

Des rubans aromatiques aux anneaux de Möbius par l'approche de Perkin

Résumé Une nouvelle stratégie pour la synthèse de grands composés aromatiques polycycliques a récemment été développée. Elle fait intervenir une variante de la réaction de Perkin dont le rôle est d'assembler des briques élémentaires, des acides aryle-glyoxyliques et des acides aryle-acétiques, en précurseurs flexibles conjugués et substitués par des fonctions carboxyliques. L'étape finale de rigidification, en formant les liaisons C-C manquantes, aboutit alors à des composés aromatiques polycycliques entièrement ou partiellement condensés. La méthode est maintenant au point avec un grand nombre de briques élémentaires accessibles, des techniques de protection des fonctions réactives et plusieurs exemples de composés finaux de structures très diverses : rubans plans, hélicènes, macrocycles.

Mots-clés Synthèse organique, composés aromatiques polycycliques, nanorubans, macrocycles, hélicènes.

Abstract From aromatic ribbons to Möbius rings by the Perkin approach

A new strategy for the synthesis of large polycyclic aromatic compounds has recently been developed. It involves a variant of the Perkin reaction whose role is to assemble elementary building blocks, i.e. aryl-glyoxylic acids and aryl-acetic acids, into flexible conjugated precursors that are substituted by carboxylic functions. The final rigidification step, by forming the missing C-C bonds, then results in fully condensed polycyclic aromatic compounds. The method is now very complete with a large number of accessible building blocks, protection techniques for the reactive functions, and several examples of final compounds with very diverse structures: flat ribbons, helicenes, macrocycles.

Keywords Organic synthesis, polycyclic aromatic compounds, nanoribbons, macrocycles, helicenes.

Un engouement pour les nanographènes

Depuis la découverte du graphène et de ses propriétés exceptionnelles, de nombreux chimistes dirigent leurs recherches vers ce matériau bidimensionnel très prometteur, mais aussi vers des versions plus petites : les nanographènes. Ces nanomatériaux peuvent maintenant être obtenus de manière contrôlée grâce aux techniques de chimie organique [1], et l'intérêt pour ces grands hydrocarbures aromatiques polycycliques s'est finalement étendu aux composés incurvés [2], voire même cylindriques [3].

Principe de l'approche de Perkin

Sir William Henry Perkin (1838-1907) était un chimiste anglais dont la renommée est principalement due à sa découverte de la mauvéine, un composé aromatique artificiel de couleur violette qui a ensuite été produit dans la toute première usine chimique de colorants de synthèse. Il est également réputé pour la découverte, en 1867, d'un procédé chimique, désormais appelé réaction de Perkin, permettant la formation d'acides carboxyliques insaturés tels que l'acide cinnamique (figure 1) par formation diastéréosélective d'une liaison double carbone-carbone suite à la condensation d'un aldéhyde aromatique et de l'anhydride acétique.

Une variation de cette réaction de condensation a récemment été remise au goût du jour pour le développement d'une stratégie de synthèse d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) fonctionnalisés par des fonctions carboxyliques. Une grande majorité des approches employées pour la synthèse organique « bottom-up » de grands HAP, ou « nanographènes », fait d'abord intervenir la construction de molécules intermédiaires flexibles comportant tous les

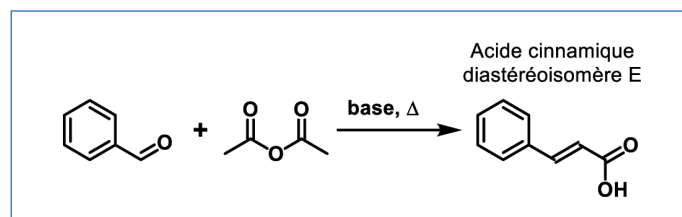


Figure 1 - Réaction de Perkin historique conduisant à la formation de l'acide cinnamique.

atomes de carbone nécessaires et dont la rigidification, par formation des liaisons carbone-carbone manquantes, conduit à une molécule entièrement condensée.

La « stratégie de Perkin » récemment développée par des chimistes du Centre de Recherche Paul Pascal (CNRS, Université de Bordeaux) s'inspire de ces synthèses et fait intervenir la réaction de Perkin comme outil d'assemblage de briques élémentaires, des acides aryle-acétiques et des acides aryle-glyoxyliques, pour la formation de l'intermédiaire flexible. Ces derniers sont alors composés de fragments aromatiques classiques liés entre eux par des ponts diesters maléiques ou maléimides cycliques, respectivement formés *in situ* par l'ajout d'un mélange alcool/bromoalcane ou d'une amine primaire sur les intermédiaires de type anhydride obtenus après le couplage. L'intérêt des fonctions glyoxyliques et acétiques présentes sur les réactifs est multiple puisque celles-ci permettent non seulement la réaction de couplage mais apportent ensuite une fonctionnalisation modulable et surtout solubilisante aux molécules intermédiaires et finales. Ces motifs de type *cis*-stilbène permettent enfin d'envisager la formation des liaisons C-C manquantes lors de la dernière étape de rigidification par photocyclisation ou bien par déshydrobromation catalysée au palladium (figure 2). Cette dernière méthode,

