



HAL
open science

Synthèse de N-hydroxyphthalimides hautement fonctionnalisés via la cycloaddition [2+2+2] de a,w-diynes catalysée par des complexes d'iridium et de rhodium. Evaluation de leur activité en tant que catalyseurs d'oxydation aérobie.

Leonardo Alvarez-Galan

► **To cite this version:**

Leonardo Alvarez-Galan. Synthèse de N-hydroxyphthalimides hautement fonctionnalisés via la cycloaddition [2+2+2] de a,w-diynes catalysée par des complexes d'iridium et de rhodium. Evaluation de leur activité en tant que catalyseurs d'oxydation aérobie.. Chimie. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2009. Français. NNT : . tel-00426642

HAL Id: tel-00426642

<https://theses.hal.science/tel-00426642>

Submitted on 27 Oct 2009

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

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

THÈSE

PRESENTÉE À

L'UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER – GRENOBLE I

ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE ET SCIENCES DU VIVANT

Par **Léonardo ALVAREZ-GALAN**

POUR OBTENIR LE TITRE DE

DOCTEUR

SPECIALITÉ : **CHIMIE ORGANIQUE**

Synthèse de *N*-hydroxyphthalimides hautement fonctionnalisés *via* la cycloaddition [2+2+2] de α,ω -diynes catalysée par des complexes d'iridium et de rhodium. Evaluation de leur activité en tant que catalyseurs d'oxydation aérobie.

Soutenue le 28 Septembre 2009 devant la commission d'examen composée de :

Dr. Lorraine Christ	Université Claude Bernard (Lyon)	Rapporteur
Dr. Corinne Aubert	Université Pierre et Marie Curie (Paris)	Rapporteur
Prof. Olivier Piva	Université Claude Bernard (Lyon)	Examineur
Dr. Andrew E. Greene	Université Joseph Fourier (Grenoble)	Examineur
Dr. Jacques Einhorn	Université Joseph Fourier (Grenoble)	Directeur de thèse
Dr. Bernard Bessières	Université Joseph Fourier (Grenoble)	Directeur de thèse

Thèse préparée au sein du Département de Chimie Moléculaire de Grenoble – UMR 5250 dans le groupe SERCO (Synthèse et Réactivité en Chimie Organique) dirigé par le Dr. Andrew E. GREENE.



Résumé – Abstract – Resumen



Synthèse de *N*-hydroxyphthalimides hautement fonctionnalisées via la cycloaddition [2+2+2] de α,ω -diynes catalysée par des complexes d'iridium et de rhodium. Evaluation de leur activité en tant que catalyseurs d'oxydation aérobie.

Une nouvelle stratégie de synthèse pour la préparation de *N*-hydroxyphthalimides par le biais de la cycloaddition [2+2+2] entre le maléimide et des α,ω -diynes catalysée par le système [IrCl(COD)]₂/DPPE ou [RhCl(COD)]₂/DPPE a été développée. Cette nouvelle méthodologie de synthèse nous a permis de préparer 17 *N*-hydroxyphthalimides originaux en seulement quatre étapes et avec des rendements compris entre 47 et 85%. Nous avons aussi utilisé cette approche dans la préparation de 5 nouveaux *N*-hydroxyphthalimides possédant deux axes d'atropoisomérisation et 2 phthalimides originaux énanti- et atropoisomériquement purs avec des rendements compris entre 15 et 44%.

L'activité de ces *N*-hydroxyphthalimides en tant que catalyseurs d'oxydation aérobie a été évaluée et nous avons obtenu dans certains cas, des activités similaires à celle du NHPI, l'indane étant transformé en indanone avec 57% de rendement à un taux de conversion de 84% dans nos conditions de réactions.

Mots clés: *N*-hydroxyphthalimides, cyclotrimérisation, α,ω -diynes, maléimide, iridium, rhodium, oxydation aérobie, atropoisomérisation



Synthesis of highly functionalized *N*-hydroxyphthalimides via the [2+2+2] cycloaddition of α,ω -alkynes catalyzed by iridium and rhodium complexes. Evaluation of their activity as aerobic oxidation catalysts.

We have developed a new synthetic strategy for the preparation of highly functionalized *N*-hydroxyphthalimides via the [IrCl(COD)]₂/DPPE or [RhCl(COD)]₂/DPPE catalyzed [2+2+2] cycloaddition between maleimide and α,ω -alkynes. With this new methodology, we have prepared 17 new *N*-hydroxyphthalimides in only four steps in 47-85 yields. We have also applied this approach in the synthesis of 5 new *N*-hydroxyphthalimides with two atropoisomeric axes and 2 new enantio- and atropoisomeric phthalimides in 15-44%.

The activity as aerobic oxidation catalysts of the prepared *N*-hydroxyphthalimides was evaluated and in some cases, the results are similar to those obtained with NHPI for the oxidation of indane to indanone (57% yield at 84% conversion in our reaction conditions).

Keywords: *N*-hydroxyphthalimides, cyclotrimerization, α,ω -diynes, maleimide, iridium, rhodium, aerobic oxidation, atropoisomerism.



Síntesis de *N*-hidroxifitalimidias altamente funcionalizadas via la cicloadición [2+2+2] de α,ω -alquinos catalizada por complejos de iridio y rodio. Evaluación de la capacidad catalítica en la oxidación aeróbica.

Se ha desarrollado una nueva estrategia para la síntesis de *N*-hidroxifitalimidias altamente funcionalizadas via la cicloadición [2+2+2] entre la maleimida y α,ω -alquinos catalizada por el sistema [IrCl(COD)]₂/DPPE o [RhCl(COD)]₂/DPPE. Esta metodología nos permitió la preparación de 17 nuevas *N*-hidroxifitalimidias en solamente cuatro etapas con rendimientos entre 47 y 85%. Este procedimiento fue también utilizado en la preparación de 5 nuevas *N*-hidroxifitalimidias presentando dos ejes de atropoisomería y dos fitalimidias enantio- y atropoisoméricamente puras con rendimientos comprendidos entre 15 y 44%.

La capacidad catalítica de las *N*-hidroxifitalimidias sintetizadas fue evaluada en la oxidación aeróbica del indano en indanona y las actividades catalíticas obtenidas son en algunos casos similares a la actividad de la NHPI en nuestras condiciones de reacción.

