; Kistemaker J. C. M.; Feringa B. L. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 4446–4455.

³⁷ Vicario J.; Walko M.; Meetsma A.; Feringa B. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 5127–5135.

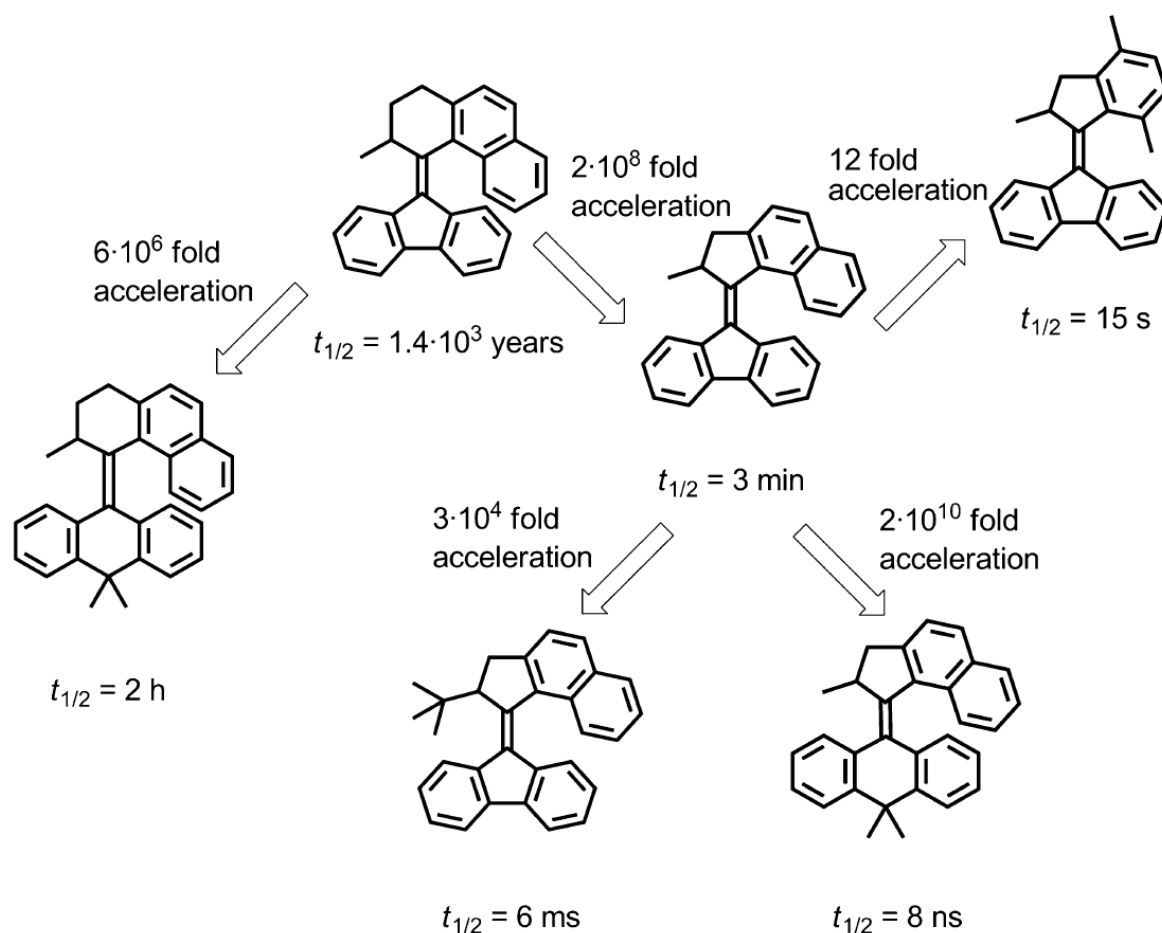


Schéma 14 Exemples de changements structuraux et leur impact sur la fréquence de rotation traduit par le temps de demi-vie de l'étape thermique à température ambiante³⁴

Un apport supplémentaire a été le déplacement du domaine d'irradiation de l'UV vers le visible. L'objectif final de cette démarche est de concevoir des moteurs fonctionnant sous irradiation dans le rouge ou dans le proche IR. L'intérêt serait de pouvoir utiliser ce type de moteurs en milieu biologique où une irradiation dans l'UV peut avoir des effets non désirés tel l'apoptose cellulaire (autodestruction de la cellule en réponse à un signal). Ce changement a été rendu possible par ajout d'un chromophore jouant le rôle de sensibilisateur par transfert d'énergie au moteur³⁸. Les auteurs ont choisi la tétraphénylporphyrine de palladium à cet effet et ont montré que la rotation unidirectionnelle était conservée par transfert intermoléculaire par irradiation à 532 nm. Afin d'optimiser le transfert énergétique, un mode de transfert intramoléculaire a été développé par fixation covalente du chromophore au moteur (Schéma 15).

³⁸ Cnossen A.; Hou L.; Pollard M. M.; Wesenhagen P. V.; Browne W. R.; Feringa B. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 17613–17619.

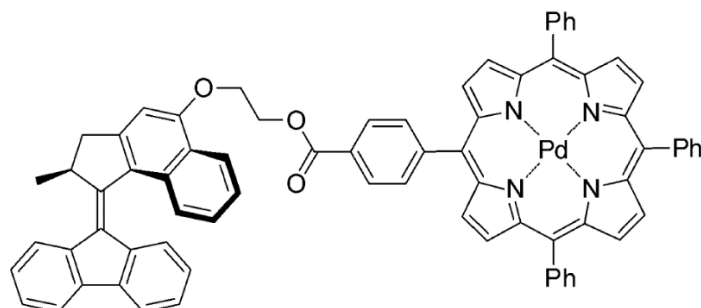


Schéma 15 Système covalent avec transfert intramoléculaire³⁸

Ce type de moteur a été appliqué à la modification de surface de manière à induire des propriétés de mouillage modulables par irradiation³⁹. Pour ce faire, un groupement perfluorobutyle hydrophobe a été installé sur la partie rotor du moteur et le stator a été fixé sur un trépied dont les groupements thiols terminaux permettent l'auto-assemblage des systèmes sur une surface d'or (Schéma 16). Le trépied est conçu de manière à occuper une surface suffisante pour permettre aux rotors de tourner sans collision intermoléculaire. Il doit aussi permettre d'éloigner suffisamment le moteur de la surface pour éviter un transfert d'énergie du moteur à l'état excité vers la surface.

Les propriétés de mouillage de ce système ont été étudiées par mesure de l'angle de contact d'une goutte d'eau avec l'interface de la couche monoassemblée. La différence observée entre la forme *cis* présentant le groupement fluoré vers l'or et la forme *trans* plus hydrophobe du fait d'avoir ce groupement à l'interface est de 16°. Cette propriété peut être contrôlée par irradiation dans l'UV directement à l'interface du moteur et de l'eau.

³⁹ Chen, K.-Y.; Ivashenko, O.; Carroll, G. T.; Robertus, J.; Kistemaker, J. C. M.; London, G.; Browne, W. R.; Rudolf, P.; Feringa, B. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 3219–3224.

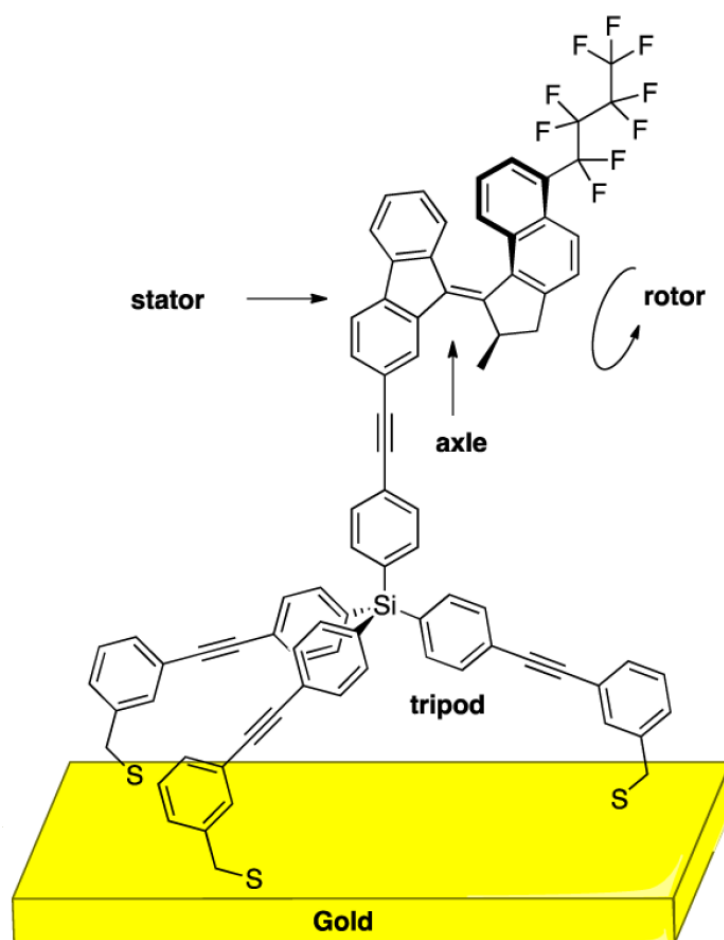


Schéma 16 Moteur fonctionnalisé et son trépied sur une surface d'or³⁹

L'objectif ultime d'un moteur étant d'en retirer un travail, des recherches ont été menées avec succès dans ce sens, toujours en exploitant les moteurs de Feringa⁴⁰. L'un de ces moteurs a en effet été incorporé dans un film de cristaux liquides cholestérique (de structure hélicoïdale), la partie inférieure du moteur (stator) ressemblant à l'hôte (Figure 23 a). Il en résulte un film de cristaux liquides dopé dont la texture ressemble à celle d'une empreinte digitale avec une différence de relief de 20 nm (Figure 23 b et d).

L'irradiation de cette surface à 365 nm et donc l'isomérisation du moteur entraîne une restructuration globale de la structure qui opère une rotation dans le sens horaire. Cette rotation ralentit au cours du temps jusqu'à s'arrêter au bout de 10 minutes. L'arrêt de l'irradiation à ce stade permet d'observer un second phénomène de rotation, cette fois dans le sens antihoraire.

Un travail peut être récupéré à partir de ce phénomène. En effet, un bâton de verre de taille micrométrique déposé sur cette surface présente un mouvement de rotation dans la même direction que celle du film (Figure 23 c).

⁴⁰ Eelkema, R.; Pollard, M. M.; Vicario, J.; Katsonis, N.; Ramon, B. S.; Bastiaansen, C. W. M.; Broer, D. J. & Feringa, B. L., *Nature*, **2006**, *440*, 163–163.

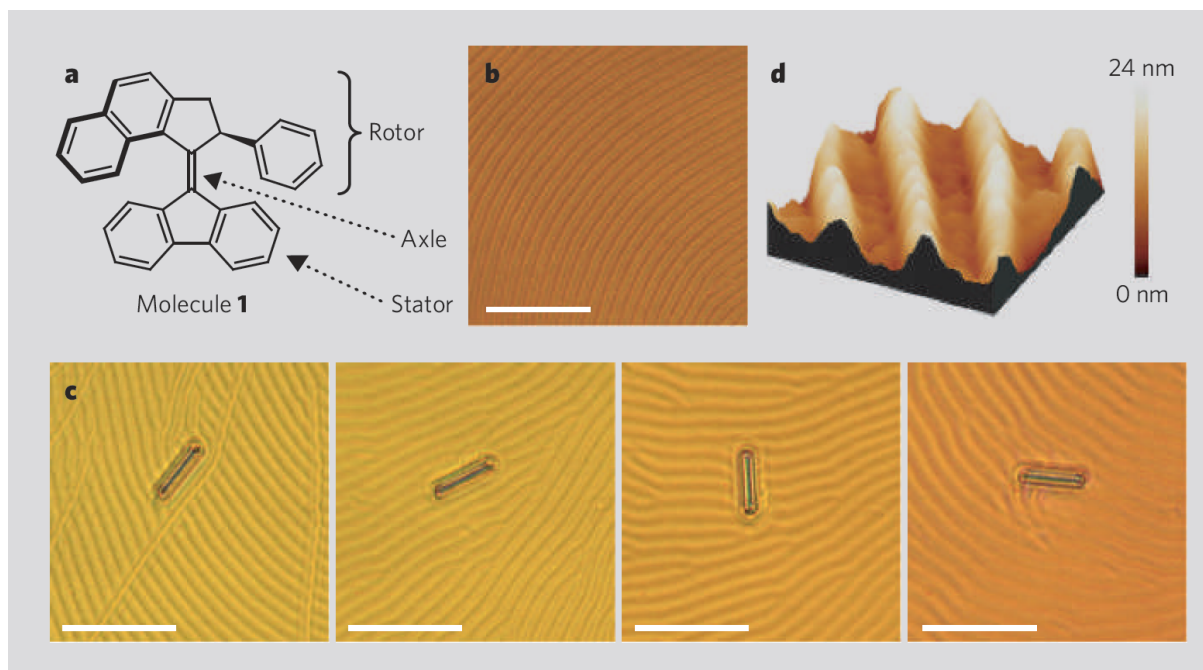


Figure 23 a : Structure du moteur incorporé. b : Texture du film dopé. c : Images prises à 15 s d'intervalle de la rotation sous irradiation d'un bâton de verre déposé sur le film. d : structure de la surface du film⁴⁰

La synthèse de moteurs moléculaires fonctionnant sur la base de la rotation autour d'une double liaison a donc été intensément développée dans le cas des oléfines par l'équipe de Feringa. Une alternative reposant sur un concept semblable a été élaborée par l'équipe de Lehn à partir d'imines⁴¹.

Ces systèmes présentent comme spécificité qu'après isomérisation de la double liaison par irradiation, deux modes de relaxation thermiques sont possibles. Le premier se fait par un mécanisme de *N*-inversion : le groupement substituant l'azote se déplace alors dans le plan de l'imine et non plus autour de l'axe formé par l'imine comme dans le cas de l'isomérisation par irradiation. Le second se fait par inversion de cycles de la même manière que pour les moteurs de Feringa (Schéma 17).

⁴¹ Greb L.; Lehn, J-M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 13114–13117.

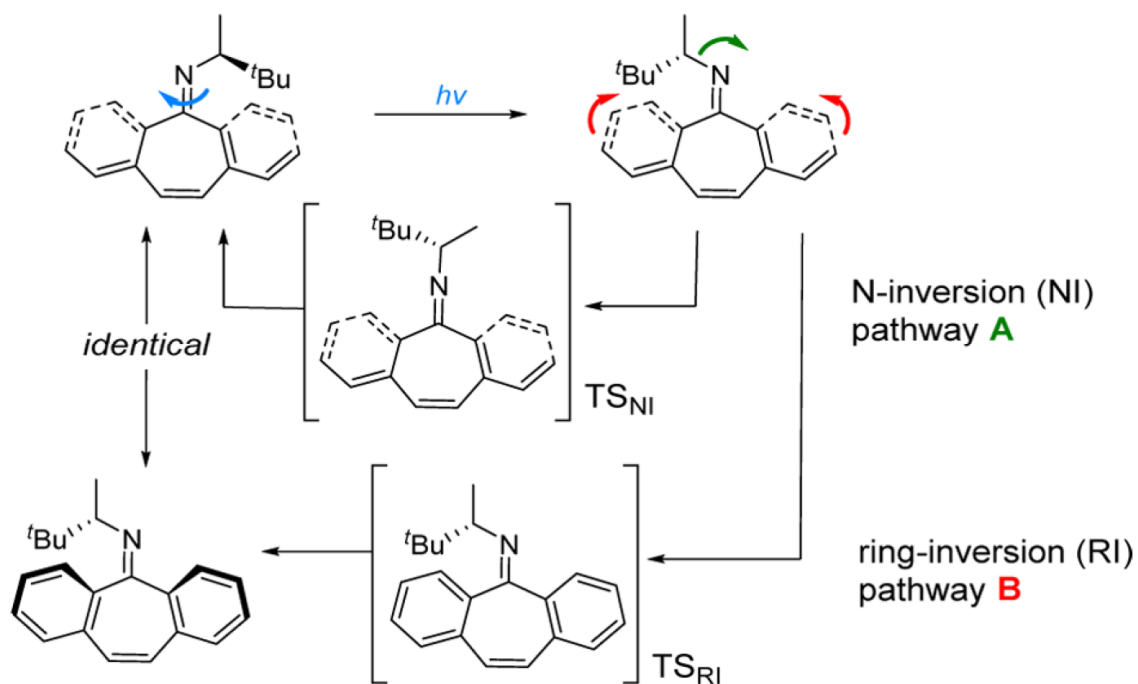


Schéma 17 L'isomérisation de l'imine par irradiation et ses deux mécanismes de relaxation thermique⁴¹

Suivant la structure du stator, un des mécanismes sera préféré. Dans le cas du système présenté en Schéma 18, la barrière d'énergie nécessaire à une relaxation par inversion de cycle (20 kcal/mol) est plus basse que par *N*-inversion (>23 kcal/mol). On obtient alors un moteur au fonctionnement comparable à celui des moteurs de Feringa avec une rotation de 360° en quatre temps.

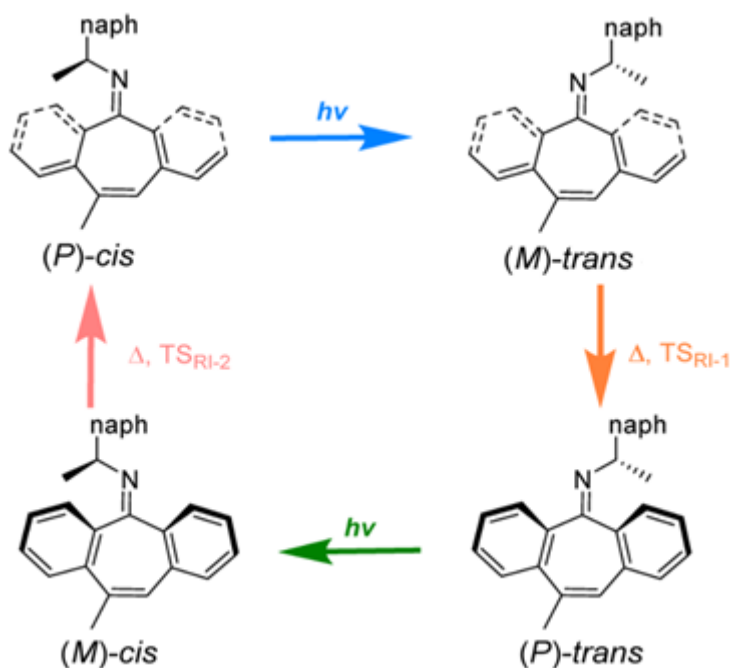


Schéma 18 Moteur présentant un mécanisme à quatre temps⁴¹

Dans le cas où le cycle central du stator est fortement rigidifié par la présence d'un troisième cycle aromatique, la barrière d'énergie de l'inversion de cycle augmente à 38 kcal/mol, rendant ainsi le mécanisme de relaxation par *N*-inversion prédominant (Schéma 19). Ainsi, chacun des deux diastéréoisomères *cis* s'isomérisent par irradiation, puis relaxent vers l'isomère initial par *N*-inversion. Pour ce moteur à deux temps, le *N*-substituant effectue donc une rotation de 180° hors du plan du stator avec un mouvement de retour dans ce plan, la seconde opération n'étant donc pas simplement le résultat de la réversibilité microscopique.

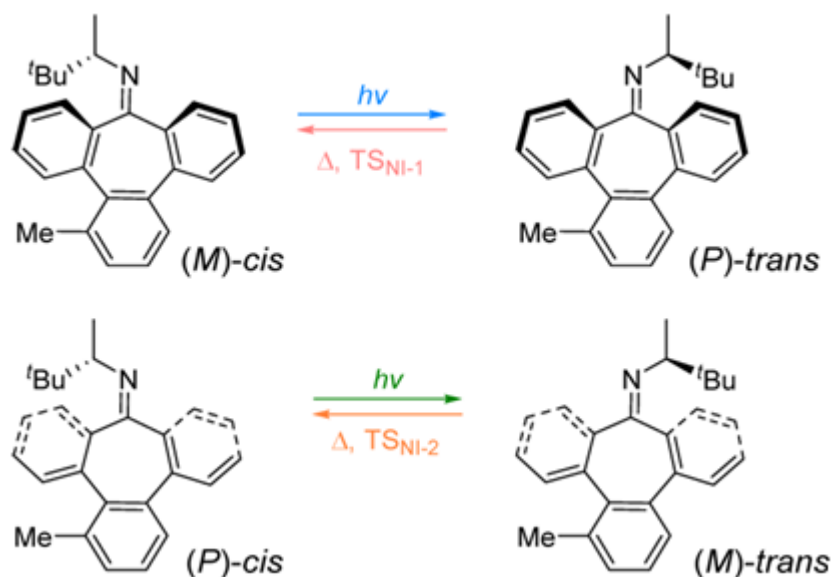


Schéma 19 Moteur présentant un mécanisme à deux temps⁴¹

iii) Rotor fonctionnant par activation électrique

Des rotors à apport d'énergie extérieure avec activation chimique ou lumineuse ont donc été décrits. Une troisième voie est celle des moteurs électriques dont l'activation se fait par un tunnel d'électrons par la pointe d'un microscope STM. Un exemple de moteur fonctionnant de cette manière consiste en un trépied servant de stator et d'un rotor à cinq bras dont quatre portent des motifs ferrocène à leurs extrémités, le cinquième étant tronqué⁴². Les deux parties sont coordonnées à un atome de ruthénium ayant un effet de roulement à billes, permettant ainsi la libre rotation du rotor (Figure 24 a). Les atomes de soufre aux extrémités du trépied permettent de fixer l'ensemble sur une surface d'or (Figure 24 b).

⁴² Perera, U. G. E.; Ample, F.; Kersell, H.; Zhang, Y.; Vives, G.; Echeverria, J.; Grisolia, M.; Rapenne, G.; Joachim, C.; Hla, S-W. *Nature Nano*, **2013**, 8, 46-51.

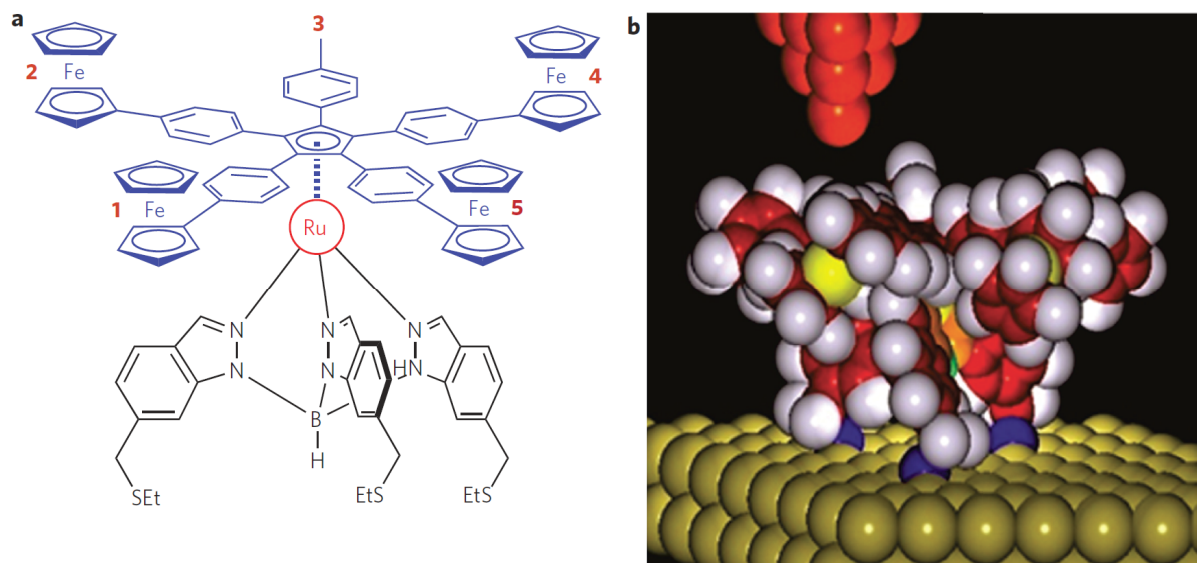


Figure 24 : a) Structure du moteur, le bras 3 étant tronqué. b) Représentation en trois dimensions du moteur déposé sur une surface d'or (111)⁴²

Une fois ce moteur déposé sur la surface d'or, des analyses STM ont montré que le rotor tourne librement à 80 K. Il est nécessaire de refroidir la surface à 4,6 K pour observer les cinq lobes du rotor (Figure 25). Les auteurs ont montré que la rotation peut être induite par pas de 24° par transfert d'énergie d'un flux d'électrons tunnel. Cette rotation se fait dans le sens horaire si le transfert électronique se fait à travers le bras tronqué et antihoraire si la pointe STM est positionnée au-dessus d'un motif ferrocène.

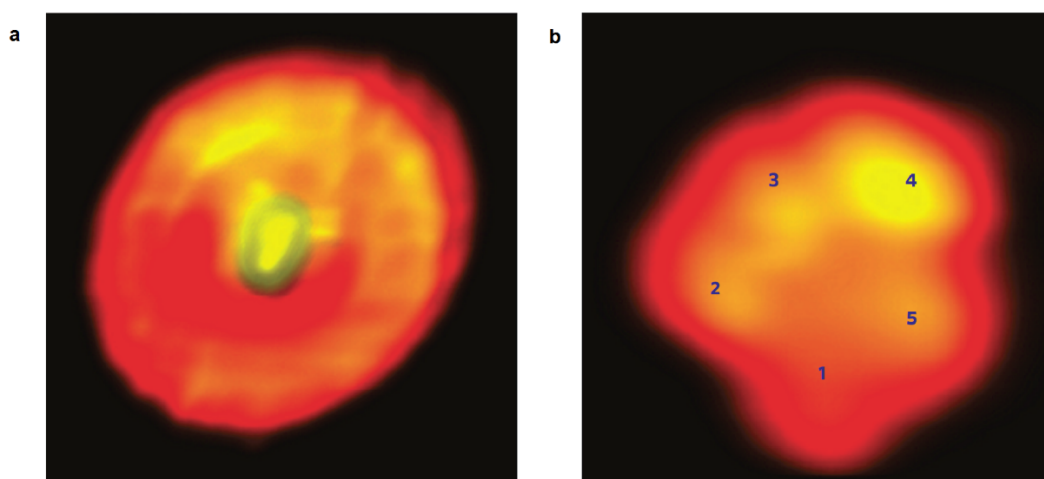


Figure 25 : a) Rotor en libre rotation à 80 K. b) Rotor immobilisé à 4,6 K.⁴²

Les auteurs ont montré par calcul que le profil de rotation du rotor est asymétrique, condition nécessaire pour rectifier un bruit électronique (en l'occurrence le tunnel inélastique d'électron) afin d'en retirer un mouvement unidirectionnel.

En conclusion, nous avons donc vu que depuis la conception de rotors dont le mouvement n'est pas contrôlé, des solutions ont été trouvées afin de créer des moteurs utilisant une source extérieure d'énergie afin d'observer un mouvement orienté.

4) Nanovéhicules et évolution des roues utilisées

Le développement des rotors et moteurs moléculaires pouvant tourner de manière contrôlée s'est accompagné de l'essor des nanovéhicules, objets constitués de roues et d'un stator formant un châssis. L'objectif ultime du développement de ces structures se déplaçant sur une surface est de transporter une cargaison selon un mouvement unidirectionnel⁴³.

Nous verrons brièvement le développement des châssis au fil du temps puis l'introduction d'un moteur et l'évolution des roues qui en a découlé (Figure 26).

⁴³ Shirai, Y.; Morin, J.-F.; Sasaki, T.; Guerrero, J. M. ; Tour, J. M., *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 1043–1055.

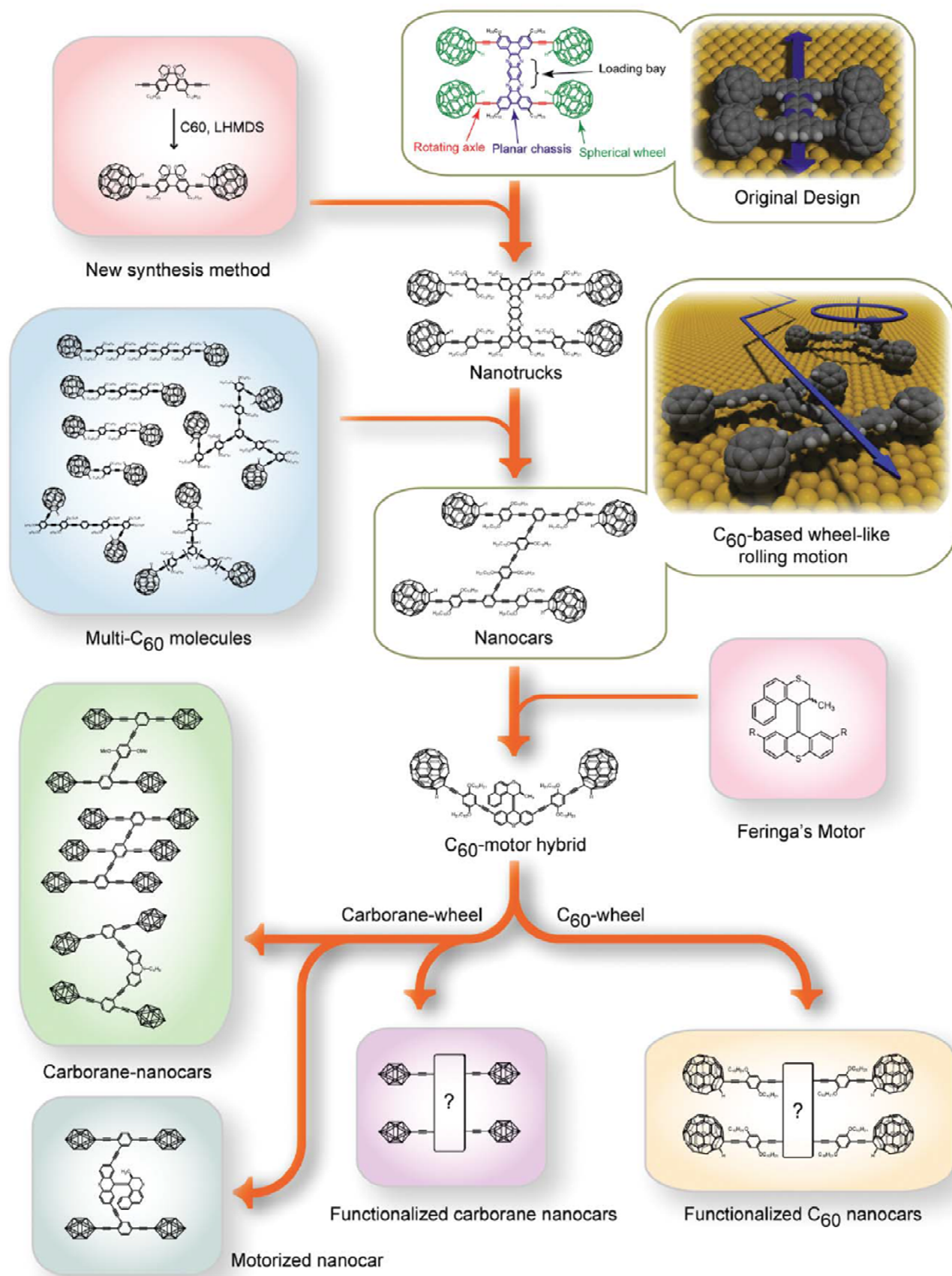


Figure 26 Évolution des nanovéhicules⁴³

a) Evolution des châssis

Les premiers nanovéhicules varient principalement au niveau du châssis dont la conception a été développée selon deux axes⁴⁴, le premier consistant à viser une rigidité maximale pour une manipulation plus facile par pointe de microscope STM et une bonne résistance aux techniques de dépôt sur surface⁴⁵. Concrètement, cela se traduit par des architectures aromatiques polycycliques qui présentent en outre l'avantage de présenter une zone de chargement pouvant avoir des interactions avec un fullerène dans un but de transport⁴⁶.

Le premier nanovéhicule synthétisé appartient à cette catégorie, il s'agit de la brouette moléculaire⁴⁵ (Figure 27). Elle comporte deux roues représentées par des motifs ethynyl trypticène et deux pieds 3,5-di-*tert*-butyl phényle. Les groupements *tert*-butyle jouent un rôle structural afin de mimer le pied mais également celui de groupement solubilisant afin de limiter l'insolubilité dû aux noyaux aromatiques.

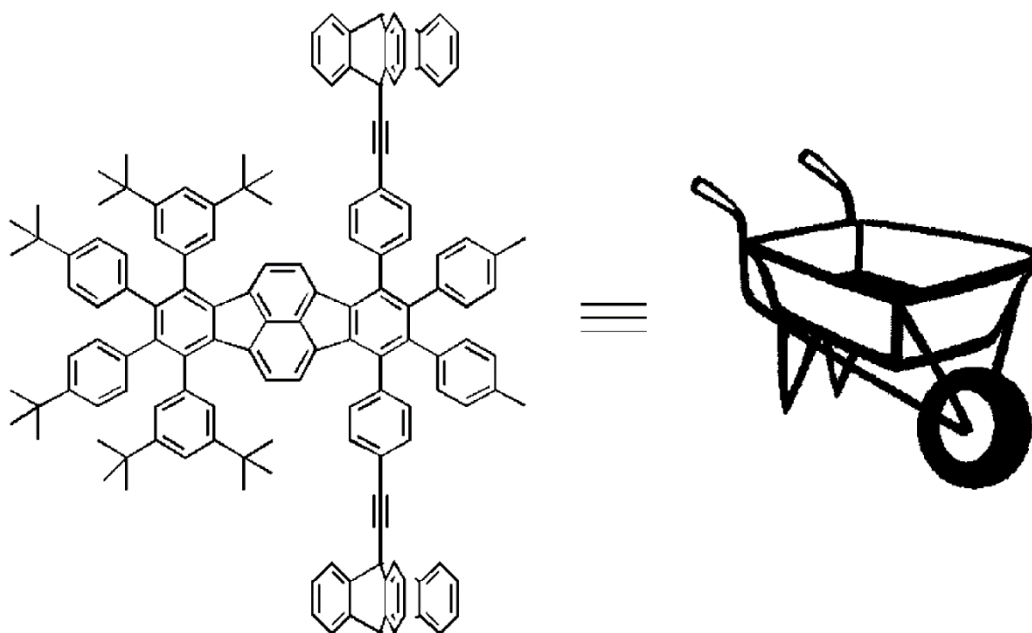


Figure 27 La brouette moléculaire et son équivalent macroscopique⁴⁵

Ce genre de châssis se retrouve aussi dans le nanocamion⁴⁷, constitué de roues fullerène liées au châssis polycyclique par des essieux acétyléniques (Schéma 20). On retrouve ici aussi une zone de chargement avec les azotes pouvant interagir avec la charge par interaction acide-base.

⁴⁴ Joachim C.; Rapenne, G. *ACS Nano*, **2013**, 7, 11–14.

⁴⁵ Jimenez-Bueno G.; Rapenne, G. *Tetrahedron Lett*, **2003**, 44, 6261 – 6263.

⁴⁶ Jacquot de Rouville H-P., Garbage R.; Cook R. E.; Pujol A. R.; Sirven A. M.; Rapenne G. *Chemistry A European Journal*, **2012**, 18, 3023–3031.

⁴⁷ Shirai, Y.; Osgood, A. J.; Zhao, Y.; Yao, Y.; Saudan, L.; Yang, H.; Yu-Hung, C.; Alemany, L. B.; Sasaki, T.; Morin, J.-F.; Guerrero, J. M.; Kelly, K. F.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 4854–4864.

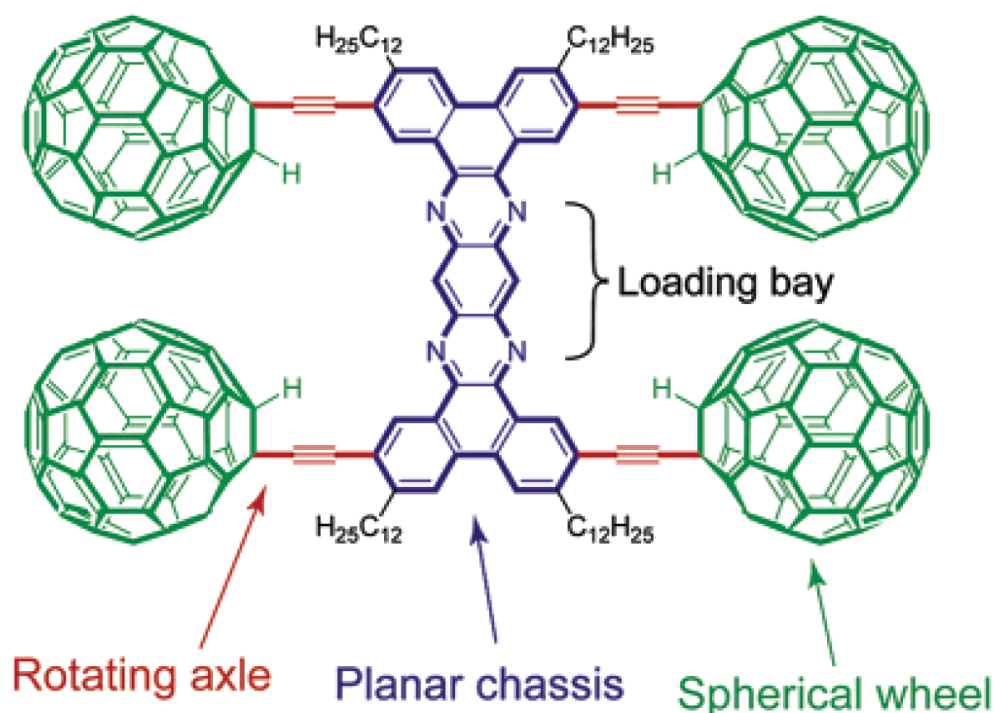


Schéma 20 Le nanocamion⁴⁷

De la même manière, la présence de chaînes dodécyles sur le châssis permet de contrer le problème de solubilité également présent ici. La présence de ces groupements ne gêne pas l'étude du mouvement de l'objet, leur interaction avec la surface étant minimale comparée à celle des fullerènes. Le problème en termes d'observation du comportement de cet objet vient plus de la contamination de l'image STM par l'excès de fullerène résiduel et de la possible dégradation de la structure lors du dépôt sur surface.

Une série de véhicules présentant une zone dédiée au transport plus développée a été décrite⁴⁶. Le châssis polyaromatique est dans ce cas construit à partir d'un noyau pérylène (Schéma 21). De nouveau, l'inconvénient de ce motif est sa faible solubilité, d'où l'introduction de groupements *tert*-butyle. Le fullerène ayant une affinité avec ce type de structures polyaromatiques, les auteurs envisagent le transport par co-déposition.

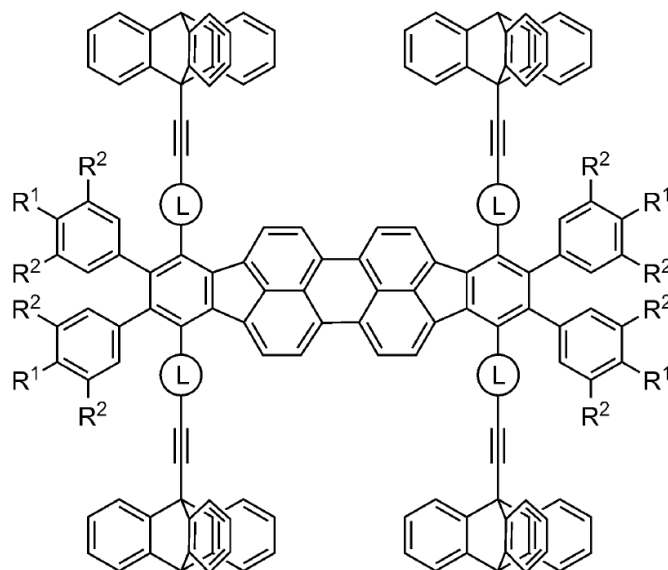


Schéma 21 Nanovéhicules synthétisés. Linker (L)=phényle ou pas de linker, $R^1 = t\text{-Bu}$, $R^2 = \text{H}$ ou $R^1 = \text{H}$, $R^2 = t\text{-Bu}$ ⁴⁶

Un autre angle d'approche pour la conception de châssis est de laisser plus de degrés de liberté au système ce qui, certes, diminue la rigidité du système mais offre une meilleure solubilité des intermédiaires lors de la synthèse.

Les nanovoitures⁴⁷ en sont un exemple, les cycles aromatiques ne sont plus fusionnés mais liés par des alcynes (Schéma 22). Ceci permet de plus la multiplication des chaînes alkyles pour une meilleure solubilité.

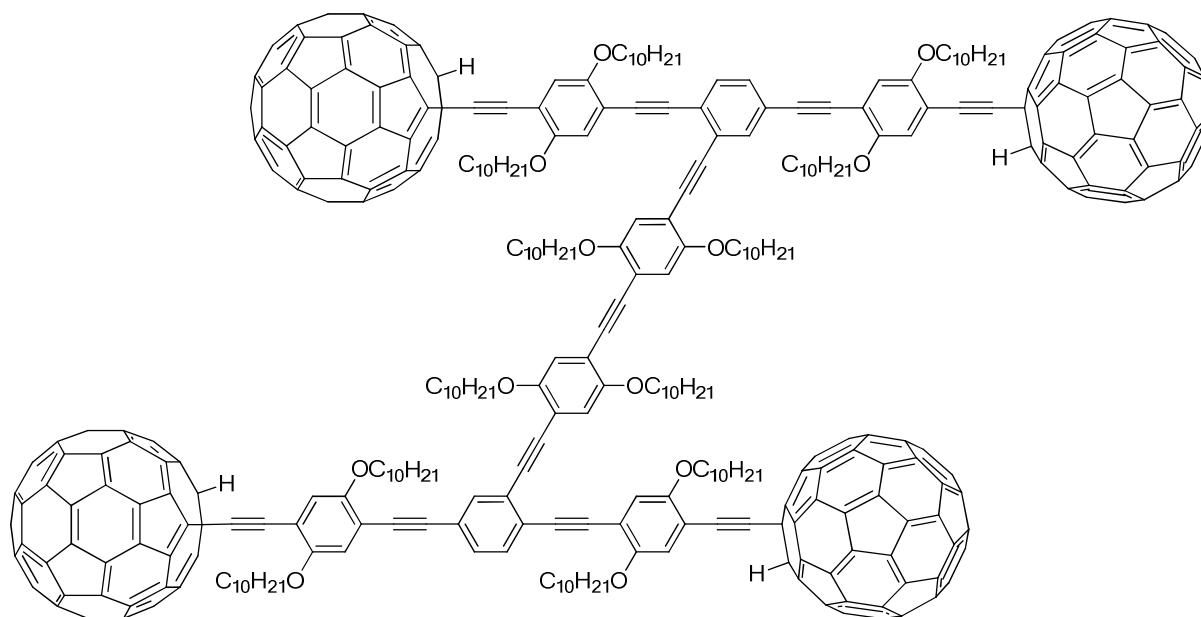


Schéma 22 Exemple de nanovoiture⁴⁷

Ce changement structurel présente toutefois le défaut de perdre la zone de chargement nécessaire à un rôle de transport au profit d'un effet de suspension. L'angle dièdre essieu avant-châssis-essieu arrière peut ainsi varier, l'angle maximal de torsion étant atteint lors du contact entre deux roues opposées (Figure 28 a). Cela se traduit par le fait qu'une fois sur la surface, une roue du véhicule peut se lever, les autres restants en contact avec le support, permettant ainsi de franchir des imperfections sur la surface faisant obstacle.

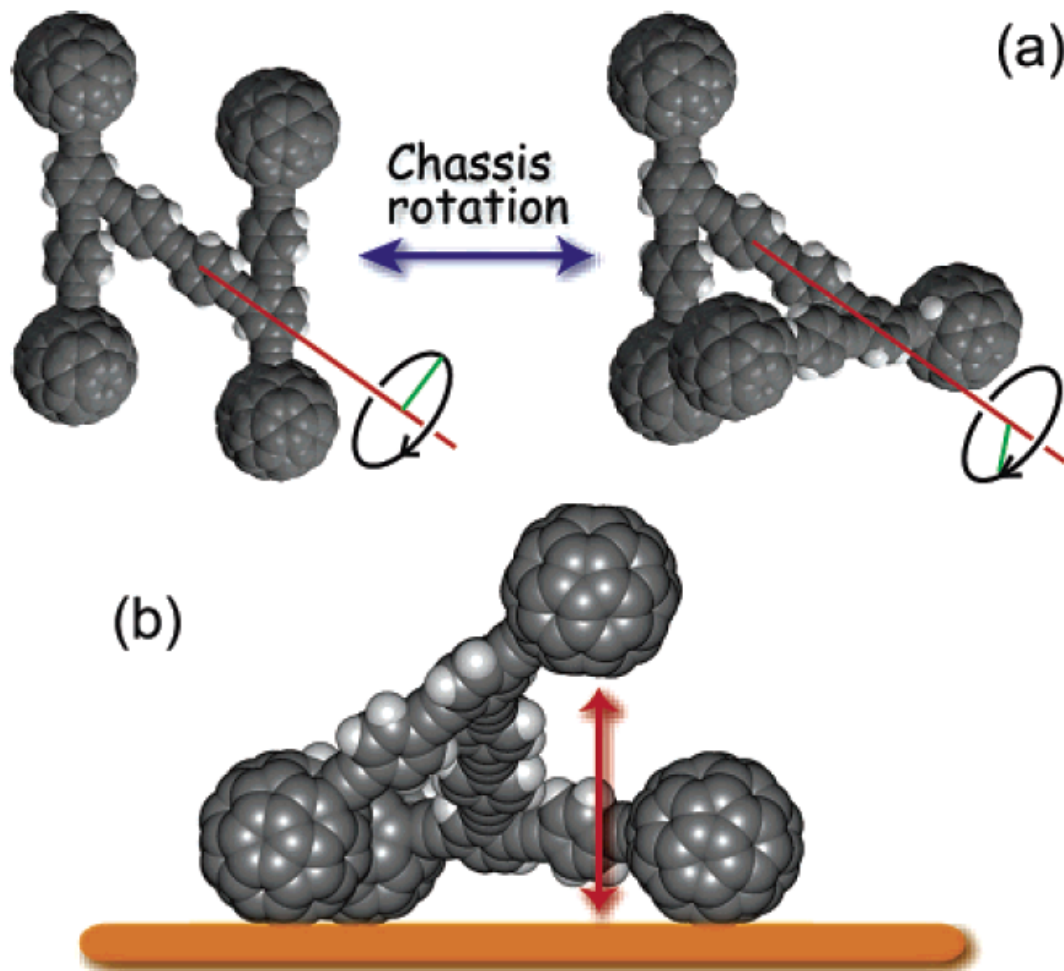


Figure 28 Mécanisme de suspension⁴⁷

Le déplacement de ce véhicule sur une surface d'or a pu être observé par imagerie STM à 200° C⁴⁸ par intervalles d'une minute (Figure 29). On observe le mouvement de translation attendu ainsi qu'un phénomène de pivotement.

⁴⁸ Le système reste stationnaire à 170 °C.

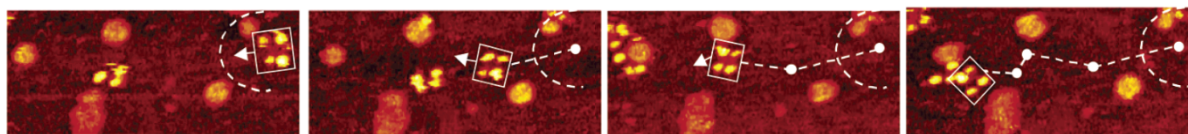


Figure 29 Déplacement de la nanovoiture⁴⁷

On voit donc à travers ces quelques exemples que la conception du châssis se fait principalement suivant trois critères : fonction de transport désirée ou non, solubilité du produit (dépendant aussi des roues choisies) et comportement attendu sur la surface.

b) Introduction de moteurs et évolution des roues

L'étape suivante consiste à doter le véhicule d'un moteur afin d'obtenir un mouvement à partir d'une source d'énergie extérieure. Le problème étant qu'en chauffant comme dans le cas de la nanovoiture, le mouvement de roulement est perturbé par celui de diffusion (compétition entre le glissement et la rotation des roues). Le cas de l'activation par irradiation sera développé en détails. En effet, une voiture à moteur chimique a été synthétisée⁴⁹, mais le problème est la génération de sous-produits en cours de fonctionnement qui complique l'analyse sur surface. Nous verrons au fil des exemples que pour cette étape, le choix du motif de roue est important.

L'équipe de Tour a travaillé à l'insertion de moteurs dans le but d'obtenir des nanovoitures autopropulsées sous irradiation. Un véhicule simple fonctionnant sur le principe d'isomérisation par irradiation a été développé. Il s'agit du ver moléculaire, un motif azobenzène jouant ici le rôle de moteur⁵⁰ (Schéma 23).

⁴⁹ Godoy J.; Vives G.; Tour J. M. *ACS Nano*, **2011**, 5, 85–90.

⁵⁰ Sasaki, T.; Tour, J. M. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 897–900.

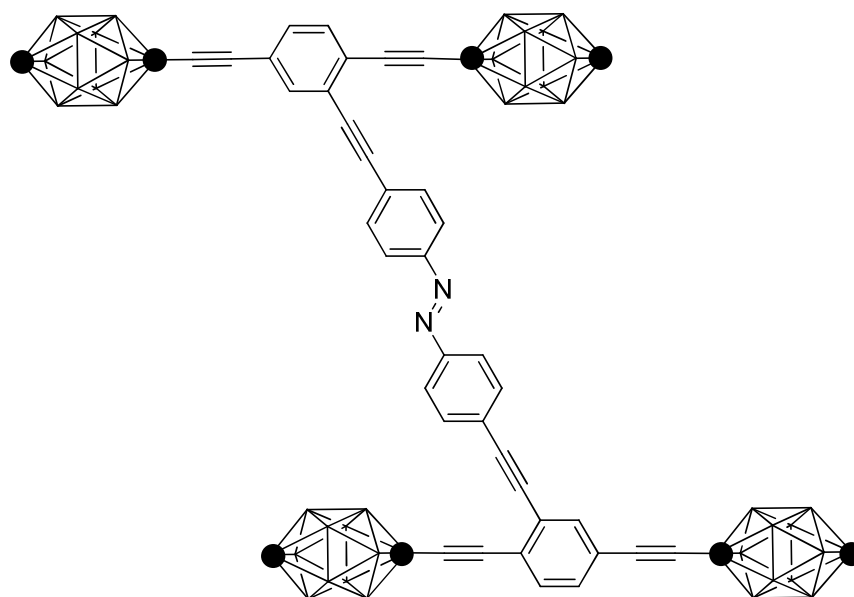


Schéma 23 Le ver moléculaire⁵⁰

Le fonctionnement de ce système consiste en la photoisomérisation du *trans* vers le *cis* par un mécanisme de rotation et une étape de chauffage du *cis* au *trans* par inversion. Lors de la première étape (Figure 30 A), pendant la rotation vers l'isomère *cis*, le système se cambre par déplacement de la roue gauche, initialement au point A, vers la droite. L'étape d'isomérisation thermique B) par inversion déplace alors la roue de droite vers la droite. A l'issue de cette séquence, il y a donc retour à la géométrie initiale avec translation du système vers la droite.

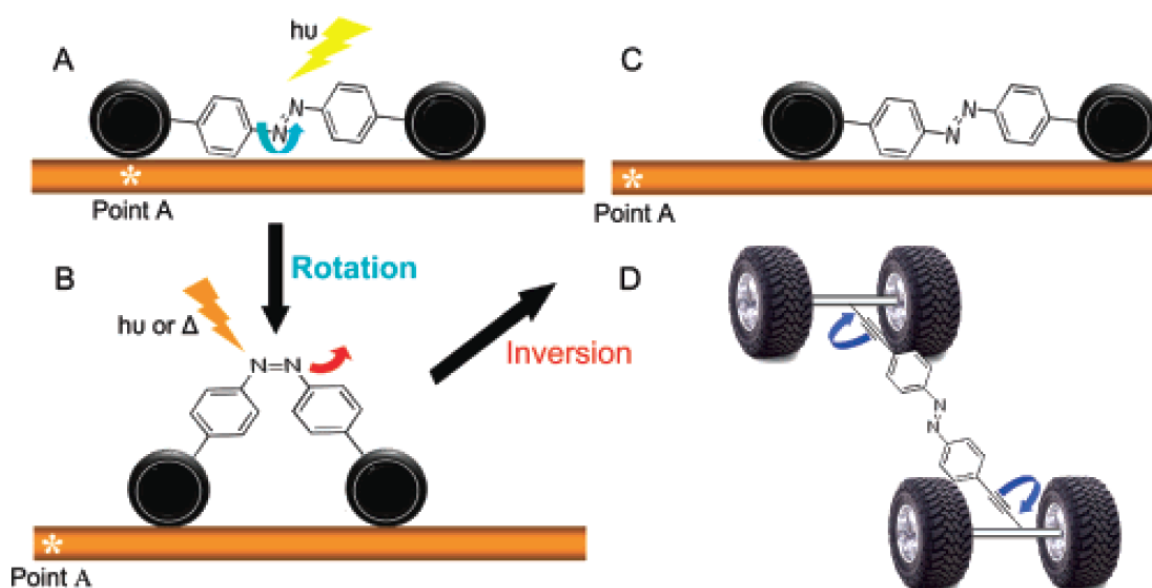


Figure 30 Mécanisme de déplacement du ver moléculaire⁵⁰

Les tests en solution ont été menés avec un modèle possédant des roues fullerènes et un autre avec des carboranes. Dans le premier cas, après irradiation à 436 nm pendant 10 min, on observe une conversion de 8 % de l'isomère *cis* contre 23 % pour le châssis seul. La différence est due à la présence des fullerènes. Les auteurs postulent la formation d'un complexe supramoléculaire permettant la relaxation de l'état excité de l'azobenzène par transfert vers les fullerènes. Cette hypothèse est appuyée par l'observation d'une inhibition similaire quand le châssis est en mélange avec des fullerènes libres.

Le remplacement par des roues carboranes supprime cet effet et produit donc un système plus efficace. La photoirradiation de l'isomère *trans* vers le *cis* atteint en effet une conversion de 24% par irradiation à 365 nm pendant 10 minutes. L'inversion se fait de manière efficace par irradiation à une longueur d'onde supérieure à 495 nm ainsi que thermiquement (40°C) dans une moindre mesure (Figure 31).

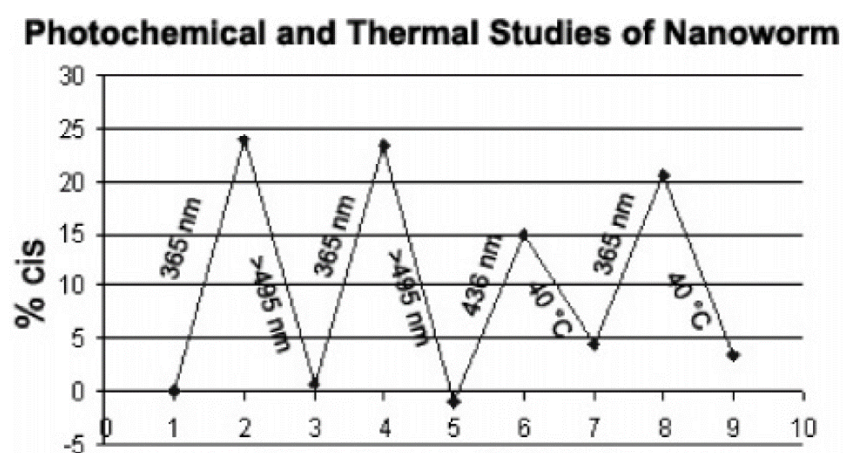


Figure 31 Test du mécanisme de photostimulation en solution.⁵⁰

Le moteur de Feringa a alors été intégré au châssis d'une nanovoiture (Figure 32), le sens de rotation du moteur étant contrôlé, un mouvement unidirectionnel du véhicule résultant est attendu⁵¹. Le principe est d'utiliser le cycle aromatique extérieur du moteur comme une pagaie. Le moteur au repos a) est irradié à 365 nm à 65°C ce qui entraîne sa rotation b) et donc la prise d'appui sur la surface c) et la propulsion du véhicule d). On remarque que, malgré la nécessité de chauffer, le fait de passer de 200°C pour la nanovoiture à 65°C pour la version motorisée permet d'espérer une forte réduction de la diffusion.

⁵¹ Morin J-F.; Shirai Y.; Tour, J. M. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 1713–1716.

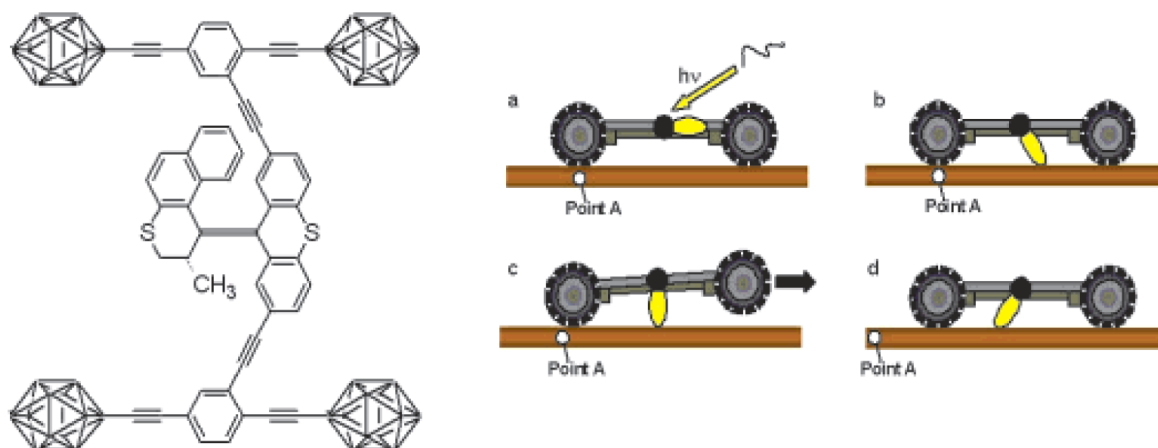


Figure 32 A gauche : structure de la nanovoiture motorisée. A droite : principe de fonctionnement.⁵¹

Les tests d'isomérisation montrent l'importance du choix des roues, en effet, le système fonctionne en solution malgré la présence des motifs carboranes encombrants. Par contre, dans le cas du modèle comportant des roues à base de fullerènes, aucune isomérisation n'est observée lors de l'irradiation. Le phénomène parasite en cause est le piégeage intramoléculaire de l'état photo-excité du moteur par les fullerènes.

Ce système a cependant été révisé à cause de la faible vitesse de rotation du moteur (202 h pour un tour complet) qui a posé problème pour les études sur surface. La barrière d'énergie de rotation a donc été abaissée en remplaçant le motif thiopyrane par un cyclopentanylidène⁵². Un modèle de seconde génération a ainsi été obtenu (Figure 33).

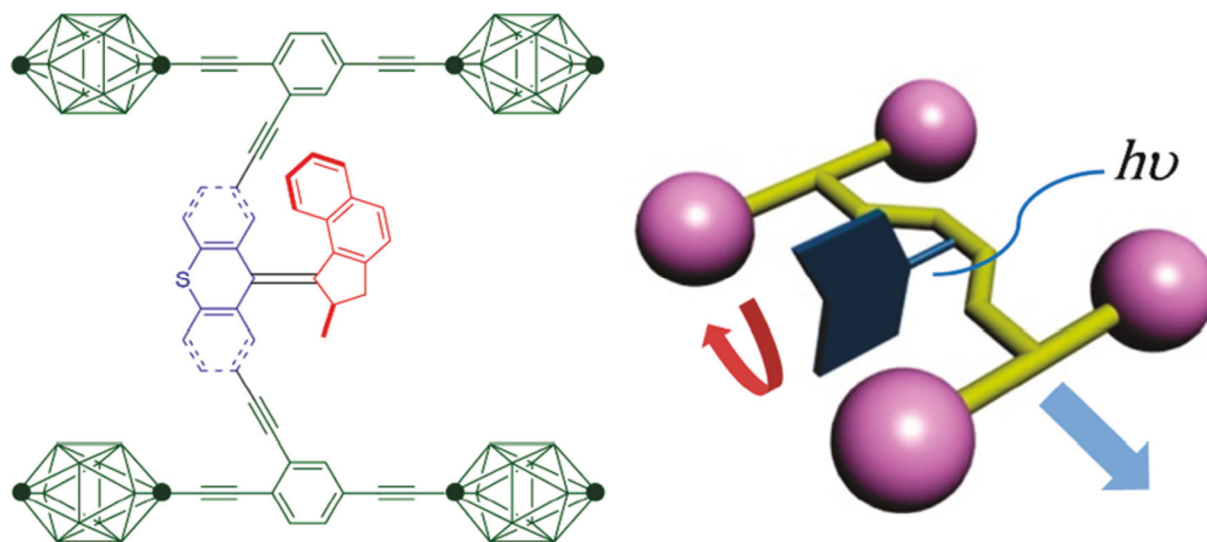


Figure 33 La nanovoiture motorisée de seconde génération⁵²

Ce modèle a été déposé sans dommage sur une surface de cuivre et analysé par STM. Les images montrent des objets à cinq lobes (roues et moteur) de taille concordante avec les calculs (Figure 34). Malheureusement, après 45 minutes d'irradiation à 248 nm, aucun

⁵² Chiang, P.-T.; Mielke, J.; Godoy, J.; Guerrero, J. M.; Alemany, L. B.; Villagómez, C. J.; Saywell, A.; Grill, L. & Tour, J. M. *ACS Nano*, **2012**, 6, 592–597.

déplacement n'est observé. De plus, une tentative de déplacement plus directe par la pointe STM ayant échoué, il semble que le concept ne soit pas en cause mais plutôt une forte interaction entre les carboranes et la surface de cuivre.

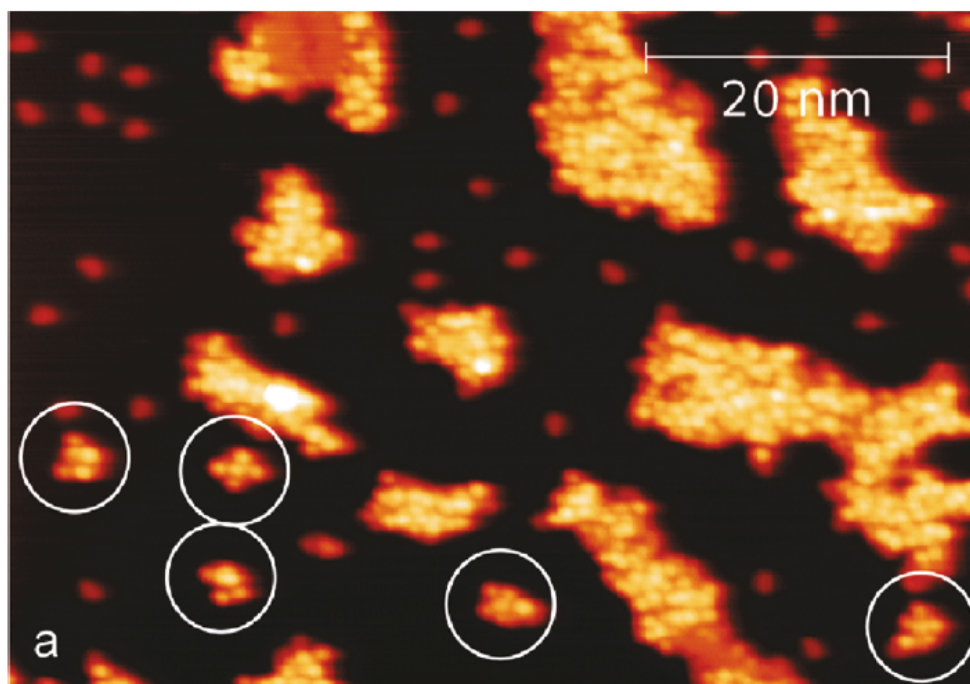


Figure 34 Nanovoitures motorisées sur une surface de cuivre⁵²

Le moteur de Feringa a été incorporé dans un autre type de nanovéhicule, cette fois à la place des roues, donnant ainsi lieu à un châssis connecté à quatre moteurs⁵³ (Figure 35). La présence sur chaque essieu d'un moteur (*R*) et d'un (*S*) est nécessaire pour que les quatre moteurs propulsent le véhicule dans le même sens.

⁵³ Kudernac, T.; Ruangsapapichat, N.; Parschau, M.; Macia, B.; Katsonis, N.; Harutyunyan, S. R.; Ernst, K.-H. ; Feringa, B. L. *Nature*, **2011**, 479, 208–211.

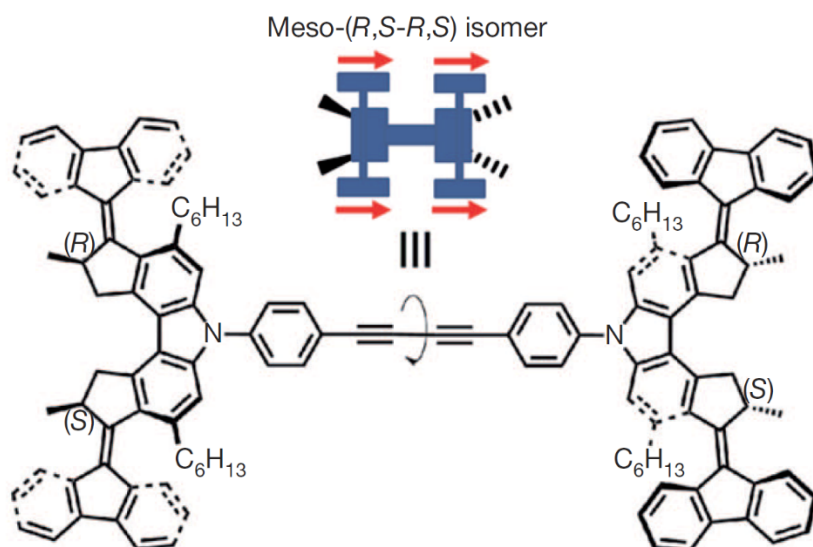


Figure 35 Structure du véhicule et sa représentation schématique montrant la stéréochimie des méthyles et le sens de rotation de chaque moteur⁵³

Chaque moteur fonctionne individuellement en quatre temps comme décrit précédemment (Figure 36 a), à la différence que l'étape d'isomérisation ne se fait plus par irradiation. Les moteurs sont activés en positionnant une pointe STM au-dessus du centre de la molécule afin d'appliquer un voltage de 500 mV. Ainsi, le véhicule « pédale » sur la surface de manière unidirectionnelle (Figure 36 b) et parcourt une distance de 6 nm en 10 étapes. On a donc un exemple de véhicule capable de convertir une source d'énergie externe pour produire une translation unidirectionnelle sur une surface.

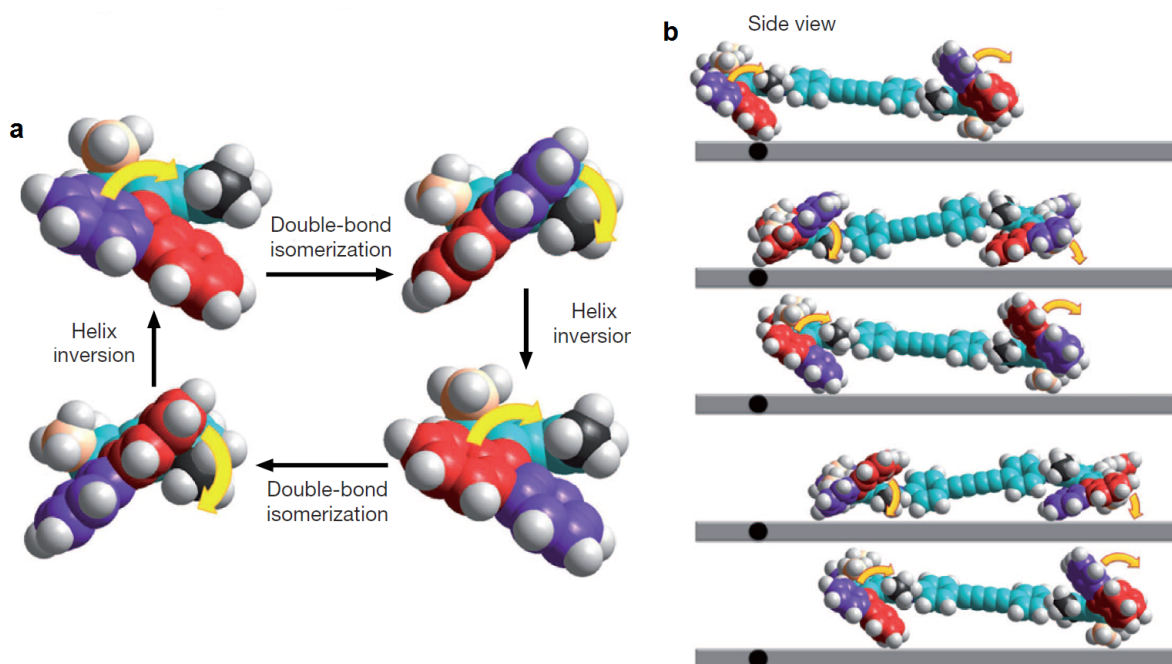


Figure 36 Fonctionnement du véhicule à quatre moteurs⁵³

Ces exemples permettent de montrer que l'introduction d'un moteur introduit de nouvelles problématiques affectant le choix des roues. La première étant que la roue doit avoir un comportement physico-chimique orthogonal à celui du moteur afin d'éviter une situation telle que l'inhibition photochimique du moteur par les fullerènes. La seconde concerne la force de l'interaction entre la roue et la surface. Elle doit être suffisamment forte pour avoir adsorption du véhicule mais assez faible pour qu'il n'y soit pas immobilisé.

Dans cette optique, une nanovoiture comportant des roues organométalliques a été développée⁵⁴. Elle est constituée d'un atome central de ruthénium (la jante) coordonné par deux ligands diphosphine (le pneu) et deux ligands alcynes dont l'un joue le rôle d'essieu (Schéma 24).

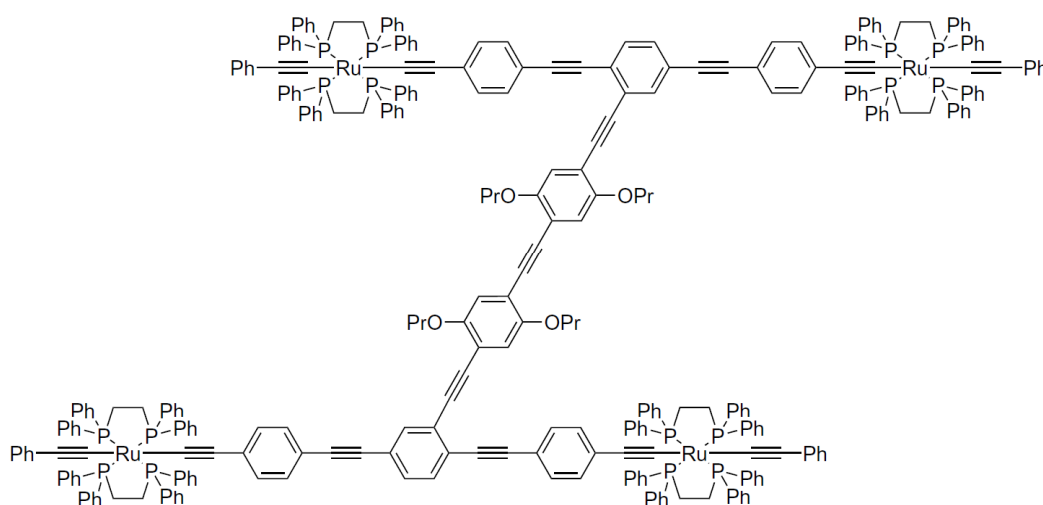


Schéma 24 Nanovoiture à roues organométalliques⁵⁴

La faible barrière de rotation autour de l'alcyne permet d'espérer une libre rotation de la roue. L'interaction surface-roue devrait être assurée par une bonne physisorption des groupements diphénylphosphine. Un avantage supplémentaire est la présence de ruthénium qui rend théoriquement possible l'analyse de ce véhicule par microscopie à transmission électronique. Ce modèle a de plus été étudié en fluorescence grâce à sa bande d'émission à 457 nm qui pourrait rendre possible une étude sur surface par fluorescence.

Une nouvelle série de systèmes a été conçue de manière à pouvoir être étudiée par fluorescence. L'innovation consiste à intégrer un tag fluorescent au châssis du véhicule⁵⁵. Un motif tétraméthylrhodamine (TRITC) a été greffé sur le châssis dans un premier cas. Pour le second, une unité 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY) portant les essieux permet une intégration plus poussée du tag dans la structure (Schéma 25).

⁵⁴ Vives G.; Tour, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 1427–1430.

⁵⁵ Chu P-L. E.; Wang L-Y.; Khatua S.; Kolomeisky A. B.; Link S.; Tour J. M. *ACS Nano*, **2013**, 7, 35–41.

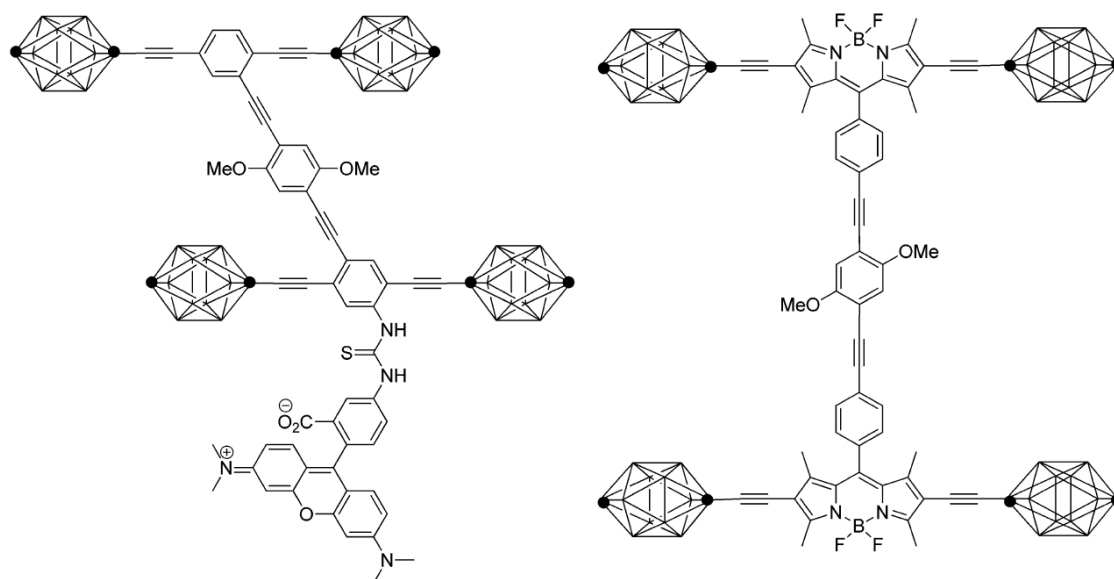


Schéma 25 Nano-voiture avec tag TRITC (à gauche) et BODIPY (à droite)⁵⁵

Ces véhicules ont été déposés sur une surface de verre puis observés par SMFM (Single Molecule Fluorescence Imaging), la stratégie de tag fluorescent montrant ainsi sa validité (Figure 37). La croix rouge étant une référence fixe, on peut ainsi différencier les véhicules mobiles entourés en jaune de ceux fixés sur la surface entourés en violet.