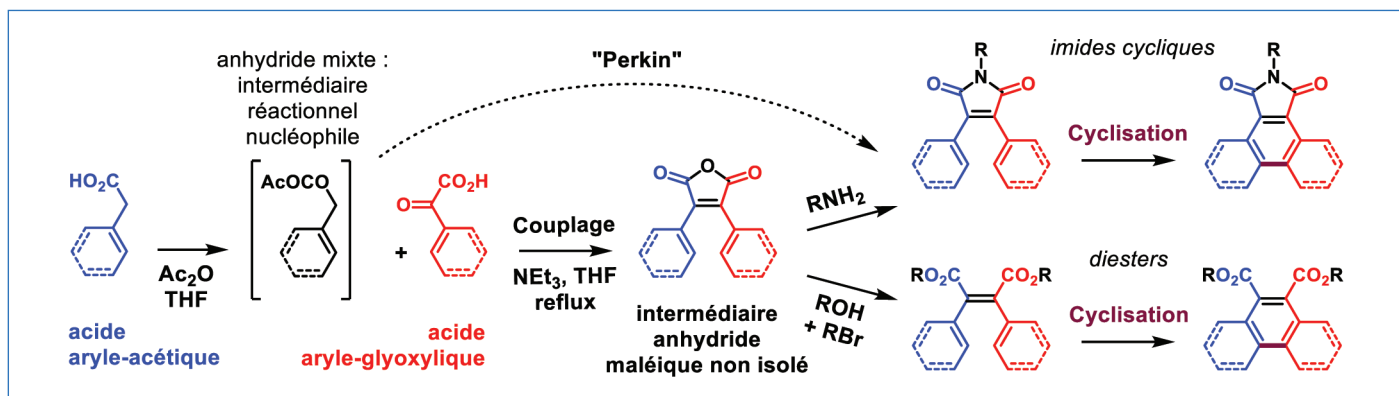


Figure 2 - Principe de la stratégie de Perkin pour la synthèse de grands HAP carboxy-substitués.

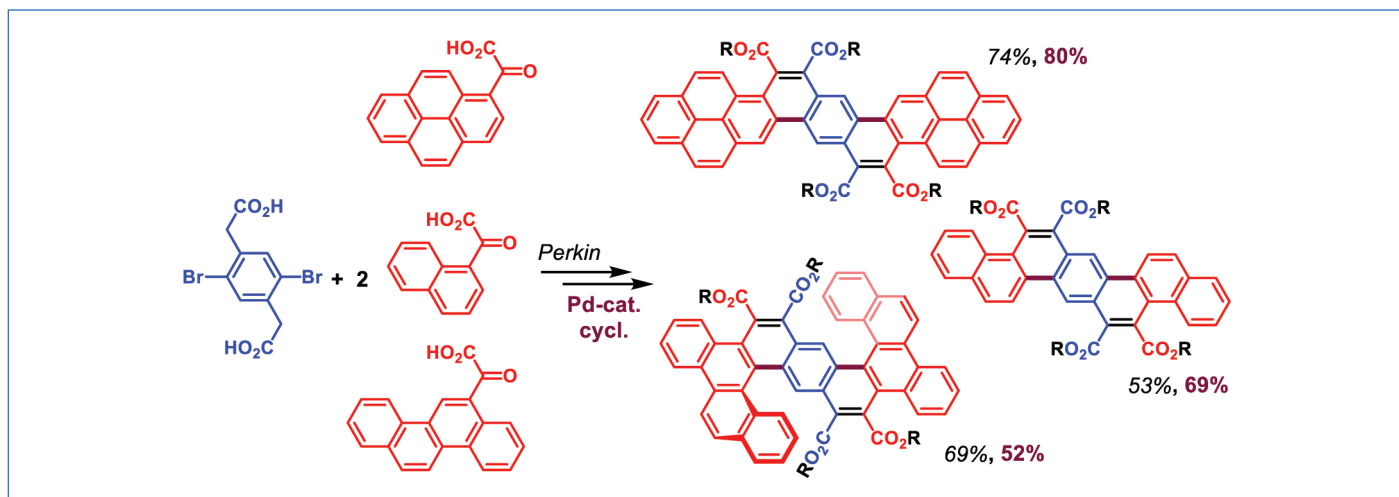


Figure 3 - Courts rubans aromatiques obtenus par réaction de Perkin suivie de déshydrobromation.