Palabras clave: *N*-hidroxifitalimidias, ciclotrimerización, α,ω -diinos, maleimida, iridio, rodio, oxidación aeróbica, atropoisomería.

Remerciements – Acknowledgments - Agradecimientos

Tout d'abord je voudrais remercier Andrew E. GREENE, directeur de l'équipe SERCO for giving me the opportunity of joining his team and for offering me his friendship since the beginning of this thesis. Thank you very much pal, I was really a pleasure and I hope I didn't disappoint you.

Je tiens également à remercier mes encadrants, Bernard BESSIERES, Jacques EINHORN et Cathy EINHORN pour la confiance qu'ils m'ont accordée et pour m'avoir donné la liberté de travailler *à ma façon*.

Je remercie sincèrement Corinne AUBERT, directrice de recherche au CNRS, pour m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail et d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je voudrais aussi remercier Lorraine CHRIST, maître de conférences à l'Université Claude Bernard por toda la ayuda brindada desde mi llegada a Francia, por toda la confianza que me has dado, por tu amistad y sobre todo por tus calidades humanas, gracias sinceramente y que Dios te bendiga !... Je voudrais remercier le professeur Olivier PIVA tout d'abord pour m'avoir accepté dans son Master 2 de Recherche à l'Université Claude Bernard il y a 4 ans et pour avoir accepté d'évaluer mes travaux de thèse en tant que membre du jury.

Igualmente, extiendo mi más profundo agradecimiento al equipo de la Oficina de Asuntos Internacionales de la Universidad de Costa Rica, especialmente a Yamileth DAMAZIO, Mauricio SOLANO, Laura AGUERO y a todos aquellos que se encargaron de los detalles financieros, administrativos y demás. Ya que con su esfuerzo, lograron que esta aventura transcurriera sin ningún contratiempo. Muchas Gracias y que Dios los bendiga !.

Avant de finir, je voudrais remercier tous les membres de l'équipe SERCO, les membres de l'équipe MHUST et de l'équipe BIATOS plus précisément mes amis Pierre-Marc, Jean-Pierre, Martine, Michel, Béa sans oublier les autres

permanents du DCM comme Carlos, Marie-Louise, Didier, Bernard, Marie Jeanne et Eliane. Enfin, je tiens à remercier tous les autres thésards et post-docs de l'équipe SERCO, tout particulièrement Tatiana, Marie, Olga, Jérôme et surtout... ma famille !.

Abréviations utilisées

δ : déplacement chimique
 Δ : chauffage
acac : acétylacétonate
ACN : acétonitrile
BDE : bond dissociation energy
BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BINOL : 2,2'-bishydroxy-1,1'-binaphtyle
Bn : benzyle
Boc : *tert*-butoxycarbone
n-BuLi : *n*-butyl lithium
CAN : cérium ammonium nitrate
Cat : catalyseur
CCM : chromatographie sur couche mince
CPG : chromatographie en phase gazeuse
dba : dibenzylidèneacétone
DCC : *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide
DCE : dichloroéthane
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DME : diméthoxyéthane
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
COD (ou cod) : 1,5-cyclooctadiène
cp : cyclopentadiényle
DPPE (ou dppe) : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
ee : excès énantiomérique
ed : excès diastéréomérique
EDC-I : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide méthiodide
éq. (ou équiv.) : équivalent
Et : éthyle
ESI : electrospray ionisation
HPLC : high pressure liquid chromatography
HAT : hydrogen atom transfer
Hz : hertz
IR : infrarouge
L : ligand
MHz : mégahertz
mmoles : millimoles
MS : spectroscopie de masse
MTE : médiateur du transfert d'électrons
NHPI : *N*-hydroxyphthalimide
NHS : *N*-hydroxysaccharine
NHTPPI : *N*-hydroxytétraphénylphthalimide
PCC : chlorochromate de pyridinium
PINO : phthalimide *N*-oxyde
ppm : partie par million
Rdt : rendement
Rf : rapport frontal

RMN : résonance magnétique nucléaire
T.A. : température ambiante
TBAF : fluorure de tétrabutyl ammonium
TEMPO : 2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy
TFA : acide trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
TMEDA : tétraméthyléthylène diamine
Ts : tosyle

Sommaire

Chapitre 1 : Problématique.

1.1	Introduction	1
1.2	Réactions avec l'oxygène moléculaire	2
1.3	Oxydation aérobie catalysée par le NHPI	8
1.4	Analogues du NHPI	11
1.5	Analogues chiraux du NHPI	15
1.6	Nouvelle voie d'accès possible à des analogues chiraux du NHPI	21
1.7	Références et remarques	27

Chapitre 2 : Préparation de *N*-hydroxyphthalimides par le biais de la cyclotrimérisation [2+2+2] d'alcynes.

2.1	Introduction	33
2.2	Essais de cyclotrimérisation intramoléculaire	38
2.3	Cyclotrimérisation : diyne + alcyne	43
2.4	Cyclotrimérisation : diyne + alcène	45
2.5	Cyclotrimérisation : préparation des phthalimides hautement fonctionnalisés	51
2.6	Références et remarques	59

Chapitre 3 : Préparation de *N*-hydroxyphthalimides chiraux par atropoisométrie.

3.1	Introduction	63
3.2	Synthèse atroposélective de biaryls	67
3.2.1	Synthèse de composés biaryliques par le biais du couplage asymétrique entre deux systèmes aryliques	68
3.2.2	Préparation de biaryles chiraux <i>via</i> la dérivatisation de systèmes biaryliques achiraux	70
3.2.3	Synthèse asymétrique de biaryls par la construction de noyaux aromatiques	72
3.3	Préparation de <i>N</i> -hydroxyphthalimides chiraux	75
3.4	Références et remarques	90

Chapitre 4 : Essais d'oxydation aérobie.

4.1	Oxydation de l'indane en indanone	93
-----	-----------------------------------	----

Chapitre 5	Conclusions et perspectives	97
-------------------	------------------------------------	-----------

Chapitre 6 : Partie Expérimentale.