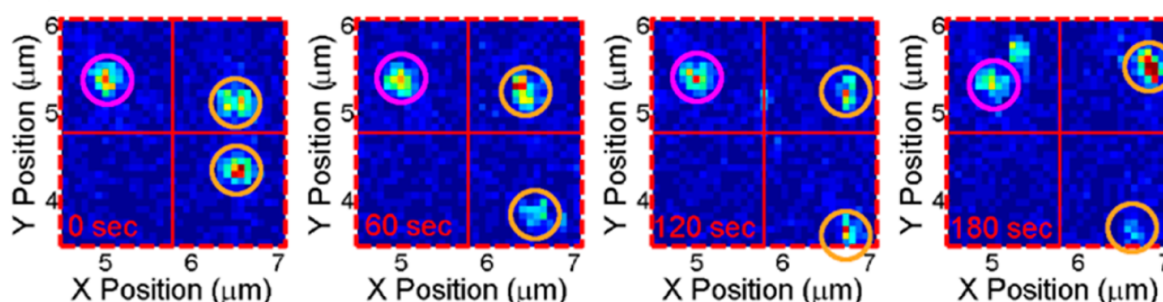


Figure 37 Déplacement des véhicules BODIPY-marqués⁵⁵

D'un point de vue mobilité, le choix du marqueur est déterminant : le modèle TRITC-marqué ne présente en effet que 20-25% d'objets mobiles probablement du fait d'une forte interaction électrostatique du marqueur avec le verre. La situation s'améliore avec les véhicules BODIPY-marqués dont 45% sont mobiles.

La situation n'étant pas encore optimale, les auteurs se sont intéressés aux interactions roue-surface. En effet, dans le cas d'une roue carborane déposée sur verre, le mouvement est inhibé par des liaisons hydrogène fortes entre l'hydrogène lié au bore et l'oxygène du verre. Un véhicule BODIPY-marqué a donc été produit en remplaçant cette fois les carboranes par des adamantanes, motif sphérique dont la taille légèrement plus faible que celle d'un carborane reste cohérente par rapport à celle du châssis (Figure 38).

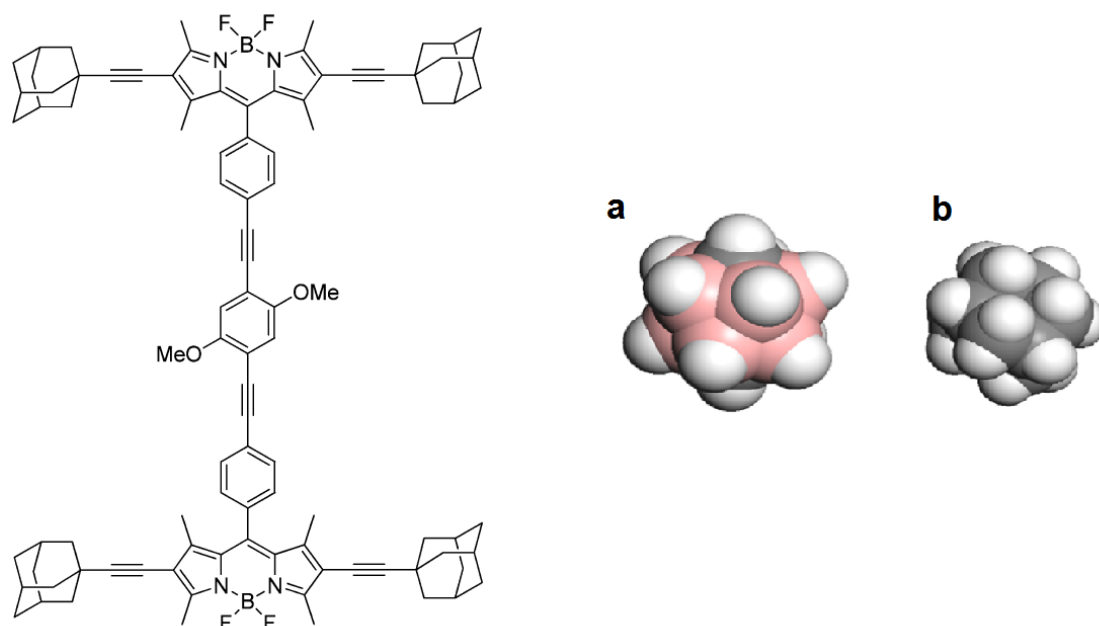


Figure 38 Nanovoiture BODIPY-marquée avec roues adamantane (à gauche). Modèles CPK du p-carborane (a) et de l'adamantane (b).⁵⁵

Le choix de l'adamantane supprime le problème des liaisons hydrogène. La liaison C-H étant faiblement polarisée, ce sont plutôt des liaisons de van der Waals de force plus faible. Le gain en mobilité attendu est obtenu, le nombre de véhicules mobiles s'élevant alors à 79%.

Partant du même constat, une autre famille de roues a été synthétisée afin de combiner la présence d'un marqueur, la robustesse et l'interaction minimale avec la surface de dépôt. Cette nouvelle roue est basée sur un motif subphthalocyanine de bore⁵⁶ (Figure 39).

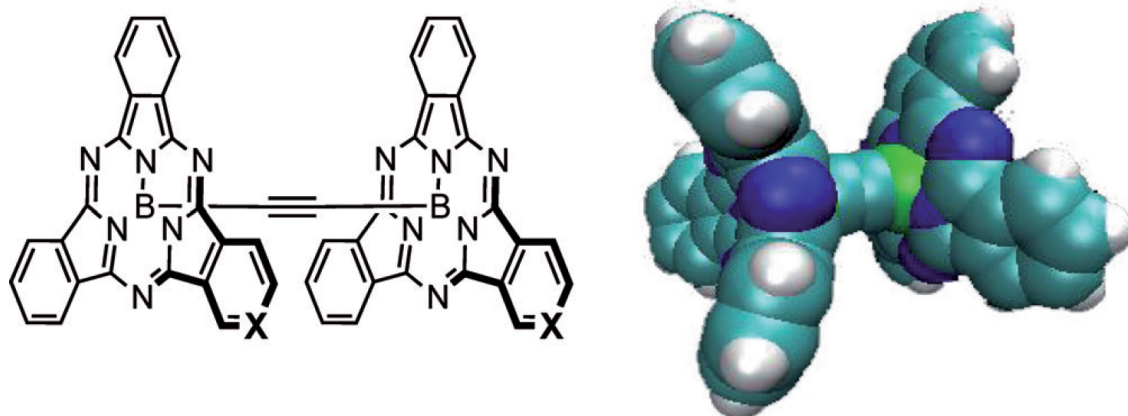


Figure 39 Un dimère de roues subphthalocyanine de bore avec X=CH ou N et son modèle CPK.⁵⁶

Les aromatiques sont en contact direct de la surface comme dans le cas d'une roue trypticienne. La forte interaction π aromatique-métal handicapant le mouvement dans ce dernier

⁵⁶ Jacquot de Rouville, H-P.; Garbage R.; Ample F.; Nickel A.; Meyer J.; Moresco F.; Joachim C.; Rapenne G. *Chemistry A European Journal*, **2012**, *18*, 8925–8928.

cas est ici fortement affaibli. Le point important réside ici dans le fait que le bore imposant une structure pyramidale, les azotes coordonnés ne sont pas dans le même plan que le bore. Cela entraîne une déformation du macrocycle à 12 chaînons et au final une structure en forme de bol. Cette géométrie non-planaire devrait empêcher l'interaction des aromatiques avec la surface, ceux-ci ne pouvant pas être parallèles.

Cette molécule est aussi intéressante de par sa méthode de marquage avancée. En effet, la présence d'un azote sur l'un des trois aromatiques extérieurs permet de connaître l'état de rotation de la roue. Une fois le dimère déposé sur une surface d'or (111), on observe par STM deux types de lobes correspondant à des hauteurs de pic différentes (Figure 40). Sur l'image a), les deux marqueurs pointent vers le haut et correspondent à des roues de même hauteur (Figure 40 b). Sur l'image c), un des lobes apparaît moins intense et correspond à une hauteur moins grande (Figure 40 d), le marqueur pointe alors vers le bas.

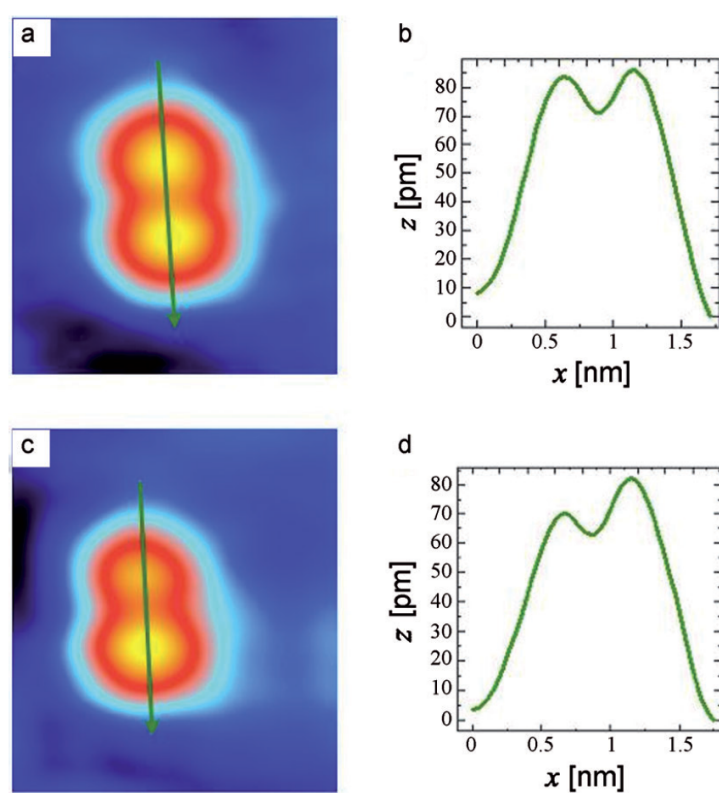


Figure 40. a) Les deux marqueurs pointent vers le haut et correspondent à une même hauteur (b). c) Le lobe le moins intense correspond à la roue présentant un marqueur vers le bas et une hauteur moindre (d).⁵⁶

En conclusion, nous avons donc vu que le mouvement à l'origine libre d'un rotor a été maîtrisé afin de produire un mouvement unidirectionnel. Ces solutions ont ensuite été incorporées en tant que moteur dans des nanovéhicules. Nous avons vu à cette occasion l'importance du choix du motif utilisé, la roue devant être soluble, sphérique, robuste, inerte vis-à-vis des conditions de fonctionnement du moteur et d'une affinité suffisamment modérée avec la surface pour ne pas bloquer le mouvement.

c) Le bicyclo[2.2.2]octane en tant que motif de roue alternatif

La recherche de la « roue idéale » étant toujours en cours, nous pensons qu'une roue basée sur un motif bicyclo[2.2.2]octane, liée à un stator possédant un point d'accroche, telle que décrite pour notre roue modèle, serait une alternative intéressante.

En effet, ce motif a déjà été étudié en tant que rotor à l'état cristallin avec divers assemblages linéaires, où les interactions rotor-rotor ont donné lieu à des phénomènes variés^{57,58,59,60}. A titre d'exemple, un rotor cristallin présentant une transition de phase réversible à 145 K a été décrit.⁵⁹ Les auteurs ont dans ce cas montré que ce changement de phase induit un changement de barrière de rotation dû à une évolution des liaisons hydrogènes lors de cette transition. Ainsi, en refroidissant le cristal, la fréquence de rotation du bicyclo[2.2.2]octane de 9,6 GHz chute brusquement à 2,3 GHz à 145 K (Figure 41).

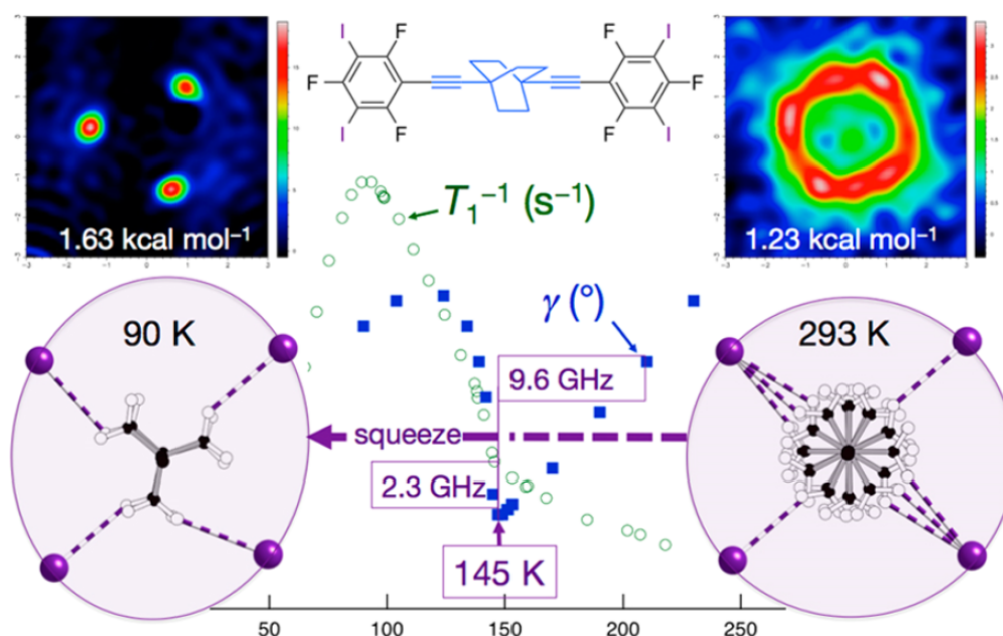


Figure 41 Changement de fréquence de rotation du bicyclooctane par transition de phase cristalline.⁵⁹

Un phénomène d'engrenages a été décrit dans le cas d'un autre assemblage linéaire de bicyclooctanes⁶⁰ (Figure 42). Suivant la vitesse de cristallisation, deux phases sont obtenues. Une cristallisation rapide produit la phase **a**, dans laquelle les deux rotors se placent côte-à-côte, une corrélation est alors observée dans leur rotation, d'où l'effet d'engrenage. Une cristallisation lente produit la phase **b**, dans laquelle les rotors sont éloignés et tournent de manière indépendante, l'effet d'engrenage est alors désactivé.

⁵⁷ Lemouchi, C.; Vogelsberg, C. V.; Zorina, L.; Simonov, S.; Batail, P.; Brown, S.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 6371-6379.

⁵⁸ Lemouchi, C.; Iliopoulos, K.; Zorina, L.; Simonov, S.; Wzietek, P.; Cauchy, M.; Rodriguez-Fortea, A.; Canadell, E.; Kaleta, J.; Michl, J.; Gindre, D.; Chrysos, M.; Batail, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 9366-9376.

⁵⁹ Lemouchi, C.; Yamamoto, H. M.; Kato, R.; Simonov, S.; Zorina, L.; Rodriguez-Fortea, A.; Canadell, E.; Wzietek, P.; Iliopoulos, K.; Gindre, D.; Chrysos, M.; Batail, P. *Cryst. Growth Des.*, **2014**, *14*, 3375-3383.

⁶⁰ Bastien, G.; Lemouchi, C.; Allain, M.; Wzietek, P.; Rodriguez-Fortea, A.; Canadell, E.; Iliopoulos, K.; Gindre, D.; Chrysos, M.; Batail, P. *CrystEngComm*, **2014**, *16*, 1241-1244.

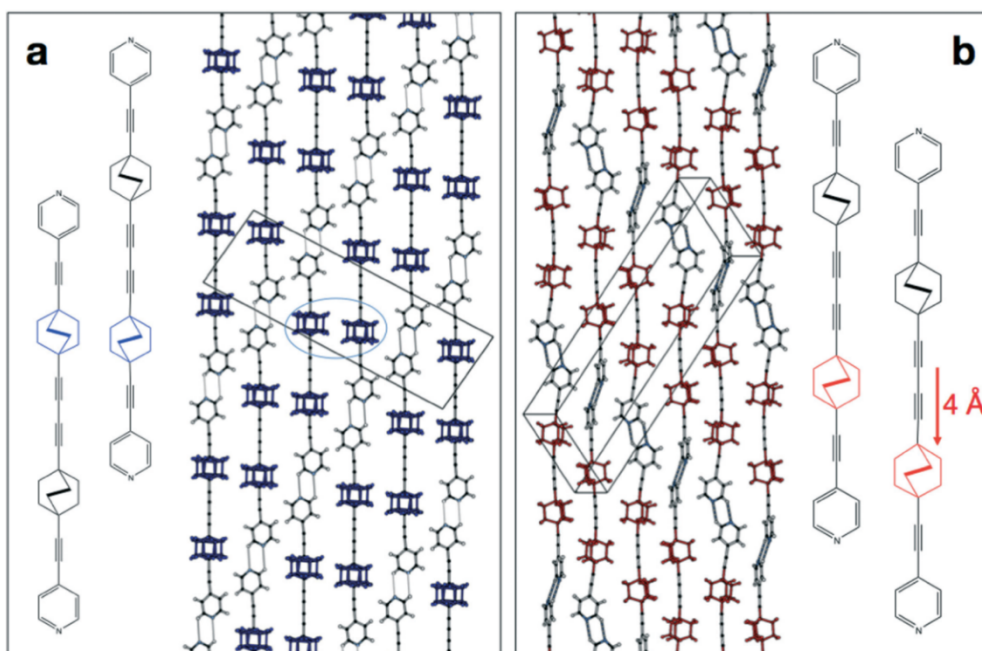


Figure 42⁶⁰

En tant que rotor en solution, l'incorporation d'un motif bicyclo[2.2.2]octane dans une structure macrocyclique telle que nous l'envisageons pour notre roue modèle a été peu étudiée. Des tentatives d'introduction d'une chaîne carbonée joignant les deux positions en tête de pont ont été décrites.⁶¹ Les auteurs n'ont cependant pu obtenir que les dimères cycliques **2** et **4** avec des rendements non décrits au lieu des monomères **1** et **3** attendus (Schéma 26).

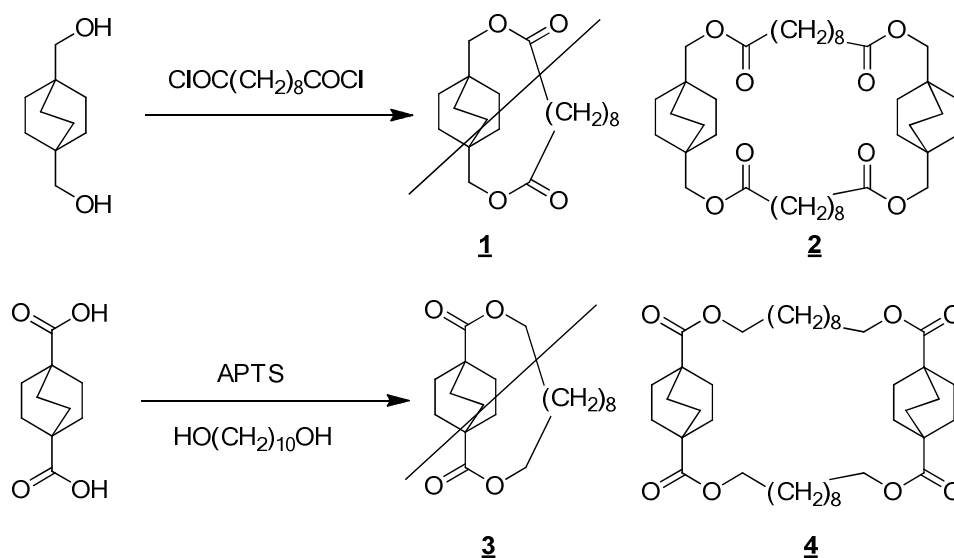


Schéma 26

Nous verrons au cours de la description de la synthèse que cette même problématique de polymérisation a été rencontrée dans notre cas, et qu'au cours de ce travail de thèse, des solutions ont été proposées.

⁶¹ Hahn, E. H.; Bohm, H.; Ginsburg, D. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 7, 507-510.

Chapitre II :
Etude en réactivité du
système initial : éprouvement
de l'introduction des liens

Chapitre II : Etude en réactivité du système initial : éprouvment de l'introduction des liens

Cette partie a pour but de montrer que, lors de la synthèse des synthons servant de cliquet et de roue, ainsi que lors de leur couplage avec les bras espaceurs tels que prévus dans le modèle initial, des difficultés synthétiques ont été rencontrées. Nous verrons que ces résultats nous ont menés à l'élaboration *in silico* d'une seconde génération de systèmes prenant en compte les contraintes synthétiques soulevées.

En série bicyclique, la formation du diester ainsi que les tentatives de transformation en bromométhylcétone **5** seront développées. Les essais de formation d'éthers, de triazoles et de tétrazoles sur l'antracène seront aussi présentés (Schéma 27).

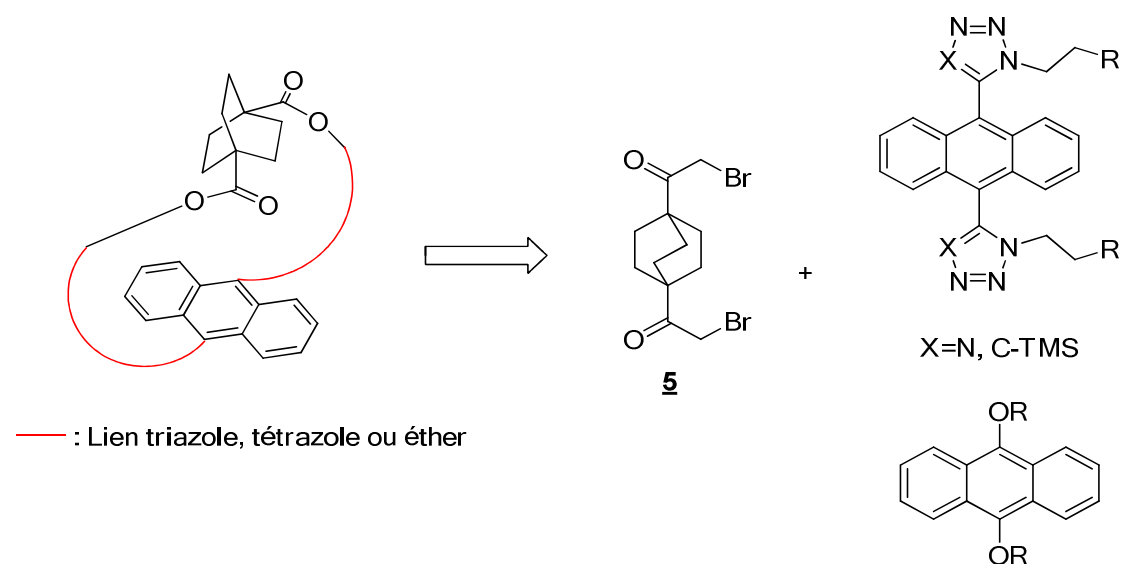


Schéma 27 Synthons envisagés pour la formation du macrocycle en série modèle initial.

1) Affinement du cliquet

a) Tentatives de formation d'un lien éther ou amine

Le modèle initial étant équipé de liens éthers entre l'antracène et le reste du macrocycle, la stratégie initiale afin de coupler le cliquet aux bras espaceurs consistait à réduire l'antraquinone en 9,10-anthracènediol **6** qui serait alors engagé en conditions classiques d'éthérfication (Schéma 28).

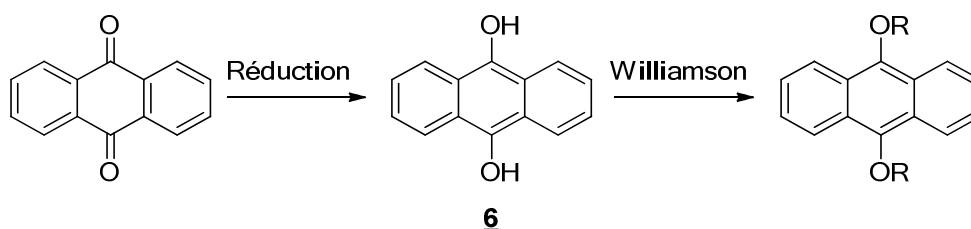


Schéma 28 Formation d'éthers à partir de l'antraquinone

La première étape de réduction de l'antraquinone a été menée suivant une procédure inspirée de celle de Panson et Weill⁶². L'antraquinone est réduite par NaBH₄, réaction au cours de laquelle une coloration rouge est observée, ce qui concorde avec les observations décrites et indique la formation du diol **6**. Néanmoins, l'analyse du produit obtenu correspond à l'antraquinone. Après réduction suivant d'autres conditions, il semble donc que plutôt que d'avoir une conversion faible, le produit réduit soit formé avec une bonne conversion mais se réoxyde rapidement à l'air^{63,64,65,66} (Schéma 29).

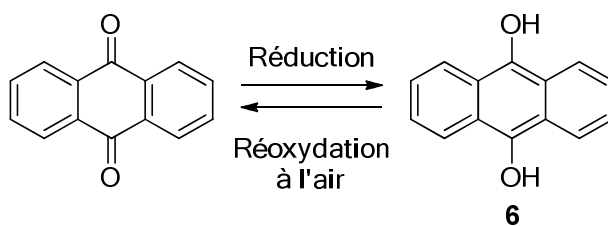


Schéma 29

⁶² Panson, G. S.; Weill, C. E. *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 120–121.

⁶³ Pensant n'avoir formé le produit que minoritairement, des essais de réduction par LiAlH₄ ont été menés afin d'obtenir une meilleure conversion⁵⁵. Dans ces conditions, le diol n'a été obtenu qu'en mélange avec l'antraquinone avec au mieux un ratio 1 :3,4. Les essais de réduction au palladium et dihydroxyde de palladium sur charbon en présence d'acide formique⁵⁶ n'ont pas donné de meilleurs résultats. La réaction a ensuite été menée dans des conditions Na₂S₂O₄/NaOH⁵⁷ et la coloration rouge du milieu a de même été observée. Il est cependant apparu que le produit, jaune fluorescent intense après protonation, évoluait pendant la concentration sous pression réduite de la solution, le produit sec évoluant vers le jaune/brun.

⁶⁴ Nystrom, R. F.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 3738–3740.

⁶⁵ Ganhy, J-P.; Liebens, A. Brevet WO2009027439A2, **2009**

⁶⁶ Nakane M.; Gollman H.; Hutchinson C. R.; Knutson, P. L. *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 2536–2538.

Face à cette difficulté, nous avons entrepris de piéger l'alcoolate formé afin de former l'éther « one-pot ». L'essai a donc été réalisé par addition de bromure de benzyle dans le milieu après réduction. Cependant, malgré la présence de cinq équivalents de bromure de benzyle, seule la mono-éthérfication est observée (Schéma 30).

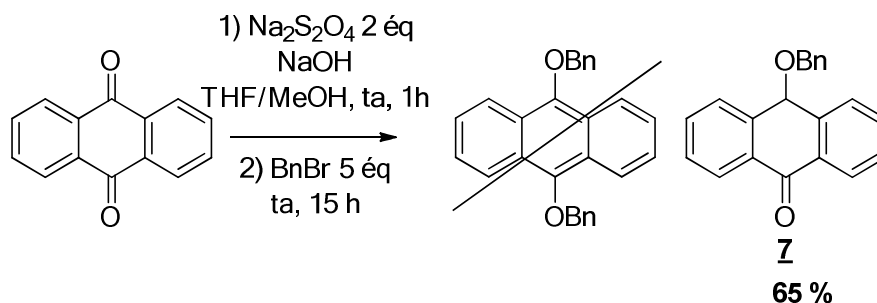


Schéma 30

Le produit de monosubstitution **7**, en équilibre de tautomérisation, a été traité par NaH et BnBr afin d'obtenir le produit dibenzylé. Le produit de C-alkylation **8** est alors obtenu, ce qui nous indique a posteriori que l'équilibre de tautomérisation est fortement déplacé vers la forme cétonne (Schéma 31).

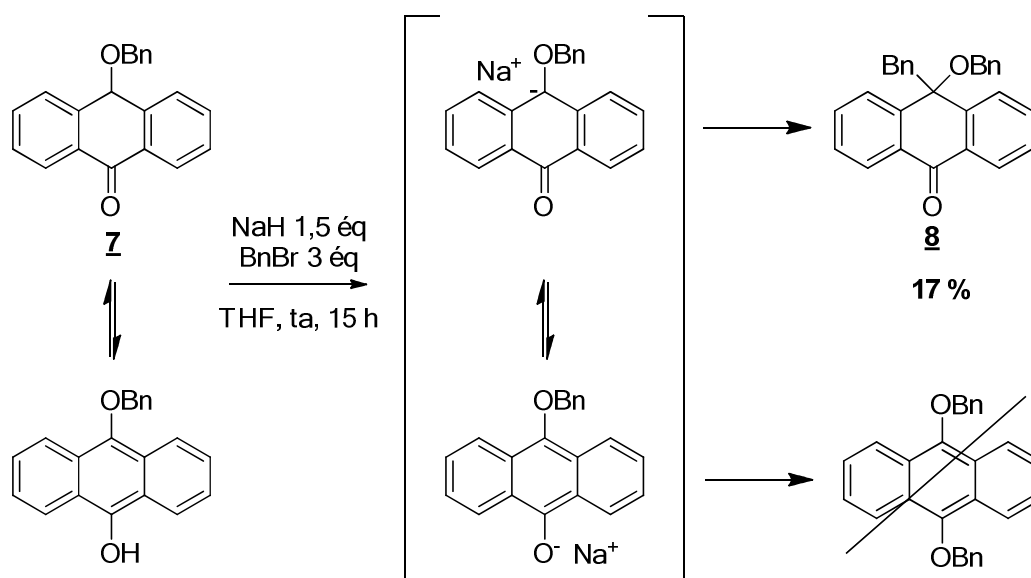


Schéma 31

Une réactivité similaire a été décrite⁶⁷ avec des accepteurs de Michael où le produit de C-alkylation est également obtenu (Schéma 32).

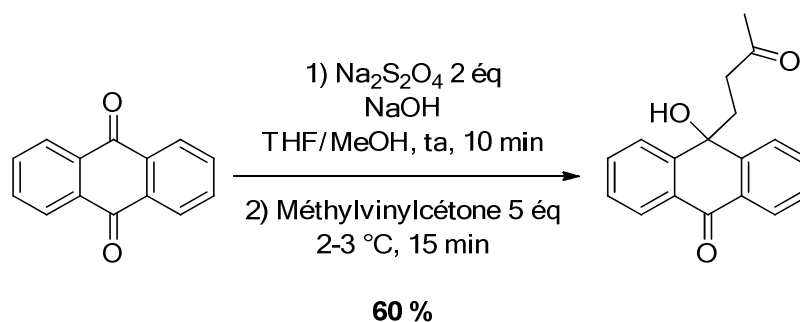


Schéma 32

Face à ces difficultés, il a été envisagé de remplacer l'oxygène par un aminométhyle avec pour objectif de former un lien amine secondaire. L'anthracène-9,10-diméthylamine **9** a pour cela été synthétisée par une synthèse de Delepine⁶⁸ (Schéma 33). Malgré un rendement non optimisé inférieur à celui décrit dans la littérature, le produit a été obtenu en quantité suffisante pour les tests prévus avec la bromométhylcétone bicyclique.

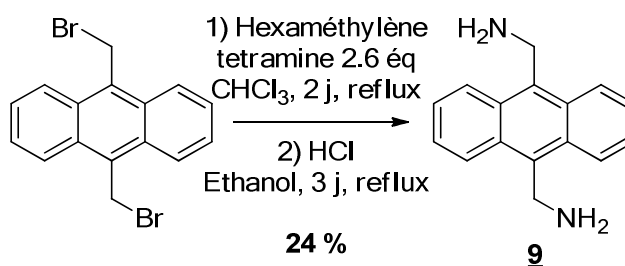


Schéma 33

b) Synthèse de l'alcyne et tentatives de formation de triazoles

La présence d'un lien triazole apportant de la rigidité au système, il a été tenté, dans un premier temps, de faire la cycloaddition entre le dialcyne anthracénique **10** (Schéma 38) et différents bras espaceurs présentant des groupements azoture en position terminale.

i) Synthèse des précurseurs

Le 2-azidoéthanol a été synthétisé afin d'avoir un groupement fonctionnalisable en position terminale après cycloaddition. Le traitement du bromoéthanol par NaN_3 sans solvant

⁶⁷ Krohn K.; Miede, F. *Liebigs Annal. Chem.*, **1985**, 7, 1329–1335.

⁶⁸ Ke, C.; Destecroix, H.; Crump, M. P.; Davis, A. P. *Nat. Chem.*, **2012**, 4, 718–723.

et en présence d'un agent de transfert de phase⁶⁹ permet un accès simple au produit **11** avec un bon rendement (Schéma 34).

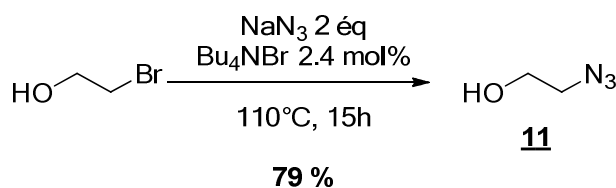


Schéma 34

Une partie du produit **11** a été mésylée de manière à avoir un électrophile terminal en cas de difficultés pour fonctionnaliser le triazole issu de **11**. La transformation se fait efficacement et sans besoin de purification dans les conditions classiques (Schéma 35).

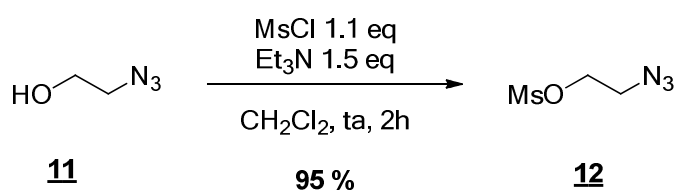


Schéma 35

Avec le même objectif, le produit bromé **13** a été obtenu afin de faire varier l'électrophile terminal. Le produit de desymétrisation du dibromoéthane est obtenu⁷⁰ malgré une distillation difficile. Le produit n'a pu être obtenu qu'avec une pureté de 77% en mélange avec le dibromoéthane, qui devrait rester spectateur pendant la cycloaddition (Schéma 36).

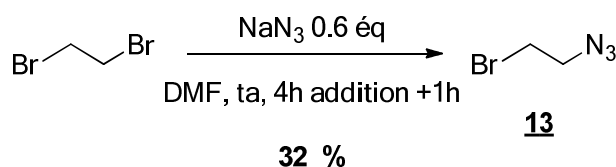


Schéma 36

L'azoture de benzyle **14**⁷¹ ne présente pas de possibilité de fonctionnalisation ultérieure et servira de produit témoin afin d'évaluer la réaction de cycloaddition sans l'influence d'autres groupements fonctionnels (Schéma 37).

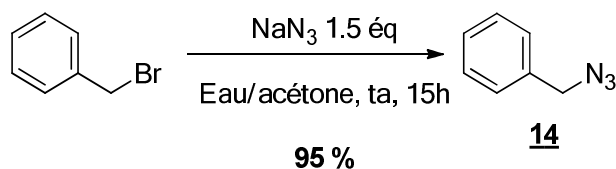


Schéma 37

⁶⁹ Lu X.; Bittman R. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4746–4750.

⁷⁰ Ranjitkar, P.; Perera, B. G. K.; Swaney, D. L.; Hari, S. B.; Larson, E. T.; Krishnamurty, R.; Merritt, E. A.; Villan, J.; Maly, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 19017–19025.

⁷¹ Berry, M. T.; Castrejon, D.; Hein, J. E. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3676–3679.

Ces différents azotures seront engagés avec le dialcynes anthracénique **10** issu du couplage de Sonogashira entre le 9,10-dibromoanthracène et le triméthylsilyl-acétylène⁷². Au cours de cette réaction, des produits de dégradation ont été observés en voulant améliorer la conversion. Les différents produits formés étant d'une polarité extrêmement faible, le rendement isolé en produit est inférieur à celui attendu du fait d'une purification difficile (Schéma 38).

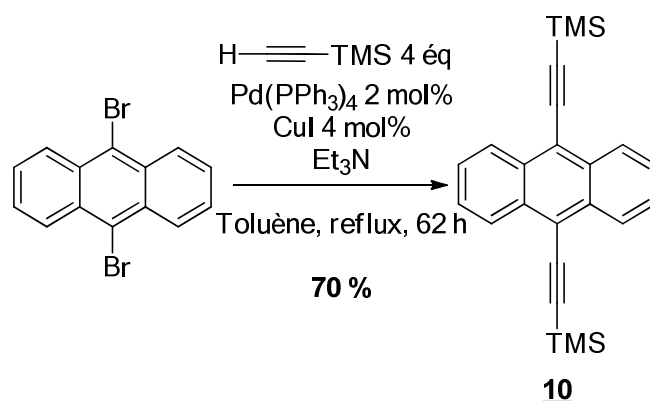


Schéma 38

ii) Tentatives de cycloadditions

La synthèse du lien triazole nécessite des conditions régiosélectives, l'isomère nous intéressant étant issu de la cycloaddition 1,5. Cette sélectivité peut être contrôlée par catalyse au ruthénium⁷³, néanmoins, une stratégie sans métal utilisant le groupement TMS comme groupement directeur a été rapportée⁷⁴. Les auteurs montrent en effet que la présence du groupement TMS induit une différence d'énergie des états de transition entre les regioisomères 1,4 et 1,5, en faveur de la formation de l'isomère 1,5. Cette stratégie nous a donc paru particulièrement adaptée.

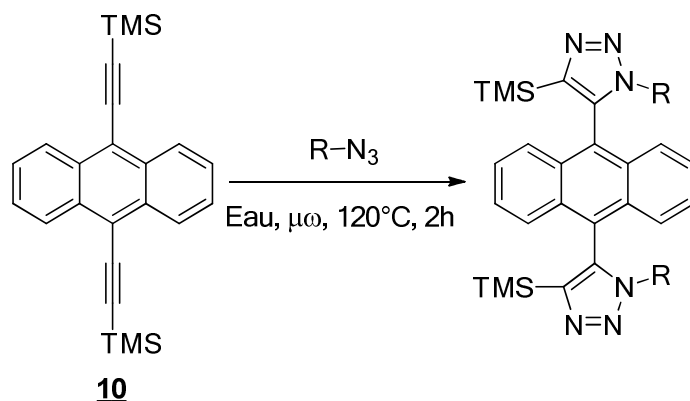
Les azotures synthétisés ont donc été engagés en cycloaddition avec l'alcyne **10** sans déprotection préalable du TMS (Schéma 39). Dans le cas de l'alcool **11**, l'alcyne protégé est récupéré après réaction. Pour le mésylate **12**, une conversion minimale est observée, néanmoins, le précipité formé ne présente pas de signaux aromatiques. Afin de vérifier si la présence des groupements alcool et mésylate ont une influence, un essai a été réalisé avec l'azoture benzylé menant à un mélange complexe⁷⁵.

⁷² Zhu, J.; Zhong, K.; Liang, Y.; Wang, Z.; Chen, T.; Jin, L.Y. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 1230–1235.

⁷³ Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H.Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15998-15999.

⁷⁴ Kloss, F.; Kahn, U.; Jahn, B. O.; Hager, M. D.; Garls, H.; Schubert, U. S. *Chem. As. J.*, **2011**, *6*, 2816–2824.

⁷⁵ Le brut présente des signaux RMN ¹H larges avec 7 signaux possibles pour le TMS et des signaux aromatiques difficilement interprétables. L'élimination des polymères par colonne a donné lieu à la récupération partielle du substrat et à une fraction de mélange, cette fois avec des signaux définis, mais avec pas moins de 14 signaux TMS possibles.



Azoture	R	Résultat
11	-(CH ₂) ₂ OH	Pas de conversion
12	-(CH ₂) ₂ OMs	Conversion minimale, produit insoluble
14	Bn	Mélange complexe

Schéma 39

L'obtention d'un mélange complexe dans un cas simple comme celui de la cycloaddition avec l'azoture de benzyle nous a parue particulièrement surprenante. Afin de rationaliser ce résultat, les orbitales frontières du dialcyne **10** ont été calculées (B3LYP/6-31G*) (Figure 43). Il apparaît alors dans les deux cas, d'une part que l'orbitale de l'alcyne est conjuguée au système aromatique, mais surtout que la taille des lobes au niveau de l'alcyne est relativement faible. Les sous-produits observés pourraient dès lors être issus de cycloadditions parasites sur des positions non désirées par un mécanisme restant à élucider.

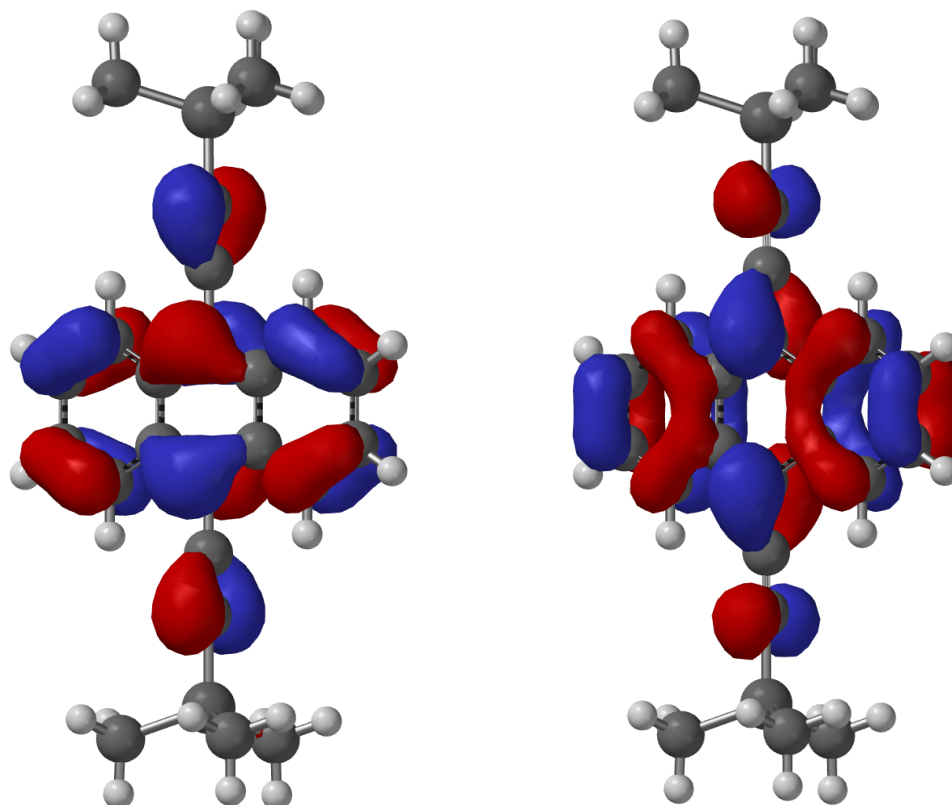


Figure 43 A gauche : HOMO. A droite : LUMO.

Face à ces problèmes de conversion et de dégradation, la stratégie triazole a été abandonnée au profit des tétrazoles.

c) Tentatives de formation d'un lien tétrazole

Pour les essais en série tétrazole, les azotures précédents seront réutilisés en cycloaddition avec le 9,10-dicyanoanthracène **16**. Le produit a été obtenu par substitution du 9,10-dibromoanthracène **15** avec CuCN comme source de cyanure (Schéma 40). La difficulté de cette synthèse réside dans l'élimination du cuivre, le produit étant de faible solubilité. Il a donc été nécessaire d'extraire le produit avec un Soxhlet. Nous verrons par la suite que la problématique de la solubilité est récurrente pour les produits anthracéniques.

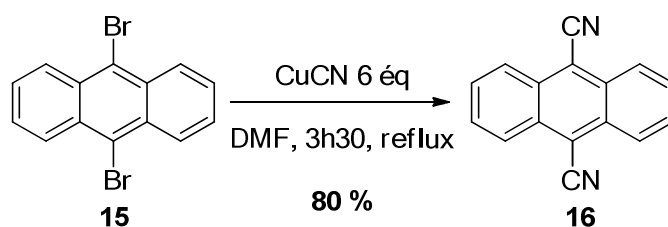


Schéma 40

La transposition des conditions utilisées pour la formation du triazole a été tentée, en ajoutant de l'éthanol afin de solubiliser au moins partiellement le dicyano **16** (Schéma 41). Aucune conversion n'est observée avec l'azoture **13**.

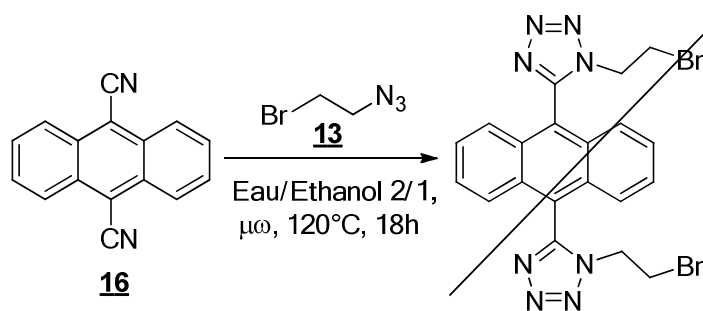


Schéma 41

La température a été augmentée afin d'augmenter la conversion. Le problème étant que les espaceurs choisis présentent un risque d'instabilité élevé au vu du ratio entre le nombre d'atomes de carbone et le nombre d'atomes d'azote. Par sécurité, le tétrazole non substitué a donc été tenté pour un premier essai par cycloaddition avec l'azoture de sodium à 160°C (Schéma 42). Le nitrile est converti dans ces conditions mais le produit obtenu ne correspond ni au produit attendu ni au produit de monocycloaddition au vu des analyses⁷⁶.

⁷⁶ m/z observé : 305.0896. Calculé pour le ditétrazole : 314.1028. Calculé pour le monotétrazole : 271.0858.

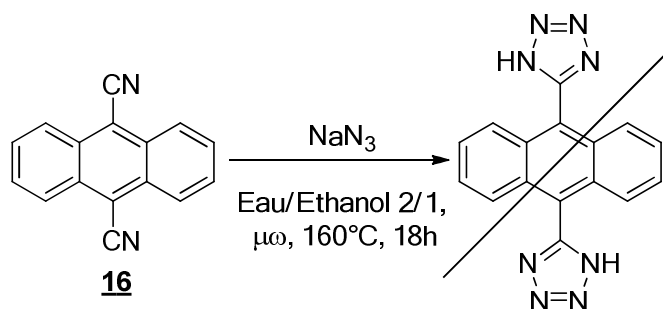
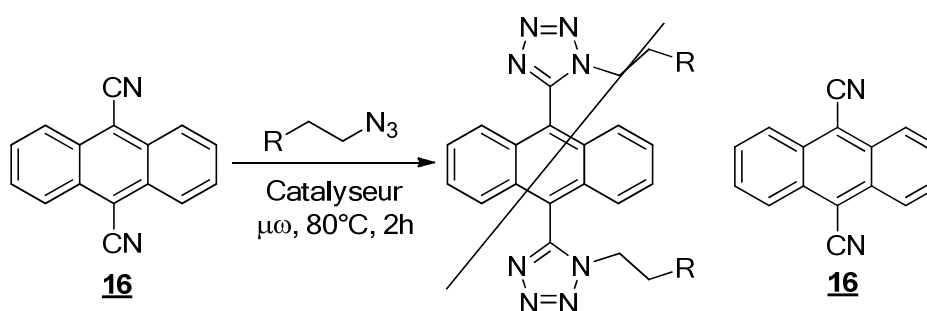


Schéma 42

Il est donc apparu nécessaire d'utiliser un catalyseur afin d'activer la réaction tout en gardant une sélectivité 1-5. Des catalyseurs au cuivre ont été décrits comme remplissant cette fonction⁷⁷, nous avons donc tenté de transposer cette méthode dans notre cas (Schéma 43). Aucune des conditions testées n'a permis d'observer la formation de tétrazole, probablement du fait de la très faible solubilité du nitrile.



Azoture	Catalyseur	Solvant	R
13	Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	Br
12	Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	OMs
12	Cu(OTf) ₂	THF	OMs
12	Cu ₂ (OTf) ₂ .tol	THF	OMs

Schéma 43

L'aménagement du motif anthracénique, tel que prévu initialement, s'avère donc synthétiquement difficile d'accès. Les problèmes rencontrés lors des tentatives de formation d'éthers, triazoles et tétrazoles nous ont mené à considérer des aménagements du modèle initial, tels la formation de liens esters ou amides.

⁷⁷ Bosch, L.; Vilarrasa, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 3926–3930.

2) Affinement de la roue modèle

Le projet de la roue modèle comporte la formation d'un éther entre le diol anthracénique et la bromométhylcétone bicyclique **5**. Parallèlement à l'étude de fonctionnalisation de l'anthracène, la synthèse de la roue modèle ainsi que les tentatives de sa transformation en bromométhylcétone **5** ont été entreprises.

a) Synthèse du bicyclo[2.2.2]octanedioate de diéthyle selon la littérature

La synthèse en deux étapes one-pot du diester **17** a été décrite⁷⁸ à partir du cyclohexane-1,4-dicarboxylate de diméthyle, qui traité au LDA en présence de 1-bromo-2-chloroéthane, permet l'installation de la chaîne chloroéthyle. L'addition de LDA supplémentaire permet la formation du bicyclic (Schéma 44). Bien qu'efficace en termes de nombre d'étapes et de traitement, l'utilisation d'une quantité importante de LDA à grande échelle nous a poussé à chercher une alternative.

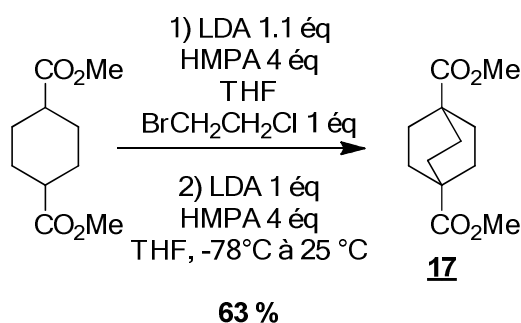


Schéma 44

Une synthèse attrayante consiste en la cycloaddition d'éthylène sur le cyclohexa-1,3-diène-1,4-dicarboxylate de diméthyle⁷⁹ (Schéma 45). L'alcène obtenu est ensuite réduit pour donner le produit **17**. Bien que les étapes soient à haut rendements et les purifications par recristallisation, la synthèse suivant cette voie implique de bénéficier d'une installation supportant 1000 atm de pression à 165 °C pour la première étape.

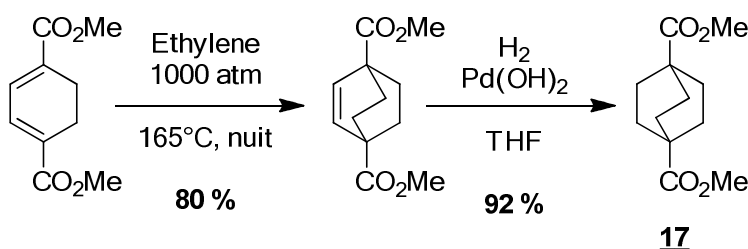


Schéma 45

⁷⁸ Chang H.; Kiesman, W. F.; Petter, R. C. *Synth. Commun.*, **2007**, 37, 1267–1272.

⁷⁹ Kauer, J. C.; Benson, R. E.; Parshall, G. W. *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 1431–1436.

Au final, la stratégie de formation du diester bicyclique **19** la plus répandue a été reprise²¹. Cette voie de synthèse décrit l'obtention du produit par désulfurisation au Nickel de Raney du thiocétal **22**, issu de la dicétone **21**. La dicétone bicyclique est obtenue par l'alkylation par le dibromoéthane du produit de condensation de Dieckmann du succinate de diéthyle **18** (Schéma 46). L'étape de désulfurisation est le point faible de cette stratégie, le Nickel de Raney est en effet requis en grande quantité, augmentant grandement le coût de la séquence.

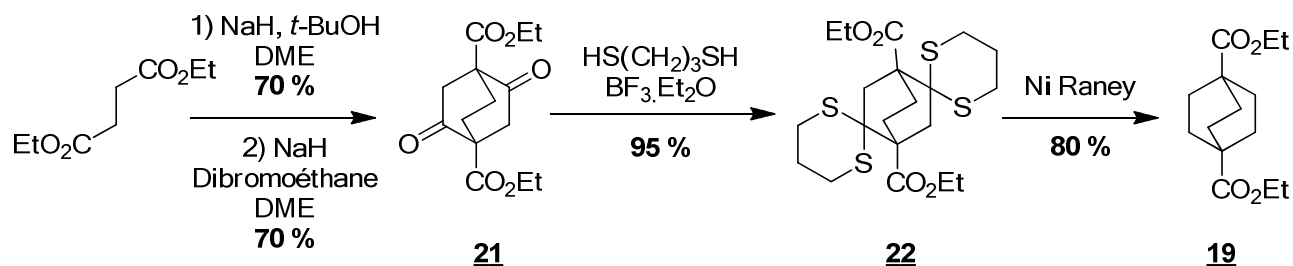


Schéma 46

La réduction des cétones est le point problématique de cette séquence. Une alternative à la formation du thiocétal et l'utilisation de Nickel de Raney a été décrite⁸⁰. Les cétones y sont réduites par une réaction de Wolff-Kishner, conditions qui se sont avérées ne pas être compatibles avec la présence des esters. Les esters sont donc préalablement réduits ce qui implique de protéger les cétones, multipliant ainsi le nombre d'étapes sans réelle plus-value par rapport à la voie thiocétal (Schéma 47).

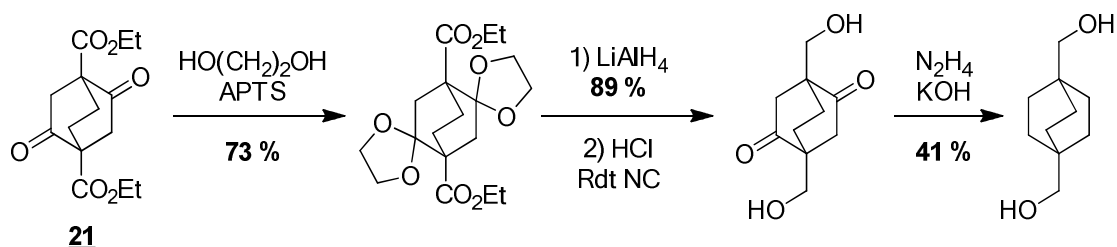


Schéma 47

Reprenant la voie thiocétal, la première étape consiste en la condensation du succinate de diéthyle. Cette synthèse a été décrite dans l'éthanol avec l'éthanoate de sodium en tant que base⁸¹. Ayant besoin du produit en quantité importante, cette méthode peu onéreuse nous a paru adaptée. Néanmoins, dans notre cas et malgré un milieu anhydre, l'acide succinique **20** a été obtenu à la place du produit **18** attendu (Schéma 48).

⁸⁰ Holtz, H. D.; Stock, L. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 5183–5188.

⁸¹ Nielsen A. T.; Carpenter, W. R. *Organic Syntheses*, **1965**, 45, 25.

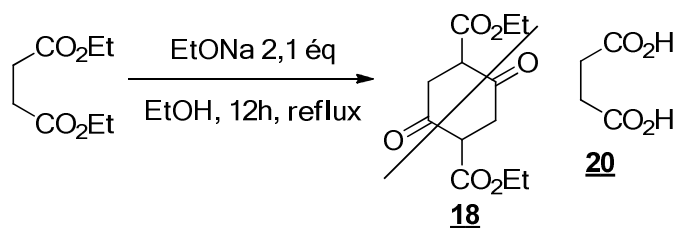
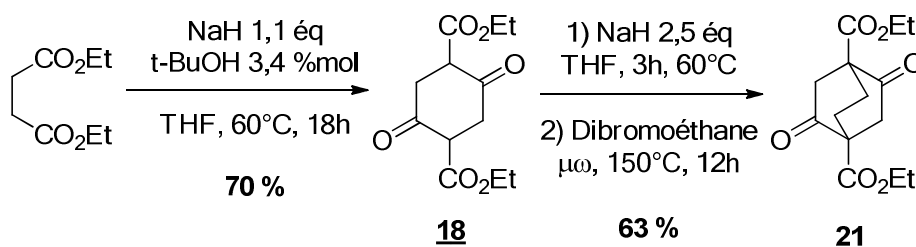


Schéma 48

L'utilisation de NaH en présence de *t*-butanol²¹ produit de meilleurs résultats, le produit **18** étant obtenu avec un rendement de 70% après purification. Les protons en positions 1 et 4 du cycle étant labiles du fait des deux groupements attracteurs voisins, le dianion est formé par traitement à NaH et piégé par le dibromoéthane pour former la structure bicyclique (Schéma 49). Cette seconde étape durant 40h à 100-110°C en conditions thermiques classiques, la durée a été diminuée par activation au micro-onde à 150°C. Le suivi cinétique par RMN de la réaction montre une conversion quasi-totale au bout de 11h ce qui se traduit visuellement par la disparition du sel rose du sel du dianion.



t (h)	3	5	8	11
Conversion (%)	77	85	92	96

Schéma 49

Du fait de la labilité des hydrogènes en position 1 et 4 du produit **18**, l'utilisation d'un seul équivalent de base peut sembler surprenante, ces positions étant déprotonnées au cours de la formation du produit. Cet apparent défaut de base est compensé par la formation d'éthylate lors de la condensation (Schéma 50).

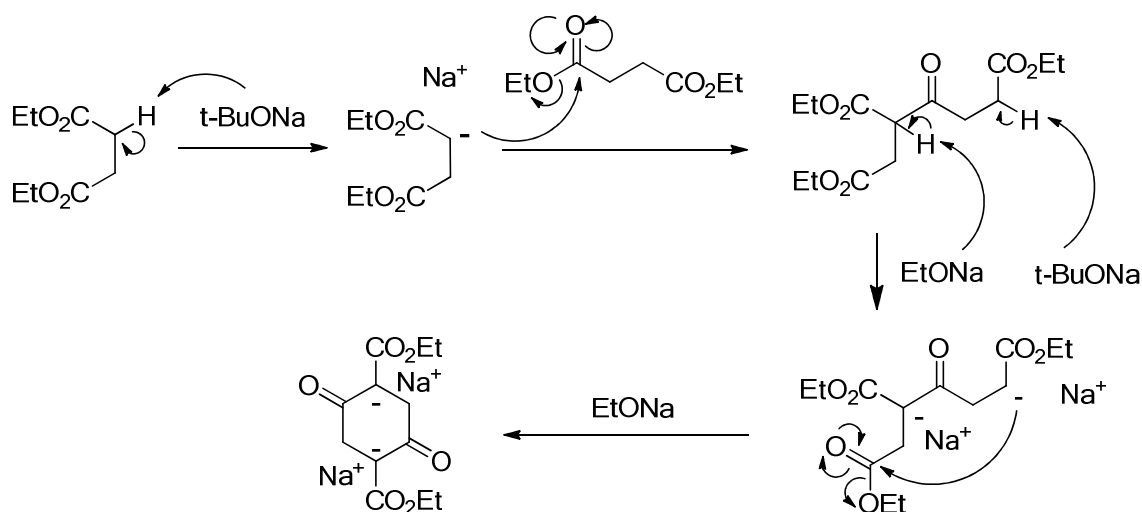


Schéma 50

Au vu de l'utilisation de la même base pour ces deux étapes, cette séquence a été tentée « one-pot » comme dans le cas de Stock⁸² où le produit a été obtenu avec un rendement de 40% avec un temps de réaction entre 4 et 6 jours ou le cas de Frazer⁸³ où le produit a été obtenu à 44% en 18 à 36h. Un essai supplémentaire a été réalisé avec l'éthanoate de sodium, sans plus de succès que précédemment. La première étape a donc été réalisée avec NaH et *t*-BuOH dans le DME. Après évaporation et ajout du dibromoéthane, le montage est transféré au micro-onde. L'échelle à laquelle la synthèse a été optimisée requérant de travailler en milieu ouvert, il n'a pas été possible de travailler sous pression à 150°C comme précédemment. Le reflux du dibromoéthane (131°C) est donc entretenu par irradiation microonde fixe à 80W.

Malgré cette différence de température⁸⁴, la méthode « one-pot » permet l'obtention du produit **21** avec un rendement de 59% après purification par chromatographie contre 44% en deux étapes (Schéma 51).

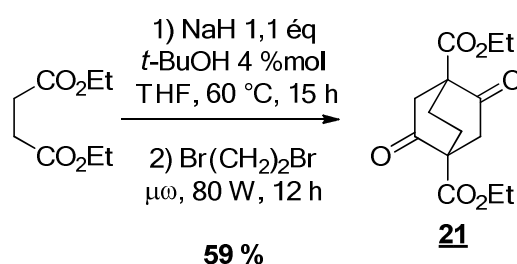


Schéma 51

L'étape suivante consiste en la réduction totale des cétones. Pour les raisons évoquées ci-dessus, la voie de la formation du thiocétal **22** et sa réduction au Nickel de Raney a été explorée dans un premier temps. Le thiocétal **22** a donc été formé efficacement par traitement au 1,3-propanedithiol en présence d'un acide de Lewis (Schéma 52).

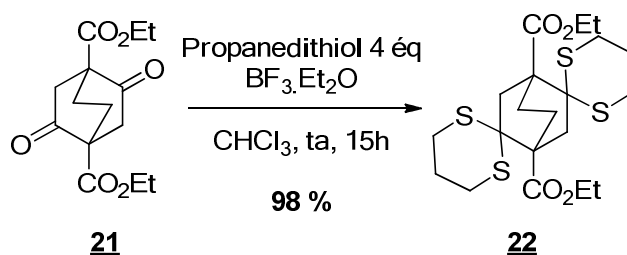


Schéma 52

L'étape de désulfuration s'est avérée être plus problématique. La reproduction des conditions décrites²¹ n'a permis d'obtenir qu'une déprotection incomplète, leur transposition à une pression de 4 bars d'hydrogène ne permettant d'obtenir qu'un rendement de 48 % sur petite

⁸² Holtz, H. D.; Stock, L. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 5183–5188.

⁸³ Roberts, J. D.; Moreland, W. T.; Frazer, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 637–640.

⁸⁴ La température étant plus basse en montage ouvert qu'en tube scellé, la cinétique de la réaction sera a priori plus longue. Cet effet est compensé par l'irradiation constante du milieu en mode reflux, où la puissance moyenne d'irradiation est plus grande qu'en tube scellé à température constante où la puissance émise chute après avoir atteint la température cible. On peut donc raisonnablement supposer que dans le premier cas, l'effet micro-onde sera plus fort et donc plus grande l'activation des espèces polaires et particulièrement le sel du dianion intermédiaire.

échelle et seulement des produits de déprotection partielle quand 5 g de substrat sont engagés. Une bonne conversion a finalement pu être obtenue sur petite échelle par activation du Nickel de Raney⁸⁵ (Schéma 53). Cette manipulation ne présente qu'un risque modéré à petite échelle mais le risque à échelle multigramme, en plus du coût en réactif, nous a encouragé à envisager d'autres options pour cette étape.

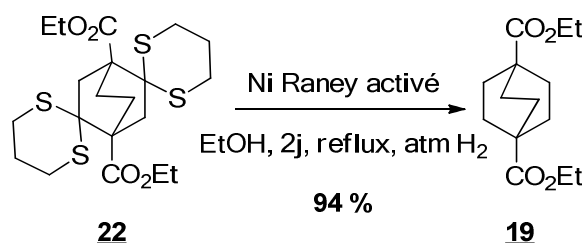


Schéma 53

Nous verrons plus loin que le diacide **23** est aussi un produit d'intérêt, la saponification a ainsi été menée par traitement à la potasse avec un bon rendement (Schéma 54).

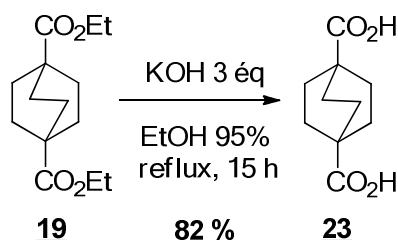


Schéma 54

Une alternative consiste à utiliser du borure de nickel comme agent de désulfurisation. Le réactif peut être formé *in situ* par réaction du chlorure de nickel avec le borohydrure de sodium en présence d'un solvant protique⁸⁶ (Schéma 55). Malheureusement, ces conditions n'ont pas permis l'obtention du produit **19**.

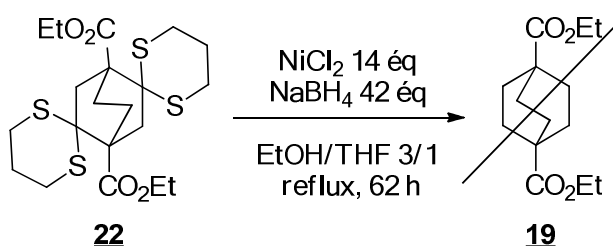


Schéma 55

La désulfurisation au Nickel de Raney est donc problématique du fait du nombre d'équivalents requis, ce qui à grande échelle induit des problèmes de coût et de risque. La reproductibilité est aussi en cause, les résultats variant suivant le lot utilisé. Face à l'échec de l'utilisation de borure de nickel, la réduction par désulfurisation a été écartée.

⁸⁵ Les 50 % d'eau du réactif commercial sont ôtés par ajouts successifs d'éthanol et prélèvement partiel de la phase liquide de manière à ne pas exposer à l'air le Nickel de Raney résultant, fortement pyrophorique.

⁸⁶ Back, T. G.; Baron, D. L.; Yang, K. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 2407–2413.

b) Réduction des cétones : recherche d'alternatives à la voie thiocétal

Face aux difficultés rencontrées lors de la désulfurisation du dithiocétal, des alternatives ont été explorées afin de réduire les cétones de manière plus efficace.

i) Alcool et dérivés

En premier lieu, le diol **24** a été formé dans le but de procéder à sa deshydroxylation directe ou, après fonctionnalisation, à l'élimination du dérivé alcool.

La dicétone **21** est ainsi réduite par le borohydrure de sodium, produisant le diol **24** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères complexe⁸⁷ (Schéma 56).

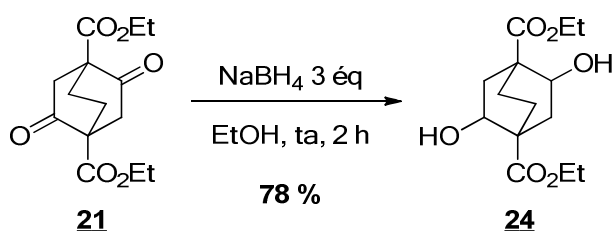


Schéma 56

La deshydroxylation a été tentée dans les conditions de Barton-McCombie. Ces conditions ont déjà été décrites dans le cas d'un alcool positionné sur la structure bicyclooctanoïque **25**⁸⁸ (Schéma 57).

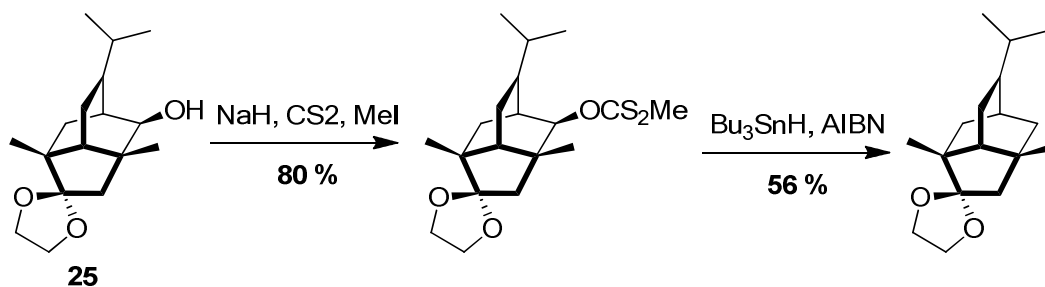


Schéma 57

Malheureusement, dans notre cas, la première étape de la séquence n'a pas abouti, le xanthate **26** attendu n'ayant pas été formé dans ces conditions (Schéma 58). On obtient, dans notre cas, un mélange complexe avec perte des signaux éthyloxy en RMN ¹H et observation de nombreux pics dans la zone attendue des méthyles (2.5 ppm). La purification du mélange par chromatographie n'a pas permis de clarifier la situation.

⁸⁷ Confirmé par HRMS. Les alcools ont vocation à être éliminés, leur stéréochimie n'a donc pas été élucidée.

⁸⁸ Srikrishna, A.; Gharpure, S. J. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4379–4385.

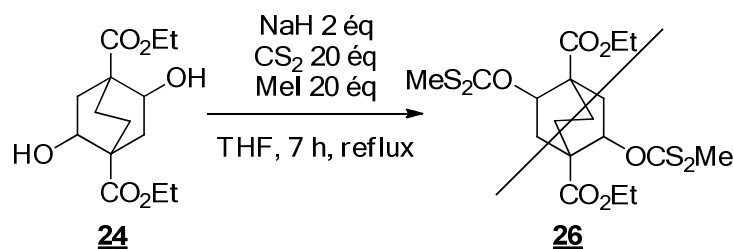


Schéma 58

Nous nous sommes alors tournés vers une stratégie impliquant l'élimination des alcools ou de leurs dérivés afin d'obtenir le diène qui pourra être réduit par hydrogénation pour obtenir le bicyclooctane.

Dans cette optique, il a été tenté de transformer les alcools en chlorures d'alkyle par réaction d'Appel en présence d'une base afin de procéder à l'élimination⁸⁹. Le diène **27** n'a pas été observé dans ces conditions (Schéma 59). Un mélange complexe sans signaux éthyléniques en RMN ¹H ayant été formé.

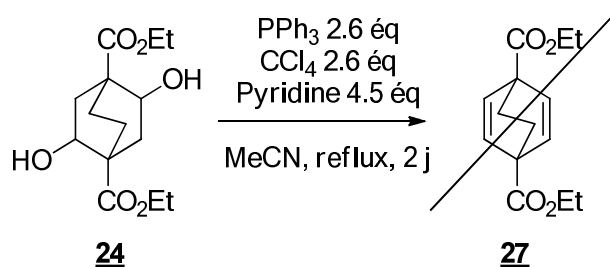


Schéma 59

Dans le but d'introduire un groupement plus facilement éliminable, une réaction similaire a été tentée en passant cette fois par l'intermédiaire iodé **28**⁹⁰, le résultat n'étant pas plus concluant que précédemment (Schéma 60).

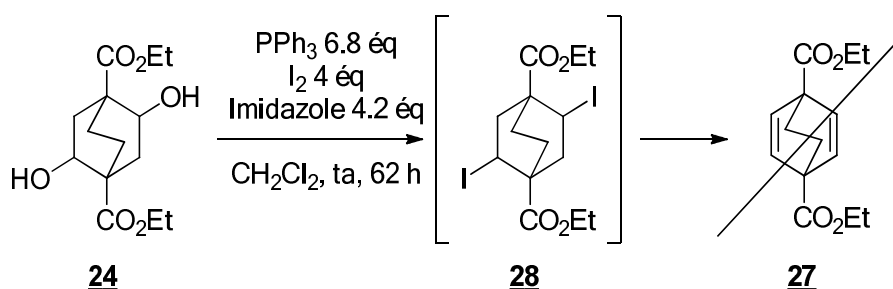


Schéma 60

Un essai supplémentaire a été mené afin d'éliminer l'alcool dans des conditions de Mitsunobu⁹¹, lui aussi menant à un mélange complexe sans signaux éthyléniques (Schéma 61).

⁸⁹ Antczak, K.; Kingston, J. F.; Fallis, A. G.; Hanson, A. W. *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 114–123.

⁹⁰ Alvarez, M.; Marco-Contelles, J. *Synthesis*, **2009**, *21*, 3649–3653.

⁹¹ Hijikuro, I.; Doi, T.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 3716–3722.

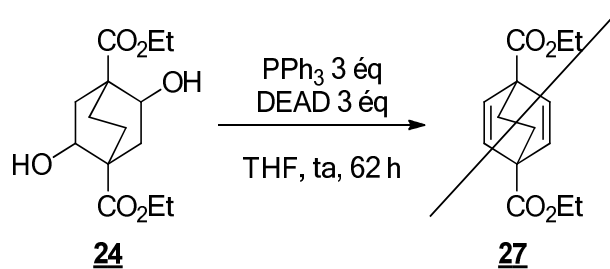


Schéma 61

L'élimination a ensuite été tentée en deux étapes à partir de l'alcool **24**, la première étant la formation du dimésylate **29** dans les conditions standards (Schéma 62).

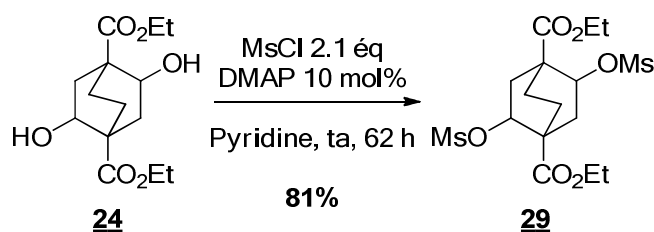


Schéma 62

L'élimination a été tentée avec l'éthylate de sodium comme base, sans succès, ces conditions menant à un mélange complexe. Cette réaction sur ce type de composés a été décrite avec la DBU en tant que base en présence d'une quantité sub-stœchiométrique d'iodure de sodium afin de faire l'échange iodure-mésylate pour une élimination plus favorable⁹² (Schéma 63). Ici encore, le produit n'est pas obtenu, mais on distingue cette fois un pic aromatique à 8,02 ppm correspondant au diester téréphtalique **30**. La présence de ce produit laisse penser que le diène est formé dans ces conditions mais qu'il se dégrade par rétro-Diels-Alder, produisant ainsi de l'éthylène et le produit observé, ce qui a été rapporté sur ce type de structures⁹³.