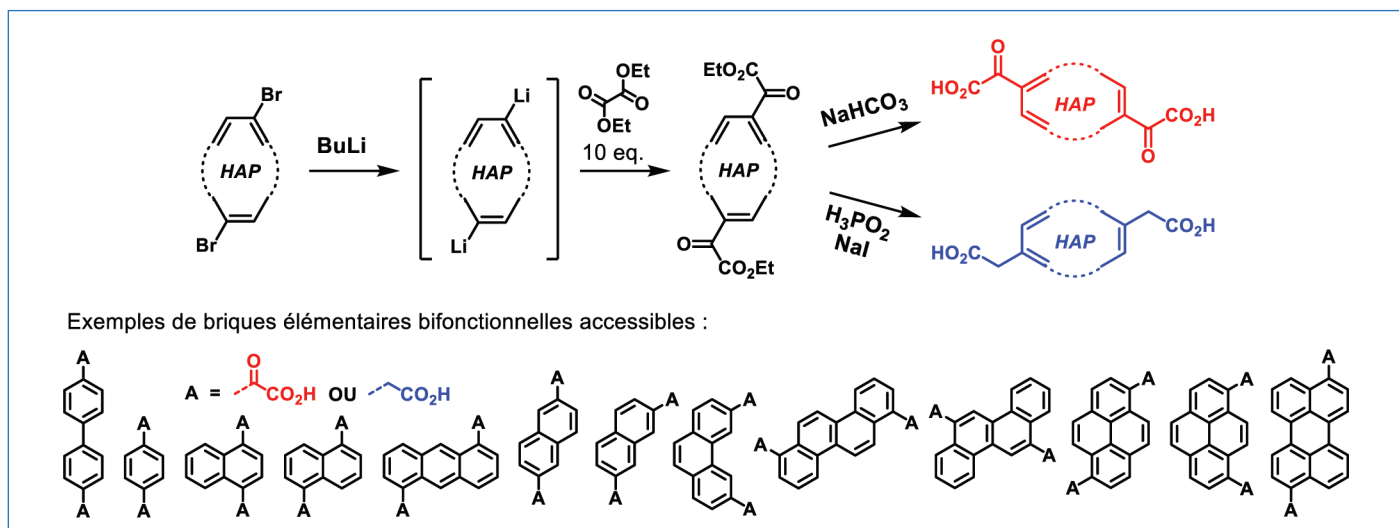


Figure 4 - Méthode générale de synthèse de briques élémentaires bifonctionnelles.

jugée plus fiable malgré la nécessité de fonctionnaliser certaines briques élémentaires par des atomes de brome, a été testée et validée en premier lieu [4].

Synthèse de composés aromatiques polycycliques plans et hélicoïdaux

Grâce à l'obtention de la brique élémentaire bifonctionnelle acide 1,4-dibromophénylène-2,5-diacétique, couplée ensuite à deux acides aryle-glyoxyliques identiques, des précurseurs flexibles à trois briques ont pu être obtenus et rigidifiés par

déshydrobromation cyclisante catalysée au palladium. Les composés ainsi obtenus sont de courts rubans aromatiques de structures déjà diverses, planes [5] ou hélicoïdaux [6] (figure 3).

La présence nécessaire d'atomes de brome sur certaines briques élémentaires représente une contrainte de synthèse très importante ; c'est pourquoi la rigidification finale par photocyclisation a ensuite été privilégiée. Une méthode de synthèse générale, particulièrement complète et versatile, a été développée pour la formation de briques élémentaires bifonctionnelles (figure 4). Dans un premier temps, un HAP

dibromé (dont la synthèse est très souvent décrite dans la littérature) est soumis à l'action du butyllithium pour obtenir un composé dilithié qui réagit ensuite sur le diéthylalate en excès pour donner un diester glyoxylique. Celui-ci peut être saponifié dans des conditions douces pour donner la brique diacide glyoxylique correspondante, mais peut également être réduit en présence d'acide hypophosphoreux et d'iodure de sodium pour donner la brique bifonctionnelle complémentaire, le diacide acétique. Une seule synthèse d'un précurseur HAP dibromé peut donc rapidement mener à chacune des briques élémentaires correspondantes utiles à la stratégie de Perkin.

En appliquant cette méthode à la synthèse de briques élémentaires à base de naphthalène et de chrysène, et en rigidifiant par photocyclisation lors de la dernière étape, une famille de phénacènes tétra-carboxy-substitués a pu être obtenue, avec des longueurs allant de huit à quatorze noyaux benzéniques fusionnés, dans le dernier cas en assemblant trois unités chrysènes (figure 5a) [7]. En revanche, lorsque le chrysène est substitué de manière centrale, l'association de trois briques élémentaires par réaction de Perkin suivie de photocyclisation aboutit à la formation d'un double [7]hélécène (figure 5b) [8], prouvant ainsi que cette stratégie polyvalente s'applique tout aussi bien aux HAP plans qu'à leurs homologues hélicoïdaux.

Techniques de protection

Les limites de solubilité dans les solvants organiques usuels, pour des conditions raisonnables de purification et d'analyse, ont été atteintes dans le cas du [14]phénacène tétra-ester, malgré l'utilisation de chaînes hexyles plus longues que les éthyles habituelles. L'utilisation de briques élémentaires plus

longues n'est alors pas pertinente pour allonger plus encore la taille des nanorubans finaux sans augmenter le nombre des substituants solubilisants. Des techniques de protection ont alors été développées pour les fonctions acétique et glyoxylique vis-à-vis de la réaction de Perkin, afin de permettre l'assemblage contrôlé de plus que trois briques élémentaires. Dans ce but, la formation de briques bifonctionnelles mono-protégées est primordiale. D'après le mécanisme supposé de la réaction de Perkin, il était prévisible qu'un ester puisse protéger la fonction acétique [9], empêchant ainsi la formation d'un intermédiaire réactionnel de type anhydride mixte. De manière plus inattendue, mais particulièrement opportune, il s'est également avéré que les esters protègent les fonctions glyoxyliques lors de cette réaction. Tant pour les acides aryle-diacétiques que pour les acides aryle-glyoxyliques, une méthode générale de production de briques bifonctionnelles mono-protégées (c'est-à-dire mono-acide mono-ester) a été mise au point par saponification partielle des diesters correspondants. Les mélanges statistiques de composés diester, diacide (tous les deux facilement recyclés) et mono-protégés sont alors séparés et purifiés uniquement grâce à des précipitations et lavages sélectifs dans des conditions de pH appropriées (figure 6).