6.1	Conditions opératoires générales	99
6.2	Synthèse de produits relatifs au chapitre 2	100
6.3	Cycloaddition [2+2+2] – chapitre 2	114
6.4	Aromatisation – chapitre 2	124
6.5	Synthèse de <i>N</i> -hydroxyphthalimides – chapitre 2	133
6.6	Synthèse de produits relatifs au chapitre 3	142
6.7	Cycloaddition [2+2+2] – chapitre 3	147
6.8	Aromatisation – chapitre 3	150
6.9	Synthèse de <i>N</i> -hydroxyphthalimides – chapitre 3	153
6.10	Synthèse de phthalimides chiraux	156
6.11	Oxydation aérobie de l'indane	158
6.12	Références et remarques	159

Chapitre 7 : Annexes	161
-----------------------------	------------

1

PROBLEMATIQUE

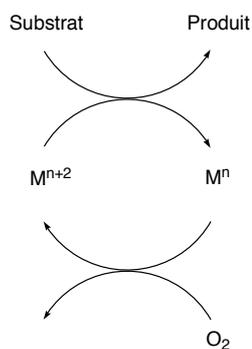
1.1 Introduction

Les réactions d'oxydation ont une importance fondamentale dans la nature et en même temps ce sont des transformations clefs en synthèse organique, notamment dans l'industrie chimique où chaque année des millions de tonnes de dérivés du pétrole sont oxydés en produits chimiques qui ont des applications diverses.¹ Traditionnellement ces transformations utilisent des quantités stœchiométriques d'oxydants inorganiques comme le permanganate ou le dichromate mais bien qu'elles conduisent aux produits d'oxydation désirés, elles génèrent aussi une large quantité de produits secondaires qui peuvent être toxiques. Pour éviter ce problème, les oxydations peuvent être réalisées avec des oxydants plus bénins comme les hydroperoxydes ou de l'oxygène moléculaire. Ce dernier étant le plus utilisé pour des raisons économiques et environnementales. Néanmoins l'oxydation directe de substrats organiques par le dioxygène n'est pas cinétiquement favorisée et la réussite de ce type de réaction dépend donc de l'utilisation de catalyseurs métalliques qui facilitent le processus.² On peut citer par exemple, la production de l'oxyde d'éthylène catalysée par des sels d'argent à partir de l'éthylène,³ la préparation de l'acide téréphthalique à partir du *p*-xylène en présence de sels de manganèse et de cobalt⁴ et l'oxydation des alcènes en composés carbonylés catalysée par des sels de palladium

(oxydation de Wacker).⁵ Dans tous les cas, les oxydations aérobies ont été développées avec succès.

Plus récemment, en conséquence d'une législation environnementale de plus en plus rigoureuse, le développement de nouvelles technologies permettant l'oxydation aérobie d'hydrocarbures d'une façon écologique par l'utilisation de catalyseurs sélectifs est devenue une des priorités de la chimie d'oxydation.⁶

1.2 Réactions avec l'oxygène moléculaire



SCHEMA I

L'oxygène moléculaire est un oxydant largement disponible avec une grande efficacité par poids d'oxydant, mais pour que le cycle catalytique puisse tourner, il faut que le catalyseur (généralement un métal de transition) qui, après avoir oxydé le substrat, se retrouve sous sa forme réduite, puisse être réoxydé par l'oxydant stœchiométrique (le dioxygène) (Schéma I). Plusieurs exemples de cette oxydation directe du métal par l'oxygène ont été rapportés.⁷ Cette méthode a cependant des limitations dans le cas où le transfert d'électrons est tellement lent que la dégradation du métal réduit a lieu avant sa réoxydation.^{7a} Par exemple, l'oxydation d'alcools catalysée par le complexe (bathophénanthroline)palladium (II) (Figure 1-1)⁸ et l'époxydation aérobie des alcènes catalysée par des complexes de vanadium (Figure 1-2)⁹ sont deux exemples de processus impliquant la réoxydation directe du catalyseur métallique par l'oxygène moléculaire.

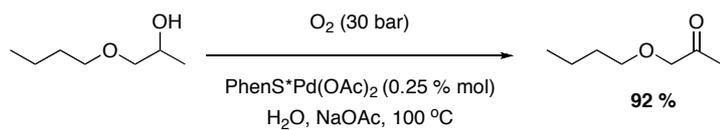


Figure 1-1. Oxydation aérobie d'alcools catalysée par un complexe hydrosoluble de palladium (II) rapportée par Sheldon *et al.*⁸

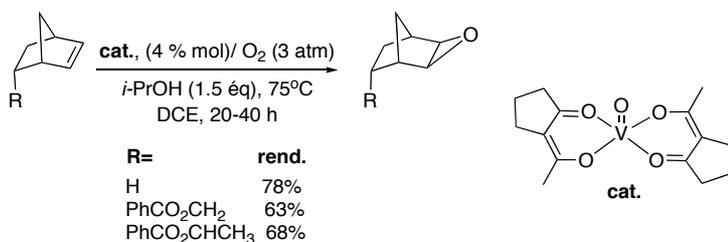
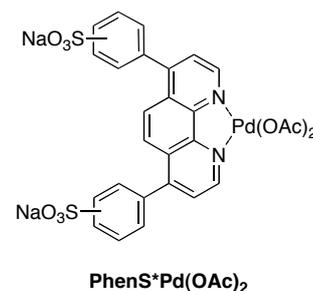
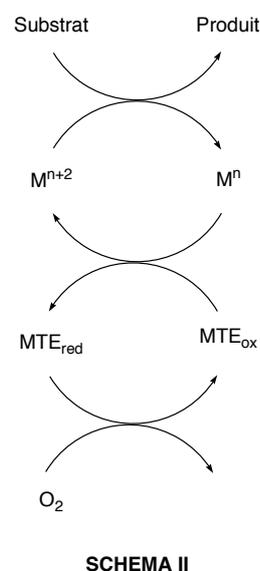


Figure 1-2. Époxydation de dérivés du norbornène catalysée par un complexe de vanadium (IV).⁹

Afin d'éviter ce problème de dégradation du métal, on peut utiliser un médiateur du transfert d'électrons (MTE) entre le catalyseur sélectif et l'oxydant stœchiométrique (Schéma II). Le MTE peut-être un oxydant organique ou métallique et son rôle est de transporter les électrons du métal de transition à l'oxydant à travers une trajectoire énergétiquement favorable. Cela a comme résultat, une diminution des réactions secondaires du métal réduit (précipitation, dégradation) et conduit à une amélioration des rendements.¹⁰ L'efficacité de ce type de système catalytique mettant en jeu l'utilisation d'un MTE, a par exemple été mis en évidence lors de l'oxydation des alcools catalysée par des complexes de ruthénium¹¹ et lors de la dihydroxylation asymétrique d'alcènes.¹² Dans le premier cas, l'oxydation de l'alcool implique la réduction du catalyseur de ruthénium en un dihydure qui est oxydé par le TEMPO en tant que MTE. La régénération de ce dernier est faite par l'oxygène moléculaire et le cycle recommence (Figure 1-3).



