

2ml. 2866.9

Université de Montréal

**Résolution d'intermédiaires dans la préparation
de biacridans chiraux et exploration d'approches
possibles pour la synthèse de ceux-ci.**

par
Isabelle Valade
Département de chimie
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M. Sc.)
en chimie.

Décembre 2000

© Isabelle Valade 2000



QD
3
N54
2001
N. 018

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

**Résolution d'intermédiaires dans la préparation
de biacridans chiraux et exploration d'approches
possibles pour la synthèse de ceux-ci.**

présenté par

Isabelle Valade

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Hélène Lebel, présidente du jury

Richard Giasson, directeur de recherche

Jeffrey Keillor, membre du jury

Mémoire accepté le:

Sommaire

Les biacridans comme le 3,3',10,10'-tétraméthyl-4,4'-biacridan et les dérivés du 2,2'-diamino-10,10'-diméthyl-1,1'-biacridan sont des photocatalyseurs chiraux, qu'il est possible d'obtenir énantiomériquement purs et qui pourraient permettre la réduction énantiosélective de certains halogénures tertiaires.

Dans la première partie de cet ouvrage, la séparation des énantiomères de l'intermédiaire (*R/S*)-2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle a été effectuée par recristallisations successives de ses sels diastéréoisomériques avec l'acide tartrique ce qui a permis de réaliser la synthèse du 3,3',10,10'-tétraméthyl-4,4'-biacridan énantiomériquement pur. Une nouvelle méthode analytique a été développée afin de déterminer les excès énantiomériques des produits aux différents stades de la résolution. Les spectres RMN ¹H enregistrés en présence du (*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl-hydrogen phosphate, un acide chiral, ont permis d'obtenir d'une manière simple et efficace les excès énantiomériques. Cette méthode représente une alternative avantageuse par rapport aux analyses HPLC puisqu'elle ne nécessite que quelques minutes. De plus, elle pourrait être utilisée à d'autres 2,2'-diamino-1,1'-biphényles chiraux.

Dans la seconde partie, plusieurs approches de synthèse ont été explorées afin de préparer le 2,2'-diamino-10,10'-diméthyl-1,1'-biacridan et certains de ces dérivés. L'étape clé de ces stratégies consiste au réarrangement des dérivés de la 2,2'-hydrazoacridine formant ainsi les 2,2'-diamino-1,1'-biacridines correspondantes. Les premières tentatives pour former cette espèce ont été effectuées, sans succès, en couplant deux molécules de 2-hydroxyacridine. Cette voie implique la formation *in situ* de la 2,2'-hydrazoacridine qui se réarrange ensuite en la biacridine voulue. Les approches subséquentes ont plutôt consisté à synthétiser directement les intermédiaires hydrazoacridines à partir de la 2-nitro-9-acridone ou de la 7-méthyl-2-nitroacridine. Puisque la préparation des hydrazoacridines stratégiques s'est avérée impossible, les dérivés du 2,2'-diamino-1,1'-biacridan n'ont pu être formés.

Table des matières

Sommaire	III
Liste des tableaux	VIII
Liste des schémas	IX
Liste des figures	X
Liste des sigles et des abréviations	XI
Remerciements	XIII
Dédicace	XVI
Chapitre 1: Introduction	1
1,1- Réactions radicalaires énantioselectives.	2
1,1,1- Réactions radicalaires énantiosélectives contrôlées par un agent chiral.	3
1,1,2- Réactions radicalaires énantiosélectives utilisant des réactifs chiraux.	5
1,2- La photocatalyse chirale.	9
1,2,1- Les photocatalyseurs chiraux organométalliques.	9
1,2,2- Les acridines et leurs dérivés.	11
1,2,3- Les biacridines.	15
1,2,4- Le développement de photocatalyseurs chiraux.	18
Chapitre 2: Résolution des énantiomères du 2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle	19
2,1- Synthèse du 3,3',10,10'-tétraméthyl-4,4'-biacridan.	20
2,2- Résolution des énantiomères du 2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle.	24
2,2,1- Séparation physique de (<i>R</i>) et (<i>S</i>)-41.	24

2,2,2- Analyse des énantiomères du 2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle ((<i>R/S</i>)-41) par spectroscopie RMN ¹ H.	27
2,2,2,1- Analyse RMN ¹ H à l'aide du tris[3-(heptafluoropropylhydroxyméthylidène)- <i>d</i> -camphorato]europium(III).	27
2,2,2,2- Analyse RMN ¹ H de (<i>R</i>) et (<i>S</i>)-41 à l'aide d'acides chiraux.	29
2,2,3- Analyse de (<i>R</i>) et (<i>S</i>)-41 par HPLC.	33
2,3- Conclusions.	35
Chapitre 3: Approches de synthèse des dérivés du 2,2'-diamino-10,10'-diméthyl-1,1'-biacridan	36
3,1- Introduction.	37
3,2- Tentative de préparation de la 2,2'-diamino-1,1'-biacridine via la 2-hydroxyacridine.	41
3,2,1- Synthèse de la 2-hydroxyacridine.	41
3,2,2- Tentatives de synthèse de la 2,2'-diamino-1,1'-biacridine.	44
3,2,3- Conclusions.	45
3,3- Tentatives de préparation de la 2,2'-diamino-1,1'-biacridine à l'aide de la 2-nitro-9-acridone.	46
3,3,1- Synthèse de la 9-acridone.	47
3,3,2- Tentatives de nitration de la 9-acridone.	48
3,3,3- Conclusions.	49
3,4- Tentatives de préparation de la 2,2'-diamino-7,7'-diméthyl-1,1'-biacridine par l'intermédiaire de la 7-méthyl-2-nitroacridine.	50
3,4,1- Synthèse de la 7-méthyl-2-nitroacridine	51
3,4,2- Tentatives de synthèse de la 7,7'-diméthyl-2,2'-hydrazoacridine	54
3,4,3- Tentatives de préparation de la 7,7'-diméthyl-2,2'-azoacridine	56
3,4,4- Conclusions	58

Conclusions générales	59
Chapitre 4: Partie expérimentale.	60
4,1- Notes générale de la partie expérimentale.	61
4,1,1- La spectroscopie.	61
4,1,2- La chromatographie.	61
4,1,3- Constantes physiques.	62
4,1,4- Les solvants et les réactifs.	62
4,2- Synthèse et résolution du 2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle.	63
4,2,1- Préparation du 2-amino-3-nitrotoluène.	63
4,2,2- Préparation du 2-iodo-3-nitrotoluène.	64
4,2,3- Préparation du 6,6'-diméthyl-2,2'-dinitro-1,1'-biphényle.	65
4,2,4- Préparation du (<i>R/S</i>)-2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle.	66
4,2,5- Séparation physique des énantiomères du (<i>R/S</i>)-2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle.	67
4,2,6- Détermination de l'excès énantiomérique par RMN ¹ H.	68
4,2,7- Analyses HPLC des énantiomères de (<i>R/S</i>)-33.	69
4,3- Approche de synthèse de la 2,2'-diamino-1,1'-biacridine via la 2-hydroxy-acridine.	71
4,3,1- Préparation de l'acide (<i>p</i> -méthoxy)- <i>N</i> -(phényl)-antranillique.	71
4,3,2- Préparation de la 9-chloro-2-méthoxyacridine.	72
4,3,3- Préparation du 2-méthoxyacridan.	73
4,3,4- Préparation de la 2-méthoxyacridine.	74
4,3,5- Préparation de la 2-hydroxyacridine.	75
4,3,6- Tentatives de préparation de la 2,2'-diamino-1,1'-biacridine.	76

4,4- Approche de synthèse de la 2-nitro-9-acridone.	77
4,4,1- Préparation de l'acide <i>N</i> -(phényl)-anthranillique.	77
4,4,2- Préparation de la 9-acridone.	78
4,4,3- Préparation de la 2,5-dinitro-9-acridone.	79
4,5- Approche de synthèse de la 7,7'-diméthyl-2,2'-azobiacridine.	80
4,5,1- Préparation de l'acide 5-nitro- <i>N</i> -(<i>p</i> -tolyl)-anthranillique.	81
4,5,2- Préparation de 9-chloro-7-méthyl-2-nitroacridine.	81
4,5,3- Préparation du 7-méthyl-2-nitroacridan.	82
4,5,4- Préparation de la 7-méthyl-2-nitroacridine.	84
Références	85
Annexes	88

Liste des tableaux

1,1	Excès énantiomériques obtenus par l'addition conjuguée du radical isopropyle sur 3 .	4
1,2	Rendements des cyclisations des dérivés de 27 .	13
1,3	Rendements des cyclisations des dérivés de 35 .	14
2,1	Analyse RMN ¹ H des énantiomères de 41 avec des acides chiraux	30
2,2	Excès énantiomériques déterminés par HPLC.	33
3,1	Conditions de nitration de la 9-acridone (75).	48
3,2	Conditions de préparation de 61b .	53
3,3	Conditions de synthèse de la 7,7'-diméthyl-2,2'-azoacridine (82).	55
3,4	Conditions de préparations de 82 en milieu oxydant.	57
4,1	Détermination des excès énantiomériques de produits racémiques et résolus.	69
4,2	Détermination des excès énantiomériques de produits enrichis en (R)- 41 .	70

Liste des schémas

1,1	Réactions radicalaires énantiosélectives.	2
1,2	Contrôle à l'aide d'un agent chiral.	3
1,3	Contrôle par un réactif chiral.	5
1,4	Mécanisme d'hydrosilylation énantiosélective.	6
1,5	Mécanisme de la formation de dérivés du bi-2-naphthol catalysée par 14 .	10
1,6	Mécanisme de photoréduction du <i>p</i> -chlorobiphényle.	12
1,7	Mécanisme de cyclisation de dérivés de 27 catalysée par AcrH ₂ .	13
1,8	Cycle de photoréduction d'halogénures tertiaires.	16
1,9	Transfert stéréosélectif d'hydrogène	17
2,1	Rétrosynthèse du biacridan 32 .	20
2,2	Préparation de 49 racémique.	22
2,3	Synthèse du biacridan 32 racémique.	23
2,4	Séparation des énantiomères de 41 .	24
2,5	Préparation des énantiomères de la diphosphine 51 .	25
3,1	Approches de synthèse des 1,1'-biacridans.	38
3,2	Couplage thermique du 2-naphthol (64).	39
3,3	Rétrosynthèse de la biacridine 42a .	39
3,4	Synthèse du 2-méthoxyacridan (71).	40
3,5	Préparation de la 2-hydroxyacridine (60).	41
3,6	Couplage de la 2-hydroxyacridine (60).	42
3,7	Rétrosynthèse du 2,2'-diamino-1,1'-binaphthyle (66).	44
3,8	Rétrosynthèse de la biacridine 42a .	46
3,9	Synthèse de la 9-acridone (75).	47
3,10	Rétrosynthèse de la biacridine 42b .	50

Liste des figures

1,1	Approche favorisée du radical prochiral de (R) -10.	8
1,2	Δ - [Ru(memcpy) ₃] ²⁺ (14).	9
1,3	Quelques dérivés d'acridines.	11
1,4	Biacridans chiraux.	15
1,5	Intermédiaires dans la préparation de 32 et 33 .	18
2,1	Structure de (S) -51.	25
2,2	Eu[hfc] ₃ (52).	26
2,3	Cône d'anisotropie généré par l'euporium (III).	27
2,4	Spectres RMN ¹ H de 41 racémique avec l'acide 58 .	29
2,5	Spectres RMN ¹ H de 41 racémique et énanti enrichi en présence de l'acide 58 dans CD ₃ OD/CDCl ₃ .	30
2,6	2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthyl-1,1'-biphényle ((R/S) -59).	31
2,7	Chromatogrammes de 41 racémique et énanti enrichi.	32
2,8	Corrélation entre les ee obtenus par analyses RMN ¹ H et HPLC.	33
3,1	Biacridan 32 et dérivés du biacridan 33 .	37
3,2	4,4'-benzidine.	40
3,3	État de transition du réarrangement des hydrazo naphthalènes.	40
3,4	2,2'-azoacridine.	46
3,5	7-méthyl-2-nitroacridine (63).	57
3,6	Intermédiaires de la formation de 82 .	57

Liste des sigles et des abréviations

Ac	Acétyl
AcrH ⁺	10-méthylacridinium
AcrH ^{+•}	Radical 10-méthylacridinium
AcrH ₂	10-méthylacridan
CCM	Chromatographie sur couche mince
DMF	<i>N-N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
ee	excès énantiomériques
Éq.	Équation
éq.	équivalent
Et	Éthyle
HPLC	«High Performance Liquid Chromatography»
IR	Infrarouge
Me	Méthyle
P.f	Point de fusion
Ph	Phényle
Réf.	Référence
RMN	Résonance magnétique nucléaire
T	Température
TBHN	Hyponitrite de di- <i>t</i> -butyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
THF	Tétrahydrofurane

TP	Température ambiante
T.R.	Temps de rétention
$[\alpha]_D$	rotation spécifique

Remerciements

Je voudrais d'abord remercier mon directeur de recherche, le professeur Richard Giasson, de m'avoir accueillie dans son groupe, me donnant un sujet de recherche intéressant et les installations nécessaires à sa réalisation.

Je tiens aussi à remercier les membres de mon groupe; plus particulièrement Catherine Gagnon et Dominik Herbart qui ont su m'aider, me soutenir et aussi animer mon heure de dîner. Je remercie tout spécialement Pierre-Jean Alarco pour sa grande patience à mon égard, pour son aide et pour tous les judicieux conseils chimiques qu'il a su me donner pendant cette dernière étape de ma maîtrise.

Je souligne également la disponibilité et la grande compétence de tout le personnel administratif et technique de l'université. Merci à eux tous.

Finalement je salue tout particulièrement ma famille, mon grand ami Éric et mon copain François pour leur soutien inestimable et surtout pour avoir cru en moi, même dans les moments les plus difficiles.

À tout ceux qui ont cru en moi.

Chapitre 1:
Introduction

1,1- Réactions radicalaires énantioselectives :

Il est clairement établi dans la littérature que les réactions radicalaires peuvent être très stéréosélectives.¹ Cependant les transformations radicalaires énantioselectives demeurent aujourd'hui peu communes.

En chimie radicalaire, l'introduction d'un nouveau centre stéréogénique peut être effectuée de deux façons (**Schéma 1,1**). La première voie consiste à trapper sélectivement un radical (Route 1) tandis que la seconde implique plutôt l'addition sélective d'un radical sur un radical prochiral piégé (Route 2). Ces réactions sont diastéréosélectives lorsque le radical ou le radical piégé comportent un centre chiral.^{2,3} Par contre, si le substrat utilisé est achiral, ces transformations sont plutôt énantioselectives.

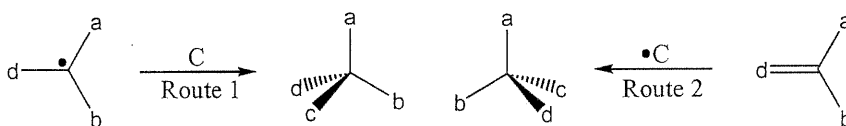


Schéma 1,1: Réactions radicalaires stéréosélectives.

Les réactions radicalaires énantioselectives peuvent impliquer la coordination temporaire de l'espèce achirale à des agents chiraux. Quelques exemples de ce type de transformations seront vus à la section suivante de l'introduction.

Les transformations radicalaires énantioselectives peuvent aussi être effectuées avec des réactifs chiraux utilisés en quantité stoechiométrique ou catalytique. Des exemples de ce genre de réactions seront présentés à la section 1,1,2.

1,1,1- Réactions radicalaires énantiosélectives contrôlées par un agent chiral:

Tel qu'indiqué précédemment, la configuration des produits des réactions radicalaires énantiosélectives peut être déterminée par la présence d'agents chiraux (A^*) qui sont coordonnés au substrat achiral pendant l'étape déterminante au point de vue stéréochimique.⁴⁻⁸

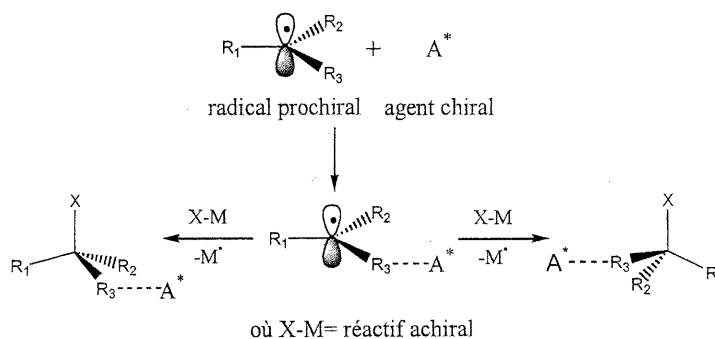
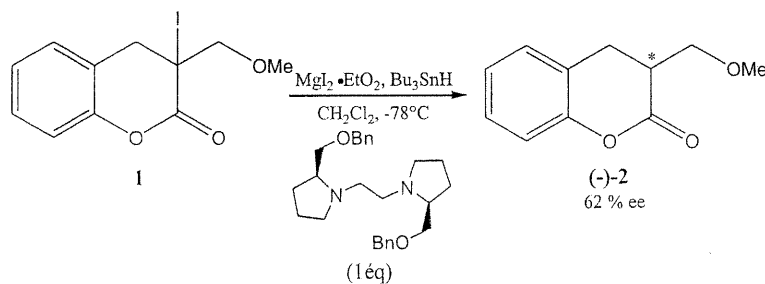


Schéma 1,2: Contrôle à l'aide d'un agent chiral.

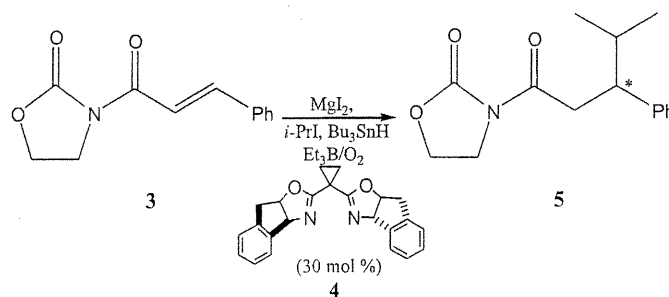
Suite à la formation d'un tel complexe chiral, il y a une différenciation stéréofaciale du radical prochiral (**Schéma 1,1**) ou du radical piégé. Puisqu'un des états de transition est nettement favorisé par rapport à l'autre, la réaction est sélective. L'agent chiral est finalement décroché de la molécule. Ainsi cette coordination temporaire d'un élément chiral permet de développer des systèmes catalytiques.

La réduction de l' α -méthoxyméthyl- α -iododihydrocoumarine (**1**) avec l'hydrure de tributylétain en présence de quantités stœchiométriques d'iodure de magnésium et d'une diamine chirale C_2 symétrique permet de générer l' α -méthoxyméthylidihydrocoumarine (**2**) avec des excès énantiomériques satisfaisants.⁹



Équation 1,1

L'addition conjuguée énantiosélective du radical isopropyle sur le dérivé d'une oxazolidinone (**3**) réalisée en présence de la spirobis(oxazoline) **4** et d'une quantité catalytique d'iodure de magnésium (Éq. 1,2) permet de générer l'espèce **5** avec des excès énantiomériques impressionnants sur un vaste domaine de températures (Tableau 1,1).¹⁰



Équation 1,2

Tableau 1,1: Excès énantiomériques obtenus par l'addition conjuguée du radical isopropyle sur **3**.

Essai	MgI ₂ (mol%)	4 (mol %)	T (°C)	Rendement (%)	ee (%)	R: S
1	30	30	-78	91	97	66: 1
2	30	30	0	91	94	32: 1
3	30	30	25	87	93	28: 1

Cependant la sélectivité faciale de cette réaction se produit sur une liaison double prochirale (radical trappé) plutôt que sur un radical prochiral tel qu'illustré au Schéma 1,1. L'acide de Lewis (MgI₂), le ligand **4** et l'oxazolidinone de départ forment ensemble un complexe chiral qui induit une discrimination stéréo-faciale de la liaison double. L'une des approches du radical isopropyle est nettement moins encombrée par rapport à l'autre, favorisant l'addition de ce radical sur cette face de la liaison double. Ainsi même si l'agent chiral n'est pas lié de manière covalente au substrat, le chélate formé permet d'induire l'énantiosélectivité de la réaction.

1,1,2- Réactions radicalaires énantiosélectives utilisant des réactifs chiraux:

Les transformations radicalaires énantiosélectives peuvent aussi être réalisées à partir d'un radical prochiral et d'un réactif chiral.^{11,12} De cette façon, les états de transition sont diastéréomériques et ils ont des énergies différentes.

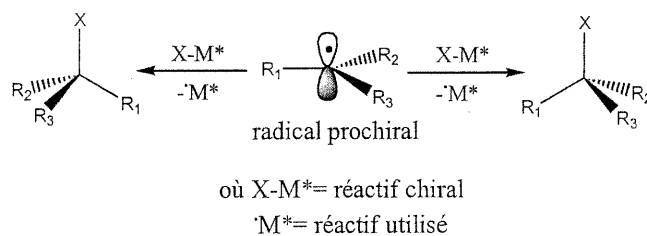
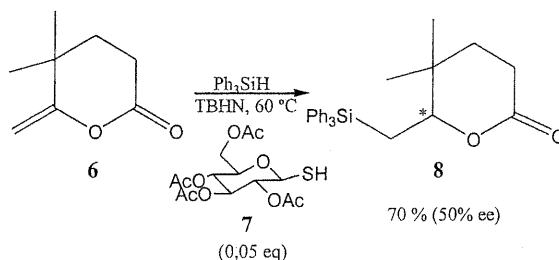


Schéma 1,3: Contrôle par un réactif chiral.

Si le réactif de départ (X-M*) peut être régénéré *in situ*, il est possible de développer une version catalytique ce type de réactions.

Parmi tout l'arsenal des réactifs chiraux développés au cours des dernières années, les catalyseurs ont eu un impact majeur sur la synthèse énantiosélective radicalaire. À l'aide d'une seule molécule chirale, il est possible de générer des millions de molécules énantiomériques et ce à partir d'un substrat achiral.

L'hydro-silylation radicalaire énantiosélective d'alcène de type $\text{CH}_2=\text{CR}_1\text{R}_2$ catalysée par un thiol optiquement actif illustre bien le concept de catalyse asymétrique (Éq. 1,3).¹³



Équation 1,3

La réaction est initiée à l'aide de TBHN, suivie de l'addition du radical triphénylsilyle sur la fonction alcène de la lactone **6**. Le transfert de l'atome d'hydrogène du thiol chiral, le 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-1-thio- β -D-glucopyranose (**7**), au radical prochiral est énantiosélectif. La différence énergétique entre les deux états de transition possibles induit la sélectivité. Toutefois un modèle exact du transfert de l'hydrogène au radical n'a pas été clairement établi.

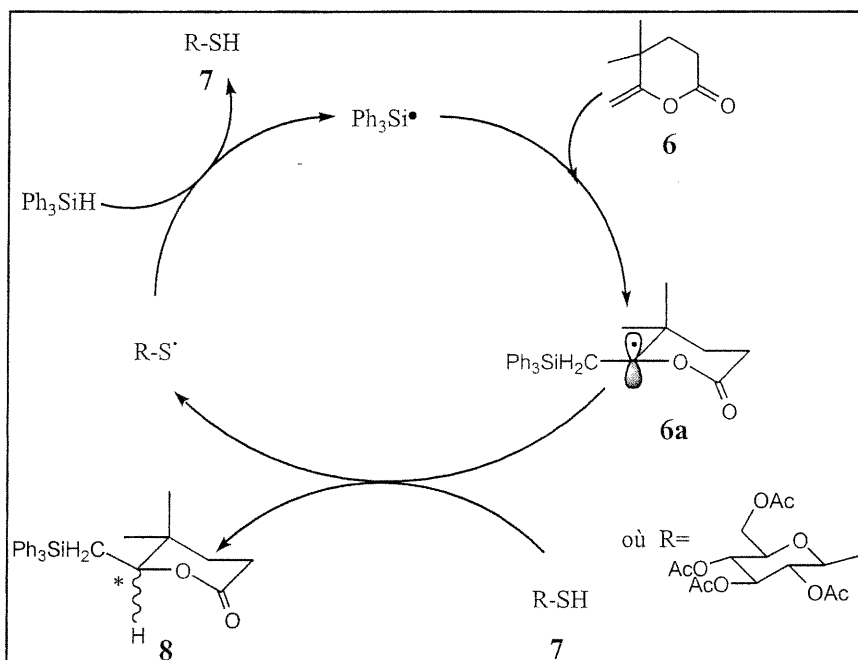
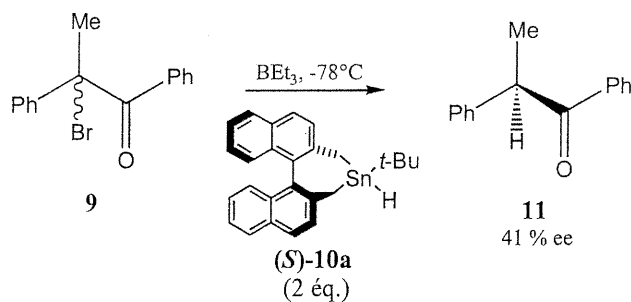


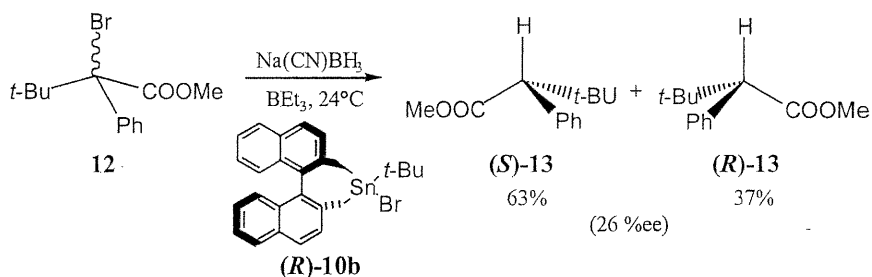
Schéma 1,4: Mécanisme d'hydro-silylation énantiosélective.

Les dérivés d'hydrure d'étain comportant un substituant binaphthyle sont de bons exemples de catalyseurs chiraux. Ils ont d'abord été utilisés en quantité stœchiométrique par Curran et Nanni¹⁴ ((*S*)-**10a**) pour réduire la 2-bromo-1,2-diphénylpropan-1-one (**9**) avec des excès énantiomériques modérés.



Équation 1,4

Metzger et ses collaborateurs¹⁵ ont réalisé la réduction radicalaire énantiosélective d' α -bromoester (**12**) par un bromure d'étain chiral analogue (*R*)-**10b** utilisé en quantité catalytique (Éq. 1,5).



Équation 1,5

La présence d'une quantité stœchiométrique de Na(CN)BH₂ permet de reformer *in situ* l'hydrure d'étain (*R*)-**10a** à partir du bromure correspondant ((*R*)-**10b**) utilisé en quantité catalytique. La réduction est donc catalytique et énantiosélective.

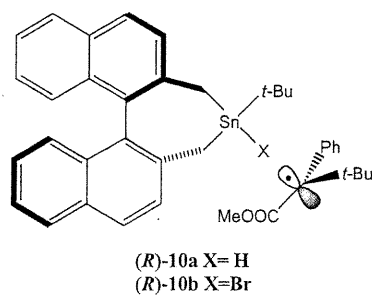


Figure 1,1: Approche favorisée du radical prochiral de (*R*)-10.

Au moment du transfert de l'hydrogène de l'hydruire (*R*)-10a au radical prochiral, il y a une différence d'énergie importante entre les états de transition qui est causée par les interactions stériques entre les deux espèces. Cet écart est suffisant pour différencier d'une manière significative les faces énantiotopiques du radical prochiral. Les auteurs ont proposés un état de transition favorisé (**Figure 1,1**) où le plus petit substituant (COOMe) est orienté vers le binaphthyle et le substituant de grosseur moyenne (Ph) vers l'arrière de l'hydruire. Finalement le groupement *t*-butyle se place vers l'avant, à l'endroit le moins encombré, afin de minimiser les interactions défavorables.

1,2- La photocatalyse chirale:

1,2,1- Les photocatalyseurs chiraux organométalliques:

Malgré la quantité impressionnante de catalyseurs chiraux développés au cours des dernières années, il existe seulement un nombre limité d'applications où ces derniers sont utilisés à l'état excité. Quelques uns de ces photocatalyseurs sont des complexes organométalliques chiraux. Par exemple, le complexe chiral photostable de ruthénium de type trisbipyridine, $\Delta[\text{Ru}(\text{membpy})_3]^{2+}$ (14) (membpy= 4,4'-di-(1R,2S,5R)-(-)-menthoxycarbonyl-2,2'-bipyridine), permet la synthèse de dérivés du (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naphthol.¹⁶

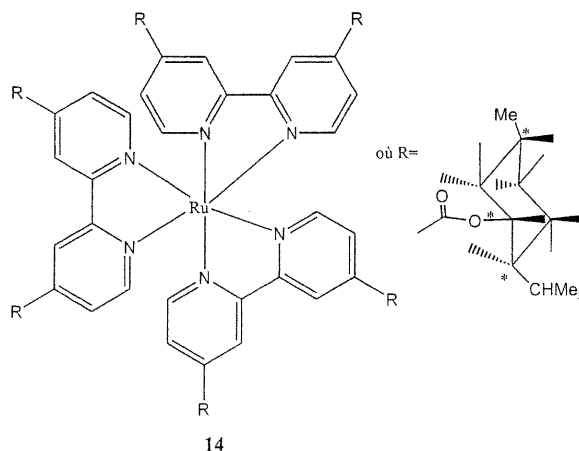


Figure 1,2: Δ - $[\text{Ru}(\text{membpy})_3]^{2+}$ (14).