Parmi les différents tests effectués, les briques mono-protégées à base de naphthalène substitué aux positions 1 et 5 se sont révélées particulièrement faciles d'accès et efficaces en réaction de Perkin lors des synthèses d'intermédiaires flexibles fonctionnels. Les déprotections consécutives sont tout aussi triviales puisqu'il suffit d'entièrement saponifier ces intermédiaires pour les rendre de nouveau actifs pour un nouveau couplage de Perkin. En associant ainsi cinq unités naphthalène, et en photocyclisant, un nouveau [14]phénacène a pu être

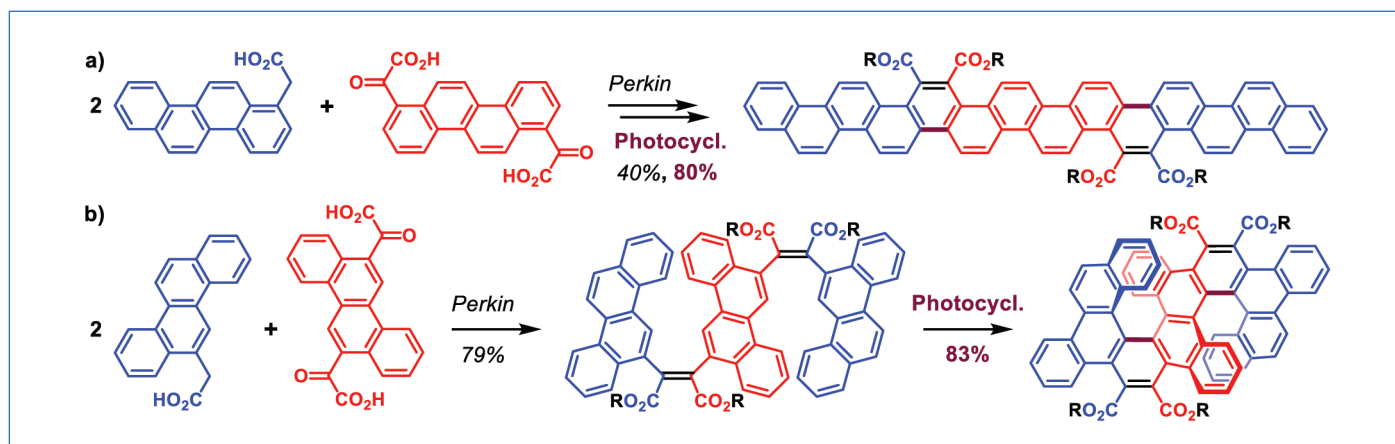


Figure 5 - Assemblage de trois chrysènes par stratégie de Perkin et photocyclisation, menant à la formation (a) d'un [14]phénacène et (b) de doubles [7]hélécènes.

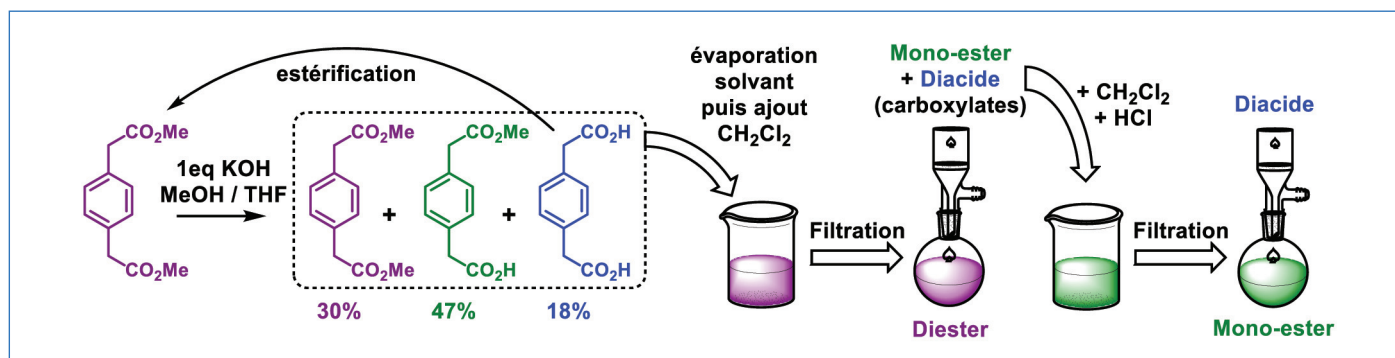


Figure 6 - Méthode de formation de briques élémentaires bifonctionnelles mono-protégées : exemple du mono-ester benzène-1,4-diacétique.