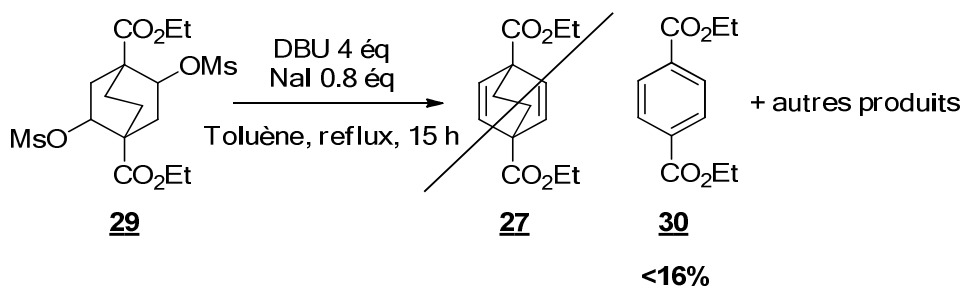


Schéma 63

Pour contrer cette réaction secondaire, la réaction a été menée dans les mêmes conditions en présence de palladium sur charbon et de cyclohexadiène en espérant que l'hydrogénation du diène **27** ou du produit de monoélimination soit plus rapide que la réaction de rétro-Diels-Alder. Aucune conversion n'est observée après deux jours de reflux, la présence des réactifs d'hydrogénation semblant inhiber l'élimination. La manipulation a alors été activée

⁹² Barclay, G. L.; Quiclet-Sire, B.; Sanchez-Jimenez, G.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 823–835.

⁹³ Humber, L. G.; Myers, G.; Hawkins, L.; Schmidt, C.; Boulterice, M. *Can. J. Chem.*, **1964**, 42, 2852–2861.

par irradiation au micro-onde à 130°C (Schéma 64), le problème de conversion étant alors résolu mais pas celui de réaction secondaire, le pic du diester téréphtalique **30** étant toujours observé, au sein d'un mélange complexe.

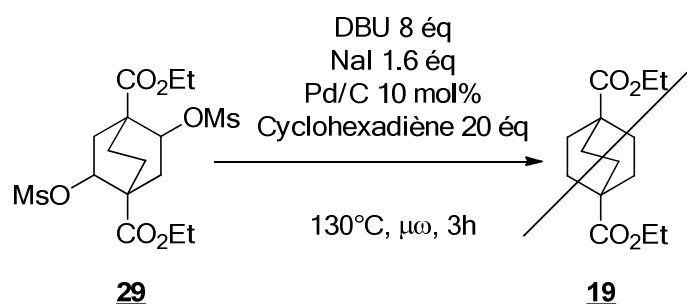


Schéma 64

En conclusion, nous avons vu que la stratégie de réduction des cétones par élimination de l'alcool ou de l'un de ses dérivés se heurte à un obstacle majeur. En effet, le diène **27** se dégrade par rétro-Diels-Alder. Cette réaction étant plus rapide que la réduction par hydrogénation, cette stratégie a été écartée.

ii) Cycloadditions

La formation du bicyclic ayant été décrite par cycloaddition de l'éthylène dans des conditions dures⁹⁴, nous avons tenté la cycloaddition avec des diénophiles alternatifs portant des groupements éliminables. Ainsi une première étape de réduction pourra être conduite après cycloaddition et avant élimination, évitant ainsi la formation du diène **27** instable (Schéma 65).

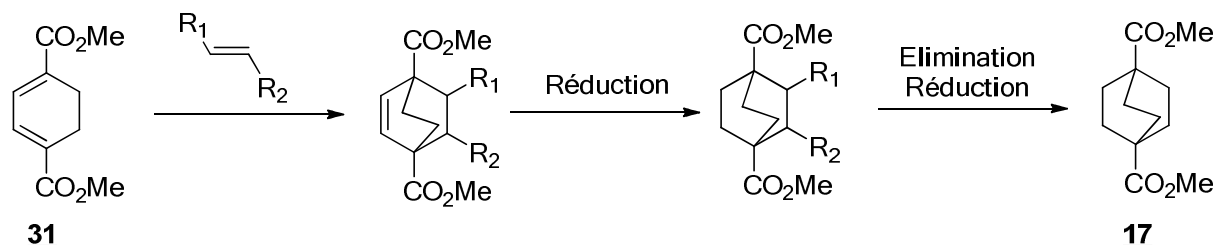


Schéma 65

Le diène **31** a donc été synthétisé suivant la méthode décrite⁹⁵ en trois étapes par bromation du diester 1,4-cyclohexanoate de diméthyle **32**, suivie de l'élimination des atomes de brome accompagnée de la saponification des esters du composé **33**, ceux-ci étant à nouveau formés dans une dernière étape à partir du composé **34** (Schéma 66).

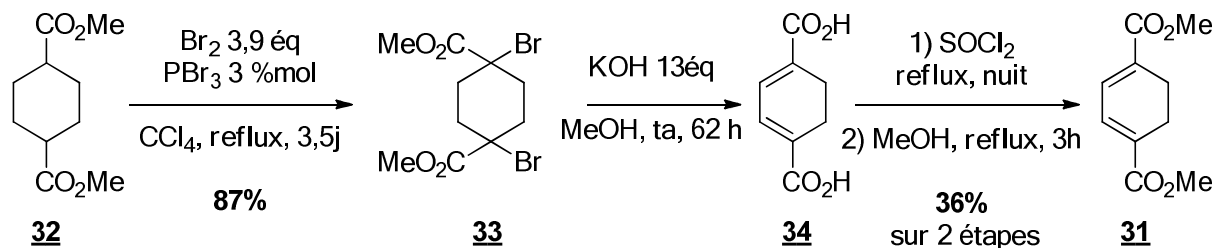
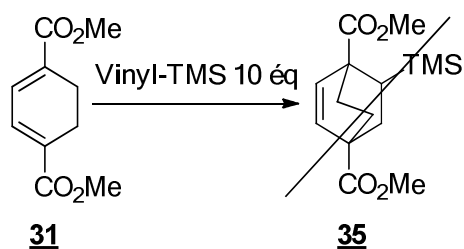


Schéma 66

Des essais de cycloaddition du diène **31** avec le vinyltriméthylsilane ont été menés afin d'obtenir le cycloadduit **35** (Schéma 67). Nous attendant à une faible réactivité, une première tentative à 120°C en tube scellé a été tentée sans conversion observée. Les conditions ont été forcées en soumettant le milieu aux micro-ondes à 157°C sans changement notable. Le DMF a été choisi comme solvant pour un dernier essai afin de pouvoir monter à 250°C, température à laquelle on observe la dégradation des produits.

⁹⁴ Kauer, J. C.; Benson, R. E.; Parshall, G. W. *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 1431–1436.

⁹⁵ Smith, G.; Warren, C. L.; Vaughan, W. R. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 3323–3329.



Conditions	Résultat
Sans solvant, 120°C, tube scellé, 3j	Pas de réaction
$\mu\omega$, EtOH, 157°C, 15 bar, 12h	Pas de réaction
$\mu\omega$, DMF, 250°C, 10 bar, 1h	Dégradation

Schéma 67

L'(*E*)-iodoacrylate⁹⁶ **36** a été synthétisé en trois étapes avec un rendement global de 35% à partir de l'acide propiolique (Schéma 68).

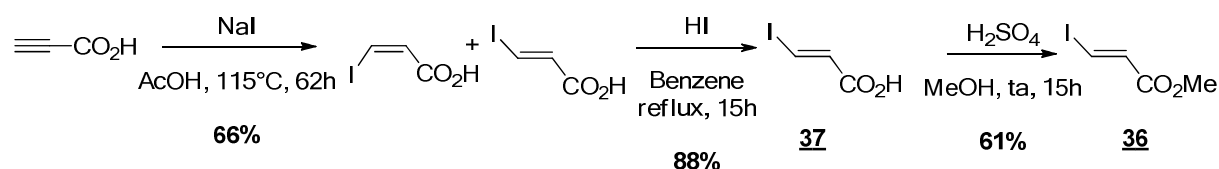
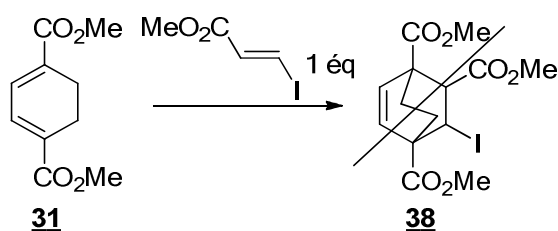


Schéma 68

Ce diénophile a été engagé en cycloaddition avec le diène **31** pour former le cycloadduit **38** (Schéma 69). Dans ce cas aussi, un problème de conversion est observé, le substrat étant récupéré même après réaction à 155°C. De même que précédemment, en cherchant à forcer les conditions, un mélange complexe est obtenu après chauffage à 250°C.



Conditions	Résultat
Toluène, reflux, 3j	Pas de réaction
$\mu\omega$, Toluène/EtOH, 155°C, 10 bar, 12h	Pas de réaction
$\mu\omega$, DMF, 250°C, 13,5 bar, 1h	Dégradation

Schéma 69

Confrontés à la faible réactivité du diène **31** en cycloaddition et la formation de sous-produits à haute température, cette stratégie de formation du bicyclic a été abandonnée.

⁹⁶ Batsanov, A. S.; Knowles, J. P.; Whiting, A. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 2525-2532.

iii) Hydrazones

L'échec de la réduction des cétones par une séquence de Wolff-Kishner a été rapporté, la condensation de l'hydrazine et de la phénylhydrazine menant à la formation de pyrazalones^{80,97} (Schéma 70). L'azote nucléophile réagit alors avec l'ester voisin et ne peut donc plus être déprotoné, bloquant ainsi la séquence de réduction. La piste d'hydrazones appauvries électroniquement ayant été peu explorée, il nous a semblé intéressant d'approfondir les recherches.

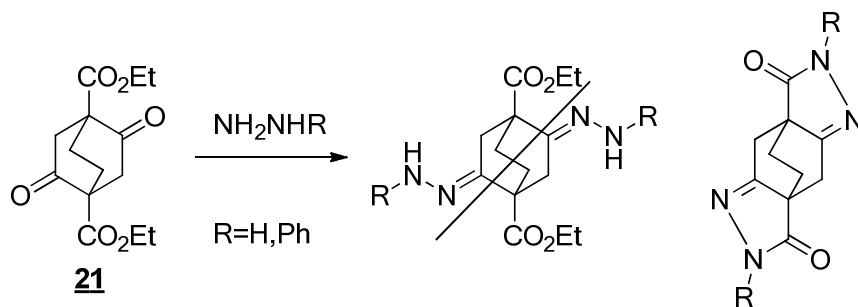


Schéma 70

La formation de la tosylhydrazone **39** a été tentée dans un premier temps (Schéma 71). Le produit désiré n'a cependant pas été obtenu. On obtient un produit ne présentant pas de signaux éthyloxy par RMN ¹H. Il semble donc fortement probable que, comme ci-dessus, la pyrazalone **40** ait été formée.

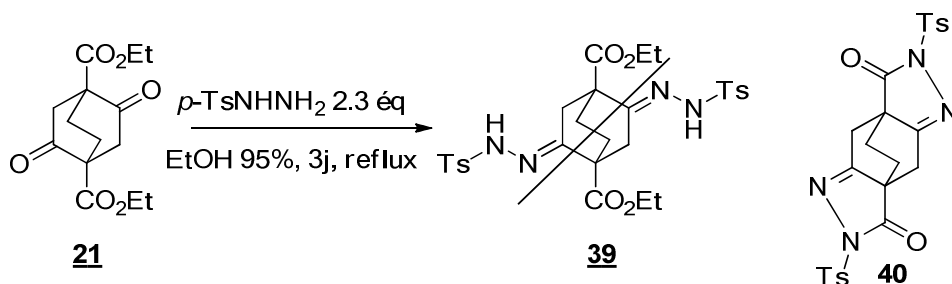


Schéma 71

Nous nous sommes alors tournés vers la synthèse de la bis-semicarbazone **41**, dont la formation et la dégradation ont été décrites de manière incomplète dans un brevet chinois⁹⁸ (Schéma 72). La formation de la carbazone **41** est décrite par condensation du semicarbazide avec un bon rendement. Sa dégradation par la potasse est par contre rapportée sans rendement.

⁹⁷ Guha, P. C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1939**, 72, 1359–1373.

⁹⁸ Wang, Y. Brevet CN200910220795, **2010**.

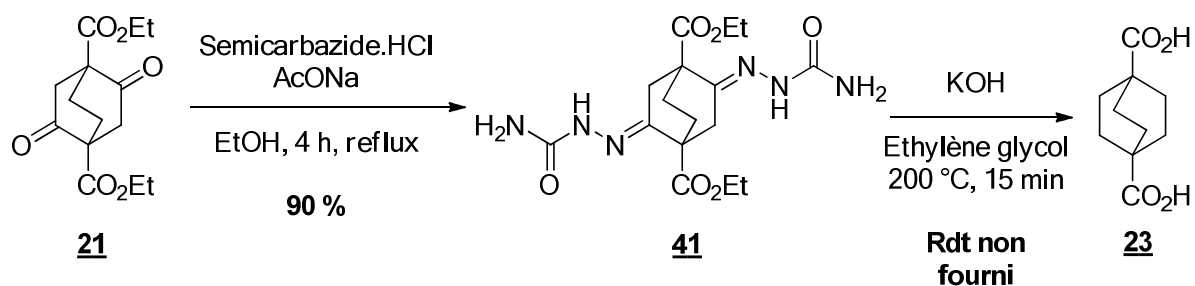


Schéma 72

Suivant les conditions décrites, la bis-semicarbazone **41** a été obtenue à haut rendement sans produit secondaire et est isolée facilement par simple précipitation du fait de sa faible solubilité (Schéma 73).

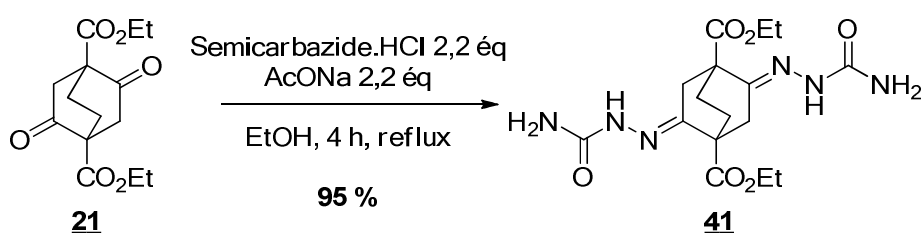


Schéma 73

Le traitement par la potasse de ce substrat a été reproduit dans les conditions décrites⁹⁸ (Schéma 74). Malheureusement, au bout des 15 minutes de réaction annoncées, le produit **23** n'est pas formé. Le temps de réaction a graduellement été augmenté jusqu'à deux jours avec pour résultat l'obtention d'un mélange complexe.

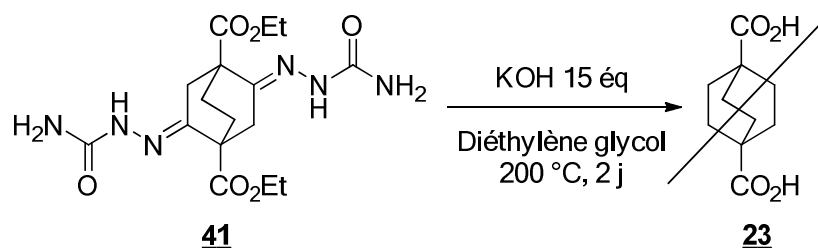


Schéma 74

La semicarbazone **41** semblant requérir des conditions dures pour être déprotégée, le produit a été traité à la potasse fondue (Schéma 75). La procédure initiale consiste à mélanger en phase solide le substrat et la potasse dans un pot en acier et de chauffer le mélange jusqu'à liquéfaction du milieu, une mousse abondante se formant intermédiairement. Le diacide **23** souhaité est alors récupéré par simple filtration après acidification. Le rendement est compris entre 50 et 59 %.

Le brut obtenu ne présentant pas de sous-produits, les rendements obtenus s'expliquent par la dégradation à l'interface entre le milieu et le métal, hypothèse renforcée par l'observation d'un dépôt noir sur la surface du pot en contact avec le milieu. Notre premier effort d'optimisation s'est porté sur la recherche d'un matériau limitant ce phénomène. Ainsi des récipients en porcelaine et nickel ont été testés tout en baissant la température à 320 °C sans

amélioration remarquable. Un essai a été réalisé dans un ballon en téflon, aucune dégradation n'est alors observée, par contre, le moussage du milieu entraîne sa remontée dans le réfrigérant et donc une trempe partielle, le rendement étant alors limité à 41%.

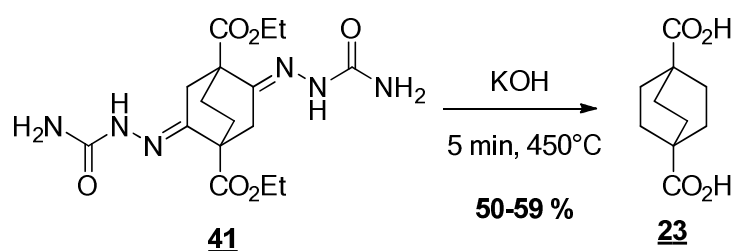


Schéma 75

La réaction a finalement été optimisée dans un creuset de zirconium, ne présentant pas de dépôt de dégradation en fin de manipulation. La mousse se formant à partir de 130°C et le gaz en étant à l'origine étant probablement le diazote dégagé par la réaction, la température a été fortement diminuée. Ainsi, une rampe de température de 45 minutes jusqu'à 160°C assure une bonne conversion, une dégradation limitée et un dégagement gazeux étalé dans le temps sans risque de débordement (Schéma 76). De plus, la réaction tolère l'utilisation de potasse technique sans perte de rendement ni de pureté⁹⁹.

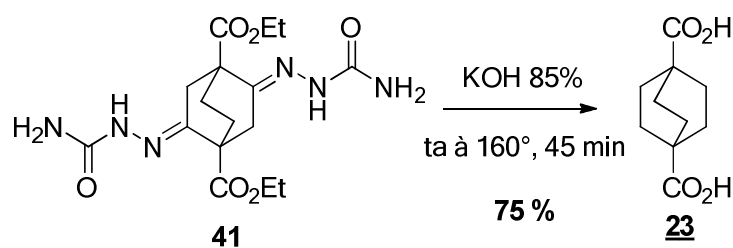


Schéma 76

Le diacide bicyclique **23** a donc été synthétisé à partir du succinate de diéthyle dans une séquence en quatre étapes dont deux « one-pot » avec un rendement global reproductible de 42 % (Schéma 77). Comparée à la méthode de désulfurisation au Nickel de Raney dominante dans la littérature, cette séquence offre des gains conséquents en termes de temps de réaction, de reproductibilité, de confort et sécurité (plus de produits soufrés ni réactifs pyrophoriques), le coût de la séquence étant de plus divisé par cinq¹⁰⁰.

⁹⁹ De la potasse technique poudreuse (pure à 85%) a été utilisée à la place de la potasse pure en pastilles. Ce changement de granulométrie permet d'éviter une étape de broyage fastidieuse ainsi que l'agrégation d'eau pendant le processus, ce qui conduit à des projections lors du chauffage du milieu. Aucune impureté organique ou inorganique n'a été observée dans le produit final par RMN ¹H et DRX sur poudre du fait de l'utilisation de cette qualité de réactif.

¹⁰⁰ Le Marquer, N.; Laurent, M. Y.; Martel, A. *Synthesis*, **2015**, *47*, 2185–2187.

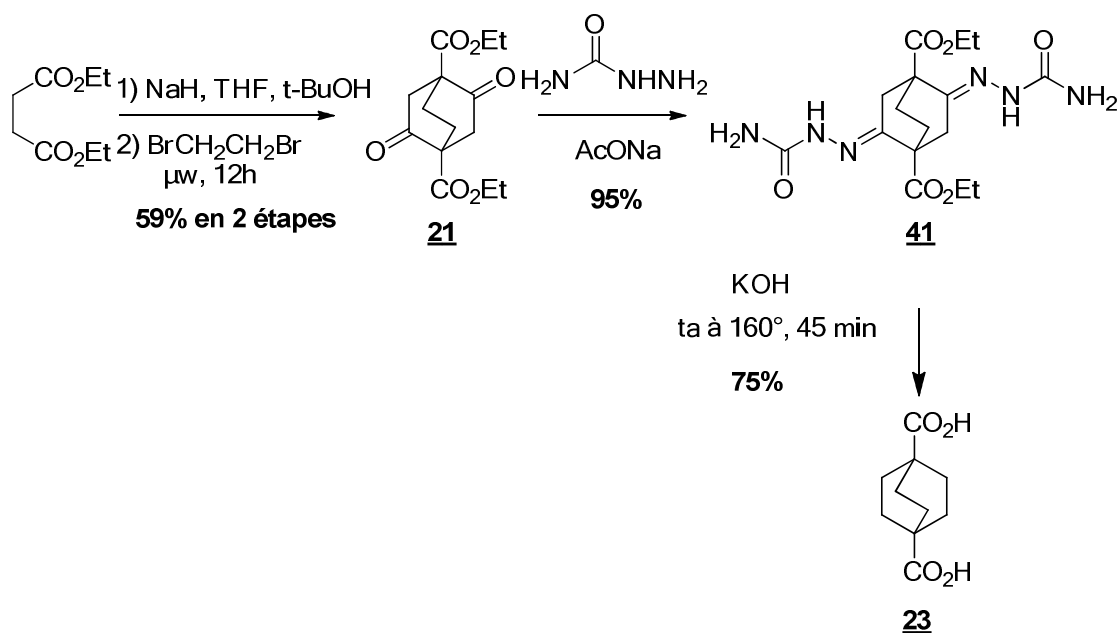


Schéma 77

c) Tentatives de formation de la bromocétone

Dans l'optique de la formation du macrocycle, l'obtention de la bromométhylcétone **5** est nécessaire. Pour cela, nous avons envisagé de former l'éther d'énol **42** à partir de l'ester dans les conditions de Tebbe qui fournira le produit désiré après bromation (Schéma 78).

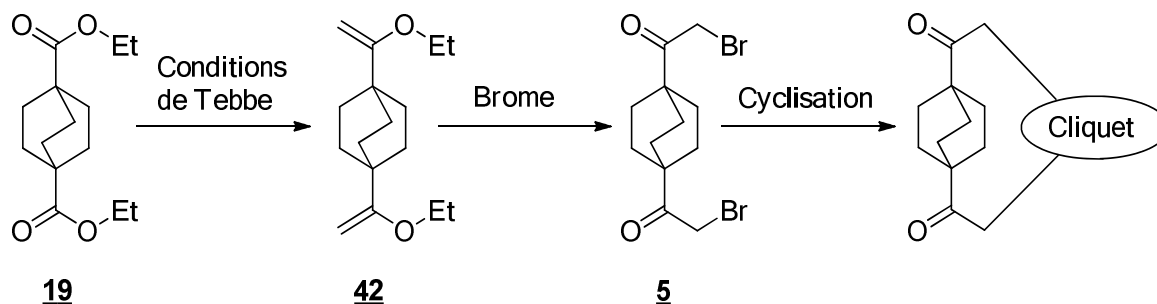


Schéma 78

La première étape a été envisagée par méthylation de l'ester **19**. Le réactif de Tebbe posant un problème de coût, des conditions alternatives ont été testées, impliquant la formation du méthylène à partir du dichlorométhane en présence de magnésium et de chlorure de titane¹⁰¹ (Schéma 79). Ces conditions ont été décrites avec des esters d'éthyle aliphatiques et aromatiques peu encombrés comme substrats. Dans notre cas, aucune conversion n'est observée.

¹⁰¹ Yan, T.-H.; Chien, C.-T.; Tsai, C.-C.; Lin, K.-W.; Wu, Y.-H. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4965–4967.

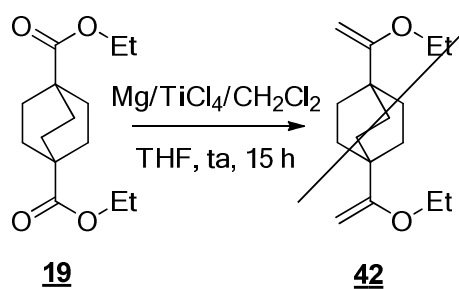


Schéma 79

Face à cet échec, les conditions utilisées ont été reproduites sur des substrats modèles afin de voir si la réaction était en cause et non le diester bicyclique (Schéma 80). Des essais ont été menés avec R=iPr ou Bn, produisant des produits de dégradation.

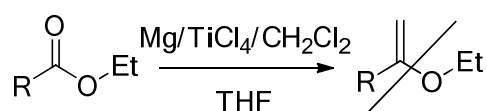


Schéma 80

Face aux difficultés rencontrées lors de la formation de la bromométhylcétone **5**, la stratégie de la formation d'un lien éther a été écartée.

En conclusion, bien que la roue modèle n'ait pas pu être réalisée telle que prévue initialement, cette étude s'est avérée riche en enseignements sur la réactivité des motifs bicycliques et anthracéniques. Ces informations nous ont aidé à élaborer un modèle révisé synthétiquement plus accessible.

3) Modélisation de systèmes de seconde génération

Face aux difficultés rencontrées lors de la formation de liens éthers ou issus de cycloadditions, de nouveaux systèmes ont été conçus. Ainsi, des structures synthétiquement plus accessibles mais conservant une certaine rigidité au niveau des espaceurs ont été imaginés.

Le motif bishomoinositol est dans ce cas lié par un ester, le cliquet présentant soit un ester, soit un amide (Schéma 81).

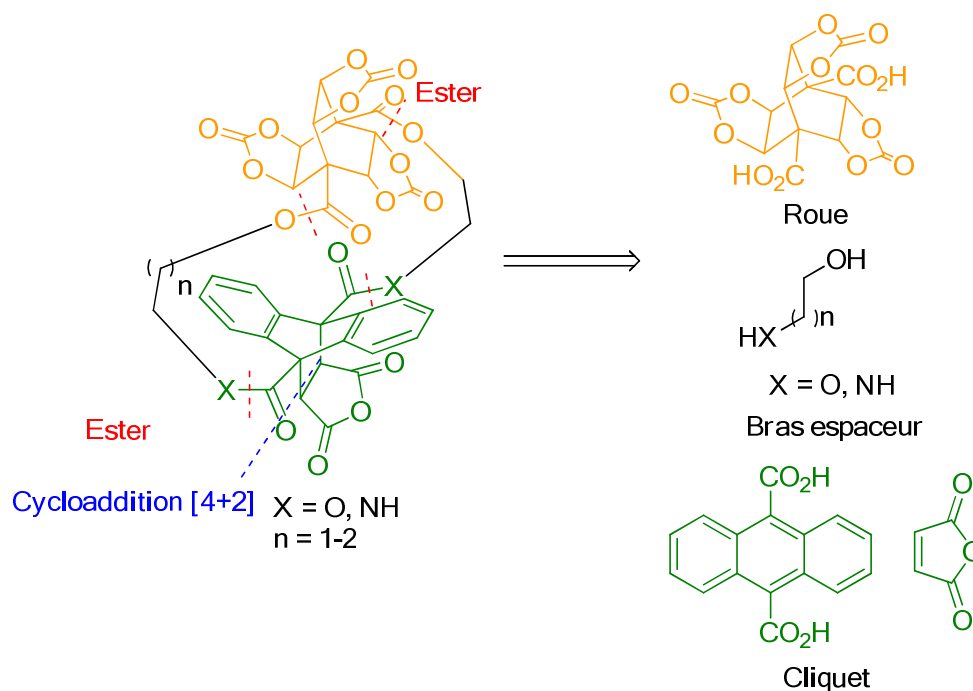


Schéma 81

Dans le cas où un amide est installé au niveau de l'anthracène avec un lien de trois carbones, on retrouve un profil de rotation asymétrique par calcul (AM1) (Figure 44). Ces calculs ont été réalisés avec le logiciel Spartan. Les profils de rotation ont été obtenus par calcul de l'énergie en faisant varier l'angle dièdre des liaisons indiquées en rouge par pas de 5 ° dans un sens, puis dans l'autre. En plus du profil asymétrique, on observe une différence de 151 kJ/mol entre les deux maxima d'énergie suivant le sens de rotation, effet qui permet d'espérer avoir une discrimination supplémentaire du sens de rotation de la roue.

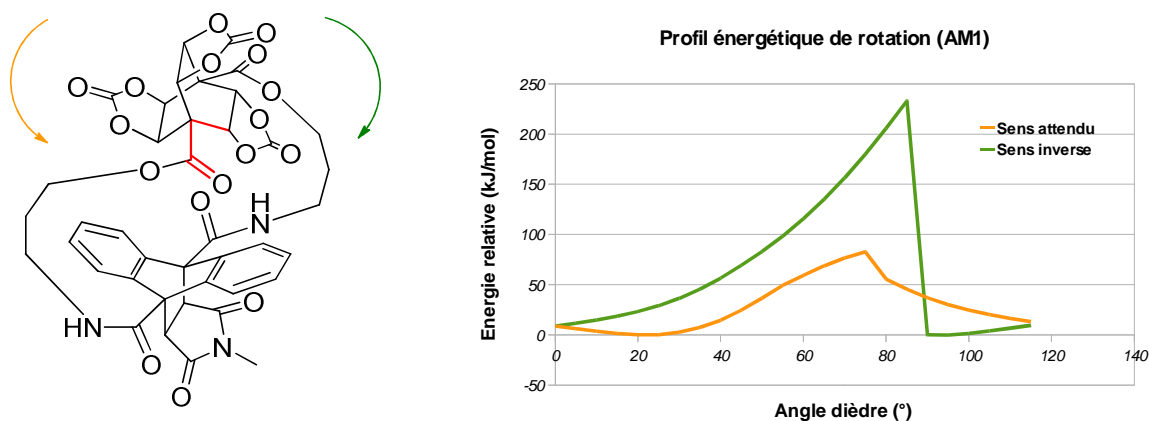


Figure 44

Ce modèle a toutefois pour point négatif son manque de rigidité dû aux liens alkyles responsable d'une déformation de la molécule au point de rupture. La roue sort alors de l'axe de rotation de manière à ce que le carbonate franchissant le cliquet établisse une liaison hydrogène avec l'amide. On a donc pour ce modèle un phénomène parasite qui pourrait nuire à l'effet de cliquet (Figure 45). La différence d'énergie entre les deux maxima pourrait donc être augmentée dans le cas d'un modèle plus rigide.

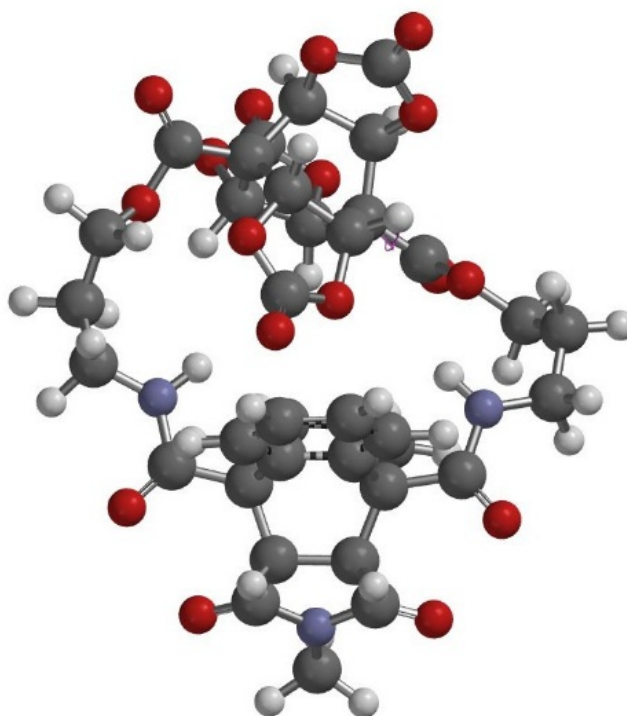


Figure 45

Ce problème étant dû à des liens trop flexibles, le profil de rotation a été à nouveau calculé avec des liens aromatiques imposant des liens plus rigides. La rotation dans le sens attendu se fait sans déformation dans ce cas. Par contre, on observe la déformation de la molécule sans rotation dans le sens inverse pour ce modèle, ce qui pourrait indiquer une barrière de rotation très élevée et donc un fort effet de cliquet (Figure 46).

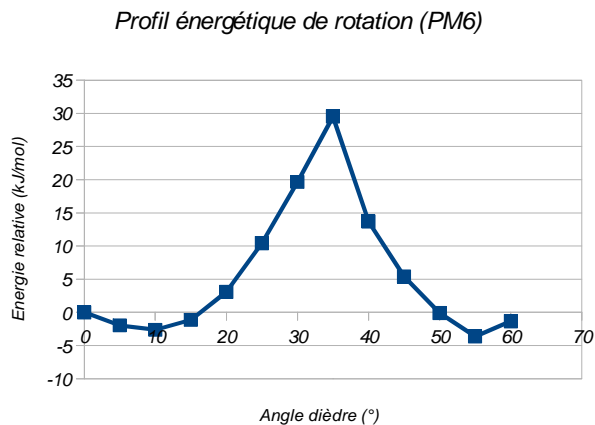
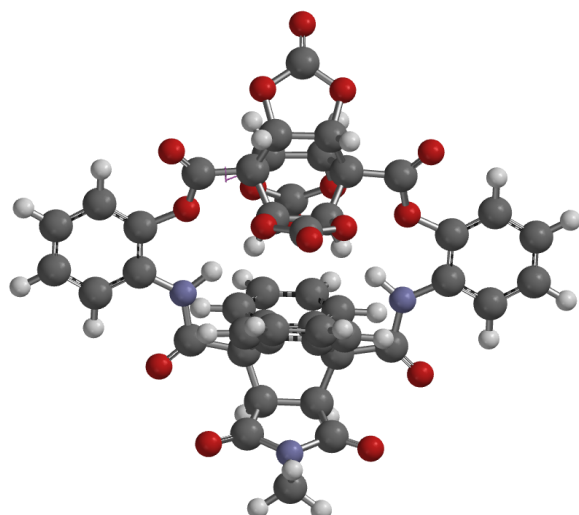


Figure 46

Le calcul du profil énergétique de rotation a aussi été mené sur la structure ne comportant que des esters (AM1) (Figure 47). A nouveau, un profil asymétrique est observé dans le sens de rotation attendu. Le calcul dans le sens inverse, de même que dans le cas du lien aromatique, donne lieu à la déformation du système, indiquant ainsi une barrière de rotation très élevée.

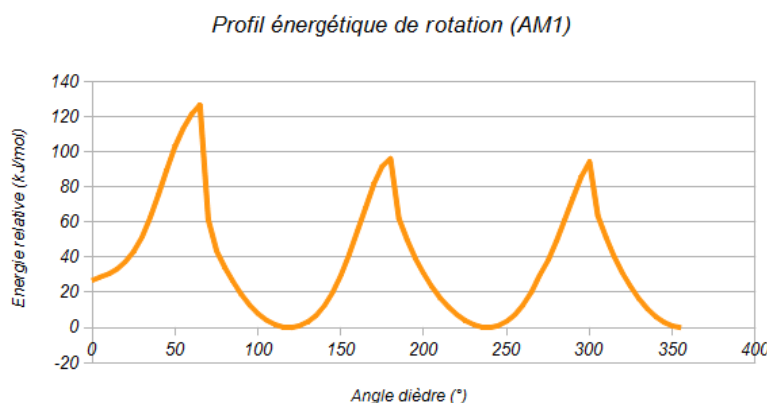
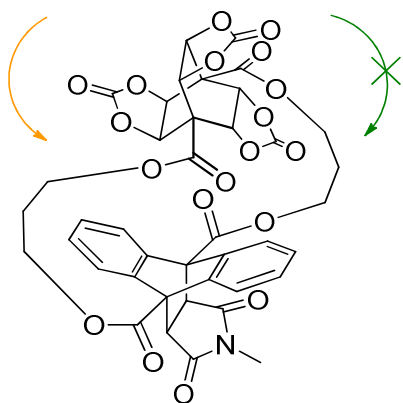


Figure 47

Chapitre III :

Synthèse du modèle

Chapitre III : Synthèse du modèle

La structure de la roue à rochet ayant été révisée, le système modèle a été modifié en conséquence. L'objectif premier est donc de produire un macrocycle avec des liens esters côté bicycle et esters ou amides sur l'antracène. L'étape finale de cycloaddition permettra l'accès à la structure modèle **43** (Schéma 82).

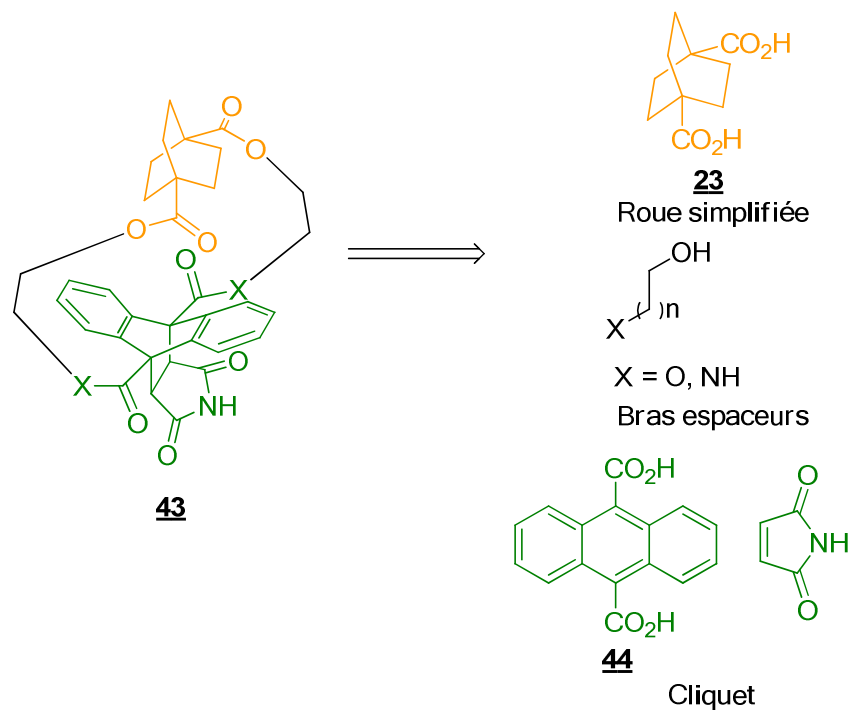


Schéma 82

1) Introduction des bras sur le diacide bicyclo[2.2.2]octanedioïque

Partant du diacide bicyclo[2.2.2]octanedioïque **23**, différentes voies ont été explorées afin d'installer des bras espaceurs à deux ou trois carbones en série amide et ester. La fonctionnalisation en extrémité de chaîne qui s'ensuit a pour but d'introduire des sites fonctionnels requis pour l'étape de macrolactonisation.

a) Amides

Le diacide **23** a été converti en l'amide primaire **45** par traitement à l'urée (Schéma 83). Le produit est isolé pur par simple filtration avec un bon rendement. Le problème de ce produit est sa très faible solubilité. Ainsi, l'analyse RMN du produit dans le DMSO-d₆ n'a pas pu être menée, le produit ayant été caractérisé par spectrométrie de masse directement sur le solide. Face à cette difficulté, nous avons tenté de former directement l'amide secondaire.

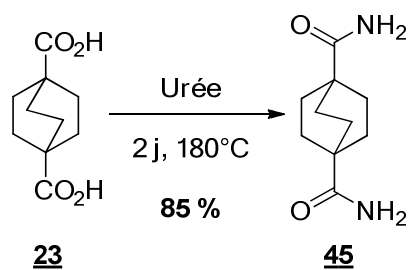


Schéma 83

L'électrophilie du carboxyle a dans un premier temps été activée par formation quantitative du chlorure d'acyle **46**, le point de fusion du produit étant cohérent avec la littérature¹⁰² (Schéma 84).

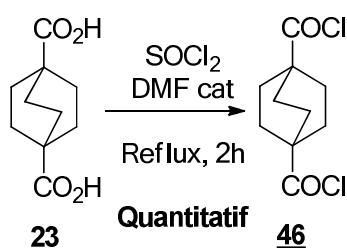


Schéma 84

La réaction du chlorure d'acyle **46** avec l'aminoéthanol en présence de triéthylamine n'a pas permis d'obtenir l'amide secondaire escompté, l'analyse du produit obtenu ne correspondant pas au produit désiré (Schéma 85).

¹⁰² Cain, B. F.; Atwell; G. J. *J. Med. Chem.*, **1976**, *19*, 1417–1419.

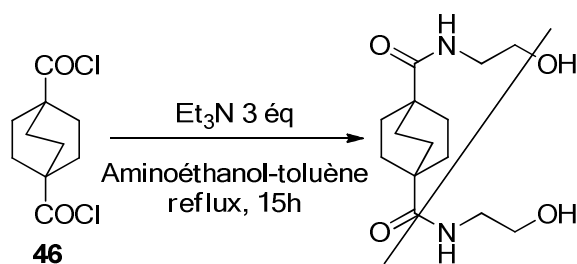


Schéma 85

Le diacide **23** a également été engagé avec le bromoazoture **13** dans les conditions de Staudinger-Vilarrasa¹⁰³ (Schéma 86). L'amide **47** n'a pas été obtenu dans ces conditions. Un dégagement gazeux a bien été observé, probablement le diazote issu de la formation de l'imino-phosphorane. La réaction semble donc s'arrêter à la formation du carboxylate d'aminophosphonium.

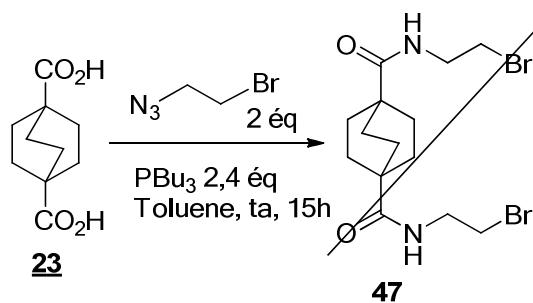


Schéma 86

L'introduction des bras espaceurs par formation d'amides étant synthétiquement difficile, nous nous sommes focalisé dans un premier temps sur les esters.

b) Formation de liens esters

Les exemples d'estérification sur le diacide bicyclo[2.2.2]octanedioïque **23** sont peu nombreux dans la littérature, le chlorure d'acycle **46** étant formé intermédiairement dans les cas cités^{104,98}. La transestérification sur ce type de structures a aussi été rapportée, des conditions dures étant alors requises (270°C)¹⁰⁵.

Au vu de ces résultats et de nos observations en série amide, il apparaît que l'utilisation de cet acide en tant qu'électrophile par réaction du carbonyle est source de problèmes, probablement en raison de l'encombrement stérique important en α du carboxyle. En effet, en regardant le diacide **23** en représentation CPK (Figure 48), on remarque qu'un nucléophile ayant un angle d'attaque de 107° voit son approche gênée par les protons du bicyclo.

¹⁰³ Burés, J.; Martín, M.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2203–2206.

¹⁰⁴ Kaszynski, P.; Januszko, A.; Ohta, K.; Nagamine, T.; Potaczek, P.; Young, V. G.; Endo, Y., *Liq. Cryst.*, **2008**, *35*, 1169–1190.

¹⁰⁵ Liu, Y.; Turner, S. R. *J. Pol. Science*, **2010**, *48*, 2162–2169.

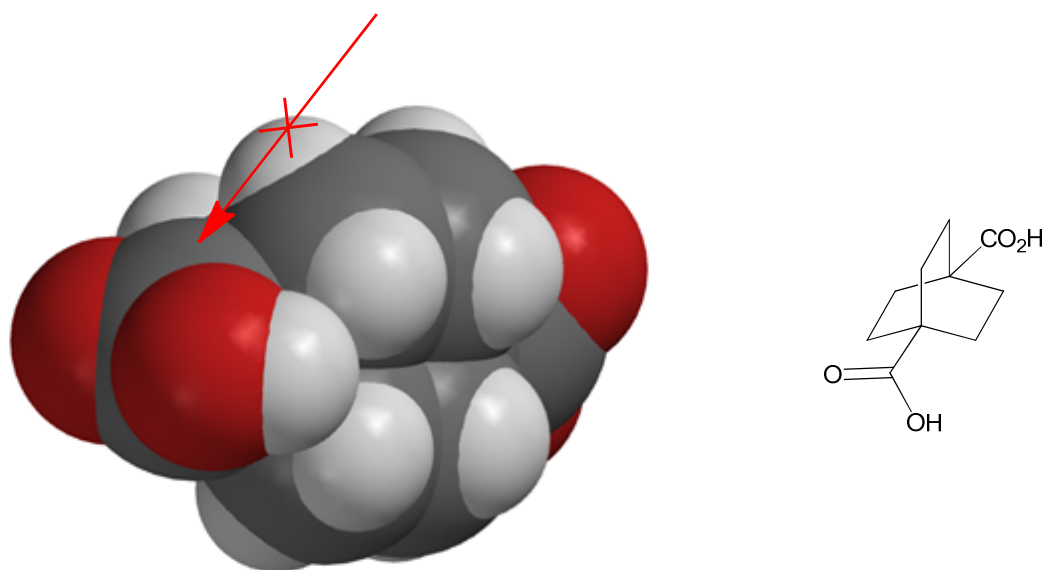


Figure 48

Afin d'éviter ce problème, les conditions d'estérification exploitant l'électrophilie de l'acide **23** ont été écartées au profit de conditions faisant usage de sa nucléophilie.

Dans l'optique de cette stratégie, des essais dans les conditions de Mitsunobu ont alors été entrepris avec le bromoéthanol et l'éthylène glycol (Schéma 87). Dans le cas de la réaction avec l'éthylène glycol, un large excès d'alcool a été engagé afin d'éviter la polymérisation. Malgré tout, seul le produit de monosubstitution a été observé après chromatographie, et ce après deux jours de réaction. Dans le cas du produit bromé, le même constat est observé après trois jours de réaction. Confrontés à une conversion insuffisante et à des purifications difficiles, ces conditions ont été écartées.

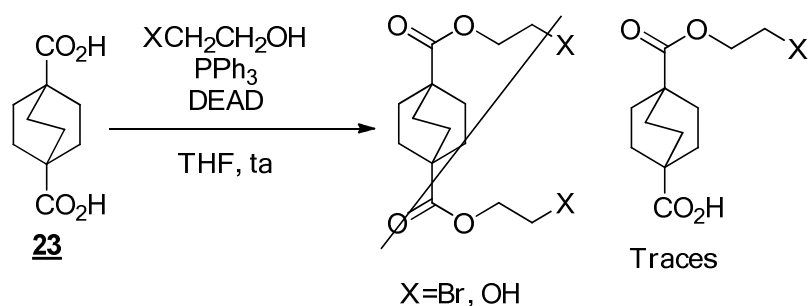
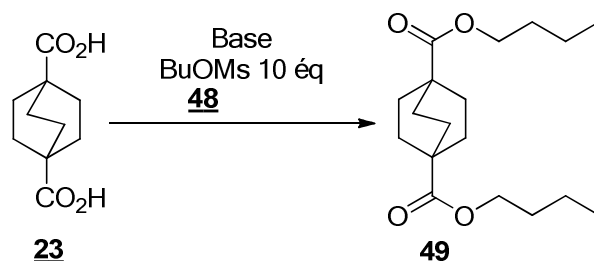


Schéma 87

Une stratégie alternative consiste à former le carboxylate en présence d'une base et de l'engager en substitution nucléophile sur un dérivé halogéné ou mésylé. L'estérification avec le mésylate de butyle **48** a été réalisée en tant que réaction modèle (Schéma 88). Pour un premier essai, le carbonate de potassium a été utilisé comme base avec l'acétonitrile comme solvant¹⁰⁶. La conversion en diester **49** est faible du fait de l'hétérogénéité du milieu réactionnel, la base

¹⁰⁶ Qandil, A. M.; Rezigue, M. M.; Tashtoush, B. M. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2011**, *43*, 99–108.

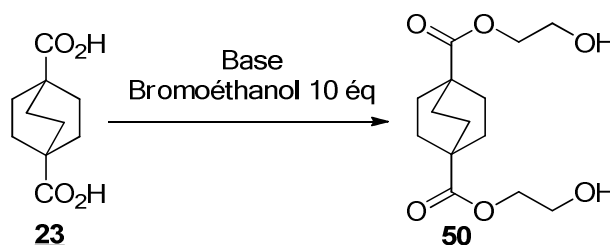
(K₂CO₃ finement broyée) et le diacide **23** n'étant que partiellement solubles dans l'acétonitrile. L'ajout d'un agent de transfert de phase ne résout pas le problème, le rendement culminant à 36 % dans ces conditions. L'utilisation de la DBU dans le DMSO¹⁰⁷ conduit en revanche à un mélange homogène, et la réaction est alors quantitative.



Base	Solvant	Activation	T (°C)	Durée	Rendement
K ₂ CO ₃	MeCN	Δ + TCAB	50	5j	36 %
DBU	DMSO	Δ	50	10h	Quantitatif

Schéma 88

L'estérification a ensuite été réalisée avec le bromoéthanol afin d'obtenir le diol **50** (Schéma 89). De même que précédemment, la réaction avec le carbonate de potassium dans l'acétonitrile donne le diester avec un rendement faible par chauffage thermique. L'activation par micro-onde nous a paru particulièrement adaptée dans le cadre de cette réaction, les espèces réactives étant fortement polaires. Une forte hausse du rendement est observée dans ce cas. De même que dans le cas du mésylate, le rendement est amélioré dans les conditions DBU dans le DMSO, le rendement optimisé sur cet exemple atteignant 89 %.



Base	Solvant	Activation	T (°C)	Durée	Rendement
K ₂ CO ₃	MeCN	Δ	Reflux	2j	28 %
K ₂ CO ₃	MeCN	μω	50	10h	80 %
DBU	DMSO	Δ	50	10h	89 %

Schéma 89

Dans l'optique d'avoir un groupe partant en position terminale pour l'étape de macrolactonisation, le diol **50** a été dimésylé dans les conditions standards, le produit **51** étant obtenu avec une pureté permettant son utilisation directe dans les étapes suivantes (Schéma 90).

¹⁰⁷ Kihara, H.; Yoshida, M. *ACS Appl. Mater. Inter.*, **2013**, 5, 2650–2657.

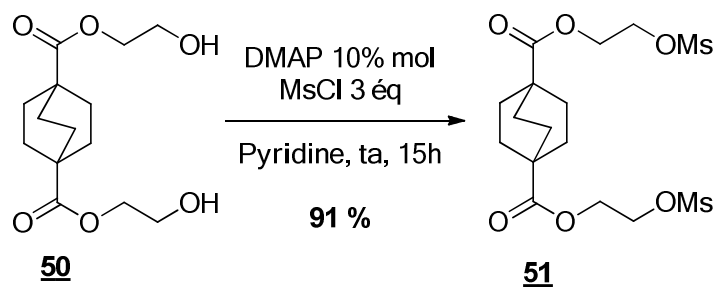


Schéma 90

Le composé dibromé **52** a été synthétisé par estérification avec le dibromoéthane dans les mêmes conditions que celles du diol **50** (Schéma 91). La réactivité est beaucoup moins bonne. En effet, le produit dicouplé **52** n'est obtenu qu'avec un rendement de 18 % contre 89 % dans le cas du bromoéthanol. Le composé monocouplé **53** a été isolé avec un rendement de 48 %, ce qui semble indiquer un problème de conversion. Des sous-produits de polymérisation ont également été observés. De même que précédemment, la conversion pourrait être optimisée par irradiation par micro-onde, au risque cette fois d'aggraver le problème de polymérisation.

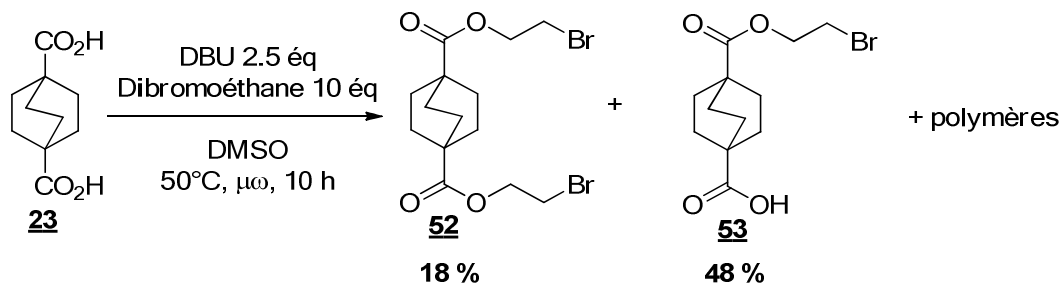


Schéma 91

A partir du diacide **23**, une méthode douce par substitution nucléophile a donc été trouvée afin de contourner le problème de la faible électrophilie de cet acide. Différents esters ont ainsi été synthétisés et l'installation directe ou dans une seconde étape de groupes partants terminaux est possible.

2) Synthèse du diacide anthracénique

L'introduction des bras espaceurs du côté du cliquet étant maintenant prévue par formation d'esters ou d'amides sur l'antracène, le premier objectif consiste en la synthèse du diacide 9,10-anthracènedioïque **44**.

a) Tentative d'hydrolyse du 9,10-dicyanoanthracène

La synthèse du dicyanoanthracène **16** a été présentée précédemment (II-1-c). Des tentatives d'hydrolyse ont été effectuées en conditions acides ou basiques, l'objectif étant de mener l'hydrolyse à son terme, l'amide primaire **54** n'étant pas désiré (Schéma 92).

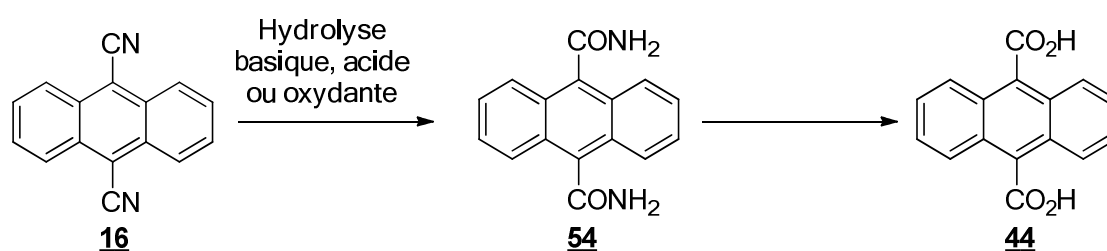


Schéma 92

L'hydrolyse a d'abord été tentée en milieu acide avec H_2SO_4 . Cette méthode a rapidement été écartée par sécurité, en effet, on observe un dégagement gazeux lors de la réaction. Le fait que l'antraquinone soit récupérée indique la décyanation du substrat et donc formation de HCN . Au vu des résultats obtenus pendant les tentatives de formation d'éthers anthracéniques, il est plausible que le 9,10-anthracènediol **6** ait été formé intermédiairement et que ce produit se soit réoxydé à l'air. L'hydrolyse a alors été conduite en milieu basique par la soude dans l'eau, l'éthanol et avec un agent de transfert de phase dans le cas du toluène. Ici encore, l'antraquinone est obtenue (Schéma 93).

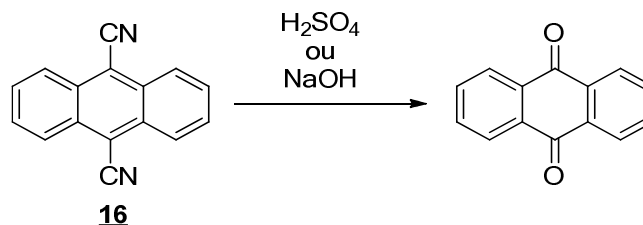


Schéma 93

L'hydrolyse directe vers l'acide **44** étant problématique, la formation de l'amide intermédiaire **54** a été tentée¹⁰⁸ (Schéma 94). Dans ces conditions, le diamide **54** a pu être obtenu avec un rendement modeste. Le problème de décyanation persiste cependant, le reste du

¹⁰⁸ Katritzky, A. R.; Pilarski, B.; Urogi, L. *Synthesis*, **1989**, 12, 949–950.

substrat ayant été converti en anthraquinone. Les deux produits sont néanmoins aisément séparables du fait de la solubilité extrêmement faible du diamide. En effet, ce produit précipite dans le DMSO et peut être isolé par filtration du milieu réactionnel.

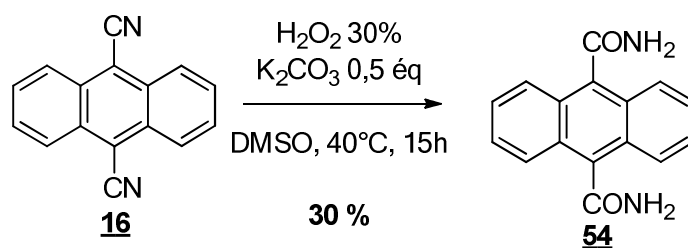


Schéma 94

Du fait de la formation d'anthraquinone parasitant le processus d'hydrolyse du nitrile **16** et de l'insolubilité du diamide **54** obtenu avec un faible rendement, nous avons cherché une autre voie d'accès au diacide anthracénique **44**.

b) Oxydation de l'alcool primaire

Une alternative envisagée consiste en la synthèse du diol primaire **57** dont l'oxydation permettra l'obtention de l'acide **44**. La synthèse du diol **57** a été décrite par substitution du produit méthylchloré **55** par l'acétate suivie d'une saponification (Schéma 95)^{109,110}.

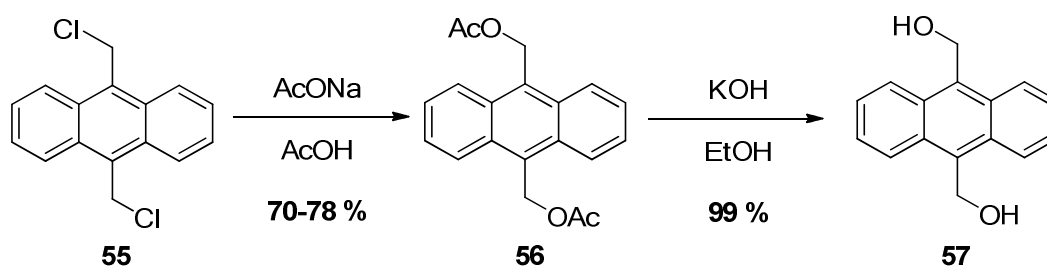


Schéma 95

Bien que lourde en nombre d'étapes, les produits intermédiaires sont obtenus de manière quantitative avec des purifications simples en quantité multigrammes (Schéma 96). Dans notre cas, le rendement de l'étape d'introduction de l'acétate a pu être amélioré en engageant le dérivé bromé **58**. L'étape de saponification permet d'obtenir le diol **57**, récupéré par simple filtration.

¹⁰⁹ Schafer, C.; Strube, F.; Bringmann, S.; Mattay, J. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2008**, *7*, 1457–1462.

¹¹⁰ Goldsmith, R. H.; Vura-Weis, J.; Scott, A. M.; Borkar, S.; Sen, A.; Ratner, M. A.; Wasielewski, M. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 7659–7669.

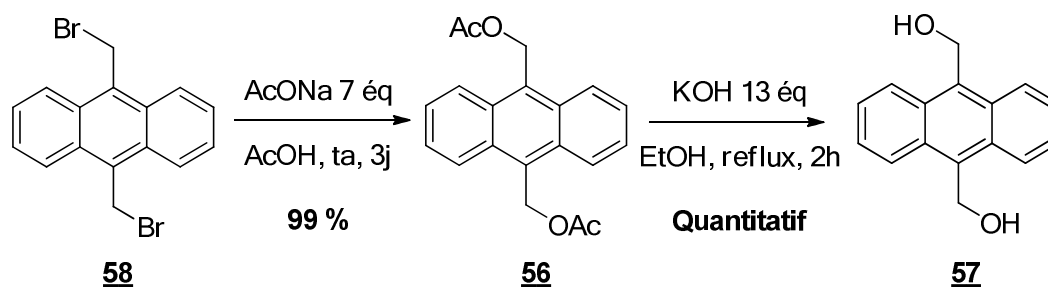


Schéma 96

Un premier essai d'oxydation du diol **57** a été mené avec du peroxyde de *t*-butyle avec une quantité catalytique de chlorure de cuivre (I) mais aucune conversion n'a été observée. Le TEMPO a alors été utilisé en présence de chlorite de sodium et de javel comme co-oxydants¹¹¹ (Schéma 97). Le diacide **44** n'est pas observé, l'antraquinone est récupérée après réaction.

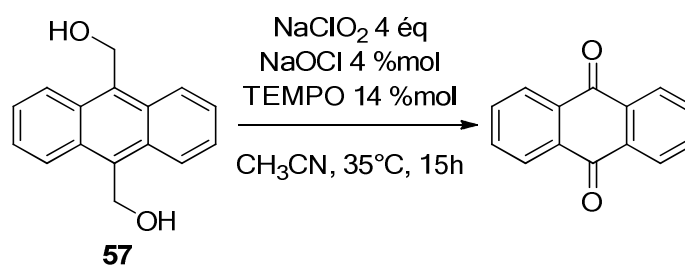


Schéma 97

Face à ce nouvel échec, une méthode alternative est requise, celle-ci devant être en conditions anhydre afin d'éviter la substitution sur les positions 9 et 10 de l'antracène menant à l'antraquinone.

c) Echange halogène-métal

Une méthode passant par l'échange halogène-métal a été utilisée. Le dilithien est ainsi formé à partir du dibromoanthracène **15** par traitement au *n*-BuLi, puis piégé par la carboglace afin de fournir le diacide anthracénique **44** par filtration après traitement acide (Schéma 98). Cette stratégie¹¹² avait initialement été mise de côté du fait de la grande quantité de *n*-BuLi utilisée à une échelle multigramme.

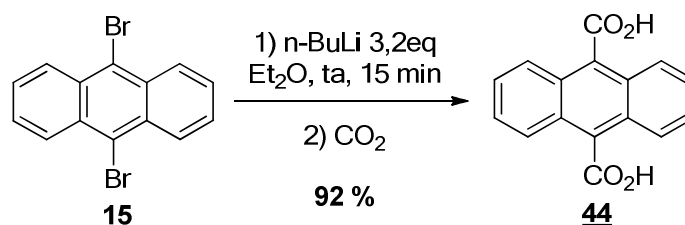


Schéma 98

¹¹¹ Mano, E.; Song, Z. J.; Zhao, M. M.; Li, J.; Tschäen, D. M. *Organic Syntheses*, **2005**, *81*, 195–199.

¹¹² Herrmann, U.; Tuemmler, B.; Maass, G.; Koo Tze Mew, P.; Voegtler, F. *Biochemistry*, **1984**, *23*, 4059–4067

Chapitre III : Synthèse du modèle

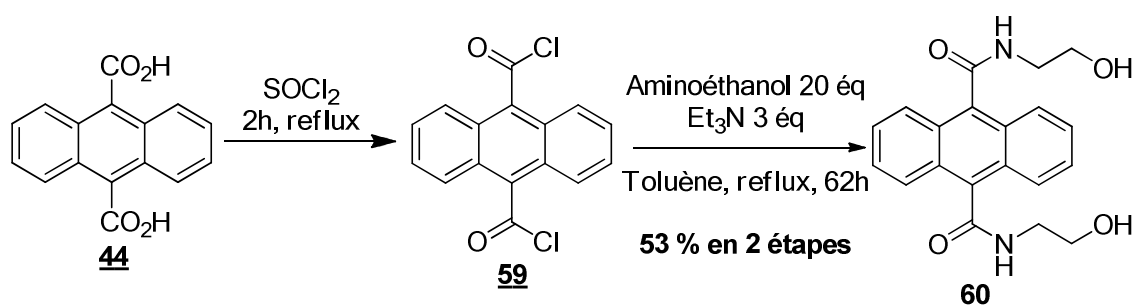
Le diacide anthracénique **44** a donc pu être synthétisé à une échelle multigramme par une méthode reproductible et en quantité suffisante pour poursuivre la synthèse. On notera que cette réaction a été répétée de nombreuses fois durant cette thèse, le diacide anthracénique ne se conservant au congélateur que quelques semaines avant de se dégrader.

3) Formation d'amides anthracéniques

a) Formation du diol terminal et fonctionnalisation

Notre première cible en série amide a été le diol terminal **60**. La présence d'alcools terminaux permet d'envisager une macrocyclisation avec le diacide bicyclique **23** de manière directe ou après transformation des alcools en groupes nucléofuges.

L'électrophilie du diacide **44** ainsi que sa solubilité ont été améliorés dans une première étape par formation du chlorure d'acyle **59**. Cet intermédiaire a ensuite été engagé avec l'ainoéthanol en présence de triéthylamine (Schéma 99). Le risque est la compétition de l'estérification et par conséquent la polymérisation du produit. Afin de limiter cette réaction, comptant sur la nucléophilie supérieure de l'amine, le chlorure a été ajouté par addition lente à un large excès d'ainoéthanol. Cette méthode a rencontré un certain succès, le diamide **60** ayant été obtenu en mélange avec des sous-produits non identifiés. La faible solubilité du produit permet sa récupération par filtration directement après hydrolyse, l'extraction du milieu ne permettant de récupérer qu'un mélange complexe de produits aromatiques sans trace du produit désiré. Malgré un rendement moyen, la simplicité des conditions et de la purification ainsi que l'absence de protection et de déprotection nous ont convaincu de continuer la suite de la synthèse avec cette méthode.



Il nous a ensuite semblé intéressant de dériver ce produit afin d'installer des groupes partants en position terminale. Dans cette optique, la métylation du diol **60** a été entreprise. Le diol a donc été engagé dans les conditions de métylation classiques (Schéma 100), néanmoins au bout de deux jours, seul le produit monométylé **61** est obtenu avec un rendement de 43 %, le reste du substrat n'ayant pas été converti. La solubilité n'étant pas en cause avec la pyridine comme solvant, un excès de chlorure de métyle (10 éq) a été engagé dans un second essai. Dans ces conditions, un mélange complexe a été obtenu. La présence du nucléofuge présente le risque que le produit évolue vers l'oxazoline **62**, ce sous-produit n'a cependant pas été observé.

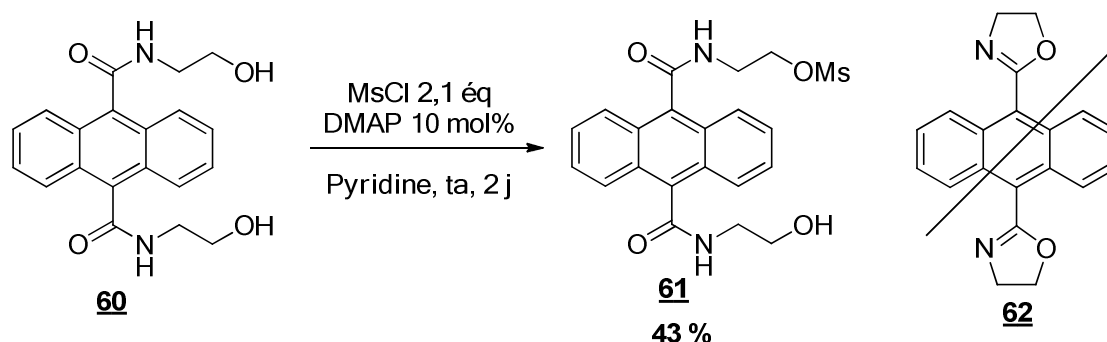
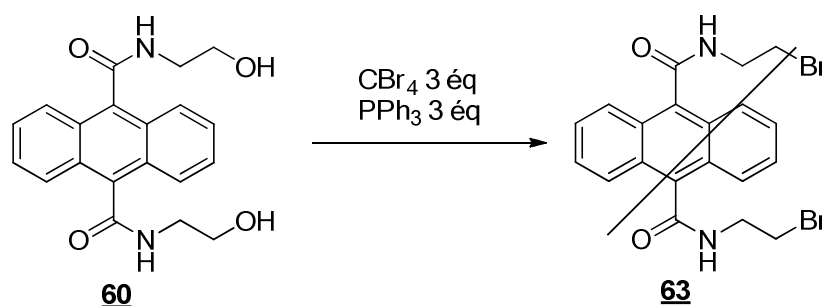


Schéma 100

Face à ce problème de dégradation, nous nous sommes redirigés vers la conversion du diol **60** en composé bromé **63** dans les conditions d'Appel (Schéma 101). La réaction a été menée dans le dichlorométhane pour un premier essai¹¹³ mais aucune conversion n'a été observée. Des changements de solvants ont permis de monter graduellement en température mais dans l'acétonitrile¹¹⁴ à 150 °C, aucune amélioration n'est observée. Dans un dernier essai à 180 °C, le produit est dégradé. En effet, on observe en RMN ¹H la disparition des signaux CH₂.



Solvant	Durée	Température	Résultat
CH ₂ Cl ₂	3 j	TA	Pas de conversion
CHCl ₃	4 j	Reflux	Pas de conversion
MeCN	40 min	100 °C (MW)	Pas de conversion
	4 h	150 °C (MW)	Pas de conversion
	4 h	180 °C (MW)	Dégradation

Schéma 101

L'alcool **60** pourrait éventuellement être fonctionnalisé dans d'autres conditions ou après protection de l'azote mais au vu des difficultés rencontrées, il nous a paru plus simple d'introduire le groupe partant en amont.

b) Formation de l'amide chloré en position terminale

¹¹³ Fotopoulou, T.; Iliodromitis, E. K.; Koufaki, M.; Tsoinias, A.; Zoga, A.; Gizas, V.; Pyriochou, A.; Papapetropoulos, A.; Andreadou, I.; Kremastinos, D. T. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 4523–4531.

¹¹⁴ Andersson, I. E.; Batsalova, T.; Haag, S.; Dzhambazov, B.; Holmdahl, R.; Kihlberg, J.; Linusson, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 14368–14378.

Les conditions utilisées précédemment ont été reprises avec la chloroéthanamine à la place de l'aminoéthanol afin d'avoir directement l'halogène terminal et éviter l'étape problématique de fonctionnalisation (Schéma 102). La quantité de triéthylamine utilisée a été portée à dix équivalents pour compenser l'utilisation du chlorhydrate de l'amine engagée. Le produit **64** est ainsi obtenu avec un rendement modeste sous forme de rotamères attendus dans le cas d'un amide. En effet, par chauffage de l'échantillon à 60 °C, des signaux correctement définis peuvent être observés par RMN ¹H. Une tentative pour améliorer le rendement a été d'utiliser la DMAP comme base, malheureusement sans amélioration notable.

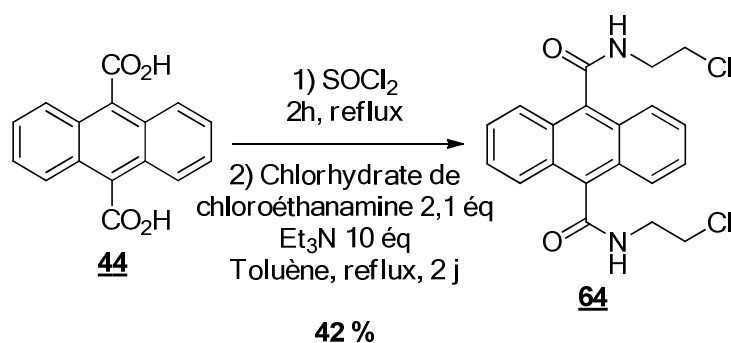


Schéma 102

La formation du produit **64** a été tentée dans les conditions de Staudinger¹⁰³ afin de tenter d'améliorer le rendement (Schéma 103). Malheureusement, le même constat a été fait que dans le cas du diacide bicyclique **23**, le dégagement gazeux indiquant la formation du phosphazène se produit, mais la formation du diamide **64** n'est pas observée.

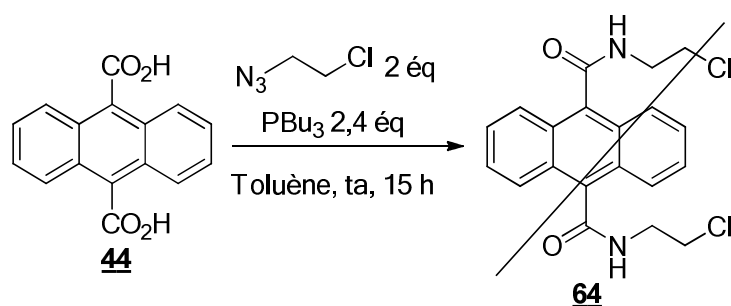


Schéma 103

En série amide, l'introduction des bras espaceurs à deux carbones sur l'anthracène a été menée à bien. La synthèse du diol **60** ainsi que du dichlorure **64** permet d'envisager la macrolactonisation à suivre par des stratégies variées.

4) Estérification du diacide anthracénique **44**

Parallèlement à la formation d'amides porteurs de nucléofuges en position terminale, l'introduction des bras espaceurs a aussi été réalisée en série ester.

a) Estérification dans des conditions classiques

Au vu du succès mitigé rencontré par la voie chlorure d'acyle en série amide et du faible nombre d'esters de ce diacide décrits dans la littérature, il nous a semblé intéressant de tenter des essais d'estérification dans des conditions couramment employées. Le diacide **44** a donc été engagé dans des conditions acides en avec l'éthylène glycol dans le toluène (Schéma 104). Après une nuit au reflux, aucune conversion n'est observée. Dans les conditions de Steglich dans le dichlorométhane, le diacide a été mis en réaction pendant six heures à température ambiante. Un produit d'estérification est alors observé en faible quantité par RMN ^1H au sein d'un mélange complexe. La présence importante de sous-produits n'a pas pu permettre d'isoler le produit par chromatographie et donc de déterminer s'il s'agit du diester **65** ou du produit de monoestérification.

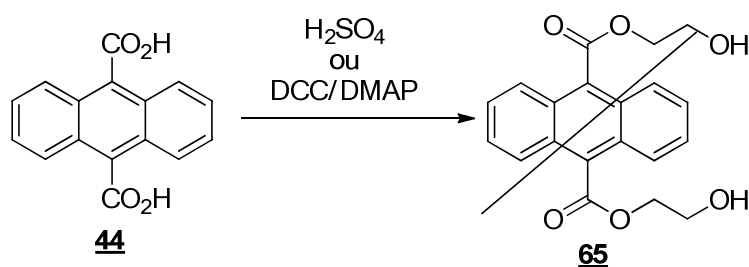


Schéma 104

Les conditions de Mitsunobu¹¹⁵ ont alors été tentées avec le butanol pour un premier essai dans un souci de simplification (Schéma 105). Malgré un temps de réaction élevé, la conversion est problématique, le monoester **66** reste le produit majoritaire et le diester **67** n'est observé qu'à l'état de traces.