Le catalyseur chiral 14 est simplement obtenu par la résolution du $[\text{Ru}(\text{membpy})_3]^{2+}$ racémique par chromatographie chirale sur gel de silice. La synthèse de dérivés symétriques du binaphthol est réalisée en présence d'une quantité catalytique de Δ - $[\text{Ru}(\text{membpy})_3]^{2+}$, qui possède une potentiel rédox adéquat, et d'un oxydant, $[\text{Co}(\text{acac})_3]$.

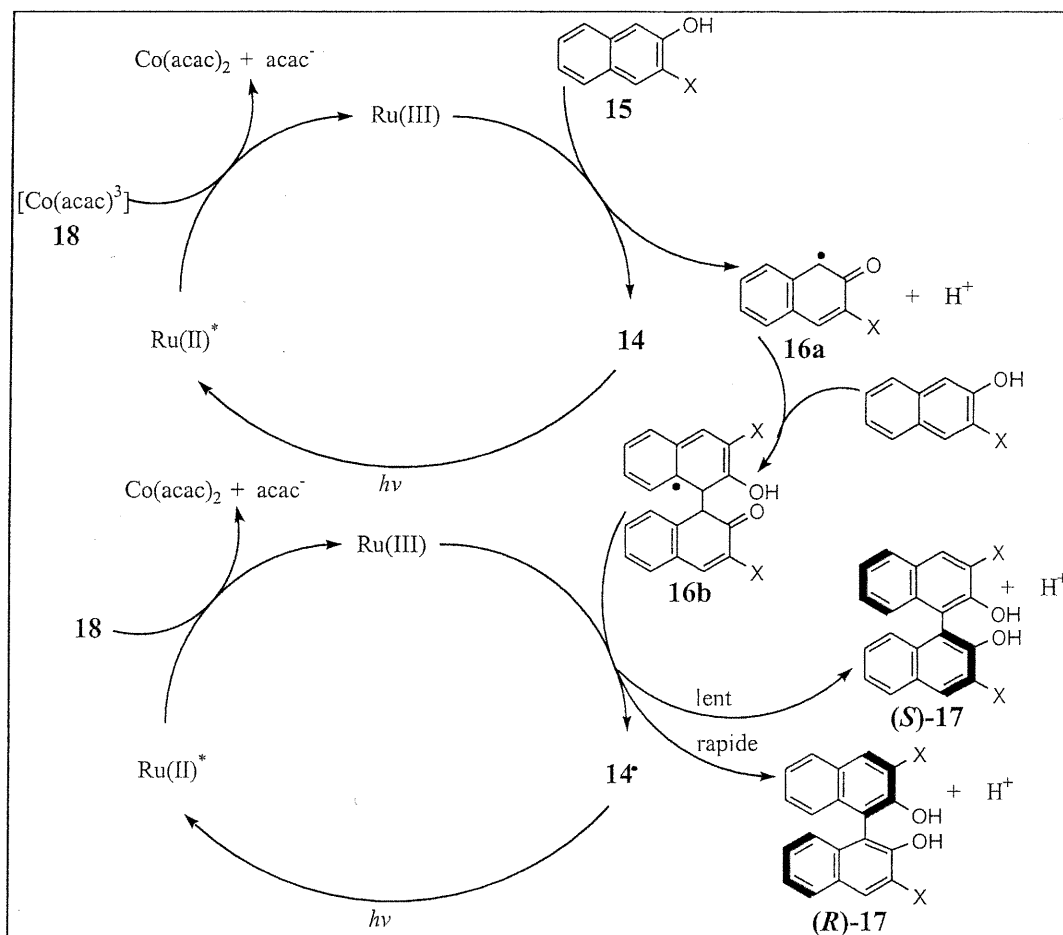


Schéma 1,5: Mécanisme de la formation de dérivés du bi-2-naphthol catalysée par 17.

Le catalyseur à l'état fondamental (**14**) est d'abord irradié. La forme excitée, (Ru(II)^*), subit une oxydation par le $[\text{Co(acac)}_3]$ (**18**). L'espèce oxydée du photocatalyseur (Ru(III)) permet d'oxyder d'une manière efficace le dérivé du naphthol (**15**) pour générer le radical **16a**. À son tour, le radical **16a** réagit avec une autre molécule de naphthol pour produire un précurseur du produit désiré. Finalement l'oxydation de **16b** par Ru(III) permet de régénérer le photocatalyseur de départ et de former le dérivé (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naphthol voulu (**(R)-17**). Les excès énantiomériques sont de 16,2 % lorsque $\text{X} = \text{H}$ et de 3,95 % lorsque $\text{X} = \text{OMe}$.

Le catalyseur $\Delta\text{-}[\text{Ru(membpy)}_3]^{2+}$ rend possible la synthèse de **17** avec une certaine sélectivité, cependant les excès énantiomériques obtenus sont faibles, ce qui diminue l'utilité du photocatalyseur **14** en synthèse asymétrique.

1,2,2- Les acridines et leurs dérivés:

Les dérivés des acridines sont des composés utiles en catalyse photochimique. En effet, tout comme les dihydronicotinamides (DHNA) utilisées pour réduire énantiosélectivement certaines cétones¹⁷, les acridans comme le 10-méthylacridan (**20**) ont la capacité de transférer un électron ainsi qu'un atome d'hydrogène.

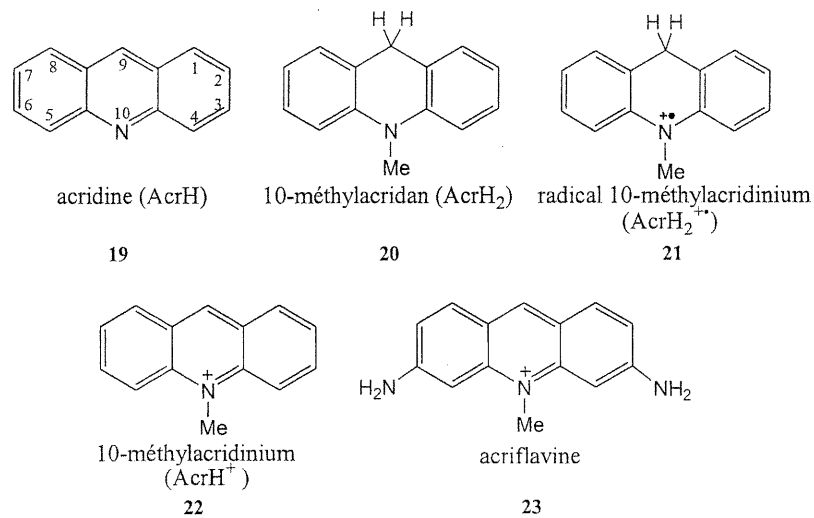
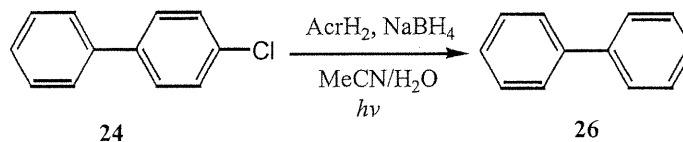


Figure 1,3: Quelques dérivés d'acridines.

La photodéhalogénéation de *p*-chlorobiphényles (BPC) en présence de 10-méthylacridan (**20**), comme photocatalyseur, ainsi que de borohydrure de sodium (NaBH_4) est un bon exemple où l'acridan accomplit cette double fonction (Éq. 1,6).¹⁸



Équation 1,6

D'abord l'acridan **20** effectue le transfert photoinduit d'un électron de l'azote au 4-chlorobiphényle (**24**), suivi du bris du lien carbone-chlore. Le radical cation de l'acridan (**21**) participe ensuite au transfert d'un des hydrogènes en position 9 au radical **25** pour former le biphényl correspondant (**26**). Le photocatalyseur de départ est ensuite régénéré par la réduction de l'acridinium (**22**) avec NaBH_4 . Le cycle est alors complété et la réduction peut se poursuivre jusqu'à ce que toute l'espèce **24** ait été déchlorée.

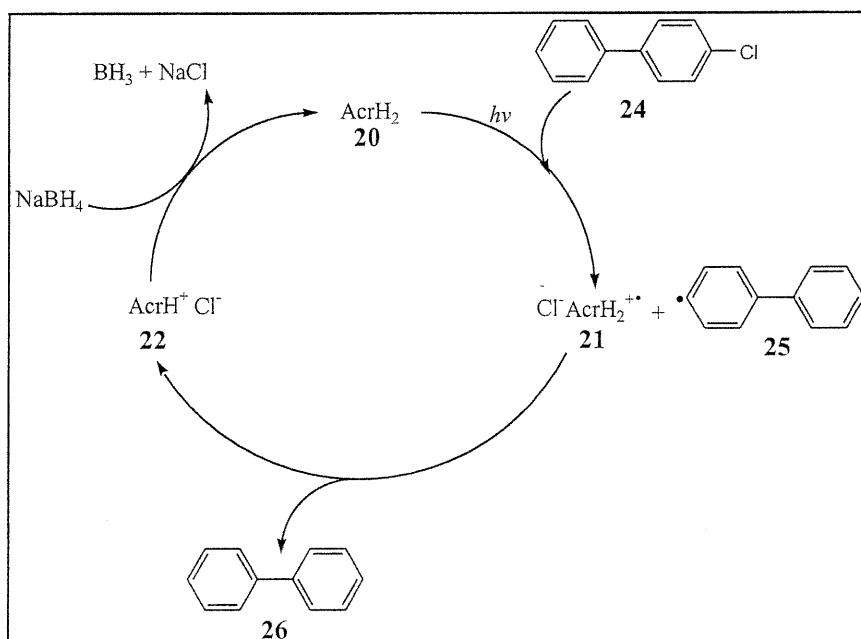
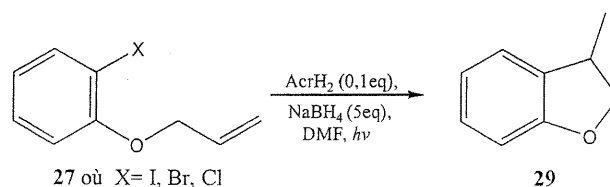


Schéma 1,6: Mécanisme de photoréduction du *p*-chlorobiphényle.

Un système photocatalytique semblable a été utilisé, par notre groupe de recherche, pour la cyclisation de dérivés 1-allyloxy-2-halobenzène (Éq. 1,7).^{19a}



Équation 1,7

Tableau 1,2: Rendements des cyclisations des dérivés de 27.

	X	Rendements 29 (%)
27a	I	82
27b	Br	65
27c	Cl	48

L'irradiation du mélange induit le transfert d'un électron de AcrH₂ vers le composé halogéné 27. Une fois le lien C-X brisé, le radical 28a se cyclise. Il y a ensuite transfert d'un atome d'hydrogène du radical-cation 21 au radical 28b. Finalement l'acridan de départ est régénéré via la réduction de 22 par NaBH₄.

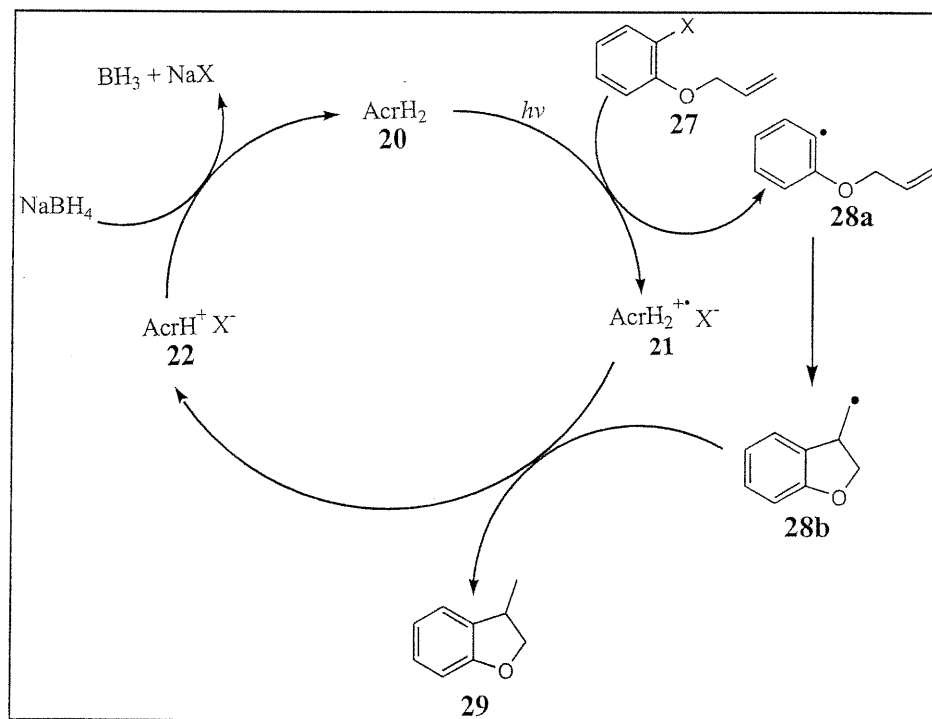
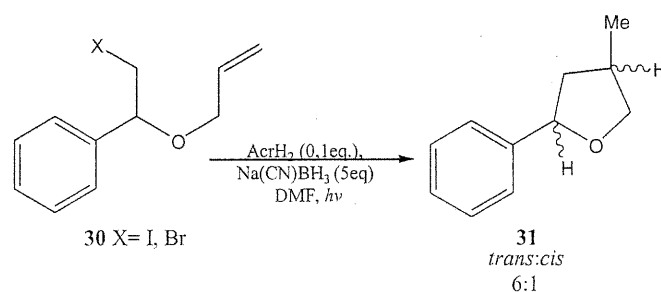


Schéma 1,7: Mécanisme de cyclisation de dérivés de 27 catalysée par AcrH₂.

Ce système photocatalytique a aussi été adapté pour la cyclisation de substrats aliphatiques tels que les dérivés (1-allyloxy-2-haloéthyl)benzène (**30**) (Éq. 1,8).^{19b} Les conditions réactionnelles sont semblables à celles de la cyclisation des substrats aromatiques. En fait, seule la nature de hydrure a été changée. Puisque NaBH₄ peut réduire efficacement l'halogénure de départ **30**, même en absence de lumière, la proportion de produit qui a subi une réduction plutôt que la cyclisation prévue est non négligeable. L'utilisation d'un agent réducteur plus doux, le cyanoborohydrure de sodium (Na(CN)BH₃), a permis de minimiser la réduction de **30** d'une manière significative. En effet, le 4-méthyl-2-phényltétrahydrofurane (**31**) est obtenu avec un bon rendement et une certaine stéréosélectivité pour le produit *trans* (6:1).



Équation 1,8

Tableau 1,3: Rendements des cyclisations des dérivés de **31**.

	X	Rendements 31 (%)
30a	I	67
30b	Br	42

1,2,3- Les biacridines:

Jusqu'ici les acridines achirales et leurs dérivés ont bien démontré leur utilité dans les photoréductions d'halogénures et pour induire les réactions de cyclisation radicalaire. Ce type d'acridines achirale ne permet cependant pas d'accéder à des produits énantiomériques ou énantiomériquement purs. Toutefois elles possèdent des propriétés intéressantes de transfert d'électron et d'un hydrogène.

Pour développer un photocatalyseur énantiosélectif, il est essentiel de synthétiser une molécule chirale dont les énantiomères peuvent être résolus. Un photocatalyseur chiral contenant une unité acridine pourrait permettre de réaliser la réduction énantiosélective de certains composés comme les halogénures tertiaires. Les biacridans **32** et **33** sont des espèces qui répondent à tous ces critères puisqu'ils sont chiraux et qu'ils possèdent les mêmes propriétés que le 10-méthylacridan (**20**). Ils pourraient donc permettre de réaliser des réductions énantiosélectives.

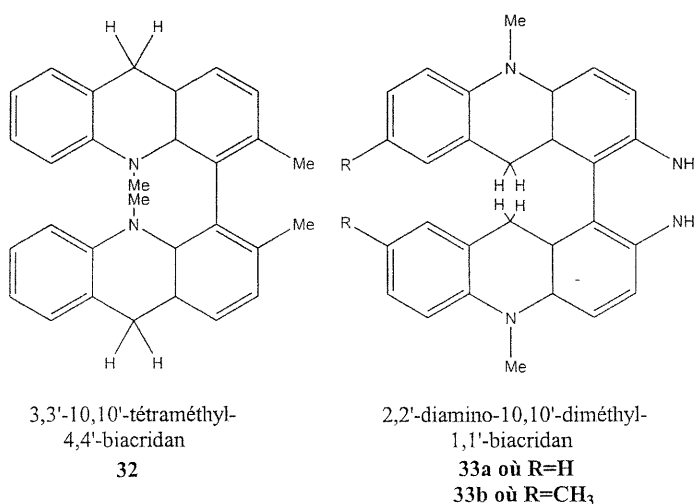


Figure 1,4: Biacridans chiraux.

La chiralité de ces espèces est semblable à celle des binaphthols.²⁰ Même si elles ne possèdent pas de carbone asymétrique, ces molécules sont chirales et C₂ symétriques. La chiralité provient du fait que la rotation autour du lien C₄-C_{4'} pour **32** et du lien C₁-C_{1'} pour **33** est bloquée par les groupement en position 2 et 2'; les méthyles (CH₃) pour **32** et les amines (NH₂) pour **33**.

La résolution des énantiomères de ces biacridans permettrait d'obtenir des photocatalyseurs capables de faire un transfert énantiosélectif d'un atome d'hydrogène vers une espèce à réduire. En fait, ils pourraient permettre des réactions de réduction énantiosélectives d'halogénures tertiaires racémiques.

Le système de photoréduction catalysée par les biacridans chiraux **32** et **33** fonctionne d'une manière similaire à celui des réactions de réduction vues précédemment (**Schéma 1,8**). Chacun des énantiomères du photocatalyseur devrait permettre de générer préférentiellement l'un ou l'autre des énantiomères du produit de réduction.

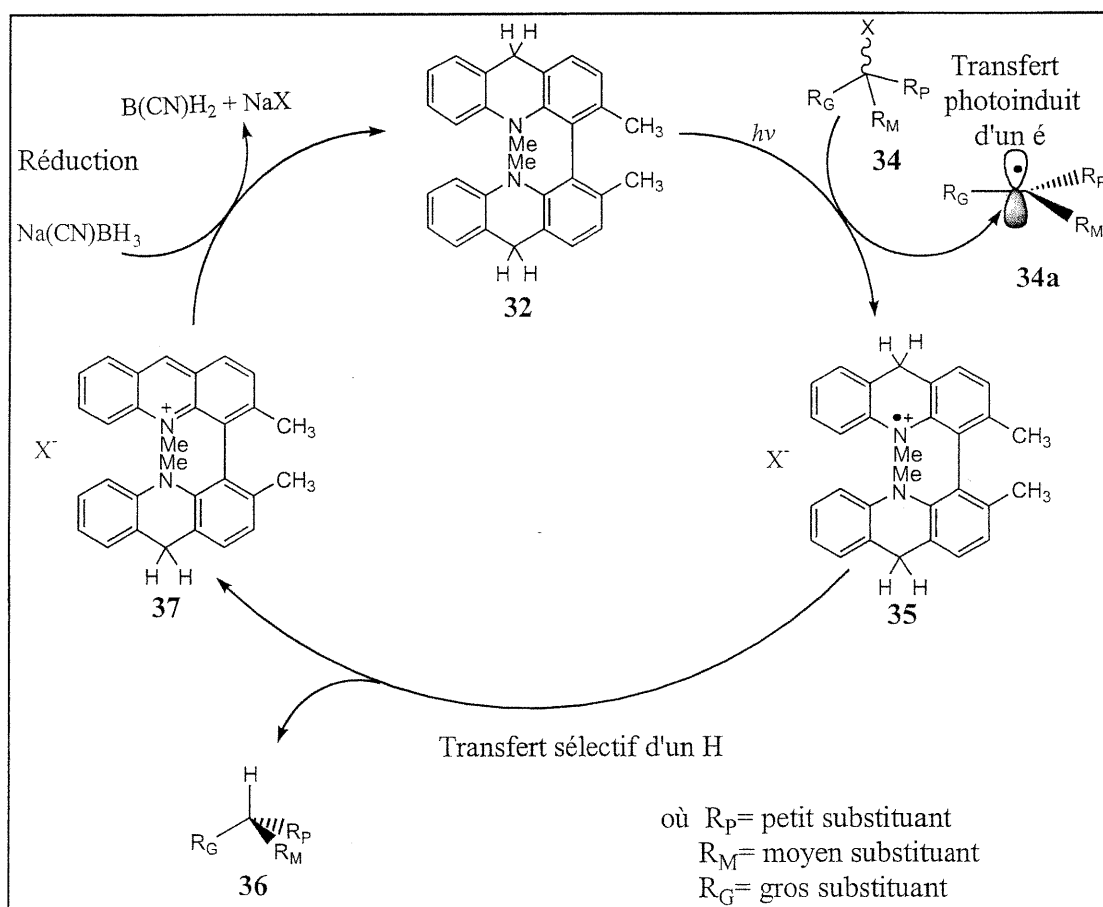


Schéma 1,8: Cycle de photoréduction d'halogénures tertiaires.

Il y a d'abord le transfert photoinduit d'un électron du biacridan (**32**) à l'halogénure tertiaire (**34**), suivi du bris de la liaison C-X formant ainsi un radical prochiral planaire (**34a**). Les deux énantiomères de l'halogénure donne lieu à la formation du même radical prochiral. Le transfert d'hydrogène du radical-cation chiral **35** au radical **34a** pourrait être

énantiosélectif puisque l'approche d'une des deux faces est de plus basse énergie par rapport à l'autre. Finalement, le cycle est complété lorsque l'acridinium **37** est réduit pour régénérer le catalyseur de départ. Le même cycle de photoréduction peut être adapté pour le biacridan **32**.

Il existe dans la littérature d'autres exemples de transfert stéréosélectif d'hydrogène. En effet, Tanner et ses collaborateurs ont démontré que la réduction d' α,α,α -trifluoroacétophénone (**38**) par une dihydronicotinamide (DHNA/**39**) énanti enrichie implique le transfert énantiosélectif d'un atome d'hydrogène.¹⁷

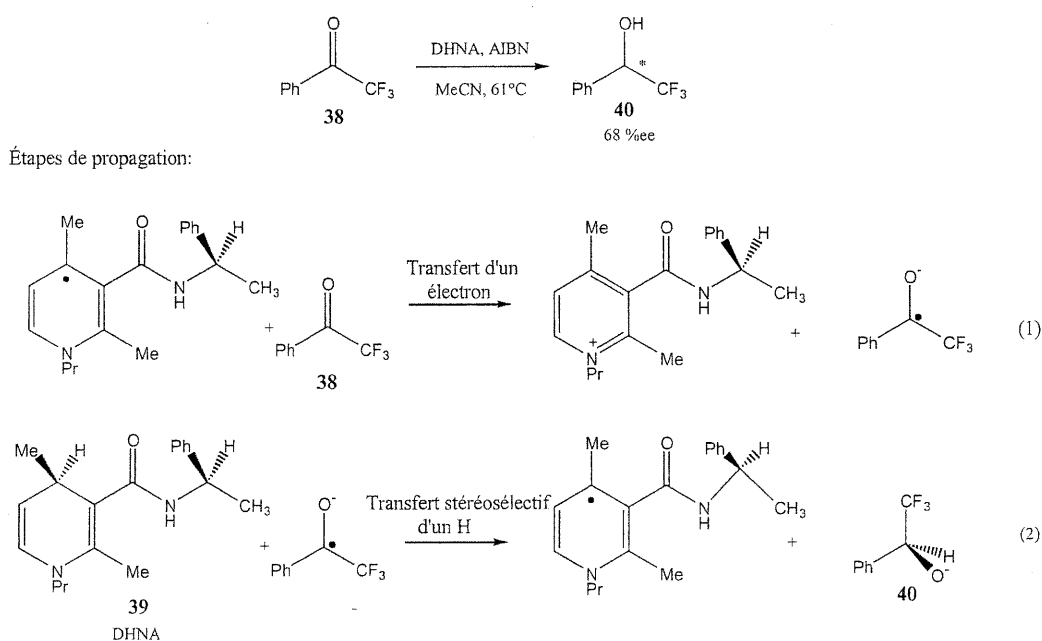


Schéma 1,9: Transfert stéréosélectif d'hydrogène

Une fois que la réaction est initiée par AIBN, la première étape de propagation consiste au transfert d'un électron du radical chiral à la cétone pour former une cétyle. La seconde étape de propagation implique le transfert énantiosélectif d'un hydrogène d'une molécule de DHNA chirale (**39**) à la cétyle. Les excès énantiomériques obtenus pour cette réduction peuvent atteindre les 68 %.

La similarité existante entre le site de transfert d'hydrogène des DHNA et celui des biacridans nous pousse à croire que ces derniers pourraient eux-aussi effectuer des transferts énantiosélectifs d'hydrogène.

1,2,4- Le développement de photocatalyseurs chiraux:

Jusqu'à maintenant la synthèse photocatalytique de composés organiques chiraux a surtout été réservée à des catalyseurs organométalliques. Le développement de nouveaux catalyseurs photochimiques non-métalliques et chiraux comme les biacridans **32** et **33** représente une alternative intéressante et peu explorée pour la synthèse de produits fortement énanti enrichis.

La synthèse racémique du 3,3',10,10'-tétraméthyl-4,4'-biacridan (**32**) a été développée par Élise Rioux.²¹ Cependant il est essentiel que cette espèce soit obtenue de façon énantiopure afin de pouvoir effectuer la photoréduction énantiosélective d'halogénures tertiaires. Une partie de mes travaux de maîtrise a été consacrée à la résolution du 2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle ((*R/S*)-**41**),²² un intermédiaire important dans la synthèse de **32**. Une méthodologie pour la détermination des excès énantiomériques par RMN a aussi été développée. Ces travaux feront l'objet du prochain chapitre.

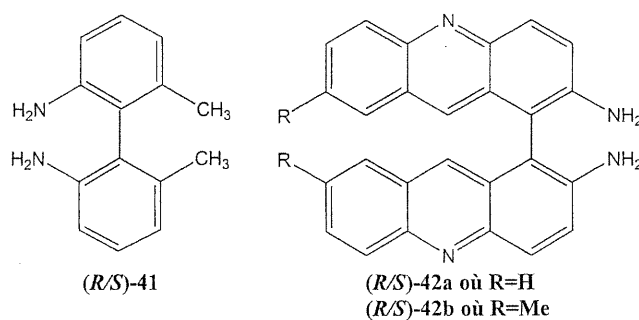


Figure 1,5: Intermédiaires dans la préparation de **32** et **33**.

Les dérivés du 2,2'-diamino-10,10'-diméthyl-1,1'-biacridan (**33**) pourraient, eux-aussi, catalyser des réactions de photoréductions énantiosélectives d'halogénures tertiaires. La synthèse de ces derniers passe par les intermédiaires de type 2,2'-diamino-1,1'-biacridine ((*R/S*)-**42**). Plusieurs tentatives de synthèse ont été effectuées afin d'accéder à ces molécules. Ces travaux seront présentés au troisième chapitre de ce mémoire.

Chapitre 2:
Résolution des énantiomères du
2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-
1,1'-biphényle

2,1- Synthèse du 3,3',10,10'-tétraméthyl-4,4'-biacridan:

Le 3,3',10,10'-tétraméthyl-4,4'-biacridan (**32**) racémique est le premier photocatalyseur chiral de type biacridine à avoir été développé dans le but d'effectuer la réduction énantiosélective d'halogénures tertiaires. Cependant la résolution de **32** est nécessaire afin de générer sélectivement l'un ou l'autre des énantiomères du produit de réduction.

La stratégie de synthèse, développée par Rioux et Giasson,²¹ passe par plusieurs intermédiaires racémiques (**Schéma 2,1**). Cependant nous avons décidé d'effectuer la résolution sur le 2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle ((*R/S*)-**41**). Le choix de cette espèce plutôt que d'une autre est justifiable, d'abord par le fait qu'elle est obtenue après seulement quelques étapes de synthèse peu coûteuses; ensuite parce que la séparation physique de ses énantiomères a déjà été réalisée par Meisenheimer et Horing²² et qu'elle semblait relativement simple à reproduire.