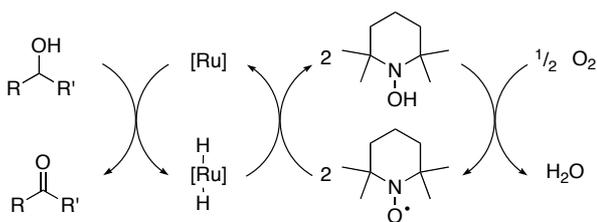


Figure 1-3. Système catalytique Ru/TEMPO pour l'oxydation aérobie des alcools.¹¹

Dans le deuxième cas, l'oxygène moléculaire active le MTE qui génère le tétraoxyde d'osmium *in situ* à partir d'un sel d'osmium. Une fois l'oxydant formé, la dihydroxylation de l'alcène est réalisée *via* la formation d'un diester d'osmium (Figure 1-4).

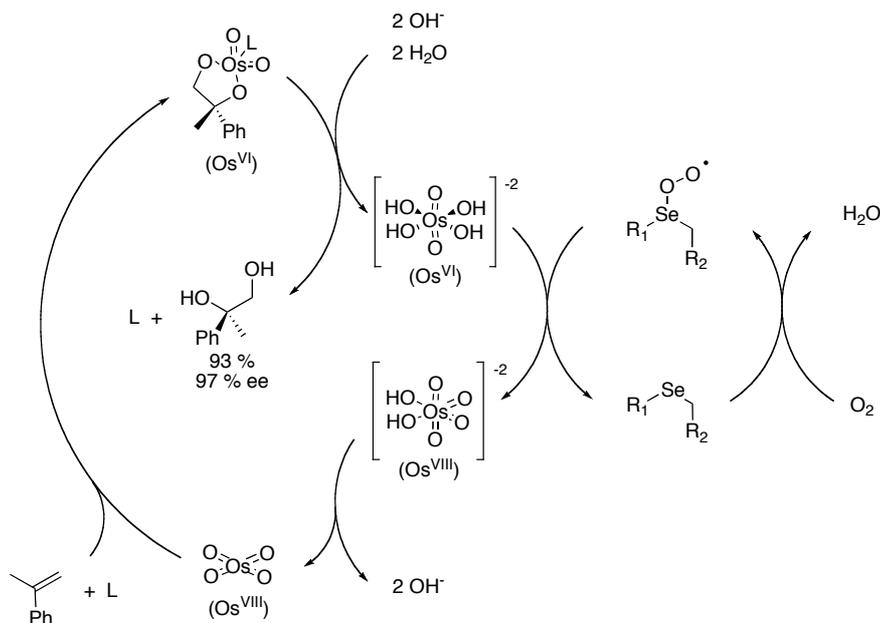


Figure 1-4. Dihydroxylation asymétrique aérobie catalysée par l'osmium.¹²

Deux variantes des systèmes oxydants catalytiques ternaires (catalyseur/MTE/O₂) sont possibles. La première consiste en l'utilisation d'un système bimétallique où un premier métal est l'oxydant catalytique et le deuxième métal joue le rôle de MTE. Par exemple, dans l'oxydation aérobie d'alcools catalysée par le système molybdène/cuivre,¹³ le molybdène est l'oxydant catalytique et le sel du cuivre est le

médiateur du transfert d'électrons qui active l'oxygène moléculaire (Figure 1-5).

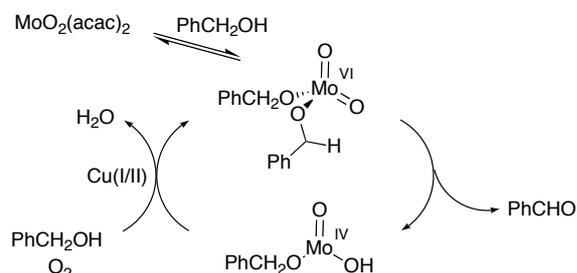


Figure 1-5. Oxydation aérobie d'alcools benzyliques catalysé par un système bimétallique molybdène/cuivre.¹³

La deuxième variante qui fait l'objectif de nos travaux, repose sur l'utilisation d'une quantité catalytique d'un oxydant non métallique en combinaison avec un sel métallique de Co ou de Cu.¹⁴ Dans ces cas, l'oxydant organique est un radical nitroxyle dérivé de composés comme le *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) (Figure 1-6),^{14,15} la *N*-hydroxysaccharine (NHS) (Figure 1-7)^{14,16} ou le TEMPOH (Figure 1-8).^{14,17} Ce radical réalise l'abstraction d'un atome d'hydrogène et forme un radical carboné qui est oxydé par l'oxygène moléculaire pour conduire en quelques étapes au produit d'oxydation.