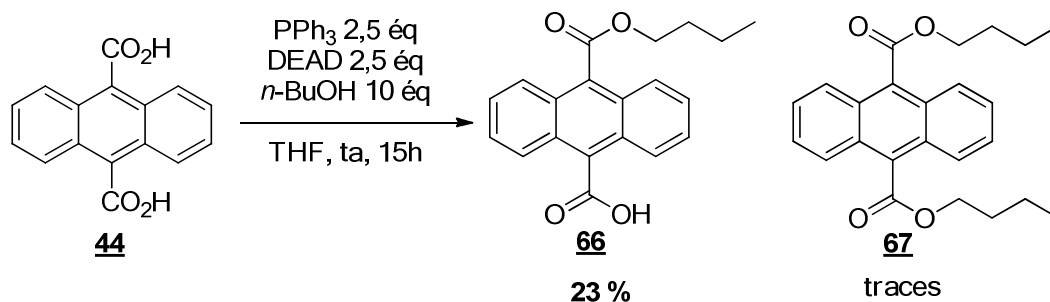


Schéma 105

¹¹⁵ Mitsunobu, O. *Synthesis*, **1981**, *1*, 1–28.

Le point commun entre les conditions évoquées ci-dessus étant la faible solubilité du diacide anthracénique **44** dans les solvants utilisés (toluène, dichlorométhane, THF), le chlorure d'acyle¹¹⁶ **61**, plus soluble, a donc été formé intermédiairement. L'estérification en présence d'un excès d'éthylène glycol permet d'isoler le produit désiré **65** avec un rendement modeste (Schéma 106).

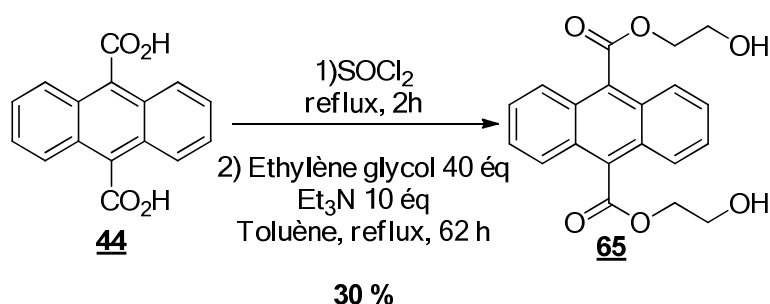
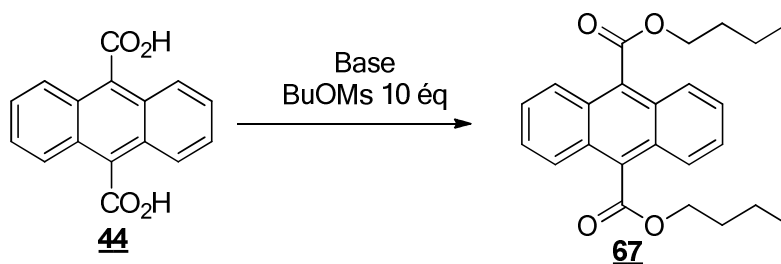


Schéma 106

b) Activation du carboxylate

Le problème premier étant la faible solubilité du substrat, les conditions utilisées dans le cas de l'estérification du diacide bicyclique^{106,107} ont été reprises, celles-ci permettant une meilleure solubilisation du diacide anthracénique.

Les deux couples base/solvant utilisés précédemment ont donc été repris avec le mésylate de butyle dans un premier temps (Schéma 107). L'utilisation du carbonate de potassium dans l'acétonitrile ne permet que l'obtention du monoester **66** en faible quantité du fait de la faible solubilité du diacide **44** dans ce solvant. La réaction se déroule beaucoup mieux dans le DMSO avec la DBU comme base de par la solubilisation totale du substrat. Le diester **67** est alors isolé avec un rendement de 96 %.

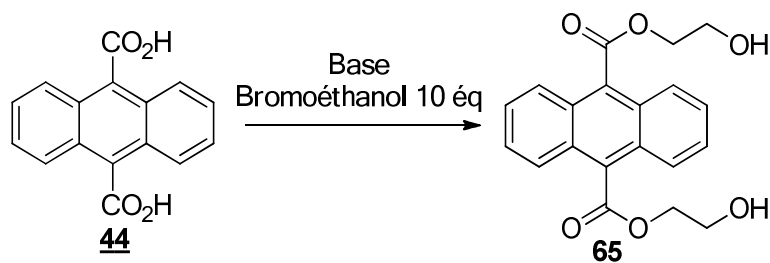


Base	Solvant	Activation	T (°C)	Durée	Résultat
K ₂ CO ₃	MeCN	Δ	50	1 j	9 % monoester 66
DBU	DMSO	Δ	50	10 h	96 % diester 67

Schéma 107

¹¹⁶ Lobato, R.; Veiga, A. X.; Perez-Vazquez, J.; Fernandez-Nieto, F.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4090–4093.

La réaction avec le bromoéthanol se fait plus difficilement (Schéma 108). En effet, au reflux de l'acétonitrile, aucune conversion n'est observée après cinq jours en présence d'un agent de transfert de phase. Le diester **65** est isolé dans les conditions DBU/DMSO avec un rendement cependant modeste. Une nette amélioration est observée à conditions équivalentes par irradiation au micro-onde, les espèces polaires et donc le carboxylate étant alors activées.



Base	Solvant	Activation	T (°C)	Durée	Résultat
K ₂ CO ₃	MeCN	Δ + CTAB	reflux	5j	Pas de conversion
DBU	DMSO	Δ	50	10 h	44%
DBU	DMSO	MW	50	10 h	84%

Schéma 108

Ces conditions ont ensuite été mises en jeu dans des réactions avec des dérivés bromés stériquement encombrés (Schéma 109). Dans le cas de l'ester d'isopropyle **68**, le produit est obtenu avec un rendement similaire à celui décrit par formation intermédiaire du chlorure d'acyle¹¹⁶. Le produit étant purifié par recristallisation dans les deux cas, la voie carboxylate est cependant plus rapide et simple à mettre en œuvre. L'ester de *tert*-butyle semble aussi être formé dans ces conditions comme l'indique le spectre RMN ¹H du brut réactionnel. Cependant, le produit n'a pas pu être isolé, le moindre traitement aqueux ou sur silice provoquant la dégradation du produit. Cette réactivité particulière d'esters encombrés est surprenante.



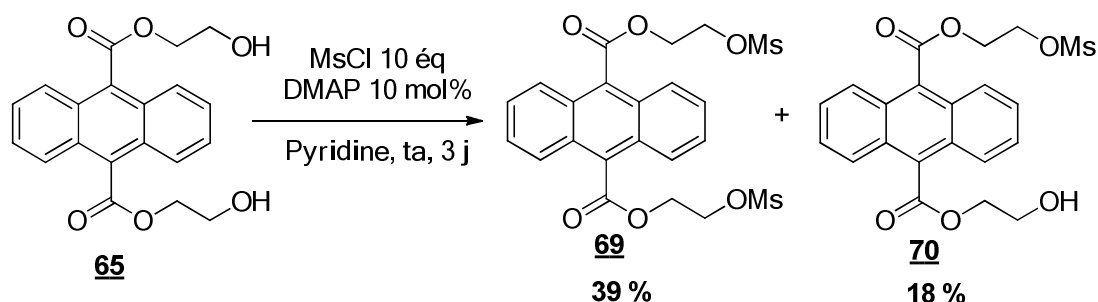
R	Traitement	Résultat
<i>i</i> -Pr	Recristallisation	74 %
<i>t</i> -Bu	Aucun	Produit impur
	Lavage NH ₄ Cl	Dégradation
	Chromatographie sur colonne	Dégradation

Schéma 109

La formation d'esters anthracéniques par réaction par le carboxylate est donc possible même dans des cas fortement encombrés, le problème étant alors la sensibilité du produit vis-à-vis de l'hydrolyse acide.

c) Fonctionnalisation en position terminale

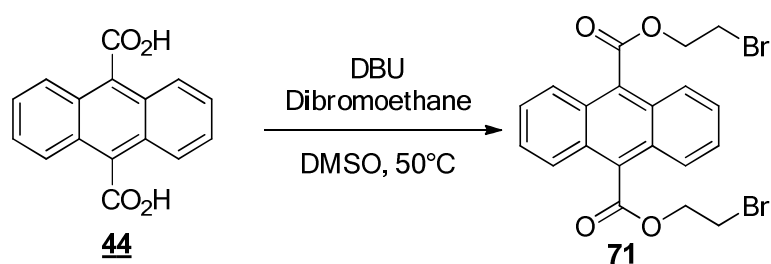
Le diester **65** ayant été obtenu, l'étape suivante consiste en la transformation des fonctions alcools en groupes partant. La méthylation a donc été effectuée dans les conditions standards (Schéma 110). La conversion s'avère alors difficile. Le produit de diméthylation **69** n'est isolé qu'à 39 % de rendement après trois jours de réaction, 18 % de produit monométhylié **70** étant également récupéré.

d) Introduction d'un bras espaceur fonctionnalisé en position terminale

Pour pallier à ce problème, nous avons entrepris d'installer le groupe partant en amont en engageant le diacide anthracénique **44** avec un bisélectrophile. Le risque est alors que le carboxylate réagisse avec le produit formé et entraîne une polymérisation. Ce problème ne nous a pas paru insurmontable en première approche, un fort excès de bisélectrophile devant permettre d'augmenter statistiquement la formation du produit au détriment du polymère.

L'estérification a été conduite avec le dibromoéthane (Schéma 111). Les conditions utilisées précédemment n'ont permis d'obtenir le produit dibromé **71** qu'avec un rendement médiocre sur petite quantité (Schéma 111, Entrée 1) du fait des réactions secondaires et ce malgré l'excès de dibromoéthane. Le phénomène est plus marqué lors de la montée en échelle à concentration équivalente (Schéma 111, Entrée 2). La limitation de production de sous-produits a été tentée en ajustant la quantité de base au strict nécessaire et en réduisant le temps de réaction, avec un succès limité (Schéma 111, Entrée 3). Une montée en échelle supplémentaire provoque de nouveau une baisse de rendement malgré le passage à 20 équivalents de dibromoéthane (Schéma 111, Entrée 5).

La récupération par chromatographie de sous-produits ne correspondant ni au monoester ni au diester mais présentant néanmoins des signaux aromatiques ainsi que des signaux assimilables à des CH₂ ester met en évidence la formation d'oligomères. Un dernier essai a donc conduit à mener la réaction en flux (Schéma 111, Entrée 6, 1mL/min, 45 min) de manière à éliminer le produit désiré après sa formation et avant qu'il ne polymérise. Il y a alors une amélioration sensible, le rendement restant à optimiser.



Entrée	Equivalents de dibromoéthane	Equivalents de DBU	Durée (h)	Masse de diacide engagée	Rendement
1	10	2,5	10	100 mg	36 %
2	10	2,5	10	500 mg	27 %
3	10	2	1,5	500 mg	31 %
4	10	2	10	880 mg	12 %
5	20	2	10	3,48 g	12 %
6	20	2	0,75 flux	3,04 g	25 %

Schéma 111

La stratégie carboxylate semblant alors peu adaptée, un essai a été réalisé par formation préalable du chlorure d'acyle **61** puis estérification avec le bromoéthanol (Schéma 112). On observe dans ce cas aussi la présence de sous-produits anthracéniques. Il y a de plus échange d'halogènes, le diester chloré **72** ayant été obtenu. Les esters bromés et chlorés n'ayant pas pu être totalement séparés par chromatographie, les rendements de chacun ont été déterminés par RMN $^1\text{H}^{117}$.

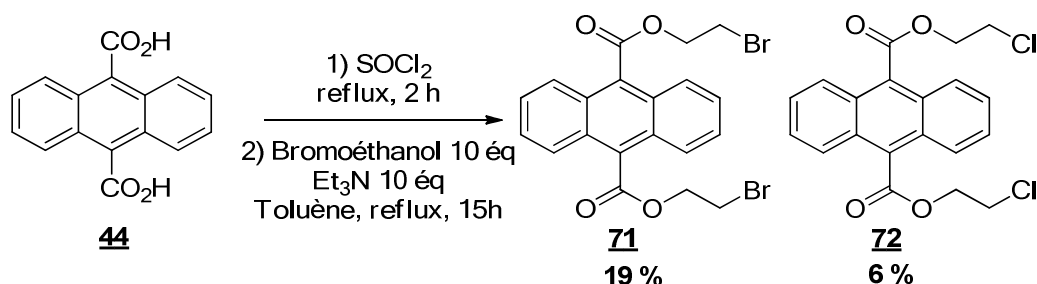


Schéma 112

La stratégie par réaction du carboxylate restant la plus efficace, un bisélectrophile moins réactif a été mis en jeu dans l'espoir de limiter la réactivité du diester formé en polymérisation. L'estérification se fait comme prévu plus difficilement avec le dichloroéthane. Seul le monoester est observé après dix heures de réaction à 50 °C. La conversion est complète après six heures à 80 °C, le produit **72** étant alors isolé avec un rendement moyen mais comparativement bien meilleur que dans le cas du bromé à l'échelle des 500 mg de diacide engagés (Schéma 113).

¹¹⁷ Bien que les signaux observés correspondent respectivement aux dérivés bromés et chlorés isolés, la formation d'un produit mixte n'est pas exclue.

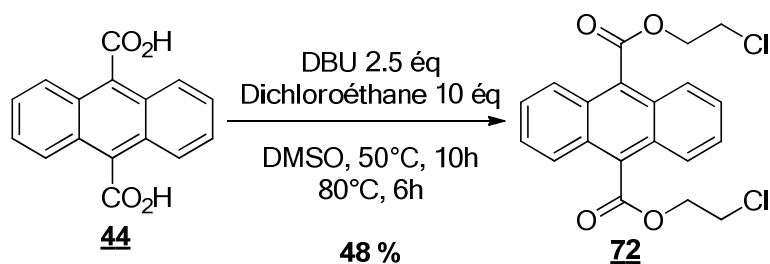


Schéma 113

Afin d'évaluer l'influence de l'électrophile, un meilleur bisélectrophile a alors été engagé. Le bismésylate **73** a donc été synthétisé à partir de l'éthylène glycol dans des conditions standards¹¹⁸ (Schéma 114).

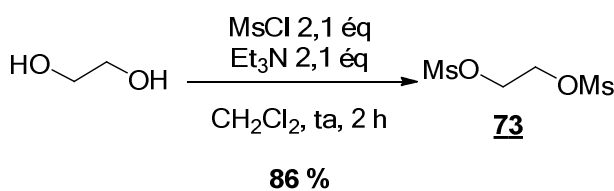


Schéma 114

Dans des quantités et conditions réactionnelles semblables, le produit **69** est alors isolé avec un rendement comparable au cas du dérivé dibromé **71** (Schéma 115). Le seul changement est la quantité de bisélectrophile, introduit ici dans une proportion moindre que précédemment à cause de l'élimination difficile de l'excès de dimésylate **73**.

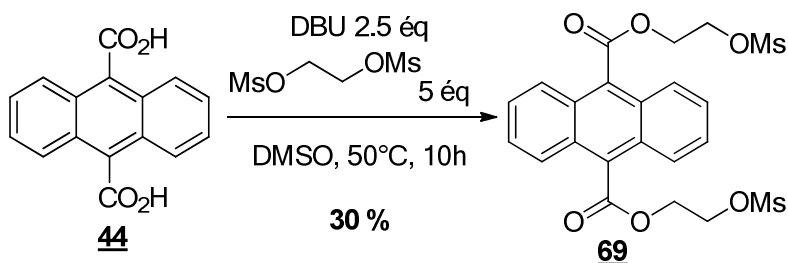


Schéma 115

La formation importante de sous-produits en dépit de l'excès important de bisélectrophile engagé lors de ces réactions ne correspond pas à une distribution statistique ce qui nous pousse à penser que le groupe partant après estérification possède une meilleure électrophilie que le bisélectrophile. Ceci peut être expliqué par un effet d'assistance anchimérique avec participation de l'oxygène de l'ester (Schéma 116). L'halogénoester est alors en équilibre avec la forme chargée cyclique d'une électrophilie supérieure. L'existence de cet équilibre dans notre cas expliquerait la différence de réactivité entre l'halogénoester et le bishalogéné, et donc la formation d'oligomères.

¹¹⁸ Tahtaoui, C.; Parrot, I.; Klotz, P.; Guillier, F.; Galzi, J-L.; Hibert, M.; Ilien, B. *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 4300–4315.

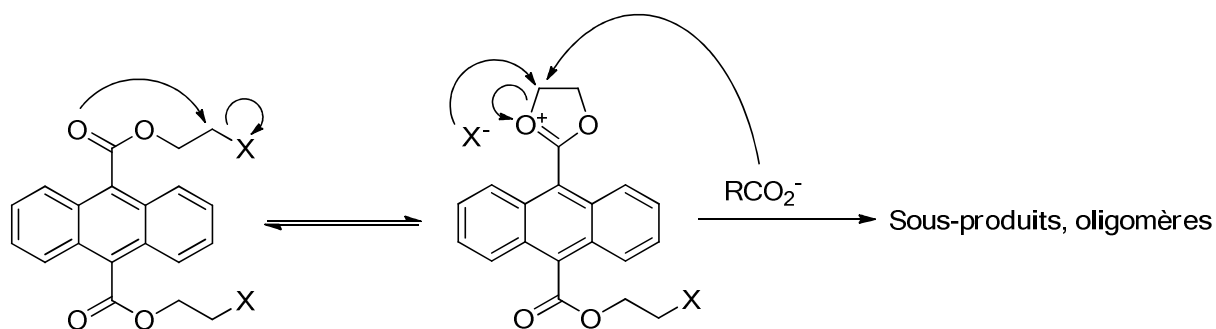


Schéma 116

Au final, et malgré la présence d'un effet défavorable, des esters porteurs de différents groupes partants ont pu être synthétisés.

e) Vers la synthèse de l'ester porteur de fonctions amine terminales

Dans le but d'introduire un lien aromatique précurseur d'amides, l'estérification de l'*o*-nitrophénol a été réalisée avec le diacide anthracénique dans l'optique de former l'amine dans une seconde étape de réduction. Le nitroester **74** est donc obtenu par formation préalable du chlorure d'acyle **61** (Schéma 117). L'insolubilité du produit permet de l'isoler par filtration du brut réactionnel mais sa caractérisation par RMN n'a pas été possible. La présence des groupements nitro et l'absence d'acide carboxylique a cependant été confirmée par IR, indiquant que le diester **74** est isolé sans monoester.

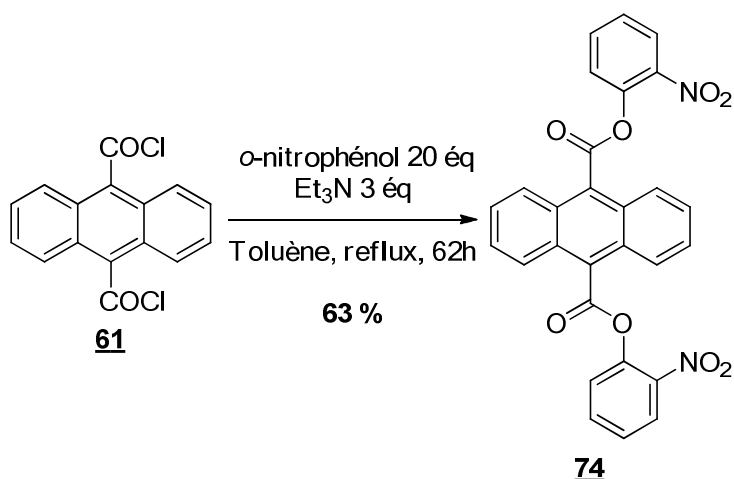


Schéma 117

La réduction des groupements nitro a ensuite été tentée¹¹⁹ (Schéma 118). L'amine **75** n'a pas été formée dans ces conditions, probablement du fait de l'insolubilité du produit.

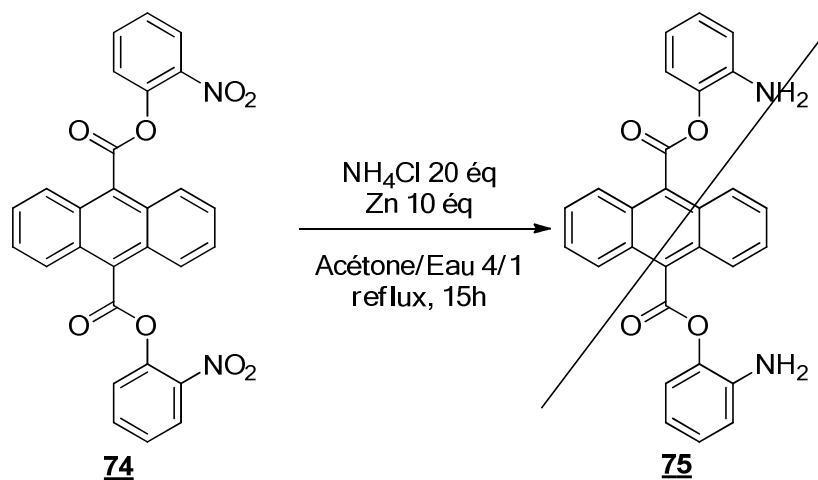


Schéma 118

¹¹⁹ Tsang, T-H.; Gubler, D. A. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 4243–4244.

5) Cyclisation des synthons symétriques

a) Estérification-macrolactonisation

Ayant procédé à l'introduction des espaceurs sur les acides bicycliques et anthracéniques, produisant ainsi des esters fonctionnalisés en position terminale, la stratégie initiale de macrocyclisation consiste en une double estérification mettant en jeu un ester bicyclique ou anthracénique avec son partenaire diacide (Schéma 119). La nature du groupement terminal détermine alors la méthode employée : conditions classiques dans le cas d'un alcool terminal et méthode engageant un carboxylate (DBU dans le DMSO) dans le cas d'un groupe nucléofuge terminal, cette dernière étant compatible avec les deux acides.

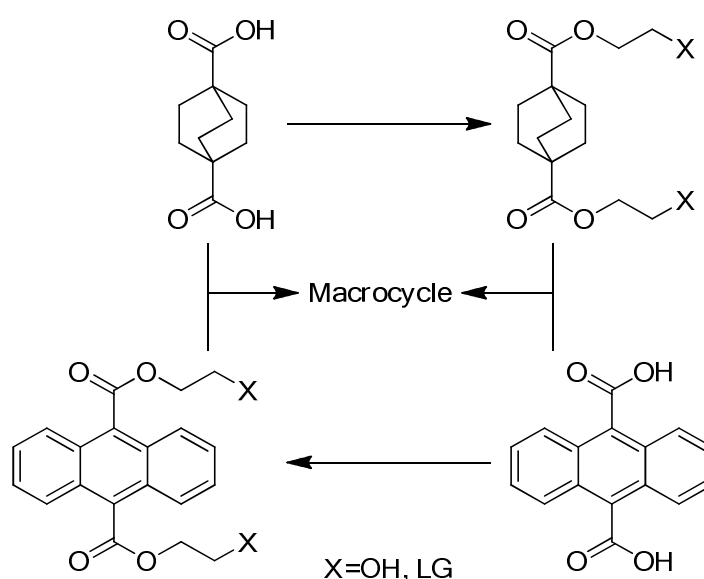


Schéma 119

i) Série ester

Les premiers menant au macrocycle **77** impliquent le diol bicyclique **50** et le diacide anthracénique **44**. Comme vu précédemment (III-4-a), le diacide anthracénique n'a donné que le monoester dans les conditions de Mitsunobu. Dans le cas présent, la seconde réaction étant intramoléculaire par conséquent *a priori* plus facile, il nous a paru intéressant de tenter ces conditions (Schéma 120). De manière surprenante, le diester d'éthyle **76** est obtenu¹²⁰. Cela n'ayant pas été observé auparavant avec ce diacide, la transestérification du DEAD paraît peu probable. Le mécanisme de formation de ce produit n'a pu être élucidé.

¹²⁰ Confirmé par HRMS.

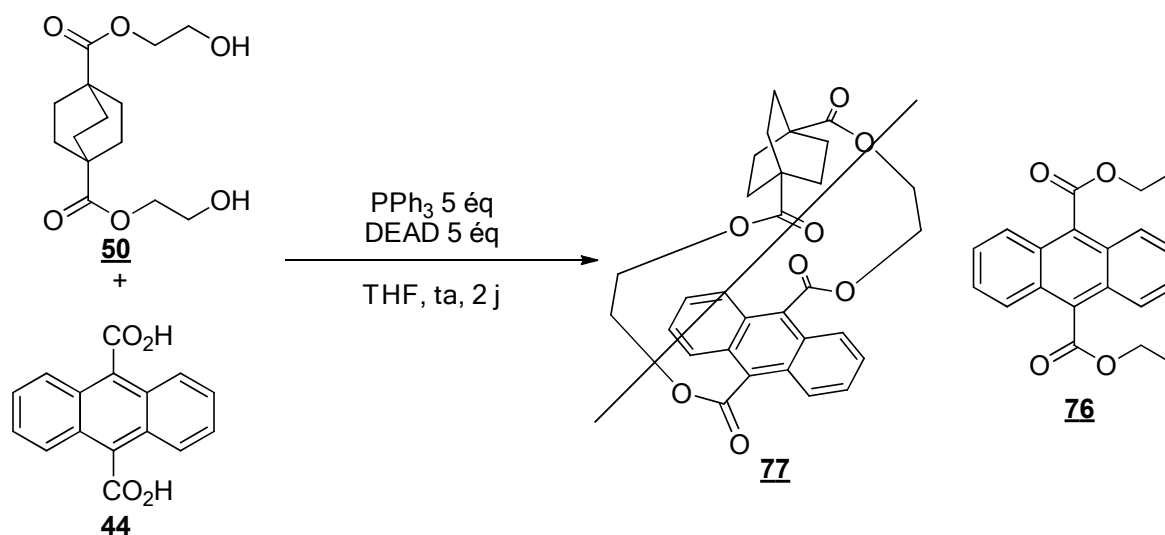


Schéma 120

L'ester mésylé **51** a ensuite été testé dans les conditions d'estérification par le carboxylate¹²¹ (Schéma 121). La conversion du mésylate est observée, néanmoins, aucun produit cyclique n'est observé malgré une forte dilution du milieu (7 $\mu\text{mol/mL}$). On observe ainsi la formation d'oligomères, le produit comportant deux motifs bicycliques pour un motif anthracène **78** ayant pu être isolé. Lors de la formation du polymère linéaire, l'encombrement stérique rencontré est en effet moindre que pour le macrocycle contraint **77**. L'irradiation au micro-onde ou la diminution du temps de réaction à cinq heures n'ont pas apporté d'amélioration.

¹²¹ Les conditions d'estérification en présence de DBU dans le DMSO à 50 °C étant régulièrement employées, celles-ci seront désignées par « conditions carboxylate » dans la suite du document par souci de concision.

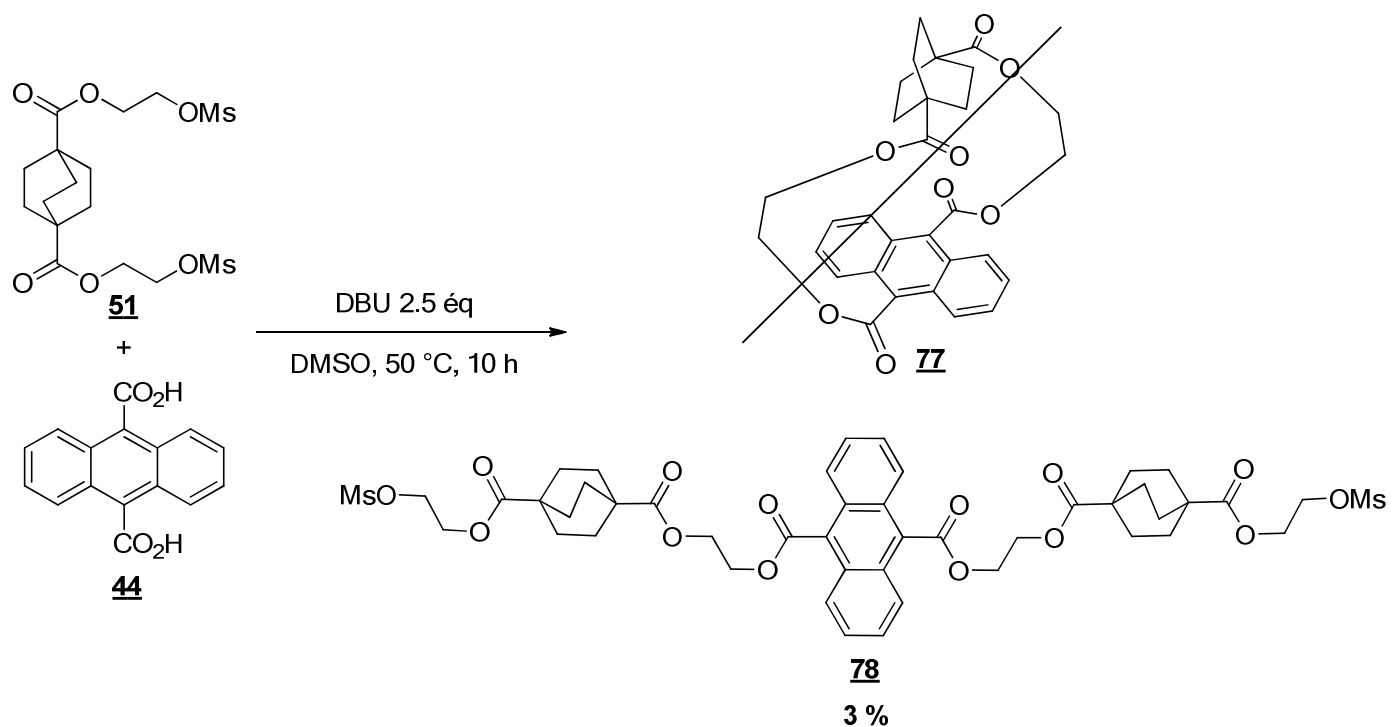


Schéma 121

Le diacide bicyclique **23** a alors été engagé avec l'ester anthracénique bromé **71** dans des conditions identiques (Schéma 122). Un mélange complexe est alors obtenu dans lequel le dimère cyclique **79** a pu être isolé avec un rendement de 16 %. Le trimère cyclique **80** a aussi été observé¹²² mais n'a pas pu être isolé seul.

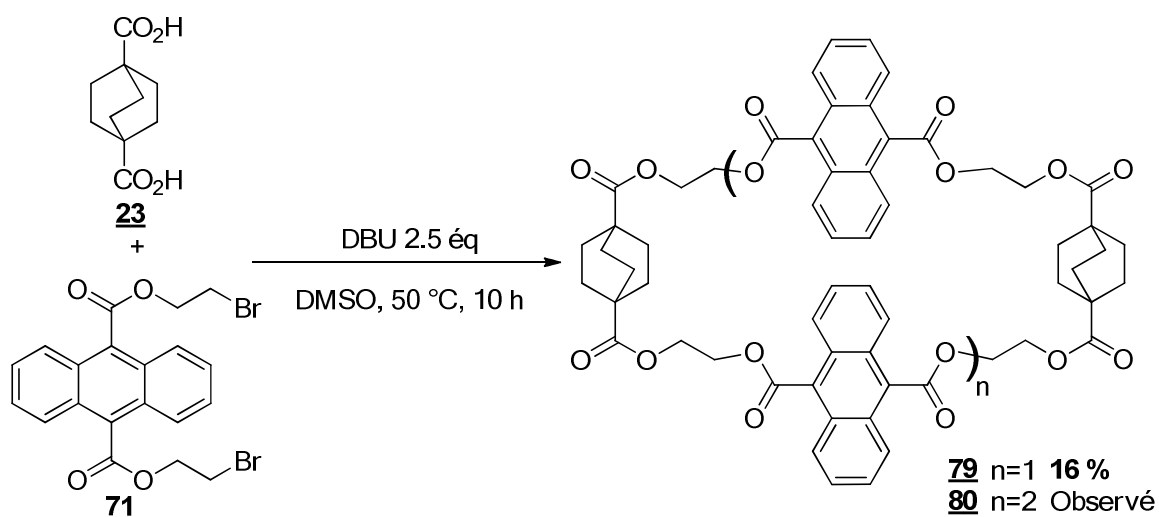


Schéma 122

¹²² Pic m/z observé par HRMS (Calculé : 774,2676. Trouvé : 774,2649)

Un essai a également été réalisé en présence d'AgBF₄ afin de guider le carboxylate tout en facilitant le départ du brome¹²³. Les auteurs de cette méthode décrivent une interaction argent-brome permettant la fermeture intramoléculaire en passant par un état de transition à six chaînons.

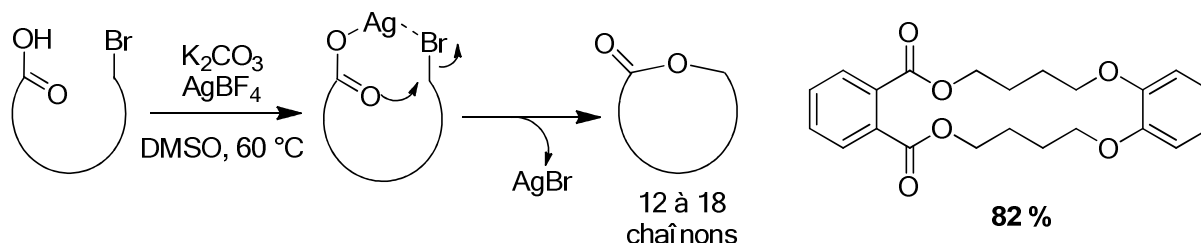


Schéma 123

Dans notre cas, cet effet n'a pas amélioré le résultat, le dimère **79** étant alors extrêmement minoritaire au sein d'un mélange complexe d'oligomères.

Avec le diester chloré **72**, la situation est similaire, le dimère étant alors isolé avec un rendement de 15 %, le rendement descendant à 6 % dans le cas du mésylate **69**.

ii) Série amide

Au vu des difficultés pour obtenir le monomère cyclique en série ester, nous avons essayé en série amide, une liaison hydrogène entre l'amide anthracénique **72** et l'acide bicyclique **23** pouvant éventuellement favoriser la réaction intramoléculaire.

L'amide chloré **64** a donc été engagé en macrocyclisation avec le diacide bicyclique **23** (Schéma 124). Le produit majoritaire alors obtenu est la dioxazoline anthracénique **62**. La mono-oxazoline a également été observée. Le macrocycle **81** n'a pas été détecté.

¹²³ Liu, L.; Xu, S.; Zhou, H. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 8386–8391.

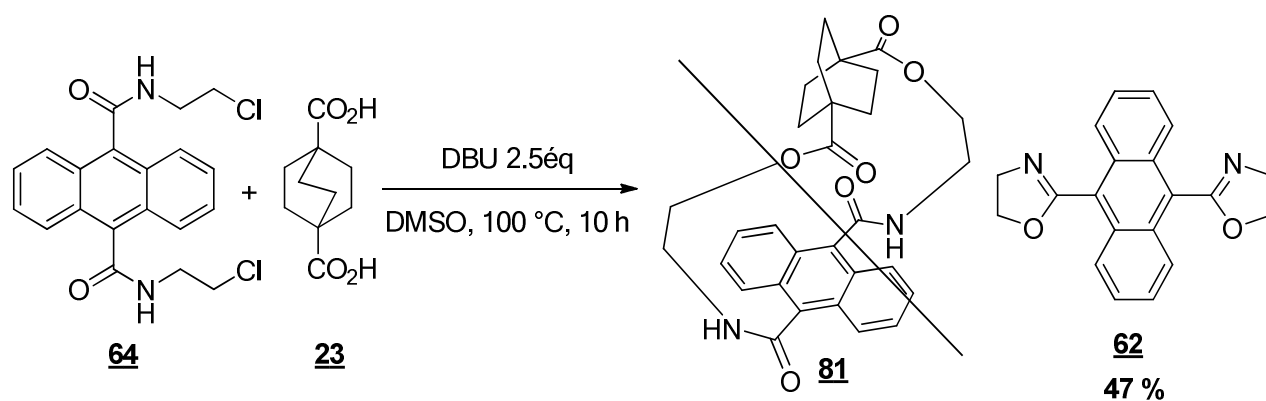


Schéma 124

Seule une fraction de faible masse présentait des signaux bicycliques en RMN ^1H , l'éclatement des signaux bicycliques et esters semblant indiquer un polymère. La forte polarité de ce produit ($R_f = 0,06$ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 1/1) s'expliquerait alors par l'acide libre du diacide linéaire **82** (Figure 49).

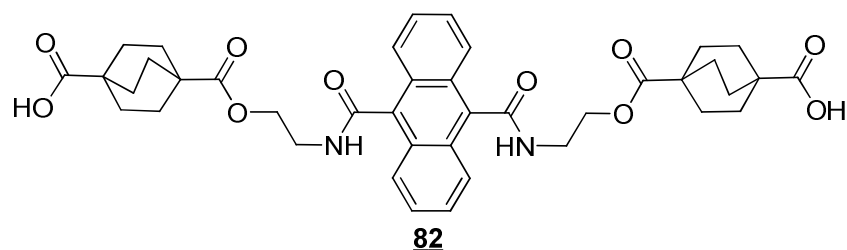


Figure 49

Nous avons alors tenté de valoriser ce sous-produit en tentant l'ouverture de l'oxazoline **62** par le diacide **23** suivant une méthode décrivant l'ouverture thermique d'oxazolines aromatiques par des acides carboxyliques aliphatiques¹²⁴ (Schéma 125).

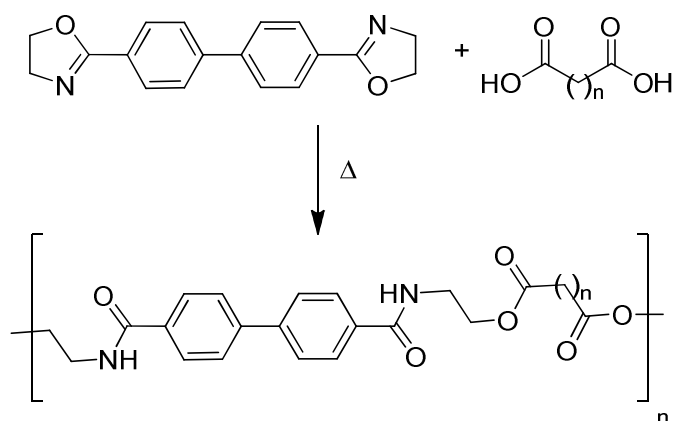
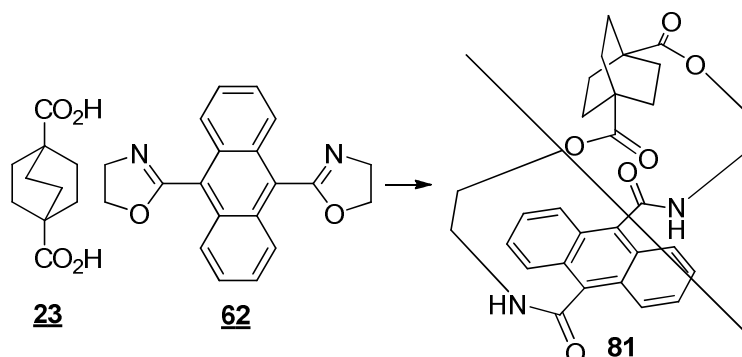


Schéma 125

¹²⁴ Lusto, J.; Kronek, J.; Kleinova, A.; Janigova, I.; Valentova, H.; Nedbal, J. *J. Pol. Sci.*, **2012**, *50*, 3936-3943.

La réactivité s'annonçant faible, des conditions dures ont d'emblée été employées, néanmoins, aucune conversion n'est observée après cinq heures au micro-onde à 120 °C dans le xylène, ni même à 160 °C dans le DMF. Un mélange de polymères est finalement récupéré après réaction dans le sulfolane (Schéma 126).



Conditions

p-xylène, 120°C (max), MW, 5h

DMF, 160°C, $\mu\omega$, 5h

Sulfolane, 160°C, Δ , 62h

Résultat

Pas de conversion

Pas de conversion

Polymérisation

Schéma 126

En série amide, il semble donc nécessaire de protéger l'azote avant toute tentative de macrocyclisation de manière à empêcher la formation de l'oxazoline (Schéma 127).

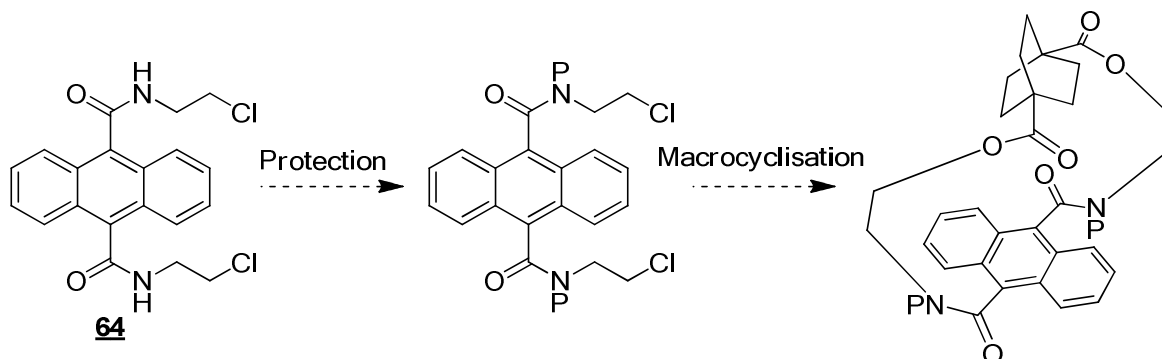


Schéma 127

b) Métathèse croisée-métathèse de fermeture de cycle

Un macrocycle issu d'une fermeture de cycle par métathèse **83** a été envisagé à partir du divinylanthracène **84** et du diester d'allyle bicyclique **85** (Schéma 128). L'accès rapide aux synthons ainsi que l'opportunité d'introduire des liens plus courts et rigides que précédemment nous ont paru attrayant dans le cas de ce modèle.

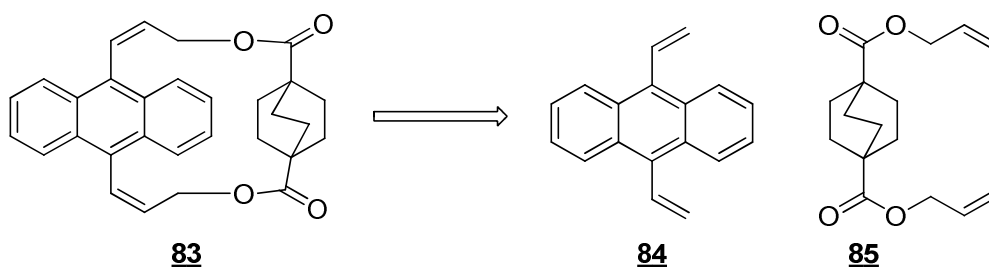


Schéma 128

i) Synthèse des précurseurs

La formation du divinyle **84** a été décrite dans un brevet¹²⁵ dans des conditions simples par traitement de **15** par le bromure de vinylmagnésium. Cependant, en reproduisant ces conditions, seul le produit de monosubstitution **86** a été obtenu avec d'autres sous-produits (Schéma 129). La seconde substitution n'a pas été observée en augmentant la température ou la stoechiométrie en vinylmagnésien.

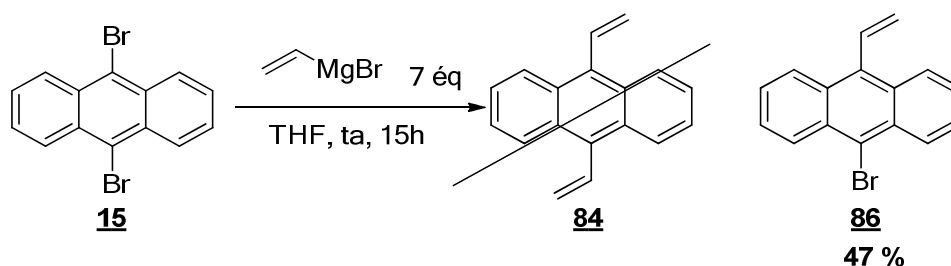


Schéma 129

Le dibromoanthracène **15** a alors été couplé avec le vinyltrifluoroborate de potassium dans les conditions de Suzuki¹²⁶ (Schéma 130). La conversion n'étant pas totale, le produit **84** attendu a été isolé avec un rendement modeste. La quantité obtenue est toutefois suffisante pour poursuivre les essais. Cette étape n'a pas été optimisée.

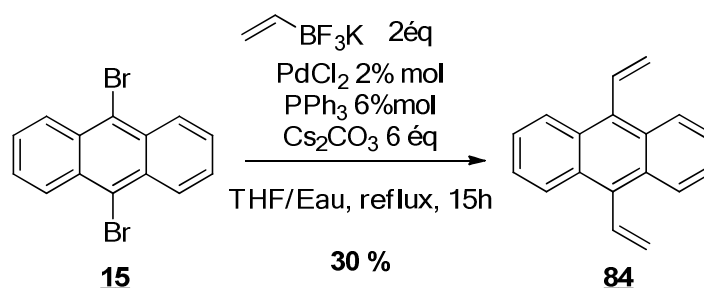


Schéma 130

¹²⁵ Fu, Z., 102108040, 2011.

¹²⁶ Molander, G. A.; Brown, A. R. *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 9681–9686.

Le partenaire allylique **85** a quant à lui été formé avec un bon rendement dans les conditions carboxylate par estérification du diacide bicyclique **23** avec le bromure d'allyle (Schéma 131).

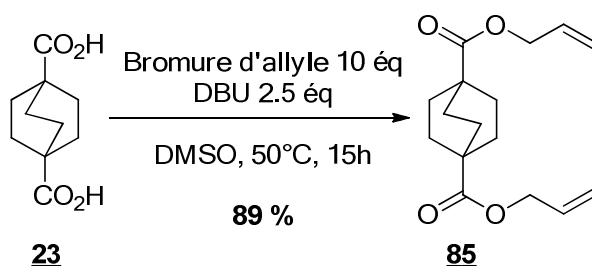


Schéma 131

ii) Réactivité en métathèse

La métathèse croisée suivie de la fermeture de cycle par métathèse a donc été tentée entre le vinyle **84** et l'allyle **85** par catalyse au catalyseur de Grubbs II dans des conditions diluées (Schéma 132). Avec 5 mol% de catalyseur au reflux du dichlorométhane, aucune conversion n'est observée après 18 heures. Après augmentation de la charge catalytique à 10 mol% et réaction au reflux du toluène, on observe une conversion partielle du produit bicyclique **85** par RMN ^1H . Après chromatographie, le substrat vinylique **84** est intégralement récupéré ainsi que 43 % du substrat allylique **85**. Le polymère bicyclique n'a pas pu être isolé.

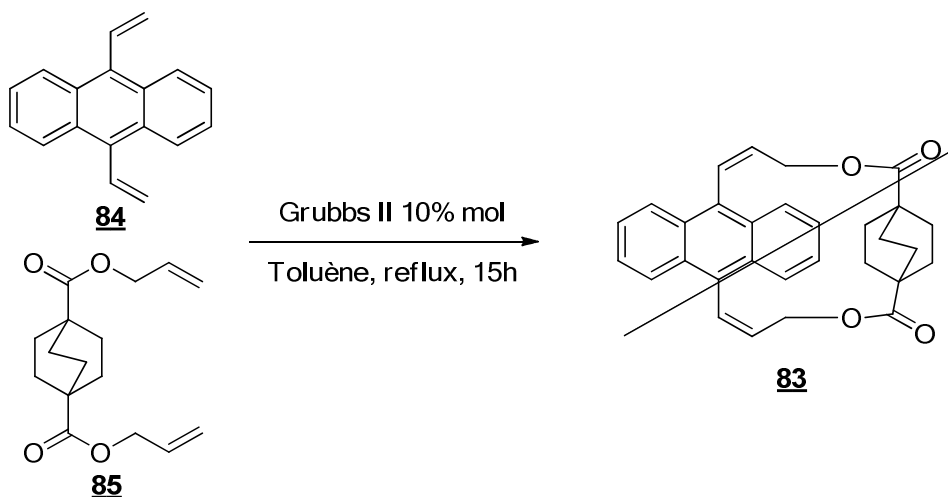


Schéma 132

La réactivité de ces oléfines semblant assez faible, les synthons ont été pris un à un afin de tester leur réactivité. Dans le cas de l'allyle bicyclique **85**, l'homopolymérisation par métathèse croisée est observée au reflux du dichlorométhane en conditions de concentration élevée (Schéma 133). Le dimère **86** a pu être isolé du reste des polymères, le signal caractéristique de l'alcène formé correspondant à celui observé précédemment en RMN ^1H .

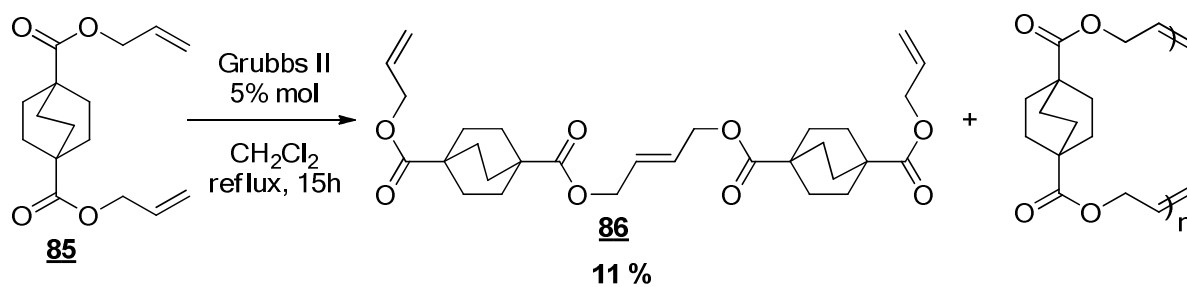


Schéma 133

Dans des conditions de réaction équivalentes, à concentration élevée, le divinyle **84** reste quant à lui parfaitement inerte (Schéma 134).

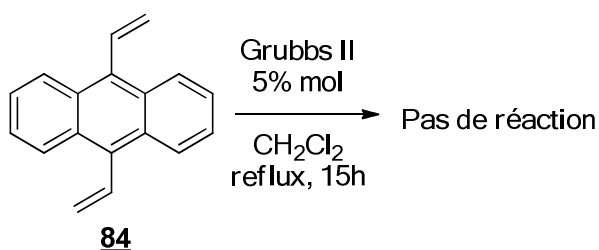


Schéma 134

La métathèse croisée a alors été tentée dans des conditions plus favorables avec un excès d'une oléfine appauvrie (Schéma 135). Aucune conversion n'étant observée dans ce cas, l'idée d'utiliser le divinylantracène **84** en métathèse a été abandonnée.

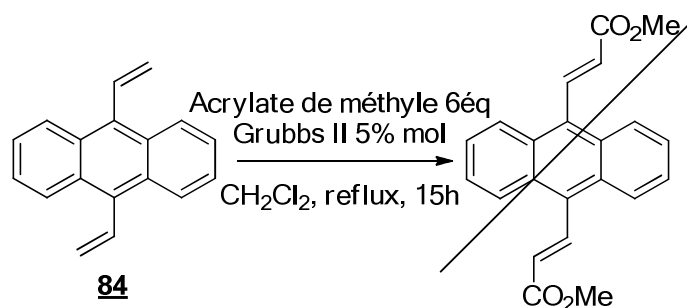


Schéma 135

Afin de poursuivre la stratégie métathèse, la synthèse d'un partenaire anthracénique alternatif est donc nécessaire. Il serait possible de synthétiser l'ester d'allyle correspondant et de l'engager avec son homologue bicyclique mais l'espaceur à quatre carbones résultant serait d'une longueur prohibitive. La vinylcétone anthracénique **87** serait une meilleure candidate en termes de longueur de lien et de réactivité en métathèse¹²⁷ (Schéma 136).

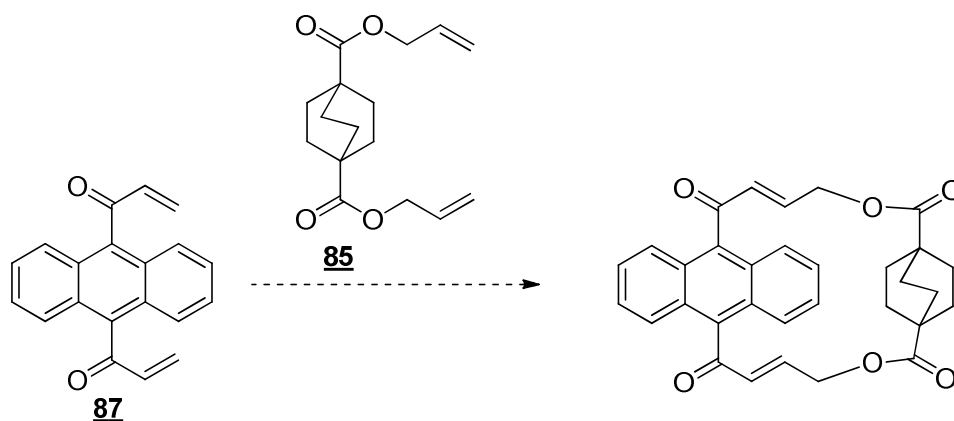


Schéma 136

¹²⁷ Abbasa, M.; Leitgeb, A.; Slugovc, C. *Synlett*, **2013**, 24, 1193-1196.

6) Macrocyclisation par formations d'intermédiaires désymétrisés

La stratégie produisant le résultat le plus proche de l'objectif étant encore la double estérification d'un diacide avec son partenaire halogénoester, produisant le dimère cyclique **79**, l'approche suivante consiste à former un halogénoacide linéaire qui sera engagé en macrolactonisation. Ce type de produit est issu de l'estérification entre un des diacides monoprotégé avec le dihalogénoester partenaire, suivie d'une étape de déprotection (Schéma 137). Au stade de la déprotection, trois esters sont déjà formés, le choix de la protection nécessite donc que les conditions de déprotection soient orthogonales à l'hydrolyse des esters. Les protections choisies n'impliquent donc pas de déprotection exclusivement en milieu acide ou basique. La protection choisie doit de plus être résistante aux conditions d'estérification, au risque de libérer l'acide trop tôt, former le carboxylate et ainsi des sous-produits.

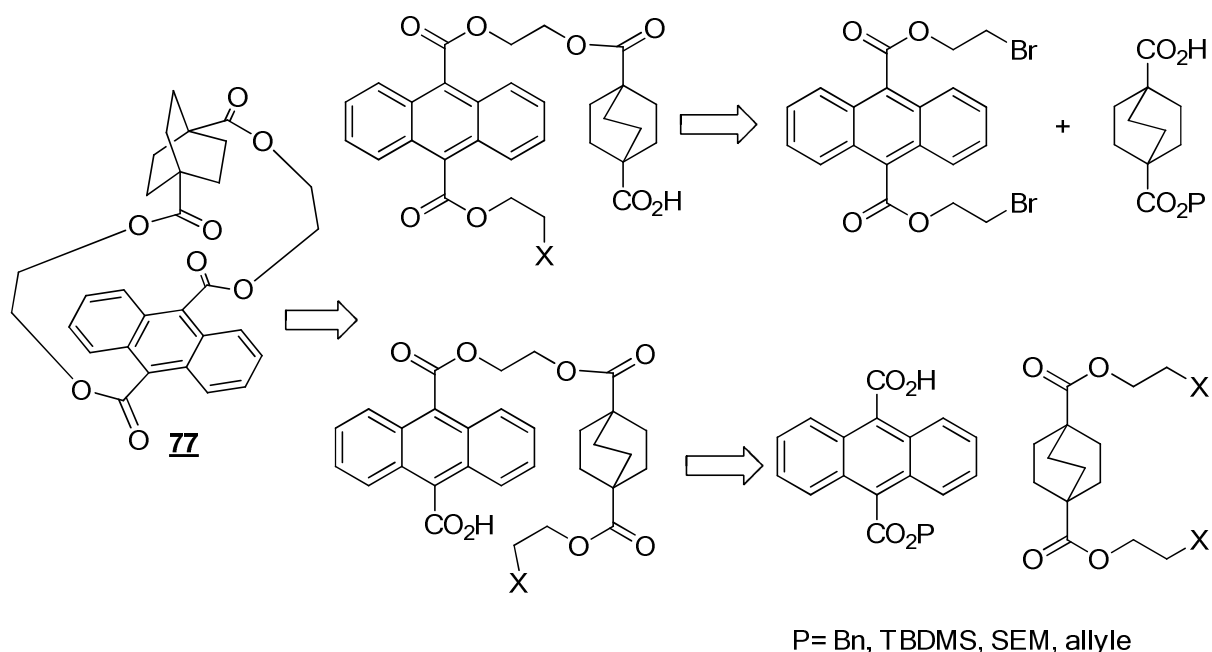


Schéma 137

a) Monoprotection du diacide anthracénique

Nous avons tenté dans un premier temps de monoprotéger le diacide anthracénique **44**. La formation d'un ester de benzyle nous a semblé être un choix adapté. En effet, sa formation à partir du bromure de benzyle semble raisonnable vu les résultats évoqués précédemment en estérification. Les conditions d'orthogonalité sont par ailleurs remplies avec une déprotection possible par hydrogénolyse.

Le diacide anthracénique **44** a donc été engagé dans une réaction d'estérification dans les conditions carboxylate avec un équivalent de bromure de benzyle (Schéma 138). Les deux fonctions acides étant de réactivité équivalente, un mélange statistique avec 25 % de diacide,

50 % de monoester et 25 % de diester est attendu. Or, le diester **88** est formé exclusivement de manière reproductible, ceci pouvant s'expliquer par la solubilité du monoester formé **89** supérieure à celle du diacide. Le monoester étant alors plus susceptible de réagir que le diacide.

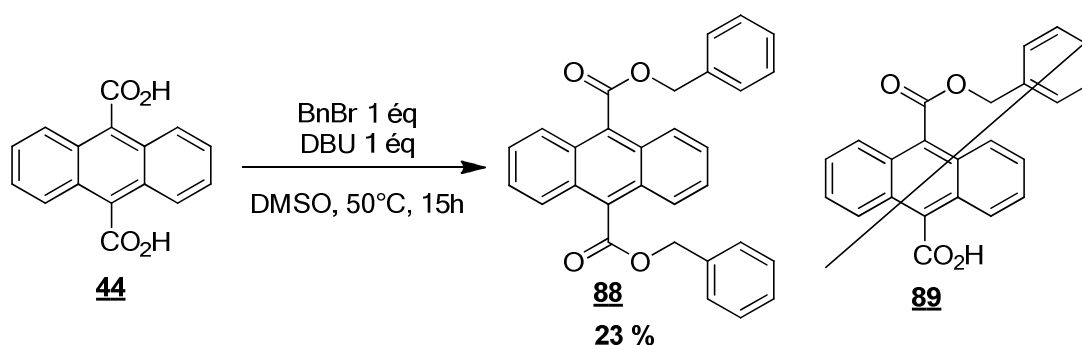


Schéma 138

Ce problème pourrait être résolu en travaillant dans des conditions plus diluées afin de limiter la différence de solubilité entre le monoester et le diacide. L'utilisation de DMSO distillé en grande quantité étant une contrainte au niveau pratique, il nous a paru intéressant de tester ces conditions sur le diacide bicyclique **23** avant d'optimiser cette réaction en série anthracène.

b) Monoprotection du diacide bicyclique

i) Protection benzyle

Le diacide bicyclique **23** a donc été engagé dans des conditions similaires à celles employées en série anthracène (Schéma 139). Le contrôle statistique de la réaction étant dans ce cas observé, le rendement obtenu, dans l'absolu moyen, est à mettre en perspective des 50 % attendus.

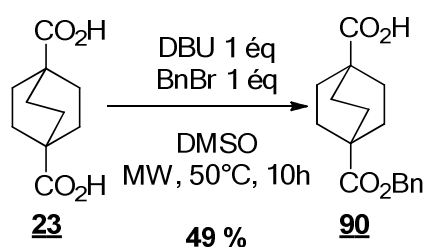


Schéma 139

L'acide **90** est alors engagé en estérification avec le diester bromé **71** afin d'obtenir le bromoacide protégé **91**. Dans ce cas aussi, on obtient un mélange statistique, les deux carbones aux pieds des atomes de brome étant d'électrophilie équivalente. Le produit désiré est ainsi obtenu à hauteur de 33 %. Le sous-produit de diestérification **92** est formé avec un rendement de 25 % avec 33 % du diester **71** également récupéré (Schéma 140).

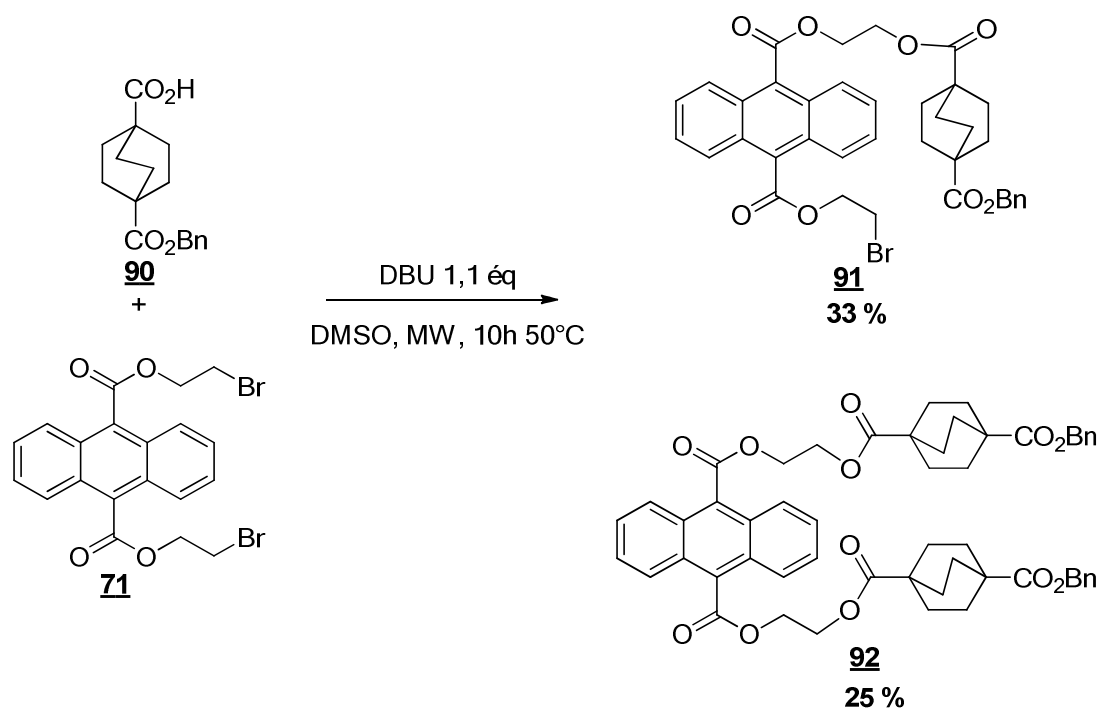
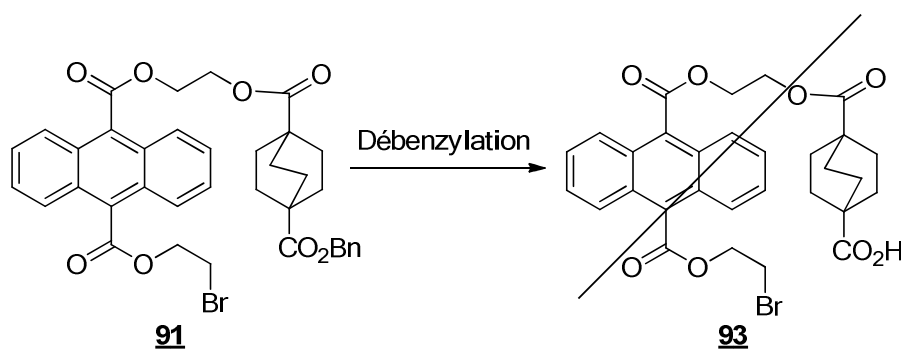


Schéma 140

La déprotection du benzyle s'est avérée plus difficile. En effet, dans les conditions classiques d'hydrogénolyse¹²⁸, aucune conversion n'est observée (Schéma 141). De même en utilisant le cyclohexadiène comme source d'hydrogène¹²⁹. Dans des conditions plus poussées, un mélange complexe de produits benzylés est obtenu.



Conditions

Pd/C 5% mol, H₂ 1 bar, MeOH, ta, 60 h

Pd(OH)₂ 10 % mol, Cyclohexadiène 10 éq, EtOH, reflux, 24 h

Pd/C 10 % mol, H₂ 35 bar, DMF, 80 °C, 16 h

Résultat

Pas de conversion

Pas de conversion

Dégradation

Schéma 141

La déprotection de l'ester de benzyle **91** étant problématique, nous nous sommes tournés vers une autre protection.

¹²⁸ Hartung, W. H.; Simonoff, R.. *Hydrogenolysis of Benzyl Groups Attached to Oxygen, Nitrogen, or Sulfur*. John Wiley & Sons, Inc., **2004**

¹²⁹ Felix, A. M.; Heimer, E. P.; Lambros, T. J.; Tzougraki, C.; Meienhofer, J. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4194–4196.

ii) Protection par un groupement silylé

La protection de l'ester a alors été envisagée par un groupement silylé qui pourra être déprotégé en présence de fluorures dans une dernière étape.

La formation de l'ester de *t*-butyldiméthylsilyle¹³⁰ **94** a été tentée (Schéma 142), sans qu'aucune conversion ne soit observée, même en présence d'un excès de TBDMS-Cl.

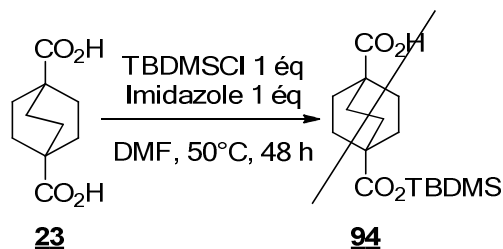


Schéma 142

Suspectant un trop fort encombrement stérique, l'ester de (triméthylsilyl)éthoxyméthyle (SEM) a été la cible suivante¹³¹. Le monoester **95** a été formé et séparé du diester **96** ainsi que du diacide **23** dont la récupération n'est pas complète du fait de son élution difficile par chromatographie (Schéma 143).

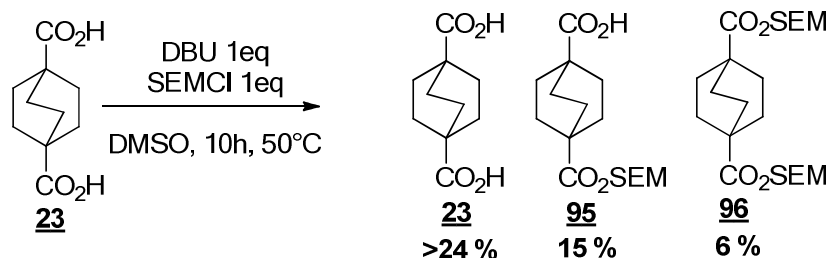


Schéma 143

La formation du bromoester a été menée cette fois ci avec un excès d'ester anthracénique **71** afin de défavoriser la diestérisation (Schéma 144). Le produit désymétrisé **97** a ainsi pu être isolé après une séparation délicate par chromatographie de l'excès de diester **71**, du produit de disubstitution, ainsi que de différents produits issu de la dégradation du SEM.

¹³⁰ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6190–6191.

¹³¹ Chen, W-C.; Vera, M. D.; Joullié, M. M. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4025–4028.

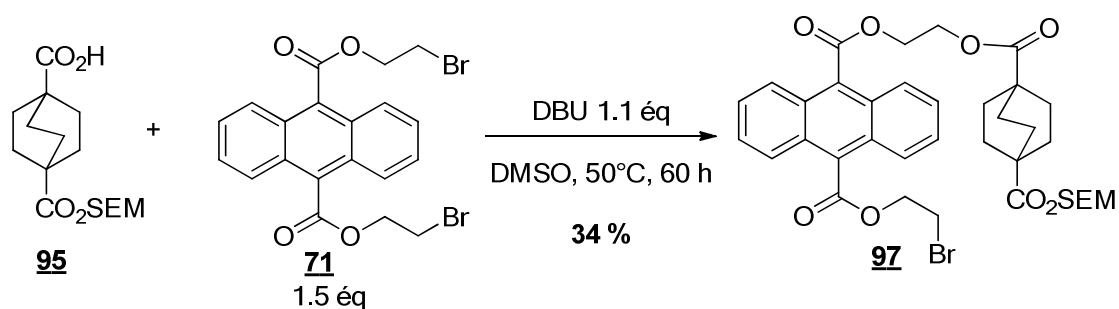


Schéma 144

La déprotection de l'ester **97** a été tentée en présence de TBAF¹³². Afin de profiter de la libération du carboxylate, la réaction a été menée en milieu diluée afin que le produit de déprotection réagisse de manière intramoléculaire pour produire directement le macrocycle **77** (Schéma 145). Dans ces conditions, le SEM n'est pas déprotégé. De plus, on observe la dégradation de la chaîne bromée.

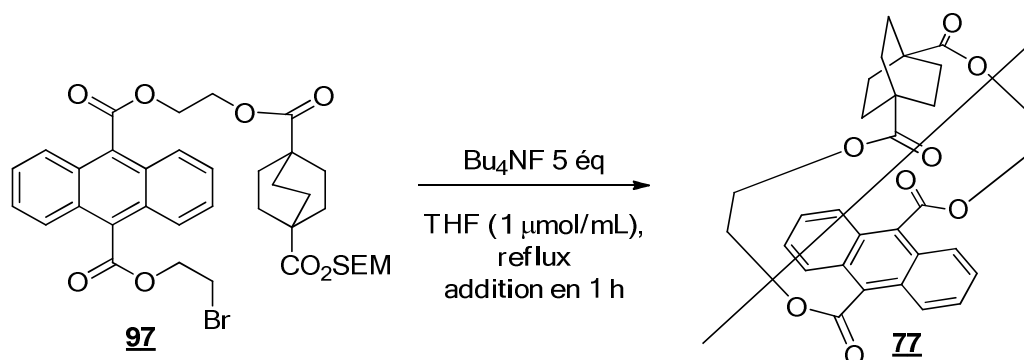


Schéma 145

Une déprotection par le bromure de magnésium pourrait être envisagée¹³¹, mais le manque de matière ne nous a pas permis de réaliser l'essai. Les rendements de cette séquence étant de plus assez faibles, nous avons envisagé une autre protection.

iii) Protection allyle

Notre attention s'est alors portée sur une protection par un ester d'allyle¹³³, ce groupement étant suffisamment robuste pour ne pas subir de dégradation au cours des étapes intermédiaires. Lors de l'étape de déprotection en présence de palladium tetrakis(triphenylphosphine) et de morpholine, on peut craindre une réaction parasite due à l'attaque de la morpholine sur la chaîne bromée. Néanmoins, l'électrophilie supérieure du π -allyle permet d'envisager de trouver des conditions suffisamment douces pour déprotéger l'acide sans substituer la chaîne bromée.

¹³² Arai, M.; Kaneko, S.; Konosu, T. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 6705–6708.

¹³³ Friedrich-Bochnitschek, S.; Waldmann, H.; Kunz, H. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 751–756.

L'acide monoprotégé **98** a donc été formé dans les conditions carboxylate et a été isolé à partir d'un mélange avec le diester **85** et le diacide **23** sans autres produits secondaires (Schéma 146).

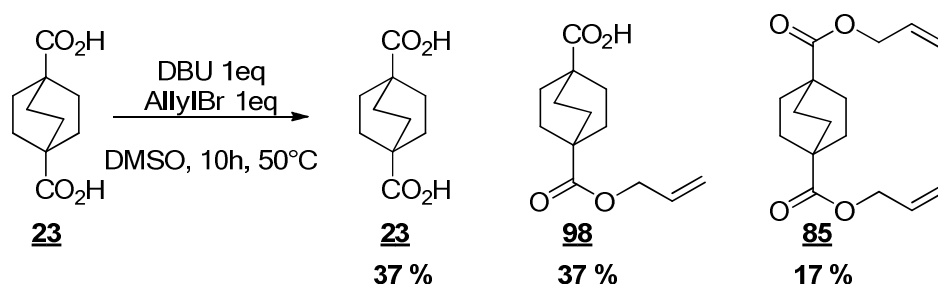


Schéma 146

Le couplage avec le diester **71** est plus efficace qu'avec les monoesters précédents, 98 % de l'acide **98** étant converti (Schéma 147). L'utilisation d'un équivalent et demi de diester permet l'obtention du bromoester **99** avec un rendement convenable, l'excès n'étant pas perdu vu que 0,55 équivalent de diester **71** engagé est récupéré après chromatographie. Le produit de disubstitution **100** étant valorisable, cette étape est donc efficace en termes d'économie d'atomes.

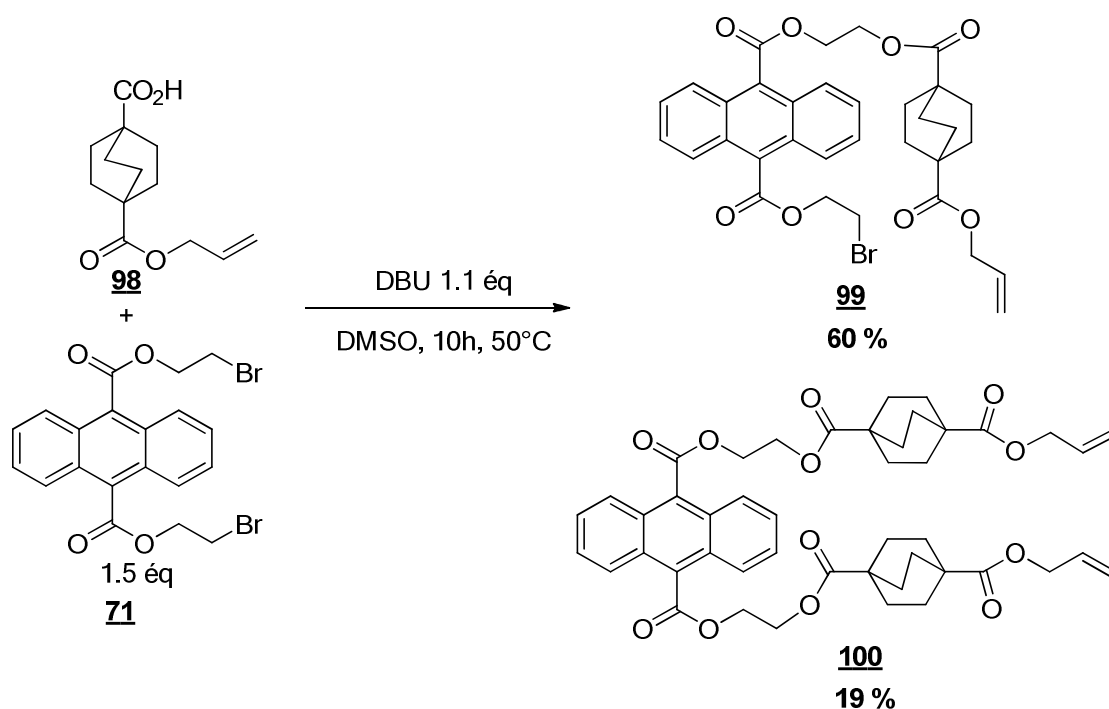


Schéma 147

La déprotection de l'ester d'allyle **99** a été menée pour un premier essai par addition lente d'un équivalent de morpholine sur l'ester en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. La réaction étant incomplète avec un équivalent de morpholine, mais cependant sans addition parasite de la morpholine sur la chaîne bromée, l'ester a été engagé dans les conditions décrites avec dix équivalents¹³³ (Schéma 148), produisant ainsi le bromoacide **93** avec un bon rendement.