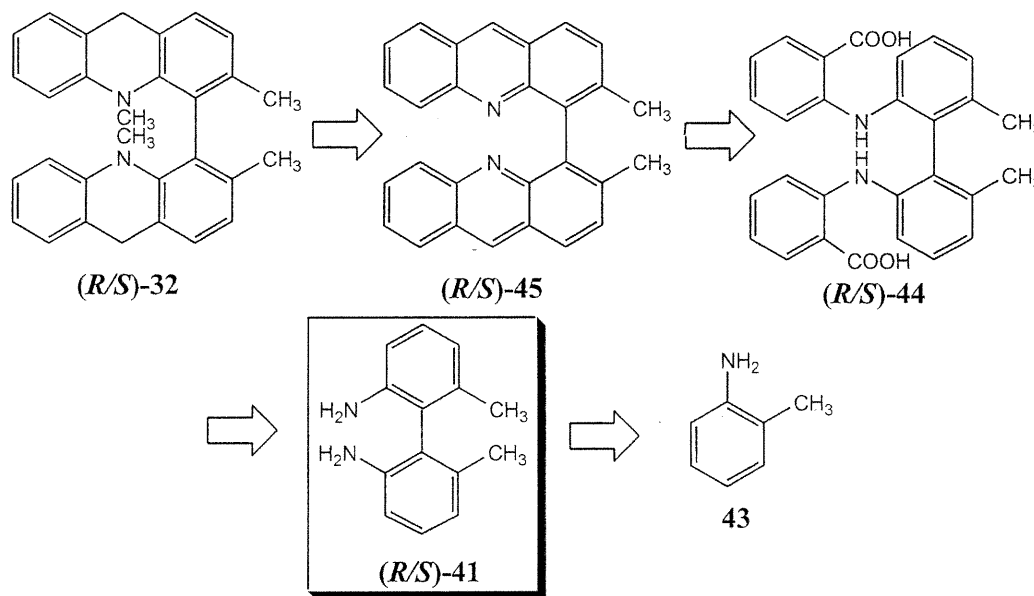
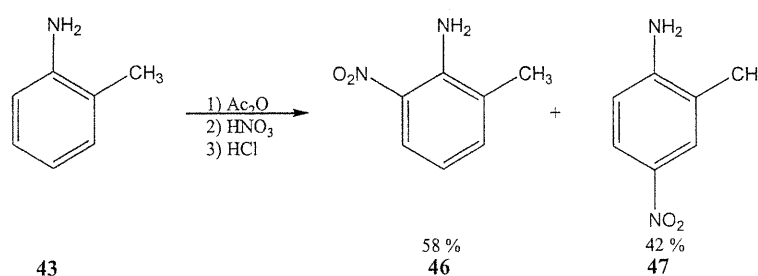


Schéma 2,1: Rétrosynthèse du biacridan **32**.

Pour les besoins de la résolution des énantiomères de (*R/S*)-**41**, seules les quatre premières étapes de la synthèse du biacridan **32** ont été effectuées.

La nitration de l'*o*-toluidine (**43**) *N*-acétylée,²³ suivie de sa déprotection permet de former le 2-amino-3-nitrotoluène (**46**) (Éq. 2,1). Le faible rendement s'explique par le fait que la nitration n'est pas régiosélective. En effet, le produit **46** et le 2-amino-5-nitrotoluène (**47**) sont obtenus dans des proportions égales. Cependant ils peuvent aisément être séparés puisque la filtration rapide du solide rouge obtenu lors de la précipitation dans l'eau permet d'obtenir **46** pratiquement pur alors que l'autre régioisomère (poudre orange) précipite plus lentement. Par contre, les rendements obtenus pour l'espèce désirée ne dépassent jamais les 58 %.



Équation 2,1

La température à laquelle la nitration est effectuée est un élément déterminant pour la pureté de **46**. Elle doit être maintenue entre 9 et 11 °C tout au long de la réaction. Si elle dépasse les 20 °C, le produit final comporte plusieurs impuretés. De plus, si elle descend sous les 9 °C, la réaction évolue très lentement jusqu'à ce qu'il y ait un excès d'acide nitrique assez important pour que la réaction s'emballe. La température peut dès lors augmenter jusqu'à 100 °C en quelques secondes. Le solide final est dans ce cas contaminé par plusieurs produits secondaires indésirés.

L'halogénéation de **46** permet de synthétiser le 2-iodo-3-nitrotoluène (**48**)²⁴ avec de bons rendements (**Schéma 2,2**). La diazotisation avec le nitrite de sodium est suivie par une substitution avec l'iodure de potassium. Une agitation vigoureuse est nécessaire pendant toute la réaction. Il est aussi essentiel, lors de l'halogénéation, d'ajouter la solution de KI sous la surface du mélange sinon une bonne quantité du réactif est perdue, ce qui peut causer des baisses considérables de rendements. Une fois isolé, le produit nécessite une purification par chromatographie sur gel de silice.

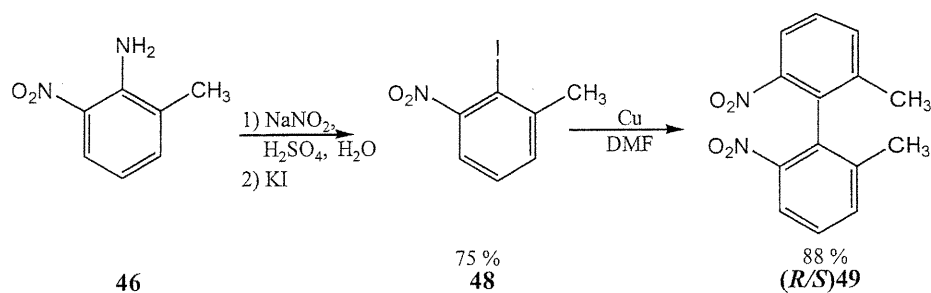
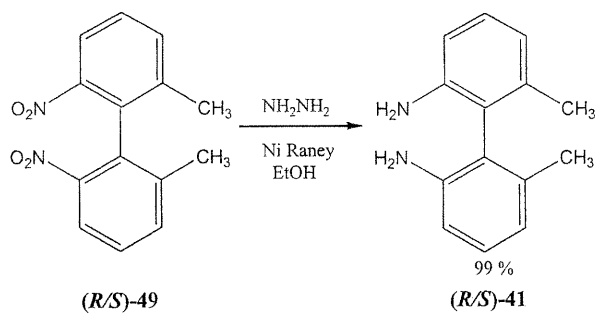


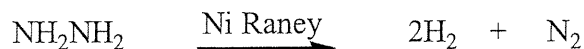
Schéma 2,2: Préparation de **49** racémique.

Le couplage d'Ullman (**Schéma 2,2**) de deux molécules de **48** permet de former le 6,6'-diméthyl-2,2'-dinitro-1,1'-biphényle (**(R/S)-49**) racémique.²⁵ La purification préalable du cuivre utilisé dans la réaction²⁶ est nécessaire pour obtenir des rendements satisfaisants. En effet, après un certain temps, le cuivre s'oxyde et sa surface se recouvre lentement de CuO. Cette fine couche diminue considérablement l'activité du cuivre dans la réaction, d'où l'importance de le traiter avant de l'utiliser. Une fois cette purification effectuée, le couplage est très efficace et il permet de former **(R/S)-49** avec des rendements aussi élevés que 88 %. De plus, le produit est d'une excellente pureté.



Équation 2,2

Finalement la réduction des groupements nitro de (*R/S*)-49, en utilisant l'hydrazine comme source d'hydrogène et le nickel de Raney comme catalyseur, permet de synthétiser le 2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle ((*R/S*)-41) (Éq. 2,2).²⁷ Les rendements sont quantitatifs et la pureté est excellente. Par contre, il est essentiel que la réaction soit effectuée sur une période d'au moins 12 h. Ce délai est nécessaire afin que l'excès d'hydrazine soit décomposé. Cette réaction de décomposition est catalysée par le métal.



Équation 2,3

Puisque la réduction de (*R/S*)-49 passe par plusieurs intermédiaires avant d'être complète, il est évident que si elle est arrêtée trop tôt, le produit peut également contenir beaucoup d'impuretés.

La suite de la synthèse du photocatalyseur 32 a été complétée par Rioux et Giasson à partir de l'intermédiaire 41 sous forme racémique et énanti enrichie (Schéma 2,3).²¹ Le couplage qui suit permet de former le diacide (*R/S*)-44. La cyclisation de Friedel-Crafts de la molécule, suivie de la réduction immédiate permet de générer le (*R/S*)-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridan ((*R/S*)-45). Finalement, par une double *N*-alkylation, le biacridan 32 est obtenu.

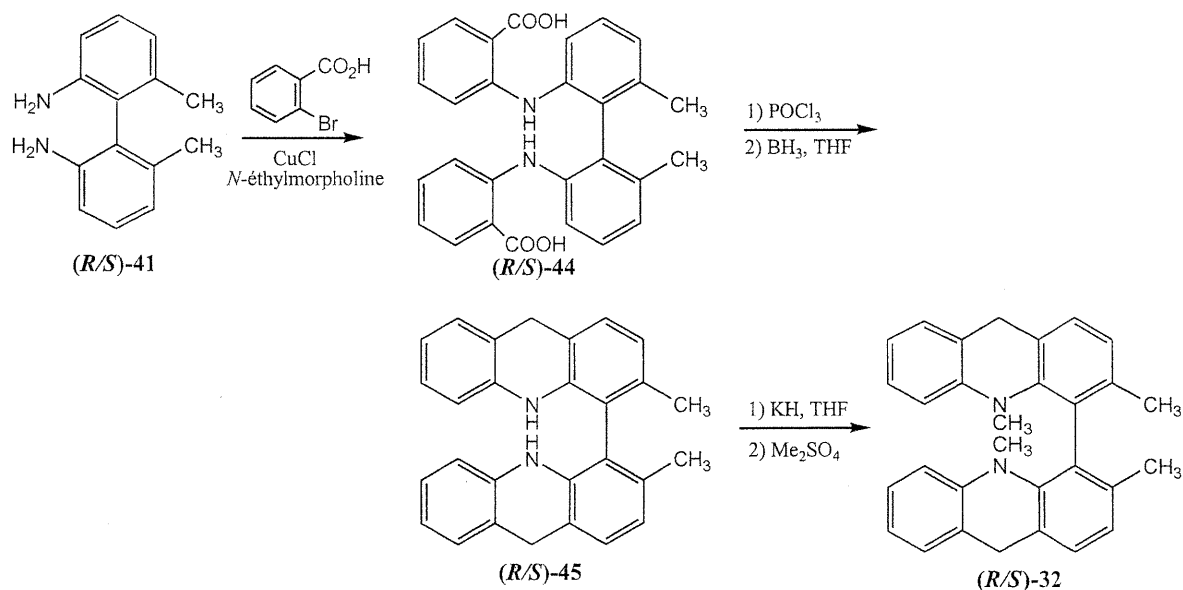


Schéma 2,3: Synthèse du biacridan 32 racémique.

2,2- Résolution des énantiomères du 2,2'-diamino-6,6'-diméthylbiphényle:

2,2,1- Séparation physique de (*R*) et (*S*)-41:

La séparation physique des énantiomères de **41** a été réalisée pour la première fois par Meisenheimer et Horing à la fin des années 20.²² Cette technique de résolution des atropisomères stéréochimiquement stables consiste à recrystalliser successivement des sels diastéréoisomériques formés avec l'acide (*R,R*) ou (*S,S*)-tartrique et le composé **41** racémique (**Schéma 2,4**).

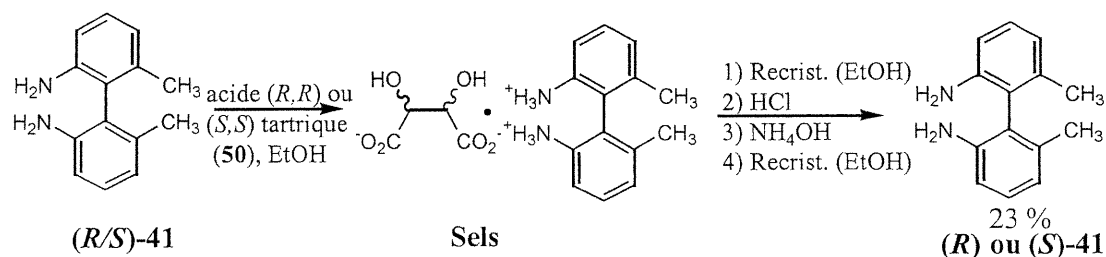


Schéma 2,4: Séparation des énantiomères de **41**.

Chacun des énantiomères de l'acide tartrique, (*R,R*) ou (*S,S*), permet d'isoler l'un ou l'autre des énantiomères de **41**: (*R,R*)-**50** donne accès à (*R*)-**41** et (*S,S*)-**50** à (*S*)-**41**. La formation de sels diastéréoisomériques est effectuée lors du mélange d'une solution bouillante d'acide tartrique dans l'éthanol anhydre et d'une solution de (*R/S*)-**41** racémique dans le même solvant, également à ébullition. Une fois que les deux substances sont mélangées et que le volume d'éthanol est réduit autant que possible, le sel de tartrate cristallise lentement quand la température diminue. Les cristaux sont soigneusement récupérés et recrystallisés à plusieurs reprises jusqu'à ce que la pureté diastéréomérique du sel, déterminée par RMN ¹H, plafonne. Le sel est alors solubilisé dans HCl_{dil}, l'amine est libérée et précipitée avec NH₄OH. Le solide recueilli est ensuite recrystallisé successivement jusqu'à ce qu'il devienne pratiquement énantiopur. Par cette méthode, deux produits enrichis en (*R*) et en (*S*)-**41**, respectivement ont été isolés avec des rendements identiques de 23 %.

Les rotations spécifiques et les points de fusion ont longtemps été les seules données utilisées pour évaluer la pureté énantiomérique du 2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle résolu. Le signe de la rotation de chacun des atropisomères est dépendant du solvant.²⁵ Dans un solvant acide, le signe de cette dernière est opposé à celui obtenu dans un solvant aprotique. Par exemple, dans le benzène, le pouvoir rotatoire de **(R)**-41 est de $+126^{\circ}$ ²⁵ tandis que dans une solution de HCl (1 N), il est plutôt de $-34,3^{\circ}$ (lit. -36°).²⁵ Le produit enrichi en **(S)**-41 a, pour sa part, une rotation spécifique de $+29,5^{\circ}$ (lit. $+35^{\circ}$).²² L'évaluation de la pureté optique à l'aide de cette donnée est très approximative. En effet, puisqu'il existe un écart assez important entre la valeur de la rotation mesurée pour le composé énantiomériquement enrichi en **(S)**-41 et celle de la littérature, il est possible de supposer que le produit est partiellement enrichi plutôt que complètement résolu. Il est donc difficile de conclure sur la pureté de ce dernier. De plus, la mesure des points de fusion permet seulement d'estimer la pureté chimique des composés. Le développement d'une méthode alternative permettant la détermination exacte de la composition énantiomérique des produits enrichis pourrait éliminer toute forme d'ambiguïté.

La résolution de **(R/S)**-41 par recristallisation successive a été très utile puisqu'elle est relativement simple et efficace. Les énantiomères **(R)** et **(S)**-41 isolés par cette méthode ont, entre autre, été utilisés comme intermédiaires dans la synthèse de composés chiraux. Par exemple, Schmidt et al.²⁹ se sont servis de ces espèces pour synthétiser les énantiomères de la (6,6'-diméthylbiphényl-2,2'-diyl)bis(diphénylphosphine) (**51**) (Schéma 2,5). Ces produits sont les ligands chiraux d'un catalyseur de Ru(I) utilisé dans l'isomérisation asymétrique de la *N,N*-diéthylnerylamine.

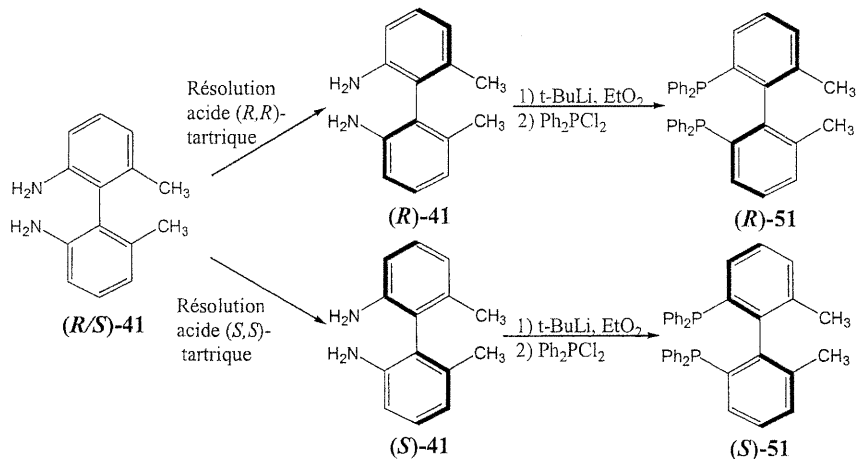


Schéma 2,5: Préparation des énantiomères de la diposphine 51.

Le pouvoir rotatoire de chacun des énantiomères de **41** a aussi été mesurée: $-38,3^\circ$ pour (*R*)-**41** et $+37,8^\circ$ pour (*S*)-**41** dans le HCl 1 N. La structure de la diphosphine (*S*)-**51** a également été déterminée à l'aide de rayon-X.

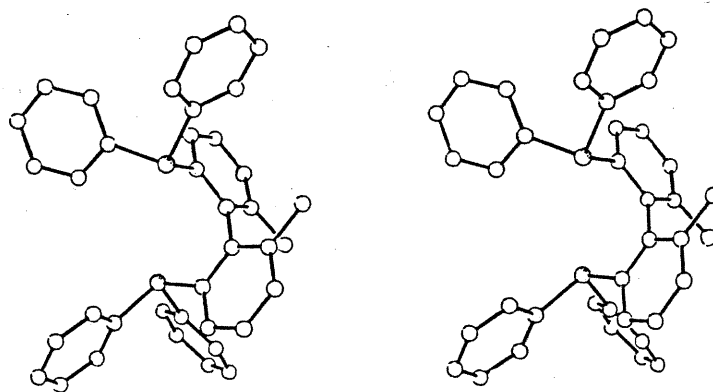


Figure 2,1: Structure de (*S*)-**51**.

La structure obtenue confirme la configuration absolue S du ligand **51**. Par conséquent, le précurseur **41** de cette espèce possède lui-aussi la même configuration: (*S*)-**41**. L'autre énantiomère de **51** est donc logiquement de configuration R.

2,2,2- Analyse des énantiomères du 2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle ((*R/S*)-**41**) par spectroscopie RMN ^1H :

La séparation des énantiomères de **41** par la recristallisation successive des sels de tartrate est une méthode simple et efficace. Cependant les pouvoirs rotatoires et les points de fusion ne permettent qu'une évaluation très approximative, respectivement, de la pureté optique et chimique des produits. Pourtant il est essentiel de pouvoir déterminer exactement les excès énantiomériques des composés cristallisés afin d'éliminer les recristallisations inutiles et ainsi de maximiser le rendement global des résolutions.

2,2,2,1- Analyse RMN ^1H à l'aide du Tris[3-(heptafluoropropyl-hydroxyméthylidène)-*d*-camphorato]europium(III), $\text{Eu}[\text{hfc}]_3$:

L'analyse RMN ^1H des énantiomères de **41** a déjà été effectuée par Schmidt.²⁹ Le complexe métallique **52** a été utilisé pour déterminer la composition énantiomérique des atropisomères du 2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle (**41**) obtenus par la méthode de Meisenheimer et Horing.²²

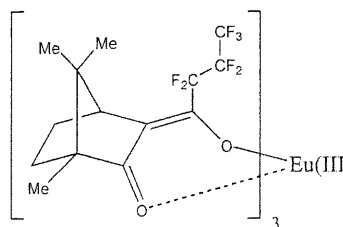


Figure 2,2: $\text{Eu}[\text{hfc}]_3$ (**52**).

Le composé **41**, une base de Lewis, se coordonne à l'atome d'euprium. Les interactions magnétiques entre **52** et les protons de **41** sont pour la plupart des pseudocontacts: la somme des moments dipolaires des six électrons non-pairés du métal combinée à la résultante du mouvement des orbitales de ce dernier génère un cône d'anisotropie important (**Figure 2,3**).³⁰ Ce champ magnétique affecte d'une manière significative le déplacement chimique des protons de **41**. À cause de la variation au niveau de la complexation, il est possible de distinguer les signaux des deux énantiomères par H^1 RMN et ainsi de déterminer les excès énantiomériques.

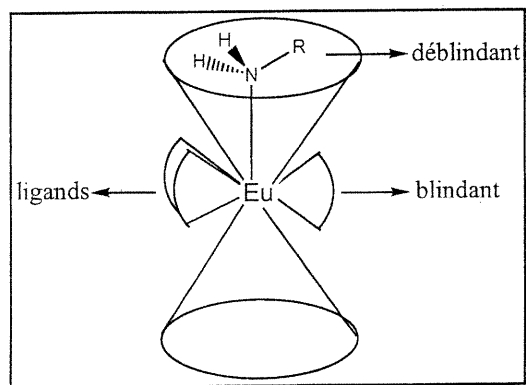
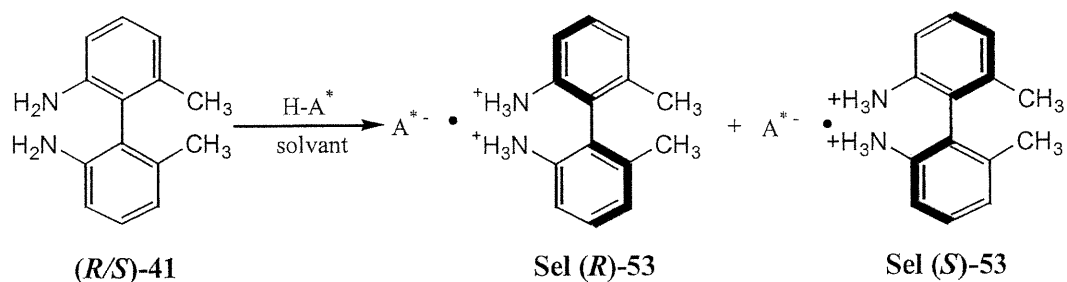


Figure 2,3: Cône d'anisotropie généré par l'euprium (III).

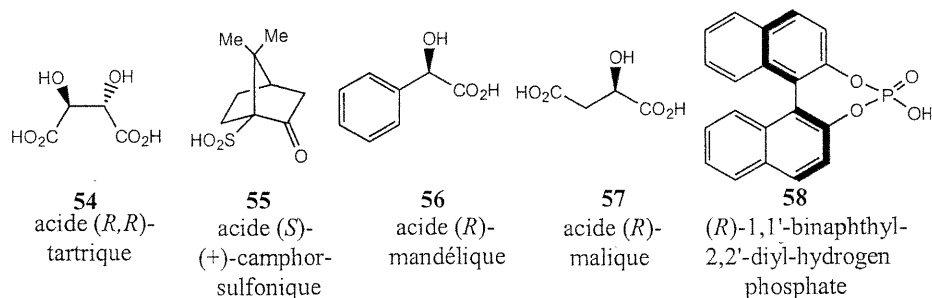
Les analyses RMN ^1H réalisées avec ce complexe métallique n'ont cependant pas permis de séparer les signaux des deux énantiomères de **41**. La méthode proposée par Schmidt et ses collaborateurs semble donc difficile à reproduire.

2,2,2,2- Analyse RMN ^1H de (*R*) et (*S*)-41 à l'aide d'acides chiraux:

Puisque l'analyse RMN ^1H des énantiomères avec le complexe d' $\text{Eu}[\text{hcf}]_3$ s'est avéré un échec, nous avons entrepris de développer une méthode alternative. En effet, l'étude RMN ^1H de sels diastéréomériques formés par la protonation des fonctions amines par des acides chiraux pourrait être une façon simple de déterminer les excès énantiomériques des produits cristallisés. Les protons de ces sels devraient avoir des déplacements chimiques assez différents pour distinguer clairement la présence des deux espèces.



où H-A*:



Équation 2,4

Afin de déterminer le solvant à utiliser pour chacune des analyses, plusieurs tests de solubilité ont été effectués. Le 2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle (**41**) est soluble dans tous les solvants utilisés: chloroforme, méthanol, acétone, DMSO. Chacun des acides chiraux **54** à **58** est soluble dans un solvant en particulier (**Tableau 2,1**). Cependant l'acide **58** est soluble seulement dans le DMSO. Comme alternative, un mélange $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (1:1) a été utilisé. Ce choix s'est avéré judicieux.

Pour les premières analyses, les tubes RMN ^1H ont été préparés en solubilisant d'abord le produit **41** racémique dans 1 mL du solvant deutéré choisi. La quantité d'acide nécessaire est ensuite ajoutée.

Tableau 2,1: Analyse RMN ^1H des énantiomères de **41** avec des acides chiraux.*

Essai	acide	nbre éq.	Solvant	Résolution	δ (ppm) des CH_3 de 33
1	54	1	Acétone	Non	1,88
2	55	2	MeOD	Non	2,01
3	56	2	MeOD	Non	1,90
4	57	1	MeOD	Non	1,86
6	58	3	$\text{CDCl}_3/\text{MeOD}$	Oui	1,82 et 1,84 (Figure2,4)

* Tous les tubes ont été préparés avec 5 mg (1 éq.) de **41** racémique dans 1 mL de solvant deutéré.

Lorsqu'il y a résolution spectroscopique, le signal des protons des groupements méthyles se dédouble. Chacun de ces deux singulets correspond à l'un ou l'autre des énantiomères de **41**. L'observation de la multiplicité de ce signal permet de déterminer le plus simplement possible s'il y a résolution. Les protons aromatiques subissent eux aussi une variation des déplacements chimiques. Cependant cette région des spectres est très chargée, particulièrement dans le cas où les acides chiraux comportent des cycles aromatiques. Il est donc assez difficile de déterminer s'il y a résolution au regard de ces signaux.

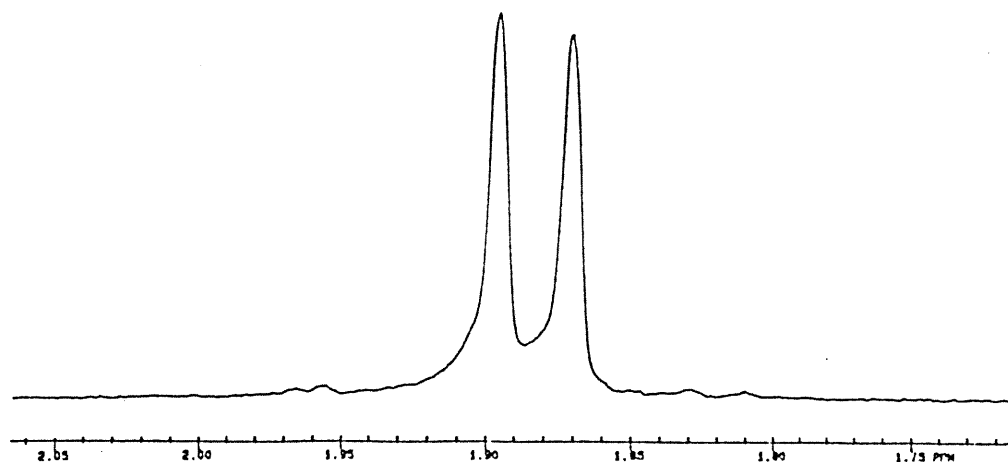


Figure 2,4: Spectres RMN ^1H de **41** racémique avec l'acide **58**.

L'acide **58** est le seul qui permet la résolution spectroscopique des énantiomères de **41**. Le signal des méthyles se dédouble (**Figure 2,4**). Au cours des essais qui ont suivi, seulement 2,5 mg (1 éq.) de **41** et 10,2 mg (2,5 éq.) de **58** ont été utilisés pour les résolutions puisque ces quantités sont suffisantes pour obtenir une excellente résolution. Il est possible de calculer la composition énantiomérique de ces sels par l'intégration des signaux dans les spectres RMN ^1H .

Cette méthode de résolution permet donc d'accéder facilement aux excès énantiomériques des produits purifiés. Il est aussi possible de mesurer les excès énantiomériques de **41** après chacune des recristallisations, même celles où le produit se trouve toujours sous forme de sel ((*R*)-**53** et (*S*)-**53**). Puisque l'acide **58** est très fort, il protone le tartrate et forme avec les énantiomères de **41** de nouveaux sels diastéréomériques différenciables par RMN ^1H . Il est possible de mesurer la composition du produit sans défaire les sels **53**, ce qui permet de minimiser les pertes de rendements et d'accélérer l'analyse.

Plusieurs tentatives de résolution ont été réalisées. Dans tous les cas, après plusieurs recristallisations des sels de tartrate, l'excès énantiomérique, déterminé par RMN ^1H , n'augmente plus. Le sel est alors défait. Le composé enrichi est de nouveau recristallisé jusqu'à ce que le produit soit pratiquement pur. De cette façon, deux produits enrichis en (*R*) et en (*S*)-**41**, respectivement ont pu être isolés avec un excès énantiomérique de $(96,2 \pm 0,6) \%$ dans le premier cas et $(96,4 \pm 0,6) \%$ dans le second (**Figure 2,5**). Même s'il y a une légère variation des déplacements chimiques, les analyses RMN ^1H permettent de déterminer les ee par enrichissement.

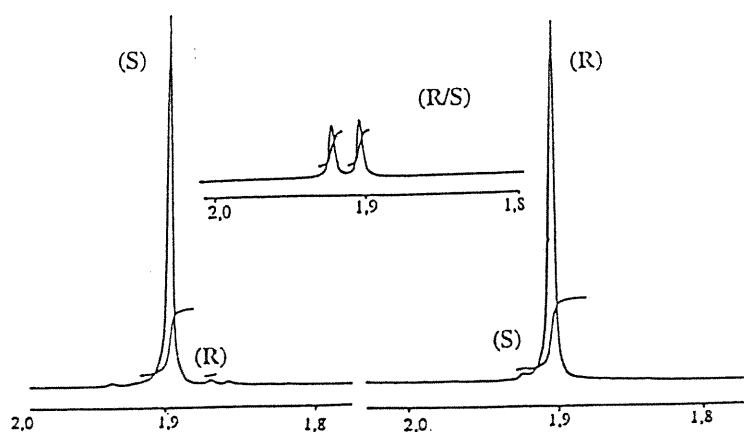


Figure 2,5: Spectres RMN ^1H de **41** racémique et énantiomériquement enrichi en présence de l'acide **58** dans $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$.