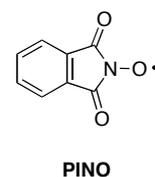
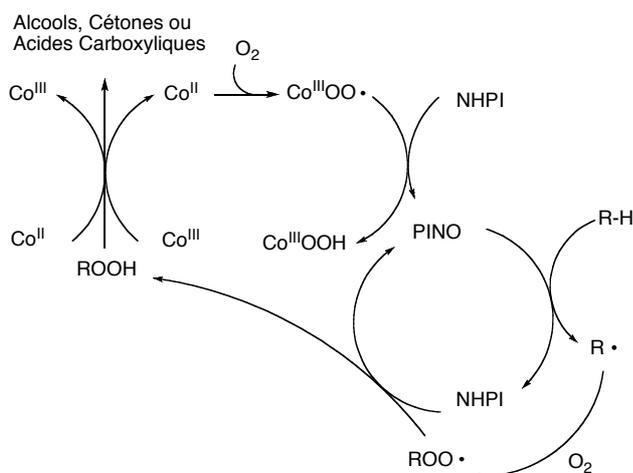
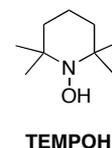
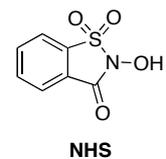
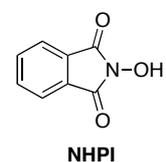


Figure 1-6. Oxydation aérobie catalysée par NHPI.

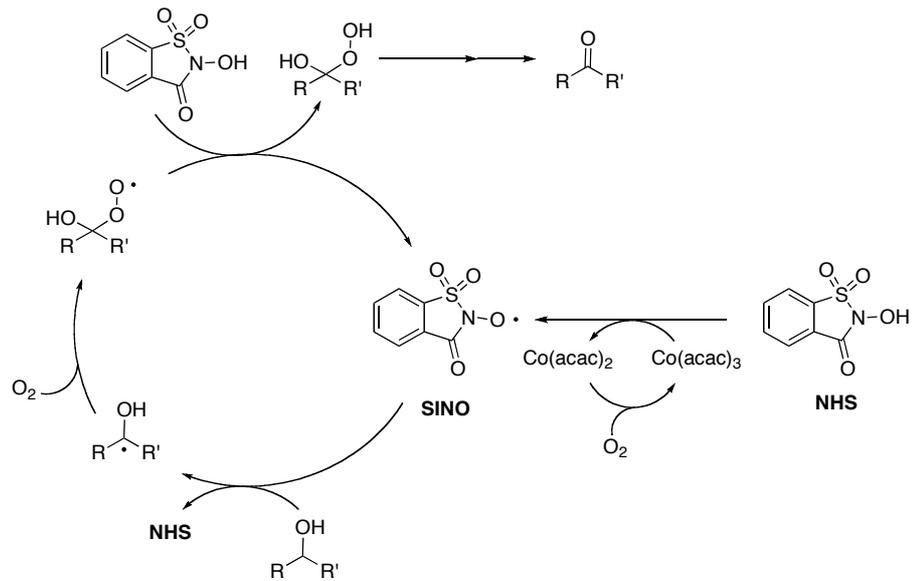


Figure 1-7. Préparation de cétones catalysée par le système NHS/Co.

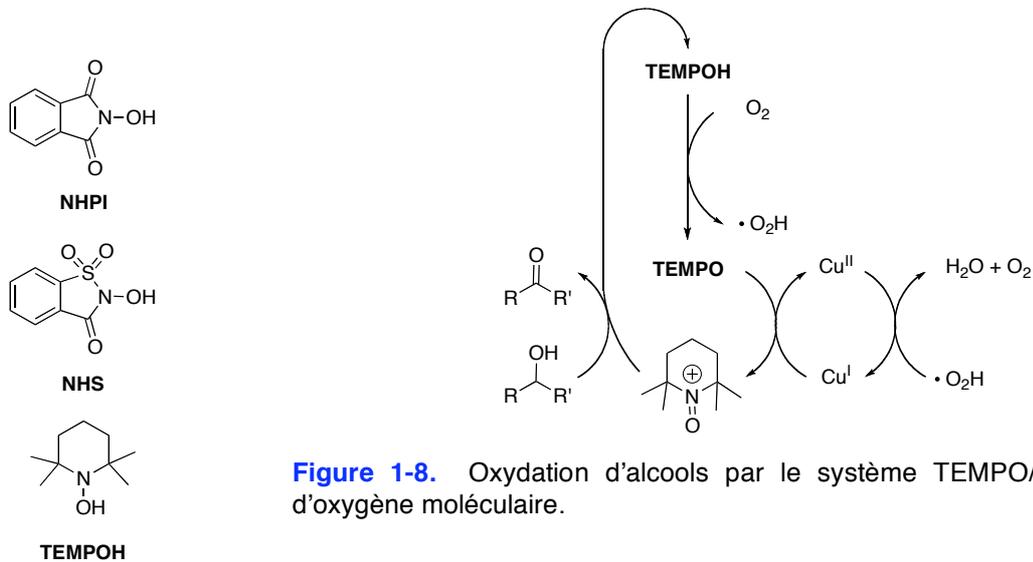
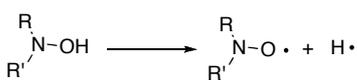


Figure 1-8. Oxydation d'alcools par le système TEMPO/Cu en présence d'oxygène moléculaire.

Le pouvoir oxydant des précurseurs de radicaux *N*-oxydes (NHPI, NHS, TEMPOH,...) réside en leur capacité à participer à un processus de transfert d'atomes d'hydrogène ou *Hydrogen Atom Transfer* (HAT). Cette caractéristique est liée à la stabilité de l'espèce *N*-oxyde qui peut-être traduite par la valeur de son énergie de dissociation ou *Bond Dissociation Energy* (BDE) de la liaison NO-H. Par exemple, la BDE de la liaison NO-H des dialkylhydroxylamines est d'environ 70 kcal/mol (293 kJ/mol)¹⁸ et cette valeur augmente avec le remplacement des groupements alkyles



BDE (kcal/mol)

TEMPOH	70
NPHI	88
NHS	76

par des groupements acyles comme c'est le cas du NHPI qui montre une BDE de 88 kcal/mol (368 kJ/mol).¹⁹ Cette valeur lui confère une réactivité assez intéressante comme catalyseur pour l'oxydation aérobie des substrats qui présentent des atomes d'hydrogène activés (positions allyliques, benzyliques ou à côté d'un hétéroatome) ayant des BDE d'environ 85-90 kcal/mol car à cette condition, la réaction devient légèrement exothermique.