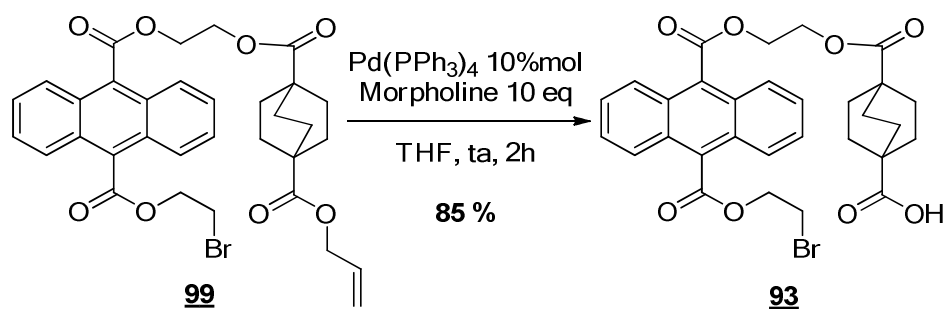


Schéma 148

Le bromoacide **93** est alors engagé en macrolactonisation par addition lente sur une solution de DBU (Schéma 149). Le monomère cyclique **77** a finalement été formé et isolé dans ces conditions avec les dimère **79** et trimère **80** cycliques avec un ratio molaire de 10:21:15. Ils ont été séparés par chromatographie sur colonne. La conversion du bromoacide **93** est de 97 %.

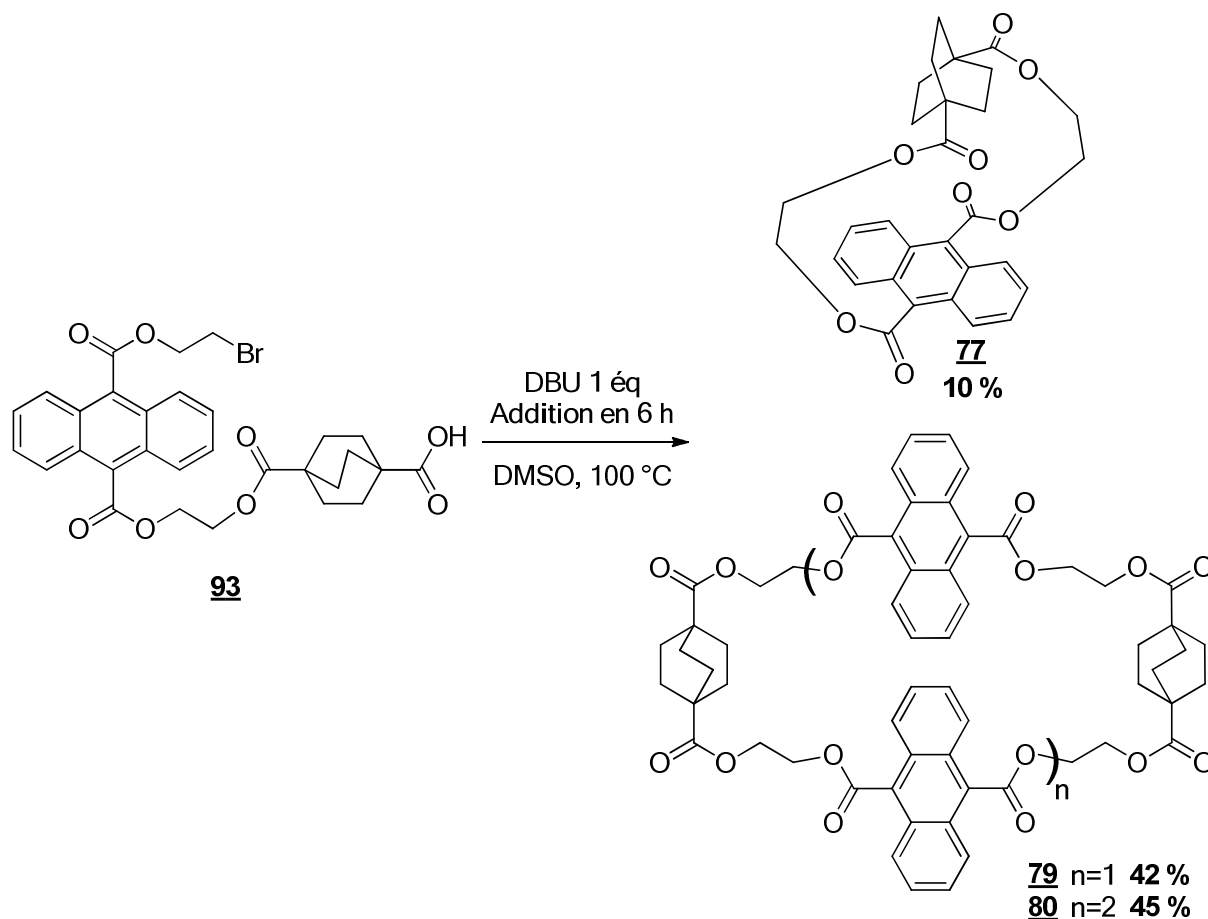


Schéma 149

Le produit **77** a été caractérisé par DRX (Figure 50). On vérifie alors que la longueur et la nature des bras espaceurs sont adaptées pour une roue de cette taille, le motif bicyclooctane étant positionné au-dessus du cycle central de l'anthracène à l'état cristallin.

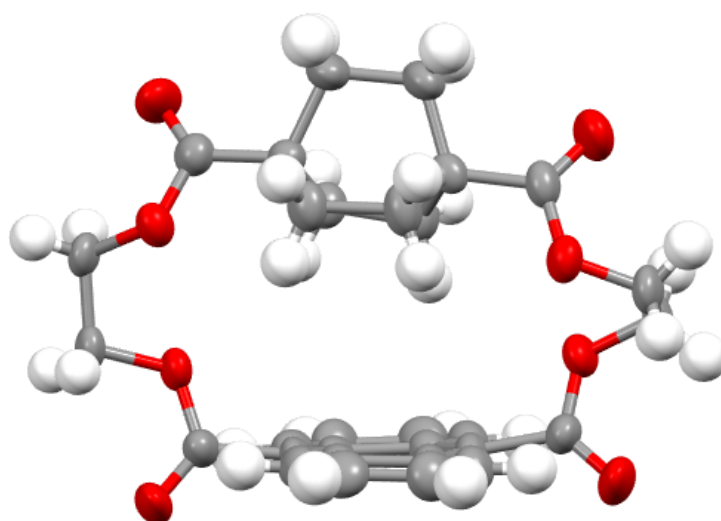


Figure 50 Structure RX du composé 77

Une caractéristique intéressante du cristal est la distance intermoléculaire entre protons bicycliques de 2.303 Å. Comme nous l'avons vu au chapitre I) 4) c), dans cette gamme de distance, il est probable d'observer un mouvement corrélé entre rotors. Cette possibilité sera explorée par l'équipe de P. Batail.

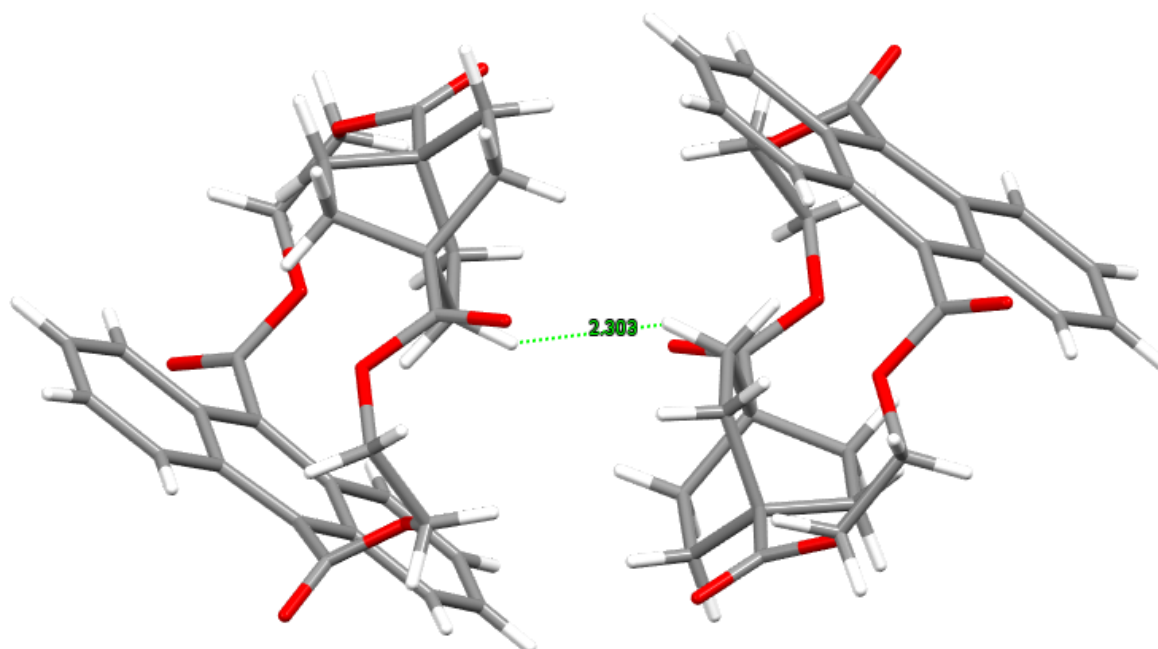


Figure 51 Interaction intermoléculaire H-H dans la structure cristalline

La proximité du bicyclic avec l'antracène se traduit en RMN ^1H par un fort effet de blindage au niveau des protons bicycliques, une différence de 0,97 ppm étant observée par rapport au dimère cyclique. La rotation du bicyclooctane étant suffisamment rapide à température ambiante pour avoir coalescence des signaux bicycliques, une analyse à une température suffisamment basse pour stopper la rotation du bicyclic reste à faire afin d'évaluer l'effet de blindage en fonction de la position du proton bicyclique. Cette information nous permettra de valider la stratégie d'étude de la rotation de la roue à rochet par transfert de polarisation de spin, le prérequis étant la discrimination des protons par leur déplacement chimique en fonction de leur position par rapport au cliquet.

Bien qu'un rendement modeste ne soit pas étonnant pour ce type de macrolactonisation¹³⁴, la formation des oligomères cycliques reste prédominante dans notre cas. Notre hypothèse est que le phénomène d'assistance anchimérique évoqué précédemment dans le cas des halogénoesters anthracéniques pourrait être un effet défavorisant la réaction intramoléculaire. Dans le cas d'un tel équilibre (Schéma 150), la forme bromoester permettrait une attaque intramoléculaire du carboxylate menant au monomère **77** désiré. Dans le cas de la forme oxonium, l'attaque à 180° sur le carbone en α de l'oxonium par le carboxylate en intramoléculaire n'est pas permise par la rigidité de la structure, l'addition se faisant alors de façon intermoléculaire avec formation d'oligomères.

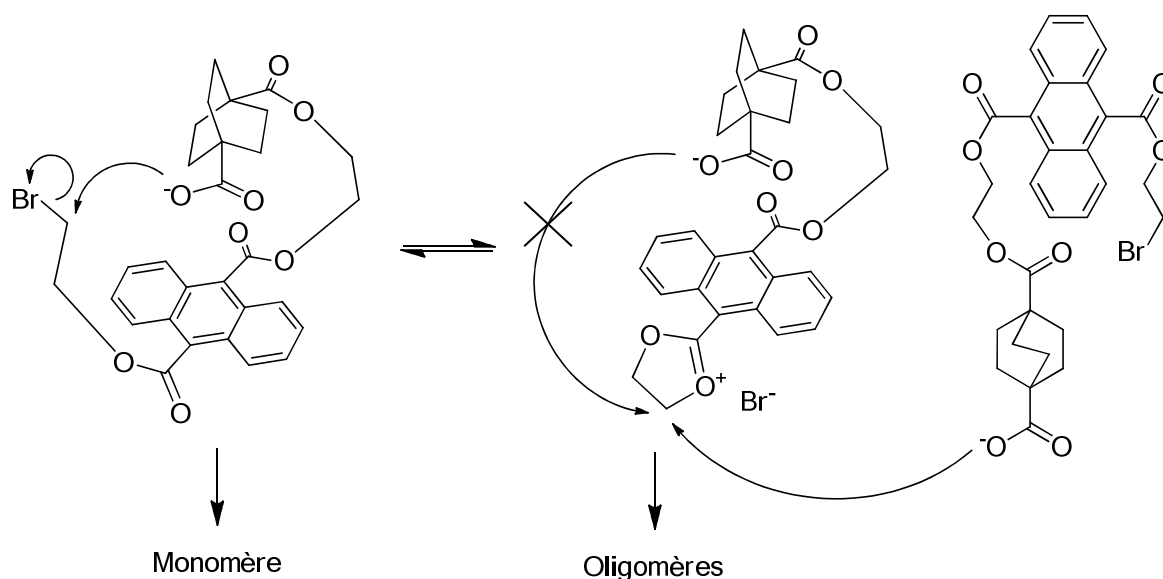


Schéma 150

Dans cette hypothèse, favoriser la formation du monomère revient donc à déplacer l'équilibre vers la forme bromoester. Cela pourrait être accompli en utilisant un solvant moins polaire que le DMSO de manière à ce que l'oxonium soit moins stabilisé. Le problème est que le carboxylate serait de même moins stabilisé, sa formation étant alors plus difficile. Des solvants de polarité moindre tels que l'acétone ou le THF pourraient présenter une polarité se

¹³⁴ Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 911–939.

rapprochant du juste milieu entre stabilisation du carboxylate et déstabilisation de la forme oxonium. Une étude restera à mener par changement de l'halogène.

Un second macrocycle **101** a pu être synthétisé à partir du sous-produit de disubstitution **100** généré lors de l'étape de formation du bromoacide protégé **99**. Ayant établi lors des essais de macrocyclisation par métathèse que l'allyle bicyclique est réactif en métathèse croisée (III-5- b-ii), il nous a paru envisageable d'engager le diallyle **100** en métathèse de fermeture de cycle. Le macrocycle **101** est ainsi obtenu par addition lente sur une solution de catalyseur de Grubbs II avec un rendement d'autant plus correct que 28 % du substrat **100** est récupéré par chromatographie (Schéma 151).

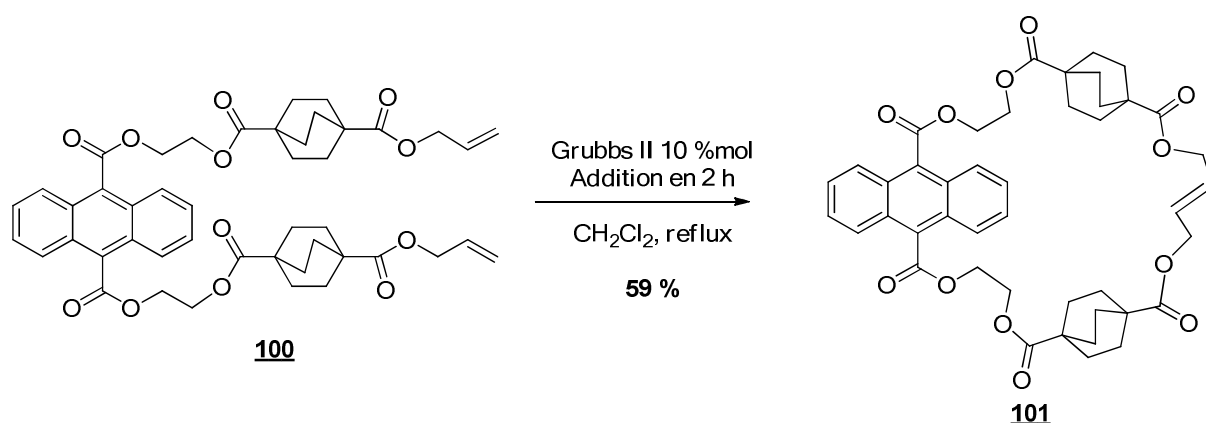


Schéma 151

Le macrocycle **101** a lui aussi été caractérisé par DRX (Figure 52). De même que précédemment, cette structure pourrait potentiellement montrer une corrélation du mouvement des rotors vu la distance intermoléculaire entre protons bicycliques de 2.146 Å.

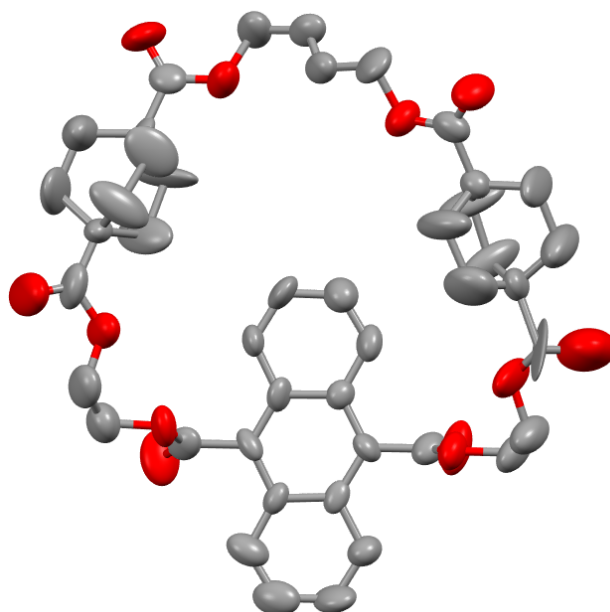


Figure 52

En conclusion, le monomère cyclique **77** a été synthétisé par la formation de l'intermédiaire **99** (Schéma 147). La méthode développée fonctionne dans le cas d'un groupement espaceur à deux carbones où la contrainte est élevée. Elle devrait donc être d'autant plus efficace pour un espaceur à trois carbones. Le sous-produit diallyle **100** produit au cours de la séquence peut de plus être valorisé, offrant l'accès à une seconde famille de macrocycles.

7) Introduction de l'effet cliquet

Une méthode de macrocyclisation ayant été mise au point, un des défis restant à relever consiste à rabattre les cycles latéraux de l'antracène afin d'établir l'effet de cliquet. Pour ce faire, deux voies ont été explorées. La première vise à introduire l'effet de cliquet en fin de synthèse par cycloaddition sur le cycle central de l'antracène du macrocycle. La seconde consiste à intégrer le cliquet en amont en reprenant la séquence par protection avec un allyle en partant d'un dérivé du diacide anthracénique **102** (Schéma 152).

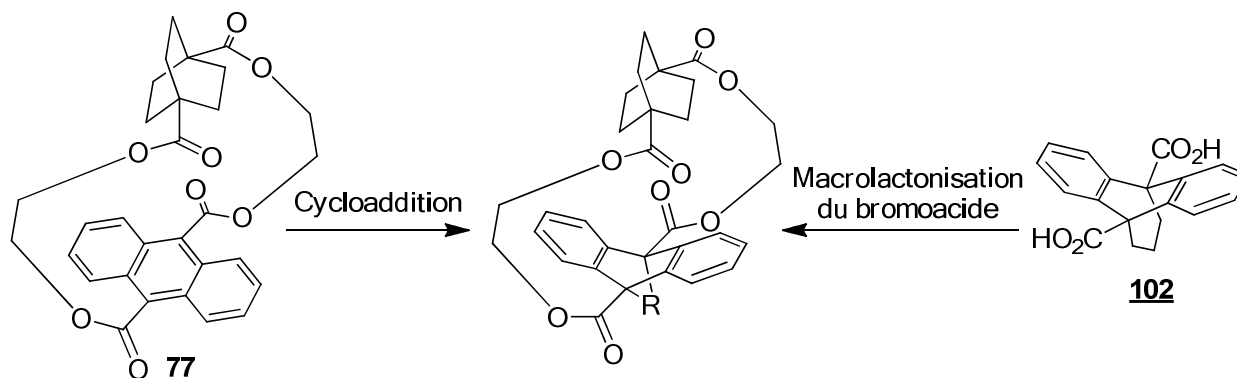


Schéma 152

La seconde problématique lors de l'introduction de l'effet cliquet réside dans l'installation et l'exploitation d'un point d'accroche ouvrant la voie au greffage du système sur une partie fixe (surface de silice, etc..). Dans cette optique, il est prévu d'introduire une longue chaîne présentant un alcène terminal dont l'hydrosilylation donnera un produit greffable (Schéma 153). La surface résultante pourrait probablement présenter des propriétés de roulement à billes, les motifs bicyclooctanes étant à l'interface.

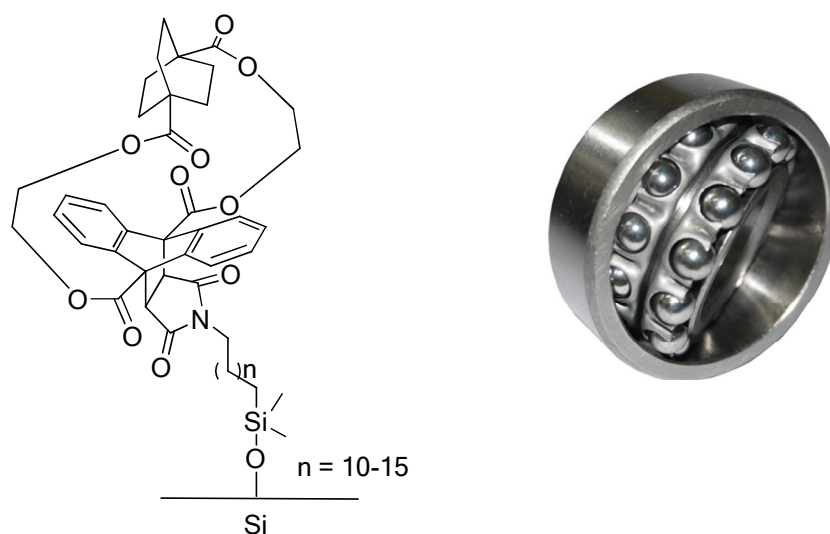


Schéma 153

a) Cycloadditions

L'établissement de l'effet cliquet a été envisagé par cycloaddition d'un dérivé du maléimide. La réaction de Diels-Alder de ce type de diénophile a déjà été étudiée sur des motifs anthracéniques avec une bonne sélectivité sur le cycle central^{135,136,137,138}. Cette sélectivité n'est mise en défaut que dans le cas d'un maléimide encombré, le régioisomère 1,4 issu de la cycloaddition avec un cycle latéral de l'anthracène étant alors observé¹³⁹.

Ne prévoyant pas d'engager de diénophile encombré, notre problématique sera plutôt au niveau de la conversion. En effet, l'utilisation d'un diester 9,10-anthracénique fortement appauvri n'a été décrite que dans un cas¹³⁹, l'adduit 1,4 **104** étant formé de manière quasi-exclusive (Schéma 154). Les auteurs en attribuent la cause à l'encombrement du diénophile plutôt qu'à des effets électroniques.

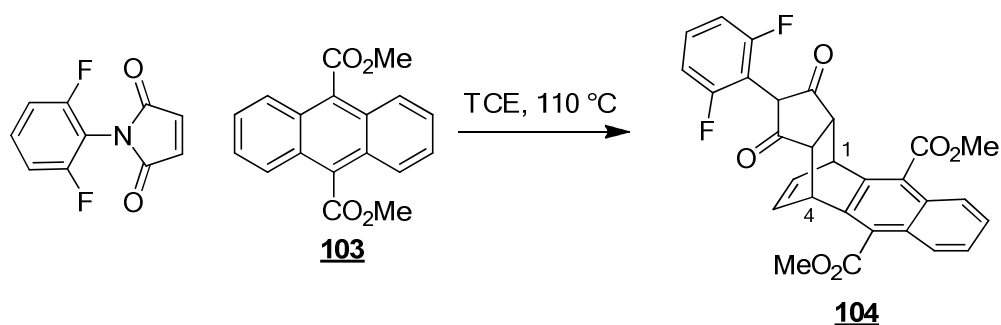


Schéma 154

Le cas le plus proche du notre en termes d'effets électroniques et d'encombrement est la cycloaddition décrite par Yli-Kauhaluoma et al¹⁴⁰ de dérivés de maléimide sur un monoester anthracénique supporté (Schéma 155).

¹³⁵ Bova, S.; Saponara, S.; Rampa, A.; Gobbi, S.; Cima, L.; Fusi, F.; Sgaragli, G.; Cavalli, M.; De los Rios, C.; Striessnig, J.; Bisi, A. *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 1259–1262.

¹³⁶ Adams, H.; Elsunaki, T. M.; Ojea-Jimenez, I.; Jones, S.; Meijer, A. J. H. M. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 6252–6262.

¹³⁷ Chaudhuri, S.; Phelan, T.; Levine, M. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 1619–1623.

¹³⁸ Alibert, S.; Santelli-Rouvier, C.; Castaing, M.; Berthelot, M.; Spengler, G.; Molnar, J.; Barbe, J. *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, *38*, 253–263.

¹³⁹ Chen, H.; Yao, E.; Xu, C.; Meng, X.; Ma, Y. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 5102–5107.

¹⁴⁰ Kiriazis, A.; Leikoski, T.; Mutikainen, I.; Yli-Kauhaluoma, J. *J. Comb. Chem.*, **2004**, *6*, 283–285.

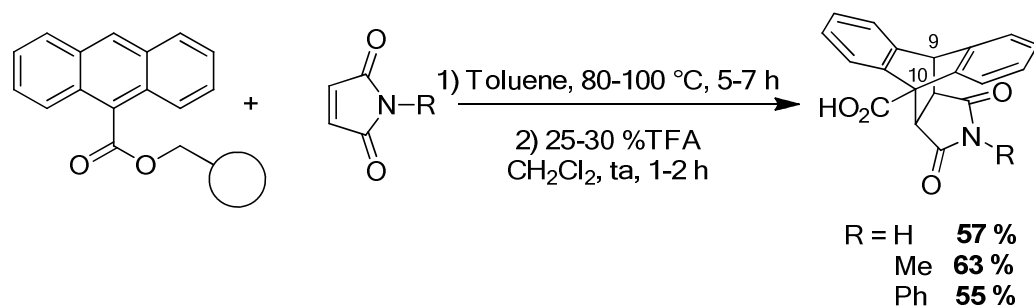


Schéma 155

La cycloaddition de dérivés du maléimide a été étudiée sur des substrats modèles afin d'évaluer la réactivité du macrocycle **77** en cycloaddition ainsi que les possibilités de greffage.

Le cycloadduit **105** de l'anthracène non substitué avec le maléimide a été synthétisé de manière quantitative afin de servir de substrat modèle pour l'introduction de la chaîne insaturée nécessaire au greffage (Schéma 156).

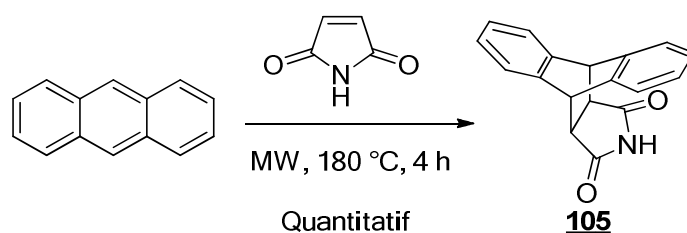


Schéma 156

L'introduction de l'alcène sur le cycloadduit **105** a été tentée avec l'undécénol dans les conditions de Mitsunobu¹¹⁵ (Schéma 157). Aucune conversion n'a été observée dans ces conditions. L'environnement de l'azote n'étant pas particulièrement encombré, la faible solubilité du substrat constitue la cause la plus probable de ce manque de réactivité.

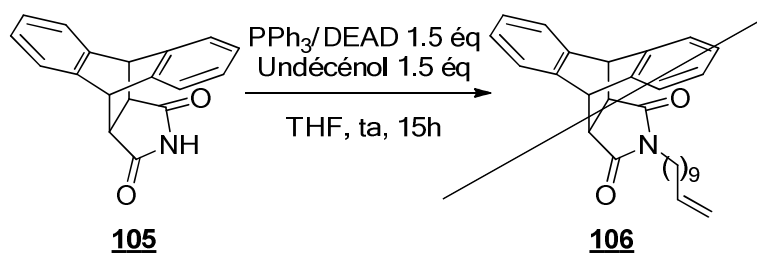


Schéma 157

Face à cette difficulté, le diénoophile *N*-alkylé **107** a été synthétisé de manière à introduire la chaîne greffable en amont (Schéma 158). Bien que la conversion soit totale, le produit n'a pu être isolé pur qu'avec un rendement modeste du fait d'une purification difficile.

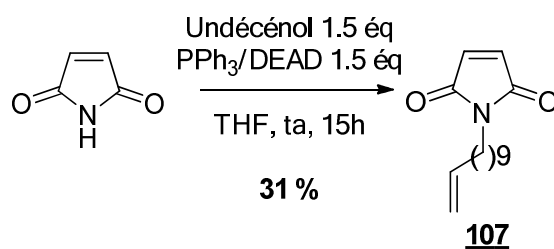


Schéma 158

Le cycloadduit **106** équipé d'une chaîne insaturée a ainsi pu être synthétisé par cycloaddition de ce diénophile avec l'antracène (Schéma 159). Ce produit a pour avantage d'avoir une solubilité bien meilleure que dans le cas où l'amine n'est pas substituée, ou substituée par un phényle comme dans le cas du cycloadduit **108** insoluble.

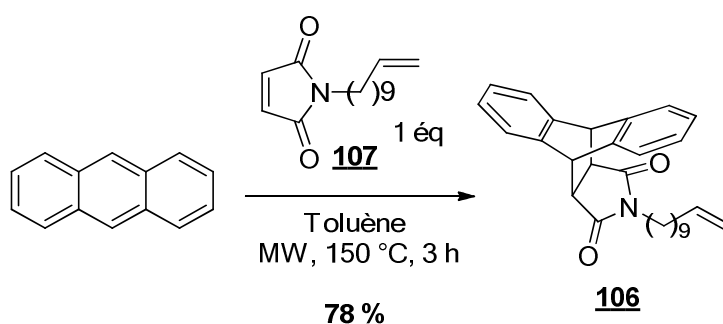


Schéma 159

L'étape suivante consiste à évaluer la réactivité du diène macrocyclique. Du fait de la présence de deux esters et donc de l'appauvrissement électronique du diène, une réaction difficile est anticipée. Néanmoins, la géométrie particulière du système induit une déconjugaison partielle des esters avec le diène. En effet, les angles dièdres entre la liaison C=O et le plan de l'antracène ont pu être évalués à 58° et 82° à partir de la géométrie calculée (B3LYP-6-31G*) (Figure 53), ceux-ci ne permettant qu'un recouvrement orbitalaire partiel. Cet effet est à notre avantage dans le cadre de la cycloaddition, l'effet mésomère de l'ester étant ainsi limité et par conséquent le diène est moins appauvri.

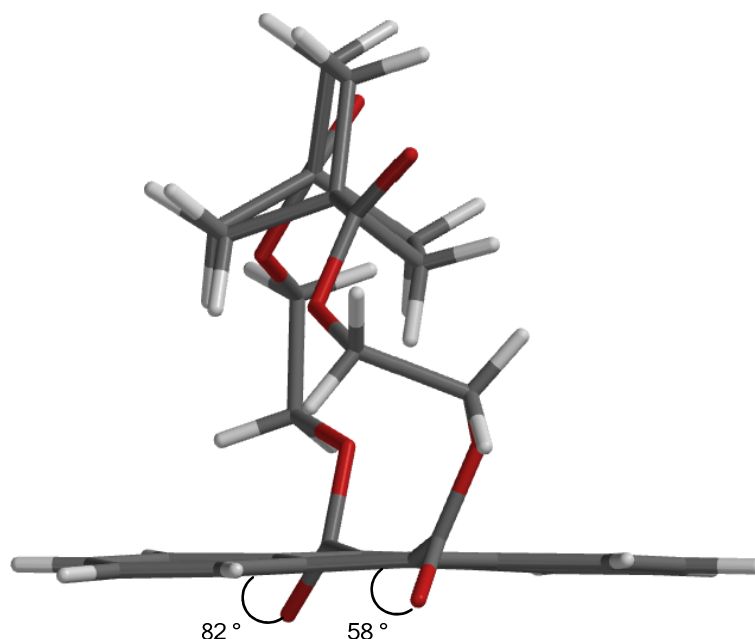
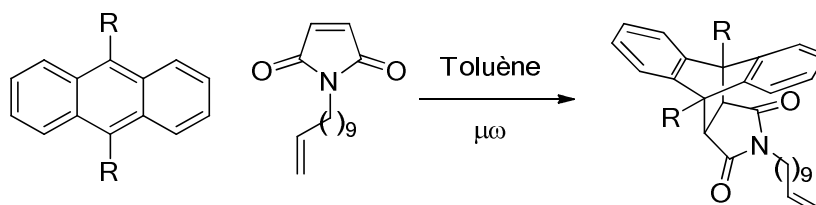


Figure 53

Cet effet a donc été simulé par cycloaddition sur des substrats modèles (Schéma 160). Dans le cas des esters de *n*-butyle **67** et d'isopropyle **68**, les angles dièdres entre les carbonyles et le plan de l'anthracène ont été calculés par DFT (B3LYP/6-31G*). La différence d'encombrement des substituants impose un angle logiquement plus élevé dans le cas de l'isopropyle et donc une conjugaison entre les esters et l'anthracène plus perturbée que pour le dérivé *n*-butyle.

Le manque de polarité des espèces n'a pas permis d'isoler les cycloadduits par chromatographie sur colonne ou sur couche mince préparative. Les signaux RMN ¹H de ces produits étant néanmoins analogues à ceux du cycloadduit **106**, les signaux représentatifs ont pu être identifiés et la conversion évaluée par RMN.

La conversion est donc meilleure dans le cas de l'ester d'isopropyle **68** comparativement au butyle **67** où la rupture de la mésomérie est moins marquée. Un essai a été mené avec le dibromoanthracène **15**, où seul un effet inductif entre en jeu, avec pour résultat une conversion similaire au cas de l'ester d'isopropyle déconjugué.



R	Cycloadduit	Angle dièdre (°)	Conditions	Conversion
CO ₂ <i>n</i> -Bu	109	64	170°C, 43 h	29 %
CO ₂ <i>i</i> -Pr	110	88	150°C, 6 h	49 %
Br	111	-	MW, 150°C, 3 h	48 %

Schéma 160

On voit donc que même si le diène macrocyclique n'est pas a priori le partenaire idéal pour la cycloaddition avec le maléimide **107**, la conversion devrait atteindre un niveau convenable du fait de la neutralisation partielle de l'effet attracteur des esters.

Des essais de purification par chromatographie en phase inverse restent à mener sur les produits modèles afin de trouver une méthode fiable pour isoler le produit de cycloaddition avec le macrocycle.

b) Rabattement du cliquet en début de synthèse

Une méthode alternative à l'introduction de l'effet cliquet par cycloaddition consiste en la formation d'un pont sur le cycle central de l'anthracène. Ce type de cyclisation a été décrit par Sardina et al¹¹⁶. Leur stratégie consiste à réduire un diester anthracénique dans des conditions de Birch modifiées puis à piéger le bisénolate résultant par un bisélectrophile (Schéma 161). Les auteurs décrivent ainsi la formation de ponts avec de hauts rendements sans avoir besoin de conditions diluées, ce qu'ils expliquent par la formation d'un intermédiaire favorable à une seconde substitution intramoléculaire.

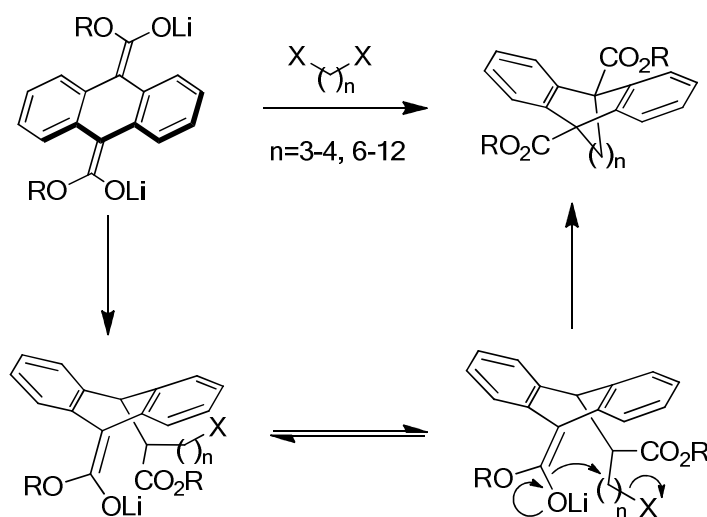


Schéma 161

Ce type de produit nous a semblé intéressant du fait de leur géométrie analogue à celle des produits obtenus après cycloaddition. Cette méthode pourrait en théorie être appliquée au macrocycle **77**, néanmoins, la rupture partielle de la conjugaison laisse craindre une mauvaise stabilisation du dianion. Ces conditions étant, de plus, délicates à appliquer à l'échelle de quelques milligrammes de substrat, le diester anthracénique ponté **112** a donc été synthétisé suivant les conditions décrites avec le diester de méthyle **103** (Schéma 162) dans l'optique d'appliquer la méthode de macrocyclisation par formation d'un bromoacide protégé.

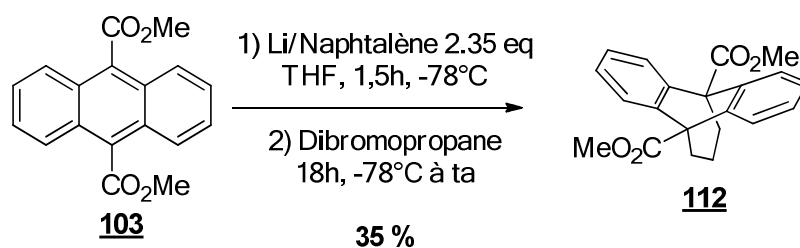


Schéma 162

La saponification du diester **112** s'est avérée difficile. En effet, même dans des conditions dures, aucune conversion n'est observée par traitement à la soude (Schéma 163), la solubilité n'étant cette fois pas en cause.

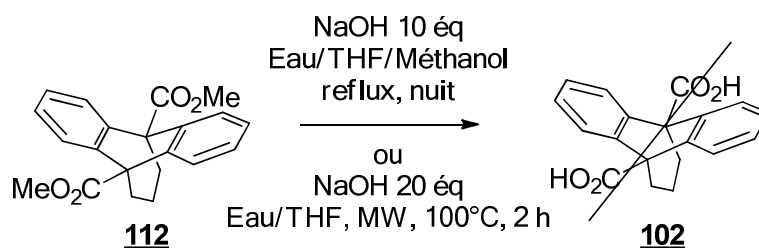


Schéma 163

Le calcul de la géométrie du diester **112** (B3LYP-6-31G*) permet d'identifier rapidement le problème (Figure 54). On constate en effet que l'approche du carbonyle à 109° est rendue extrêmement difficile par l'encombrement des protons anthracéniques.

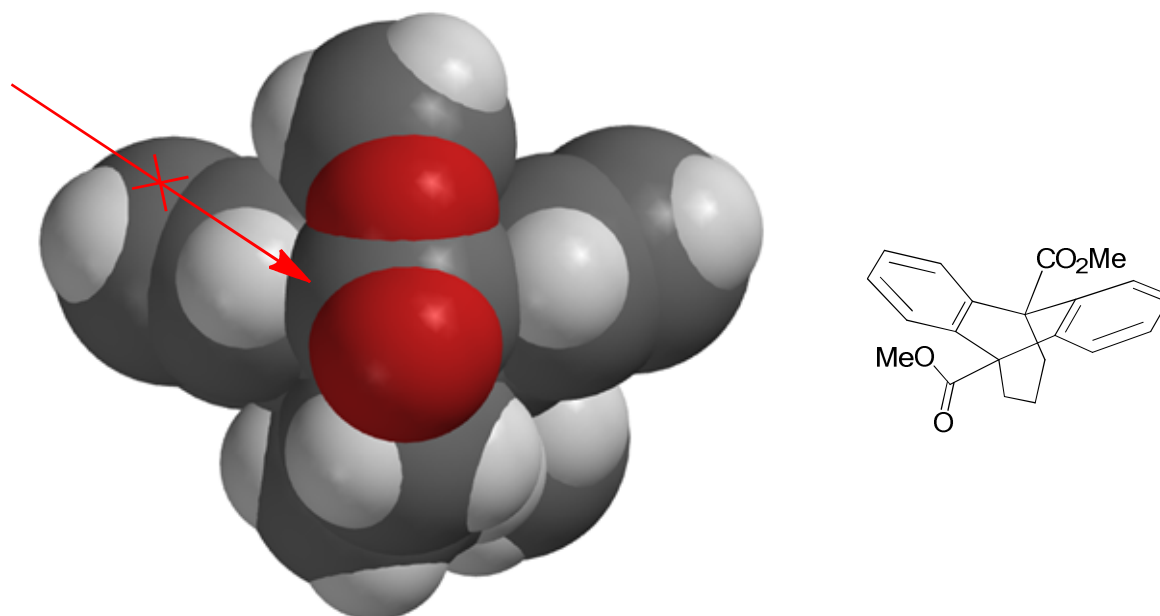


Figure 54

Le méthyle étant par contre accessible, le diacide **102** a pu être obtenu par déalkylation du diester par traitement au *t*-butylate de potassium¹⁴¹ (Schéma 164).

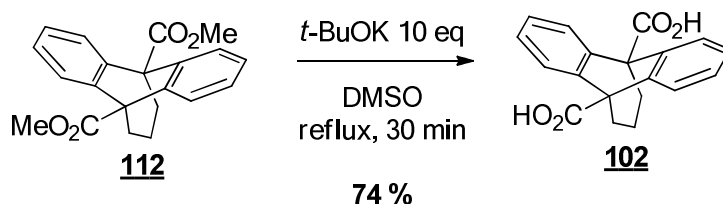


Schéma 164

Ayant en main le diacide **102**, le dibromoester **113** a été formé dans les conditions carboxylate (Schéma 165). Le couplage avec l'acide bicyclique **98** permet l'obtention du bromoester d'allyle **114** avec un rendement modeste. A cette occasion, 0,35 équivalent de dibromoester **71** a pu être recyclé. Le produit de disubstitution n'a pas été détecté. La présence d'autres sous-produits non identifiés rend la purification par chromatographie difficile.

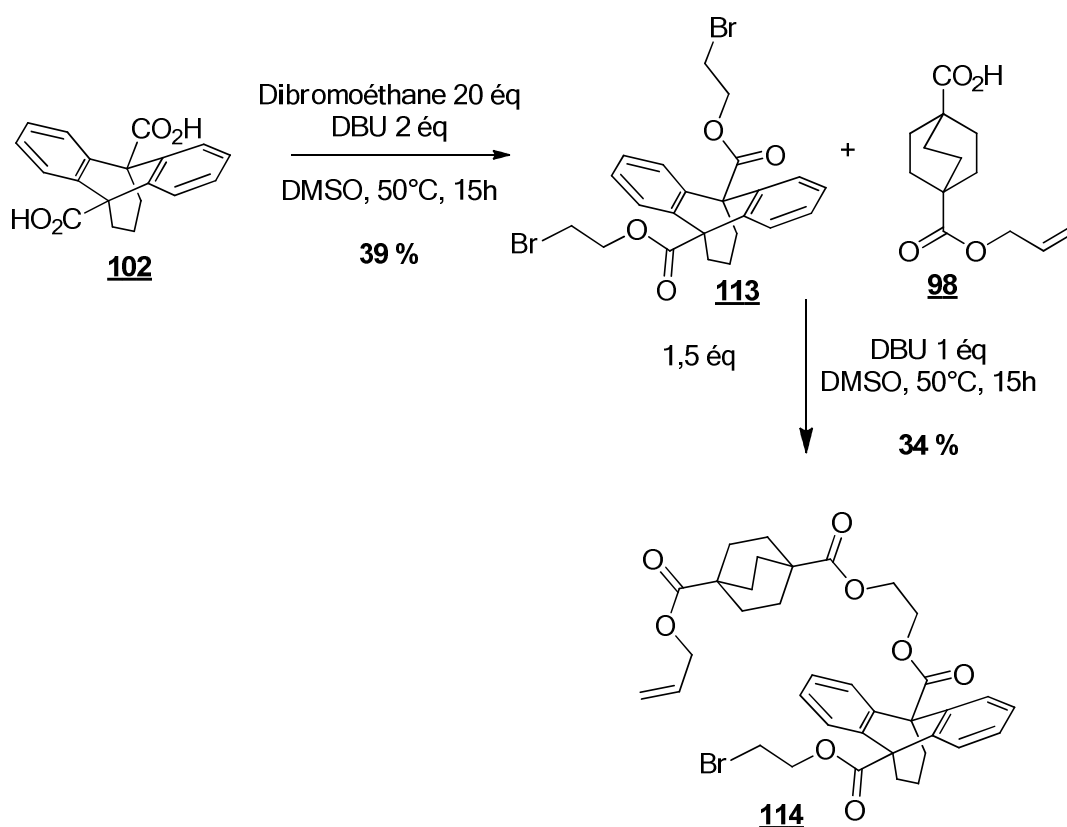


Schéma 165

La déprotection de l'allyle et la macrocyclisation qui s'ensuit n'ont pas pu être réalisées faute de temps. Lors de cette dernière étape, deux produits **115** et **116** sont anticipés suivant la face de l'antracène au-dessus de laquelle se placera le bicyclic (Schéma 166). Le sous-produit pour lequel le bicyclic se place entre le propyle et l'antracène **116** pourrait présenter des propriétés intéressantes de par son cliquet mixte.

¹⁴¹ Banerjee, A. K.; Cabrera, E. V. *J. Chem. Res.* **1998**, 380–381.

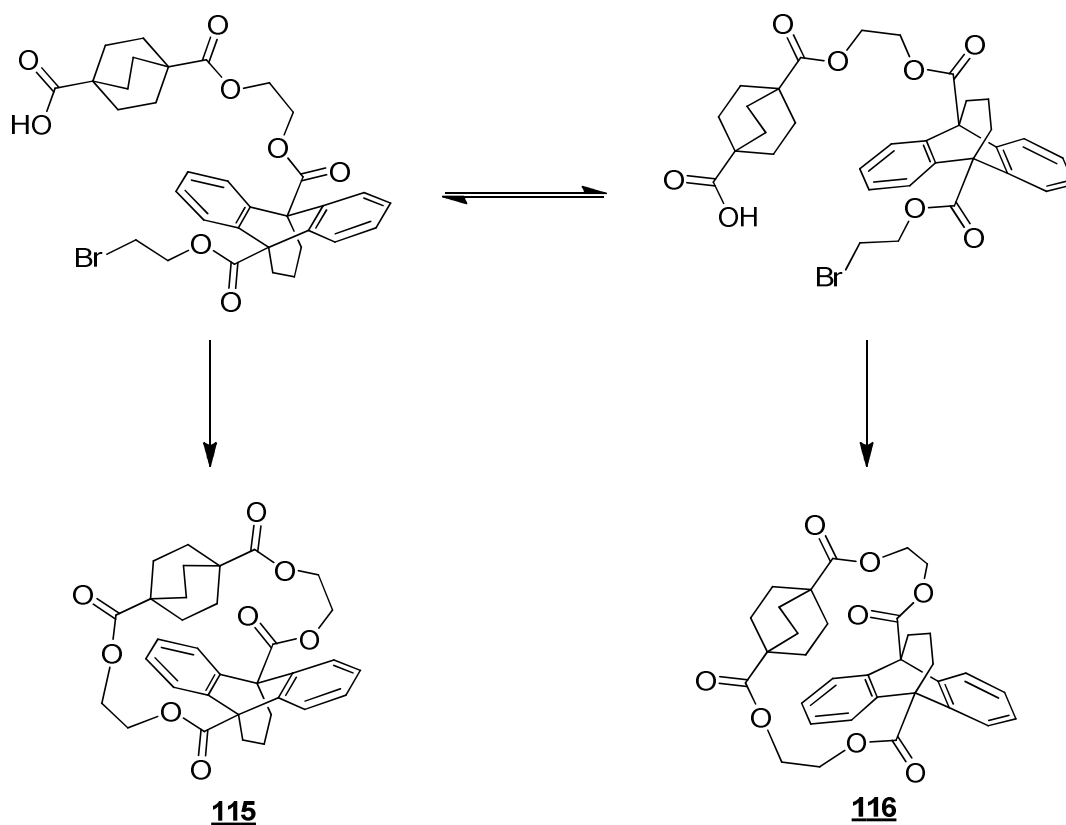


Schéma 166

Les possibilités de greffage offertes par cette méthode sont limitées dans le cas où un propyle est introduit lors de l'étape initiale. Néanmoins, la macrocyclisation sur le cycle central de l'anthracène ayant été décrite avec le dichlorobutène¹¹⁶, la séquence de macrocyclisation pourrait être menée avec un point d'accroche sur le cliquet (Schéma 167).

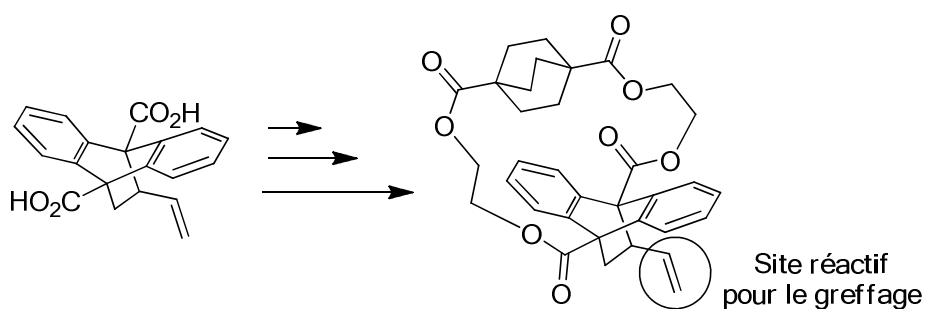


Schéma 167

8) Conclusions et perspectives

Lors de cette partie de la synthèse, le premier objectif a été de fonctionnaliser des diacides bicyclique et anthracénique, le but intermédiaire étant l'introduction des bras espaceurs porteurs d'un nucléofuge en position terminale. En série amide, cet objectif a été atteint du côté de l'anthracène. Par contre, la formation de l'oxazoline **62** lors de l'étape ultérieure reste un problème. Les prochains efforts synthétiques dans cette voie consisteront à la recherche d'une protection adaptée à ce type d'amides. En série ester, la fonctionnalisation des deux diacides a été menée avec succès par le développement d'une stratégie d'estérification par réaction du carboxylate. Les conditions employées nous ont permis de résoudre le problème d'encombrement stérique dans le cas du diacide bicyclique et celui de la solubilité dans celui du diacide anthracénique. Cette méthode permet une certaine liberté dans l'introduction des bras espaceurs. Diverses voies de macrocyclisation ont pu ainsi être explorées.

La macrolactonisation a été étudiée dans un premier temps par cyclisation à partir de synthons symétriques, le meilleur résultat étant alors l'obtention du dimère cyclique **79**. Une méthode de macrocyclisation par formation du bromoacide désymétrisé **93** a alors été développée. Il a été déterminé à cette occasion que le diacide bicyclique **23** est le meilleur candidat pour la formation d'acides monoprotégés. La protection par un ester d'allyle s'est avérée la solution la plus performante, ouvrant la voie à deux familles de macrocycles (Schéma 168).

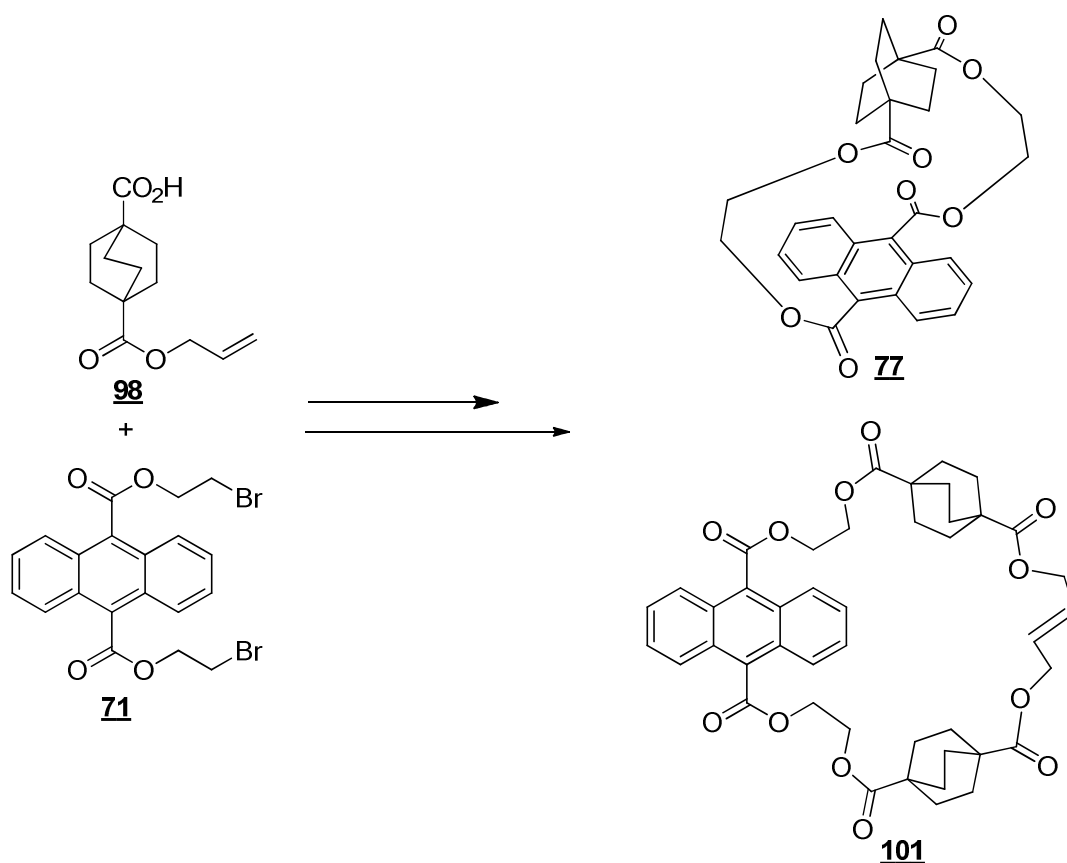


Schéma 168

Concernant l'introduction de l'effet cliquet, des avancées importantes ont été produites. En effet les résultats encourageants en cycloaddition de systèmes modèles tendent à valider cette stratégie. La formation d'une structure bicyclique en amont sur le cycle central de l'anthracène s'est jusqu'ici avérée compatible avec la stratégie de désymétrisation, la macrocyclisation restant à réaliser.

Les perspectives à plus long terme incluent le greffage sur surface, la question de l'introduction de la chaîne greffable étant déjà partiellement résolue. On peut aussi imaginer coupler un châssis avec le maléimide, l'assemblage de deux roues modèle par une structure rigide résultant alors en un véhicule semblable à un vélo moléculaire avec les motifs bicyclooctanes en contact avec la surface et la partie cliquet faisant office de garde boue (Figure 55). De manière plus générale, ce type de roue pourrait être une alternative intéressante aux motifs fullerène, carborane ou adamantane utilisés dans la littérature. En effet, nous pensons que notre structure répond aux caractéristiques recherchées pour une roue de nanovéhicule, telles qu'identifiées dans la partie théorique : rigidité, solubilité, robustesse et faible interaction avec une surface.

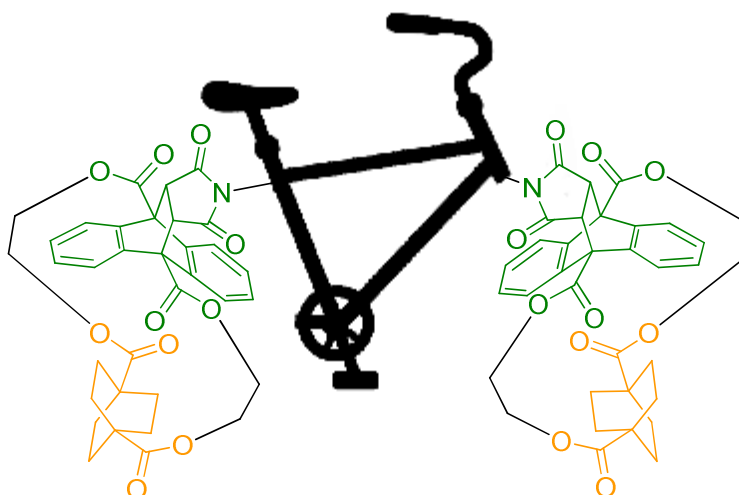


Figure 55

Chapitre IV :
Vers la synthèse de la roue à
rochet

Chapitre IV : Vers la synthèse de la roue à rochet

Une méthodologie de macrocyclisation a été mise au point en série modèle. L'objectif majeur suivant est la synthèse de la roue dérivée du bishomoinositol avec deux fonctions acide carboxylique en tête de pont du bicyclic **117** afin d'obtenir la roue à rochet après macrolactonisation et installation de l'effet cliquet.

Pour ce faire, deux stratégies ont été envisagées : la première introduisant les acides par fonctionnalisation en tête de pont d'un dérivé du bishomoinositol par formation d'un lithien intermédiaire, la seconde introduisant ces fonctions au début de la synthèse du bishomoinositol décrite par Balci²⁰ (Schéma 169).

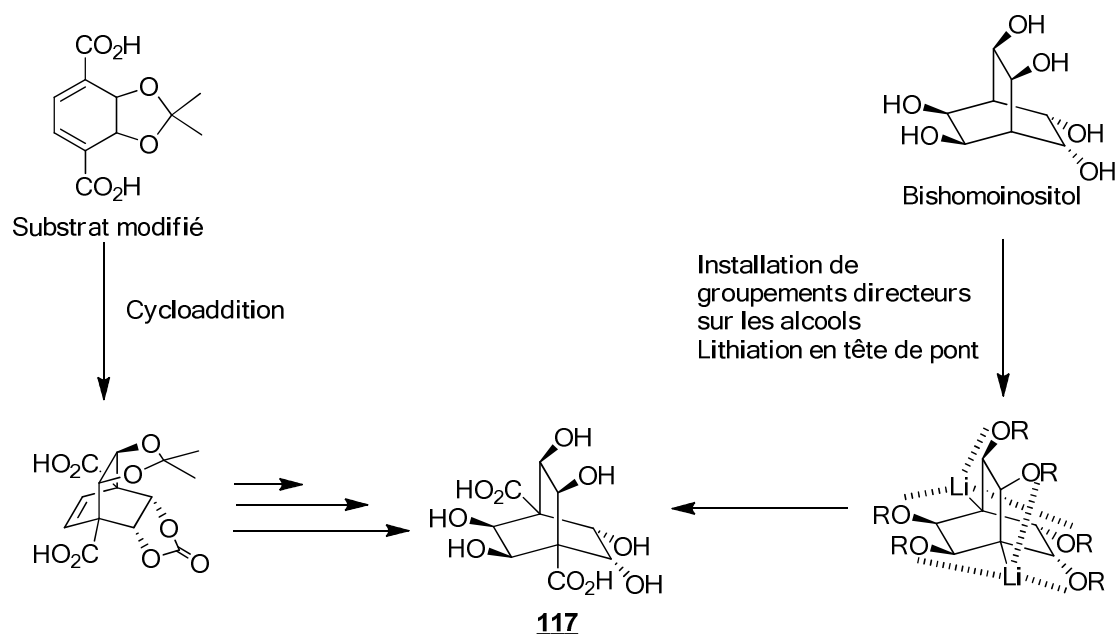
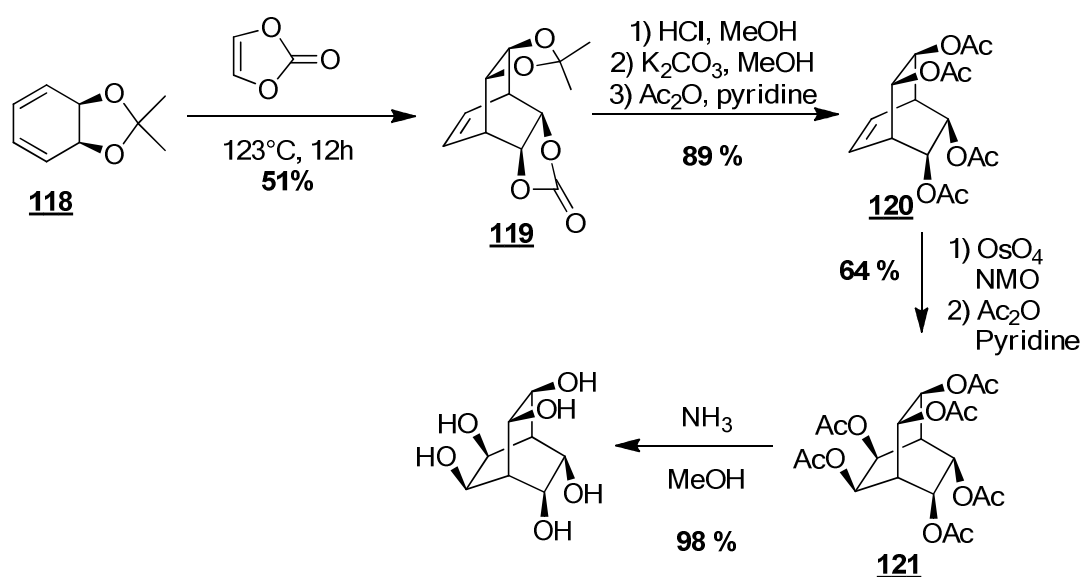


Schéma 169

1) Synthèse du bishomoinositol et fonctionnalisation en tête de pont

a) Stratégie de synthèse

La stratégie d'accès au bishomoinositol de Balci²⁰ décrit la formation de la structure bicyclique **119** par cycloaddition du vinylène carbonate sur le synthon diénique **118** (Schéma 188). Les protections acétaliques et les fonctions carbonate du composé **119** sont alors échangées par des acétates avant *cis*-dihydroxylation. L'encombrement dû aux acétates permet alors d'obtenir le diol sur la face désirée de manière exclusive. Une dernière étape de déprotection permet l'accès au bishomoinositol.



Notre approche consiste en l'introduction en tête de pont du bishomoinositol d'une fonctionnalité précurseur d'acide. La formation de lithiens a été décrite en tête de pont sur des polycycles aliphatiques tels que le cubane^{142, 143}, l'adamantane, le twistane ou le trypticène^{144,145}.

Afin de former le lithien dans notre cas, les alcools seront fonctionnalisés par un groupement directeur. Ce groupement doit permettre de déprotomer sélectivement en tête de pont et non pas au pied des alcools ainsi qu'assurer la stabilisation du lithien une fois formé. Un groupement carbamate a été choisi pour cela. L'ortho-lithiation a été décrite avec ce

¹⁴² Lukin, K. A.; Li, J.; Eaton, P. E.; Gilardi, R. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8490–8496.

¹⁴³ Eaton, P. E.; Higuchi, H.; Millikan, R. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1055–1058.

¹⁴⁴ Molle, G.; Dubois, J.-E.; Bauer, P. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 3177–3180.

¹⁴⁵ Molle, G.; Bauer, P.; Dubois, J. E. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2975–2981.

groupement sur des aromatiques¹⁴⁶ ainsi qu'en position benzylique^{147,148} ou sur des systèmes aliphatiques¹⁴⁹.

Une possibilité intéressante qu'offre ce groupement est la migration du carbamate sur la position lithiée en l'absence d'électrophile¹⁴⁶, libérant ainsi l'alcool et installant un amide (Schéma 170).

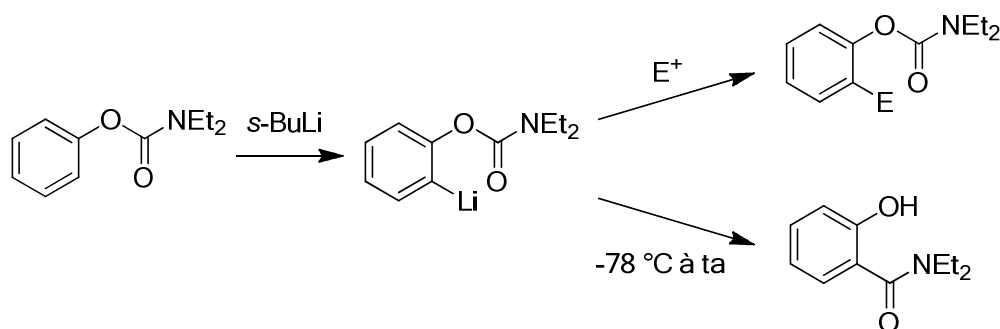


Schéma 170

Notre stratégie consiste donc, après synthèse du bishomoinositol, à fonctionnaliser les six alcools par des carbamates, le lithien étant alors stabilisé par trois oxygènes. Le piégeage par un électrophile est alors possible, la glace carbonique donnant directement accès à l'acide désiré. Si le lithien s'avère trop encombré ou trop stabilisé pour être piégé, la migration du carbamate peut être tentée, l'hydrolyse de l'amide permettant alors d'obtenir l'acide en tête de pont tout en déprotégeant les carbamates restants (Schéma 171).

¹⁴⁶ Sibi, M. P.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1935–1937.

¹⁴⁷ Zhang, P.; Gawley, R. E. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3223–3224.

¹⁴⁸ Barner, B. A.; Mani, R. S. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5413–5416.

¹⁴⁹ Bertini, K. M.; Gross, B.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 315–321.

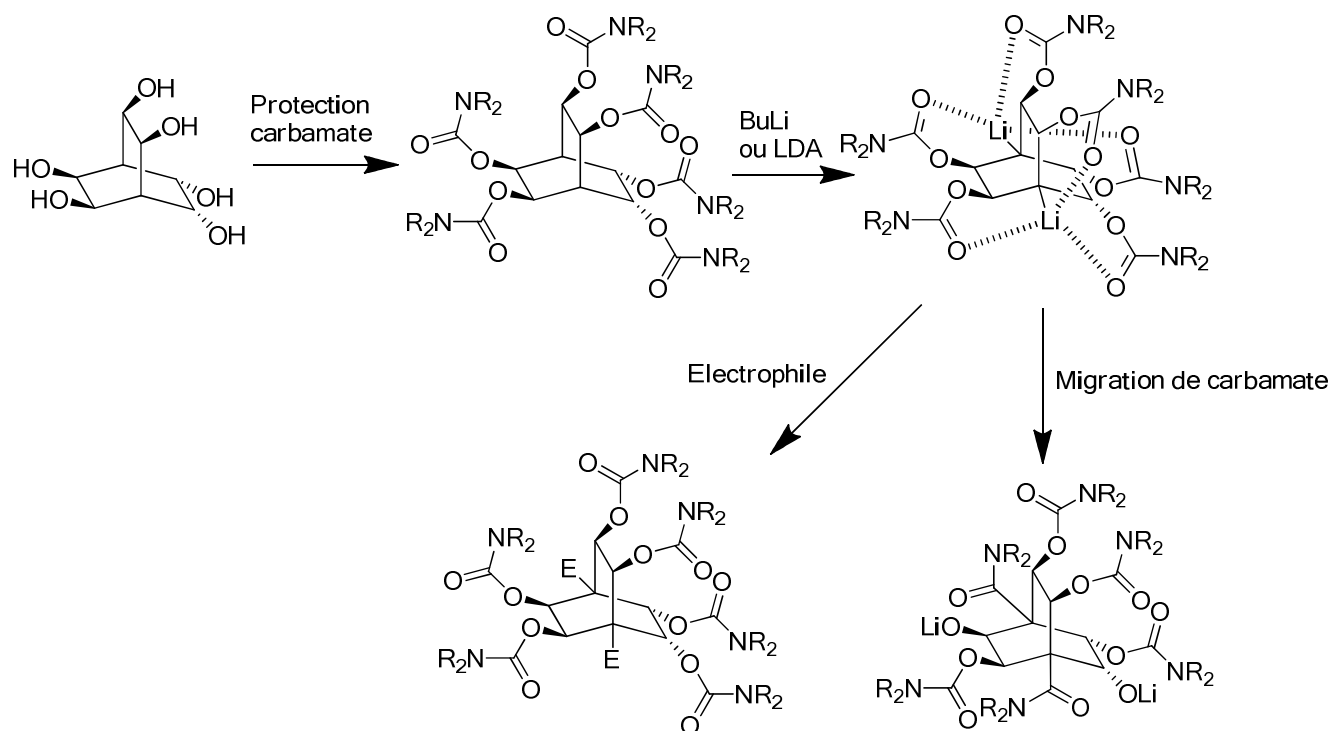


Schéma 171

Les calculs DFT (B3LYP/6-31G*) avec le carbamate de méthyle **122** (Figure 56) montrent que le proton en tête de pont est accessible et que l'encombrement dans l'environnement des protons du bicyclic devrait être assez important pour que la lithiation soit sélective en tête de pont.

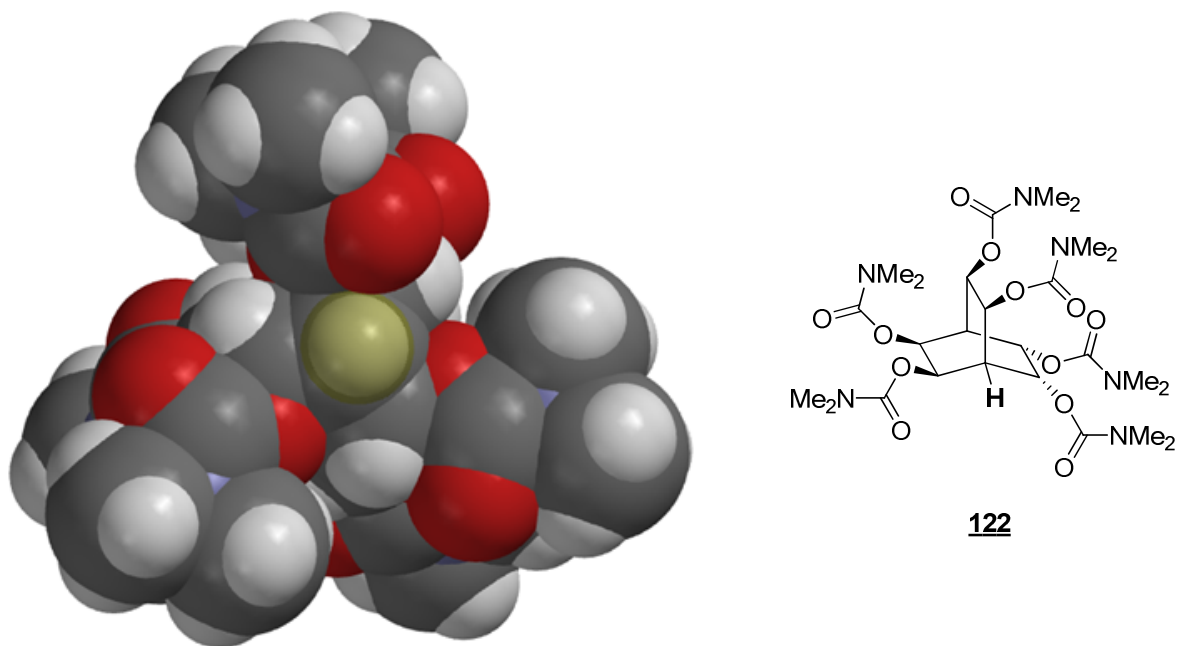


Figure 56

Ainsi, la différence d'énergie entre le composé lithié en tête de pont et celui lithié au pied des carbamates (Schéma 172) s'élève à 32,5 kJ/mol, ce qui correspond à une répartition de la population à 99,99 % en faveur de la lithiation en tête de pont¹⁵⁰.

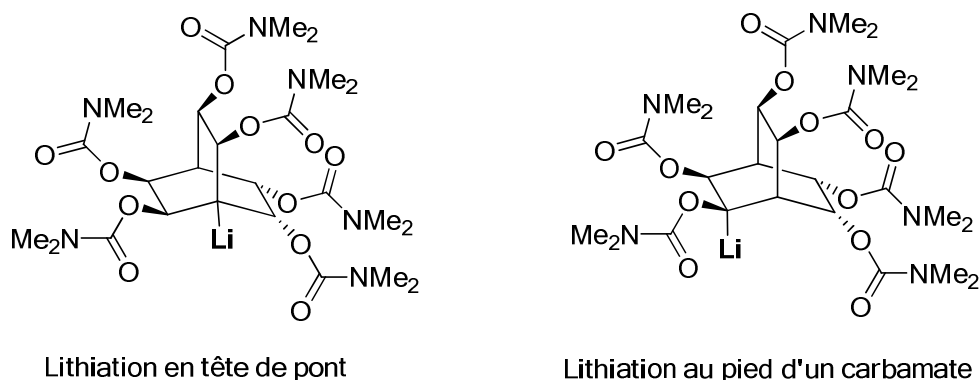


Schéma 172

Cette stratégie requiert en premier lieu la synthèse du bishomoinositol. Cela sera l'occasion d'éprouver certaines étapes que nous retrouverons dans la seconde stratégie, développée plus loin.

¹⁵⁰ Une stratégie radicalaire a été envisagée et un calcul similaire mené sur le bishomoinositol carbonaté a montré une différence de 27,7 kJ/mol entre les deux positions, cette fois en défaveur de la position en tête de pont.

b) Synthèse du bishomoinositol

La synthèse du bishomoinositol a été réalisée avec l'aide d'un stagiaire¹⁵¹. Comme développé précédemment, la synthèse inclut la formation d'un intermédiaire clé, le diène **118**. Deux voies ont été décrites pour y accéder : la méthode de Chen partant du 1,4-cyclohexadiène¹⁵², la seconde de De Lucchi avec le *myo*-inositol¹⁵³ (Schéma 173).