L'analyse RMN ^1H de **41** avec l'acide **58** s'avère une méthode efficace et simple de déterminer la composition énantiomérique des produits résolus ou en voie de l'être. De plus, cette même technique RMN ^1H semble générale pour ce type de composés puisque nous l'avons aussi utilisée pour distinguer les énantiomères du 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthyl-1,1'-biphényle ((*R/S*)-**59**) ainsi que d'autres diamines chirales.

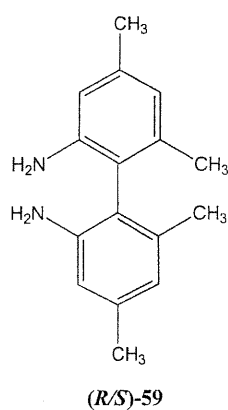


Figure 2,6: 2,2'-diamino-4,4',6,6'-tétraméthyl-1,1'-biphényle ((*R/S*)-**59**).

2,2,3- Analyse de (R) et (S)-41 par HPLC:

Jusqu'ici la composition énantiomérique des différents produits, racémiques ou résolus, a été déterminée à l'aide d'un spectre RMN ^1H des sels diastéréomériques formés avec **41** et l'acide chiral **58**. Les mêmes échantillons ont été analysés par HPLC avec une colonne chirale, en utilisant un mélange hexanes/ isopropanol (90/10) comme éluant, dans le but de vérifier la validité des excès énantiomériques obtenus RMN ^1H . Les chromatogrammes ont été enregistrés à des moments différents, ce qui explique les différences au niveau des temps de rétention.

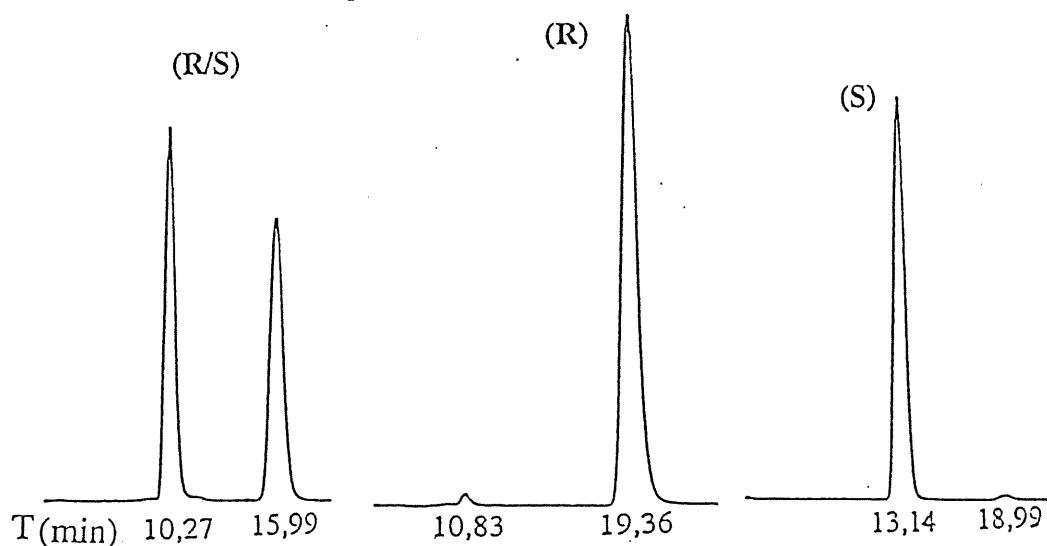


Figure 2,7: Chromatogrammes de **41** racémique et énantiométrique.

Tableau 2,2: Excès énantiométriques déterminés par HPLC.

Produits	ee ($\pm 0,5$) %
(R/S)-41	0,4
(R)-41	97,8
(S)-41	97,2

Les excès énantiométriques mesurés par chromatographie (Tableau 2,2) sont semblables à ceux obtenus par spectroscopie RMN ^1H . La droite tracée avec les ee obtenus par HPLC par rapport aux ee déterminés par RMN ^1H a presque une pente de 1 (Graphique 1). De plus, le coefficient de corrélation est de 0,9999. Les deux méthodes d'analyses sont donc aussi valables l'une que l'autre pour déterminer la composition énantiométrique de **41**. Cependant les analyses RMN ^1H comportent quelques avantages par rapport aux analyses HPLC. D'abord, elles nécessitent à peine quelques minutes tandis que la séparation HPLC

requiert au moins 20 minutes pour analyser les énantiomères de **41**. La méthode développée permet également de déterminer les ee des produits enrichis directement lorsqu'ils sont sous forme de sels de tartrate. L'analyse HPLC implique que ces sels soient défaits avant l'analyse. Il y a donc une plus grande perte au niveau des rendments ce qui rend la chromatographie moins intéressante.

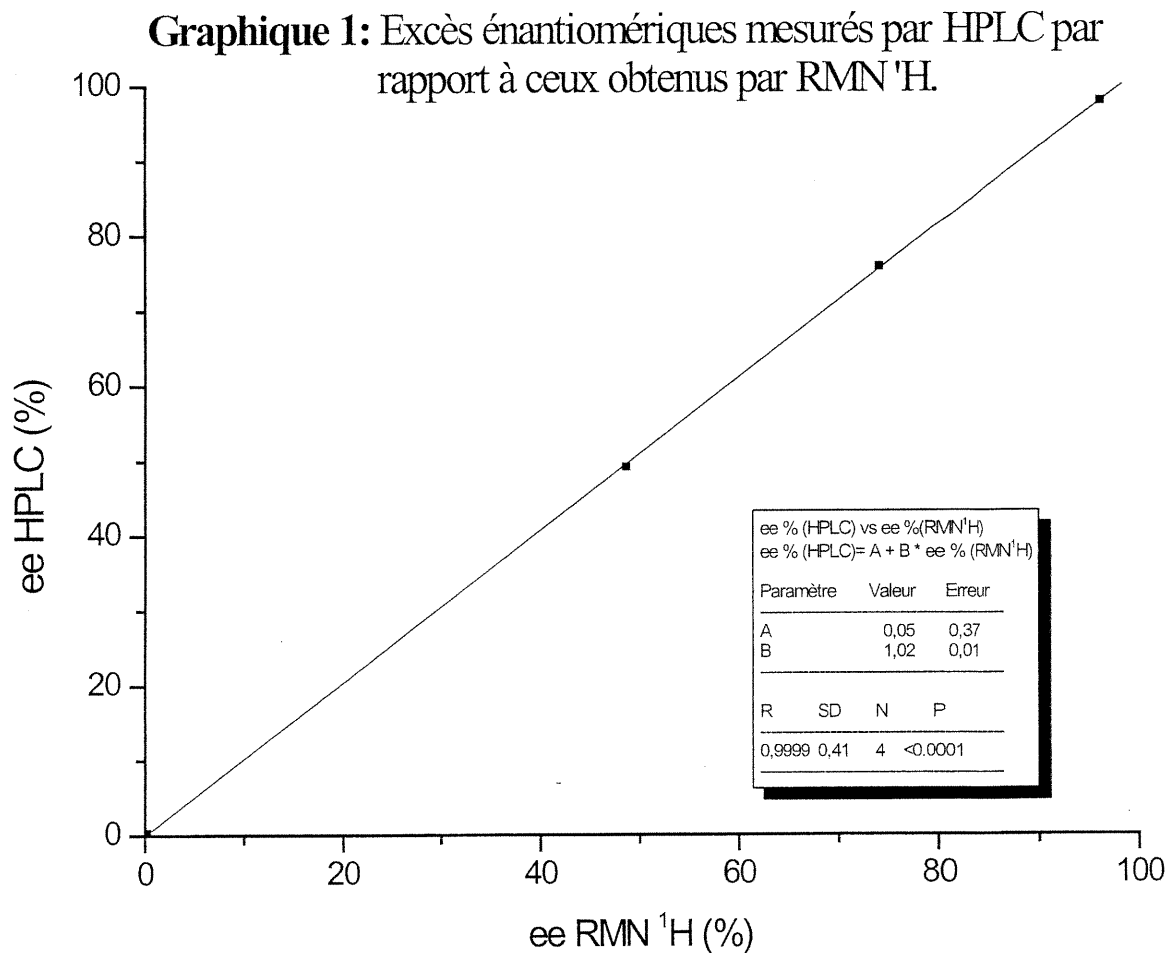


Figure 2,8: Corrélation entre les ee obtenus par analyses RMN ¹H et HPLC.

2,3- Conclusions:

La séparation physique par recristallisations successives de sels de tartrate permet d'isoler avec des rendements satisfaisants les énantiomères du 2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle (**41**). L'analyse de ces espèces par spectroscopie RMN ^1H à l'aide de l'acide chiral **58** est une méthode simple et efficace pour en déterminer les excès énantiomériques. De plus, il y a corrélation entre les valeurs observés par analyses HPLC et celles obtenus par RMN ^1H .

Puisque (*R*) et (*S*)-**41** ont été isolés, il est maintenant possible de synthétiser les deux énantiomères du biacridan **32**. À partir de ces catalyseurs énantioenrichis, des tentatives de photoréductions énantiosélectives d'halogénures tertiaires pourront être effectuées.

Chapitre 3:
Approches de synthèse des dérivés du
2,2'-diamino-10,10'-diméthyl-1,1'-biacridan

3,1- Introduction:

Les dérivés du 2,2'-diamino-10,10'-diméthyl-1,1'-biacridan (**33a** et **33b**) (**Figure 3,1**) sont des photocatalyseurs, chiraux et résolubles, également susceptibles de réduire énantiosélectivement les halogénures tertiaires. Cependant l'encombrement stérique du site de transfert d'hydrogène est plus important pour le catalyseur **33** puisque les hydrogènes sont situés à l'intérieur de la cavité formée par les deux unités acridans. Dans ces conditions, le transfert d'un hydrogène au radical prochiral a beaucoup plus de chance d'être énantiosélectif.

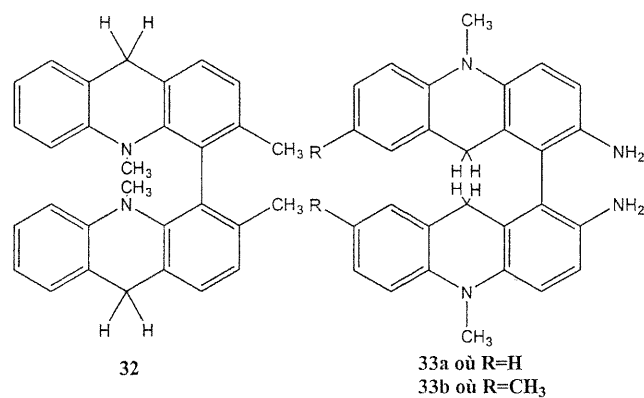


Figure 3,1: Biacridan **32** et dérivés du biacridan **33**.

Plusieurs approches de synthèse des photocatalyseurs **33a** et **33b** ont été explorées. Cependant elles ont toutes un dérivé du 2,2'-diamino-1,1'-biacridine comme intermédiaire clé (**42a** et **42b**) (Schéma 3,1).

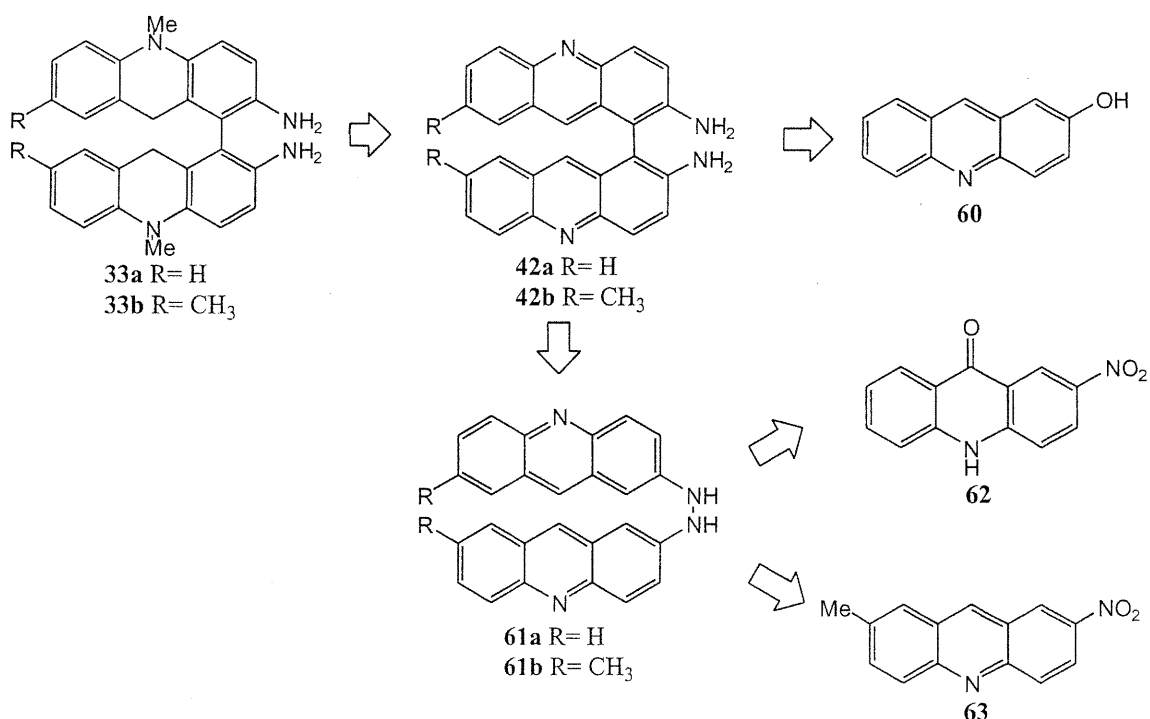


Schéma 3,1: Approches de synthèse des 1,1'-biacridans.

La première voie empruntée pour préparer la biacridine **42a** consiste à coupler directement deux molécules de 2-hydroxyacridine (**60**), à haute température, en présence d'hydrazine dans un tube scellé sous vide. La seconde voie implique plutôt la synthèse de la 2,2'-hydrazoacridine (**61**) à partir de la 2-nitro-9-acridone (**62**) ou de la 7-méthyl-2-nitroacridine (**63**). Les biacridines correspondantes sont ensuite générées par le réarrangement thermique ou catalysé par un acide des précurseurs **61a** et **61b**.

3,2- Tentative de préparation de la 2,2'-diamino-1,1'-biacridine via la 2-hydroxyacridine:

La première approche explorée pour accéder à la biacridine **42a** a été inspirée des travaux effectués par le groupe de Murdoch pour synthétiser le 2,2'-diamino-1,1'-binaphthyle (**66**).³¹ La réaction qui y est étudiée consiste au couplage de deux molécules de 2-naphthol (**64**), à haute température, en présence d'hydrazine (**Schéma 3,1**).

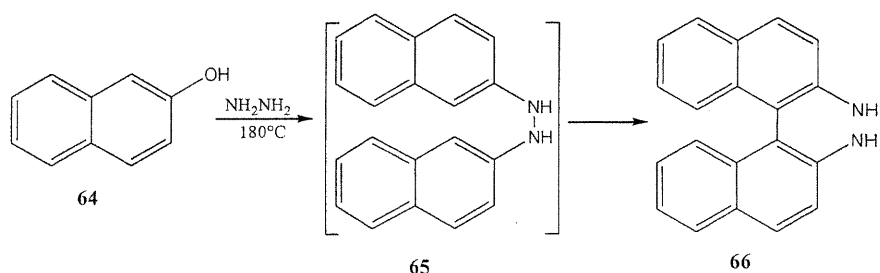


Schéma 3,2: Couplage thermique du 2-naphthol (**64**).

L'hydrazine est d'abord impliquée dans la substitution en *ipso* de la fonction hydroxyle du 2-naphthol (**64**). Une seconde substitution de cette molécule d'hydrazine à la position 2 d'une autre molécule de **64** permet de générer *in situ* l'intermédiaire 2,2'-hydrazonaphthalène (**65**). Cette espèce subit alors un réarrangement permettant de former **66** avec des rendements de 40 % à 55 %.

La première stratégie de synthèse de la molécule **42a** est directement inspirée de ces travaux (**Schéma 3,3**).

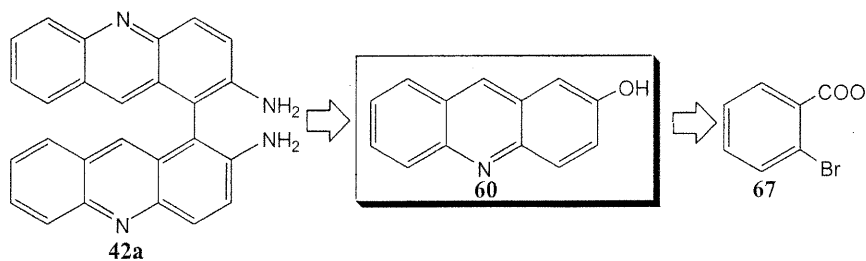


Schéma 3,3: Rétrosynthèse de la biacridine **42a**.

L'étape clé de la préparation de cette biacridine consiste donc à coupler directement deux molécules de 2-hydroxyacridine (**60**), à haute température, en présence d'hydrazine dans un tube scellé sous vide.³¹

Le mécanisme de réarrangement des hydrazonaphthalènes, comme l'espèce **65**, contraste de manière significative avec celui des hydrazobenzènes³²⁻³⁴ qui favorise la formation d'une liaison en 4 et 4' des cycles aromatiques pour former des 4,4'-benzidines (Figure 3,2).

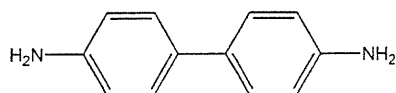


Figure 3,2: 4,4'-benzidine.³⁵

Lors du réarrangement des hydrazonaphthalènes, la formation du lien C-C se produit presque exclusivement en 1 et 1'. Même si les positions en para de la fonction azo sont occupées, le réarrangement de la molécule pourrait être possible en 3 et 3' ainsi qu'en 6 et 6'. Cependant le repliement (*folding over*) de l'hydrazonaphthalène sur lui-même est beaucoup moins prononcé que celui des hydrazobenzènes pour des raisons stériques. La formation d'une liaison carbone-carbone aux positions 1 et 1' est tout simplement favorisée parce que ces dernières sont les plus rapprochées l'une de l'autre (Figure 3,3).³⁶

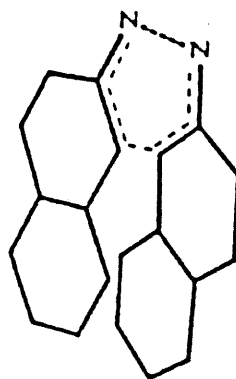
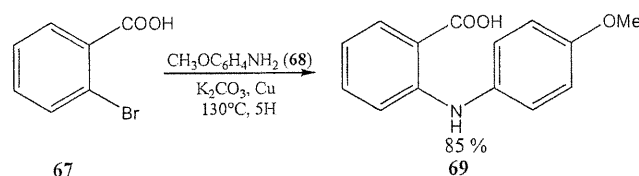


Figure 3,3: État de transition du réarrangement des hydrazonaphthalènes.

L'état de transition le plus probable positionne les atomes impliqués sous forme de chaise distorsionnée. Le mécanisme de la réaction est donc un réarrangement sigmatropique [3,3] concerté. À cause des similitudes qui existent entre la structure des 2,2'-hydrazonaphthalènes et celle des 2,2'-hydrazoacridines, nous croyons que le réarrangement de ces dernières pourrait permettre la formation des 1,1'-biacridines voulues (**42a** et **42b**).

3,2,1- Synthèse de la 2-hydroxyacridine:

La synthèse de la 2-hydroxyacridine a été développée par Alarco et Giasson.³⁷ La première étape consiste au couplage de l'acide 2-bromobenzoïque (**67**) et de la *p*-anisidine (**68**) en présence de cuivre en granules et de K_2CO_3 et permet de former l'acide (*p*-méthoxy)-*N*-(phényl)-anthranillique (**69**)³⁸ avec des rendements pouvant aller jusqu'à 85 % (Eq. 3,1). L'utilisation de cette sorte de cuivre est essentiel pour que l'espèce **69** soit générée avec une excellente pureté et avec des rendements intéressants. Curieusement le cuivre poudreux semble plutôt inhiber la réaction. Les rendements peuvent alors diminuer jusqu'à 30 %. De plus, la pureté du produit final est grandement affectée par la présence d'une quantité importante d'acide 2-bromobenzoïque qui n'a pas réagi. Lorsque le cuivre en poudre est utilisé, jusqu'à 60 % de produit de départ (**67**) non réagi peut être récupéré.



Équation 3,1

La cyclisation de la molécule **69** en présence de $POCl_3$ ³⁹ permet de former la 9-chloro-2-méthoxyacridine (**70**) (Schéma 3,4). La pureté du produit et les rendements obtenus sont exceptionnels.

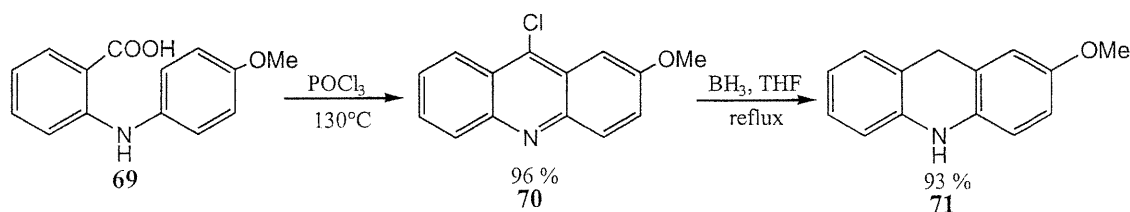


Schéma 3,4: Synthèse du 2-méthoxyacridan (**71**).

La réduction immédiate de la molécule cyclisée **70** à l'aide de BH_3 génère le 2-méthoxyacridan (**71**). Les rendements de cette réaction peuvent atteindre 93 %. Par contre, pour obtenir un produit complètement pur, l'extraction exhaustive des résidus de bore de la réaction est essentielle. Si plusieurs extractions au HCl 1 M ne suffisent pas, quelques lavages supplémentaires au $NaOH$ 1 M peuvent permettre d'améliorer grandement la pureté du produit **71**.

Par la suite, la réoxydation de l'acridan **71** avec du dichromate de potassium⁴⁰ permet de préparer la 2-méthoxyacridine (**72**) (Schéma 3,5). Lorsque la réaction est terminée, il est essentiel de réfrigérer directement le mélange réactionnel bouillant pour faire précipiter le produit (poudre brune). Lorsque le mélange est refroidi jusqu'à TP avant d'être réfrigéré, le précipité recueilli a un aspect très différent (poudre orangée). De plus, puisque ce dernier est peu soluble en milieu organique ou aqueux, il est impossible d'obtenir une analyse RMN ¹H. Il se peut que l'acridine ait formé avec le chrome un complexe indissociable, ce qui pourrait expliquer les différences importantes au niveau de l'aspect physique et de la solubilité de ces précipités.

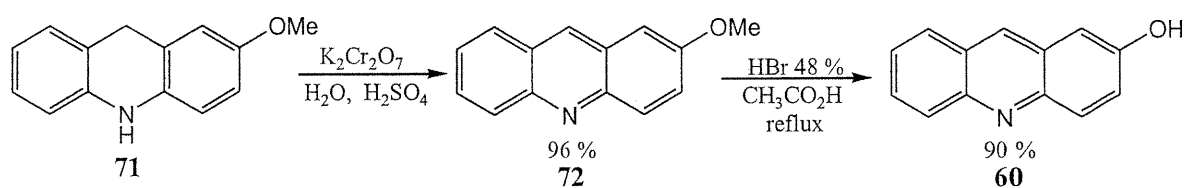


Schéma 3,5: Préparation de la 2-hydroxyacridine (**60**).

La déprotection de la fonction alcool est effectuée en présence de HBr 48 % et dans l'acide acétique. Lorsque la réaction est terminée et que tout l'acide acétique a été distillé, la neutralisation du pH de la solution permet à la 2-hydroxyacridine (**60**) de précipiter. L'espèce voulue est donc générée avec de bons rendements et une excellente pureté.

3,2,2- Tentatives de synthèse de la 2,2'-diamino-1,1'-biacridine:

La préparation de la 2,2'-diamino-1,1'-biacridine (**42a**) est l'étape critique dans la synthèse du biacridan **33a**. Les premières réactions de couplage ont été effectuées dans un tube scellé sous vide, en présence d'hydrazine. L'absence d'oxygène est nécessaire puisque l'intermédiaire 2,2'-hydrazoacridine (**61a**) est particulièrement sensible et qu'il s'oxyde rapidement en présence d'air. Le tube est inséré dans un tuyau métallique et placé à l'étuve froide, puis la température est graduellement augmentée jusqu'à 185 °C afin d'éviter un choc thermique susceptible de faire craquer l'embout scellé.

Plusieurs tentatives de couplage de la 2-hydroxyacridine (**60**) ont été réalisées dans ces conditions:³¹

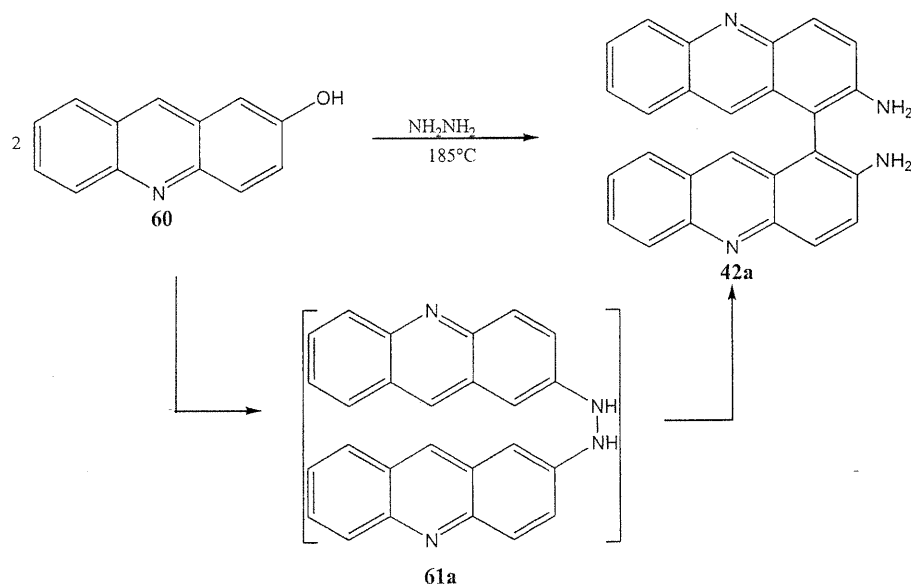


Schéma 3,6: Couplage de la 2-hydroxyacridine (**60**).

Puisque la réaction est effectuée dans un tube scellé, il est impossible de suivre sa progression ce qui a eu pour effet que toutes les réactions effectuées sur une période de plus de 85 h ont été pratiquement toutes décomposées. Lors des séjours de 40 h et 75 h à l'étuve, la proportion de produit carbonisé est beaucoup plus faible. L'analyse RMN ¹H de ces composés révèle la présence de mélanges complexes de produits.

La purification de ces échantillons est donc nécessaire. Elle a été effectuée à l'aide de plaques chromatographiques préparatives. Plus d'une dizaine de fractions ont alors été isolées. Seulement deux de ces fractions contiennent une quantité suffisante de produits pour obtenir un spectre RMN ^1H analysable. Cependant il semble que même une fois purifiés, ceux-ci demeurent des mélanges complexes.

3,2,3- Conclusions:

Le couplage direct à haute température de deux molécules de 2-hydroxyacridine (**60**) en présence d'hydrazine dans un tube scellé sous vide ne permet pas de synthétiser la biacridine **42a**. En plus d'être peu pratique et de générer des rendements décevants, cette réaction permet uniquement d'isoler des mélanges complexes de produits. Même après purification, la nature des composants de ces mélanges n'a pu être déterminée. Le problème de cette réaction se situe probablement au niveau de la formation *in situ* de la 2,2'-hydrazoacridine (**61a**). La synthèse de cette espèce, suivie d'un réarrangement thermique ou catalysé par un acide pourrait représenter une alternative intéressante pour accéder à la biacridine voulue (**42a**).

3,3- Tentatives de préparation de la 2,2'-diamino-1,1'-biacridine à l'aide de la 2-nitro-9-acridone:

Puisqu'une certaine difficulté à former *in situ* le précurseur clé, le 2,2'-hydrazo-naphthalène (**61a**), pourrait être à l'origine de la faiblesse des rendements observés lors de l'approche précédente, une voie de synthèse différente a été explorée. Cette stratégie a été inspirée par les travaux de Shine et ses collaborateurs⁴¹ qui ont eux aussi préparé le 2,2'-diamino-1,1'-binaphthyle (**66**). Cependant ils ont d'abord synthétisé l'espèce **65** et ensuite ils ont procédé à un réarrangement thermique ou catalysé par un acide. Cette nouvelle approche représente une alternative intéressante au couplage direct du 2-naphthol (**64**) puisqu'elle permet de générer le binaphthyle **66** avec des rendements beaucoup plus appréciables (79 % à 85 %). Cette stratégie pourrait également être plus appropriée pour préparer les biacridines voulues (**42a** et **42b**).