La première évidence de l'existence du PINO remonte à 1964, quand Lemaire et Rassat ont rapporté la formation de ce radical à partir d'une réaction entre le NHPI et le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ dans le benzène.²⁰ Postérieurement, en 1968 Thomson isola quelques dérivés de ce radical formés *via* une dérivatisation avec le solvant (Figure 1-9); mais ce n'est qu'en 1983 que Masui *et al.* ont rapporté les premiers travaux qui montraient le potentiel oxydant du PINO dans des conditions électrochimiques (Schéma III).^{21,22}

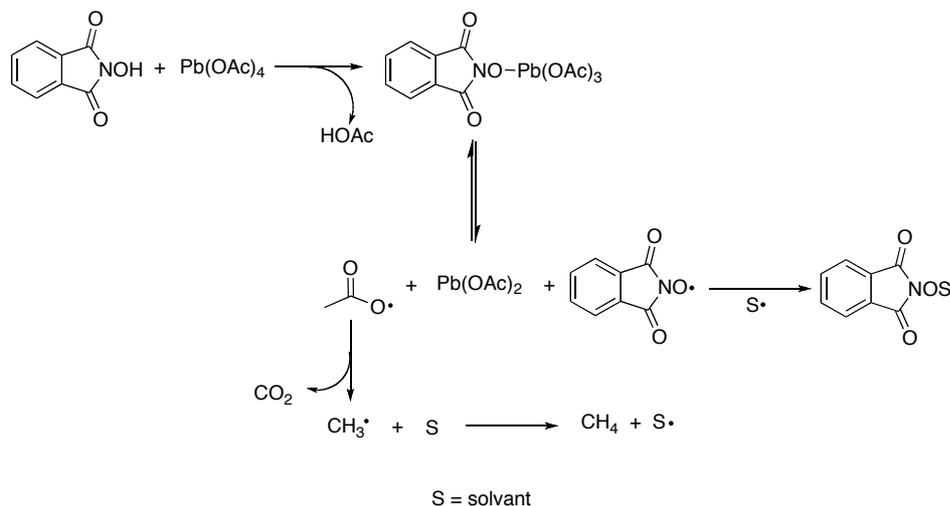
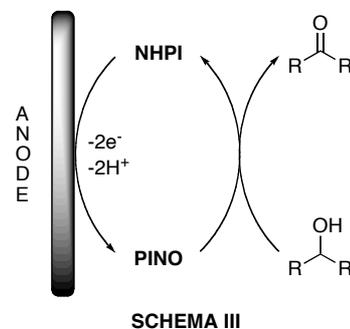


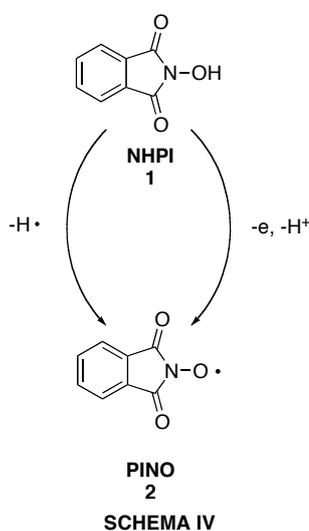
Figure 1-9. Préparation *in-situ* du PINO avec $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ et dérivatisation avec le solvant.

Ce travail pionnier sur le potentiel du système NHPI/PINO en tant qu'oxydant a inspiré plusieurs groupes de recherche qui ont développé de nouvelles conditions réactionnelles et préparé des dérivés du NHPI afin de les appliquer en oxydation aérobie.²³⁻²⁵ Notre laboratoire n'est donc pas une exception.

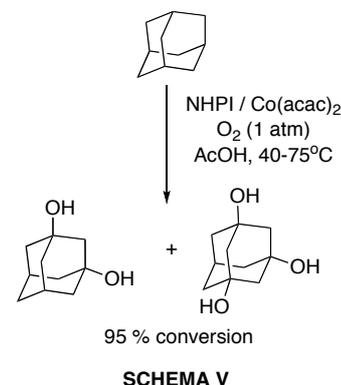
1.3 Oxydation aérobie catalysée par le NHPI

Les oxydations aérobie de diverses fonctionnalités organiques avec des catalyseurs non métalliques comme le *N*-hydroxyphthalimide **1** ou NHPI et ses dérivés ont été un des sujets de recherche de notre laboratoire depuis quelques années.²⁶ Le grand intérêt pour ce type d'oxydations ne réside pas seulement dans la sélectivité que ces réactions ont montrée,²⁷ mais aussi dans le fait qu'elles sont plus respectueuses de l'environnement puisqu'elles peuvent être réalisées à températures et pressions modérées, avec de l'oxygène moléculaire en utilisant 10% mol de catalyseur organique et moins de 5% mol d'un sel métallique.

Comme décrit dans la section précédente, la réactivité du NHPI comme catalyseur des oxydations aérobie peut-être attribuée à la formation du radical phthalimide *N*-oxyle **2** ou PINO, par l'abstraction d'un atome d'hydrogène ou par la perte d'un électron suivi d'une déprotonation (Schéma IV). Plusieurs voies d'accès à ce radical à partir du *N*-hydroxyphthalimide ont été rapportées. Par exemple, Ishii *et al.* ont montré que la combinaison du NHPI avec le polyanion $(\text{NH}_4)_5\text{H}_6\text{PV}_8\text{Mo}_4\text{O}_{40}$ (NPMoV) génère *in situ* le radical PINO, qui en présence d'oxygène moléculaire, est



capable d'oxyder des alcools en conditions non électrolytiques.²⁸ Cette méthodologie a été étendue avec succès à l'oxydation d'arènes, de cycloalcanes, de sulfoxydes et d'éthers benzyliques, mais la réaction n'est pas efficace quand le substrat d'intérêt ne possède pas d'atomes d'hydrogène en position benzylique, allylique ou à côté d'un hétéroatome. Dans ce cas, l'ajout d'un sel d'un métal de transition comme le $\text{Co}(\text{acac})_2$ ou $\text{Co}(\text{acac})_3$ est alors nécessaire pour réussir les réactions avec des bons rendements.^{29,30} Un exemple de l'applicabilité de cette méthode est l'autooxydation de l'adamantane en adamantanediol (Schéma V).^{31,32}