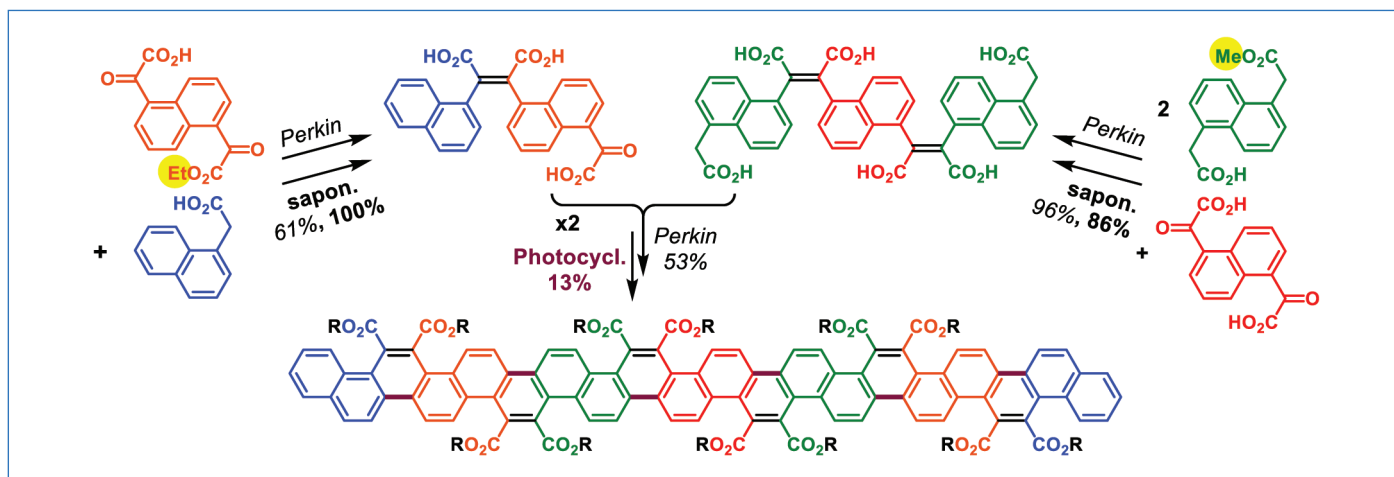


Figure 7 - Synthèse d'un [20]phénacène par approche de Perkin, par assemblage contrôlé de sept unités naphthalène faisant intervenir les deux techniques de protection.

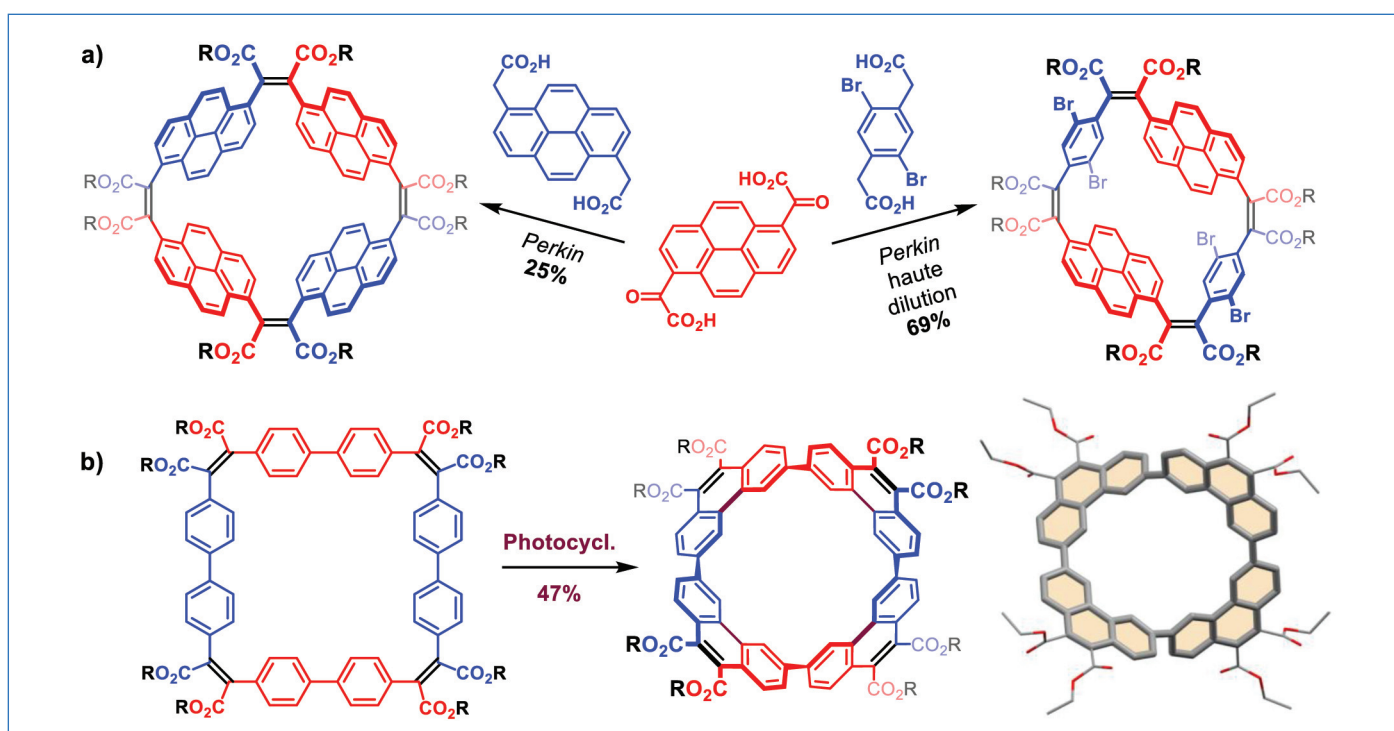


Figure 8 - Synthèse de macrocycles conjugués par approche de Perkin.

formé, purifié et analysé bien plus facilement que le précédent puisqu'il comporte cette fois-ci non pas quatre mais huit fonctions ester périphériques [9]. Les limites ont enfin été repoussées encore plus loin avec l'assemblage de sept unités naphthalène pour former un [20]phénacène dodéca-ester (figure 7) [10].