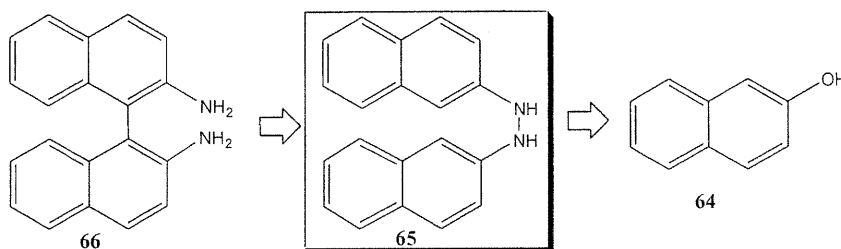


Schéma 3,7: Rétrosynthèse du 2,2'-diamino-1,1'-binaphthyle (**66**).

Les réarrangements de **65** catalysés par un acide sont réalisés avec l'acide perchlorique ou l'acide chlorhydrique⁴² dans le dioxane aqueux (70 %). Les réarrangements thermiques sont plutôt effectués dans l'éthanol à 80 °C. Dans les deux cas, le milieu doit être exempt de toutes traces d'oxygène afin d'éviter l'oxydation rapide de **65**.

Puisque la formation *in situ* de la 2,2'-hydroxyacridine (**61a**) semble problématique, nous avons décidé de préformer cet intermédiaire avant de le soumettre à l'étape du réarrangement thermique ou par catalyse acide (**Schéma 3,8**).

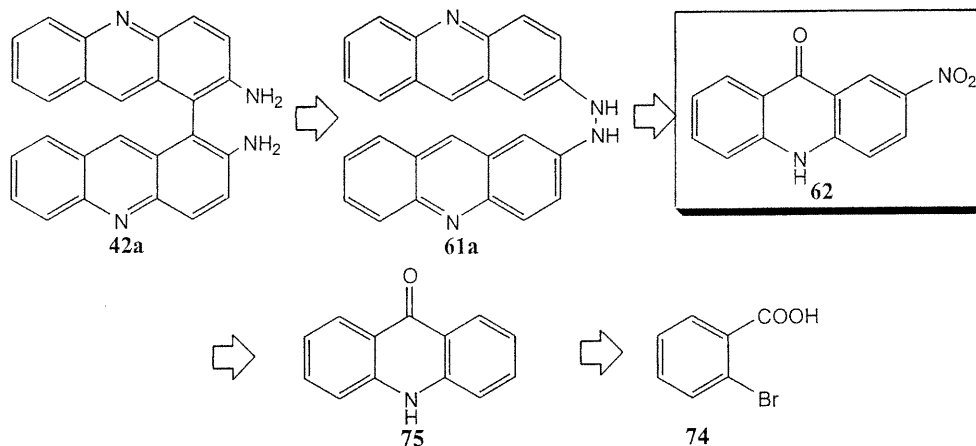


Schéma 3,8: Rétrosynthèse de la biacridine **42a**.

La formation de la 2-nitro-9-acridone (**62**) est la première étape clé de cette stratégie. La dernière consiste au couplage réducteur de deux molécules de 2-nitro-9-acridone (**62**). La réduction des cycles centraux donne accès à la 2,2'-azoacridine (**76**) (**Figure 3,4**). La réduction de la fonction azo permettrait alors de former l'intermédiaire **61a**.⁴³ Le réarrangement réalisé ensuite devrait générer l'espèce voulue (**42a**).

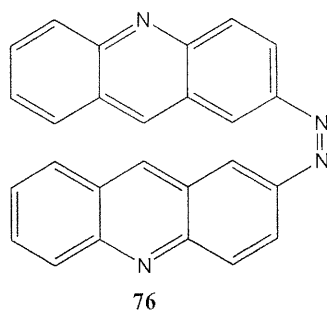


Figure 3,4: 2,2'-azoacridine.

3,3,1- Synthèse de la 9-acridone:

La 9-acridone (**75**) est obtenue en deux étapes de synthèse (**Schéma 3,9**).⁴² La première consiste au couplage d'Ullman de l'acide 2-bromobenzoïque (**74**) et de l'aniline (**77**) en présence d'une base et d'une quantité catalytique de cuivre en granules. Cette réaction permet de former l'acide *N*-(phényl)-anthranillique (**78**) pur avec un rendement quantitatif.

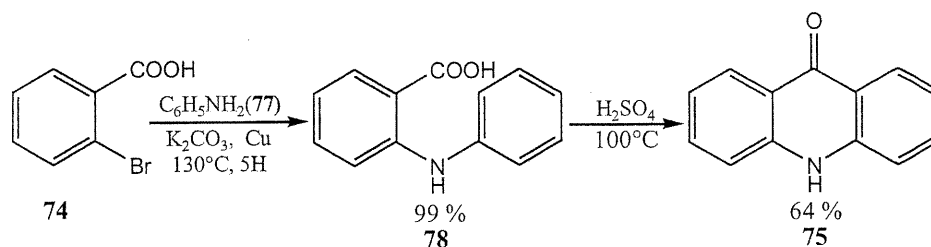
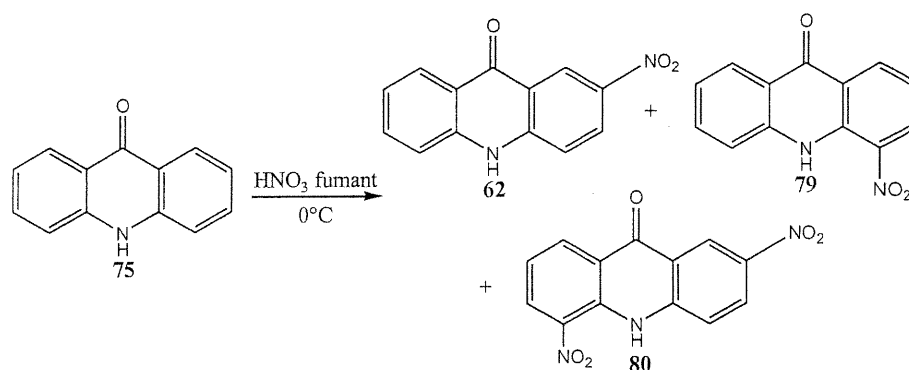


Schéma 3,9: Synthèse de la 9-acridone (**75**).

La cyclisation du produit **78** est effectuée dans l'acide sulfurique à 100°C (**Schéma 3,9**). La recrystallisation à l'aide d'un soxhlet permet d'isoler le produit **75** avec une excellente pureté et un rendement global raisonnable.

3,3,2- Tentatives de nitration de la 9-acridone:

Nous avons tenté de développer une méthode alternative de nitration de la 9-acridone (**75**). Les premières tentatives ont donc été effectuées avec une solution d'acide nitrique fumant (9 HNO₃ fumant: 1 H₂O) (Éq. 3,2).



Équation 3,2

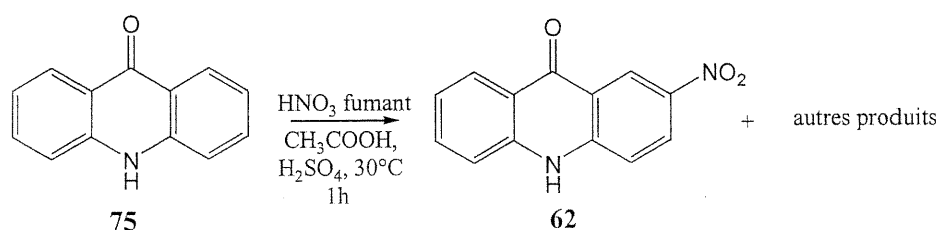
Tableau 3,1: Conditions de nitration de la 9-acridone (**75**).

Essai	Nbre éq. 75	Nbre éq. HNO ₃	Temps (min)
1	1	4	15
2	1	4	60
3	1	7	15
4	1	13	15

Les résultats obtenus sont assez décevants. Pour les trois premières tentatives de nitration la quantité d'acide nitrique n'est pas suffisante. Dans ces conditions, une portion très limitée de 9-acridone a été nitrée. Dans les trois cas (Tableau 3,1: essai 1,2, et 3), une portion importante du produit de départ n'a même pas réagi. La purification par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂/ AcOEt 80:20) a tout de même permis d'isoler deux fractions en faible quantité. Malheureusement ces échantillons sont composés de plusieurs produits. En fait, il semble que la séparation des nitroacridones représente un problème récurrent dans la préparation de ce type de composés.⁴¹ Il est donc impossible de déterminer avec certitude la nature des produits du mélange.

Lorsqu'un plus grand volume d'acide nitrique est utilisé (**Tableau 3,1**: essai 4), la nitration est beaucoup plus efficace. La réaction est pratiquement complète. Une seule espèce est isolée par chromatographie sur colonne: la 2,5-dinitro-9-acridone (**80**). L'excès important d'acide a probablement poussé la réaction jusqu'à la dinitration de l'acridone de départ. À cause des deux fonctions nitro, l'acridone dinitré est inutilisable pour former sélectivement la 2,2'-azoacridine (**76**) voulue.

Puisque la nitration de **75** uniquement en présence d'acide nitrique fumant ne permet pas d'obtenir la 2-nitro-9-acridone désirée, une autre approche a été tentée.⁴² Même si l'acide nitrique fumant est encore une fois utilisé comme agent nitrant, la présence de l'acide acétique et de l'acide sulfurique augmente le volume total de liquide et favorise un contact plus homogène entre les réactifs et la 9-acridone (**75**).



Équation 3,3

Toutefois le produit obtenu est semblable à celui des nitrations précédentes: il reste beaucoup d'acridone de départ et même après purification sur colonne, les fractions récoltées sont des mélanges complexes de produits.

3,3,3- Conclusions:

La synthèse de la 2,2'-diamino-1,1'-biacridine (**42a**) passant par la nitration directe de la 9-acridone (**75**) est une voie inutilisable. Même si la synthèse de la 9-acridone (**75**) est assez simple, la nitration de cette espèce est une étape très laborieuse. Puisque les rendements des produits nitrés sont assez faibles et que la séparation des nitroacridones est particulièrement difficile, il est impossible de synthétiser la 2-nitro-9-acridone pure (**62**) en quantité appréciable. Une autre approche a donc été considérée.

3,4- Tentatives de préparation de la 2,2'-diamino-7,7'-diméthyl-1,1'-biacridine par l'intermédiaire de la 7-méthyl-2-nitroacridine:

Puisque la nitration de la 9-acridone s'est avérée un échec, nous avons décidé de préparer une nitroacridine (**63**) à partir d'un produit de départ déjà nitré (**81**). La 7-méthyl-2-nitroacridine (**63**) pourra ensuite être transformée en quelques étapes en biacridine **42b** en utilisant l'approche mentionnée à la section précédente (Schéma 3,10).

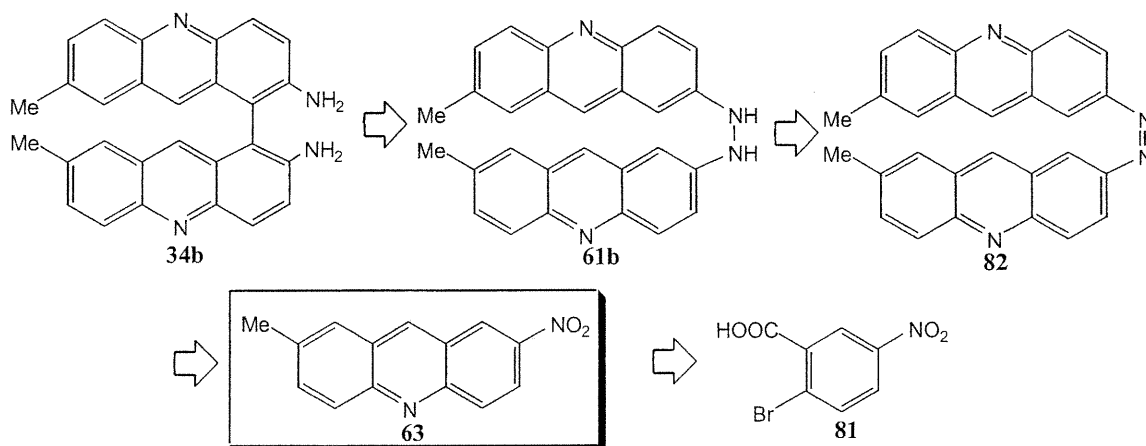
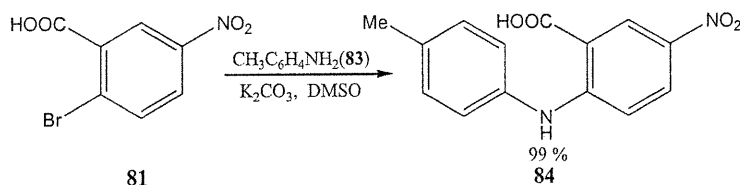


Schéma 3,10: Rétrosynthèse de la biacridine **42b**.

La préparation de la 7-méthyl-2-nitroacridine (**63**) est similaire à celle de la 2-hydroxyacridine (**60**). Le couplage réducteur de deux molécules de **63**, suivi de la réduction de la fonction-azo (N=N) de **82** et du réarrangement de la 7,7'-diméthyl-2,2'-hydrazoacridine (**61b**) obtenue pourraient permettre de former la biacridine **42b**. Il est aussi envisageable que, dans certaines conditions, la biacridine **42b** puisse être préparée en une étape à partir de la 7-méthyl-2-nitroacridine (**63**).

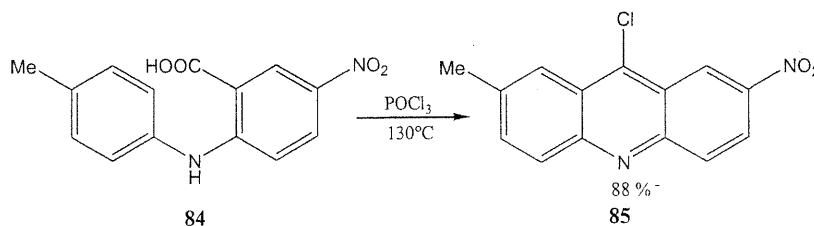
3,4,1- Synthèse de la 7-méthyl-2-nitroacridine:

La substitution nucléophile aromatique du brome de l'acide 2-bromo-5-nitrobenzoïque (**81**) par la *p*-toluidine (**83**) en présence de K_2CO_3 permet de générer l'acide 5-nitro-*N*-(*p*-tolyl)-anthranillique (**84**) avec d'excellents rendements (Éq. 3,4). Puisque position du brome de **81** est particulièrement activée à cause des groupements électroattracteurs. La substitution à cette position est donc grandement favorisée. Après 66 h, la réaction est complète et le produit est d'une excellente pureté.



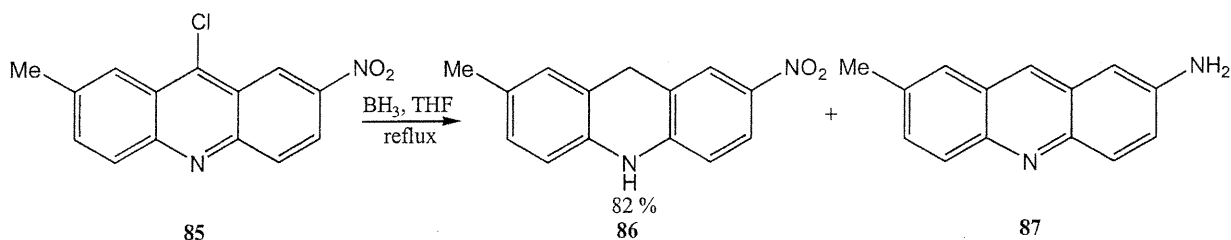
Équation 3,4

La cyclisation de la molécule **84** à l'aide de $POCl_3$ ³⁹ permet de former la 9-chloro-7-méthyl-2-nitroacridine (**85**) avec une pureté et des rendements excellents (Éq. 3,5).



Équation 3,5

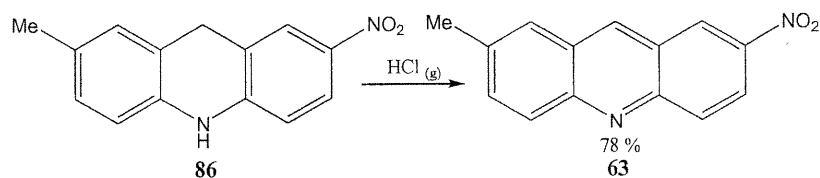
Puisque le produit **85** est instable, il est immédiatement réduit avec BH_3 (Éq. 3,6).



Équation 3,6

Lorsque la réduction est effectuée pendant une période de 24 h, le 7-méthyl-2-nitroacridan (**86**) est généré avec des rendements satisfaisants et une bonne pureté. Cependant lorsque la réaction est laissée à reflux pendant plus de 40 h, la 2-amino-7-méthylacridine (**87**) est aussi produite. Le produit **86** a probablement subi une réaction rédox intra ou intermoléculaire permettant ainsi la formation de l'acridine **87**. Après 96 h, cette espèce peut même former jusqu'à 62 % du produit de la réduction. Cette acridine (**87**) a été utilisée pour préparer la 7,7'-diméthyl-2,2'-azoacridine (**82**) en milieu oxydant.

Finalement l'oxydation de l'acridan **86** en présence d'un excès de HCl gazeux permet d'obtenir la 7-méthyl-2-nitroacridine (**63**) (Éq. 3,7). Les rendements de cette réaction sont assez satisfaisants et la pureté du produit est excellente.

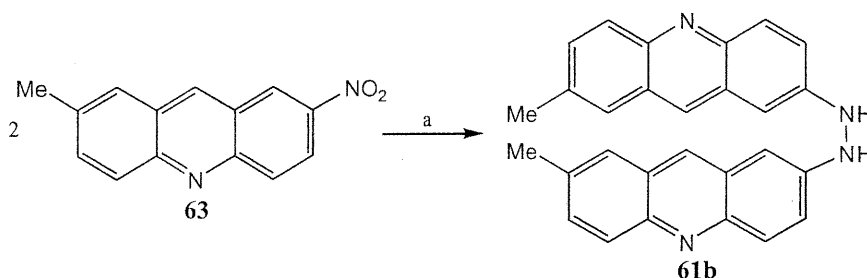


Équation 3,7

Il est donc possible de procéder au couplage de **63** en milieu réducteur afin de synthétiser les précurseurs 7,7'-méthyl-2,2'-hydrazoacridine (**61b**) et 7,7'-méthyl-2,2'-azoacridine (**82**).

3,4,2- Tentatives de synthèse de la 7,7'-diméthyl-2,2'-hydrazoacridine:

Les premières approches de couplage de la 7-méthyl-2-nitroacridine (**63**) pour former la 7,7'-diméthyl-2,2'-hydrazoacridine (**61b**) ont été réalisées en milieu réducteur (Éq. 3,8).



Équation 3,8

Tableau 3,2: Conditions de préparation de **61b**.

Essai	Nbre éq. 63	a	Réf.
1	2	10 NaOH, 5 Zn(0), MeOH/THF	47
2	2	10 NaOH, 5 Zn(0), 2 ZnCl ₂ , MeOH/THF	-

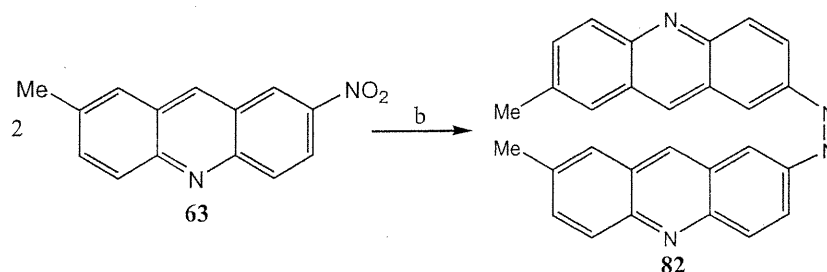
Tous les essais ont été effectués dans un mélange MeOH/THF (1:1) parce que l'acridine **63** n'est pas soluble dans le méthanol seul. Lorsque les réactions sont terminées, le mélange réactionnel est immédiatement filtré afin d'enlever le zinc. Une fois que le filtrat est évaporé, le résidu est solubilisé dans un minimum de méthanol et le produit est précipité avec de l'eau. La filtration du précipité est effectuée sous un courant d'azote afin d'éviter l'oxydation du produit.

Le produit isolé lors du premier couplage (Tableau 3,2: essai 1) est peu soluble en milieu organique ou aqueux. La purification de cette espèce par recristallisation ou par colonne est donc impossible. Malgré la faiblesse des signaux du produit par rapport à ceux du solvant, l'analyse RMN¹H révèle un mélange complexe de plusieurs espèces dont la nature n'a pu être déterminée.

Le chlorure de zinc (ZnCl_2), ajouté lors du second couplage (**Tableau 3,2:** essai 2), a pour fonction de se complexer à l'azote de l'acridine **63** et ainsi d'activer la molécule. Le produit généré lors de cette réaction est beaucoup plus propre et surtout très différent de celui obtenu en absence de ZnCl_2 . Même si l'analyse RMN ^1H révèle un mélange de produits, un composé a été généré majoritairement. Cependant il ne possède que 5 signaux aromatiques (10 protons) alors que la 7,7'-diméthyl-2,2'-hydrazoacridine (**61b**) devrait en compter 7 (14 protons) dans cette région. La faible solubilité de ce produit a limité la purification et la caractérisation. Malgré tout, il est possible d'affirmer que le 2,2'-diamino-7,7'-diméthyl-1,1'-biacridan (**33b**) n'a pas été formé puisque le signal caractéristique des protons en position 9 n'apparaît pas sur le spectre RMN ^1H .

3,4,3- Tentatives de préparation de la 7,7'-diméthyl-2,2'-azoacridine:

D'autres approches ont été explorées afin de synthétiser la 7,7'-diméthyl-2,2'-azoacridine (**82**) en milieu réducteur (Éq. 3,9).



Équation 3,9

Tableau 3,3: Conditions de synthèse de la 7,7'-diméthyl-2,2'-azoacridine (**82**).

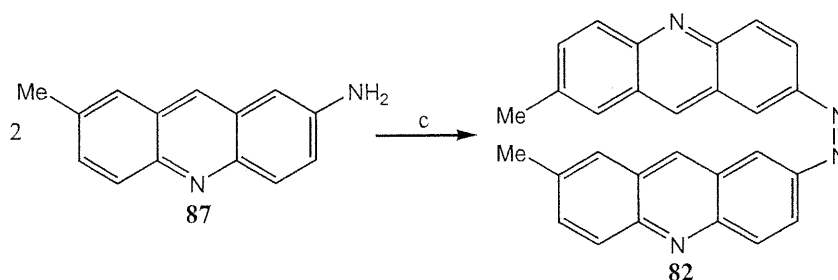
Essai	Nbre éq. 63	b	Réf.
1	2	8 NaOH, 4 Zn(0), MeOH/THF	48
2	2	4 SnCl ₂ , KOH, Acétone/H ₂ O	49
3	2	0,02 (PhTe) ₂ , 5 NaBH ₄ , 6 NaOH, EtOH/THF	50

Le système Zn(0)/ NaOH a encore été utilisé, cependant les proportions de réactifs ajoutées (Tableau 3,3) sont plus petites que celles utilisées auparavant (Tableau 3,2) afin que la réaction s'arrête lorsque l'espèce **82** a été formée. La quantité de zinc et de NaOH n'est pas suffisante pour réduire la fonction azo (N=N) jusqu'à la forme hydrazo (NH-NH). Cette différence pourrait avoir un effet remarquable sur la pureté du produit isolé. En effet, la fonction hydrazo s'oxyde très rapidement en présence d'air tandis que la forme azo n'est pas sensible à ce genre de dégradation. Malheureusement le solide isolé est à nouveau un mélange complexe de plusieurs produits. De plus, la purification n'est pas possible puisque les composés est peu soluble dans tous les solvants utilisés. L'identification exacte des composants du mélange n'a pu être effectuée.

Le couplage de l'acridine **63** en présence de dichlorure d'étain (SnCl_2) s'est avéré inutile pour préparer la 7,7'-diméthyl-2,2'-azoacridine (**82**). Le produit isolé est insoluble dans les solvants organiques et aqueux. Il est possible que l'acridine de départ ait formé un complexe avec l'étain. Même en présence de HCl 1 M pendant plus de 48 h, le complexe reste indissociable. L'utilisation de ce type de réactif est donc à rejeter.

La dernière tentative de couplage de **63** en milieu réducteur a été réalisée avec le ditellure de diphenyle ($(\text{PhTe})_2$). La forme active de ce réactif, PhTeNa , est formée *in situ* dans l'éthanol en présence de NaBH_4 et de NaOH . La solution d'acridine **63** dans un mélange ÉtOH/ THF (1:1) est ensuite ajoutée au réactif à reflux. Les rendements sont intéressants (78 %). Le produit isolé est brun-rouge avec des reflets métalliques. Cette particularité laisse croire que le composé est de nouveau sous forme de complexe avec le métal. L'analyse RMN ^1H immédiate de cette espèce révèle que le produit est très propre même sans purification, toutefois il ne possède que 5 signaux aromatiques (10 protons) alors que la 7,7'-diméthyl-2,2'-azoacridine (**82**) en compte 7 (14 protons). De plus, après quelques jours, le RMN ^1H révèle un mélange de plusieurs produits. Le produit se dégrade avec le temps. L'utilisation de $(\text{PhTe})_2$ n'est guère plus utile pour accéder à l'espèce **82**.

Quelques approches de couplages oxydatifs ont également été tentées pour préparer l'azoacridine **82** à partir de la 2-amino-7-méthylacridine (**79**) (Éq. 3,10).



Équation 3,10

Tableau 3,4: Conditions de préparations de **82** en milieu oxydant.

Essai	Nbre éq. 87	C	Réf.
1	2	12 MnO_2 , benzène	51
2	2	12 MnO_2 , 2 ZnCl_2 , benzène	-
3	2	1) HCl, 2) NaNO_2 3) AcONa , Na_2SO_3	52

L'utilisation de l'oxyde de manganèse (MnO_2) pour coupler deux molécules de **87** n'a pas permis de synthétiser l'azoacridine voulue. Le premier essai (**Tableau 3,5**) a été réalisé uniquement en présence de MnO_2 . En plus d'être obtenu avec un faible rendement, le produit est un mélange de plusieurs choses et sa faible solubilité limite les possibilités de purifications. La présence de ZnCl_2 comme agent complexant favorise l'oxydation complète de la fonction amine de la molécule **87**. Cette réaction mène simplement à la 7-méthyl-2-nitroacridine (**63**).

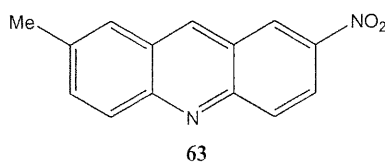


Figure 3,5: 7-méthyl-2-nitroacridine (**63**).

Contrairement à toutes les autres conditions de couplage étudiées, la dernière approche (**Tableau 3,4:** essai 3) ne fait pas intervenir un réactif métallique. Le produit de départ (**87**) est d'abord diazoté en présence de HCl (50 % v/v) et de nitrite de sodium (NaNO_2). Le couplage de deux molécules de **88** est réalisé en présence de bisulfite de sodium (Na_2SO_3) à un pH précis maintenu par l'acétate de sodium.

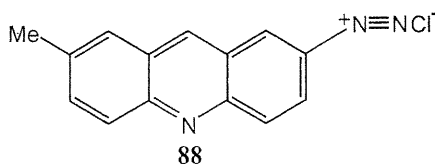


Figure 3,6: Intermédiaires de la formation de **82**.

Le produit obtenu est encore une fois un mélange complexe difficile à purifier à cause de sa faible solubilité dans la plupart des solvants. Puisque les composants du produit de la réaction ne peuvent être identifiés, cette voie de synthèse à elle-aussi été abandonnée.

3,4,4- Conclusions:

La préparation des intermédiaires 7,7'-diméthyl-2,2'-azoacridine (**82**) et 7,7'-diméthyl-2,2'-hydrazoacridine (**61b**) n'a pas été possible. La plupart des réactions de couplage effectuées et celles proposées dans la littérature⁵³⁻⁵⁵ utilisent des réactifs métalliques. Il semble que les métaux de ces espèce aient une grande affinité avec les acridines. La formation de divers complexes au cours des réactions est nettement favorisée. ce qui pourrait avoir pour effet que les produits isolés sont des mélanges complexes.

La présence de complexes pourrait aussi expliquer le manque de solubilité des produits isolés. Cette particularité a rendu toute purification impossible dans la plupart des cas. Pour toutes ces raisons, la nature des produits réactionnels n'a pu être clairement identifiée pour plusieurs des couplages effectués.

L'utilisation de réactifs non métalliques a seulement permis d'isoler un mélange complexe de produit dont la purification est rendue impossible à cause du manque de solubilité.

Conclusions générales

La séparation physique des énantiomères du 2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle par recristallisations successives de sels de tartrate a permis d'isoler des produits fortement enrichis en R et en S avec des rendements satisfaisants. En plus d'accélérer les analyses, le développement d'une nouvelle méthode de résolution par RMN ^1H permettant de déterminer avec précision la composition énantiomérique de ces produits a joué un rôle important au niveau de la diminution des pertes de rendements lors des cristallisations. À l'aide des produits résolus, il est possible de préparer chacun des énantiomères du 3,3',10,10'-tétraméthyl-4,4'-biacridan et d'effectuer la photoréduction énantiosélective d'halogénures tertiaires.

Cette même technique permet aussi de séparer les énantiomères du 4,4',6,6'-tétraméthyl-1,1'-biphényle et d'autres diamines chirales, ce qui nous laisse croire que l'analyse RMN ^1H des sels diastéréoisomériques formés à l'aide du (R)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogen phosphate serait une méthode assez générale.