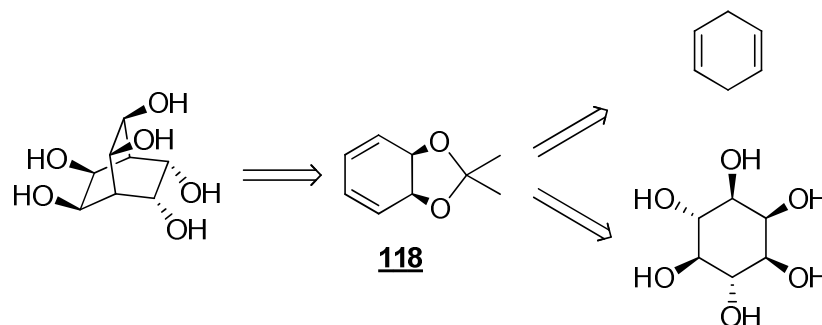


Schéma 173

i) Synthèse du diène 118 à partir du 1,4-cyclohexadiène

La séquence de Chen¹⁵² décrit la bromation du 1,4-cyclohexadiène avec un excellent rendement. L'alcène dibromé **123** est alors *cis*-dihydroxylé au permanganate pour donner le diol **124**, protégé par acétalisation. Les bromes de l'acétal **125** résultant sont éliminés en présence de DBU afin de former le diène cible **118** (Schéma 174).

Cette synthèse a été choisie en raison du faible coût des substrat et réactifs ainsi que de la simplicité des étapes.

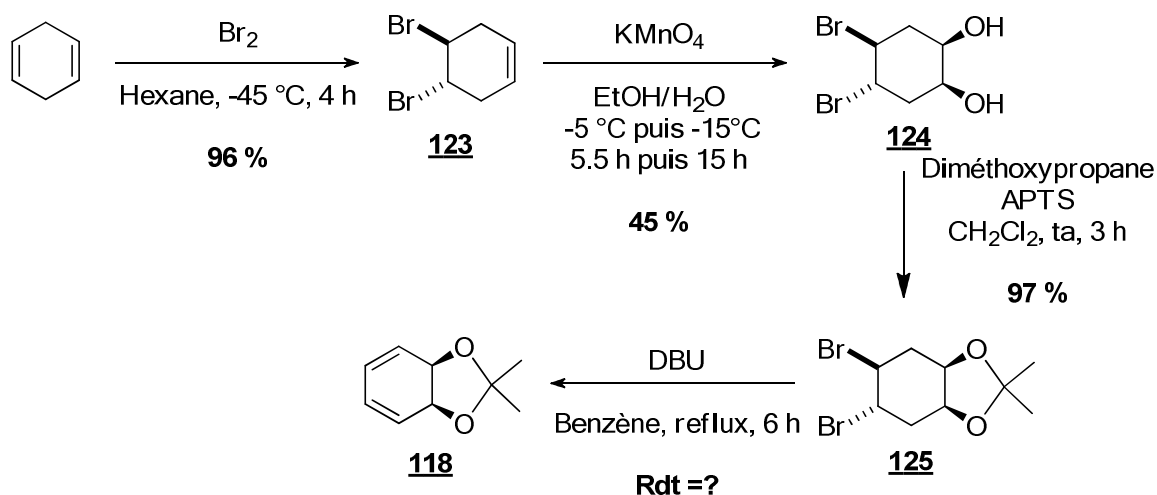


Schéma 174

¹⁵¹ Vincent Di Rosso. Projet tuteuré de licence professionnelle.

¹⁵² Yang, N. C. C.; Chen, M. J.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7310–7315.

¹⁵³ Fabris, F.; Rosso, E.; Paulon, A.; De Lucchi, O. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 4835–4837.

Dans nos mains, l'étape de bromation s'est déroulée conformément à la littérature (Schéma 175). Le sous-produit tétrabromé n'est formé que minoritairement et est éliminé par simple filtration.

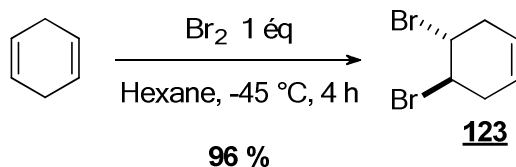


Schéma 175

L'oxydation au permanganate donne accès au diol **124** avec un rendement supérieur à celui attendu (Schéma 176). L'inconvénient de cette étape est le grand volume réactionnel lors de la montée en échelle avec la contrainte de travailler à basse température. Dans notre cas, l'utilisation d'un réacteur de dix litres thermostaté du Kilolab de l'IUT du Mans nous a facilité la montée en échelle, avec néanmoins une baisse du rendement à 53 %. Le diol **124** a ensuite été protégé par acétalisation.

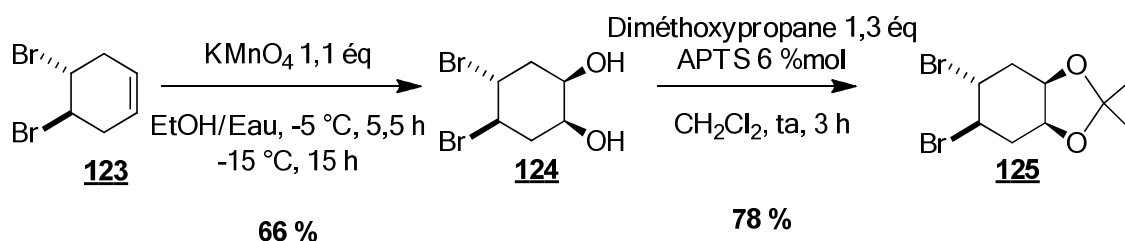


Schéma 176

La double élimination a ensuite été menée sur l'acétal **125** (Schéma 177). La réaction étant décrite dans le benzène, le solvant a été remplacé par le toluène dans notre cas pour des raisons de toxicité. Le produit **118** est obtenu avec un faible rendement dans notre cas du fait de la volatilité du produit. L'étape de concentration sous pression réduite décrite avec le benzène ne semble pas transposable avec le toluène moins volatil, le produit étant alors co-évaporé.

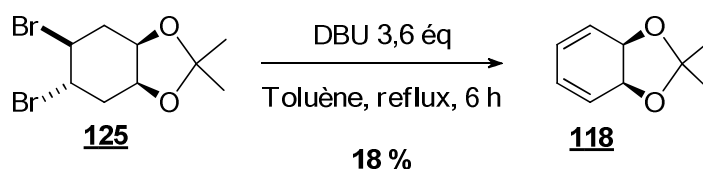


Schéma 177

Une difficulté additionnelle est l'instabilité du diène **118**. En effet, même stocké à -20 °C, le produit dimérise (Schéma 178) et doit donc être engagé rapidement.

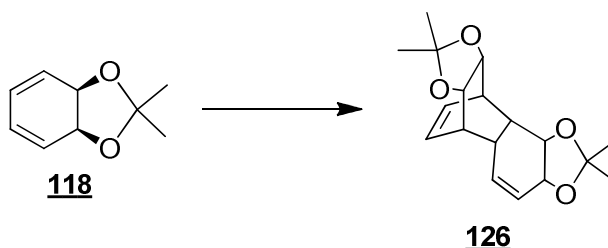


Schéma 178

ii) Synthèse du diène **118** à partir du myo-inositol

Cette synthèse a été décrite par De Lucchi¹⁵³ partant du myo-inositol (Schéma 179). Après une première étape de formation de l'acétal **127**, les alcools restants sont transformés en nucléofuges pour donner le tétramésylate **128**. La dernière étape consiste en l'élimination des mésylates en présence d'iodure de potassium par le couple Zn/Cu.

Cette alternative à la voie vue précédemment nous a parue intéressante car elle présente un nombre réduit d'étapes ainsi qu'une plus grande facilité de manipulation, l'étape d'oxydation au permanganate étant évitée.

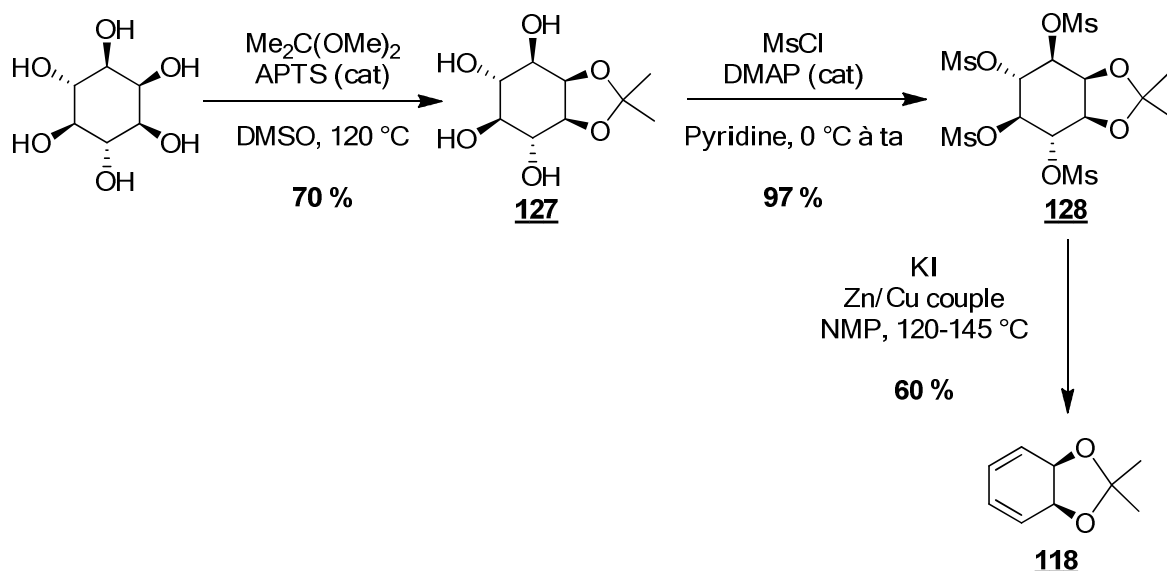


Schéma 179

L'acétalisation a été menée à une échelle multigramme avec un résultat conforme à la littérature (Schéma 180).

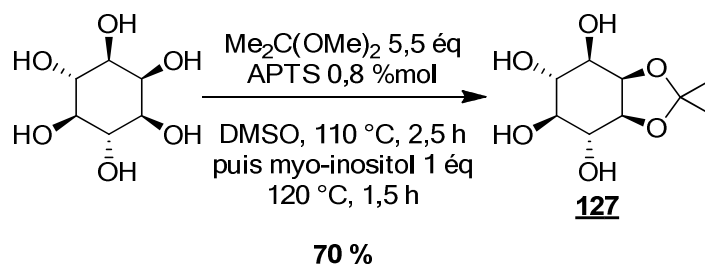


Schéma 180

L'addition d'un excès de *myo*-inositol au cours de la réaction peut sembler surprenante. D'après les auteurs, cela est dû à la formation d'un acétal **129** pontant deux molécules de *myo*-inositol (Schéma 181). Un excès de substrat permet alors la formation de l'acétal désiré **127**, plus stable¹⁵⁴.

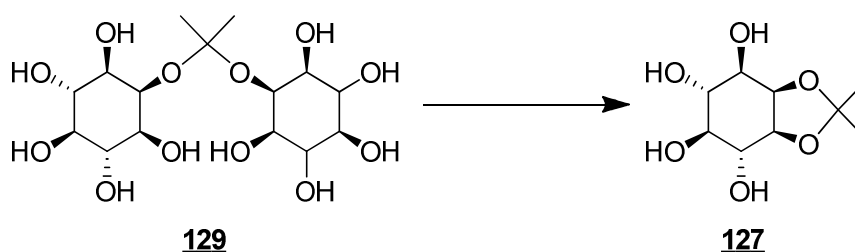


Schéma 181

La transformation des alcools en groupes partants par méthylation a été effectuée avec un bon rendement (Schéma 182). Le tétramésylate **128** étant purifié par simple lavage.

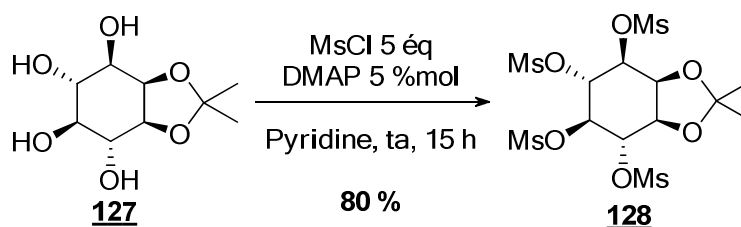


Schéma 182

L'étape d'élimination s'est avérée plus difficile du fait de la volatilité du diène **118**. En suivant le protocole décrit et malgré une évaporation prudente, le produit est partiellement perdu lors de la concentration de la phase organique après extraction, le rendement étant alors de 11 % de manière reproductible. L'utilisation d'éther diéthylique comme solvant d'extraction n'a pas résolu le problème. Le produit a été isolé par distillation directe du milieu réactionnel au Kugelrohr, le sulfolane étant alors utilisé comme solvant afin d'avoir une différence de température d'ébullition plus grande avec le produit que lors de l'utilisation de NMP (Schéma 183). Bien que moins pratique, cette méthode a permis d'améliorer suffisamment le rendement pour avoir le diène **118** en quantité suffisante pour poursuivre la synthèse.

¹⁵⁴ Gigg, R.; Warren, C. D. *J. Chem. Soc.*, **1969**, 2367–2371.

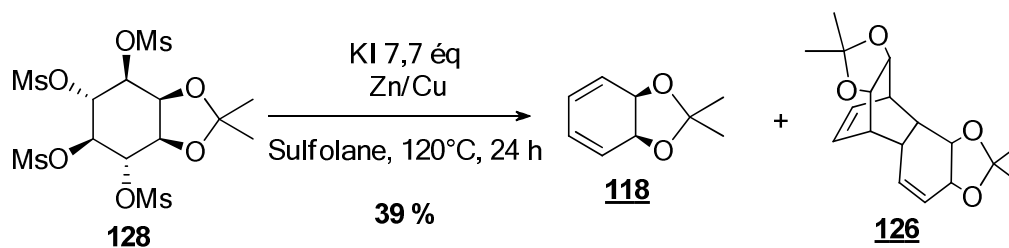


Schéma 183

iii) Synthèse du bishomoinositol

La synthèse du bishomoinositol²⁰ décrite en détails ci-dessus (IV-1-a) (Schéma 184) a été reproduite.

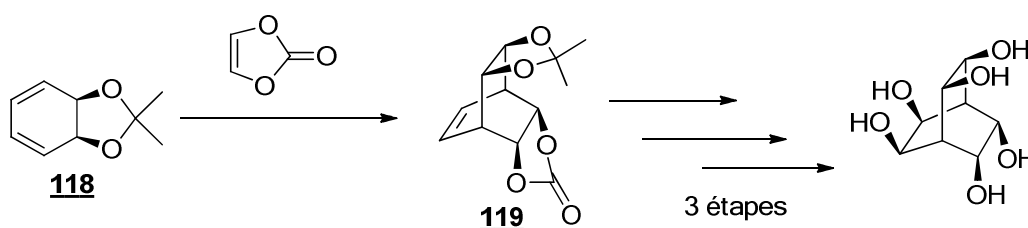


Schéma 184

La cycloaddition du diène **118** a été menée avec le vinylène carbonate (Schéma 185). Le produit **119** a été obtenu avec un rendement modeste après purification par chromatographie. Un second produit a été isolé qui ne correspond pas à l'isomère *exo* attendu, absent du brut réactionnel. On obtient le sous-produit de dimérisation rapide du diène **126**, dont l'analyse est cohérente avec la littérature¹⁵⁵.

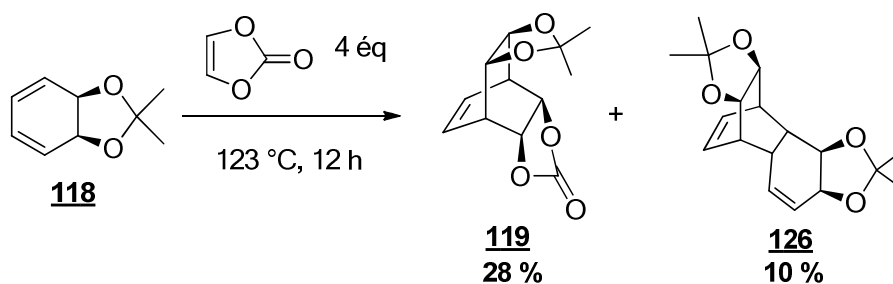


Schéma 185

L'acétone et le carbonate du cycloadduit **119** ont été déprotégés par traitements successivement acide puis basique (Schéma 186). Le tétraol ainsi libéré est acétylé, la séquence de changement de protection fournissant le produit tétraacétylé **120** avec un bon rendement.

¹⁵⁵ Ogbomo, S. M.; Burnell, D. J. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 3838–3848.

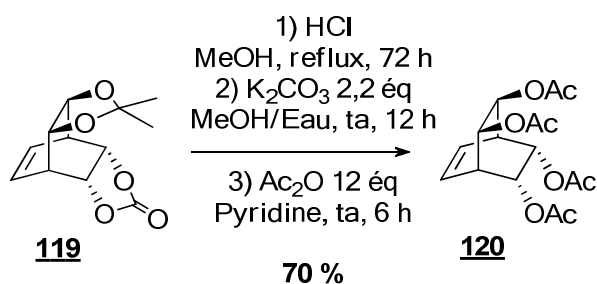


Schéma 186

La *cis*-dihydroxylation de l'alcène **120** par traitement au tétraoxyde d'osmium (Schéma 187) se fait exclusivement sur la face *anti*, la face *syn* étant stériquement bloquée par les acétates. Le diol brut est directement acétylé pour fournir le bishomoinositol protégé **121**.

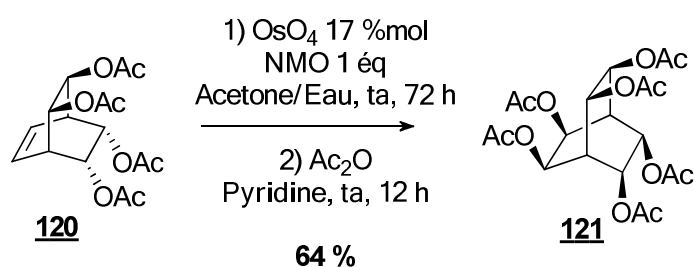


Schéma 187

c) Conclusion et perspectives

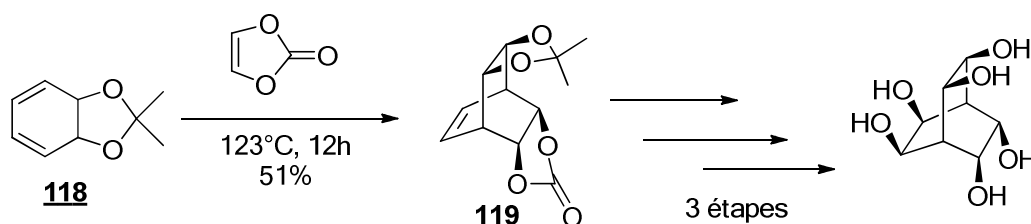
La synthèse du bishomoinositol protégé a donc été menée. La principale difficulté rencontrée a pour source le diène **118** de par sa volatilité et son instabilité. Le problème est difficile à éviter par la voie *myo*-inositol mais l'optimisation des conditions de l'élimination du dibromé **123** permettrait d'améliorer significativement le rendement de la séquence.

Le bishomoinositol protégé a tout de même été obtenu en quantité suffisante pour mener des essais de lithiation après protection par des carbamates. Le temps nous ayant manqué, le produit est conservé protégé. La fonctionnalisation en tête de pont serait de plus intéressante à tenter directement sur l'hexacarbone. Si la position en tête de pont est déprotonée, une stabilisation du lithien est envisageable par les oxygènes, voir une migration de carbonate pour obtenir directement le carboxyle en tête de pont.

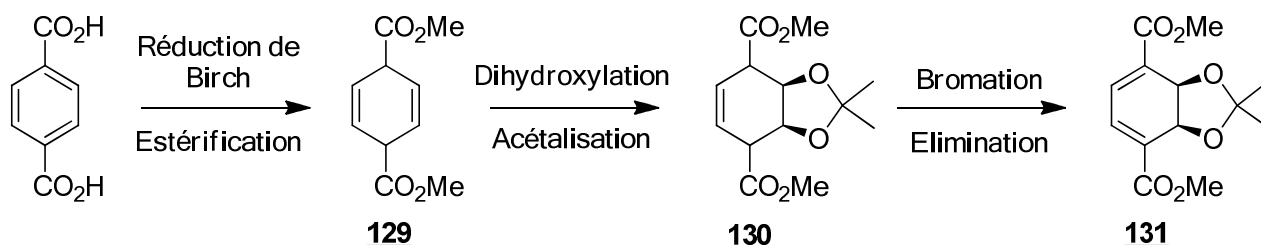
2) Synthèse du bishomoinositol partant d'un substrat modifié

a) Stratégie de synthèse

La stratégie d'accès au bishomoinositol de Balci²⁰ a été décrite et reproduite ci-dessus (Schéma 188).



Notre seconde stratégie consiste à reprendre cette synthèse à partir d'un diène porteur de deux acides carboxyliques qui seront *in fine* positionnés en tête de pont. Ce diène pourra être obtenu dans une première étape par réduction de l'acide téréphtalique dans les conditions de Birch et estérification du diacide (Schéma 189). Le diène **129** résultant sera cis-dihydroxylé et le diol formé protégé. La dernière étape sera alors la régénération du diène par bromation de l'alcène **130** restant et élimination. Nous avons pu constater précédemment que le diène non fonctionnalisé **118** dimérise rapidement. Une meilleure stabilité est attendue dans notre cas du fait de l'appauvrissement électronique du diène **131** par les esters.



b) Avancement de la synthèse

Le téréphtalate de diméthyle n'étant pas réduit dans les conditions de Birch, le diène **132** a été formé à partir du diacide téréphtalique puis engagé en estérification pour fournir le diester de méthyle **129** (Schéma 190). Ce diène fortement appauvri est rapidement engagé dans l'étape suivante, le produit se réaromatisant à l'air pour donner le téréphtalate.

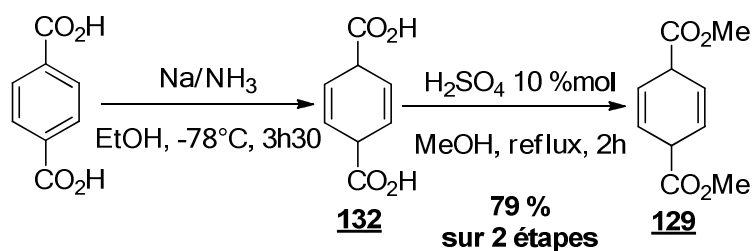


Schéma 190

La *cis*-dihydroxylation a alors été tentée sur le diène **129** avec différents agents d'oxydation (NaIO₄/RuCl₃, KMnO₄, OsO₄/NMO, CTAP). Dans chaque cas, le diol **133** n'a pas été formé, le produit se réaromatise grâce à la conjugaison des esters (Schéma 191).

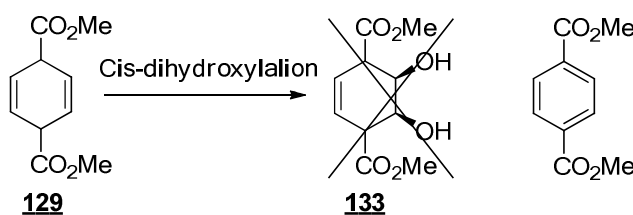


Schéma 191

Pour éliminer la conjugaison des esters, ceux-ci ont été réduits en diol **134** (Schéma 192). Le diol **134** est obtenu en mélange avec le diol réaromatisé **135**. Ces deux produits ne sont pas séparables par chromatographie sur colonne avec les éluants standards. Le diol **134** est alors protégé par des acétates, produisant le composé **136**, lui-même obtenu avec son homologue aromatique **137**, ici encore non séparables.

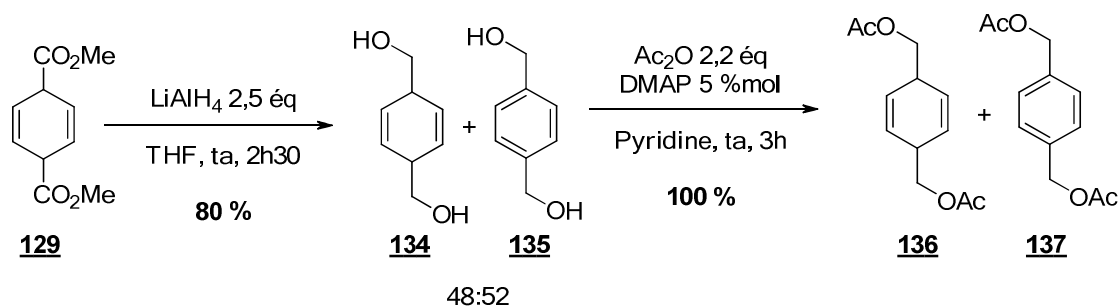


Schéma 192

Afin de limiter la formation de produit réaromatisé, nous avons essayé de réduire la durée pendant laquelle le diène est appauvri en réduisant directement l'acide **132** après réduction de Birch (Schéma 193). Le diol **134** est tout de même formé en mélange avec l'aromatique **135**. Des essais supplémentaires de purification ont mené à un isolement partiel du diol **134**. Le produit acétylé **136** a ainsi pu être produit sous une forme pure, le phénomène de réaromatisation n'ayant plus lieu avec le diol **134**.

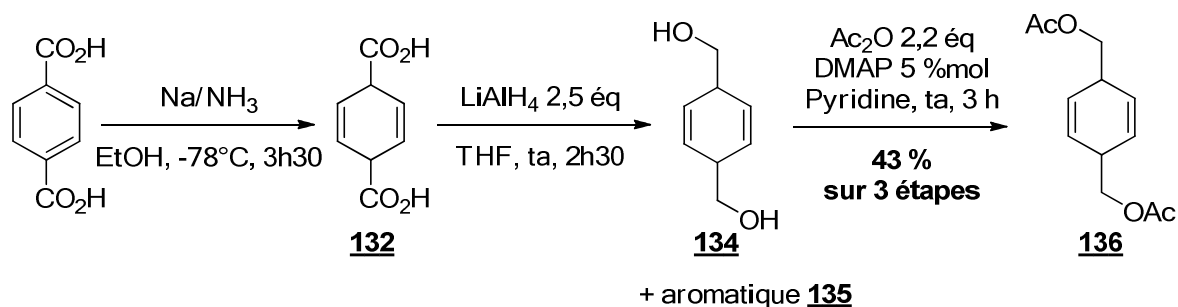


Schéma 193

La *cis*-dihydroxylation du diène acétylé **136** a été tentée dans un premier temps par oxydation au permanganate. Le produit aromatique **137** est alors obtenu (Schéma 194). L'oxydation par le tétroxyde d'osmium permet d'accéder au diol **138**¹⁵⁶. Le rendement est modeste du fait d'une conversion incomplète, néanmoins, le substrat n'ayant pas réagi est facilement récupérable par chromatographie sur colonne. Il nous a donc semblé plus prudent de recycler le substrat n'ayant pas réagi que de durcir les conditions et s'exposer alors aux risques de réaromatisation ou de formation du tétraol.

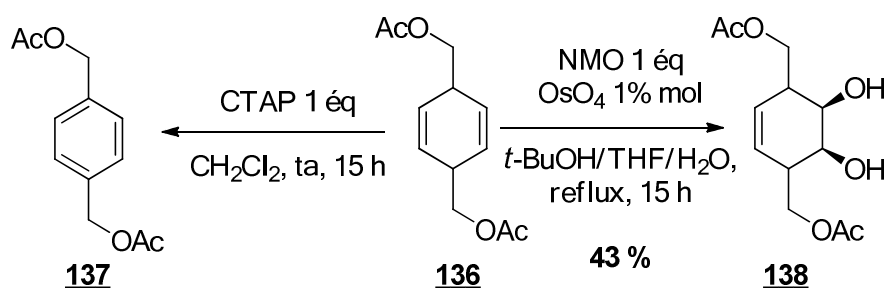


Schéma 194

La protection du diol par un acétal a ensuite été tentée (Schéma 195). Par transacétalisation à partir du diméthoxypropane catalysée par l'acide *p*-toluènesulfonique, la conversion (évaluée par RMN), n'est que de 13 % après 15 heures. La réaction est donc poursuivie mais on observe alors la dégradation du produit **139**. Un autre essai a été mené en stoppant la réaction après 15 heures, le produit se dégradant alors pendant la purification. L'utilisation d'un acide moins fort, le PPTS, n'a pas permis de résoudre le problème.

¹⁵⁶ A ce stade, la stéréochimie des acétates semble être *trans*. En effet, un produit de dihydroxylation est obtenu contre deux isomères de polarité différente attendus dans le cas où les acétates seraient en *cis*. L'absence de symétrie en RMN ¹H conforte cette hypothèse. L'élucidation complète de la stéréochimie n'a pas été menée, le diène étant formé ultérieurement.

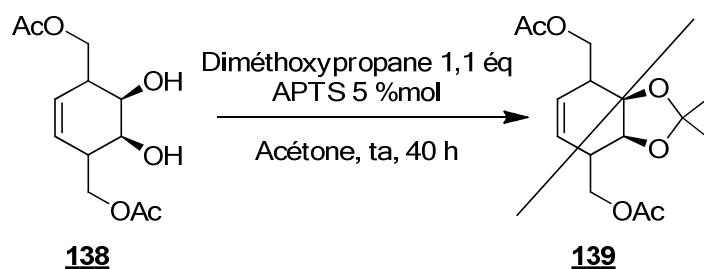


Schéma 195

Les produits de dégradations n'ont pas été identifiés, néanmoins, au vu de la multiplication des signaux acétates en RMN ^1H , il semble possible d'envisager que ceux-ci parasitent la réaction par formation d'acétals non désirés (Schéma 196). Des essais sont à mener avec la pentanone afin de voir si le problème persiste.

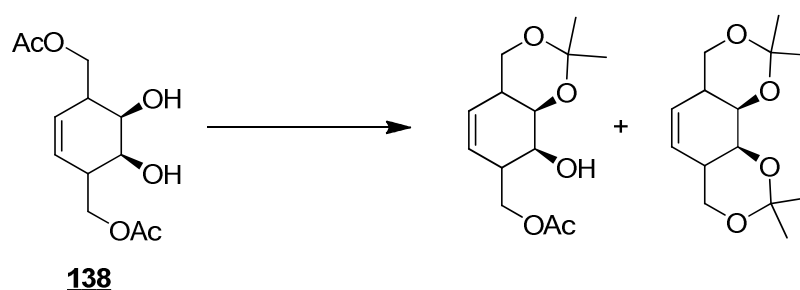


Schéma 196

c) Conclusion et perspectives

Le diol **138** a donc pu être synthétisé par une séquence qui a permis de mettre en lumière certains problèmes qui pourraient s'avérer handicapants pour la suite de la synthèse (Schéma 197). Ainsi, la protection du diol a mené à la formation de sous-produits. Des acétals tels que celui de la pentanone sont à tenter. Si la protection par un acétal s'avère ne pas être orthogonale à la présence des acétates, une protection alternative est à envisager en amont. Un éther de *p*-méthoxybenzyle serait un candidat suffisamment robuste dans les conditions d'acétalisation et dont la déprotection au DDQ ne devrait pas affecter les autres fonctions de la molécule.

Le second problème identifié est la réaromatisation du diène en cas d'appauvrissement du cycle. La stratégie initiale prévoit la régénération des esters avant cycloaddition mais on voit a posteriori que cela nous expose à une formation éventuelle de l'aromatique. Il serait donc plus prudent de mener l'oxydation des alcools après cycloaddition.

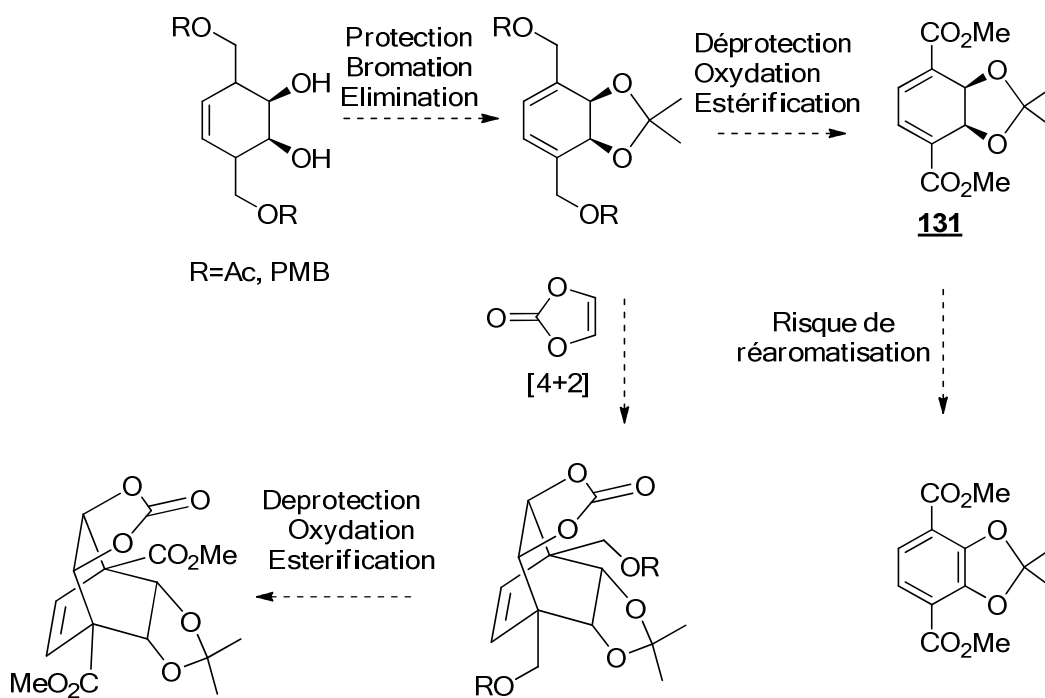


Schéma 197

Conclusion générale

A la base de ce travail, une étude par modélisation a mené à la conception de structures correspondant à une roue à rochet moléculaire, la constante étant l'emploi d'un dérivé du bishomoinositol comme roue et d'un cycloadduit de l'antracène comme cliquet.

L'étude de la synthèse en série modèle avec un motif bicyclooctane en tant que roue a permis de mettre en lumière différentes difficultés synthétiques. Ainsi, dans une première partie, nous avons vu que du côté de l'antracène, l'introduction de liens espaceurs par formation d'éther, de triazole ou de tétrazole semble compromise. Dans le cas de la roue modèle, la formation du synthon s'est elle-même avérée délicate. Après exploration de différentes stratégies, une nouvelle méthodologie de synthèse du diacide bicyclo[2.2.2]octane dioïque **23** a été mise au point reposant sur une réduction de Wolff-Kishner modifiée. La formation de la bromométhylcétone **5** sur ce motif n'a malheureusement pas été possible. Cependant, cette étude a montré le potentiel de fonctions acides pour la construction de la future roue.

Des structures alternatives ont donc été élaborées, avec rétention du phénomène de roue à rochet par calcul. La roue à rochet est alors liée au cliquet par des esters ou amides. Nous avons alors pu vérifier le succès de cette approche dans une seconde partie par étude en série modèle. En effet, en série amide, la formation compétitive d'oxazoline reste un verrou à lever, mais en série ester, le dimère macrocyclique **79** a été formé par assemblage des synthons symétriques et le monomère **77** a été obtenu avec succès par une stratégie de désymétrisation (Schéma 198).

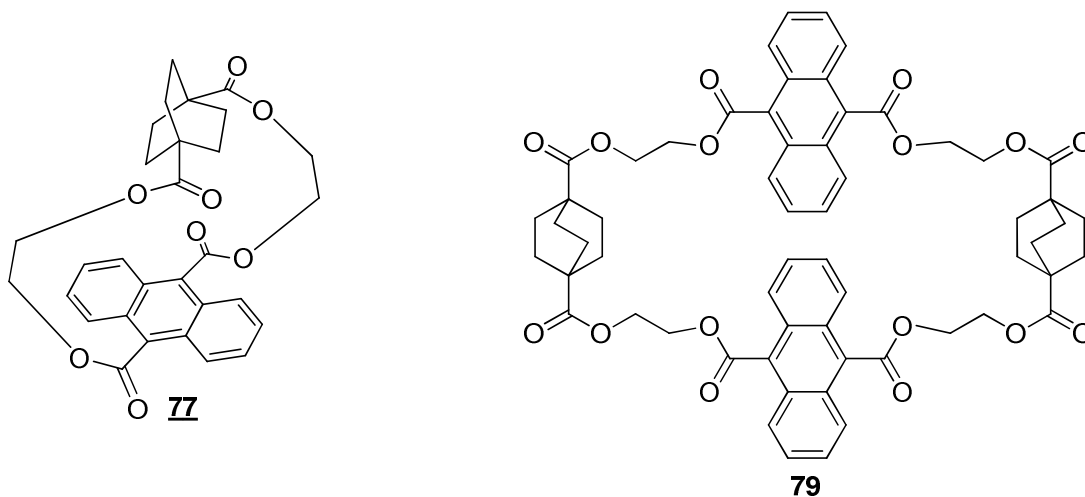


Schéma 198

L'introduction de l'effet cliquet a été entamée par des essais de cycloaddition sur des substrats modèles. Cette étude a mis en évidence que la transposition au macrocycle est envisageable. Le greffage sur silice ayant été anticipé lors de cette étape, des essais pourront alors être fait après hydrosilylation.

Conclusion générale

Enfin, l'avancement de la synthèse vers un motif bishomoinositol fonctionnalisé en tête de pont a été présenté. L'introduction des carboxyles en début de synthèse a permis de mettre en évidence de nouvelles problématiques n'apparaissant pas dans la synthèse du bishomoinositol de Balci. En effet, le problème de réaromatisation a été partiellement résolu, la protection du diol **138** restant à traiter. Du côté de la stratégie de fonctionnalisation en tête de pont, le bishomoinositol protégé **121** a été synthétisé. En cas de succès de la stratégie de lithiation et de formation du diacide, la stratégie de macrolactonisation développée en série modèle sera transposée.

En perspectives, après installation de l'effet cliquet en série modèle, la roue simplifiée sera installée sur un châssis dans l'optique d'obtenir un vélo moléculaire ou greffée sur surface après hydrosilylation (Schéma 199).

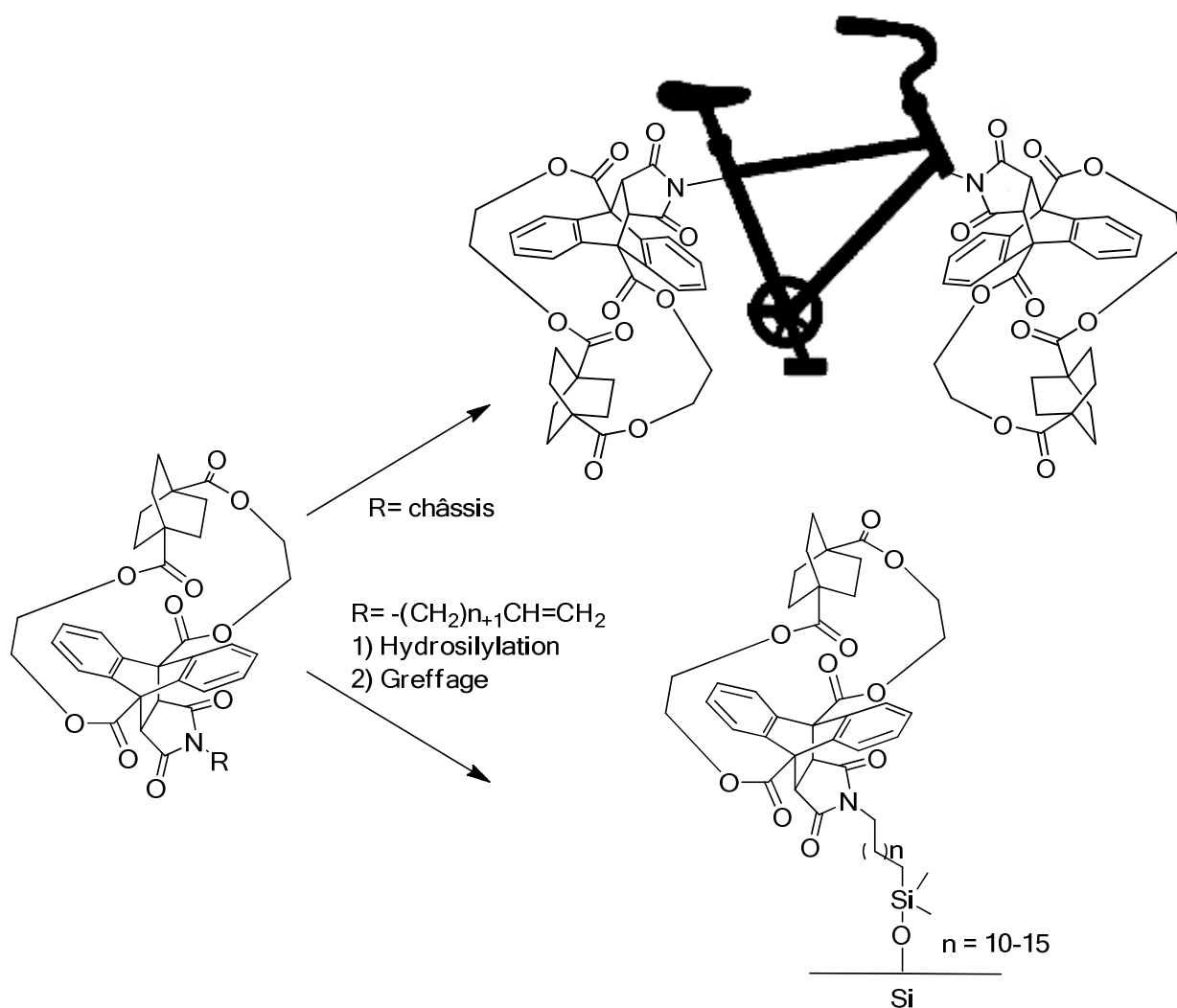


Schéma 199

Après synthèse de la roue à rochet, l'étude du système montrera s'il est possible d'en retirer un mouvement orienté, avec ou sans irradiation. Des études sur surface après greffage sont aussi envisagées.

Partie expérimentale

Partie expérimentale

Terms of analyses

All air and moisture sensitive manipulations were performed under nitrogen or argon atmosphere with anhydrous solvents using flame dried glassware. THF, CH₂Cl₂ and Et₂O were dried by activated alumina column (glass technology GPS 100). Other solvents were distilled over CaH₂ prior to use.

Thin layer chromatography was carried out on silica gel 60 F254 (0.2 mm, Macherey-Nagel) with spot detection under UV light or through KMnO₄, iodine or bromocresol green.

Unless specified otherwise, chromatographic separations were achieved on Macherey-Nagel silica gel column (40-63 μm).

Instrumentation

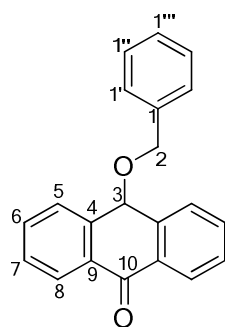
¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a BRUKER DPX 200 or on a BRUKER Advance AC 400 spectrometer. Chemical shifts δ are reported in ppm using the residual peak of CDCl₃ (7.26 and 77.16 ppm) or DMSO-d₆ (2.50 and 39.52 ppm) as internal standards. Coupling constants *J* are reported in Hertz (Hz). Abbreviations are used as follow: s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, b = broad. The numbering used for the molecules description was arbitrary chosen and does not correspond to the IUPAC numbering.

Melting points were measured on a Thermoficher IA 9300 Series apparatus and are uncorrected.

High Resolution Mass Spectroscopy (HRMS) was performed on a Waters Micromass GCT Premier spectrometer or Bruker MicroTOF QIII spectrometer.

Infrared spectra (IR) were recorded on an Agilent Cary 630 FTIR spectrometer.

Reactions carried out under microwave irradiation were performed with a CEM Discoverer SP apparatus.

10-(benzyloxy)anthracen-9-one 7

7
 $C_{21}H_{16}O_2$
 $M=300.35 \text{ g/mol}$
 White solid

To a stirred solution of anthraquinone (6.24 g, 30 mmol, 1 eq) in 300 mL of THF and 600 mL of methanol is added a solution of $Na_2S_2O_4$ (85%, 14.82 g, 60 mmol, 2 eq) in 300 mL of $NaOH_{aq}$ 0.5M. The mixture is stirred at rt for 1 h under nitrogen. Benzyl bromide is then added (18 mL, 150 mmol, 5 eq) and the mixture is stirred at rt overnight under nitrogen. The solution is neutralized by addition of HCl_{aq} 1M, extracted with CH_2Cl_2 , dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting residue is purified by column chromatography (Cyclohexane/ $AcOEt$: 95/5 to 8/2) to yield 5.85 g of **7** (19.5 mmol, 65%).

$R_f = 0.44$ (Ethyl acetate)

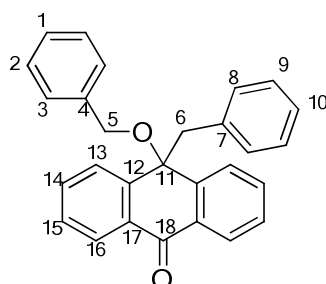
Mp ($^{\circ}C$) = 137-138.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 2.93 (s, 1H, H^3), 3.16 (s, 2H, H^2), 6.11 (d, 2H, $J=7.5$ Hz, $H^{1'}$), 6.87 (t, 2H, $J=7.5$ Hz, $H^{1''}$), 7.03 (t, 1H, $J=7.5$ Hz, $H^{1'''}$), 7.42 (dd, 2H, $J=7.6$ Hz, H^7), 7.63 (dd, 2H, $J=7.6$ Hz, H^6), 7.87 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, H^5), 7.98 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, H^8).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 55.5 (C^2), 74.1 (C^3), 126.0 (C^5), 126.6 (C^8), 127.0 ($C^{1'''}$), 127.6 ($C^{1''}$), 128.2 (C^7), 130.4 ($C^{1'}$), 131.4 (C^4), 133.4 (C^6), 134.6 (C^1), 146.7 (C^9), 183.0 (C^{10}).

IR (ν , cm^{-1}) : 3362, 3064, 3024, 2920, 1672, 1646, 1598, 1460, 1300, 1033, 935, 788, 773, 704, 694.

HRMS: [TOF MS FI+] Calculated for $[M]^+$: 300.1150. Found : 300.1175.

10-benzyl-10-(benzyloxy)anthracen-9-one 8

8
 $C_{28}H_{22}O_2$
 $M=390.47 \text{ g/mol}$
 Brown solid

To a stirred solution of NaH (60% in mineral oil, 40 mg, 0.79 mmol, 1.2 eq) in 2 mL of dry THF is added a solution of **7** (200 mg, 0.66 mmol, 1 eq) in 4 mL of dried THF. A red colour

Partie expérimentale

appears and the mixture is stirred 10 min at rt under nitrogen. Benzyl bromide (0.12 mL, 0.9 mmol, 1.5 eq) is added and the mixture stirred at rt overnight under nitrogen. TLC showed an incomplete conversion. 1.5 eq of NaH and 3 eq of benzyl bromide were then added and the mixture stirred at rt for two additional days under nitrogen. Water is added, the aqueous phase is extracted with AcOEt and the combined organic phases are dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting residue is purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 95/5 to 0/1) to yield 45 mg of **8** (0.12 mmol, 17%).

R_f = 0.47 (Cyclohexane/Ethyl acetate : 9/1)

Mp (°C) = 129-130.

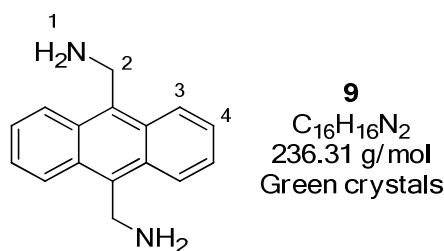
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 3.19 (dd, 1H, *J* = 10.9 Hz, *J* = 13.7 Hz, H⁶), 3.67 (dd, 1H, *J* = 3.8 Hz, *J* = 13.7 Hz, H⁶), 4.12 (dd, 1H, *J* = 10.9 Hz, *J* = 3.8 Hz, H⁵), 6.80-6.89 (m, 2H, H⁸), 7.07-7.17 (m, 3H, H⁹⁺¹⁰), 7.19-7.27 (m, 2H, H³), 7.27-7.36 (m, 3H, H¹⁺²), 7.80 (dd, 4H, *J* = 3.3 Hz, *J* = 5.8 Hz, H¹⁴⁺¹⁵), 8.32 (dd, 4H, *J* = 3.3 Hz, *J* = 5.8 Hz, H¹³⁺¹⁶).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 35.6 (C⁶), 68.4 (C⁵), 68.5 (C¹¹), 127.0 (C⁹ or ¹⁰), 127.4 (C¹⁴⁺¹⁵), 129.0 (C¹ or ²), 129.2 (C⁹ or ¹⁰), 129.3 (C¹ or ²), 129.4 (C⁸), 130.1 (C³), 131.9 (C⁴), 133.7 (C¹²), 134.3 (C¹³⁺¹⁶), 136.8 (C⁷), 183.3 (C¹⁸).

IR (ν, cm⁻¹) : 2924, 2853, 1678, 1655, 1592, 1579, 1562, 1495, 1456, 1303, 1287, 1128, 1074, 1033, 938, 799, 694.

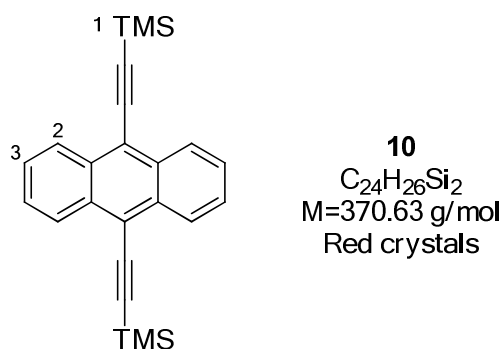
HRMS: [TOF MS CI⁺ NH₃CH₄] Calculated for [M+H]⁺: 391.1698. Found : 391.1670.

9,10-Bis(aminomethyl)anthracene **9**⁶⁸



To a solution of 9,10-bis(bromomethyl)anthracene (1 g, 2.7 mmol, 1 eq) in 150 mL of CHCl₃ is added hexamethyltetramine (1 g, 7.1 mmol, 2.6 éq). The mixture is refluxed with stirring for 2 days. After cooling, the precipitate is filtered off and dissolved in 130 mL of EtOH. HCl_{aq} 37% (25 mL) is added and the resulting solution is refluxed with stirring for three days. After cooling to 0 °C, the precipitate is filtered off and suspended in 250 mL of Na₂CO_{3aq} 2M. The mixture is stirred at rt for 1 h. The mixture is then extracted with CH₂Cl₂. The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to yield 154 mg of **9** (0.65 mmol, 24 %).

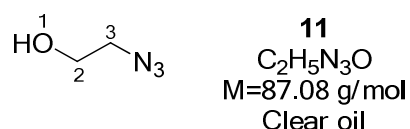
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.65 (s, 4H, H¹), 4.83 (s, 4H, H²), 7.56 (dd, *J* = 3.2 Hz, *J* = 6.9 Hz, 4H, H⁴), 8.40 (dd, *J* = 3.2 Hz, *J* = 6.9 Hz, 4H, H³).

9,10-bis((trimethylsilyl)ethynyl)anthracene 10¹⁵⁷

To a stirred solution of 9,10-dibromoanthracene (1 g, 2.98 mmol, 1 eq) and TMS-acetylene (1.17 g, 11.92 mmol, 4 eq) in 110 mL of dried toluene are added 25 mL of Et₃N, tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (70 mg, 0.06 mmol, 2 mol%) and CuI (23 mg, 0.12 mmol, 4 mol%). The mixture is degassed and then refluxed for 2 days under argon. After cooling, the mixture is concentrated under reduced pressure. Water is then added and the aqueous phase is extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers are dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting residue is purified by column chromatography (petroleum ether) to yield 777 mg of **10** (2.10 mmol, 70%).

R_f = 0.35 (Petroleum ether)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.42 (s, 18H, H¹), 7.61 (dd, *J*=3.2 Hz, *J*=6.8 Hz, 4H, H³), 8.57 (dd, *J*=3.2 Hz, *J*=6.8 Hz, 4H, H²).

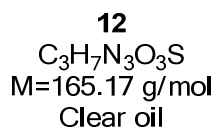
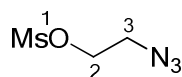
2-Azidoethanol 11¹⁵⁸

A mixture of bromoethanol (7.51 g, 60.5 mmol, 1 eq), NaN₃ (5.13 g, 122 mmol, 2 eq) and Bu₄NBr (500 mg, 1.5 mmol, 2.4 mol%) is stirred at 110°C for 15 h. The mixture is purified by Kugelrohr distillation (120°C, 2.6 mbar) to yield 4.10 g of **11** (47.1 mmol, 79%).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 1.94 (brs, 1H, H¹), 3.46 (t, 2H, *J*= 4.7 Hz, H^{2 or 3}), 3.79 (t, 2H, *J*=4.7 Hz, H^{2 or 3}).

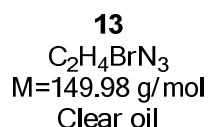
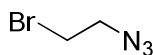
¹⁵⁷ Zhu, J.; Zhong, K.; Liang, Y.; Wang, Z.; Chen, T.; Jin, L. Y. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 1230–1235.

¹⁵⁸ Lu, X.; Bittman, R. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4746–4750.

2-Azidoethyl methanesulfonate 12¹⁵⁹

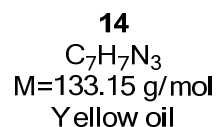
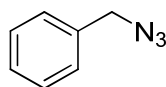
To a stirred solution of azidoethanol (1 g, 11.5 mmol, 1 eq) and Et_3N (2.33 mL, 17.25 mmol, 1.5 eq) in 15 mL of dried CH_2Cl_2 is added at 0°C $MsCl$ (0.98 mL, 12.65 mmol, 1.1 eq). The mixture is stirred at rt for 2 h. HCl 1M is added and the organic layer is separated. The aqueous layer is extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic phases are washed with $NaHCO_{3aq}$ 10%, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure to yield 1.81 g of **12** without further purification (10.96 mmol, 95%).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 3.10 (s, 3H, H^1), 3.60 (t, 2H, $J=5.0$ Hz, H^2 or 3), 4.36 (t, 2H, $J=5.0$ Hz, H^2 or 3).

1-Azido-2-bromoethane 13¹⁶⁰

To a stirred solution of dibromoethane (20 g, 106 mmol, 1 eq) in 80 mL of DMF at rt, NaN_3 (4.16 g, 64 mmol, 0.6 eq) is added over 4 h. The mixture is stirred at rt for an additional hour. Et_2O is added and the solution is washed three times with water. The organic layer is dried over Na_2SO_4 and carefully concentrated under reduced pressure (700 mbar, 40°C). The resulting oil is purified by Kugelrohr distillation (95°C, 7 mbar) to yield 3.24 g of **13** (77 % in mixture with residual dibromoethane, determined by NMR) (corrected yield : 32%, 33.9 mmol)

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 3.42-3.73 (m, 4H).

Benzyl azide 14¹⁶¹

To a stirred solution of benzyl bromide (0.89 mL, 7.5 mmol, 1 eq) in 30 mL of water and 120 mL of acetone is added NaN_3 (732 mg, 11.25 mmol, 1.5 eq). The mixture is stirred overnight at room temperature. CH_2Cl_2 (150 mL) is added and the organic layer is separated. The aqueous layer is extracted three times with CH_2Cl_2 , the combined organic layers are dried over Na_2SO_4

¹⁵⁹ Hounsou, C.; Margathe, J.-F.; Oueslati, N.; Belhocine, A.; Dupuis, E.; Thomas, C.; Mann, A.; Ilien, B.; Rognan, D.; Trinquet, E.; Hibert, M.; Pin, J.-P.; Bonnet, D.; Durrourx, T. *ACS Chem. Biol.*, **2015**, *10*, 466–474.

¹⁶⁰ Ranjitkar, P.; Perera, B. G. K.; Swaney, D. L.; Hari, S. B.; Larson, E. T.; Krishnamurty, R.; Meritt, E. A.; Villén, J.; Maly, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 19017–19025.

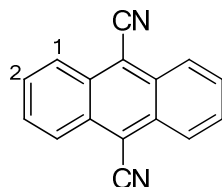
¹⁶¹ Berry, M. T.; Castrejon, D.; Hein, J. E. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3676–3679.

Partie expérimentale

and concentrated under reduced pressure to yield 952 mg of **14** without further purification (7.15 mmol, 95%).

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 4.34 (s, 2H, CH_2), 7.28-7.46 (m, 5H, Ar).

9,10-dicyanoanthracene **16**¹⁶²

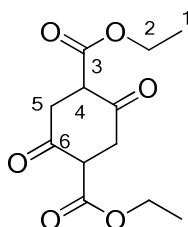


16
 $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_2$
 $M=228,25 \text{ g/mol}$
Yellow solid

To a stirred solution of 9,10-dibromoanthracene (6.79 g, 20.2 mmol, 1 eq) in 150 mL of dried DMF is added CuCN (10.37 g, 121.2 mmol, 6 eq). The mixture is refluxed with stirring for 3.5 h under nitrogen. After cooling, 100 mL of $\text{NH}_{3\text{aq}}$ 30% are added. The precipitate is filtered off and extracted with CH_2Cl_2 with a Soxhlet apparatus to yield 3.02 g of **16**. The $\text{NH}_{3\text{aq}}$ solution is extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer is dried over MgSO_4 , concentrated under reduced pressure and recrystallized in AcOEt to yield an additional 693 mg of **16** for a total yield of 80% (16.3 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.85 (dd, $J=3.2 \text{ Hz}$, $J=6.8 \text{ Hz}$, 4H, H^2), 8.53 (dd, $J=3.2 \text{ Hz}$, $J=6.8 \text{ Hz}$, 4H, H^1).

Diethyl 2,5-dioxocyclohexane-1,4-dicarboxylate **18**²¹



18
 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_6$
 $256,25 \text{ g/mol}$
White crystals

To a vigorously stirred suspension of NaH (60% dispersion in mineral oil, 5.24 g, 131 mmol, 1,1 eq) in 300 mL of dried THF, *t*-BuOH (288 mg, 4 mmol, 3,4 % mol) is added and the mixture is heated to 60°C under argon. Diethyl succinate (20g, 115 mmol, 1 eq) is added dropwise over 30 min and the mixture stirred at 60°C for 18h. After cooling at 0°C, 150 mL of cold $\text{H}_2\text{SO}_{4\text{aq}}$ 6M are added and the resulting solution is stirred at 0°C for 45 min. Filtration of the precipitate, washing with cyclohexane and water and drying under vacuum yields 10.36 g of **18** (40.4 mmol, 70%).

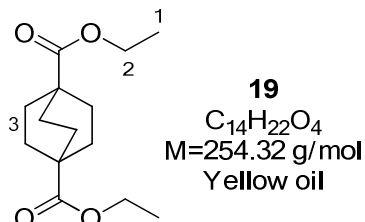
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.32 (t, $J= 7.1 \text{ Hz}$, 6H, H^1), 3.18 (s, 4H, H^5), 4.25 (q, $J= 7.1 \text{ Hz}$, 4H, H^2), 12.21 (s, 2H, H^4).

¹⁶² Wayner, D. D. M.; Arnold, D. R. *Can. J. Chem.*, **1985**, *63*, 871–881.

Partie expérimentale

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 14.1 (C^1), 28.4 (C^5), 60.6 (C^2), 93.1 (C^4), 168.3 (C^6), 171.2 (C^3).

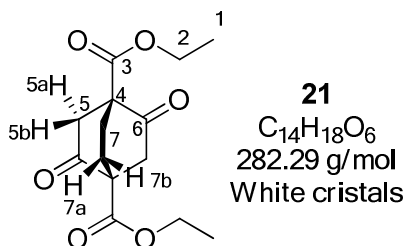
Diethyl bicyclo[2.2.2]octane-1,4-dicarboxylate **19**²¹



Raney nickel (50 w% in water, 11 g) is placed in a hydrogenation bottle. 20 mL of ethanol are added, the liquid is decanted off and replaced with 20 mL of ethanol. The operation is repeated two additional times. Compound **22** (875 mg, 1.89 mmol) in solution in 10 mL of ethanol is then added and the mixture was stirred overnight at room temperature under H_2 (4 bar). Total conversion is completed by refluxing the suspension an additional 12h under 1 bar of H_2 . The suspension is carefully filtrated over celite and the filtrate concentrated under reduced pressure to yield 450 mg of **19** (1.77 mmol, 94%).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 6H, H^1), 1.81 (s, 12H, H^3), 4.10 (q, $J=7.1$ Hz, 4H, H^2).

Diethyl 2,5-dioxobicyclo[2.2.2]octane-1,4-dicarboxylate **21**²¹



Procedure from **20** :

To a stirred solution of **20** (10.36 g, 40.4 mmol, 1 eq) in 170 mL of dried THF is added NaH (60% dispersion in mineral oil, 3.45 g, 82.2 mmol, 2.1 eq). The mixture is refluxed for 3h and concentrated under reduced pressure. To the pink salt are added 180 mL of dibromoethane (1.97 mol, 48 eq) and the mixture is heated by microwave irradiation at 150°C for 12h (5 bar). Excess of dibromoethane is distilled and the residue washed with NaOH_{aq} 1%, water, ethanol, cyclohexane and dried under vacuum. Recrystallization in 15 mL of ethanol yield 7.20 g of **21** (25.5 mmol, 63%).

One-pot procedure from diéthyle succinate :

Partie expérimentale

To a vigorously stirred suspension of NaH (60% dispersion in mineral oil, 2.54 g, 63.5 mmol, 1.1 eq) in 36 mL of dried DME, *tert*-butanol (200 μ L, 2.2 mmol, 4 %mol) is added and the mixture is heated to 60°C under argon. Diethyl succinate (10 g, 57.4 mmol, 1 eq) is then added dropwise over 30 min. The mixture is stirred overnight at 60°C. The mixture is concentrated under reduced pressure and the resulting pink salts are suspended in 28 mL of distilled dibromoethane (325 mmol). The assembly is transferred to a microwave apparatus and the mixture refluxed by irradiation (80W) for 12 h under argon. After cooling, the suspension is filtered and the solid washed with CHCl₃ (3*10 mL). The filtrate is concentrated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography (cyclohexane: ethyl acetate, 8:2) to yield 4.73 g (16.8 mmol, 59%) of **21** as white crystals.

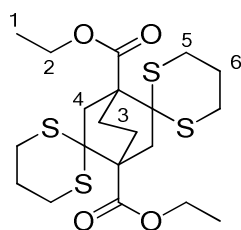
Rf = 0.17 (Cyclohexane/Ethyl acetate : 8/2)

Mp (°C) = 111-112.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 6H, H¹), 2.09-2.15 (m, 2H, H^{7a}), 2.46-2.56 (m, 2H, H^{7b}), 2.72 (d, J = 19.4 Hz, 2H, H^{5b}), 3.07 (dd, J = 19.4 Hz, 2.7 Hz, 2H, H^{5a}), 4.26 (q, 4H, J =7.2 Hz, H²).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 14.1 (C¹), 24.5 (C⁷), 41.8 (C⁵), 57.3 (C⁴), 61.8 (C²), 168.7 (C³), 203.7 (C⁶).

Diethyl 2,5-bisdithiane-bicyclo[2.2.2]octane-1,4-dicarboxylate **22**²¹

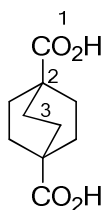


22
C₂₀H₃₀O₄S₄
M= 462.7 g/mol
Green solid

To a stirred solution of diethyl 2,5-dioxobicyclo[2.2.2]octane-1,4-dicarboxylate **21** (420 mg, 1.49 mmol, 1 eq) in 5 mL of CHCl₃ are added 646 mg of propanedithiol (5.96 mmol, 4 eq). The solution is cooled to 0 °C and 0.65 mL of BF₃.Et₂O in 2 mL of CHCl₃ is added. The mixture is stirred overnight at room temperature and 10 mL of NaOH_{aq} 2N are added. The aqueous layer is extracted with CHCl₃, the combined organic phases are dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. Recrystallization of the residue in hexane yielded 676 mg of **22** (1.46 mmol, 98%)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1,33 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H¹), 1.72-2.20 (m, 6H, H³⁽²⁾⁺⁶), 2.51-2.92 (m, 8H, H³⁽²⁾⁺⁴⁽²⁾⁺⁵⁽⁴⁾), 3.03-3.30 (m, 6H, H⁴⁽²⁾⁺⁵⁽⁴⁾), 4.24 (q, J =7.1 Hz, 4H, H²).

1,4-bicyclo[2.2.2]octanedicarboxylic acid **23**¹⁶³



23
C₁₀H₁₄O₄
M=198,22 g/mol
White powder

Method 1 :

To a stirred solution of diethyl bicyclo[2.2.2]octane-1,4-dicarboxylate **19** (400 mg, 1.57 mmol, 1 eq) in 10 mL of EtOH 95% was added KOH (264 mg, 4.72 mmol, 3 eq). The mixture is refluxed overnight and concentrated under reduced pressure. Water is added and the resulting aqueous phase is extracted three times with AcOEt. The aqueous phase is acidified to pH=1 by addition of HCl_{aq} 37% and the resulting precipitate is filtered and dried under reduced pressure to yield 253 mg of **23** (1.28 mmol, 82%).

Method 2 :

Compound **41** (2.19 g, 5.5 mmol) and powdered KOH (65 g, 85% technical grade) are crushed together to a fine powder with a pestle and mortar, and the mixture is placed in a 270 mL zirconium crucible covered by a lid. A special care has to be put on the volume of the crucible to contain the foam. The mix is then heated in an oil bath with stirring from rt to 160°C in 45 min. An important gas release is observed leading the mixture to foam abundantly. The resulting foam was suspended in water and acidified to pH=1 by alternate addition of concentrated HCl and ice. The precipitated product was filtered off and dried under vacuum to yield 818 mg (4.13 mmol, 75%) of **23** as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 1.68 (s, 12H, H³), 12.15 (brs, 2H, H¹).

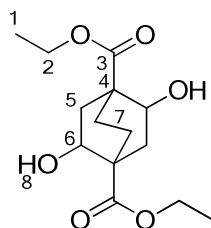
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-D₆): δ 27.4 (C³), 37.6 (C²), 178.4 (C¹).

IR (ν, cm⁻¹) : 2959, 2877, 2648, 2531, 1683, 1460, 1413, 1307, 1281, 1093, 961, 849, 756.

HRMS: [Q-TOF MS ESI-] Calculated for [M-H]: 197.0819. Found: 197.0816.

Mp (°C) = 359-360 (decomposition).

¹⁶³ Li, K.; Lee, J. Y.; Olson, D. H.; Emge, T. J.; Bi, W.; Eibling, M. J.; Li, J. *Chem. Commun.*, **2008**, 6123-6125.

Diethyl 2,5-dihydroxybicyclo[2.2.2]octane-1,4-dicarboxylate 24

24
 $C_{14}H_{22}O_6$
 $M=286.32 \text{ g/mol}$
 Clear oil

A stirred solution of diethyl 2,5-dioxobicyclo[2.2.2]octane-1,4-dicarboxylate **21** (2 g, 7 mmol, 1 eq) in 40 mL of absolute ethanol is cooled to 0 °C. Then NaBH₄ (804 mg, 21 mmol, 3 eq) is added and the mixture is stirred at rt for 2h under argon. Water is added, followed by NH₄Cl_{sat}. The aqueous phase is extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic layers dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting residue is purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 6/4 to AcOEt) to yield 608 mg of the less polar diastereoisomer and 694 mg of the more polar (4.55 mmol, 65%).

Mixture of diastereoisomers 1 :

Rf= 0.44 (cyclohexane/AcOEt: 1/1, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.26 (t, *J*= 7.3 Hz, 6H, H¹), 1.43-1.51 (m, 0.6H, H⁵), 1.53-1.59 (m, 1H, H⁵⁺⁷), 1.59-1.66 (m, 1H, H⁵), 1.72-1.82 (m, 0.7H, H⁷), 1.82-2.00 (m, 2H, H⁵), 2.00-2.05 (m, 0.5H, H⁵), 2.05-2.10 (m, 0.7H, H⁵), 2.10-2.21 (m, 1H, H⁷), 2.27-2.37 (m, 0.6H, H⁵), 2.45-2.54 (m, 0.5H, H⁵), 3.17 (brs, 1H, H⁸), 3.32 (brs, 0.6H, H⁸), 4.06-4.11 (m, 0.6H, H⁶), 4.12-4.23 (m, 4.6H, H²⁺⁶), 4.24-4.30 (m, 0.6H, H⁶).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 14.1 (C¹), 20.8 (C⁷), 21.3 (C⁷), 25.5 (C⁵), 25.8 (C⁵), 31.6 (C⁵), 32.3 (C⁵), 35.5 (C⁵), 36.4 (C⁵), 44.3 (C⁴), 44.8 (C⁴), 45.0 (C⁴), 45.1 (C⁴), 61.0 (C²), 68.0 (C⁶), 68.3 (C⁶), 68.6 (C⁶), 176.0 (C³), 176.3 (C³), 176.5 (C³), 176.9 (C³).

Mixture of diastereoisomers 2 :

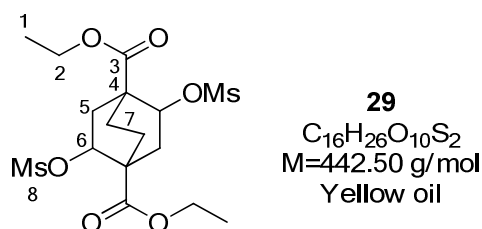
Rf= 0.03 (cyclohexane/AcOEt: 1/1, revelation: UV_{254nm}, KMnO₄).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, *J*= 7.3 Hz, 6H, H¹), 1.34-1.49 (m, 1H, H⁵), 1.49-1.86 (m, 3H, H⁵), 1.86-2.55 (m, 4H, H⁷), 3.41-3.51 (m, 2H, H⁶), 4.03-4.25 (m, 4H, H²).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 14.4 (C¹), 20.7 (C⁷), 22.0 (C⁷), 25.1 (C⁵), 26.1 (C⁵), 32.0 (C⁷), 33.7 (C⁷), 36.1 (C⁵), 37.6 (C⁵), 45.0 (C⁴), 45.2 (C⁴), 45.8 (C⁴), 61.3 (C²), 69.5 (C⁶), 70.8 (C⁶), 176.8 (C³), 177.1 (C³), 177.3 (C³), 177.6 (C³).

IR (ν, cm⁻¹) : 3371, 2935, 1874, 1709, 1451, 1371, 1257, 1091, 1071, 1026, 864.

HRMS: [TOF MS CI+NH₃CH₄] Calculated for [M+H]: 287.1485. Found: 287.1503.

Diethyl 2,5-bis-methanesulfonyloxybicyclo[2.2.2]octane-1,4-dicarboxylate **29**

To a stirred solution of compound **24** (455 mg, 1.58 mmol, 1 eq) and DMAP (19 mg, 0.16 mmol, 10 mol%) in 3 mL of pyridine is added a solution of MsCl (380 mg, 3.33 mmol, 2.1 eq) in 1 mL of pyridine. After stirring overnight at room temperature, water (5 mL) is added and the mixture is extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer is then dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting residue is purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 1/1 to AcOEt) to yield 564 mg of **29** (1.27 mmol, 81%).

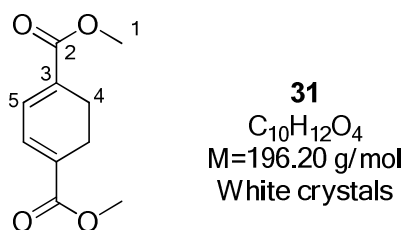
R_f = 0.38 (Cyclohexane/Ethyl acetate : 1/1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.28 (t, 6H, *J*=7.1 Hz, H¹), 1.72-2.12 (m, 4H, H⁷), 2.12-2.64 (m, 4H, H⁵), 3.03 (s, 6H, H⁸), 4.14 (q, 4H, *J*=7.1 Hz, H²), 5.02-5.21 (m, 2H, H⁶).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 14.2 (C¹), 20.2 (C⁷), 36.9 (C⁵), 38.2 (C⁸), 43.7 (C⁴), 61.9 (C²), 78.2 (C⁶), 173.0 (C³).

IR (ν, cm⁻¹) : 2982, 2941, 1721, 1451, 1354, 1261, 1175, 1086, 1022, 963, 938, 901, 877, 817, 741.

HRMS: [Q-TOF MS ESI+] Calculated for [M+Na]: 465.0860. Found: 465.0842.

Dimethyl cyclohexa-1,3-diene-1,4-dicarboxylate **31¹⁶⁴**

To a stirred solution of compound **33** (15.54 g, 43.4 mmol, 1 eq) in 40 mL of MeOH is slowly added KOH (32 g, 571 mmol, 13 eq). The solution is stirred overnight at rt, then ice is added. The mixture is acidified to pH=1 by addition of HCl_{aq} 37%. The resulting precipitate is filtered, washed with water and dried under reduced pressure. The crude diacid **34** is dissolved in 30 mL of thionyle chloride and the resulting solution is refluxed under argon with stirring overnight. The mixture is concentrated under reduced pressure. Distilled MeOH (30 mL) is added and the mixture is refluxed for three additional hours. The solution is concentrated under reduced pressure and the resulting residue purified by column chromatography (toluene) to yield 3.07 g of **31** (15.65 mmol, 36%).

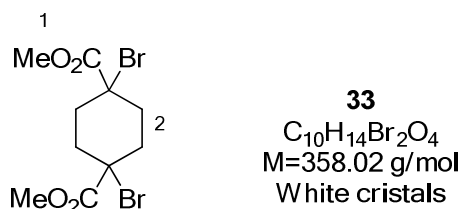
Partie expérimentale

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.56 (s, 4H, H^4), 3.79 (s, 6H, H^1), 7.08 (s, 2H, H^5).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 21.6 (C^4), 51.8 (C^1), 131.6 (C^5), 166.8 (C^3), 175.3 (C^2).

HRMS: [TOF MS $\text{Cl}^+/\text{NH}_3\text{CH}_4$] Calculated for $[\text{M}]^+$: 196.0736. Found: 196.0732.

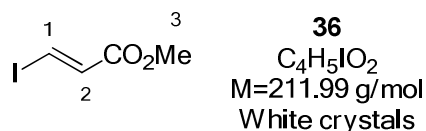
1,4-Cyclohexanedicarboxylic acid, 1,4-dibromo dimethyl ester **33**¹⁶⁴



To a stirred solution of cyclohexane-1,4-dicarboxylic acid dimethyl ester (10 g, 49.9 mmol, 1 eq) in 10 mL of carbon tetrachloride is added Br_2 (10 mL, 193 mmol, 3.9 eq) and PBr_3 (0.14 mL, 1.44 mmol, 3 mol%). The mixture is refluxed under stirring and argon for 84 h. The mixture is then concentrated under reduced pressure, and the residue is dissolved in CH_2Cl_2 . The solution is then concentrated under reduced pressure to eliminate the remaining bromide. MeOH (20 mL) is added and the solution refluxed under stirring overnight. The solution is then cooled with an ice bath and the resulting precipitate filtered to yield 15.54 g of **33** (43.40 mmol, 87%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.31-2.72 (m, 8H, H^2), 3.68 (s, 6H, H^1).