Similairement, en 1997 notre équipe a développé un système catalytique efficace à base de NHPI et d'acétaldéhyde pour réaliser des oxydations benzyliques à température ambiante (Figure 1-10).³³ Dans ces conditions, le radical phtalimide *N*-oxyle est formé par la réaction du *N*-hydroxyphthalimide avec un radical acétylperoxy issu de l'acétaldéhyde (Schéma VI).³³

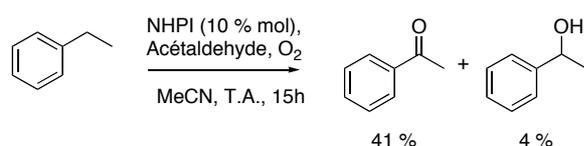
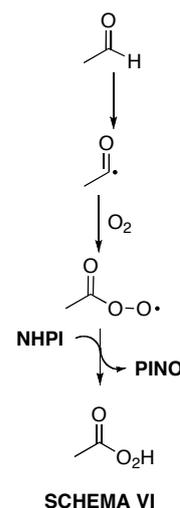


Figure 1-10. Oxydation benzylique de l'éthylbenzène avec NHPI en présence d'acétaldéhyde.³³



Plus récemment, le PINO a aussi été formé par des combinaisons du NHPI et de CuCl ,³⁴ NO_2 ,^{35a} d'enzymes comme la laccase,²⁵ AIBN,^{35b} CAN³⁶, anthraquinones,^{37,38} dioxirane,³⁹ irradiation UV,⁴⁰ et $\text{NaIO}_4/\text{SiO}_2$.^{41a} Toutes les méthodes utilisées pour la formation du radical phtalimide

N-oxyde rapportés à ce jour, ont été récemment compilés dans une revue par Coseri.^{41b}

Cependant, quel que soit le système utilisé pour former ce radical, le PINO n'est pas indéfiniment stable en solution. Il se dégrade en obéissant à une cinétique de second ordre^{42a,b} et en formant des oligomères qui ont été identifiées et caractérisés par Masui *et al.* (Figure 1-11).^{42a}

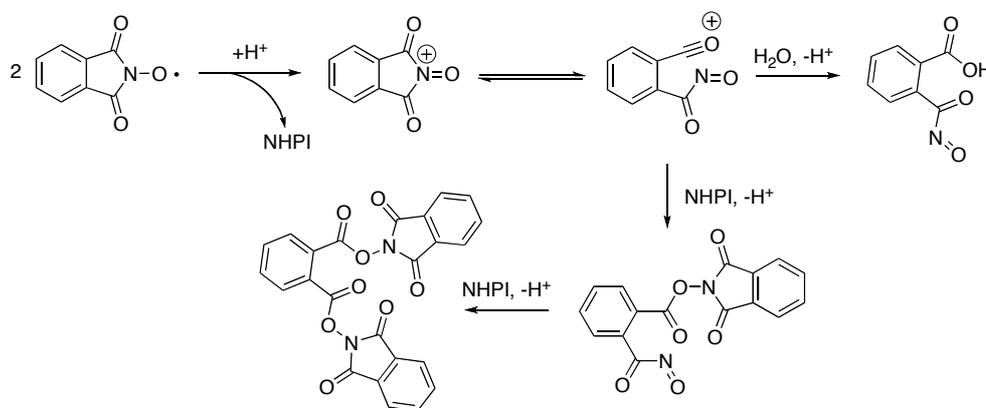


Figure 1-11. Dégradation du radical PINO *via* la formation d'oligomères rapporté par Masui.^{42a}

Parallèlement, le radical PINO peut réaliser des couplages avec d'autres radicaux qui se trouvent dans le milieu réactionnel et former des produits stables.^{42b} Cette dérivatisation du radical empêche donc la continuité du cycle catalytique. Étant donné que ces deux phénomènes de décomposition et de couplage du radical peuvent avoir lieu dans la réaction, ils rendent donc nécessaire l'utilisation de quantités relativement importantes de NHPI (généralement 10 % molaire) pour que le processus soit efficace.

1.4 Analogues du NHPI

La réduction de la quantité de catalyseur utilisé est un point à améliorer pour rendre le processus plus efficace du point de vue écologique et du développement durable.⁴³ Par exemple, pour réaliser l'oxydation d'une tonne d'adamantane en adamantanediol avec le système d'Ishii, il serait nécessaire d'utiliser environ 120 kg de NHPI, une quantité qui reste loin d'être négligeable car le catalyseur n'est pas récupéré à la fin de la réaction. De plus, travailler à haute température (environ 100 °C) rend le processus peu compatible avec la catalyse asymétrique car dans de telles conditions, les espèces énantiomériquement pures peuvent être isomérisées.

Afin d'améliorer le rendement des oxydations aérobies catalysées par le radical PINO, diverses modifications simples et directes sur le noyau aromatique du NHPI ont été faites et des phtalimides analogues ont été synthétisés⁴⁴⁻⁴⁷ (Figure 1-12) et testés dans l'oxydation aérobie de divers alcools,⁴⁴ d'esters arylacétiques,⁴⁵ d'alcanes,⁴⁶ du *p*-xylène⁴⁷ et de l'indane.³⁴

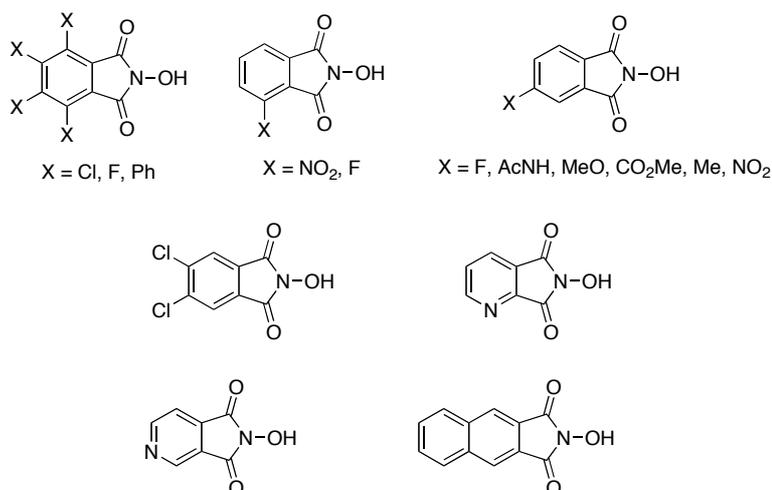
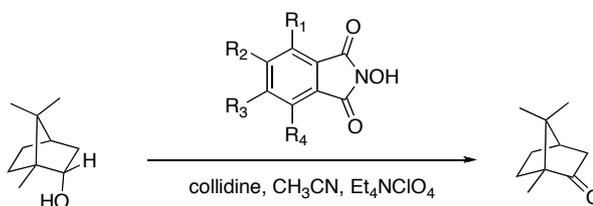
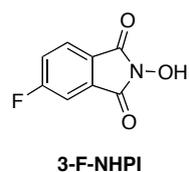
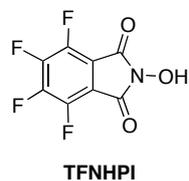