La synthèse des dérivés du 2,2'-diamino-1,1'-biacridan n'a pu être complétée. En effet, la préparation des précurseurs biacridines clés par le couplage direct de la 2-hydroxyacridine et par le réarrangement des dérivés de la 2,2'-hydrazoacridine préalablement synthétisés n'a pu être réalisée.

Cependant l'exploration de ces différentes approches a tout de même permis d'effectuer la synthèse de quelques acridines intéressantes. Même si la stratégie de synthèse de la 2-hydroxyacridine avait déjà été développée dans nos laboratoires, le travail qui a été effectué sur cette espèce a permis d'améliorer de manière significative le rendement de certaines réactions ainsi que la pureté des produits recueillis.

De plus, les tentatives de préparation des dérivés de la 2,2'-hydrazoacridine ont mené au développement d'une synthèse assez simple de la 7-méthyl-2-nitroacridine. Il a aussi été possible d'isoler d'une manière assez intéressante la 2-diamino-7-méthylacridine.

Chapitre 4:
Partie expérimentale

4,1- Notes générale de la partie expérimentale:

4,1,1- La spectroscopie:

Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés à l'aide des spectrophotomètres Brucker-AMX 300 MHz et Brucker-ARX 400 MHz. Les spectres RMN ^{13}C ont seulement été pris sur le Brucker-ARX 400 MHz. Sur cet appareil, la fréquence de résonance du carbone est de 100 MHz. Tous les échantillons ont été analysés dans un tube en Pyrex[®] de 5 mm de diamètre en solution dans un solvant deutéré. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) et les constantes de couplages en Hertz (Hz).

Les spectres infrarouges ont été enregistrés à l'aide de films entre deux plaques de NaCl ou à l'aide des pastilles de KBr des produits avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer 783. Les fréquences d'absorption les plus intenses et significatives ont été reportées et elles sont exprimées en cm^{-1} .

4,1,2- La chromatographie:

Les CCM ont été effectuées sur des plaques chromatographiques en aluminium recouvertes de 0,2 mm de gel de silice 60F₂₅₄. Les chromatographies préparatives ont plutôt été réalisées sur de plaques de verre également recouvertes de gel de silice (Whatman[®] PK6F). Afin d'éliminer toutes traces d'impuretés à la surface, ces dernières ont préalablement été éluées avec un mélange 99:1 éther diéthylique/acide acétique et séchées à l'étuve.

Une lampe U.V. à longueur d'onde de 254 nm et 365 nm a été utilisée pour révéler les produits ayant des chromophores. L'iode ainsi que des solutions aqueuses de molybdate d'ammonium et de permanganate de potassium ont aussi été utiles comme révélateurs pour certains composés.

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées avec du gel de silice de la compagnie Silicycle ayant une grosseur de grain de l'ordre de 40-60 μm (230-400 Mesh ASTM).

Les analyses HPLC ont été réalisées sur un système dont les composantes proviennent toutes de la compagnie Waters: le contrôleur 600E, le détecteur U.V. 486, la pompe U6K et l'intégrateur 746. La colonne utilisée est de type ChiralCell OD. Une solution de 90:10 hexanes:isopropanol a été utilisée comme éluant avec un débit de 1 mL/min. Les solvants (J.T. Baker et Sigma-Aldrich) utilisés sont de grade HPLC et ils ont préalablement été filtrés sur Millipores[®]. Une seule analyse a été réalisée pour chacun des analytes.

4,1,3- Constantes physiques:

Le point de fusion des solides a été mesuré sur un appareil à points de fusion de la compagnie Bucki. Les points de fusion rapportés ne sont pas corrigés.

Les pouvoirs rotatoires ont été obtenus, à TP et à 589 nm, à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 341. Tous les échantillons ont été préparés avec une solution de HCl 1N (1,2 mL) dans une cellule ayant une longueur optique de 1 dm.

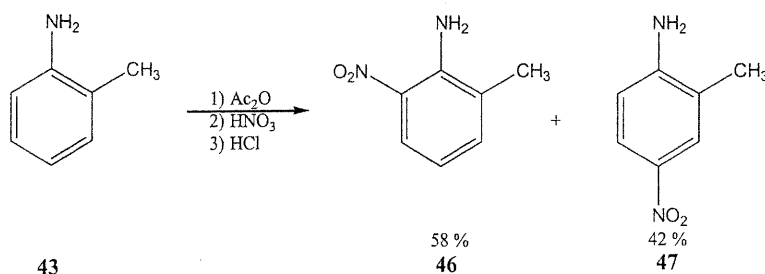
4,1,4- Les solvants et les réactifs:

Pour les chromatographies, l'hexanes, le dichlorométhane et l'acétate d'éthyle ont été distillés avant d'être utilisés. Le THF a été asséché par reflux avec du sodium métallique en présence de benzophénone comme indicateur.

Sauf si la synthèse est décrite, tous les réactifs sont d'origines commerciales. Ils proviennent des compagnies Sigma-Aldrich, BDH et Anachemia.

4,2- Synthèse et résolution du 2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-bi-phényle:

4,2,1- Préparation du 2-amino-3-nitrotoluène:²³



À l'anhydride acétique (335 mL) est combiné l'*o*-toluidine (**43**) (60 mL; 560 mmol). Après 30 minutes d'agitation à 50 °C, la solution est refroidie et l'acide nitrique concentré (66 mL) est ajouté goutte-à-goutte pendant 2h. La température doit toujours être maintenue à 11±1 °C. Le mélange est agité pendant 30 minutes additionnelles. Le produit nitré est ensuite précipité dans 840 mL d'eau froide. Le précipité est ensuite filtré. La déprotection est effectuée avec du HCl concentré (135 mL). La réaction est laissée à reflux pendant 2h. La solution chaude est alors transférée dans 210 mL d'eau et le 2-amino-3-nitrotoluène (**46**), un précipité rouge foncé (46 g; 58 %) est récupéré par filtration. Le produit ne nécessite aucune purification supplémentaire. Le 2-amino-5-nitrotoluène (**47**) (poudre orangée) précipite plus tard dans le filtrat.

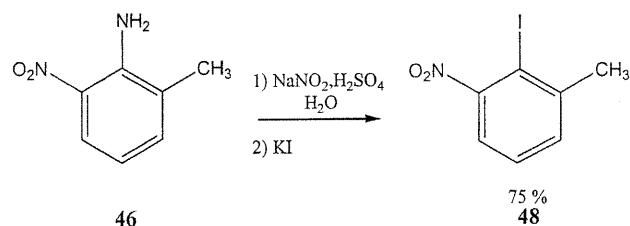
P.f.: 92-94 °C (lit. 95-96 °C).²³

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,20 (s, 3H), 6,62 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 7,27 (dd, 1H, J= 1,3 Hz, 8,4 Hz), 8,04 (dd, 1H, J= 1,3, 8,4 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 14,37, 115,84, 124,03, 152,21, 132,04, 143,36, 148,02.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3479 (N-H), 3168 (C-H aromatique), 1626 (C=C aromatique), 1514 et 1411 (N=O).

4,2,2- Préparation du 2-iodo-3-nitrotoluène:²⁴



En prenant soin de toujours maintenir la température en dessous de 50 °C, le produit **46** (41 g; 269 mmol) est ajouté par petites portions à 107 mL de H₂SO₄ concentré. Le mélange réactionnel est ensuite placé dans un bain de glace, ce qui est suivi de l'addition successive de 107 g de glace concassée ainsi que 107 mL d'eau. La diazotisation est effectuée avec une solution saturée de NaNO₂ (29 g, 420 mmol) entre 5-10 °C. La température du mélange est par la suite amenée à 15°C et une solution saturée de KI (70 g, 422 mmol) est incorporée goutte-à-goutte en maintenant une agitation vigoureuse. La réaction est laissée toute une nuit à température ambiante. Le produit **48** est extrait avec du toluène et de l'eau contenant du Na₂SO₃. La phase organique est ensuite séchée avec MgSO₄, filtrée et concentrée. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice et le 2-iodo-3-nitrotoluène (**48**) pur (40 g ; 75 %) est ainsi isolé.

R_f (90 Hexanes/ 10 acétate d'éthyle)= 0,51.

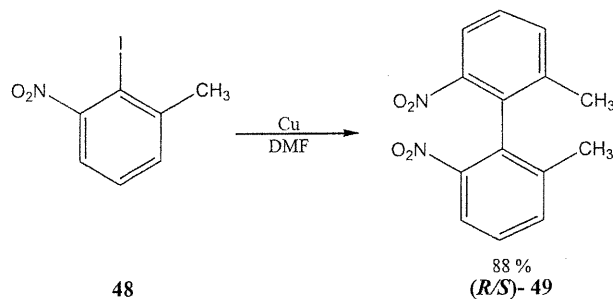
P.f.: 65-67 °C (lit. 67-68 °C).²⁴

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,60 (s, 3H), 7,32-7,45 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 29,58, 92,27, 121,64, 128,52, 132,19, 145,05, 155,15.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3069 (C-H aromatique), 1523 et 1372 (N=O).

4,2,3- Préparation du 6,6'-méthyl-2,2'-dinitro-1,1'-biphényle:²⁵



Une solution composée de 40 g (152 mmol) de 2-iodo-3-nitrotoluène (**48**) dans 35 mL de DMF est chauffée à 150 °C. À celle-ci, du cuivre poudreux (96 g), traité avec de l'iode et de l'acétone,²⁶ est ajouté portion par portion pendant un période de 90 minutes. Le mélange réactionnel est agitée pendant une heure supplémentaire. Le mélange est alors filtré et le cuivre est rincé avec du toluène. Le produit est extrait avec de l'eau et du HCl dilué. La phase organique est séchée, concentrée *in vacuo* et le solide (**R/S**)-**49** recueilli (18 g, 88 %) peut être utilisé sans purification supplémentaire.

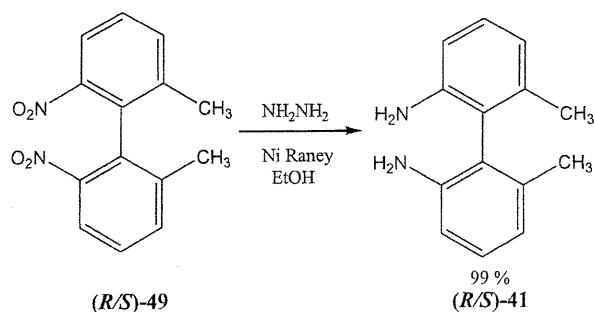
P.f.: 106-107 °C (lit. 107-108 °C).²⁵

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,12 (s, 6H), 7,47 (t, 2H, J= 7,9 Hz), 7,57 (dd, 2H, J= 1,4, 7,9 Hz), 8,11 (dd, 2H, J= 1,4, 7,9 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 19,78, 122,27, 128,54, 131,35, 135,14, 138,28, 148,04.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3094 (C-H aromatique), 1523 et 1355 (N=O).

4,2,4- Préparation du (*R/S*)-2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle:²⁷



La réduction des groupements nitro de (*R/S*)-49 (17 g; 62 mmol) a été effectuée avec de l'hydrazine hydratée (78 mL) dans 300 mL d'éthanol 95 % avec une quantité catalytique de nickel de Raney. Le mélange est laissé à reflux pendant une nuit. La solution chaude est ensuite filtrée. Le filtrat est concentré *in vacuo* et le produit (*R/S*)-41 (13 g, 99 %) est ainsi obtenu.

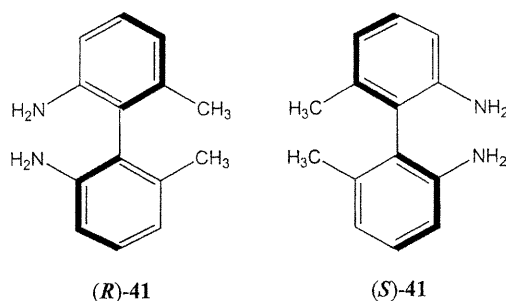
P.f.: 136-138 °C (lit. 136 °C).²⁷

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,97 (s, 6H), 6,69 (d, 2H, J= 7,7 Hz), 6,75 (d, 2H, J= 7,7 Hz), 7,11 (t, 2H, J= 7,7 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 19,47, 112,75, 120,06, 122,18, 128,33, 137,82, 144,22.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3440 (N-H), 3021 (C-H aromatique), 1615 (C=C aromatique) 1445 (C-H méthyle).

4,2,5- Séparation physique des énantiomères du (*R/S*)-2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle:²²



Une solution de 13 g (61 mmol) de (*R/S*)-41 dans 65 mL d'éthanol anhydre est amenée à ébullition. Cette dernière est mélangée à une solution bouillante de 9,4 g (62 mmol) d'acide (*R,R*)-tartrique dans 45 mL d'éthanol 100 %. Le volume de solvant est réduit au maximum. Le produit cristallise lors du lent refroidissement de la solution. Le sel diastéréomérique obtenu est cristallisé successivement jusqu'à ce que l'excès énantiomérique plafonne. La composition énantiomérique des cristaux est déterminée par spectroscopie RMN ¹H (section 4,1,6). Le sel est alors dissout dans un minimum de HCl_{dil}. La solution est ensuite basifiée avec NH₄OH afin de faire précipiter l'amine. Le mélange est filtré et le solide est recristallisé successivement jusqu'à l'obtention de cristaux très fortement énantiioenrichis en (*R*)-41 (1,5 g, 23 %): **p.f.** 158-160 °C (lit. 156 °C)²², [α]_D: -34,3 ° (HCl 1N) (lit. -36 °)²⁸. Par la même procédure, 1,6 g d'un produit enrichi en (*S*)-41 (23 %) ont été isolés partir de 13,7 g de **5** racémique et de l'acide (*S,S*)-tartrique (10 g, 66 mmol): **p.f.** 158-160 °C (lit. 156 °C)²², [α]_D: +29,5 ° (HCl 1 N) (lit. +35 °)²².

4,2,6- Détermination de l'excès énantiomérique par RMN ^1H :

Un tube RMN contenant (*R/S*)-**41** (2,5 mg: 1 éq), (*R*)-1,1'-binaphtyl-2,2'-diylhydrogen phosphate (**58**) (10,6 mg: 2,5 éq) ainsi qu'1 mL d'un mélange $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$ (1:1) est préparé et analysé. Les signaux des groupements méthyles des énantiomères de **41** ont des déplacements chimiques différents. Les excès énantiomériques sont obtenus à partir du rapport des intégrations des signaux de chacun des énantiomères sur la sommes des intégrations des signaux des méthyles.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1,90 (s,3,04H), 1,92 (s,2,96H), 7,27 (m, 15H), 7,42 (td, 5H, $J= 1,2, 6,8$ Hz), 7,48 (dd, 5H, $J= 0,72, 8,8$ Hz), 7,92 (d, 5H, $J= 8,9$ Hz), 7,98 (d, 5H, $J= 8,1$ Hz).

Des tubes identiques sont également préparés et analysés pour les produits enrichis en (*R*)-**41** et en (*S*)-**41**.

(R)-41: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1,90 (s, 5,88H), 1,92 (s, 0,12H), 7,14 (m, 2H), 7,34 (m, 14H), 7,44 (td, 5H, $J= 1,5, 6,6$ Hz), 7,50 (d, 5H, $J= 8,8$ Hz), 7,95 (d, 5H, $J= 8,2$ Hz), 8,01 (d, 5H, $J= 8,8$ Hz), (96,2 \pm 0,6) %ee (HPLC: (97,8 \pm 0,5) %ee).

(S)-41: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1,87 (s, 0,11H), 1,89 (s, 5,89H), 7,25 (m, 16H), 7,42 (td, 5H, $J= 1,2, 7,5$ Hz), 7,50 (dd, 5H, $J= 8,9$ Hz), 7,91 (d, 5H, $J= 8,1$ Hz), 7,97 (d, 5H, $J= 8,1$ Hz), 8,01 (d, 5H, $J= 8,8$ Hz), (96,4 \pm 0,6) %ee (HPLC: (97,2 \pm 0,5) %ee).

4,2,7- Analyses HPLC des énantiomères de (*R/S*)-41:

Les produits racémiques et fortement énantiomériques ont aussi été analysés par HPLC afin d'en déterminer la composition énantiomérique et de la comparer à celle obtenue par spectroscopie RMN ¹H. Toutes les analyses ont été effectuées avec un mélange hexanes/ isopropanol (90:10) comme éluant avec un débit de 1 mL/min. L'analyse RMN ¹H et le pouvoir rotatoire de chacun des échantillons ont permis de déduire la nature ((*R*)-41 ou (*S*)-41) des deux signaux importants des chromatogrammes.

Tableau 4,1: Détermination des excès énantiomériques de produits racémiques et résolus.

Essai	T.R. (min.)		Aire des pics	Composition (±0,5) %	ee (± 0,5 %)
1	10,66	(<i>S</i>)-41	43381109	49,8	0,4
	19,22	(<i>R</i>)-41	43982734	50,2	
2	10,83	(<i>S</i>)-41	240930	1,1	97,8
	19,26	(<i>R</i>)-41	22194813	98,9	
3	13,40	(<i>S</i>)-41	54114877	98,6	97,2
	18,99	(<i>R</i>)-41	748990	1,4	

Afin d'établir une corrélation entre la résolution de (*R/S*)-41 effectuée par RMN ¹H par rapport à la résolution HPLC (**Graphique 1**), l'excès énantiomérique de plusieurs échantillons partiellement ou fortement énantiorenrichis en (*R*)-41 a été mesuré.

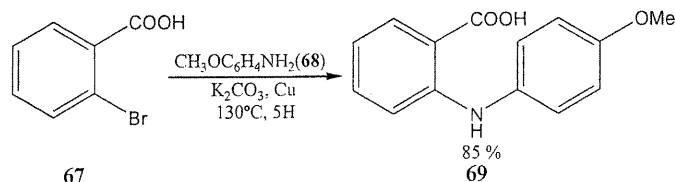
Tableau 4,2: Détermination des excès énantiomériques de produits enrichis en (*R*)-41.*

Essai	(<i>R</i>)-41 ± 0,5 % (± 0,6 %)	(<i>S</i>)-41 ± 0,5 % (± 0,6 %)	ee ± 0,5 % (± 0,6 %)
1	50,2 (50,1)	49,8 (49,9)	0,4 (0,2)
2	74,5 (74,0)	25,4 (26,6)	49,1 (48,7)
3	87,9 (87,1)	12,1 (12,9)	75,8 (74,2)
4	98,9 (98,1)	1,1 (1,9)	97,8 (96,2)

* Les valeurs entre parenthèses ont été obtenues par RMN¹H.

4,3- Approche de synthèse de la 2,2'-diamino-1,1'-biacridine via la 2-hydroxyacridine:

4,3,1- Préparation de l'acide (*p*-méthoxy)-*N*-(phényl)-antranillique :³⁸



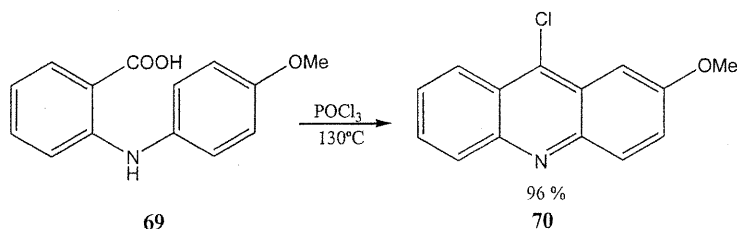
Dans un mortier, l'acide 2-bromobenzoïque (**67**, 30,60 g; 151 mmol), la *p*-anisidine (**68**) (31,93 g; 259 mmol), le cuivre en granules (5,67 g; 89 mmol) et le K_2CO_3 (23,56 g) sont broyées ensemble et placés dans un ballon. Le mélange est chauffé à 130 °C pendant 5 h. Le solide noir est ensuite récupéré avec du HCl 15 %, filtré et rincé à l'eau. Le produit est dissout dans une solution bouillante de NaOH 4 N. Après avoir ajouté du charbon activé, le mélange est agité dans ces conditions pendant 10 minutes. La solution noire est, par la suite, filtrée sur de la célite. Le filtrat refroidi est acidifié jusqu'à pH 2 avec du HCl concentré. Le précipité est filtré, repris dans un mélange éthanol 100 %/ CH_2Cl_2 et séché avec MgSO_4 . Après l'évaporation du solvant sous pression réduite, le produit **69** est obtenu (31,05 g; 85 %) et peut être utilisé sans purification supplémentaire.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 3,80 (s, 3H), 6,65 (td, 1H, $J=0,7, 8,0$ Hz), 6,95 (m, 3H), 7,15 (dd, 2H, $J=2,1, 6,7$ Hz), 7,26 (td, 1H, $J=1,7, 8,0$ Hz), 7,94 (dd, 1H, $J=1,7, 8,0$ Hz)..

RMN ^{13}C (100MHz, CD_3OD): δ (ppm) 56,35, 112,34, 114,33, 115,83, 117,32, 126,81, 133,36, 134,83, 135,31, 150,91, 157,97, 173,00.

IR ν_{max} (cm^{-1}): 3479 (N-H), 3325 (COOH), 2952 (C-H aromatique), 1662 (C=O), 1241 (C-O).

4,3,2- Préparation de la 9-chloro-2-méthoxyacridine:³⁹



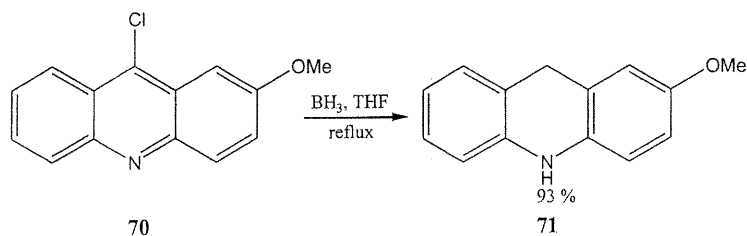
Dans un montage préalablement séché à la flamme, le produit **69** (11,15 g; 46 mmol) est mélangé à 40 mL de POCl₃. La solution est chauffée à 130 °C pendant 3 h. Le POCl₃ est ensuite distillé et le produit est transféré dans un mélange 1:1 NH₄OH/ glace. Le précipité est filtré rapidement et rincé avec une petite quantité d'eau. Le solide est alors repris dans le CH₂Cl₂ afin d'être séché avec MgSO₄. La solution est finalement concentrée *in vacuo* et la 9-chloro-2-méthoxyacridine (**70**) (10,79 g; 96 %) très propre est récupérée.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3,99 (s, 3H), 7,44 (m, 2H), 7,59 (td, 1H, J= 1,3, 7,7 Hz), 7,72 (td, 1H, J= 2,0, 7,7 Hz), 8,06 (dd, 1H, J= 2,0, 7,7 Hz), 8,15 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 8,31 (dd, 1H, J= 1,3, 7,7 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 55,53 99,59, 123,97, 124,25, 125,05, 125,72, 126,84, 129,17, 129,61, 131,31, 137,98, 145,92, 147,03,157,97.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3088 (C-H aromatique), 1629 (C=C aromatique), 1233 (C-O), 765 (C-Cl).

4,3,3- Préparation du 2-méthoxyacridan:



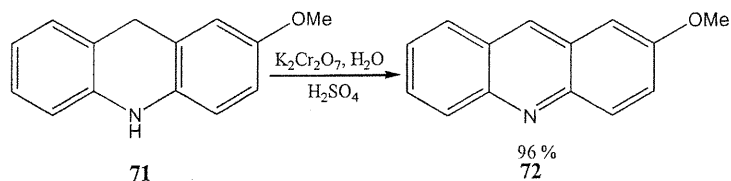
La 9-chloro-2-méthoxyacridine (**70**) (11,29 g; 46 mmol) est solubilisée dans 250 mL de THF anhydre. Puis le BH_3 (200 mL) est ajouté et la solution est mise à reflux pendant pendant 24 h. Le mélange est refroidi dans un bain de glace et 170 mL d'eau suivis de 70 ml de HCl concentré sont doucement ajoutés. La réaction est agitée dans ces conditions pour 30 minutes supplémentaires. Le THF est ensuite évaporé afin que le produit soit extrait avec du CH_2Cl_2 et du HCl 1 M. La phase organique est séchée avec MgSO_4 et le solvant est évaporé. De cette façon, le produit **71** (9,08 g; 93 %) est obtenu.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3,77 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 6,60 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,67 (m, 3H), 6,82 (td, 1H, $J = 1,1, 6,4$ Hz), 7,08 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 31,40, 55,70, 112, 65, 113,35, 113,85, 114,09, 119,20, 120,15, 120,99, 124,43, 126,97, 128,52, 140,57, 170,52.

IR ν_{max} (cm^{-1}): 3288 (N-H), 2939 (C-H aromatique), 1632 (C=C aromatique), 1222 (C-O).

4,3,4- Préparation de la 2-méthoxyacridine :⁴⁰



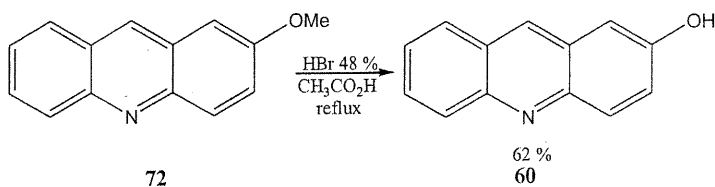
La moitié d'une solution bouillante de 1,18 g de $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ dans 15 mL d'eau est ajoutée à une solution, elle-même à ébullition, de 3,78 g (18 mmol) de **71**, 165 mL d'eau et de 20 mL de H_2SO_4 concentré. Le mélange est laissé à bouillir pendant 5 minutes avant que la deuxième portion de $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (aq) soit introduite dans le ballon réactionnel. Après 5 minutes d'agitation, une autre solution bouillante (3,18 g de $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ dans 25 mL d'eau) est ajoutée. La réaction est agitée pendant 10 minutes supplémentaires. La solution bouillante est ensuite réfrigérée pendant 12 h. La 2-méthoxyacridine (**72**) est filtrée et placée au dessiccateur. Le solide orange obtenu (3,58 g; 96 %) n'a pas besoin de purification.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3,70 (s, 3H), 6,76 (d, 1H, $J=2,5$ Hz), 7,18 (dd, 1H, $J=2,5, 9,4$ Hz), 7,27 (td, 1H, $J=0,9, 7,5$ Hz), 7,51 (td, 1H, $J=1,1, 7,5$ Hz), 7,60 (dd, 1H, $J=0,9, 7,8$ Hz), 7,7 (d, 1H, $J=9,4$ Hz), 7,85 (dd, 1H, $J=1,1, 7,5$ Hz), 8,16 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 55,92, 104,21, 126,78, 127,07, 127,97, 128,21, 128,48, 128,81, 129,99, 130,50, 136,87, 146,08, 147,31, 158,20.

IR ν_{max} (cm^{-1}): 3060 (C-H aromatique), 1633 (C=C aromatique), 1219 (C-O).

4,3,5- Préparation de la 2-hydroxyacridine:



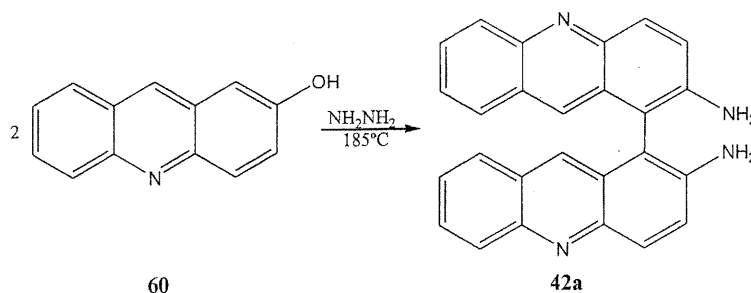
Un mélange composé de 3,04 g (14 mmol) de 2-méthoxyacridine (**72**), 101 mL d'acide acétique et 101 mL de HBr 48 % est placé à reflux pendant 4 jours. L'acide acétique est distillé et de l'eau (100 mL) est ajouté au mélange restant. La solution est ensuite amenée à pH 6 avec du NaOH 4N afin que le produit précipite. Le solide est filtré et placé au dessiccateur ce qui permet d'isoler 1,74 g (62 %) de 2-hydroxyacridine (**60**).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm): 7,47 (d, 1H, $J=2,6$ Hz), 7,78 (m, 2H), 8,04 (td, 1H, $J=1,5, 6,9$ Hz), 8,14 (m, 2H), 8,25 (d, 1H, $J=8,5$ Hz), 9,32 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD): δ (ppm): 107,81, 127,11, 127,23, 128,59, 129,01, 129,22, 129,75, 130,56, 130,86, 135,57, 146,38, 147,99, 156,59.

IR ν_{max} (cm^{-1}): 3392 (OH), 3084 (C-H aromatique), 1635 (C=C aromatique), 1224 (C-O).

4,3,6- Tentatives de préparation de la 2,2'-diamino-1,1'-biacridine:³¹

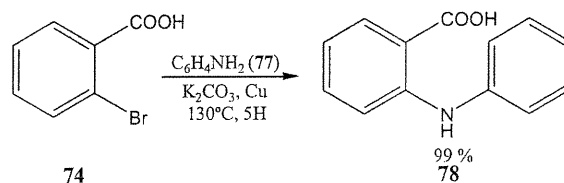


Pour toute les tentatives de couplage, le produit **60** est introduit dans un tube de verre à paroi épaisse avec 1 mL d'une solution étalon d'hydrazine monohydratée (0,05 M dans le méthanol). Une fois le solvant évaporé sous pression réduite, le tube est scellé (torche butane/ O₂) et placé à l'étuve froide. La température est graduellement augmentée. Finalement le tube est refroidi jusqu'à TP, puis ouvert. Le produit brut est extrait avec du CH₂Cl₂ et de l'eau. Le solide noir obtenu est purifié par chromatographie préparative (CH₂Cl₂/ AcOEt 80:20).