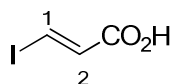
Methyl E-iodoacrylate **36**¹⁶⁵



A stirred solution of E-iodoacrylic acid **37** (6.93 g, 32.7 mmol) and 2 mL of H_2SO_4 in 80 mL of methanol is refluxed overnight and carefully concentrated under reduced pressure. The residue is dissolved in 200 mL of $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (4:1) and washed with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 5%, NaHCO_3 sat, brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to yield 4.55 g of volatile **36** (21.46 mmol, 61%).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 3.75 (s, 3H, H^3), 6.89 (d, $J=14.7$ Hz, 1H, H^2), 7.90 (d, $J=14.7$ Hz, 1H, H^1).

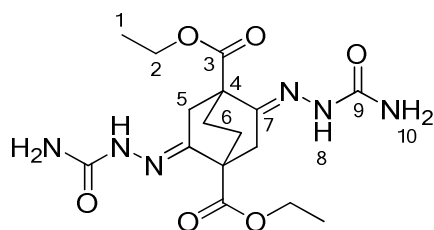
¹⁶⁴ Mizuno, Y.; Ikehara, M.; Watanabe, K. A.; Suzuki, S.; Itoh, T. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 3329–3331.

E-Iodoacrylic acid 37¹⁶⁵

37
 $C_3H_3IO_2$
 $M=197.96 \text{ g/mol}$
 White crystals

To a stirred mixture of propiolic acid (3.7 mL, 60 mmol, 1 eq) in 22 mL of acetic acid is added NaI (14.3 g, 95 mmol, 1.6 eq). The solution is stirred at 115°C for 2 days under argon. The mixture is then poured onto 100 mL of water and extracted with three times with AcOEt. The organic layer is washed with $Na_2S_2O_{3sat}$, brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to yield 7.88 g (66%) of a volatile mixture of isomers. The residue is dissolved in 20 mL of benzene and 0.8 mL of HI_{aq} 47% is added. The mixture is then refluxed overnight and the reaction is stopped by addition of water. The aqueous phase is extracted with three times with AcOEt (~10 mL) and the resulting organic phase is washed with $Na_2S_2O_{3sat}$, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to yield 6.93 g of **37** (35.00 mmol, 58%).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.90 (d, $J=14.2$ Hz, 1H, H^2), 8.09 (d, $J=14.2$ Hz, 1H, H^1).

Diethyl 2,5-bissemicarbazonebicyclo[2.2.2]octane-1,4-dicarboxylate 41⁹⁸

41
 $C_{16}H_{24}N_6O_6$
 $M=396,39 \text{ g/mol}$
 Yellow solid

To a solution of compound **21** (2.00 g, 7.09 mmol) in 200 mL of ethanol is added sodium acetate (1.28 g, 15.60 mmol, 2.2 eq) and semicarbazide.HCl (1.74 g, 15.60 mmol 2.2 eq). The mixture was refluxed under stirring for 4 h, and the solution was concentrated under reduced pressure to approximately 100 mL and cooled to 0°C. Filtration of the precipitate and drying under vacuum yield 2.22 g of **3**. Concentration of the solution to 20 mL and repetition of the operation yield a second crop of 473 mg for a total of 2.69 g (6.79 mmol, 95%) of **41** as a yellow solid.

Mp (°C) = 255-256.

1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 6H, H^1), 1.79-2.24 (m, 4H, H^6), 2.64 (d, $J=18.2$ Hz, 2H, H^5), 2.87 (d, $J=18.2$ Hz, 2H, H^5), 4.17 (dq, $J=2.8$ Hz, $J=7.1$ Hz, 4H, H^2), 5.90 (brs, 4H, H^{10}), 9.06 (s, 2H, H^8).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- D_6): δ 13.8 (C^1), 26.1 (C^6), 33.8 (C^5), 49.0 (C^4), 60.2 (C^2), 149.0 (C^7), 156.4 (C^9), 170.5 (C^3).

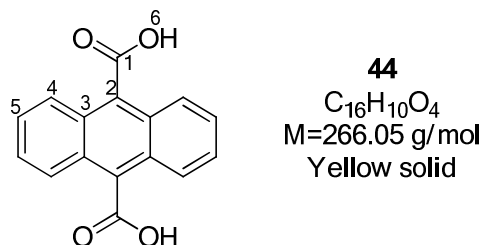
¹⁶⁵ Batsanov, A. S.; Knowles, J. P.; Whiting, A. J. *Org. Chem.*, **2007**, 72, 2525–2532.

Partie expérimentale

IR (ν , cm^{-1}): 3470, 3274, 3175, 2976, 1734, 1687, 1579, 1486, 1408, 1257, 1108, 1067, 1013, 853, 771.

HRMS: [TOF MS $\text{Cl}+\text{CH}_4$] Calculated for $[\text{M}+\text{H}]$: 397.1836. Found: 397.1840.

9,10-anthracenedicarboxylic diacid **44**¹¹²



To a stirred suspension of 9,10-dibromoanthracene (10 g, 29.7 mmol, 1 eq) in 60 mL of dried Et_2O is added at 0°C a solution of *n*-BuLi (2.5 M in hexane 38 mL, 95 mmol, 3.2 eq). The mixture is stirred at rt for 15 min under argon and poured onto $\text{CO}_2(\text{s})$. 100 mL of water and 50 mL of Et_2O are added. The organic layer is removed and the aqueous phase is acidified to $\text{pH}=1$ by addition of $\text{H}_2\text{SO}_{4\text{aq}}$ 30%. The resulting precipitate is filtered, washed with water and dried under reduced pressure to yield 7.30 g of **44** (27.4 mmol, 92%).

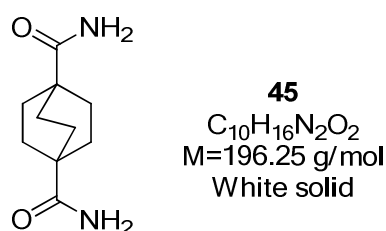
M_p ($^\circ\text{C}$) : 332-333.

NMR ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ (ppm) = 7.72 (dd, $J=3.2 \text{ Hz}$, $J=6.8 \text{ Hz}$, 4H, H^5), 8.13 (dd, $J=3.2 \text{ Hz}$, $J=6.8 \text{ Hz}$, 4H, H^4).

NMR ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ (ppm) = 125.4 (C^5), 126.2 (C^4), 127.3 (C^3), 131.8 (C^2), 169.9 (C^1).

HRMS : [Q-TOF MS ESI-] Calculated for $[\text{M}-\text{H}]$: 265.0506. Found: 265.0505.

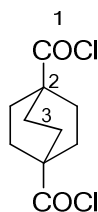
Bicyclo[2.2.2]octane-1,4-dicarboxamide **45**



A mix of **23** (50 mg, 0.25 mmol) in 1 g of urea is stirred at 180°C for 2 days. The mixture is cooled to 120°C and quenched by addition of 15 mL of $\text{Na}_2\text{CO}_{3\text{aq}}$ 5%. The resulting precipitate is filtered, washed with water and dried under reduced pressure to yield 42 mg of **45** (0.21 mmol, 85%).

NMR : Insoluble in DMSO

HRMS: [TOF MS $\text{Cl}+\text{NH}_3\text{CH}_4$] Calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 197.1290. Found: 197.1297.

Bicyclo[2.2.2]octane-1,4-dicarbonyl chloride **46**¹⁰²

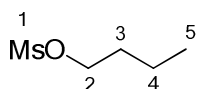
46
 $C_{10}H_{12}Cl_2O_2$
 $M=235.11$ g/mol
 White crystals

A stirred solution of compound **23** (137 mg, 0.69 mmol) in 2 mL of thionyl chloride and one drop of DMF is refluxed for 2 h. The mixture is concentrated under reduced pressure to yield 174 mg of **46** (quantitative). The product is used in the next step without further purification.

Mp (°C) = 98-99

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 2.00 (s, 12H, H³).

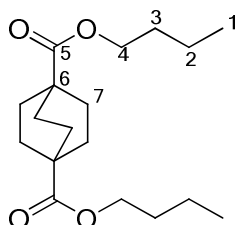
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 27.9 (C³), 49.5 (C²), 192.0 (C¹).

Butyl methanesulfonate **48**¹⁶⁶

48
 $C_5H_{12}O_3S$
 $M=152.21$ g/mol
 Clear oil

To a stirred solution of butanol (2.5 mL, 27 mmol, 1 eq) and Et₃N (8.7 mL, 62.1 mmol, 2.3 eq) in 50 mL of dried CH₂Cl₂ is cautiously added at 0°C MsCl (2.53 mL, 32.4 mmol, 1.2 eq). The mixture is left to warm to rt and stirred overnight, then washed with NH₄Cl_{sat}, water, dried over MgSO₄ and cautiously concentrated under reduced pressure. The resulting oil is purified by Kugelrohr distillation (100°C, 8 mbar) to yield 3.77 g of **48** (24.8 mmol, 92%).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 0.96 (t, 3H, $J=7.3$ Hz, H⁵), 1.45 (tq, 2H, $J=7.3$ Hz, $J=8.1$ Hz, H⁴), 1.75 (tt, 2H, $J=8.1$ Hz, $J=6.5$ Hz, H³), 4.24 (t, 2H, $J=6.5$ Hz, H²), 3.01 (s, 3H, H¹).

Dibutyl bicyclo[2.2.2]octane-1,4-dicarboxylate **49**

49
 $C_{18}H_{30}O_4$
 $M=310.43$ g/mol
 Yellow oil

To a stirred solution of compound **23** (50 mg, 0.25 mmol, 1 eq) in 5 mL of dried DMSO is added DBU (95 mg, 0.63 mmol, 2.5 eq). The mixture is stirred at 50°C for 30 min. 1-

¹⁶⁶ Albrecht, S.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Synthesis*, **2006**, *10*, 1635–1638.

Partie expérimentale

methanesulfonylbutane (89%, 380 mg, 2.5 mmol, 10 eq) is then added and the solution is stirred at 50°C overnight. CH₂Cl₂ is added and the solution is washed with NH₄Cl_{sat}, brine, and the collected organic layers are dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to yield 86 mg of **49** with no further purification needed (quantitative).

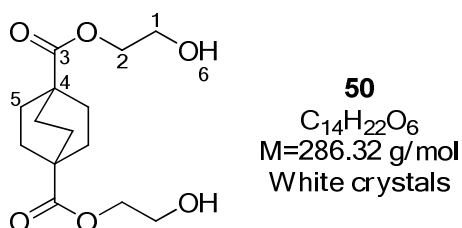
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.93 (t, 6H, J=7.4 Hz, H¹), 1.37 (tq, 4H, J=7.4 Hz, J=7.7 Hz, H²), 1.59 (tt, 4H, J=6.5 Hz, J=7.7 Hz, H³), 1.81 (s, 12H, H⁷), 4.05 (t, 4H, J=6.5 Hz, H⁴).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 13.8 (C¹), 19.2 (C²), 27.9 (C⁷), 30.7 (C³), 38.8 (C⁶), 64.2 (C⁴), 177.5 (C⁵).

IR (ν, cm⁻¹): 3451, 3438, 2957, 2933, 2872, 1721, 1620, 1460, 1248, 1216, 1171, 1078, 1043, 979, 775, 741.

HRMS: [TOF MS CI+NH₃CH₄] Calculated for [M+H]: 311.2222. Found: 311.2231.

Bis(2-hydroxyethyl) bicyclo[2.2.2]octane-1,4-dicarboxylate **50**



To a stirred solution of compound **23** (100 mg, 0.5 mmol, 1 eq) in 10 mL of dried MeCN is added finely powdered K₂CO₃ (345 mg, 2.5 mmol, 5 eq). The mixture is stirred at 50°C for 30 min under microwave irradiation. Bromoethanol (96%, 0.37 mL, 5 mmol, 10 eq) is added and the solution is stirred at 50°C under microwave irradiation for ten additional hours. Water is then added and the mixture is extracted three times with AcOEt, CH₂Cl₂, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure to yield 114 mg of **50** with no further purification needed (0.40 mmol, 80%).

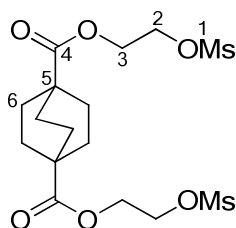
Mp (°C) = 68-69.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.85 (s, 12H, H⁵), 2.27 (brs, 2H, H⁶), 3.80 (t, 4H, J= 4.8 Hz, H¹), 4.19 (t, 4H, J= 4.8 Hz, H²).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 27.8 (C⁵), 38.8 (C⁴), 61.3 (C¹), 66.1 (C²), 177.8 (C³).

IR (ν, cm⁻¹): 3377, 2953, 2919, 2871, 1712, 1694, 1456, 1378, 1245, 1160, 1086, 1059, 1018, 968, 891, 840, 762, 742.

HRMS: [TOF MS CI+NH₄] Calculated for [M+H]: 287.1495. Found: 287.1491.

Bis(2-((methylsulfonyl)oxy)ethyl) bicyclo[2.2.2]octane-1,4-dicarboxylate **51**

51
 $C_{16}H_{26}O_{10}S_2$
 $M=442.50$ g/mol
 White crystals

To a stirred solution of **50** (114 mg, 0.4 mmol, 1 eq) in 5 mL of pyridine are added DMAP (5 mg, 0.04 mmol, 10 mol%) and MsCl (138 g, 1.2 mmol, 3 eq). The mixture is stirred overnight at room temperature. AcOEt is added and the solution is washed with HCl_{aq} 10%, water, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to yield 161 mg of **51** without further purification (0.36 mmol, 91%).

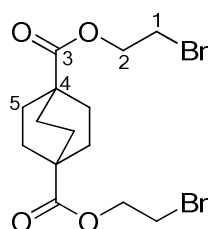
Mp (°C) = 155-156.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.84 (s, 12H, H⁶), 3.05 (s, 6H, H¹), 4.30-4.36 (m, 4H, H³), 4.38-4.42 (m, 4H, H²).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 27.7 (C⁶), 37.9 (C¹), 38.9 (C⁵), 61.9 (C³), 67.3 (C²), 177.0 (C⁴).

IR (ν, cm⁻¹) : 2969, 2926, 2875, 1721, 1683, 1460, 1413, 1352, 1307, 1251, 1238, 1173, 1086, 1024, 976, 929, 815, 754, 737.

HRMS: [Q-TOF MS ESI+] Calculated for [M+Na]: 465.0860. Found : 465.0854.

Bis(2-bromoethyl) bicyclo[2.2.2]octane-1,4-dicarboxylate **52**

52
 $C_{14}H_{20}Br_2O_4$
 $M=412.11$ g/mol
 White crystals

To a stirred solution of compound **23** (100 mg, 0.5 mmol, 1 eq) in 50 mL of dried DMSO is added DBU (0.19 mL 1.26 mmol, 2.5 eq) and dibromoethane (0.43 mL, 5 mmol, 10 eq). The mixture is stirred at 50°C overnight under argon. CH₂Cl₂ is added and the solution is washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting residue is purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 8/2 to 6/4) to yield 37 mg of **52** (0.09 mmol, 18%).

R_f = 0.53 (Cyclohexane/Ethyl acetate : 8/2)

Mp (°C) = 71-72.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.86 (s, 12H, H⁵), 3.50 (t, 4H, *J*=5.9 Hz, H¹), 4.36 (t, 4H, *J*= 5.9 Hz, H²).

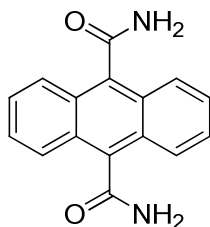
Partie expérimentale

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 27.8 (C^5), 29.1 (C^1), 39.0 (C^4), 63.8 (C^2), 176.9 (C^3).

IR (ν , cm^{-1}): 2952, 2922, 2874, 1721, 1454, 1380, 1248, 1082, 998, 974, 827, 780, 741.

HRMS: [TOF MS $\text{Cl}+\text{NH}_3\text{CH}_4$] Calculated for $[\text{M}+\text{H}]$ (^{79}Br): 410.9807. Found: 410.9799.

Anthracene-9,10-dicarboxamide **54**



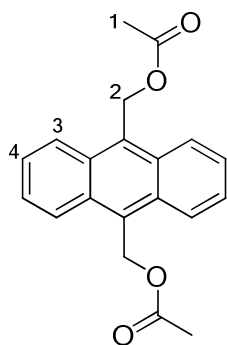
54
 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$
 $M=264.28$ g/mol
White solid

To a stirred solution of **16** (200 mg, 0.87 mmol, 1 eq) in 20 mL of DMSO is added K_2CO_3 (17 mg, 0.14 mmol, 0.14 eq) and 2 mL of H_2O_2 31%. The mixture is stirred at 40°C overnight and the resulting precipitate is filtered and dried under reduced pressure to yield 70 mg of **54** (0.26 mmol, 30%). Due to the insolubility of the product, NMR characterization was not possible.

Mp ($^\circ\text{C}$) = 395 (decomposition).

IR (ν , cm^{-1}): 3316, 3140, 2796, 1657, 1522, 1453, 1419, 1319, 1282, 1147, 1031, 995, 817, 774, 643, 442.

Acetic acid 10-acetoxymethyl-anthracen-9-ylmethyl ester **56**¹⁰⁹

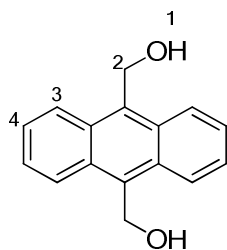


56
 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4$
 $M=322.35$ g/mol
Yellow solid

To a stirred solution of 9,10-bromomethylantracene (1g, 2.74 mmol, 1 eq) in 75 mL of acetic acid is added sodium acetate (1.57 g, 19.23 mmol, 7 eq). The mixture is refluxed under stirring for 2 h then cooled to rt and further stirred at rt for 3 days. The mixture is poured on ice and extracted three times with AcOEt. The combined organic phases are washed with NaHCO_3 sat., dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to yield 878 mg of **56** (2.72 mmol, 99%).

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 2.09 (s, 6H, H^1), 6.18 (s, 4H, H^2), 7.61 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=7.0$ Hz, 4H, H^4), 8.40 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=7.0$ Hz, 4H, H^3).

Anthracene-9,10-diylldimethanol **57**¹⁰⁹

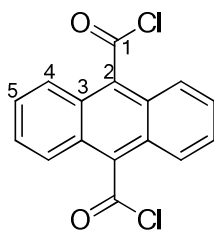


57
 $C_{16}H_{14}O_2$
M=238.28 g/mol
Yellow solid

To a stirred solution of **56** (5.22 g, 10.99 mmol, 1 eq) in 200 mL of EtOH was added KOH (8.26 g, 147 mmol, 13.4 eq). The mixture is refluxed for 2 h then cooled to 0°C. The resulting precipitate is filtered off, finely grinded with a mortar and pestle and dried under reduced pressure to yield 4.01 g of **57** in a quantitative yield.

1H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) : δ (ppm) = 4.63 (brs, 2H, H¹), 5.45 (s, 4H, H²), 7.56 (dd, 4H, $J=6.7$ Hz, $J=3.2$ Hz, H⁴), 8.50 (dd, 4H, $J=6.7$ Hz, $J=3.2$ Hz, H³).

9,10-anthracene dicarboxylic acid chloride **59**¹¹²



59
 $C_{16}H_8Cl_2O_2$
M=303.14 g/mol
Orange solid

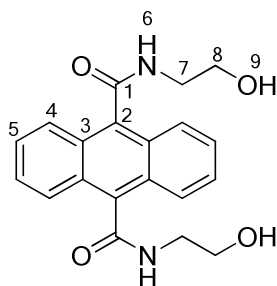
A solution of **44** (328 mg, 1.23 mmol) in 8 mL of thionyl chloride is refluxed under stirring for 3 h under argon. The mixture is concentrated under reduced pressure to yield 355 mg of **59** (1.17 mmol, 95%).

Mp (°C) : 160-161.

1H NMR (200 MHz, DMSO-D₆) : δ (ppm) = 7.69 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, 4H, H⁵), 8.07 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, 4H, H⁴).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO-D₆) : δ (ppm) = 125.3 (C⁵), 126.1 (C⁴), 127.2 (C³), 131.2 (C²), 169.7 (C¹).

Bis(N-2-hydroxyethyl)anthracene-9,10-diamide **60**



60
 $C_{20}H_{20}N_2O_4$
 $M=352.38 \text{ g/mol}$
 Pale brown solid

To a stirred solution of **59** (330 mg, 1.09 mmol, 1 eq) in 15 mL of dry toluene is added over 30 min a solution of aminoethanol (1.31 mL, 21.7 mmol, 20 eq) and Et_3N (0.45 mL, 3.27 mmol, 3 eq) in 5 mL of dried toluene. The mixture is refluxed three days under argon. After cooling, 20 mL of water and 30 mL of CH_2Cl_2 are added and the resulting precipitate is filtered off to yield 205 mg of **60** without further purification (0.58 mmol, 53%).

Mp ($^{\circ}C$) : 295-296.

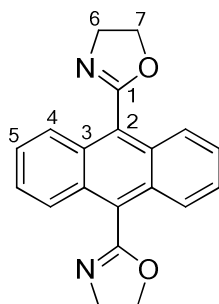
1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) : δ (ppm) = 3,57 (m, 4H, H^7), 3,69 (m, 4H, H^8), 4,81 (s, 2H, H^9), 7,57 (dd, $J=3,2 \text{ Hz}$, $J=6,8 \text{ Hz}$, 4H, H^5), 8,01 (dd, $J=3,2 \text{ Hz}$, $J=6,8 \text{ Hz}$, 4H, H^4), 8,78 (s, 2H, H^6).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- D_6) : δ (ppm) = 42,1 (C^7), 59,8 (C^8), 125,7 (C^4), 126,2 (C^5), 126,7 (C^3), 134,3 (C^2), 168,0 (C^1).

IR (ν , cm^{-1}) : 3231, 3075, 2933, 2870, 1618, 1562, 1447, 1262, 1212, 1065, 836, 775.

HRMS : [TOF MS FI+] Calculated for $[M]^+$: 352.1423. Found: 352.1438.

9,10-bis(4,5-dihydrooxazol-2-yl)anthracene **62**



62
 $C_{20}H_{16}N_2O_2$
 $M=316.35 \text{ g/mol}$
 Yellow cristals

To a stirred solution of **23** (35 mg, 0.18 mmol, 1 eq) in 26 mL of DMSO are added **64** (70 mg, 0.18 mmol, 1 eq) and DBU (70 mg, 0.45 mmol, 2.5 eq). The mixture is stirred under microwave irradiation for 10 h at 100 $^{\circ}C$. CH_2Cl_2 is then added and the solution is washed with NH_4Cl_{aq} 10%. The organic layer is dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue is purified by column chromatography ($CH_2Cl_2/AcOEt$: 1/0 to 0/1) to yield 26 mg of **62** (0.08 mmol, 47%).

Partie expérimentale

R_f = 0.20 (Dichloromethane/Ethyl acetate : 1/1)

Mp (°C) : >400

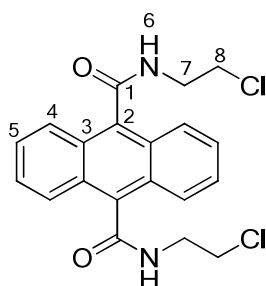
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 4.40 (t, 4H, *J*=9.7 Hz, H⁶), 4.69 (t, 4H, *J*=9.7 Hz, H⁷), 7.54 (dd, *J*=3.2 Hz, *J*=6.8 Hz, 4H, H⁵), 8.14 (dd, *J*=3.2 Hz, *J*=6.8 Hz, 4H, H⁴).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 56.0 (C⁶), 68.1 (C⁷), 125.8 (C⁵), 126.8 (C⁴), 129.7 (C³), 130.0 (C²), 163.7 (C¹).

IR (ν, cm⁻¹) : 3632, 3285, 3190, 3065, 2954, 2927, 2373, 2346, 2324, 1665, 1445, 1408, 1303, 1283, 1195, 1145, 996, 978, 924, 886, 771, 685.

HRMS : [TOF MS FD+] Calculated for [M]⁺ : 316.1212. Found : 316.1218.

N9,N10-bis(2-chloroethyl)anthracene-9,10-dicarboxamide 64



64
C₂₀H₁₈Cl₂N₂O₂
M=389.28 g/mol
Brown solid

A solution of **44** (500 mg, 1.9 mmol, 1 eq) in 10 mL of thionyl chloride is refluxed for 3 h under argon. The mixture is concentrated under reduced pressure and the resulting solid is dissolved in 40 mL of dried toluene. Et₃N (2.5 mL, 19 mmol, 10 eq) then chloroethylamine hydrochloride (458 mg, 3.95 mmol, 2.1 eq) are added to the mixture. The mixture is refluxed for 2 days under argon. After cooling, 20 mL of water and 30 mL of CH₂Cl₂ are added and the resulting precipitate is filtered off to yield 306 mg of **64** without further purification (0.79 mmol, 42%).

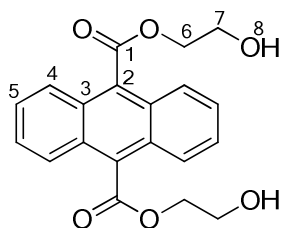
Mp (°C) : 293 (decomposition).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) (60°C) : δ (ppm) = 3.85 (t, 4H, *J*=5.3 Hz, H⁸), 3.92 (t, 4H, *J*=5.3 Hz, H⁷), 7.55 (dd, *J*=3.2 Hz, *J*=6.8 Hz, 4H, H⁵), 8.05 (dd, *J*=3.2 Hz, *J*=6.8 Hz, 4H, H⁴), 8.72 (brs, 2H, H⁶).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-D₆) (60°C) : δ (ppm) = 41.2 (C⁸), 43.1 (C⁷), 125.4 (C⁴), 126.1 (C⁵), 126.6 (C³), 133.8 (C²), 168.0 (C¹).

IR (ν, cm⁻¹) : 3293, 3071, 2957, 1639, 1547, 1439, 1369, 1311, 1292, 1257, 1197, 1188, 1028, 953, 855, 766.

HRMS : [TOF MS FI+] Calculated for [M]⁺ (³⁵Cl) : 388.0745. Found : 388.0764.

Bis(2-hydroxyethyl) anthracene-9,10-dicarboxylate 65

65
 $C_{20}H_{18}O_6$
 $M=354.35$ g/mol
 Yellow solid

A solution of **44** (100 mg, 0.38 mmol, 1 eq) and DBU (145 mg, 0.95 mmol, 2.5 eq) in 10 mL of dried DMSO is stirred at 50°C under microwave irradiation for 30 min. Bromoethanol (96%, 0.28 mL, 3.8 mmol, 10 eq) is added and the mixture is stirred at 50°C under microwave irradiation for ten additional hours. CH_2Cl_2 is then added and the organic layer is washed twice with brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure to yield 113 mg of **65** without further purification (0.32 mmol, 84%).

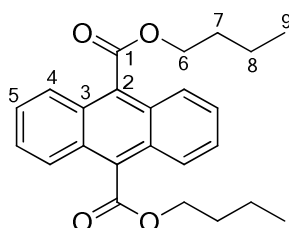
Mp (°C) : 165-166.

1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) : δ (ppm) = 3.81 (dt, 4H, $J=4.9$ Hz, $J=5.2$ Hz, H^7), 4.66 (t, 4H, $J=4.9$ Hz, H^6), 5.04 (t, 2H, $J=5.2$ Hz, H^8), 7.69 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, 4H, H^5), 8.10 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, 4H, H^4)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- D_6) : δ (ppm) = 59,0 (C^7), 67,5 (C^6), 125,2 (C^4), 126,6 (C^3), 127,5 (C^5), 130,6 (C^2), 168,3 (C^1)

IR (v, cm^{-1}) : 3499, 2952, 1721, 1691, 1451, 1397, 1216, 1164, 1087, 1026, 903, 769

HRMS : [TOF MS $CI+CH_4$] Calculated for $[M]^+$: 354.1103. Found : 354.1146.

Dibutyl anthracene-9,10-dicarboxylate 67

67
 $C_{24}H_{26}O_4$
 $M=378.46$ g/mol
 White crystals

To a stirred solution of **44** (500 mg, 1.9 mmol, 1 eq) in 50 mL of dried DMSO is added DBU (0.7 mL, 4.7 mmol, 2.5 eq). The mixture is stirred at 50°C for 30 min. **48** (2.89 g, 19 mmol, 10 eq) is added and the mixture is stirred at 50°C overnight under argon. CH_2Cl_2 is added and the organic layer is washed with NH_4Cl_{sat} , twice with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue is purified by column chromatography (Cyclohexane/ $AcOEt$: 1/0 to 1/1) to yield 567 mg of **67** (1.50 mmol, 79%).

Rf = 0.47 (Cyclohexane)

Mp (°C) : 68-69.

Partie expérimentale

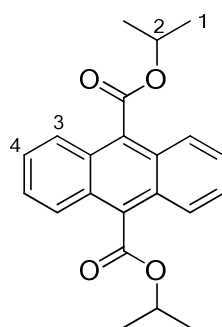
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.00 (t, 6H, $J=7.4$ Hz, H^9), 1.45-1.57 (m, 4H, H^8), 1.80-1.91 (m, 4H, H^7), 4.62 (t, 4H, $J=6.8$ Hz, H^6), 7.55 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, 4H, H^5), 8.01 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, 4H, H^4).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 13.8 (C^9), 19.4 (C^8), 30.9 (C^7), 66.0 (C^6), 125.5 (C^4), 127.0 (C^5), 127.7 (C^3), 131.0 (C^2), 169.4 (C^1).

IR (ν , cm^{-1}) : 2959, 2929, 2870, 1721, 1447, 1402, 1376, 1307, 1290, 1270, 1208, 1154, 1117, 1028, 1000, 951, 925, 899, 832, 763.

HRMS : [TOF MS $\text{Cl}^+\text{NH}_3\text{CH}_4$] Calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 379.1909. Found : 379.1913.

Diisopropyl anthracene-9,10-dicarboxylate **68**¹¹⁶

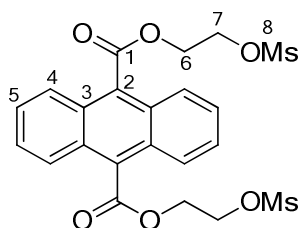


68
 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4$
 $M=350.41$ g/mol
Yellow crystals

A solution of **44** (500 mg, 1.9 mmol, 1 eq) and DBU (0.70 mL, 4.68 mmol, 2.5 eq) in 50 mL of dried DMSO is stirred at 50°C for 30 min under argon. 2-bromopropane (1.76 mL, 19 mmol, 10 eq) is then added and the mixture is stirred at 50°C for 10 h under argon. After cooling, CH_2Cl_2 is added and the organic layer is washed with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$, brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting solid is purified by recrystallization (CH_2Cl_2 /hexane) to yield 492 mg of **68** (1.40 mmol, 74%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.52 (d, 12H, $J=6.2$ Hz, H^1), 5.62 (hept, 2H, $J=6.2$ Hz, H^2), 7.55 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, 4H, H^4), 8.02 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, 4H, H^3).

Bis(2-((methylsulfonyl)oxy)ethyl) anthracene-9,10-dicarboxylate **69**



69
 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_{10}\text{S}_2$
 $M=510.53$ g/mol
White crystals

Method 1 :

To a stirred solution of **65** (50 mg, 0.14 mmol, 1 eq) in 3 mL of dried pyridine are added DMAP (1.7 mg, 14 μmol , 10 mol%) and MsCl (160 mg, 1.4 mmol, 10 eq). The mixture is stirred at rt over 2 days under argon. Water is added and the mixture is extracted three times with AcOEt . The combined organic phases are dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure.

Partie expérimentale

The residue is purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 1/0 to 8/2) to yield 28 mg of **69** (54.8 μ mol, 39%).

Method 2 :

To a stirred solution of **44** (500 mg, 1.9 mmol, 1 eq) in 100 mL of dried DMSO is added DBU (0.7 mL, 4.7 mmol, 2.5 eq). The mixture is stirred for 30 min at 50°C. **73** (2.05 g, 9.4 mmol, 5 eq) is then added and the mixture is stirred at 50°C overnight under argon. CH₂Cl₂ is added and the organic layer is washed with NH₄Cl_{sat}, brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Excess of **73** is eliminated by filtration with water of the crude product through a pad of neutral alumina. The alumina pad is then extracted with THF with a Soxhlet apparatus to yield 285 mg of **69** (0.56 mmol, 30%).

R_f = 0.25 (Cyclohexane/Ethyl acetate : 1/1)

Mp (°C) : 169-170.

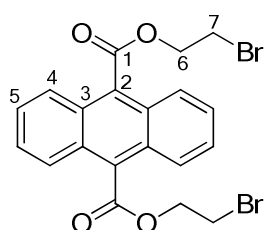
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 2.97 (s, 6H, H⁸), 4.65 (t, 4H, $J=4.5$ Hz, H⁷), 4.91 (t, 4H, $J=4.5$ Hz, H⁶), 7.61 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, 4H, H⁴), 8.05 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, 4H, H⁵).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 37.8 (C⁸), 63.2 (C⁶), 66.9 (C⁷), 125.3 (C⁵), 127.4 (C⁴), 127.7 (C³), 130.0 (C²), 168.5 (C¹).

IR (v, cm⁻¹) : 1730, 1449, 1397, 1387, 1350, 1248, 1207, 1171, 1154, 1020, 970, 925, 834, 810, 778, 735.

HRMS : [Q-TOF MS ESI+] Calculated for [M+Na]: 533.0547. Found : 533.0560.

Bis(2-bromoethyl) anthracene-9,10-dicarboxylate **71**



71
C₂₀H₁₆Br₂O₄
M=480.15 g/mol
Yellow crystals

To stirred solution of **44** (500 mg, 1.9 mmol, 1 eq) and DBU (0.57 mL, 3.8 mmol, 2 eq) in 100 mL of dried DMSO is added dibromoethane (1.65 mL, 19 mmol, 10 eq). The mixture is stirred at 50°C for 1.5 h under argon. After cooling, CH₂Cl₂ is added and the organic layer is washed with NH₄Cl_{sat}, brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting residue is purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 95/5 to 8/2) to yield 287 mg of **71** (0.60 mmol, 31%).

R_f = 0.32 (Cyclohexane/Ethyl acetate : 8/2)

Mp (°C) : 152-153.

Partie expérimentale

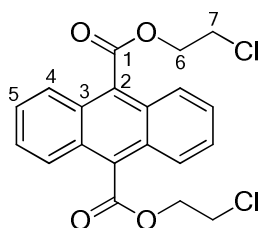
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 3.76 (t, 4H, $J=5.9$ Hz, H^7), 4.94 (t, 4H, $J=5.9$ Hz, H^6), 7.59 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, 4H, H^5), 8.08 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, 4H, H^4).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 28.5 (C^7), 65.5 (C^6), 125.5 (C^5), 127.3 (C^4), 127.8 (C^3), 130.3 (C^2), 168.7 (C^1).

IR (ν , cm^{-1}) : 2954, 2926, 2855, 1708, 1525, 1447, 1397, 1363, 1285, 1231, 1205, 1151, 1070, 959, 810, 763, 683.

HRMS : [Q-TOF MS ESI+] Calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+$ (^{79}Br) : 478.9488. Found : 478.9493.

Bis(2-chloroethyl) anthracene-9,10-dicarboxylate **72**



72
 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_4$
 $M=391.24$ g/mol
Yellow crystals

A solution of **44** (500 mg, 1.9 mmol, 1 eq) and DBU (0.70 mL, 4.68 mmol, 2.5 eq) in 100 mL of dried DMSO is stirred at 50°C for 30 min under argon. Dichloroethane (1.50 mL, 19 mmol, 10 eq) is then added and the mixture is stirred at 80°C for 6 h under argon. After cooling, CH_2Cl_2 is added and the organic phase is washed with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$, brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue is purified by column chromatography (Cyclohexane/ CH_2Cl_2 : 8/2) to yield 351 mg of **72** (0.90 mmol, 48%).

$R_f = 0.50$ (Cyclohexane/Dichloromethane : 1/1)

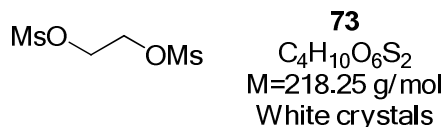
M_p (°C) : 133-134.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 3.93 (t, 4H, $J=5.7$ Hz, H^7), 4.88 (t, 4H, $J=5.7$ Hz, H^6), 7.58 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, 4H, H^5), 8.08 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, 4H, H^4).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 41.7 (C^7), 65.6 (C^6), 125.5 (C^5), 127.3 (C^4), 127.8 (C^3), 130.3 (C^2), 168.8 (C^1).

IR (ν , cm^{-1}) : 2985, 2961, 2926, 1713, 1447, 1398, 1367, 1307, 1290, 1207, 1153, 1078, 1022, 972, 819, 761, 685.

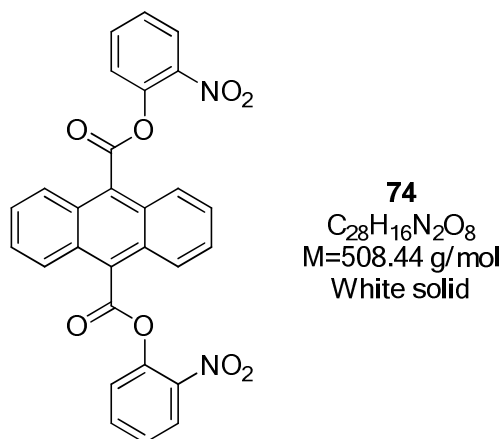
HRMS : [TOF MS ESI+] Calculated for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (^{35}Cl) : 413.0318. Found : 413.0305.

Ethyl 1,2-dimethane sulfonate 73¹¹⁸

To a stirred solution of distilled ethylene glycol (8.4 mL, 150 mmol, 1 eq) and Et₃N (44 mL, 315 mmol, 2.1 eq) in 750 mL of dry CH₂Cl₂ is added dropwise at 0°C MsCl (24 mL, 315 mmol, 2.1 eq). The mixture is stirred at 0°C for an hour then at rt for an two additional hours. The precipitate is filtered and the filtrate is partially concentrated under reduced pressure. The operation is repeated until no more salts precipitates. The filtrate is then concentrated under reduced pressure and the resulting residue purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 1/1 to AcOEt) to yield 27.56 g of **73** (126.3 mmol, 86%).

R_f = 0.64 (Ethyl acetate)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 3.10 (s, 6H, CH₃), 4.49 (s, 4H, CH₂).

Bis(2-nitrophenyl) anthracene-9,10-dicarboxylate 74

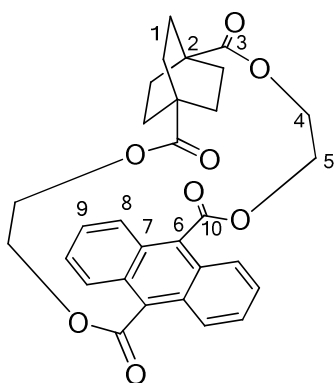
To a stirred solution of **59** (321 mg, 1.06 mmol, 1 eq) in 15 mL of dried toluene is added over 30 min a solution of *o*-nitrophenol (2.95 g, 21.2 mmol, 20 eq) and Et₃N (0.45 mL, 3.18 mmol, 3 eq) in 5 mL of dried toluene. The mixture is refluxed 3 days under argon. After cooling, 20 mL of water and 30 mL of CH₂Cl₂ are added and the resulting precipitate is filtered off to yield 339 mg of **74** without further purification (0.67 mmol, 63%). Due to the insolubility of the product, NMR characterization was not possible.

Mp (°C) = 293-294 (decomposition).

IR (ν, cm⁻¹) : 1741, 1600, 1592, 1525, 1477, 1451, 1346, 1188, 1127, 1084, 979, 866, 840, 784, 735.

Monomeric macrocycle 77

Partie expérimentale



77
 $C_{30}H_{28}O_8$
M=516.54 g/mol
Yellow crystals

A solution of **93** (45 mg, 75 μ mol, 1 eq) in 3 mL of dried DMSO is added dropwise over 6 h to a stirred solution of DBU (12 mg, 75 μ mol, 1 eq) in 50 mL of dried DMSO at 100°C under argon. The mixture is stirred an additional 30 minutes at 100°C after the addition. CH_2Cl_2 is added and the solution is washed with NH_4Cl_{sat} , brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The resulting residue is purified by column chromatography on silica gel (toluene) to yield 4 mg of **77** (7.74 μ mol, 10%).

R_f = 0.71 (Toluene/Ethyl acetate : 1/1)

M_p (°C) = 144-145.

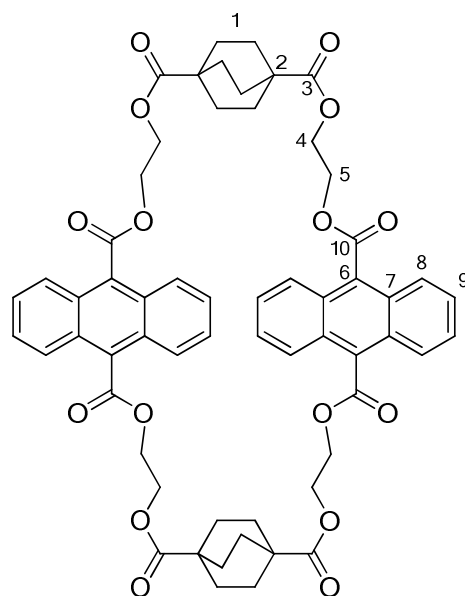
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.89 (s, 12H, H¹), 4.34 (t, 4H, J = 5.5 Hz, H⁴), 4.68 (t, 4H, J = 5.5 Hz, H⁵), 7.61 (dd, 4H, J = 3.2 Hz, J = 6.9 Hz, H⁸), 8.15 (dd, 4H, J = 3.2 Hz, J = 6.9 Hz, H⁹).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 26.9 (C¹), 39.6 (C²), 61.4 (C⁴), 63.0 (C⁵), 125.7 (C⁹), 127.5 (C⁸), 128.0 (C⁷), 130.9 (C⁶), 168.4 (C¹⁰), 177.9 (C³).

IR (v, cm^{-1}) : 2954, 2922, 2864, 1734, 1460, 1192, 1154, 1076, 1011, 994, 970, 840, 767, 722.

HRMS: [TOF MS $Cl+NH_3CH_4$] Calculated for [M+H]: 517.1862. Found: 517.1869.

Dimeric macrocycle **79**



79
 $C_{60}H_{56}O_{16}$
1033.08 g/mol
Yellow crystals

Isolated from a mixture with **77**.

R_f = 0.62 (Toluene/Ethyl acetate : 1/1)

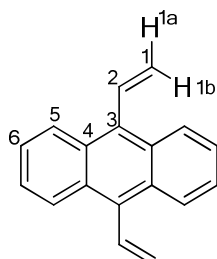
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.85 (s, 12H, H¹), 4.50-4.54 (m, 4H, H⁴), 4.81-4.85 (m, 4H, H⁵), 7.51 (dd, 4H, *J* = 3.2 Hz, *J* = 6.8 Hz, H⁸), 8.04 (dd, 4H, *J* = 3.2 Hz, *J* = 6.8 Hz, H⁹).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 27.9 (C¹), 39.0 (C²), 62.8 (C⁴), 64.1 (C⁵), 125.6 (C⁹), 127.2 (C⁸), 127.9 (C⁷), 130.6 (C⁶), 168.9 (C¹⁰), 177.2 (C³).

IR (ν, cm⁻¹) : 2954, 2922, 2872, 1719, 1456, 1389, 1262, 1199, 1156, 1084, 1043, 1004, 909, 881, 825, 767, 726.

HRMS: [TOF MS CI+NH₃CH₄] Calculated for [M+H]: 1033.3647. Found: 1033.3639.

9, 10-Divinylanthracene **84**¹⁶⁷



84
 $C_{18}H_{14}$
M=230.30 g/mol
Yellow crystals

To a stirred solution of 9,10-dibromoanthracene (500 mg, 1.50 mmol, 1 eq) in 10 mL of THF/water (9:1) are added potassium vinyltrifluoroborate (405 mg, 3 mmol, 2 eq), palladium

¹⁶⁷ Martínez-García, M.; Chávez, J. G. D.; Ortega, S. H. *Open Org. Chem. J.*, **2009**, 3, 11–21.

Partie expérimentale

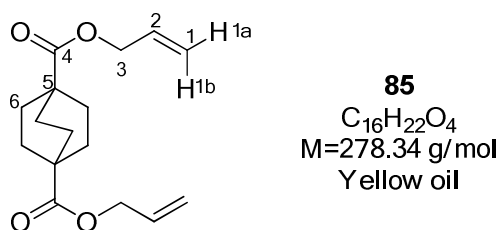
chloride (5.5 mg, 30 μmol , 2 mol%), PPh_3 (24 mg, 90 μmol , 6 mol%) and Cs_2CO_3 (2.93 g, 9 mmol, 6 eq). The mixture is refluxed under stirring overnight under argon. CH_2Cl_2 is added, the phases are separated and the organic phase is washed with water, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting residue is purified by column chromatography (petroleum ether) to yield 105 mg of **84** (0.46 mmol, 30%).

$R_f = 0.60$ (Petroleum ether)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.60 (dd, 2H, $J=2.2$ Hz, $J=17.9$ Hz, H^{1b}), 6.01 (dd, 2H, $J=2.2$ Hz, $J=11.5$ Hz, H^{1a}), 7.41-7.52 (m, 6H, H^{2+6}), 8.34 (dd, $J=3.4$ Hz, $J=6.8$ Hz, 4H, H^5).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 123.2 (C^1), 125.3 (C^6), 126.6 (C^5), 129.1 (C^4), 133.7 (C^3), 134.1 (C^2).

Diallyl bicyclo[2.2.2]octane-1,4-dicarboxylate **85**



To a stirred solution of compound **23** (50 mg, 0.25 mmol, 1 eq) in 5 mL of dried DMSO are added DBU (95 mg, 0.63 mmol, 2.5 eq) and allyl bromide (0.22 mL, 2.5 mmol, 10 eq). The mixture is stirred at 50°C overnight under argon. CH_2Cl_2 is then added and the solution is washed with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$, brine. The organic layer is dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue is then purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 8/2) to yield 62 mg of **85** (0.22 mmol, 89%).

$R_f = 0.75$ (Cyclohexane/Ethyl acetate : 8/2)

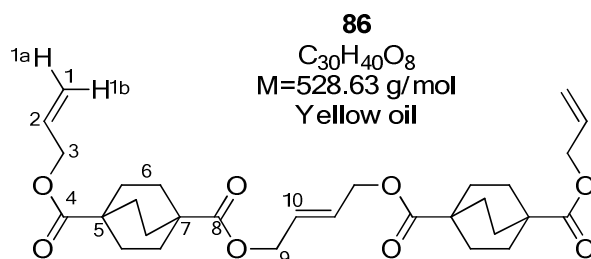
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.84 (s, 12H, H^6), 4.55 (dt, 4H, $J=1.5$ Hz, $J=5.5$ Hz, H^3), 5.21 (ddd, 2H, $J=1.5$ Hz, $J=2.7$ Hz, $J=10.5$ Hz, H^{1a}), 5.29 (ddd, 2H, $J=1.5$ Hz, $J=2.7$ Hz, $J=17.4$ Hz, H^{1b}), 5.89 (ddt, 2H, $J=5.5$ Hz, $J=10.5$ Hz, $J=17.4$ Hz, H^2).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 27.9 (C^6), 38.9 (C^5), 65.0 (C^3), 117.8 (C^1), 132.4 (C^2), 177.1 (C^4).

IR (v, cm^{-1}): 2952, 2924, 2874, 1723, 1650, 1460, 1244, 1071, 996, 985, 931, 855, 745.

HRMS: [TOF MS $\text{CI}+\text{NH}_3\text{CH}_4$] Calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 279.1596. Found: 279.1591.

(E)-4-Diallyl O'1,O1-but-2-ene-1,4-diyl bis(bicyclo[2.2.2]octane-1,4-dicarboxylate) **86**



To a stirred solution of **85** (20 mg, 0.07 mmol, 1 eq) in 2 mL of CH_2Cl_2 is added Grubbs II catalyst (3 mg, 3.5 μ mol, 5 mol%). The mixture is refluxed overnight and concentrated under reduced pressure to yield a mixture of oligomers. An analytic amount of the dimer (2.1 mg, 3.97 μ mol, 11%) was isolated by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 8/2 to 1/1).

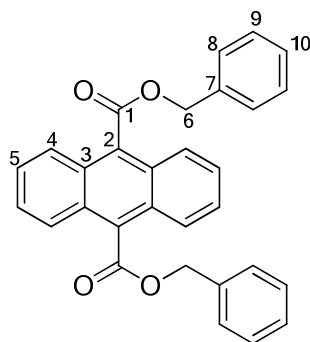
Rf = 0.44 (Cyclohexane/Ethyl acetate : 8/2)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.84 (s, 24H, H^6), 4.53-4.57 (m, 8H, H^{3+9}), 5.21 (ddd, 2H, $J=1.4$ Hz, $J=2.9$ Hz, $J=10.4$ Hz, H^{1a}), 5.29 (ddd, 2H, $J=1.4$ Hz, $J=2.9$ Hz, $J=17.2$ Hz, H^{1b}), 7.79 (tt, 2H, $J=1.2$ Hz, $J=2.7$ Hz, H^{10}), 5.89 (ddt, 2H, $J=5.5$ Hz, $J=10.4$ Hz, $J=17.2$ Hz, H^2).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 27.9 (C^6), 38.6 (C^{5+7}), 63.9 (C^{3+9}), 117.9 (C^1), 127.9 (C^{10}), 132.4 (C^2), 177.3 (C^{4+8}).

IR (ν , cm^{-1}) : 2954, 2922, 2872, 1723, 1460, 1246, 1166, 1071, 985, 856, 745.

HRMS: [TOF MS CI^+ NH_3CH_4] Calculated for $[M+H]^+$: 529.2801. Found: 529.2791.

Dibenzyl anthracene-9,10-dicarboxylate 88

88
 $C_{30}H_{22}O_4$
 $M=446.5 \text{ g/mol}$
 Yellow crystals

To a stirred solution of **44** (500 mg, 1.9 mmol, 1 eq) in 50 mL of dried DMSO are added DBU (280 μL , 1.9 mmol, 1 eq) and benzyle bromide (260 μL , 1.9 mmol, 1 eq). The mixture is stirred at 50°C overnight under argon. After cooling, CH_2Cl_2 is added and the organic layer is washed with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$, brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting solid is purified by column chromatography (Toluene/AcOEt : 1/0 to 1/1) to yield 191 mg of **88** (0.43 mmol, 23%).

$R_f = 0.73$ (Toluene)

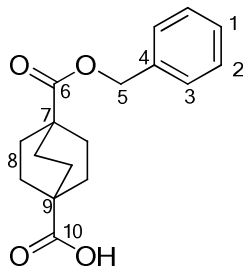
Mp (°C) : 145-146.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 5.64 (s, 4H, H^6), 7.33-7.43 (m, 6H, H^{9+10}), 7.47 (dd, 4H, $J=3.2 \text{ Hz}$, $J=6.8 \text{ Hz}$, H^5), 7.49-7.55 (m, 4H, H^8), 7.91 (dd, 4H, $J=3.2 \text{ Hz}$, $J=6.8 \text{ Hz}$, H^4).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 67.8 (C^6), 125.4 (C^4), 127.0 (C^5), 127.7 (C^3), 128.8 (C^9 or 10), 128.8 (C^9 or 10), 129.5 (C^8), 130.6 (C^2), 135.5 (C^7), 169.1 (C^1).

HRMS : [TOF MS $\text{Cl}+\text{NH}_3\text{CH}_4$] Calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 447.1591. Found : 447.1596.

IR (ν , cm^{-1}) : 3034, 2957, 1715, 1562, 1460, 1452, 1365, 1296, 1214, 1169, 1156, 1017, 968, 780, 717, 694.

4-((benzyloxy)carbonyl)bicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylic acid 90

90
 $C_{17}H_{20}O_4$
 $M=288.34 \text{ g/mol}$
 White crystals

To a stirred solution of **23** (30 mg, 0.15 mmol, 1 eq) in 3 mL of dried DMSO are added DBU (23 mg, 0.15 mmol, 1 eq) and benzyl bromide (25 mg, 0.15 mmol, 1 eq). The mixture is stirred at 50°C for 10 h under microwave irradiation. After cooling, CH_2Cl_2 is added and the organic phase is washed with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$, brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced

Partie expérimentale

pressure. The resulting solid is purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 8/2 to 1/1) to yield 21 mg of **90** (72.8 μmol , 49%).

Rf = 0.17 (Cyclohexane/Ethyl acetate : 8/2)

Mp ($^{\circ}\text{C}$) : 80-81

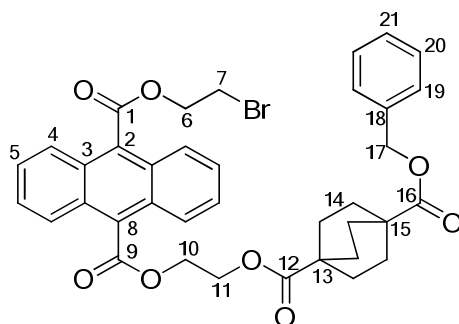
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.84 (s, 12H, H^8), 5.09 (s, 2H, H^5), 7.28-7.40 (m, 5H, H^{1+2+3}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 27.8 (C^8), 38.8 (C^7 or 9), 38.9 (C^7 or 9), 66.1 (C^5), 127.8 (C^3), 128.1 (C^1), 128.6 (C^2), 136.3 (C^4), 177.2 (C^6), 183.1 (C^{10}).

IR (ν , cm^{-1}) : 2924, 2872, 1715, 1687, 1456, 1229, 1078, 1063, 1007, 752, 728, 696.

HRMS : [TOF MS $\text{Cl}^- + \text{NH}_3\text{CH}_4$] Calculated for $[\text{M} + \text{H}]^+$: 289.1440. Found : 289.1432.

9-(2-((4-((benzyloxy)carbonyl)bicyclo[2.2.2]octane-1-carbonyl)oxy)ethyl)10-(2-bromoethyl) anthracene-9,10-dicarboxylate **91**



91
 $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{BrO}_8$
M=687.57 g/mol
Yellow oil

To a stirred solution of **90** (9 mg, 31 μmol , 1 eq) in 3 mL of dried DMSO are added DBU (5.2 mg, 34 μmol , 1.1 eq) and **71** (15 mg, 31 μmol , 1 eq). The mixture is stirred at 50°C for 10 h under microwave irradiation. After cooling, CH_2Cl_2 is added and the organic layer is washed with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$, brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting solid is purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 1/0 to 8/2) to yield 7 mg of **91** (10.2 μmol , 33%).

Rf = 0.25 (Cyclohexane/Ethyl acetate : 8/2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.82 (s, 12H, H^{14}), 3.77 (t, 2H, $J=5.9$ Hz, H^7), 4.47-4.53 (m, 2H, H^{11}), 4.78-4.84 (m, 2H, H^{10}), 4.95 (t, 2H, $J=5.9$ Hz, H^6), 5.09 (s, 2H, H^{17}), 7.28-7.39 (m, 5H, $\text{H}^{19+20+21}$), 7.50-7.63 (m, 4H, H^4), 7.98-8.12 (m, 4H, H^5).

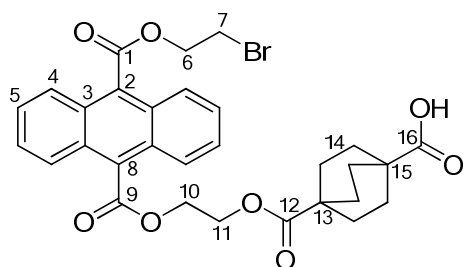
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 27.8 (C^{14}), 28.4 (C^7), 38.8 (C^{13+15}), 62.2 (C^{11}), 63.7 (C^{10}), 65.4 (C^6), 66.1 (C^{17}), 125.4 (C^5), 125.5 (C^5), 127.1 (C^4), 127.2 (C^4), 127.8 (C^2 or 8), 128.1 (C^3), 128.3 (C^{19} or 20 or 21), 128.6 (C^{19} or 20 or 21), 129.0 (C^{19} or 20 or 21), 130.8 (C^2 or 8), 136.6 (C^{18}), 168.9 (C^1), 169.3 (C^9), 177.1 (C^{12+16}).

IR (ν , cm^{-1}) : 2954, 2924, 2872, 1721, 1456, 1248, 1199, 1154, 1080, 1000, 756, 700.

Partie expérimentale

HRMS : [Q-TOF MS ESI+] Calculated for $[M+Na]^+$ (^{79}Br) : 709.1408. Found : 709.1417.

4-((2-((10-((2-bromoethoxy)carbonyl)anthracene-9-carbonyloxy)ethoxy)carbonyl)bicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylic acid **93**



93
 $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{BrO}_8$
 $M=597.45 \text{ g/mol}$
Yellow solid

To a stirred solution of **99** (131 mg, 0.21 mmol, 1 eq) in 10 mL of dried THF are added tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (24 mg, 21 μmol , 10 mol%) and morpholine (183 μL , 2.1 mmol, 10 eq). The mixture is stirred at rt for 2 h. The solution is concentrated under reduced pressure and the resulting solid dissolved in 50 mL of CH_2Cl_2 . The organic layer is washed with HCl_{aq} 1M, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting residue is purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acetone}$: 95/5 to 8/2) to yield 106 mg of **93** (0.18 mmol, 85%).

R_f = 0.43 (Ethyl acetate)

Mp ($^{\circ}\text{C}$) : 154-155.

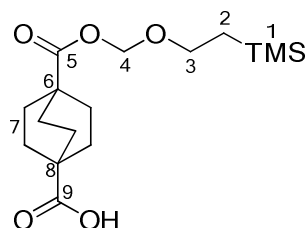
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.83 (s, 12H, H^{14}), 3.77 (t, 2H, $J=5.9 \text{ Hz}$, H^7), 4.47-4.53 (m, 2H, H^{11}), 4.79-4.85 (m, 2H, H^{10}), 4.95 (t, 2H, $J=5.9 \text{ Hz}$, H^6), 7.50-7.63 (m, 4H, H^5), 7.99-8.12 (m, 4H, H^4).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 27.7 (C^{14}), 28.4 (C^7), 38.8 (C^{13+15}), 62.2 (C^{11}), 63.7 (C^{10}), 65.4 (C^6), 125.4 (C^4), 125.5 (C^4), 127.1 (C^5), 127.2 (C^5), 127.7 (C^3), 130.5 (C^{2+8}), 168.9 (C^9), 169.1 (C^1), 177.2 (C^{12}), 181.5 (C^{16}).

IR (ν , cm^{-1}) : 2954, 2922, 2872, 1721, 1687, 1460, 1449, 1402, 1203, 1156, 1087, 1037, 1002, 761, 724.

HRMS : [Q-TOF MS ESI+] Calculated for $[M+Na]^+$ (^{79}Br) : 619.0938. Found : 619.0947.

4-(((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)carbonyl)bicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylic acid **95**



95
 $C_{16}H_{28}O_5Si$
 $M=328.48$ g/mol
 White crystals

To a stirred solution of **23** (300 mg, 1.5 mmol, 1 eq) in 30 mL of dried DMSO are added DBU (226 μ L, 1.5 mmol, 1 eq) and SEM-Cl (265 μ L, 1.5 mmol, 1 eq). The mixture is stirred at 50°C overnight under argon. After cooling, CH_2Cl_2 is added and the organic layer is washed with NH_4Cl_{sat} , brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The resulting solid is purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 1/0 to 8/2) to yield 76 mg of **95** (0.23 mmol, 15%).

R_f = 0.39 (Cyclohexane/Ethyl acetate : 1/1)

Mp (°C) : 102-103.

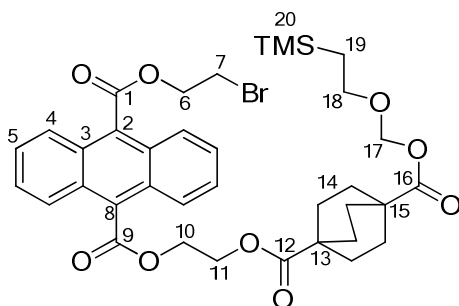
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 0.02 (s, 9H, H^1), 0.95 (t, 2H, $J=8.3$ Hz, H^2), 1.85 (s, 12H, H^7), 3.68 (t, 2H, $J=8.3$ Hz, H^3), 5.26 (s, 2H, H^4).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 1.3 (C^1), 18.2 (C^2), 27.7 (C^7), 38.7 (C^6), 39.0 (C^8), 67.8 (C^3), 89.1 (C^4), 176.9 (C^5), 183.8 (C^9).

IR (v, cm^{-1}) : 2954, 2874, 1732, 1687, 1460, 1415, 1248, 1227, 1160, 1119, 1041, 968, 836, 752, 696.

HRMS : [TOF MS $Cl^- + NH_3CH_4$] Calculated for $[M+H]^+$: 329.1784. Found : 329.1791.

9-(2-bromoethyl) 10-(2-(((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)carbonyl)bicyclo[2.2.2]octane-1-carbonyl)oxy)ethyl) anthracene-9,10-dicarboxylate **97**



97
 $C_{36}H_{43}BrO_9Si$
 $M=727.71$ g/mol
 Yellow oil

To a stirred solution of **95** (52 mg, 0.16 mmol, 1 eq) in 10 mL of dried DMSO are added DBU (24 μ L, 0.16 mmol, 1 eq) and **71** (114 mg, 0.24 mmol, 1.5 eq). The mixture is stirred at 50°C overnight under argon. After cooling, CH_2Cl_2 is added and the organic layer is washed with

Partie expérimentale

$\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$, brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting solid is purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 1/0 to 1/1) to yield 40 mg of **97** (55.0 μmol , 34%).

Rf = 0.80 (Cyclohexane/Ethyl acetate : 1/1)

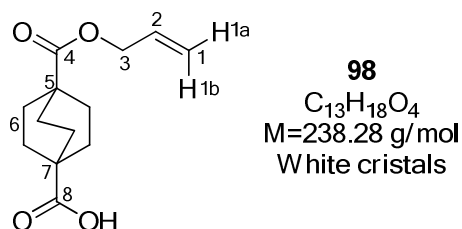
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 0.10 (s, 9H, H^{20}), 1.03 (t, 2H, $J=8.2$ Hz, H^{19}), 1.91 (s, 12H, H^{14}), 3.75 (t, 2H, $J=8.2$ Hz, H^{18}), 3.85 (t, 2H, $J=5.9$ Hz, H^7), 4.54-4.65 (m, 2H, H^{10}), 4.85-4.95 (m, 2H, H^{11}), 5.03 (t, 2H, $J=5.9$ Hz, H^6), 5.39 (s, 2H, H^{17}), 7.56-7.74 (m, 4H, $\text{H}^{4 \text{ or } 5}$), 8.06-8.24 (m, 4H, $\text{H}^{4 \text{ or } 5}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = -1.3 (C^{20}), 18.2 (C^{19}), 27.9 (C^{14}), 28.3 (C^7), 38.9 (C^{13} or C^{15}), 39.0 (C^{13} or C^{15}), 62.3 (C^{10}), 64.1 (C^{11}), 66.1 (C^6), 67.8 (C^{18}), 89.1 (C^{17}), 125.4 ($\text{C}^{4 \text{ or } 5}$), 127.1 (C^3), 127.7 ($\text{C}^{4 \text{ or } 5}$), 128.5 (C^{2+8}), 169.3 (C^{1+9}), 176.9 (C^{12+16}).

IR (v, cm^{-1}) : 2952, 2922, 2874, 1726, 1460, 1248, 1201, 1156, 1041, 974, 858, 836, 760.

HRMS : [Q-TOF MS ESI+] Calculated for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (^{79}Br) : 749.1752. Found : 749.1779.

4-((allyloxy)carbonyl)bicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylic acid **98**



To a stirred solution of **23** (100 mg, 0.5 mmol, 1 eq) in 10 mL of dried DMSO are added DBU (77 mg, 0.5 mmol, 1 eq) and allyl bromide (43 μL , 0.5 mmol, 1 eq). The mixture is stirred at 50°C overnight under argon. After cooling, CH_2Cl_2 is added and the organic layer is washed with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$, brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting solid is purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 9/1 to 1/1) to yield 44 mg of **98** (0.19 mmol, 37%).

Rf = 0.40 (Cyclohexane/Ethyl acetate : 1/1)

Mp ($^{\circ}\text{C}$) : 108-109.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.84 (s, 12H, H^6), 4.55 (td, 2H, $J=1.4$ Hz, $J=5.6$ Hz, H^3), 5.21 (ddd, 1H, $J=1.4$ Hz, $J=2.5$ Hz, $J=10.6$ Hz, H^{1a}), 5.29 (ddd, 1H, $J=1.4$ Hz, $J=2.5$ Hz, $J=17.2$ Hz, H^{1b}), 5.89 (tdd, 1H, $J=5.6$ Hz, $J=10.6$ Hz, $J=17.2$ Hz, H^2).

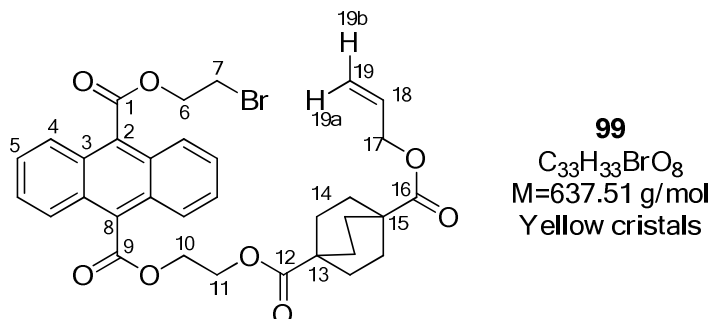
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 27.7 (C^6), 27.8 (C^6), 38.7 (C^5), 38.9 (C^7), 65.1 (C^6), 117.9 (C^1), 132.4 (C^2), 177.0 (C^4), 184.0 (C^8).

IR (v, cm^{-1}) : 2954, 2924, 2870, 1719, 1685, 1458, 1415, 1305, 1277, 1229, 1084, 1063, 985, 961, 935, 855.

Partie expérimentale

HRMS : [TOF MS CI+NH₃CH₄] Calculated for [M+H]⁺: 239.1283. Found : 239.1291.

9-(2-((4-((allyloxy)carbonyl)bicyclo[2.2.2]octane-1-carbonyloxy)ethyl) 10-(2-bromoethyl) anthracene-9,10-dicarboxylate **99**



To a stirred solution of **98** (115 mg, 0.48 mmol, 1 eq) in 30 mL of dried DMSO are added DBU (71 μ L, 0.48 mmol, 1 eq) and **71** (347 mg, 0.72 mmol, 1.5 eq). The mixture is stirred at 50°C overnight under argon. After cooling, CH₂Cl₂ is added and the organic layer is washed with NH₄Cl_{sat}, brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting solid is purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 8/2 to 0/1) to yield 184 mg of **99** (0.29 mmol, 60%).

R_f = 0.14 (Cyclohexane/Ethyl acetate : 8/2)

Mp (°C) : 87-88.

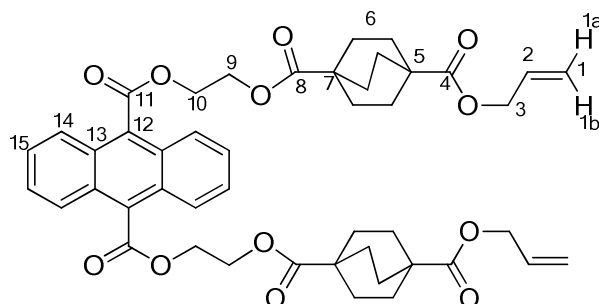
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.83 (s, 12H, H¹⁴), 3.76 (t, 2H, *J*=5.9 Hz, H⁷), 4.48-4.52 (m, 2H, H¹¹), 4.54 (td, 2H, *J*=1.4 Hz, *J*=5.6 Hz, H¹⁷), 4.78-4.84 (m, 2H, H¹⁰), 4.95 (t, 2H, *J*=5.9 Hz, H⁶), 5.21 (tdd, 1H, *J*=1.4 Hz, *J*=1.6 Hz, *J*=10.5 Hz, H^{19b}), 5.28 (tdd, 1H, *J*=1.4 Hz, *J*=1.6 Hz, *J*=17.1 Hz, H^{19a}), 5.88 (ddt, 1H, *J*=5.6 Hz, *J*=10.6 Hz, *J*=17.1 Hz, H¹⁸), 7.51-7.62 (m, 4H, H⁵), 8.00-8.12 (m, 4H, H⁴).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 27.8 (C¹⁴), 27.9 (C¹⁴), 28.5 (C⁷), 38.8 (C¹³ or 15), 38.9 (C¹³ or 15), 62.3 (C¹¹), 63.8 (C¹⁰), 65.1 (C¹⁷), 65.5 (C⁶), 117.9 (C¹⁹), 125.5 (C⁴), 125.6 (C⁴), 127.2 (C⁵), 127.3 (C⁵), 127.7 (C³), 127.8 (C³), 130.2 (C² or 8), 130.6 (C² or 8), 132.4 (C¹⁸), 168.7 (C¹), 168.9 (C⁹), 177.0 (C¹⁶), 177.2 (C¹²).

IR (v, cm⁻¹) : 2952, 2872, 1721, 1451, 1248, 1197, 1153, 1080, 1000, 763, 732.

HRMS : [TOF MS CI+NH₃CH₄] Calculated for [M]⁺ (⁷⁹Br) : 636.1359. Found : 636.1372.

4-diallyl O'1,01-(((anthracene-9,10-dicarbonyl)bis(oxy))bis(ethane-2,1-diyl)) bis(bicyclo[2.2.2]octane-1,4-dicarboxylate) **100**



100
 $C_{46}H_{50}O_{12}$
 $M=794.88$ g/mol
 Clear oil

To a stirred solution of **98** (115 mg, 0.48 mmol, 1 eq) in 30 mL of dried DMSO are added DBU (71 μ L, 0.48 mmol, 1 eq) and **71** (347 mg, 0.72 mmol, 1.5 eq). The mixture is stirred at 50°C overnight under argon. After cooling, CH_2Cl_2 is added and the organic phase is washed with NH_4Cl_{sat} , brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The resulting solid is purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 8/2 to 0/1) to yield 72 mg of **100** (90.6 μ mol, 19%).

Rf = 0.71 (Cyclohexane/Ethyl acetate : 4/6)

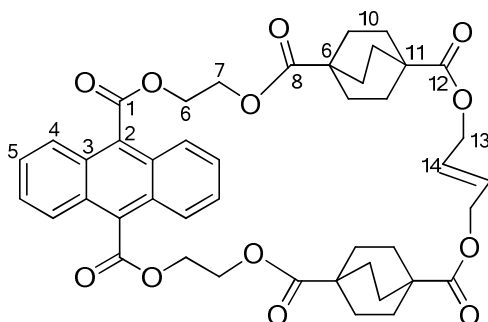
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 1.83 (s, 24H, H^6), 4.48-4.53 (m, 4H, H^9), 4.55 (td, 4H, $J=1.4$ Hz, $J=5.5$ Hz, H^3), 4.79-4.84 (m, 4H, H^{10}), 5.21 (tdd, 2H, $J=1.3$ Hz, $J=1.4$ Hz, $J=10.4$ Hz, H^{1a}), 5.28 (tdd, 2H, $J=1.3$ Hz, $J=1.4$ Hz, $J=17.2$ Hz, H^{1b}), 5.89 (tdd, 2H, $J=5.5$ Hz, $J=10.4$ Hz, $J=17.2$ Hz, H^2), 7.56 (dd, 4H, $J=3.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, H^{15}), 8.04 (dd, 4H, $J=3.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, H^{14}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 27.8 (C^6), 38.8 (C^{5+7}), 62.2 (C^9), 63.8 (C^{10}), 65.0 (C^3), 117.9 (C^1), 125.5 (C^{14}), 127.1 (C^{13}), 127.8 (C^{15}), 130.5 (C^{12}), 132.4 (C^2), 168.9 (C^{11}), 177.0 (C^4 or 8), 177.2 (C^4 or 8).

IR (v, cm^{-1}) : 2952, 2872, 1721, 1458, 1246, 1199, 1156, 1078, 1037, 998, 935, 761.

HRMS : [Q-TOF MS ESI+] Calculated for $[M+H]^+$: 795.3375. Found : 795.3451.

Macrocycle from metathesis **101**



101
 $C_{44}H_{46}O_{12}$
 $M=766.83$ g/mol
 Yellow cristals

To a stirred solution of Grubbs II catalyst (3.4 mg, 4 μ mol, 10 mol%) in 40 mL of dried CH_2Cl_2 is added a solution of **100** (32 mg, 0.04 mmol, 1 eq) in 2 mL of dried CH_2Cl_2 over 2 h at reflux

Partie expérimentale

under argon. After complete addition, the mixture is refluxed during an additional hour under argon. After cooling, the solution is concentrated under reduced pressure and the resulting residue is purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 8/2) to yield 18 mg of **101** (23.5 μmol , 59%).

Rf = 0.17 (Cyclohexane/Ethyl acetate : 1/1)

Mp ($^{\circ}\text{C}$) : 261-262.

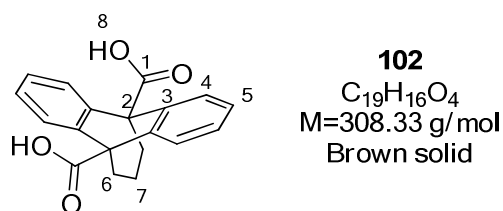
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.75-1.89 (m, 24H, H^{10}), 4.49-4.54 (m, 4H, H^7), 4.54-4.57 (m, 4H, H^{13}), 4.78-4.85 (m, 4H, H^6), 5.74-5.78 (m, 2H, H^{14}), 7.57 (dd, 4H, $J=3.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, H^5), 8.08 (dd, 4H, $J=3.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, H^4).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 27.8 (C^{10}), 27.9 (C^{10}), 38.9 (C^{6+11}), 62.1 (C^7), 63.6 (C^{13}), 64.1 (C^6), 125.7 (C^4), 127.1 (C^5), 127.3 (C^{14}), 127.8 (C^3), 130.9 (C^2), 169.0 (C^1), 176.7 (C^{12}), 177.0 (C^8).