Synthèses de macrocycles

Alors que ces techniques de protection n'étaient pas encore disponibles, il a été constaté que la réaction de Perkin appliquée à un mélange de briques bifonctionnelles, même hors proportions stœchiométriques, conduisait certes à la formation d'oligomères mais aussi à celle de macrocycles conjugués comportant quatre unités [9]. Ces synthèses de macrocycles ont ensuite été significativement optimisées par l'emploi de conditions de haute dilution lorsque la solubilité des composés de départ le permet. Les macrocycles flexibles conjugués ainsi formés [11] (figure 8a) sont des précurseurs de nanobagues de graphène (HAP de structures cylindriques) mais

malheureusement aucun n'a pu être rigidifié, ni par déshydrobromation catalysée au palladium ni par photocyclisation. En revanche, un macrocycle dont les briques élémentaires sont à base de biphenyle a été photocyclisé avec succès, probablement grâce aux degrés de liberté supplémentaires permis par les liaisons simples entre les phényles, et a abouti à la formation d'un macrocycle rigide composé de quatre unités phénanthrène et dont la forme est celle d'une selle de cheval (figure 8b) [12].

Lorsque le macrocycle conjugué obtenu par réaction de Perkin comporte deux unités biphenyle et deux unités phényle, sa flexibilité est encore suffisante pour permettre une photocyclisation efficace. Le macrocycle rigide alors obtenu est composé de deux [5]héliènes d'hélicités identiques et doublement liés par leurs cycles externes (figure 9). Ce cyclo-bis-[5]héliène, dont la structure ressemble au chiffre 8, est chiral non seulement par l'hélicité des héliènes mais aussi au niveau des fragments biphenyles. Son énantiomérisation impliquerait l'inversion simultanée des deux héliènes, doublant ainsi la barrière énergétique habituellement rencontrée pour de telles

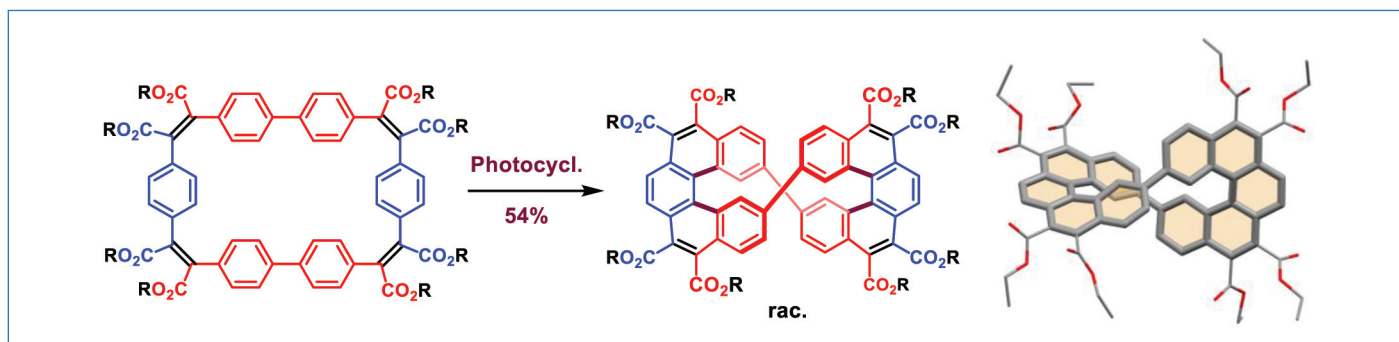


Figure 9 - Synthèse et structure du cyclo-bis-[5]héliçène.