Tous les produits bruts et les produits purifiés sont des mélanges complexes dont le RMH ¹H est difficilement analysable.

4,4- Approche de synthèse de la 2-nitro-9-acridone:

4,4,1- Préparation de l'acide *N*-(phényl)-anthranillique :⁴²



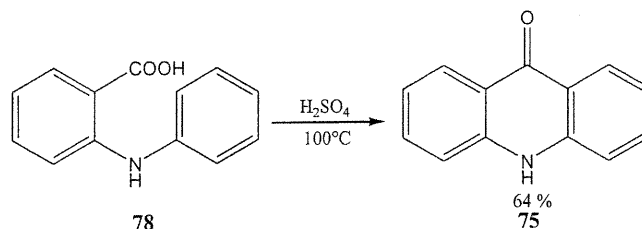
Le couplage est effectué à partir de 38,0 g (193 mmol) d'acide 2-bromobenzoïque (**74**) et 30,0 g (322 mmol) d'anilline (**77**) par la même méthode que le produit **78**. La réaction permet ainsi d'obtenir 40,9 g (99 %) d'acide *N*-(phényl)-anthranillique (**78**) d'une excellente pureté.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 6,74 (td, 1H, J= 0,9, 7,5 Hz), 7,06 (td, 1H, J=1,2, 7,3 Hz), 7,22 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 7,98 (dd, 1H, J=1,7, 7,5 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 113,41, 114,79, 118,16, 123,02, 124,41, 130,43, 133,28, 135,13, 142,18, 149,22, 171,86.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3410 (N-H), 3050 (COOH), 1662 (C=O), 1557 (C=C aromatique).

4,4,2- Préparation de la 9-acridone:⁴²



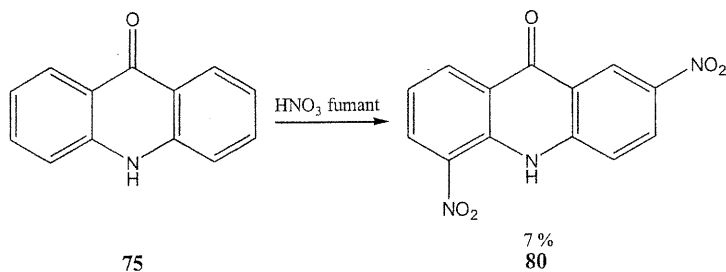
Dans un ballon, le produit **78** (10,2 g; 48 mmol) est dissout dans 40 mL de H₂SO₄ concentré. La solution est chauffée à 100 °C pendant 3 h. Le mélange refroidi est doucement transféré dans 400 mL d'eau bouillante. Après 5 minutes d'agitation à ébullition, la réaction est placée dans un bain de glace. Le précipité vert est filtré et séché dans un dessiccateur. Le solide brut est purifié par recristallisation dans un soxhlet (éthanol 100 %). De cette façon, la 9-acridone pure (**75**) (6,0 g; 64 %) est isolée.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 7,25 (td, 2H, J= 0,8, 7,4 Hz), 7,54 (dd, 2H, J=0,8, 7,4 Hz), 7,73 (td, 2H, J= 1,4, 7,4 Hz), 8,23 (dd, 2H, J= 1,4, 7,4 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 118,36, 121,51, 122,03, 127,04, 134,49, 141,92, 177,81.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3233 (N-H), 3096 (C-H aromatique), 1634 (C=O), 1597 (C=C aromatique).

4,4,3- Préparation de la 2,5-dinitro-9-acridone:



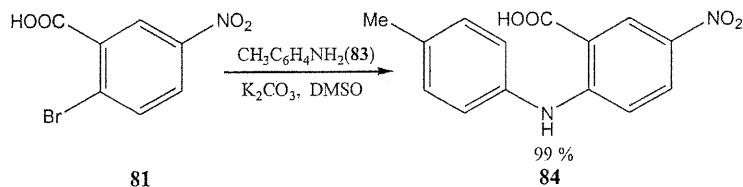
Dans un ballon à 0 °C, du HNO₃ fumant (3,2 mL d'une solution 9 HNO₃ fumant: 1 H₂O) est ajouté à 3,0 g (15 mmol) de 9-acridone (**75**). Après 1 h, le produit est précipité avec 20 mL d'eau. Le solide jaune est filtré et séché au dessiccateur. Après purification par colonne «flash», R_f(CH₂Cl₂/ AcOEt 80:20)= 0,71, le produit **80** (312 mg; 7 %) est obtenu.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 7,52 (t, 1H, J= 8,2 Hz), 8,29 (d, 1H, J= 8,6 Hz), 8,54 (dd, 1H, J= 2,2, 8,2 Hz), 8,66 (dd, 1H, J=2,2, 8,2 Hz), 8,70 (dd, 1H, J= 2,1, 8,6 Hz), 8,91 (d, 1H, J= 2,1 Hz).

La même réaction a été effectuée avec 0,5 g (2,6 mmol) de 9-acridone et 0,5 mL de HNO₃ fumant pendant 15 minutes. Cependant même après purification par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂/ AcOEt 80:20), des mélanges complexes de produits sont obtenus.

4,5- Approche de synthèse de la 7,7'-diméthyl-2,2'-azobiacridine:

4,5,1- Préparation de l'acide 5-nitro-N-(*p*-tolyl)-anthranillique:



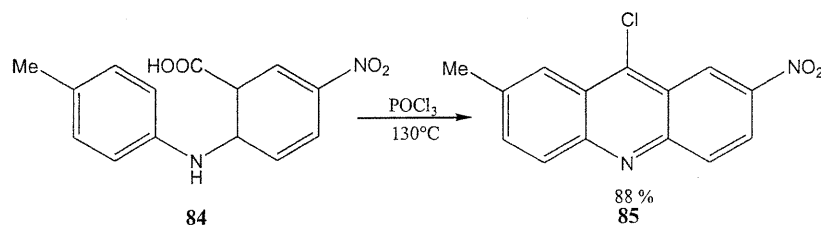
Dans un ballon, l'acide 2-bromo-5-nitrobenzoïque (**81**) (10,51 g; 50 mmol) est dissout dans 50 mL de DMSO. À cette solution, la *p*-toluidine (**83**) (10,76 g; 100 mmol) et le K_2CO_3 (7,21 g) sont ajoutés. La réaction est chauffée à 100 °C pendant 66 h. La solution chaude est transférée dans 250 mL d'eau froide afin de faire précipiter le produit. Le mélange est acidifié et le solide jaune est filtré. Ce dernier est repris dans l'éthanol 100 %/ CH_2Cl_2 (1:1) et la solution est séchée avec MgSO_4 . Le produit **84** (14,11 g; 99 %) est isolé une fois le solvant évaporé.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 2,33 (s, 3H), 7,02 (d, 1H, $J=9,5$ Hz), 7,22 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 7,26 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 8,13 (dd, 1H, $J=2,8, 9,5$ Hz), 9,68 (d, 1H, $J=2,8$ Hz), 10,29 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 21,59, 111,52, 114,07, 125,36, 129,36, 130,33, 131,27, 136,38, 136,46, 137,27, 153,81, 169,73.

IR ν_{max} (cm^{-1}): 3318 (N-H), 2915 (COOH), 1673 (C=O), 1590 (C-C aromatique), 1498 et 1317 (N=O).

4,5,2- Préparation de 9-chloro-7-méthyl-2-nitroacridine:³⁹



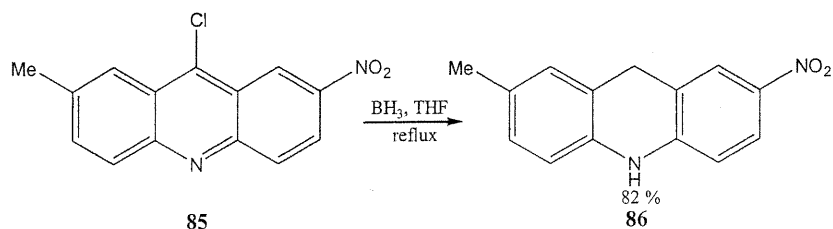
La cyclisation est effectuée à partir de 25,0 g (92 mmol) d'acide 5-nitro-(*p*-tolyl)-*N*-(phényl)-anthranillique (**84**) en suivant la même procédure que le produit **70**. La 9-chloro-7-méthyl-2-nitroacridine (**85**) (22,1 g; 88 %) obtenue ne nécessite aucune purification supplémentaire.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,66 (s, 3H), 7,77 (dd, 1H, J= 1,8,9,3 Hz), 8,18 (dd, 1H, J= 0,7, 6,2 Hz), 8,19 (d, 1H, J= 0,7 Hz), 8,29 (dd, 1H, J= 0,5, 9,4 Hz), 8,48 (dd, 1H, J= 2,5, 9,5 Hz), 9,39 (d, 1H, J= 0,5 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 19,89, 119,96, 120,22, 120,60, 120,78, 120,97, 122,61, 127,16, 129,99, 136,38, 140,52, 142,97, 146,60, 147,80.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3048 (C-H aromatique), 1651 (C=C aromatique), 1515 et 1325 (N=O), 781 (C-Cl).

4,5,3- Préparation du 7-méthyl-2-nitroacridan:

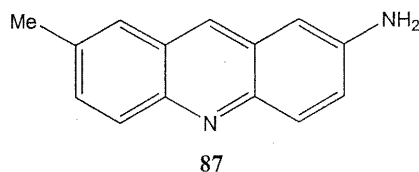


La réduction a été effectuée avec 3,9 g (14 mmol) de **85** par la même méthode que le produit **71**. De cette façon, 2,8 g (82 %) de **86** sont isolés.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2,28 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,62 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 7,99 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 18,10, 28,16, 110,23, 111,52, 116,37, 117,16, 121,47, 122,70, 125,53, 126,79, 129,59, 132,57, 138,06, 143,14.

IR ν_{max} (cm^{-1}): 3329 (N-H), 2913 (C-H aromatique), 1616 (C-C aromatique), 1502 et 1291 (N=O).



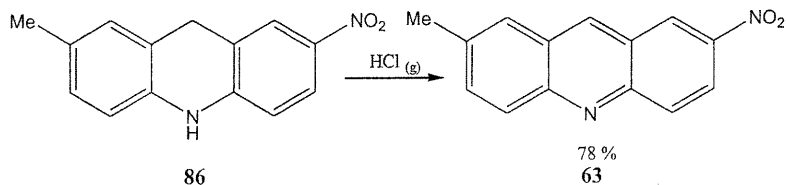
Lorsque la réaction de réduction de **85** est laissée à reflux pendant plus de 40 heures, le rendement de la 7-méthyl-2-nitroacridine (**86**) diminue de manière significative. Afin d'expliquer cette baisse d'efficacité en fonction du temps, la phase aqueuse obtenue lors de l'extraction du produit **86** avec CH_2Cl_2 et HCl (1 M) est récupérée. Après la neutralisation avec du NaOH (1 M) suivie d'une extraction au dichlorométhane, un produit secondaire de la réaction, la 2-amino-7-méthylacridine (**87**), a été isolé. Le composé obtenu est très pur et peut former jusqu'à 62 % du produit de la réduction lorsque celle-ci est laissée à reflux pendant une période de 96 h.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2,54 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 6,98 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,26 (dd, 1H, $J = 2,5, 9,8$ Hz), 7,49 (dd, 1H, $J = 1,8, 8,9$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 8,06 (m, 2H), 8,31 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 19,24, 102,65, 121,99, 123,10, 124,70, 125,69, 126,11, 127,72, 128,76, 129,08, 132,84, 132,84, 142,08, 142,95.

IR ν_{max} (cm^{-1}): 3445 (N-H), 3050 (C-H aromatique), 1616 (C=C aromatique).

4,5,4- Préparation de la 7-méthyl-2-nitroacridine:



D'abord, le produit **86** (6,0 g; 25 mmol) est solubilisé dans un minimum de THF. Pour favoriser la précipitation du sel d'acridinium, un maximum d'éther diéthylique est ajouté. La solution se brouille alors légèrement. Le mélange est ensuite soumis à un bullage de HCl (g) (environ 300 mL de H₂SO₄ concentré sur du NaCl). Après 72h, le sel est récupéré par filtration. L'acridine est déprotonée par partition des phases de CH₂Cl₂ et d'une solution aqueuse de K₂CO₃. La phase organique est ensuite séchée avec MgSO₄. Un fois le solvant évaporé *in vacuo*, 4,6 g (78 %) de **63** d'une excellente pureté sont obtenus.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,62 (s, 3H), 7,75 (dd, 1H, J=1,9, 8,9 Hz), 7,80 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 8,9 Hz), 8,30 (d, 1H, J= 9,5 Hz), 8,46 (dd, 1H, J= 2,5, 9,5 Hz), 8,86 (s, 1H), 8,98 (d, 1H, J= 2,3 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 20,51, 121,15, 122,44, 124,31, 125,69, 126,26, 127,02, 129,10, 131,16, 135,46, 137,48, 138,00, 144,50 149,86.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3042 (C-H aromatique), 1635 (C=C aromatique), 1505 et 1344 (N=O).

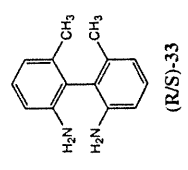
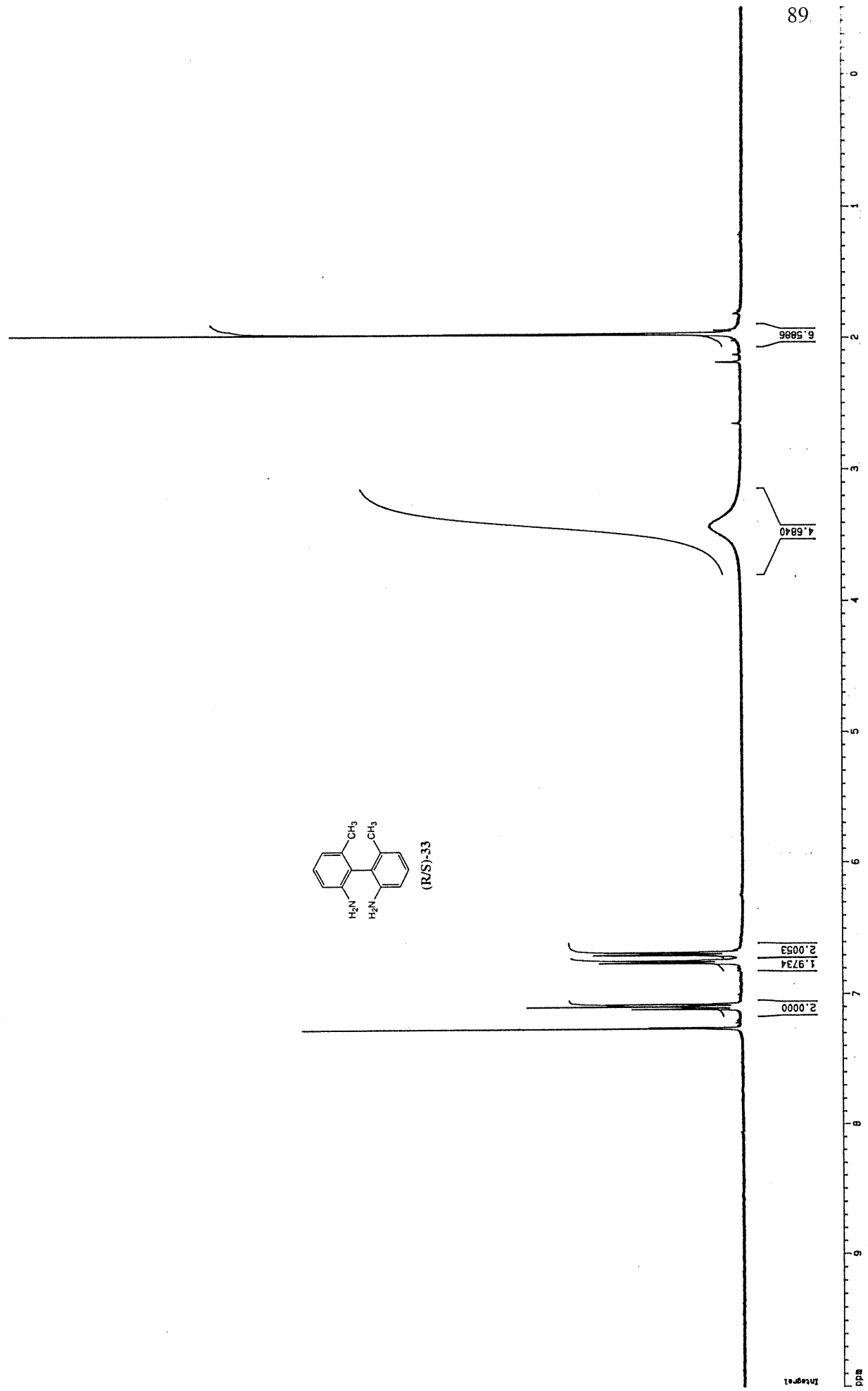
Références

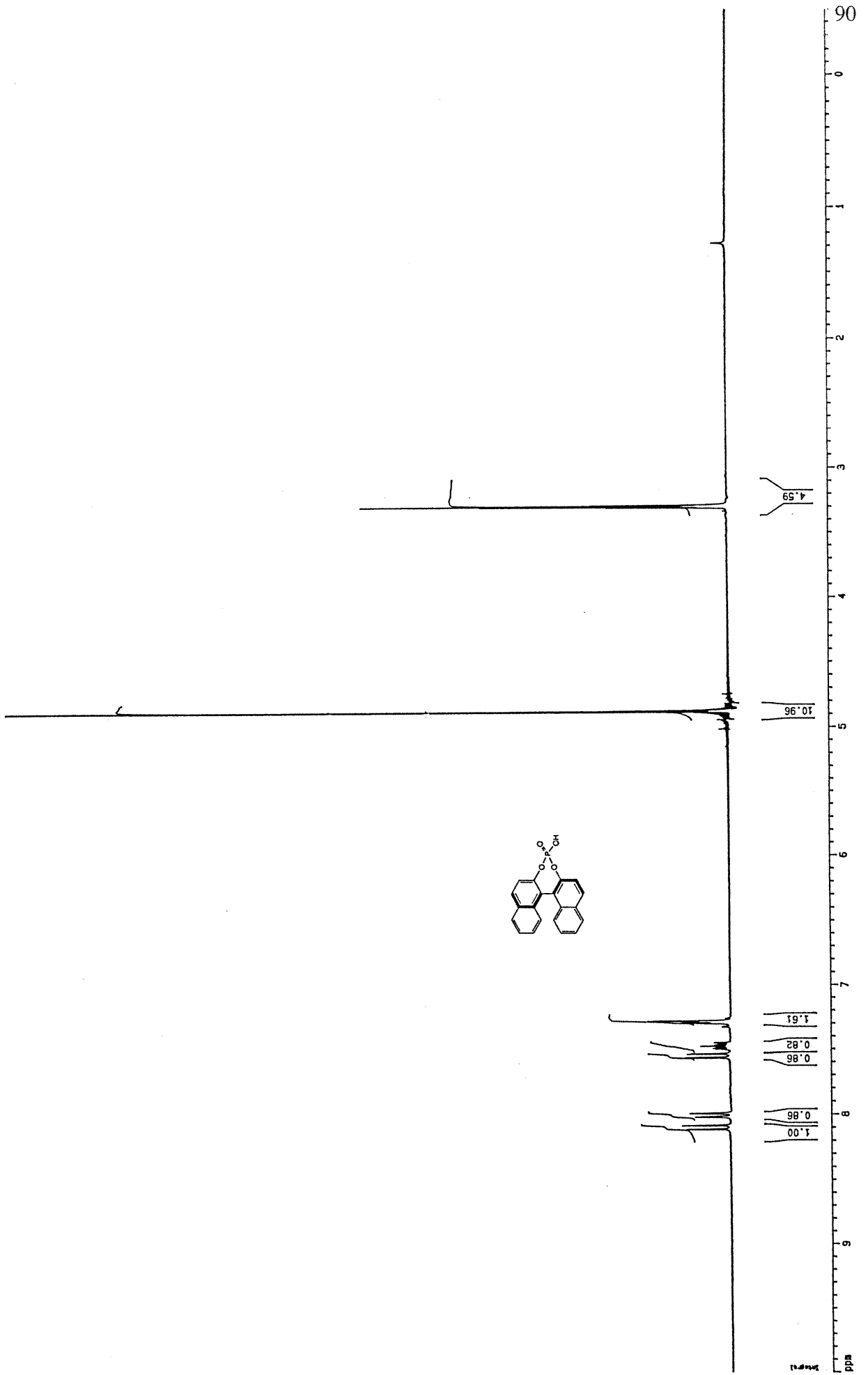
- 1- a) Curran, D.P.; Porter, N.A.; Giese, B., *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, **1995**; b) Porter, N.A.; Giese, B.; Curran, D.P., *Acc. Chem. Res.*, **1991**, *24*, 296.
- 2- Sibi, M.P.; Ji, J., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1996**, *35*, 190.
- 3- Stack, J.G.; Curran, D.P.; Geib, S.V.; Rebek, J., Jr.; Ballester, P.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7007.
- 4- Urabe, H.; Yamashita, K.; Suzuki, K.; Kobayashi, K.; Sato, F., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3576.
- 5- Wu, J.H.; Radinov, R.; Porter, N.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 11029.
- 6- Nishida, M.; Hayashi, H.; Nishida, A.; Kawhara, N., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 579.
- 7- Fahl, A.-R.; Renaud, P., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2661.
- 8- Sibi, M.P.; Shay, J. J.; Ji, J., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5955.
- 9- Murukata, M.; Tsutsui, H.; Hoshino, O., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 481.
- 10- Sibi, M.P.; Ji, J., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3800.
- 11- Metzger, J.O.; Blumenstein, M.; Schwarzkopf, K.; Hayen, J.O., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 177.
- 12- Dang, H.-S.; Diart, V.; Roberts, B.P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1994**, 1033.
- 13- Haque, H.-S.; Roberts, B.P., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 9123.
- 14- Curran, D.P.; Nanni, D., *Tetrahedron Assymetry*, **1996**, *7*, 2417.
- 15- Metzger, J.O.; Blumenstein, M.; Schwarzkopf, K., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1997**, *36*, 235.
- 16- a) Ohkubo, K.; Hamada, T.; Ishida, H.; Fukushima, M.; Wanatabe, M.; Kobayashi, H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 909; b) Ohkubo, K.; Hamada, T.; Ishida, H.; Fukushima, M.; Wanatabe, M.; Kobayashi, H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1993**, 909.
- 17- Tanner, D.D.; Kharrat, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2970.
- 18- Ishikawa, M.; Fukuzumi, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8864.

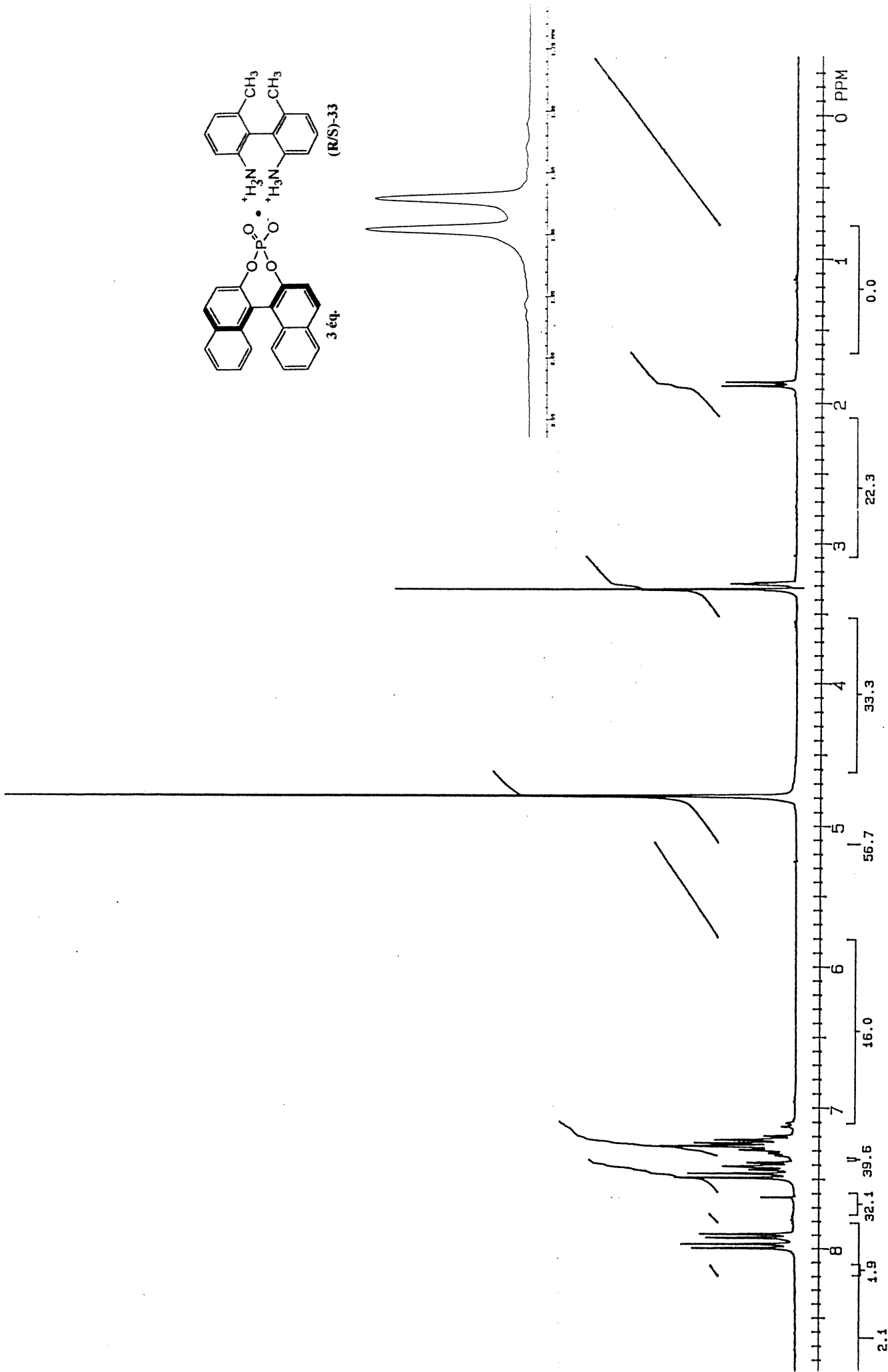
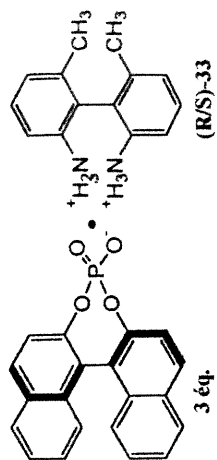
- 19- a) Giasson, R.; Boisvert, G., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6587; b) Mémoire de maîtrise de Guy Boisvert.
- 20- Rosini, C.; Franzini, L.; Rafaelli, A.; Salvadori, P., *Synthesis*, **1992**, 503.
- 21- Résultats soumis pour publication.
- 22- Meisenheimer, J.; Horing, M., *Chem. Ber.*, **1927**, 1425.
- 23- Howard, J.C., *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, Wiley, New York, **1963**, 42.
- 24- Kanoh, S.; Goka, S.; Murose, N.; Kybo, H.; Kondo, M.; Sugino, T.; Motoi, M.; Suda, H., *Polymer Journal*, **1987**, *19*, 1047.
- 25- Wittig, G.; Stichnoch, O., *Chem. Ber.*, **1935**, *68*, 928.
- 26- Fuson, C.; Cleveland, E.A., *Org. Synth. Vol. III*, Wiley, New York, **1955**, 339.
- 27- Moore, R.E.; Furst, A., *J. Org. Chem.*, **1958**, *23*, 1504.
- 28- Fitts, D.D.; Siegel, M.; Mislow, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 476 ; McGinn, M.A.; Lazarus, A.K.; Siegel, M.; Ricci, J.E.; Mislow, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 480.
- 29- Schmidt, R.; Cereghetti, M.; Heiser, B.; Schonholzer, P.; Hansen, H.-J., *Helv. Chem. Acta*, **1988**, *71*, 897.
- 30- McCreary, M.D.; Lewis, D.W.; Wernick, D.L.; Whitesides, G.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1038;
- 31- Brown, K.J.; Berry, M.S.; Murdoch, J.R., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4345.
- 32- Clovis, J.S.; Hammond, G.S., *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 1232.
- 33- Carlin, R.B.; Foltz, G. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 1992.
- 34- Jacobson, P.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1922**, 428, 76.
- 35- Olah, G.A.; Dunne, K.; Kelly, D.P.; Mo, Y.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 7458.
- 36- Cox, R.A.; Buncl, E.I., *The Chemistry of Hydrazo, Azo, and Azoxy Groups*, Wiley, New York, **1975**, p. 775-859.
- 37- Résultats non-publiés.
- 38- Fanta, P.E., *Chem. Rev.*, **1964**, *64*, 613.
- 39- Albert, A., *The Acridines*, Londres, Edward Arnold et Co., **1951**, p.24-25.
- 40- Albert, A., *The Acridines*, Londres, Edward Arnold et Co., **1951**, p.17-18.