IR (ν , cm^{-1}) : 2952, 2922, 2872, 1719, 1460, 1385, 1354, 1255, 1201, 1158, 1086, 1046, 1002, 983, 834, 760, 741.

HRMS : [TOF MS $\text{CI}+\text{NH}_3\text{CH}_4$] Calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 767.3068. Found : 767.3070.

9,10-dihydro-9,10-propanoanthracene-9,10-dicarboxylic acid **102**



To a stirred solution of **112** (122 mg, 0.36 mmol, 1 eq) in 10 mL of DMSO was added *t*-BuOK (404 mg, 3.6 mmol, 10 eq). The mixture is refluxed for 30 min then, after cooling, poured on ice. The solution is acidified to pH=1 by addition of HCl_{aq} 37%. The resulting precipitate is filtered off and dried under reduced pressure to yield 82 mg of **102** (0.27 mmol, 74%).

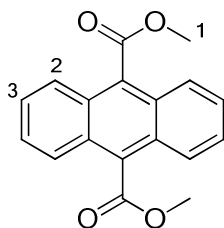
Mp ($^{\circ}\text{C}$) : 385 (decomposition).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ (ppm) = 1.03 (quint, 2H, $J=6.5$ Hz, H^7), 1.78 (t, 4H, $J=6.5$ Hz, H^6), 7.15 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=5.7$ Hz, 4H, H^4), 7.31 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=5.7$ Hz, 4H, H^5), 13.3 (brs, 2H, H^8).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ (ppm) = 21.4 (C^7), 32.0 (C^6), 56.1 (C^2), 124.7 (C^4), 126.9 (C^5), 139.6 (C^3), 175.1 (C^1).

IR (ν , cm^{-1}) : 2929, 2862, 1892, 1704, 1480, 1311, 1257, 1024, 976, 830, 756, 693.

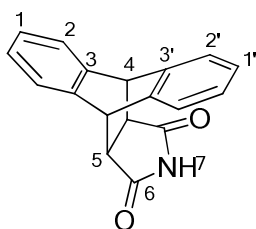
HRMS : [Q-TOF MS ESI+] Calculated for $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 331.0946. Found : 331.0935.

9,10-Dicarbomethoxyanthracene 103¹¹⁶

103
 $C_{18}H_{14}O_4$
 $M=294.30$ g/mol
 Yellow cristals

To a solution of **44** (881 mg, 3.31 mmol, 1 eq) in 50 mL of dried DMSO are added DBU (0.99 mL, 6.62 mmol, 2 eq) and MeI (0.62 mL, 8.26 mmol, 2.5 eq). The mixture is stirred at 50°C for 1.5 h under argon. After cooling, CH_2Cl_2 is added and the organic layer is washed with NH_4Cl_{sat} , brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The resulting solid is purified by recrystallization in methanol to yield 667 mg of **103** (2.27 mmol, 68%).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 4.19 (s, 6H, H^1), 7.57 (dd, 4H, $J=3.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, H^3), 7.99 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=6.8$ Hz, 4H, H^2).

11,15-dihydro-9H-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-12,14(10H,13H)-dione 105¹³⁵

105
 $C_{18}H_{13}NO_2$
 $M=275.30$ g/mol
 White solid

A mixture of anthracene (500 mg, 2.8 mmol, 1 eq) and maleimide (2.7 g, 28 mmol, 10 eq) is stirred at 180°C under microwave irradiation for 4 h. The resulting solid is recrystallized in water, filtered, washed with water and dried under reduced pressure to yield 1.59 g of **105** in mixture with an impurity invisible by NMR.

Mp (°C) = 321-322.

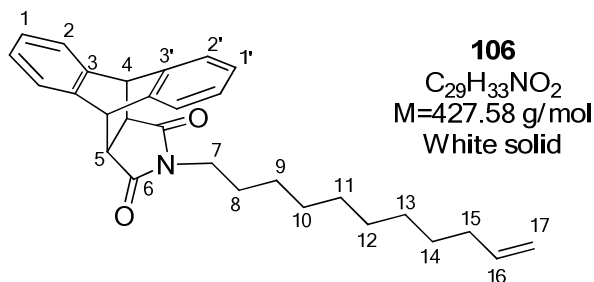
1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 3.19 (t, 2H, $J= 1.5$ Hz, H^4), 4.71 (t, 2H, $J= 1.5$ Hz, H^5), 7.10-7.17 (m, 4H, $H^{1+1'}$), 7.26 (dd, 2H, $J= 3.2$ Hz, $J=5.2$ Hz, $H^{2'}$), 7.44 (dd, 2H, $J= 3.2$ Hz, $J=5.2$ Hz, H^2), 10.74 (s, 1H, H^7).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- D_6): δ 44.4 (C^5), 47.5 (C^4), 124.3 (C^2), 124.8 ($C^{2'}$), 126.3 (C^1), 126.6 ($C^{1'}$), 139.7 ($C^{3'}$), 141.9 (C^3), 178.2 (C^6).

IR (ν , cm^{-1}) : 3349, 1777, 1700, 1460, 1363, 1341, 1318, 1181, 1166, 1156, 992, 957, 771, 681.

HRMS: [TOF MS $Cl+NH_3CH_4$] Calculated for $[M+H]^+$: 276.1025. Found : 276.1029.

13-(undec-10-en-1-yl)-11,15-dihydro-9H-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-12,14(10H,13H)-dione **106**



A stirred solution of anthracene (38 mg, 0.21 mmol, 1 eq) and **107** (50 mg, 0.21 mmol, 1 eq) is stirred at 150°C under microwave irradiation for 3 h. The mixture is concentrated under reduced pressure and the resulting residue is purified by column chromatography (Toluene/AcOEt : 1/0 to 9/1) to yield 68 mg of **106** (0.16 mmol, 78%).

R_f = 0.22 (Toluene)

Mp (°C) = 86-87.

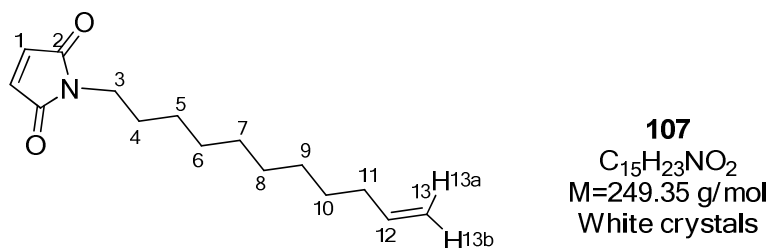
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.66-0.78 (m, 2H, H⁸), 0.81-0.92 (m, 2H, H⁹), 1.02-1.12 (m, 2H, H¹⁰), 1.12-1.20 (m, 2H, H¹¹), 1.20-1.32 (m, 4H, H¹²⁺¹³), 1.32-1.43 (m, 2H, H¹⁴), 1.99-2.08 (m, 2H, H¹⁵), 3.06 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, H⁷), 3.17 (t, 2H, *J* = 1.6 Hz, H⁵), 4.78 (t, 2H, *J* = 1.6 Hz, H⁴), 4.88-5.05 (m, 2H, H¹⁷), 7.74-5.88 (m, 1H, H¹⁶), 7.10 (dd, 2H, *J* = 5.4 Hz, *J* = 3.3 Hz, H¹), 7.16 (dd, 2H, *J* = 5.4 Hz, *J* = 3.2 Hz, H¹), 7.27 (dd, 2H, *J* = 5.4 Hz, *J* = 3.3 Hz, H²), 7.37 (dd, 2H, *J* = 5.4 Hz, *J* = 3.2 Hz, H²).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 26.7 (C⁹), 27.3 (C⁸), 29.1 (C¹⁴), 29.2 (C¹⁰), 29.3 (C¹¹), 29.4 (C¹²), 29.6 (C¹³), 34.0 (C¹⁵), 38.7 (C⁷), 45.8 (C⁴), 47.0 (C⁵), 114.3 (C¹⁷), 124.4 (C²), 125.2 (C²), 126.9 (C¹), 127.1 (C¹), 139.0 (C³), 139.4 (C¹⁶), 141.8 (C³), 177.0 (C⁶).

IR (ν, cm⁻¹) : 2918, 2853, 1771, 1689, 1469, 1462, 1439, 1410, 1376, 1344, 1229, 1222, 1197, 1141, 1132, 992, 909, 845, 773, 754

HRMS: [TOF MS CI+NH₃CH₄] Calculated for [M+H]⁺: 428.2590. Found : 428.2599

1-(undec-10-en-1-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione **107**



Partie expérimentale

To a stirred solution of maleimide (1 g, 10.3 mmol, 1 eq), 1-undecenol (2.63 g, 15.5 mmol, 1.5 eq) and PPh₃ (4.06 g, 15.5 mmol, 1.5 eq) in 100 mL of dried THF at 0°C is cautiously added DEAD (2.5 mL, 15.5 mmol, 1.5 eq). The mixture is stirred at rt overnight and concentrated under reduced pressure. The resulting residue is purified twice by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 1/0 to 8/2) (Petroleum ether/AcOEt : 1/0 to 8/2) to yield 740 mg of **107** (2.97 mmol, 31%).

R_f = 0.59 (Petroleum ether/Ethyl acetate : 8/2)

Mp (°C) = 31-32.

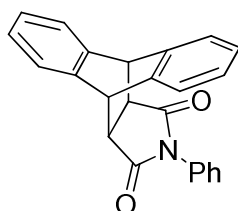
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.19-1.32 (m, 10H, H⁵⁻⁹), 1.37 (t, 2H, *J*=7.1 Hz, H¹⁰), 1.57 (t, 2H, *J*=7.3 Hz, H⁴), 2.03 (dt, 2H, *J*=1.5 Hz, *J*=6.6 Hz, *J*=7.4 Hz, H¹¹), 3.50 (t, 2H, *J*=7.3 Hz, H³), 4.92 (ddt, 1H, *J*=1.5 Hz, *J*=1.9 Hz, *J*=10.2 Hz, H^{13b}), 4.99 (ddt, 1H, *J*=1.5 Hz, *J*=1.9 Hz, *J*=17.1 Hz, H^{13a}), 5.81 (ddt, 1H, *J*=6.6 Hz, *J*=10.2 Hz, *J*=17.1 Hz, H¹²), 6.68 (s, 2H, H¹).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 26.9 (C⁵⁻⁹), 28.7 (C⁴), 29.0 (C¹⁰), 29.2 (C⁵⁻⁹), 29.5 (C⁵⁻⁹), 29.5 (C⁵⁻⁹), 33.9 (C¹¹), 38.1 (C³), 114.2 (C¹³), 134.2 (C¹), 139.3 (C¹²), 171.0 (C²).

IR (ν, cm⁻¹) : 3078, 2922, 2853, 1704, 1449, 1408, 1372, 1127, 994, 832, 698.

HRMS: [TOF MS CI+ NH₃CH₄] Calculated for [M+H]⁺ : 250.1807. Found : 250.1815

13-Phenyl-11,15-dihydro-9H-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-12,14(10H,13H)-dione **108**



108
C₂₄H₁₇NO₂
M=351.40 g/mol
White solid

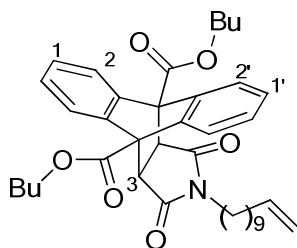
A solution of anthracene (18 mg, 0.1 mmol, 1 eq) and *N*-phenyl maleimide (17 mg, 0.1 mmol, 1 eq) in 9 mL of water and 1 mL of ethanol is stirred at 50°C under microwave irradiation for 30 min. After cooling, the resulting precipitate is filtered and dried under reduced pressure to yield 25 mg of **108** (71.1 μmol, 71%). NMR analysis is not possible due to the insolubility of the product.

Mp (°C) = 199-200.

IR (ν, cm⁻¹) : 3352, 3051, 1709, 1544, 1499, 1389, 1317, 1192, 1169, 1026, 1000, 886, 862, 726, 694.

HRMS: [TOF MS CI+NH₃CH₄] Calculated for [M+H]⁺ : 352.1338. Found: 352.1323.

Dibutyl 13-allyl-12,14-dioxo-10,11,12,13,14,15-hexahydro-9H-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-9,10-dicarboxylate 109

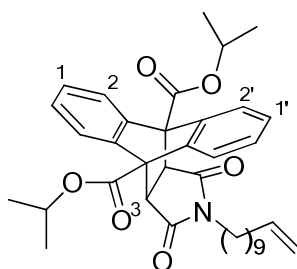


109
 $C_{39}H_{49}NO_6$
 $M=627.81$ g/mol

A solution of **67** (34 mg, 0.09 mmol, 1eq) and **107** (22 mg, 0.09 mmol, 1 eq) in 3 mL of toluene is stirred at 170°C under microwave irradiation for 43 h. The mixture is concentrated under reduced pressure. A 29% conversion was estimated by NMR.

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) (Representative signals) : δ 3.97 (s, 2H, H^3), 7.08-7.25 (m, 6H, $H^{1'+1+2'}$), 8.06 (dd, 2H, $J=3.3$ Hz, $J=5.6$ Hz, H^2).

Diisopropyl 13-allyl-12,14-dioxo-10,11,12,13,14,15-hexahydro-9H-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-9,10-dicarboxylate 110

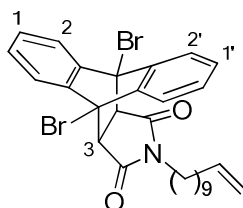


110
 $C_{37}H_{45}NO_6$
 $M=599.76$ g/mol

A solution of **68** (73 mg, 0.21 mmol, 1eq) and **107** (53 mg, 0.21 mmol, 1 eq) in 5 mL of toluene is stirred at 150°C under microwave irradiation for 6 h. The mixture is concentrated under reduced pressure. A conversion of 49 % was estimated by NMR.

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) (Representative signals) : δ 3.95 (s, 2H, H^3), 7.12-7.24 (m, 6H, $H^{1'+1+2'}$), 8.09 (dd, 2H, $J=3.3$ Hz, $J=5.9$ Hz, H^2).

13-Allyl-9,10-dibromo-11,15-dihydro-9H-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-12,14(10H,13H)-dione 111



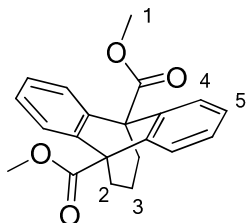
111
 $C_{29}H_{31}Br_2NO_2$
 $M=585.37$ g/mol

A solution of 9,10-dibromoanthracene (70 mg, 0.21 mmol, 1 eq) and **107** (20 mg, 0.21 mmol, 1 eq) in 5 mL of toluene is stirred at 150°C with microwave irradiation for 3 h. The mixture is concentrated under reduced pressure. A conversion of 48 % was estimated by NMR.

Partie expérimentale

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) (Representative signals) : δ 3.49 (s, 2H, H^3), 7.27 (dd, 2H, $J=3.2$ Hz, $J=5.6$ Hz, $\text{H}^{1'}$), 7.34 (dd, 2H, $J=3.3$ Hz, $J=5.6$ Hz, H^1), 7.74 (dd, 2H, $J=3.2$ Hz, $J=5.6$ Hz, $\text{H}^{2'}$), 7.93 (dd, 2H, $J=3.3$ Hz, $J=5.6$ Hz, H^2).

Dimethyl 9,10-dihydro-9,10-propanoanthracene-9,10-dicarboxylate **112**¹¹⁶



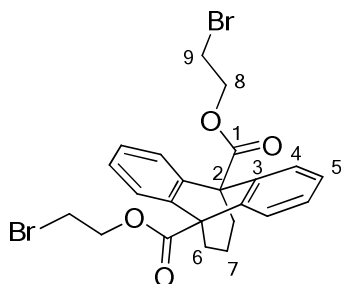
112
 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_4$
 $M=336.38$ g/mol
Yellow cristals

Lithium rod coated with mineral oil (75 mg, 10.2 mmol, 10 eq) was hammered into a sheet and cut into thin strips. The strips were rinsed with cyclohexane and added to a dry schlenk under argon. To this was added naphthalene (300 mg, 2.4 mmol, 2.35 eq) and THF (3 mL) and the mixture was sonicated for 90 min. The mixture was cooled to -78 °C and a solution of **103** (300 mg, 1.02 mmol, 1 eq) in THF (1 mL) was added. After 1.5 h, a solution of dibromopropane (114 μL , 1.12 mmol, 1.1 eq) in 6 mL of dried THF was added, and the resulting mixture was stirred for 18 h while slowly warming to room temperature. The reaction was quenched with deoxygenated acetic acid (150 μL), pH 7 phosphate buffer (30 mL) was added, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 1/0 to 8/2) to yield 122 mg of **112** (0.36 mmol, 35%).

$R_f = 0.55$ (Cyclohexane/Ethyl acetate : 8/2)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.16 (quint, $J=6.5$ Hz, 2H, H^3), 1.97 (t, $J=6.5$ Hz, 4H, H^2), 3.93 (s, 6H, H^1), 7.01 (dd, 4H, $J=3.4$ Hz, $J=5.7$ Hz, H^4), 7.26 (dd, $J=3.4$ Hz, $J=5.7$ Hz, 4H, H^5).

Bis(2-bromoethyl) 9,10-dihydro-9,10-propanoanthracene-9,10-dicarboxylate **113**



113
 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{O}_4$
 $M=522.23$ g/mol
White cristals

To a stirred solution of **102** (70 mg, 0.23 mmol, 1 eq) in 10 mL of dried DMSO are added DBU (67 μL , 0.46 mmol, 2 eq) and dibromoethane (0.39 mL, 4.6 mmol, 20 eq). The mixture is stirred at 50 °C overnight under argon. After cooling, CH_2Cl_2 is added and the organic layer is washed with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$, brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting

Partie expérimentale

solid is purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 1/0 to 8/2) to yield 47 mg of **113** (90.0 μmol , 39%).

Rf = 0.32 (Cyclohexane/Ethyl acetate : 8/2)

Mp ($^{\circ}\text{C}$) : 166-167.

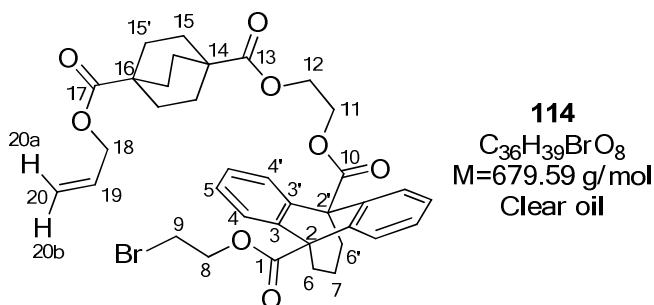
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.17 (quint, 2H, $J=6.7$ Hz, H^7), 1.98 (t, 4H, $J=6.7$ Hz, H^6), 3.58 (t, 4H, $J=6.2$ Hz, H^9), 4.69 (t, 4H, $J=6.2$ Hz, H^8), 7.10 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=5.7$ Hz, 4H, H^4), 7.27 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=5.7$ Hz, 4H, H^5).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 21.8 (C^7), 28.2 (C^9), 32.3 (C^6), 57.0 (C^2), 65.1 (C^8), 125.1 (C^4), 127.4 (C^5), 139.4 (C^3), 174.3 (C^1).

IR (ν , cm^{-1}) : 2935, 2857, 1734, 1486, 1452, 1416, 1233, 1214, 1091, 1084, 1030, 1022, 976, 879, 754.

HRMS : [TOF MS $\text{CI}+\text{NH}_3\text{CH}_4$] Calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+$ (^{79}Br) : 520.9963. Found : 520.9948.

9-(2-((4-((allyloxy)carbonyl)bicyclo[2.2.2]octane-1-carbonyl)oxy)ethyl) 10-(2-bromoethyl) 9,10-dihydro-9,10-propanoanthracene-9,10-dicarboxylate **114**



To a stirred solution of **98** (10 mg, 38.3 μmol , 1 eq) in 10 mL of DMSO are added DBU (5.8 mg, 38.3 μmol , 1 eq) and **113** (30 mg, 57.4 μmol , 1.5 eq). The mixture is stirred at 50°C overnight under argon. After cooling, CH_2Cl_2 is added and the organic layer is washed with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$, brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting solid is purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 1/0 to 8/2) to yield 8.8 mg of **114** (12.9 μmol , 34%).

Rf = 0.42 (Cyclohexane/Ethyl acetate : 8/2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.17 (quint, 2H, $J=6.7$ Hz, H^7), 1.69-1.84 (m, 12H, H^{15}), 1.97 (t, 2H, $J=6.7$ Hz, H^6 or $6'$), 1.98 (t, 2H, $J=6.7$ Hz, H^6 or $6'$), 3.60 (t, 2H, $J=6.2$ Hz, H^9), 4.30-4.35 (m, 2H, H^{12}), 4.51-4.60 (m, 4H, H^{11+18}), 4.70 (t, 2H, $J=6.2$ Hz, H^8), 5.22 (dtd, 1H, $J=2.5$ Hz, $J=10.6$ Hz, $J=2.5$ Hz, $\text{H}^{20\text{b}}$), 5.29 (dtd, 1H, $J=2.5$ Hz, $J=17.3$ Hz, $J=2.5$ Hz, $\text{H}^{20\text{a}}$), 5.89 (tdd, 1H, $J=5.4$ Hz, $J=10.6$ Hz, $J=17.3$ Hz, H^{19}), 7.04-7.12 (m, 4H, H^4), 7.20-7.32 (m, 4H, H^5).

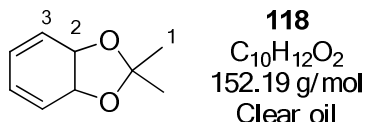
Partie expérimentale

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 21.6 (C^7), 27.7 (C^{15} or $15'$), 27.8 (C^{15} or $15'$), 28.1 (C^9), 32.2 (C^6), 38.7 (C^{14} or 16), 38.8 (C^{14} or 16), 56.8 (C^2 or $2'$), 56.9 (C^2 or $2'$), 62.0 (C^{12}), 63.2 (C^{18}), 65.0 (C^8), 65.0 (C^{11}), 117.8 (C^{20}), 124.7 (C^4 or $4'$), 125.0 (C^4 or $4'$), 127.2 (C^5), 132.4 (C^{19}), 139.3 (C^3 or $3'$), 139.4 (C^3 or $3'$), 174.2 (C^1), 174.4 (C^{10}), 176.9 (C^{13} or 17), 177.0 (C^{13} or 17).

IR (ν , cm^{-1}) : 2952, 2928, 2872, 1726, 1480, 1452, 1235, 1207, 1076, 1050, 991, 937, 754, 702.

HRMS : [Q-TOF MS ESI+] Calculated for $[\text{M}+\text{Na}]$ (^{79}Br): 701.1721. Found : 701.1714.

Cis-O-isopropylidène-3,5-cyclohexadiène-1,2-diol **118**¹⁵³



Method 1 : Elimination of the dibromide **125** :

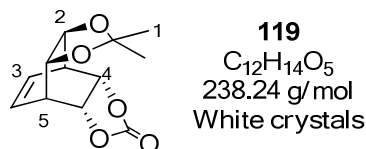
To a stirred solution of **V4** (17 g, 86 mmol, 1 eq) in 183 mL of dried toluene is added distilled DBU (47.1 g, 309 mmol, 3.6 eq) under argon. The mixture is refluxed for 6 h and filtered. The filtrate is washed with $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ sat. The phases are separated and the organic layer dried over MgSO_4 and distilled under reduced pressure (30 mbar) to yield 2.35 g of **118** (15.4 mmol, 18 %).

Method 2 : Elimination of the mesylated myo-inositol **128** :

To a stirred solution of **128** (1 g, 1.88 mmol, 1 eq) in 20 mL of sulfolane is added KI (2.4 g, 14.5 mmol, 7.7 eq). The mixture is stirred at 120 °C over 1 h under reduced pressure (13 mbar) with distillation of the volatile materials. Freshly prepared Zn/Cu couple¹⁶⁸ (1.4 g) is added and the mixture stirred at 120 °C for 24 h. Kugelrohr distillation (150 °C, 30 mbar) yields 112 mg of **118** (0.74 mmol, 39 %).

NMR ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.41 (s, 3H, H^1), 1.43 (s, 3H, H^1), 4.66 (s, 2H, H^2), 5.87-6.04 (m, 4H, H^3).

1R(S),2S(R),6R(S),72S(R),8R(S),12R(S)-10,10-dimethyl-3,5,9,11-tetraoxabicyclo[5.5.2.0^{2,6}.0^{8,12}]teradec-13-en-4-one **119²⁰**



A mixture of **118** (0.98 g, 6.5 mmol, 1 eq) and 1,3-dioxol-2-one (2.24 g, 26 mmol, 4 eq) is stirred at 123 °C for 12 h in a sealed tube. Excess of 1,3-dioxol-2-one is removed by distillation

¹⁶⁸ Smith, R. D.; Simmons, H. E. *Org. Synth.*, **1961**, *41*, 72–73.

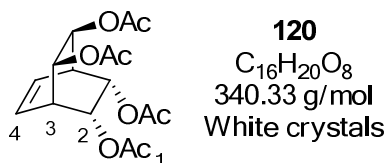
Partie expérimentale

at atmospheric pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/AcOEt : 4/1) to yield 0.44 g of **119** (1.85 mmol, 28 %).

Rf=0.32 (Cyclohexane/AcOEt 4:1)

NMR ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.30 (s, 3H, H¹), 1.46 (s, 3H, H¹), 3.47 (brs, 2H, H⁵), 4.19-4.24 (m, 2H, H²), 5.15-5.19 (m, 2H, H⁴), 6.20-6.26 (m, 2H, H³).

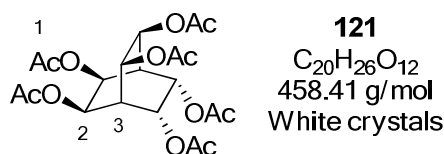
1R(S),2S(R),3R(S),4S(R),5R(S),6S(R)-bicyclo[2.2.2]oct-7-ene-2,3,5,6-tetraacetate 120²⁰



To a stirred solution of **119** (50 mg, 0.21 mmol, 1 eq) in 3 mL of methanol at 0 °C is added dropwise HCl_{aq} 1M (3 mL). The mixture is refluxed for 72 h and concentrated under reduced pressure. The resulting solid is dissolved in 3 mL of methanol/water 20:1 and K₂CO₃ is added (63 mg, 0.46 mmol, 2.2 eq). The mixture is stirred at rt for 12 h, neutralized with acetic acid and concentrated under reduced pressure. The resulting solid is dissolved in 1 mL of pyridine and acetic anhydride is added (0.24 mL, 2.5 mmol, 12 eq). The mixture is stirred at rt for 6 h and cooled to 0 °C. HCl_{aq} 10% (2.3 mL) is added and the mixture is extracted with AcOEt (3 mL). The organic layer is washed with NaHCO_{3aq} sat, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to yield 50 mg of **120** (0.15 mmol, 70 %).

NMR ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 2.02 (s, 6H, H¹), 2.08 (s, 6H, H¹), 3.10 (brs, 2H, H³), 4.80 (brs, 2H, H²), 5.47 (brs, 2H, H²), 6.24-6.31 (m, 2H, H⁴).

2S(R),3R(S),5R(S),6S(R),7S(R),8R(S)-3,5,6,7,8-penta(acetyloxy)-[2.2.2]oct-2-yl acetate 121²⁰



To a stirred solution of **120** (46 mg, 0.13 mmol, 1 eq) in 3 mL of acetone/water 1:1 is added NMO (15 mg, 0.13 mmol, 1 eq) and OsO₄ (5.6 mg, 22 μmol, 17 %mol). The mixture is stirred at rt for 72 h under argon and concentrated under reduced pressure. The resulting solid is dissolved in 2 mL of pyridine and 1 mL of acetic anhydride. The mixture is stirred at rt for 12 h and 10 mL of CH₂Cl₂ are added. The mixture is washed with NaHCO_{3aq} sat (10 mL) and the organic layer is dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting residue is purified by column chromatography on silica gel (AcOEt) to yield 38 mg of **121** (83 μmol, 64 %).

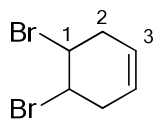
Rf=0.77 (AcOEt)

Partie expérimentale

NMR ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 2.09 (s, 18H, H^1), 2.50 (brs, 2H, H^3), 5.40-5.47 (m, 6H, H^2).

NMR ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 20.6 (C^3), 39,8 ($\text{C}^1 \text{CH}_3$), 64,0 (C^2), 169,6 ($\text{C}^3 \text{C}=\text{O}$).

4,5-dibromocyclohexène **123**¹⁶⁹

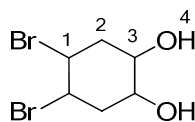


123
 $\text{C}_6\text{H}_8\text{Br}_2$
 $M=239.94 \text{ g/mol}$
White crystals

To a stirred solution of cyclohexa-1,3-diene (8.5 g, 44 mmol, 1 eq) in 60 mL of hexane is added a solution of bromine (7 g, 44 mmol, 1 eq) in 20 mL of hexane at -45°C over 4 h. The mixture is allowed to warm to rt under stirring. The mixture is filtrated and the resulting filtrate is concentrated under reduced pressure to yield 10.1 g of **123** (42.1 mmol, 96 %).

NMR ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 2.52-2.69 (m, 2H, H^2), 3.13-3.28 (m, 2H, H^2), 4.47-4.48 (m, 2H, H^1), 5.54-5.69 (m, 2H, H^3).

4,5-dibromo-1,2-cyclohexanediol **124**¹⁶⁹



124
 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_2$
 $M=273.95 \text{ g/mol}$
White crystals

Method 1 :

To a stirred suspension of compound **123** (1 g, 4.21 mmol, 1 eq) and MgSO_4 (2.14 g, 17.8 mmol, 4.2 eq) in 110 mL of ethanol/water 1:1 is added a solution of KMnO_4 (0.73 g, 4.63 mmol, 1.1 eq) in water at -5°C over 5.5 h. The mixture is stirred at -15°C for 15 h. The resulting suspension is filtered and the filtrate is concentrated under reduced pressure. The resulting solid is dissolved in ethanol and eluted through a pad of celite. The solution is concentrated under reduced pressure to yield 0.75 g of **124** (2.74 mmol, 66 %).

Methode 2 (Scale-up) :

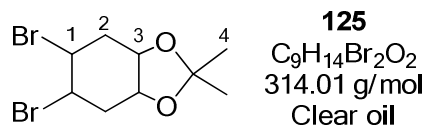
To a stirred suspension of compound **123** (50.3 g, 211.4 mmol, 1 eq) and MgSO_4 (104.8 g, 871 mmol, 4.2 eq) in 2.6 L of ethanol/water 1:1 is added a solution of KMnO_4 (36.7 g, 232.5 mmol, 1.1 eq) in water at -5°C over 5.5 h. The mixture is stirred at -15°C for 15 h. The resulting suspension is filtered and the solid washed with ethanol. The resulting filtrate is concentrated under reduced pressure and the residue is recrystallized in ethanol/water 4:6 to yield a first crop of **124**. The filtrate is reduced under reduced pressure to about 1 L and left overnight. The resulting precipitate is filtered off and dissolved in ethanol. The resulting solution is extracted with CH_2Cl_2 and the organic layer is concentrated under reduced pressure to yield a second crop of **124** for a total of 30.3 g (110.6 mmol, 53 %).

¹⁶⁹ Baran, A.; Seçen, H.; Balci, M. *Synthesis*, **2003**, *10*, 1500–1502.

Partie expérimentale

NMR ^1H (200 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) = 1.94-2.60 (m, 4H, H^2), 3.60-3.70 (m, 2H, H^3), 3.86 (brs, 2H, H^4), 4.06-4.36 (m, 2H, H^1).

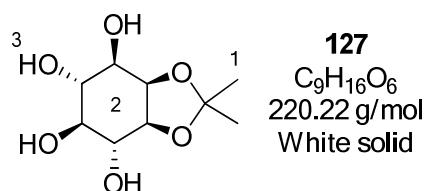
5,6-dibromo-2,2-dimethylhexahydro-1,3-benzodioxole **125**¹⁶⁹



To a stirred solution of **124** (30 g, 110.2 mmol, 1 eq) in 585 mL of CH_2Cl_2 is added 2,2-dimethoxypropane (18 mL, 146.9 mmol, 1.3 eq) and APTS (1.17 g, 6.8 mmol, 6 %mol). The mixture is stirred at rt for 3 h and filtered through a pad of basic alumina. The resulting solution is concentrated under reduced pressure to yield 27 g of **125** (86.0 mmol, 78 %).

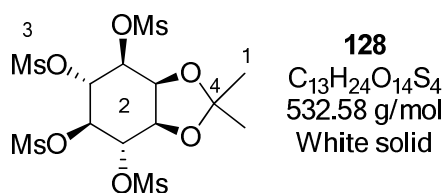
NMR ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.34 (s, 3H, H^4), 1.54 (s, 3H, H^4), 2.30 (m, 2H, H^2), 2.75 (m, 2H, H^2), 4.14-4.48 (m, 4H, H^{1+3}).

1,2-O-isopropylidène-myo-inositol **127**¹⁵³



To a solution of myo-inositol (20 g, 111 mmol, 1 eq) in 75 mL of dried DMSO is added APTS (150 mg, 0.9 mmol, 0.8 %mol) and 2,2-dimethoxypropane (75 mL, 610 mmol, 5.5 eq). The mixture is heated to 110°C and a mixture of methanol and 2,2-dimethoxypropane is distilled over 2.5 h. The residual 2,2-dimethoxypropane is distilled under reduced pressure. 20 g of myo-inositol are added and the mixture is stirred at 120°C for 1.5 h. K_2CO_3 (150 mg) is added and the mixture concentrated under reduced pressure. The resulting residue is extracted with ethanol in a Soxhlet apparatus overnight. Cooling to rt of the solution allows the product to crystallize. The crystals are filtered off and dried under reduced pressure to yield 17.12 g of **127** (77.7 mmol, 70 %).

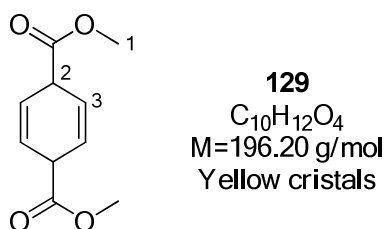
NMR ^1H (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ (ppm) = 1.24 (s, 3H, H^1), 1.39 (s, 3H, H^1), 2.83-2.95 (m, 1H, $\text{H}^{2\text{ or }3}$), 3.43-3.53 (m, 1H, $\text{H}^{2\text{ or }3}$), 4.12-4.18 (m, 1H, $\text{H}^{2\text{ or }3}$), 4.71-4.77 (m, 2H, $\text{H}^{2\text{ or }3}$), 4.83-4.87 (m, 2H, $\text{H}^{2\text{ or }3}$).

1,2-O-isopropylidene-myo-inositol 3,4,5,6-tetramesylate 128¹⁵³

To a solution of **127** (17.12 g, 77.8 mmol, 1 eq) in 132 mL of dried pyridine at 0 °C are added DMAP (530 mg, 4.3 mmol, 5 % mol) and MsCl (30 mL, 339.5 mmol, 5 eq). The mixture is stirred at rt overnight and poured onto 450 g of ice. The resulting precipitate is filtered off, washed three times with 55 mL of ice cold water, two times with 55 mL of isopropanol and dried under reduced pressure to yield 33 g of **128** (62.0 mmol, 80 %).

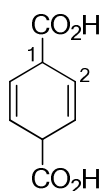
NMR ¹H (200 MHz, DMSO-D₆) : δ (ppm) = 1.02 (s, 3H, H¹), 1.05 (s, 3H, H¹), 3.28-3.38 (m, 12H, H³), 4.43-4.51 (m, 1H, H²), 4.60-6.68 (m, 1H, H²), 4.76-4.87 (m, 1H, H²), 5.08-5.21 (m, 2H, H²), 5.28-5.37 (m, 1H, H²).

NMR ¹³C (50 MHz, DMSO-D₆) : δ (ppm) = 25,5 (C¹), 27,2 (C¹), 38,1 (C³), 73,7 (C²), 73,8 (C²), 74,5 (C²), 74,9 (C²), 75,7 (C²), 80,8 (C²), 110,9 (C⁴).

Dimethyl 2,5-cyclohexadiene-1,4-dicarboxylate 129¹⁷⁰

To a solution of crude **132** (15g, 25 mmol, 1 eq) in 250 mL of methanol is added H₂SO₄ (1.3 mL, 2.5 mmol, 10 mol%). The mixture is refluxed for 70 min. Water (150 mL) is added and the mixture is extracted 3 times with Et₂O. The combined organic layers are washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to yield 3.78 g of **129** without any further purification (19.3 mmol, 79% over 2 steps).

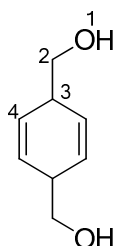
¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) : δ (ppm) = 3.70 (s, 6H, H¹), 3.72-3.82 (m, 2H, H²), 5.98 (s, 4H, H³).

2,5-cyclohexadiene-1,4-dicarboxylic diacid 132¹⁷⁰

132
 $C_8H_8O_4$
 $M=168.15$ g/mol
 White solid

To a stirred solution of terephthalic acid (10.01 g, 60.2 mmol, 1 eq) in 80 mL of dried ethanol cooled at -80°C are condensed 440 mL of ammonia. Sodium is then added (6.46 g, 280.8 mmol, 4.6 eq) and a pink coloration appears. The mixture is stirred at -80°C until the color disappears (6 h) and NH_4Cl is added (14.18 g, 265 mmol, 4.4 eq). The solution is cautiously warmed up to rt and acidified to $\text{pH}=1$ by addition of HCl_{aq} 1M. The mixture is quickly extracted with Et_2O and the resulting organic layer concentrated under reduced pressure to yield 14.04 g of **132** aggregated with water and ethanol (quantitative by NMR). No further purification is allowed by the fast rearomatization of the product.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) = 3.71-3.73 (m, 2H, H^1), 6.00 (s, 4H, H^2).

1,4-Dimethoxy-2,5-cyclohexadiene 134

134
 $C_8H_{12}O_2$
 $M=140.18$ g/mol
 Clear oil

To a stirred solution of crude **131** (9.81 g, 58 mmol, 1 eq) in 180 mL of dried THF is added at 0°C a solution of LiAlH_4 (6.6 g, 145 mmol, 2.5 eq) in 70 mL of dried THF. The mixture is refluxed overnight under argon. After cooling, the reaction is quenched by addition of 5 mL of AcOEt and 10 mL of water. A solution of 20 g of Na/K tartrate in 100 mL of water is added and the mixture stirred at rt until disappearance of the aluminum salts (2 h). The mixture is extracted with AcOEt and the resulting organic layer is dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting residue is purified by column chromatography (Toluene/Ethanol : 95/5 to 9/1) to yield 868 mg of pure **134** (11%) and 2.60 g (32%) in mixture with 1.38 g of the rearomatized product for a total of 3.47 g (24.8 mmol, 43%).

$R_f = 0.29$ (Toluene/Ethanol : 8/2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 2.95-2.98 (m, 2H, H^3), 3.15 (brs, 2H, H^1), 3.62-3.67 (m, 4H, H^2), 5.78-5.83 (m, 4H, H^4).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 33.8 (C^3), 64.3 (C^2), 128.6 (C^4).

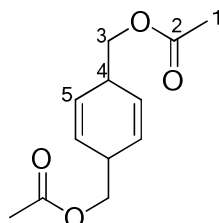
¹⁷⁰ Nakane, M.; Gollman, H.; Hutchinson, C. R.; Knutson, P. L. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2536–2538.

Partie expérimentale

IR (ν , cm^{-1}) : 3306, 3019, 2866, 1685, 1417, 1197, 1063, 1020, 918, 851, 728.

HRMS : [TOF MS FI+] Calculated for $[\text{M}]^+$: 140.0837. Found : 140.0832.

1,4-diacetoxymethylcyclohexa-2,5-diene **136**



136
 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$
 $M=224.25$ g/mol
Clear oil

To a stirred solution of **134** (238 mg, 1.56 mmol, 1 eq) in 20 mL of acetic anhydride are added DMAP (9.5 mg, 0.08 mmol, 5 mol%) and 10 mL of dried pyridine. The mixture is stirred at rt for 2 h under nitrogen. The reaction is quenched by addition of water and the mixture extracted three times with AcOEt. The combined organic phases are dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to yield 412 mg of **136** without further purification (quantitative).

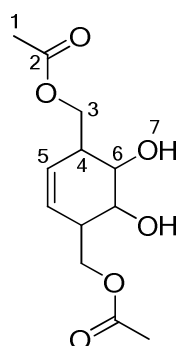
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 2.07 (s, 6H, H^1), 3.01-3.10 (m, 2H, H^4), 3.99-4.07 (m, 4H, H^3), 5.76-5.81 (m, 4H, H^5).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 20.8 (C^1), 35.9 (C^4), 67.5 (C^3), 127.0 (C^5), 170.9 (C^2).

IR (ν , cm^{-1}) : 3028, 2952, 1737, 1365, 1220, 1033, 918, 817, 743.

HRMS : [Q-TOF MS FI+] Calculated for $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 247.0941. Found : 247.0943.

1,4-diacetoxymethylcyclohex-2-ene-5,6-diol **138**



138
 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6$
 $M=258.28$ g/mol
White crystals

To a stirred solution of **136** (335 mg, 1.5 mmol, 1 eq) in 12 mL of t-BuOH/THF/Water (1.6:2.6:1) are added OsO_4 (2.5 w% in t-BuOH, 0.19 mL, 15 μmol , 1 mol%) and NMO (175 mg, 1.5 mmol, 1 eq). The mixture is refluxed overnight. After cooling, 30 mL of Na_2SO_3 are added and the mixture stirred for 30 min at rt. Brine is added and the solution is extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers are dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting residue is purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 1/1 to 0/1) to yield 169 mg of **138** (0.65 mmol, 43%).

R_f = 0.35 (Cyclohexane/Ethyl acetate : 8/2)

Partie expérimentale

Mp (°C) = 137-138.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 2.08 (s, 6H, H^1), 2.63-2.69 (m, 2H, H^4), 3.27 (brs, 2H, H^7), 3.79-3.85 (m, 2H, H^6), 4.10-4.18 (m, 4H, H^3), 5.60-5.65 (m, 2H, H^5).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 20.8 (C^1), 40.9 (C^4), 64.9 (C^3), 68.9 (C^6), 126.5 (C^5), 171.3 (C^2).

IR (ν , cm^{-1}) : 3462, 2937, 2900, 1721, 1562, 1367, 1223, 1032, 966, 801, 737.

HRMS : [TOF MS $\text{Cl}+\text{NH}_3\text{CH}_4$] Calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 259.1182. Found : 259.1181.

Données cristallographiques

Code identification	101	77	
Formule	$C_{44}H_{46}O_{12}$	$C_{30}H_{28}O_8$	
Masse molaire ($g \cdot mol^{-1}$)	766.8	516.5	
Paramètres de maille	$a(\text{Å}) =$	11.414(8)	10.913(2)
	$B(\text{Å}) =$	13.761(17)	19.885(4)
	$c(\text{Å}) =$	14.563(10)	11.654(2)
	$\alpha(^{\circ}) =$	110.45(5)	-
	$\beta(^{\circ}) =$	103.23(3)	100.303(6)
	$\gamma(^{\circ}) =$	102.24(5)	-
Volume, Z	1977, 2	2488, 4	
Densité calculée ($g \cdot cm^{-3}$)	1.288	1.379	
Système cristallin, Groupe d'espace	Triclinic, $P-1$	Monoclinic, $P2_1/n$	
Temperature (K), methode de balayage	296K, $2\theta/\omega$	296K, $2\theta/\omega$	
2θ plage d'acquisition ($^{\circ}$)	3.2 - 40.7	4.1 - 55.2	
$(hkl)_{min}, (hkl)_{max}$	-11 -13 -14, 11 13 14	-14 -25 -15, 14 25 15	
Absorption correction, coefficient (mm^{-1})	multiscan, 0.094	multiscan, 0.100	
Reflections ($I > 2\sigma(I)$), Nb paramètres	1084, 505	2782, 344	
Facteur de qualité d'affinement (F^2)	0.922	0.993	
$R_1 [I > 2\sigma(I)], wR_2$ (all data)	0.0833, 0.2951	0.0541, 0.1386	

L'appareil utilisé est un diffractomètre Bruker APEX II Quazar, piloté à l'aide du programme APEX II (Figure 57 gauche). Le cristal, placé sur un micro-loop et installé sur une tête goniométrique, est mobile selon trois axes de rotation (ω , χ et ϕ) et les intensités diffractées sont relevées grâce au détecteur mobile en θ (Figure 57 droite). La source de rayons X est constituée par une anticathode au molybdène ($\lambda_{MoK\alpha} = 0.71073 \text{ Å}$) et le rayonnement est filtré par un monochromateur à lame de graphite. Les enregistrements s'effectuent à la température ambiante ou à 150K à l'aide d'un système de refroidissement à l'azote liquide Oxford.

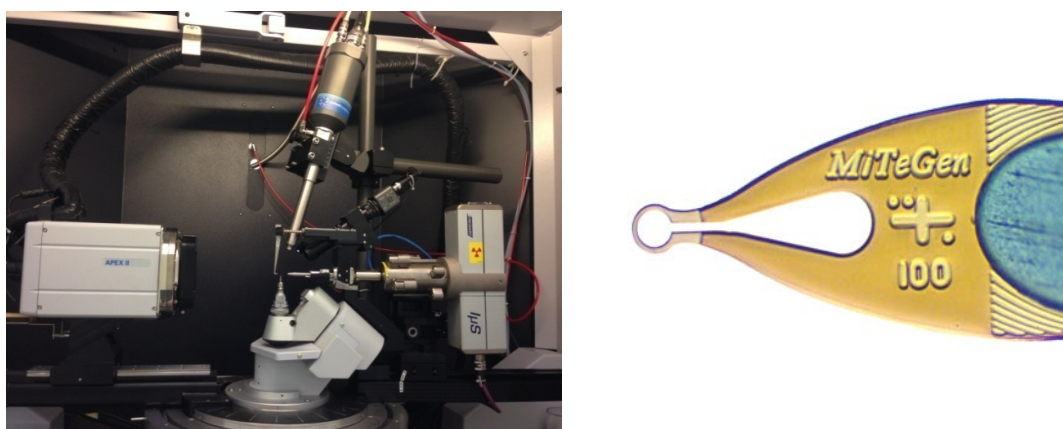


Figure 57 : Diffractomètre monocristal Bruker APEX II Quazar (gauche) et micro-loop MiTeGen (droite).

Données cristallographiques

Mode opératoire

Cette technique nécessite l'obtention de monocristaux de bonne qualité. Pour les sélectionner, un microscope optique Olympus SZH est utilisé ; selon la symétrie du cristal, une extinction nette et uniforme doit être obtenue entre polariseurs croisés. Une fois sélectionné, le monocristal est collé sur un micro-loop à l'aide d'une graisse puis placé sur la tête goniométrique. Après centrage, l'enregistrement des intensités peut alors être effectué.

Enregistrement des intensités diffractées

Les opérations à réaliser pour effectuer un enregistrement sont les suivantes :

- centrage du cristal,
- recherche aléatoire lente de réflexions pour la détermination de la maille,
- détermination précise de la matrice d'orientation,
- affinement des paramètres de maille,
- choix du mode d'enregistrement,
- choix du temps de mesure par image.

Références

1. Feynman, R. *There's plenty of room at the bottom*, Engineering and Science, **1959**.
2. US Academy of Engineering.
3. Block, S. M.; Asbury, C. L.; Fehr, A., N. *Science*, **2003**, *302*, 2130–2134.
4. Karagiannis, P.; Ishii, Y.; Yanagida, T. *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 3318–3334.
5. Langevin, P. *C. R. Acad. Sci.*, **1908**, *146*, 530-532.
6. Schliwa, M. *Molecular Motors*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
7. Purcell, E. M. *Am. J. Phys.*, **1977**, *45*, 3–11.
8. Note.
9. Astumian, R. D.; Hänggi, P. *Phys. Today*, **2002**, *55*, 33–39.
10. Hänggi, P.; Marchesoni, F.; Nori, F. *Annalen der Physik*, **2005**, *14*, 51–70.
11. Feynman, R.; Leighton, R.; Sands, M. *The Feynman lectures in Physics*, **1963**, Addison-Wesley, Reading MA.
12. Kay, E. R.; Leigh, D. A.; Zerbetto, F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 72–191.
13. Kelly, T. R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4124–4127.
14. Debasis, D.; Jayannavar, A.M.; Menon, G. I. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, **2003**, *318*, 40–47.
15. Sherman, W. B.; Seeman, N. C. *Nano Lett.*, **2004**, *4*, 1203–1207.
16. Shin, J.; Pierce, N. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10834–10835.
17. Yin, P.; Yan, H.; Daniell, X. G.; Turberfield, A. J.; Reif, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4906–4911.
18. Tian, Y.; Mao, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 11410–11411.
19. Kelly, T. R. *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 514–522.
20. Baran, A.; Günel A.; Balci M. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 4370–4375.
21. Von Gersdorff, J.; Kirste, B.; Niethammer, D.; Harrer, W.; Kurreck, H. *Magn. Res. Chem.*, **1988**, *26*, 416–424.
22. Kottas, G. S.; Clarke, L. I.; Horinek, D.; Michl, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1281-1376.
23. Hiraoka S.; Shiro, M.; Shionoya, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 1214–1218.
24. Hiraoka, S.; Hirata, K.; Shionoya, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3814–3818.
25. Hiraoka, S.; Hisanaga, Y.; Shiro, M.; Shionoya, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1669–1673.
26. Lorbach, A.; Maverick, E.; Carreras, A.; Alemany, P.; Wu, G.; Garcia-Garibay, M. A.; Bazan, G. C., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2014**, *16*, 12980–12986.
27. Kelly T. R.; Bowyer M. C.; Bhaskar K. V.; Bebbington D.; Garcia A.; Lang F.; Kim M. H.; Jette M. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 3657–3658.
28. Kelly, T. R.; Cai, X.; Damkaci, F.; Panicker, S. B.; Tu, B.; Bushell, S. M.; Cornella, I.; Piggott, M. J.; Salives, R.; Cavero, M.; Zhao, Y.; Jasmin, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 376–386.
29. Markey, M. D.; Kelly, T. R. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8381 – 8388.
30. Feringa, B. L.; Van Delden, R. A.; Koumura, N.; Geertsema, E. M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1789-1816.
31. Muraoka T.; Kinbara K.; Kobayashi Y.; Aida, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5612–5613.
32. Yang Y., Hughes R. P.; Aprahamian I. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 13190–13193.
33. Koumura N.; Zijlstra R. W. J.; Van Delden R. A.; Harada N.; Feringa. B. L. *Nature*, **1999**, *401*, 152–155.

34. Pollard M.; Klok M.; Pijper D.; Feringa B. L. *Adv. Funct. Mater.*, **2007**, *17*, 718–729.
35. Klok, M.; Boyle, N.; Pryce, M. T.; Meetsma, A.; Browne, W. R. & Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 10484–10485.
36. Bauer J.; Hou L.; Kistemaker J. C. M.; Feringa B. L. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 4446–4455.
37. Vicario J.; Walko M.; Meetsma A.; Feringa B. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 5127–5135.
38. Cnossen A.; Hou L.; Pollard M. M.; Wesenhagen P. V.; Browne W. R.; Feringa B. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 17613–17619.
39. Chen, K.-Y.; Ivashenko, O.; Carroll, G. T.; Robertus, J.; Kistemaker, J. C. M.; London, G.; Browne, W. R.; Rudolf, P.; Feringa, B. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 3219–3224.
40. Eelkema, R.; Pollard, M. M.; Vicario, J.; Katsonis, N.; Ramon, B. S.; Bastiaansen, C. W. M.; Broer, D. J. & Feringa, B. L., *Nature*, **2006**, *440*, 163–163.
41. Greb L.; Lehn, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 13114–13117.
42. Perera, U. G. E.; Ample, F.; Kersell, H.; Zhang, Y.; Vives, G.; Echeverria, J.; Grisolia, M.; Rapenne, G.; Joachim, C.; Hla, S.-W. *Nature Nano*, **2013**, *8*, 46–51.
43. Shirai, Y.; Morin, J.-F.; Sasaki, T.; Guerrero, J. M.; Tour, J. M., *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, *35*, 1043–1055.
44. Joachim C.; Rapenne, G. *ACS Nano*, **2013**, *7*, 11–14.
45. Jimenez-Bueno G.; Rapenne, G. *Tetrahedron Lett*, **2003**, *44*, 6261 – 6263.
46. Jacquot de Rouville H-P., Garbage R.; Cook R. E.; Pujol A. R.; Sirven A. M.; Rapenne G. *Chemistry A European Journal*, **2012**, *18*, 3023–3031.
47. Shirai, Y.; Osgood, A. J.; Zhao, Y.; Yao, Y.; Saudan, L.; Yang, H.; Yu-Hung, C.; Alemany, L. B.; Sasaki, T.; Morin, J.-F.; Guerrero, J. M.; Kelly, K. F.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4854–4864.
48. Note.
49. Godoy J.; Vives G.; Tour J. M. *ACS Nano*, **2011**, *5*, 85–90.
50. Sasaki, T.; Tour, J. M. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 897–900.
51. Morin J-F.; Shirai Y.; Tour, J. M. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1713–1716.
52. Chiang, P.-T.; Mielke, J.; Godoy, J.; Guerrero, J. M.; Alemany, L. B.; Villagómez, C. J.; Saywell, A.; Grill, L. & Tour, J. M. *ACS Nano*, **2012**, *6*, 592–597.
53. Kudernac, T.; Ruangsupapichat, N.; Parschau, M.; Macia, B.; Katsonis, N.; Harutyunyan, S. R.; Ernst, K.-H.; Feringa, B. L. *Nature*, **2011**, *479*, 208–211.
54. Vives G.; Tour, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 1427–1430.
55. Chu P-L. E.; Wang L-Y.; Khatua S.; Kolomeisky A. B.; Link S.; Tour J. M. *ACS Nano*, **2013**, *7*, 35–41.
56. Jacquot de Rouville, H-P.; Garbage R.; Ample F.; Nickel A.; Meyer J.; Moresco F.; Joachim C.; Rapenne G. *Chemistry A European Journal*, **2012**, *18*, 8925–8928.
57. Lemouchi, C.; Vogelsberg, C. V.; Zorina, L.; Simonov, S.; Batail, P.; Brown, S.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 6371–6379.
58. Lemouchi, C.; Iliopoulos, K.; Zorina, L.; Simonov, S.; Wzietek, P.; Cauchy, M.; Rodriguez-Forteza, A.; Canadell, E.; Kaleta, J.; Michl, J.; Gindre, D.; Chrysos, M.; Batail, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 9366–9376.
59. Lemouchi, C.; Yamamoto, H. M.; Kato, R.; Simonov, S.; Zorina, L.; Rodriguez-Forteza, A.; Canadell, E.; Wzietek, P.; Iliopoulos, K.; Gindre, D.; Chrysos, M.; Batail, P. *Cryst. Growth Des.*, **2014**, *14*, 3375–3383.

Références

60. Bastien, G.; Lemouchi, C.; Allain, M.; Wzietek, P.; Rodriguez-Forteza, A.; Canadell, E.; Iliopoulos, K.; Gindre, D.; Chrysos, M.; Batail, P. *CrystEngComm*, **2014**, *16*, 1241-1244.
61. Hahn, E. H.; Bohm, H.; Ginsburg, D. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *7*, 507-510.
62. Panson, G. S.; Weill, C. E. *J. Org. Chem.*, **1957**, *22*, 120-121.
63. Note
64. Nystrom, R. F.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 3738-3740.
65. Ganhy, J-P.; Liebens, A. Brevet WO2009027439A2, **2009**
66. Nakane M.; Gollman H.; Hutchinson C. R.; Knutson, P. L. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2536-2538.
67. Krohn K.; Mische, F. *Liebigs Annal. Chem.*, **1985**, *7*, 1329-1335.
68. Ke, C.; Destecroix, H.; Crump, M. P.; Davis, A. P. *Nat. Chem.*, **2012**, *4*, 718-723.
69. Lu X.; Bittman R. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4746-4750.
70. Ranjitkar, P.; Perera, B. G. K.; Swaney, D. L.; Hari, S. B.; Larson, E. T.; Krishnamurty, R.; Merritt, E. A.; Villan, J.; Maly, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 19017-19025.
71. Berry M. T.; Castrejon D.; Hein J. E. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3676-3679.
72. Zhu, J.; Zhong, K.; Liang, Y.; Wang, Z.; Chen, T.; Jin, L.Y. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 1230-1235.
73. Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H.Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15998-15999.
74. Kloss, F.; Kahn, U.; Jahn, B. O.; Hager, M. D.; Garls, H.; Schubert, U. S. *Chem. As. J.*, **2011**, *6*, 2816-2824.
75. Note.
76. Note.
77. Bosch, L.; Vilarrasa, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 3926-3930.
78. Chang H.; Kiesman, W. F.; Petter, R. C. *Synth. Commun.*, **2007**, *37*, 1267-1272.
79. Kauer, J. C.; Benson, R. E.; Parshall, G. W. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 1431-1436.
80. Holtz, H. D.; Stock, L. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 5183-5188.
81. Nielsen A. T.; Carpenter, W. R. *Org. Synth.*, **1965**, *45*, 25.
82. Holtz, H. D.; Stock, L. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 5183-5188.
83. Roberts, J. D.; Moreland, W. T.; Frazer, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 637-640.
84. Note.
85. Note.
86. Back, T. G.; Baron, D. L.; Yang, K. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2407-2413.
87. Note.
88. Srikrishna, A.; Gharpure, S. J. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4379-4385.
89. Antczak, K.; Kingston, J. F.; Fallis, A. G.; Hanson, A. W. *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 114-123.
90. Alvarez, M.; Marco-Contelles, J. *Synthesis*, **2009**, *21*, 3649-3653.
91. Hijikuro, I.; Doi, T.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 3716-3722.
92. Barclay, G. L.; Quiclet-Sire, B.; Sanchez-Jimenez, G.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 823-835.
93. Humber, L. G.; Myers, G.; Hawkins, L.; Schmidt, C.; Boulerice, M. *Can. J. Chem.*, **1964**, *42*, 2852-2861.
94. Kauer, J. C.; Benson, R. E.; Parshall, G. W. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 1431-1436.
95. Smith, G.; Warren, C. L.; Vaughan, W. R. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3323-3329.
96. Batsanov, A. S.; Knowles, J. P.; Whiting, A. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 2525-2532.
97. Guha, P. C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1939**, *72*, 1359-1373.
98. Wang, Y. Brevet CN200910220795, **2010**.

99. Note.
100. Le Marquer, N.; Laurent, M. Y.; Martel, A. *Synthesis*, **2015**, *47*, 2185–2187.
101. Yan, T.-H.; Chien, C.-T.; Tsai, C.-C.; Lin, K.-W.; Wu, Y.-H. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4965–4967.
102. Cain, B. F.; Atwell, G. J. *J. Med. Chem.*, **1976**, *19*, 1417–1419.
103. Burés, J.; Martín, M.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2203–2206.
104. Kaszynski, P.; Januszko, A.; Ohta, K.; Nagamine, T.; Potaczek, P.; Young, V. G.; Endo, Y., *Liq. Cryst.*, **2008**, *35*, 1169–1190.
105. Liu, Y.; Turner, S. R. *J. Pol. Science*, **2010**, *48*, 2162–2169.
106. Qandil, A. M.; Rezigue, M. M.; Tashtoush, B. M. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2011**, *43*, 99–108.
107. Kihara, H.; Yoshida, M. *ACS Appl. Mater. Inter.*, **2013**, *5*, 2650–2657.
108. Katritzky, A. R.; Pilarski, B.; Urogdi, L. *Synthesis*, **1989**, *12*, 949–950.
109. Schafer, C.; Strube, F.; Bringmann, S.; Mattay, J. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2008**, *7*, 1457–1462.
110. Goldsmith, R. H.; Vura-Weis, J.; Scott, A. M.; Borkar, S.; Sen, A.; Ratner, M. A.; Wasielewski, M. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 7659–7669.
111. Mano, E.; Song, Z. J.; Zhao, M. M.; Li, J.; Tschaen, D. M. *Org. Synth.*, **2005**, *81*, 195–199.
112. Herrmann, U.; Tuemmler, B.; Maass, G.; Koo Tze Mew, P.; Voegtle, F. *Biochemistry*, **1984**, *23*, 4059–4067.
113. Fotopoulou, T.; Iliodromitis, E. K.; Koufaki, M.; Tsotinis, A.; Zoga, A.; Gizas, V.; Pyriochou, A.; Papapetropoulos, A.; Andreadou, I.; Kremastinos, D. T. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 4523–4531.
114. Andersson, I. E.; Batsalova, T.; Haag, S.; Dzhambazov, B.; Holmdahl, R.; Kihlberg, J.; Linusson, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 14368–14378.
115. Mitsunobu, O. *Synthesis*, **1981**, *1*, 1–28.
116. Lobato, R.; Veiga, A. X.; Perez-Vazquez, J.; Fernandez-Nieto, F.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4090–4093.
117. Note.
118. Tahtaoui, C.; Parrot, I.; Klotz, P.; Guillier, F.; Galzi, J.-L.; Hibert, M.; Ilien, B. *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 4300–4315.
119. Tsang, T.-H.; Gubler, D. A. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 4243–4244.
120. Note.
121. Note.
122. Note.
123. Liu, L.; Xu, S.; Zhou, H. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 8386–8391.
124. Lusto, J.; Kronek, J.; Kleinova, A.; Janigova, I.; Valentova, H.; Nedbal, J. *J. Pol. Sci.*, **2012**, *50*, 3936–3943.
125. Fu, Z., 102108040, **2011**.
126. Molander, G. A.; Brown, A. R. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 9681–9686.
127. Abbasa, M.; Leitgeb, A.; Slugovc, C. *Synlett*, **2013**, *24*, 1193–1196.
128. Hartung, W. H.; Simonoff, R., *Hydrogenolysis of Benzyl Groups Attached to Oxygen, Nitrogen, or Sulfur*. John Wiley & Sons, Inc., **2004**
129. Felix, A. M.; Heimer, E. P.; Lambros, T. J.; Tzougraki, C.; Meienhofer, J. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4194–4196.
130. Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6190–6191.
131. Chen, W.-C.; Vera, M. D.; Joullié, M. M. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4025–4028.
132. Arai, M.; Kaneko, S.; Konosu, T. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 6705–6708.

133. Friedrich-Bochnitschek, S.; Waldmann, H.; Kunz, H. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 751–756.
134. Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 911–939.
135. Bova, S.; Saponara, S.; Rampa, A.; Gobbi, S.; Cima, L.; Fusi, F.; Sgaragli, G.; Cavalli, M.; De los Rios, C.; Striessnig, J.; Bisi, A. *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 1259–1262.
136. Adams, H.; Elsunaki, T. M.; Ojea-Jimenez, I.; Jones, S.; Meijer, A. J. H. M. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 6252–6262.
137. Chaudhuri, S.; Phelan, T.; Levine, M. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 1619–1623.
138. Alibert, S.; Santelli-Rouvier, C.; Castaing, M.; Berthelot, M.; Spengler, G.; Molnar, J.; Barbe, J. *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, *38*, 253–263.
139. Chen, H.; Yao, E.; Xu, C.; Meng, X.; Ma, Y. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 5102–5107.
140. Kiriazis, A.; Leikoski, T.; Mutikainen, I.; Yli-Kauhaluoma, J. *J. Comb. Chem.*, **2004**, *6*, 283–285.
141. Banerjee, A. K.; Cabrera, E. V. *J. Chem. Res.* **1998**, 380–381.
142. Lukin, K. A.; Li, J.; Eaton, P. E.; Gilardi, R. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8490–8496.
143. Eaton, P. E.; Higuchi, H.; Millikan, R. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1055–1058.
144. Molle, G.; Dubois, J.-E.; Bauer, P. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 3177–3180.
145. Molle, G.; Bauer, P.; Dubois, J. E. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2975–2981.
146. Sibi, M. P.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1935–1937.
147. Zhang, P.; Gawley, R. E. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3223–3224.
148. Barner, B. A.; Mani, R. S. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5413–5416.
149. Bertini, K. M.; Gross, B.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 315–321.
150. Note.
151. Note.
152. Yang, N. C. C.; Chen, M. J.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7310–7315.
153. Fabris, F.; Rosso, E.; Paulon, A.; De Lucchi, O. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 4835–4837.
154. Gigg, R.; Warren, C. D. *J. Chem. Soc.*, **1969**, 2367–2371.
155. Ogbomo, S. M.; Burnell, D. J. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 3838–3848.
156. Note.
157. Zhu, J.; Zhong, K.; Liang, Y.; Wang, Z.; Chen, T.; Jin, L. Y. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 1230–1235.
158. Lu, X.; Bittman, R. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4746–4750.
159. Hounsou, C.; Margathe, J.-F.; Oueslati, N.; Belhocine, A.; Dupuis, E.; Thomas, C.; Mann, A.; Ilien, B.; Rognan, D.; Trinquet, E.; Hibert, M.; Pin, J.-P.; Bonnet, D.; Durroux, T. *ACS Chem. Biol.*, **2015**, *10*, 466–474.
160. Ranjitkar, P.; Perera, B. G. K.; Swaney, D. L.; Hari, S. B.; Larson, E. T.; Krishnamurty, R.; Meritt, E. A.; Villén, J.; Maly, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 19017–19025.
161. Berry, M. T.; Castrejon, D.; Hein, J. E. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3676–3679.
162. Wayner, D. D. M.; Arnold, D. R. *Can. J. Chem.*, **1985**, *63*, 871–881.
163. Li, K.; Lee, J. Y.; Olson, D. H.; Emge, T. J.; Bi, W.; Eibling, M. J.; Li, J. *Chem. Commun.*, **2008**, 6123–6125.
164. Mizuno, Y.; Ikehara, M.; Watanabe, K. A.; Suzaki, S.; Itoh, T. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3329–3331.
165. Batsanov, A. S.; Knowles, J. P.; Whiting, A. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 2525–2532.
166. Albrecht, S.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Synthesis*, **2006**, *10*, 1635–1638.

Références

167. Martínez-García, M.; Chávez, J. G. D.; Ortega, S. H. *Open Org. Chem. J.*, **2009**, *3*, 11–21.
168. Smith, R. D.; Simmons, H. E. *Org. Synth.*, **1961**, *41*, 72–73.
169. Baran, A.; Seçen, H.; Balci, M. *Synthesis*, **2003**, *10*, 1500–1502.
170. Nakane, M.; Gollman, H.; Hutchinson, C. R.; Knutson, P. L. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2536–2538.

Résumé

Dans le domaine des machines moléculaires, la recherche d'un système produisant un mouvement orienté fait l'objet d'intenses recherches. Des résultats ont déjà été obtenus en ce sens mais n'exploitant pas le mouvement brownien comme le font les systèmes trouvés dans la nature comme la myosine. Nous proposons donc la synthèse d'une roue à rochet avec pour but de mimer ce phénomène, si besoin avec une activation de faible énergie.

La première partie de ce travail a consisté en la conception par modélisation de l'équivalent synthétique d'une roue à rochet, basiquement constituée d'une roue crantée et d'un cliquet en vue d'étudier si une telle molécule pourrait produire une rotation orientée. Ce système est constitué d'un motif bishomoinositol fonctionnalisé en tant que roue et d'un cycloadduit de l'anthracène comme cliquet, liés par des bras espaceurs.

La synthèse d'un système modèle dans lequel un motif bicyclo[2.2.2]octane joue le rôle de roue simplifiée a été menée afin de valider les différentes stratégies de synthèse. A cette occasion, une méthode alternative de la synthèse du diacide bicyclo[2.2.2]octanoïque a été mise au point ainsi qu'une méthodologie d'estérification compatible avec cet acide ainsi que l'acide 9,10-anthracènedioïque. Nous sommes ainsi parvenus à obtenir le produit de macrolactonisation, avec de possibles applications comme roue de nanovéhicules.

La synthèse du modèle a été l'occasion de pointer certaines impossibilités synthétiques au niveau des espaceurs (éthers, amides, triazoles, tétrazoles, alcènes) dans le système original. Un nouveau travail de modélisation a permis d'aboutir à une cible accessible synthétiquement conservant le comportement de roue à rochet. Dans cette optique, la synthèse du bishomoinositol fonctionnalisé par des acides en tête de pont a été entreprise par une première voie incluant ces groupements au départ de la synthèse, une seconde voie introduisant ces groupements sur le bishomoinositol en fin de séquence.

Mots clés :

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 1 Moteur moléculaire | 5 Bicyclo[2.2.2]octane |
| 2 Mouvement brownien | 6 Roue moléculaire |
| 3 Rotation orientée | 7 Macrocyclisation |
| 4 Bishomoinositol | 8 Cycloaddition |

Abstract

In the field of molecular machines, systems producing an oriented motion have been intensely looked for. Results, obtained toward this goal, do not exploit Brownian motion whereas it happens in natural systems such as myosin. Hereby we propose the synthesis of a molecular ratchet aiming to mimic this phenomenon or to be able to act as a molecular motor through low energy activation.

The first part of this work consisted in the design by modelisation of a synthetic equivalent of a ratchet, basically consisting of a toothed wheel and a pawl. This study aim at determining if such a molecule could produce an oriented motion by simple Brownian motion. This system is consisting of a functionalized bishomoinositol moiety as the wheel and a cycloadduct of anthracene as the pawl, linked by spacers allowing the adjustment of the energy barriers.

The synthesis of a model where a bicyclo[2.2.2]octane moiety plays the role of a simplified wheel has been conducted in order to validate various synthetic strategies. This gave the opportunity to develop an alternative method of the synthesis of the bicyclo[2.2.2]octanedicarboxylic diacid as well as an esterification methodology compatible with the bulkiness or low solubility of both partners. The macrolactonization product could be obtained and opens some possible applications as nanovehicle wheels.

The synthesis of the model was the occasion to highlight synthetic limitations concerning the spacers (ethers) in the original system. A new series of targets taking into account the synthetic restrictions while keeping the ratchet behavior was designed. The discovery of another synthetic difficulties (amides, triazoles, tetrazoles and alkenes) yielded a single refined target. Toward this goal, the synthesis of the bishomoinositol functionalized in the bridgehead position was engaged in a first pathway including these functions at the beginning of the synthesis, the second way introducing them on the bishomoinositol at the end of the sequence.

Key words :

- | | |
|----------------------------|-------------------------------|
| 1 Molecular motor | 5 Bicyclo[2.2.2]octane |
| 2 Brownian motion | 6 Molecular wheel |
| 3 Oriented rotation | 7 Macrocyclization |
| 4 Bishomoinositol | 8 Cycloaddition |

Thèse de Doctorat

Nicolas LE MARQUER

Vers la synthèse d'une roue à rochet moléculaire

Toward the synthesis of a molecular ratchet

Résumé

Dans le domaine des machines moléculaires, la recherche d'un système produisant un mouvement orienté fait l'objet d'intenses recherches. Des résultats ont déjà été obtenus en ce sens mais n'exploitant pas le mouvement brownien comme le font les systèmes trouvés dans la nature comme la myosine. Nous proposons donc la synthèse d'une roue à rochet avec pour but de mimer ce phénomène, si besoin avec une activation de faible énergie.

La première partie de ce travail a consisté en la conception par modélisation de l'équivalent synthétique d'une roue à rochet, basiquement constituée d'une roue crantée et d'un cliquet en vue d'étudier si une telle molécule pourrait produire une rotation orientée. Ce système est constitué d'un motif bishomoinositol fonctionnalisé en tant que roue et d'un cycloadduit de l'anthracène comme cliquet, liés par des bras espaceurs.

La synthèse d'un système modèle dans lequel un motif bicyclo[2.2.2]octane joue le rôle de roue simplifiée a été menée afin de valider les différentes stratégies de synthèse. A cette occasion, une méthode alternative de la synthèse du diacide bicyclo[2.2.2]octanoïque a été mise au point ainsi qu'une méthodologie d'estérification compatible avec cet acide ainsi que le diacide 9,10-anthracènedioïque. Nous sommes ainsi parvenus à obtenir le produit de macrolactonisation, avec de possibles applications comme roue de nanovéhicules.

La synthèse du modèle a été l'occasion de pointer certaines impossibilités synthétiques au niveau des espaceurs (éthers, amides, triazoles, tétrazoles, alcènes) dans le système original. Un nouveau travail de modélisation a permis d'aboutir à une cible accessible synthétiquement conservant le comportement de roue à rochet. Dans cette optique, la synthèse du bishomoinositol fonctionnalisé par des acides en tête de pont a été entreprise par une première voie incluant ces groupements au départ de la synthèse, une seconde voie introduisant ces groupements en fin de séquence.

Mots clés :

Moteur moléculaire, Mouvement brownien, Rotation orientée, Bishomoinositol, Bicyclo[2.2.2]octane, Roue moléculaire, Macrocyclisation, Cycloaddition.

Abstract

In the field of molecular machines, systems producing an oriented motion have been intensely looked for. Results, obtained toward this goal, do not exploit Brownian motion whereas it happens in natural systems such as myosin. Hereby we propose the synthesis of a molecular ratchet aiming to mimic this phenomenon or to be able to act as a molecular motor through low energy activation.

The first part of this work consisted in the design by modelisation of a synthetic equivalent of a ratchet, basically consisting of a toothed wheel and a pawl. This study aim at determining if such a molecule could produce an oriented motion by simple Brownian motion. This system is consisting of a functionalized bishomoinositol moiety as the wheel and a cycloadduct of anthracene as the pawl, linked by spacers allowing the adjustment of the energy barriers.

The synthesis of a model where a bicyclo[2.2.2]octane moiety plays the role of a simplified wheel has been conducted in order to validate various synthetic strategies. This gave the opportunity to develop an alternative method of the synthesis of the bicyclo[2.2.2]octanedicarboxylic diacid as well as an esterification methodology compatible with the bulkiness or low solubility of both partners. The macrolactonization product could be obtained and opens some possible applications as nanovehicle wheels.

The synthesis of the model was the occasion to highlight synthetic limitations concerning the spacers (ethers) in the original system. A new series of targets taking into account the synthetic restrictions while keeping the ratchet behavior were designed. The discovery of another synthetic difficulties (amides, triazoles, tetrazoles and alkenes) yielded a single refined target. Toward this goal, the synthesis of the bishomoinositol functionalized in the bridgehead position was engaged in a first pathway including these functions at the beginning of the synthesis, the second way introducing them on the bishomoinositol at the end of the sequence.

Key Words :

Molecular motor, Brownian motion, Oriented rotation, Bishomoinositol, Bicyclo[2.2.2]octane, Molecular wheel, Macrocyclisation, Cycloaddition.