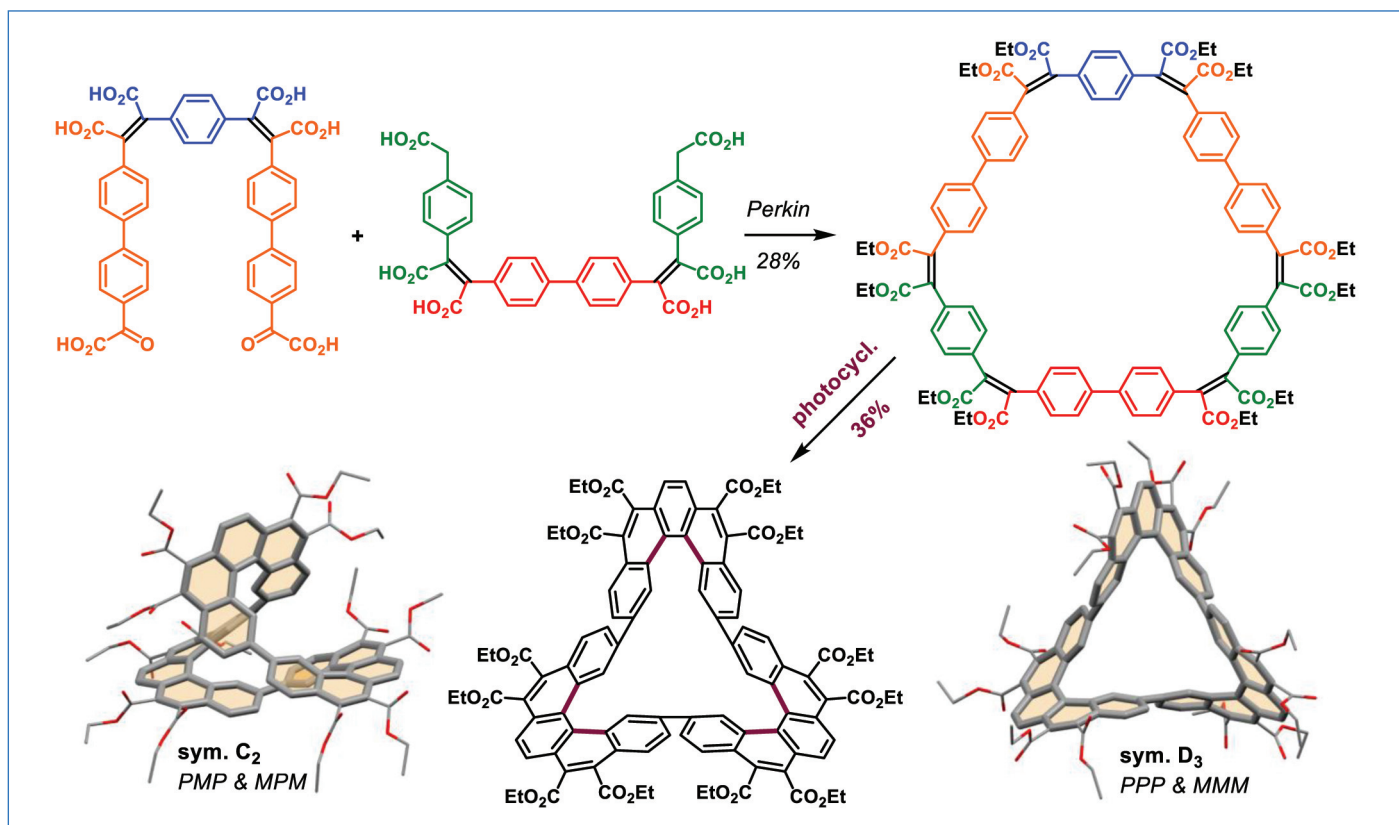


Figure 10 - Synthèse et structures des cyclo-tris-[5]héliçènes.

transformations, ce qui fait de ce composé l'un des exemples d'héliçènes les plus énantio-stables [13].

Grâce aux techniques de mono-protection de briques bifonctionnelles, deux intermédiaires flexibles complémentaires ont pu être formés, composés chacun de trois briques, alternativement phényle et biphényle. La macrocyclisation de ces deux intermédiaires a abouti à la formation d'un grand macrocycle flexible composé de trois unités phényle et trois unités biphényle. La photocyclisation de ce précurseur a permis de former deux types de cyclo-tris-[5]héliçènes (figure 10), isolés sous forme de mélanges racémiques : l'un de symétrie D_3 lorsque les trois héliçènes sont de même héliçité (PPP ou MMM), et l'autre de symétrie C_2 lorsque l'héliçité d'un des héliçènes diffère de celle des deux autres (PMP ou MPM) [14]. Les structures cristallographiques de ces composés ont révélé des géométries intéressantes de rubans de Möbius, à simple torsion dans le cas des cyclo-tris-[5]héliçènes de symétrie C_2 et à triple torsion lorsque les composés sont de symétrie D_3 . L'étude théorique des propriétés d'aromaticité de ces macrocycles, dont les orbitales moléculaires ont des topologies de Möbius et non de Hückel, a abouti à la découverte d'un double

phénomène : une aromaticité de Möbius [15], initialement postulée, dans le système π du ruban moléculaire, mais également une anti-aromaticité inattendue dans le système σ au cœur du macrocycle. Cette découverte met en évidence la grande complexité de la notion d'aromaticité dans le cas de grands composés conjugués non plans.

Faire du neuf avec du vieux

Alors que la réaction de Perkin a été découverte il y a plus de cent cinquante ans [16], et que l'unique exemple de son adaptation à des acides glyoxyliques date de 1941 [17], cette réaction a été remise au goût du jour et modernisée pour être appliquée dans le domaine en plein essor de la chimie organique des aromatiques. À la lumière des quelques exemples choisis ici, on s'aperçoit que l'approche de Perkin, pour la synthèse de grands hydrocarbures aromatiques polycycliques carboxy-substitués, est une méthode très polyvalente qui donne accès à des molécules aussi bien planes que tordues, aussi bien linéaires que macrocycliques. De nombreuses briques élémentaires sont déjà accessibles

et d'autres peuvent facilement être conçues grâce à des techniques de synthèse générales et efficaces. L'accès à des briques bifonctionnelles mono-protégées autorise en principe l'assemblage contrôlé d'un grand nombre d'éléments et permet d'imaginer des molécules aux formes toujours plus atypiques.