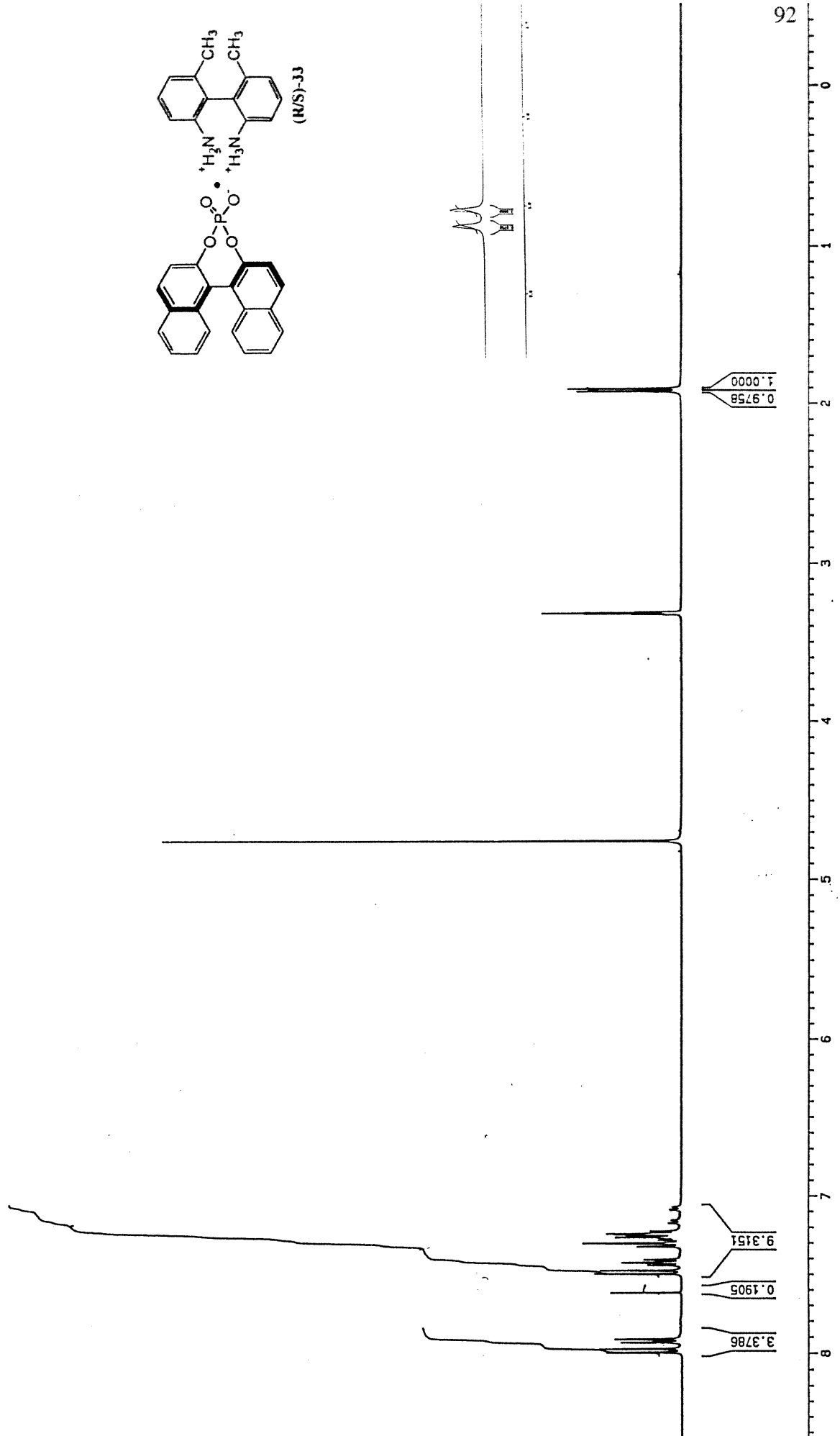
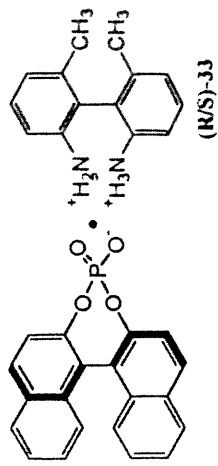
- 41- Shine, H.J.; Gruszecka, E.; Brownawell, M.; Filippo, J.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3218.
- 42- Banthorpe, D.V., *J. Chem. Soc.*, **1962**, 2407.
- 43- Shine, H.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 4054.
- 44- Fitton, A.O., *Practical Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, Londres et New York, **1968**, p. 90.
- 45- Lehmstedt, K., *Chem. Ber.*, **1938**, *71*, 808.
- 46- Lehmstedt, K., *Chem. Ber.*, **1931**, *64*, 2381.
- 47- Furniss, B.S.; Hannaford, A.J.; Smith, P.W.G.; Tatchell, A.R., *Textbook of practical organic chemistry*, 5th edition, Wiley & Sons, New York, **1989**, p.958.
- 48- Bigelow, H.E.; Robinson, D.B., *Org. Synth. Coll. Vol III*, **1964**, 103.
- 49- Luboch, E.; Biernat, J.F., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 4977.
- 50- Ohe, K.; Uemura, S.; Sugita, N., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4169.
- 51- Sandler, S.F.; Karo, W., *Organic functional group preparations*, 2nd edition, Academic Press, New York, **1983**, p. 321.
- 52- Gruszecka, E.; Shine, H.J., *J. of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **1983**, *20*, 1257.
- 53- Feghouli, G.; Vanderesse, R.; Fort, Y.; Caubère, P. *J. Chem. Soc. PT 1*, **1989**, 2069.
- 54- Sarmah, G.; Dasgupta, G.; Mahanti, M.K. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1984**, 271.
- 55- Sandler, S.F.; Karo, W., *Organic functional group preparations*, 2nd edition, Academic Press, New York, **1983**, p. 323.

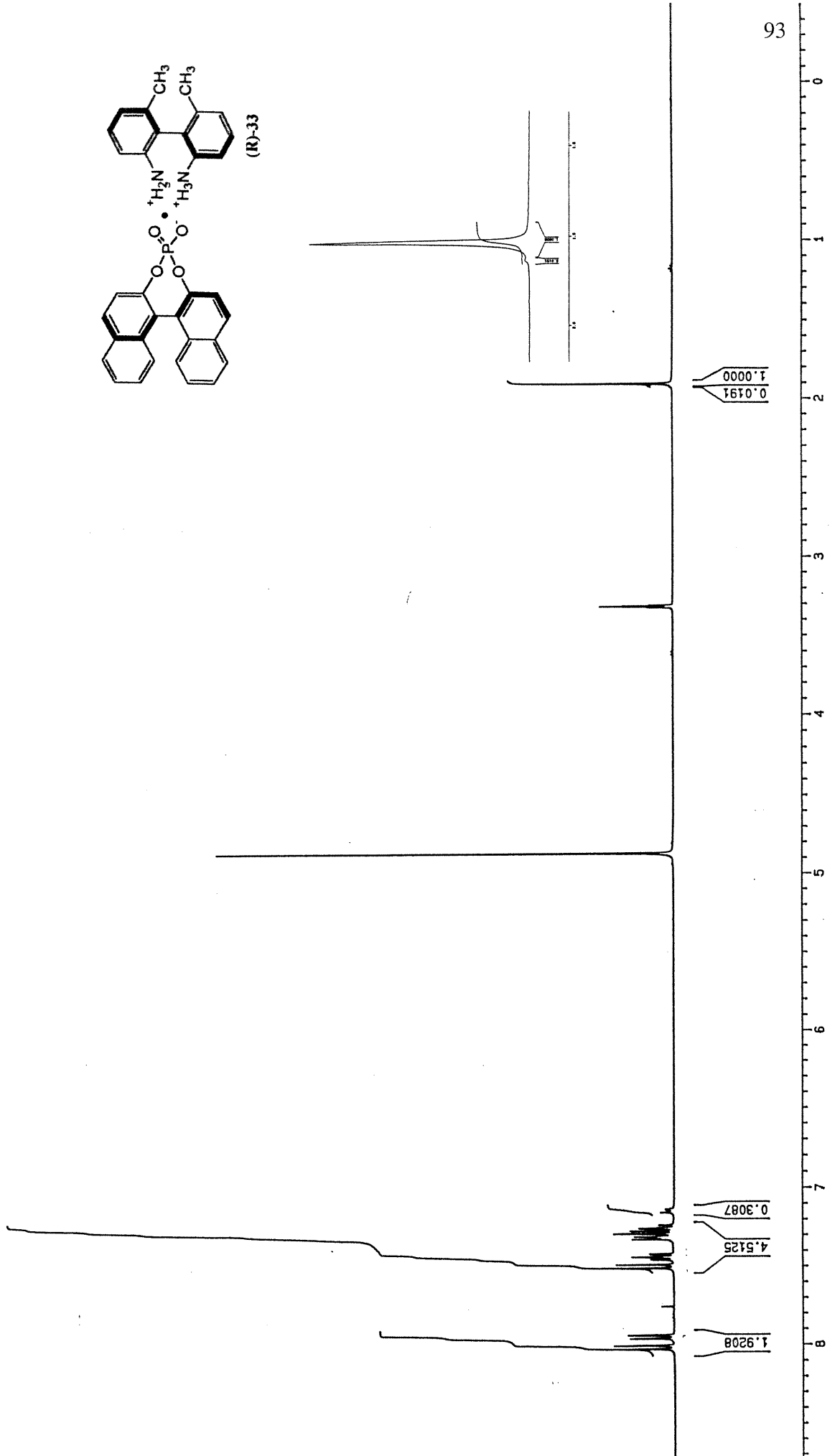
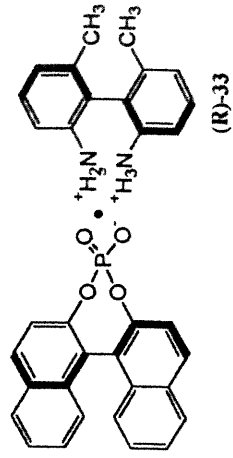
Annexes

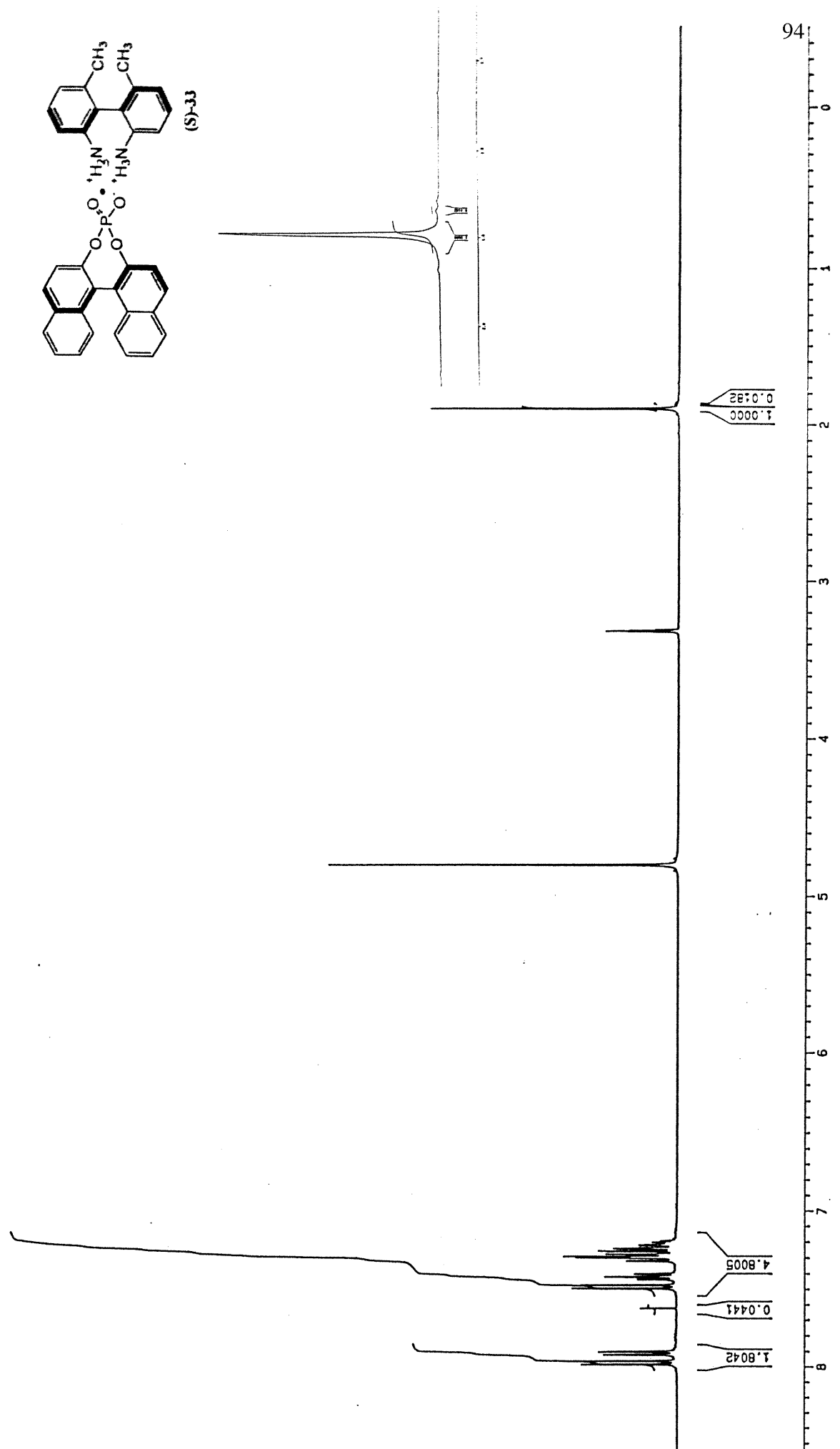
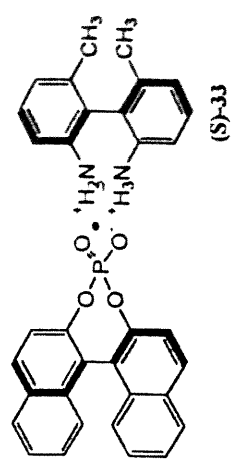


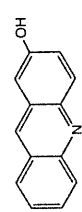
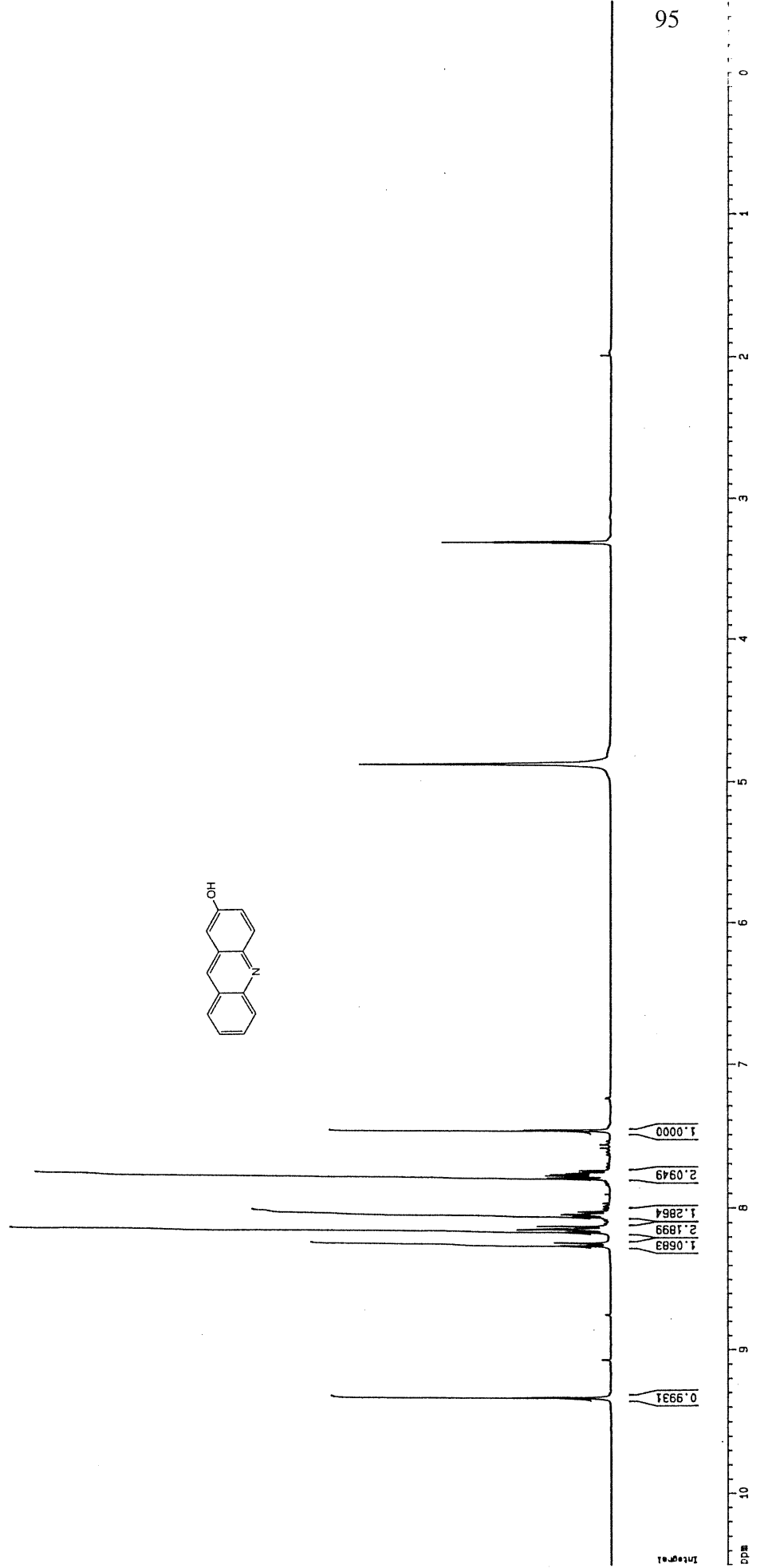


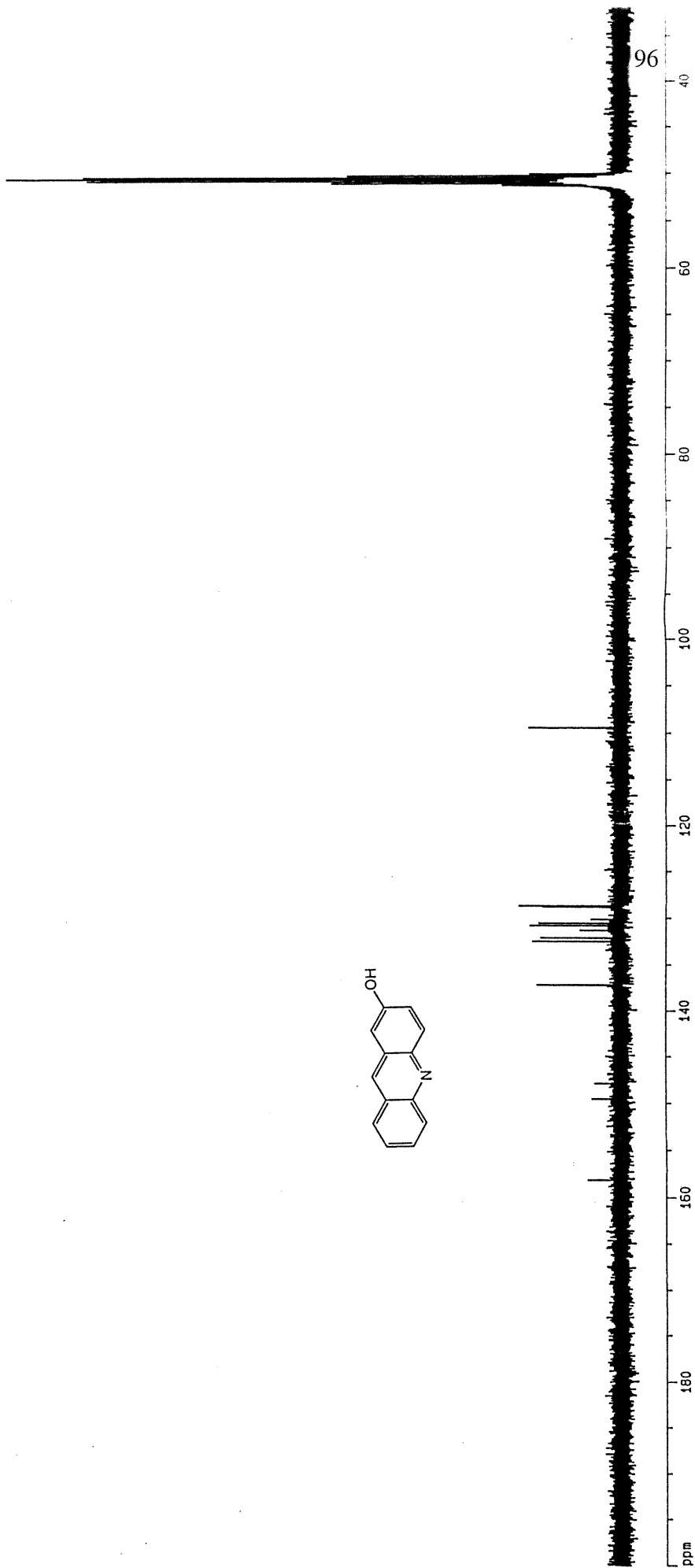
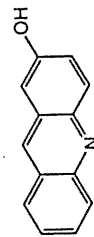


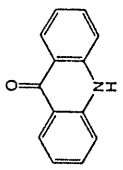
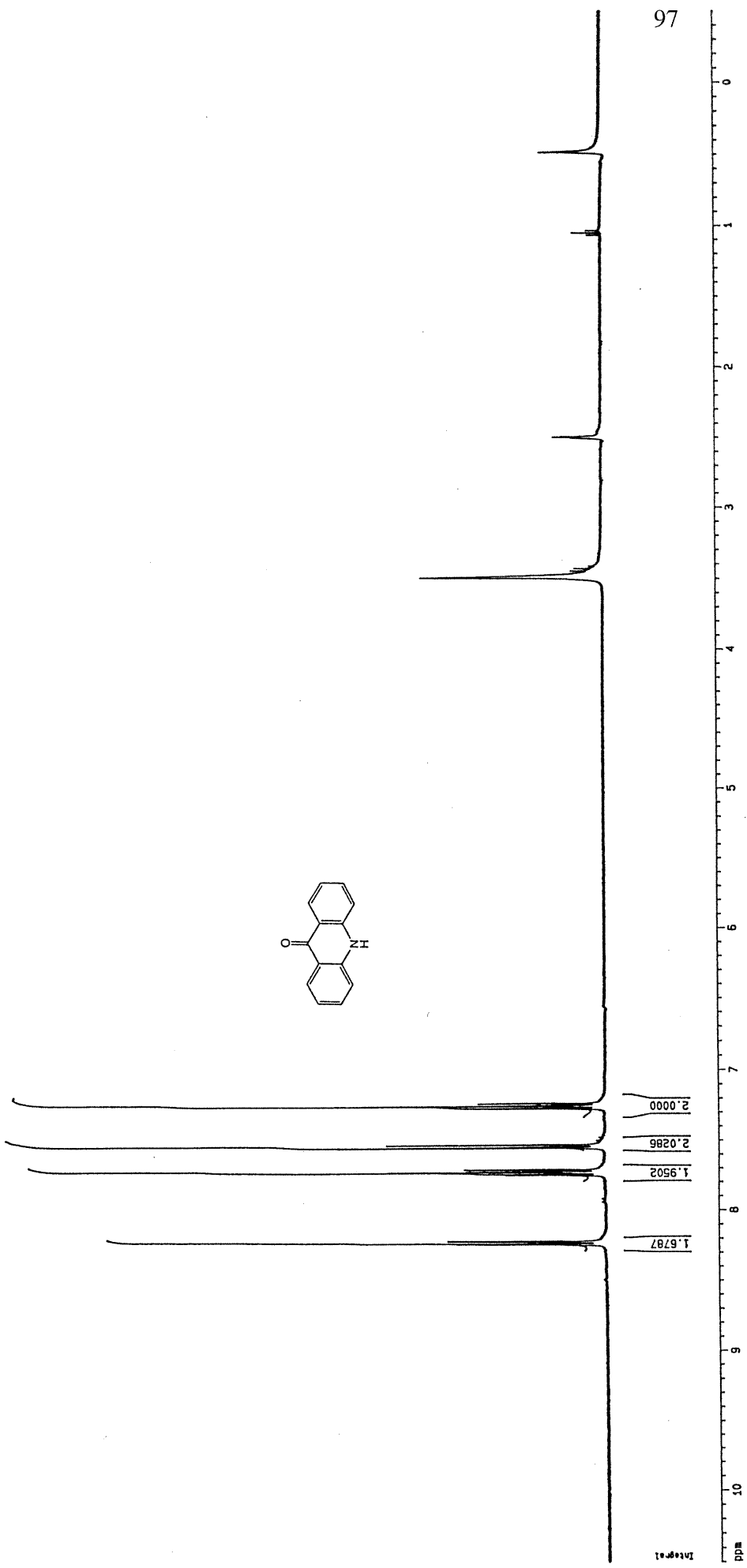


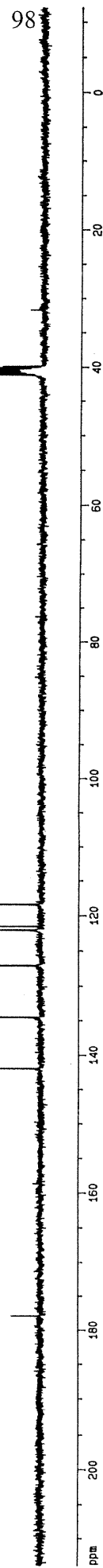
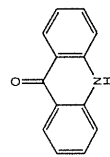


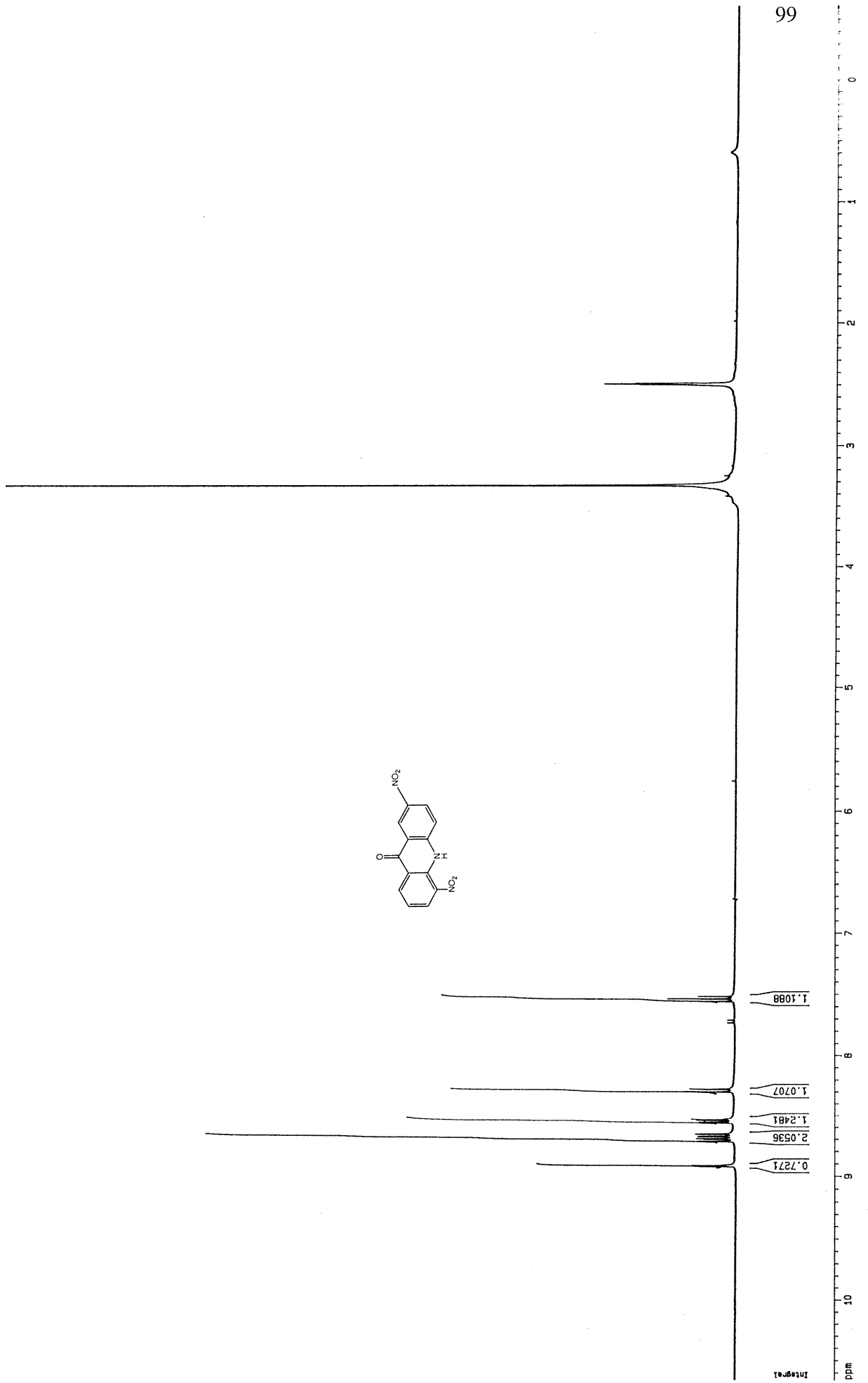












100