Ces recherches relèvent de la science fondamentale et même si des propriétés électroniques singulières sont à attendre pour de tels édifices moléculaires dont les structures sont nouvelles, il n'est pas encore envisagé d'applications pratiques. Toutefois, la chiralité et les propriétés de luminescence des macrocycles conjugués de type cyclo-poly-hélicène en font des candidats intéressants pour le développement de composés organiques actifs en CPL (luminescence polarisée circulairement), qui pourraient être impliqués à l'avenir dans la conception de diodes électro-luminescentes polarisées. De plus, un phénomène qui reste à être démontré expérimentalement, a été prédit par des calculs théoriques et mobilise les efforts de plusieurs équipes de physiciens à travers le monde. Ces derniers cherchent à montrer que lors de l'irradiation de tels macrocycles chiraux et conjugués par une impulsion laser, d'intenses courants électroniques pourraient être induits, même en l'absence de champ magnétique [18].

[1] L. Zhi, K. Müllen, A bottom-up approach from molecular nanographenes to unconventional carbon materials, *J. Mater. Chem.*, **2008**, *18*, p. 1472-84.

[2] L.T. Scott, E.A. Jackson, Q. Zhang, B.D. Steinberg, M. Bancu, B. Li, A short, rigid, structurally pure carbon nanotube by stepwise chemical synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, p. 107-110.

[3] G. Povie, Y. Segawa, T. Nishihara, Y. Miyauchi, K. Itami, Synthesis of a carbon nanobelt, *Science*, **2017**, *356*(6334), p. 172-175.

[4] P. Sarkar, F. Durola, H. Bock, Dipyrreno- and diperyleno-anthracenes from glyoxylic Perkin reactions, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, p. 7552-54.

[5] H. Bock, P. Carré, E.A. Hillard, F. Durola, Complementary synthetic approaches to elongated polycyclic arenes with regioisomeric carboxylic substitution patterns, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *5*, p. 1028-32.

[6] H. Bock, S. Huet, P. Dechambenoit, E.A. Hillard, F. Durola, From chrysene to double [5]helicenes, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *5*, p. 1033-39.

[7] T.S. Moreira, M. Ferreira, A. Dall'armellina, R. Cristiano, H. Gallardo, E.A. Hillard, H. Bock, F. Durola, Tetracarboxy-functionalized [8]-, [10]-, [12]-, and [14]phenacenes, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, *31*, p. 4548-51.

[8] M. Ferreira, G. Naulet, H. Gallardo, P. Dechambenoit, H. Bock, F. Durola, A naphtho-fused double [7]helicene from a maleate-bridged chrysene trimer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, p. 3379.

[9] G. Naulet, A. Robert, P. Dechambenoit, H. Bock, F. Durola, Monoprotection of arylene-diacetic acids allowing the build-up of longer aromatic ribbons by successive Perkin condensations, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, *5*, p. 619-626.

[10] G. Naulet, S. Huet-Exiga, H. Bock, F. Durola, Synthesis of a [20]phenacene dodeca-ester by controlled condensation of seven naphthalene-based building blocks, *Org. Chem. Front.*, **2019**, *6*, p. 994-997.

[11] A. Robert, P. Dechambenoit, H. Bock, F. Durola, A carboxyfunctionalized (2₄)-1,6-pyrenophane-tetraene by glyoxylic Perkin condensation, *Can. J. Chem.*, **2017**, *95*, p. 450-453.

[12] A. Robert, P. Dechambenoit, E.A. Hillard, H. Bock, F. Durola, Non-planar oligoarylene macrocycles from biphenyl, *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, p. 11540-543.

[13] A. Robert, H. Bock, F. Durola *et al.*, Cyclobishelicenes: shape-persistent figure-eight aromatic molecules with promising chiroptical properties, *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, p. 14364-369.

[14] G. Naulet, L. Sturm, A. Robert, P. Dechambenoit, F. Röhricht, R. Herges, H. Bock, F. Durola, Cyclic tris-[5]helicenes with single and triple twisted Möbius topologies and Möbius aromaticity, *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, p. 8930-36.

[15] S. Le Gac, Les anneaux de Möbius moléculaires, *L'Act. Chim.*, **2020**, *449*, p. 19-22.

[16] W.H. Perkin, On the hydride of aceto-salicyl, *J. Chem. Soc.*, **1868**, *21*, p. 181-186.

[17] C.F. Koelsch, S. Wawzonek, The reactions and enolization of cyclic diketones, *J. Org. Chem.*, **1941**, *6*, p. 684-689.

[18] I. Barth, J. Manz, Y. Shigeta, K. Yagi, Unidirectional electronic ring current driven by a few cycle circularly polarized laser pulse: quantum model simulations for Mg-porphyrin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, p. 7043-49.

Harald BOCK, directeur de recherche, et **Fabien DUROLA***, chargé de recherche, Centre de Recherche Paul Pascal (UMR 5031 CNRS et Université de Bordeaux).

* fabien.durola@crpp.cnrs.fr



50 ANS
DU GROUPE FRANÇAIS
DES POLYMÈRES

15 - 19 Novembre 2021

7 sessions de conférences + 3 sessions poster

- 1) Ingénierie macromoléculaire: chimie et procédés
- 2) Physique des polymères, physique avec des polymères
- 3) Polymères pour la santé
- 4) Polymères pour la transition énergétique
- 5) Polymères et environnement
- 6) Polymères et industrie
- 7) Histoire(s) des polymères: 50 ans du GFP

**CONGRES
EN FORMAT VIRTUEL**

Inscrivez vous !!!

<http://gfp2021.univ-lyon1.fr/fr>