Figure 1-12. Analogues achiraux du NHPI.

En ce qui concerne l'oxydation des alcools, il s'avère que l'introduction de groupements électroattracteurs sur le noyau aromatique du NHPI augmente l'efficacité du catalyseur car pendant l'étude comparative de certains dérivés du NHPI, les meilleurs résultats pour l'oxydation du bornéol ont été obtenus avec le tétrafluoro-*N*-hydroxyphthalimide (TFNHPI) (Figure 1-13).⁴³ Similairement dans l'oxydation d'un ester arylacétique, le 2-méthoxyphénylacétate de méthyle, le 3-fluoro-*N*-hydroxyphthalimide (3-F-NHPI) a donné de meilleurs résultats que le NHPI (Figure 1-14).⁴⁴



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rdt. (%) ^a
H	H	H	H	55
H	H	OMe	H	66
H	H	Cl	H	50
Cl	Cl	Cl	Cl	73
H	H	H	NO ₂	59
F	F	F	F	90

^a Rendement Coulombique

Figure 1-13. Oxydation électrocatalytique du bornéol en camphre par des *N*-hydroxyphthalimides substitués.

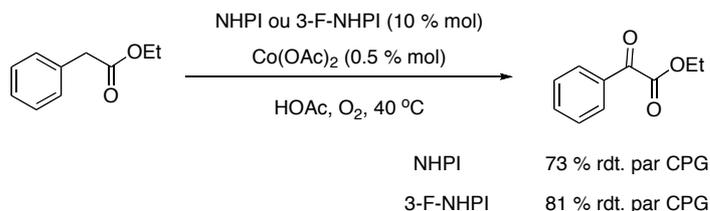
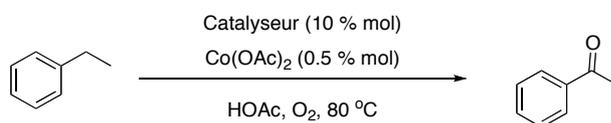


Figure 1-14. Oxydation aérobie d'éthers arylacétiques catalysé par le NHPI ou le 3-F-NHPI.

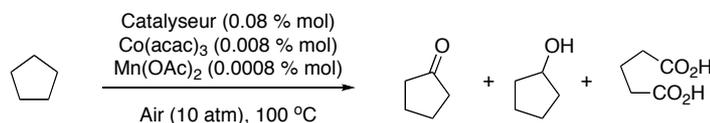
Cette tendance a aussi été observée par Nolte *et al.*⁴⁵ pendant l'oxydation de l'éthylbenzène en acétophénone, la réactivité montrée par les catalyseurs utilisés est: 3-F-NHPI > NHPI > 3-Me-NHPI > 3-MeO-NHPI (Figure 1-15).⁴⁵



Catalyseur	Rendement (%)
3-F-NHPI	88
NHPI	85
3-Me-NHPI	87
3-MeO-NHPI	68

Figure 1-15. Oxydation aérobie de l'éthylbenzène catalysée par des *N*-hydroxyphthalimides substitués.

Similairement, Ishii rapporte de meilleurs résultats pour l'oxydation des alcanes quand la réaction est faite sans solvant et catalysée par un 4-acyl-*N*-hydroxyphthalimide (Figure 1-16).⁴⁶

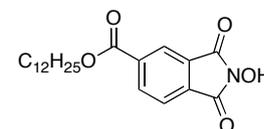


Catalyseur	TON ^a	% Cétone ^b	% Alcool ^b	% Diacide ^b
NHPI	9	19	11	70
4-LOC-NHPI	20	41	13	46

^a Nombre de rotations (Turnover number)

^b Proportion de produits

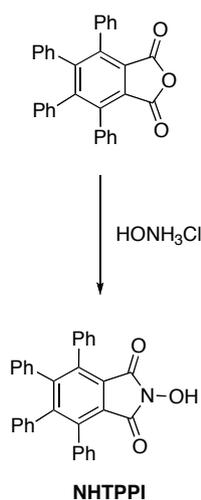
Figure 1-16. Oxydation aérobie de cycloalcanes catalysé par NHPI ou 4-LOC-NHPI.



4-LOC-NHPI

Par contre, Espenson *et al.* rapportent pour la série de catalyseurs utilisés par Nolte, un ordre de réactivité différent pour la transformation du *p*-xylène en acide téréphthalique. Ils obtiennent des meilleurs résultats avec le NHPI.⁴⁷ Dans tous les cas, il semblerait que

l'établissement d'une corrélation entre la structure des dérivés du NHPI et leur activité catalytique est peu évidente et que les différentes réactivités montrées peuvent être attribuées à la stabilité des radicaux *N*-oxyle dans le milieu réactionnel et à l'oxydabilité des substrats.^{43,44,46} Cependant, malgré le fait que toutes les modifications apportées sur le noyau aromatique du NHPI aient conduit à des catalyseurs avec lesquels de bons résultats sont obtenus, il est toujours nécessaire de travailler avec des concentrations qui oscillent entre 5 et 10 % molaire ou à une température d'environ 100 °C. Ces deux points restent encore à améliorer.



SCHEMA VII

Dans cette optique, notre laboratoire a rapporté l'oxydation benzylique de divers arènes en utilisant uniquement 1% molaire de *N*-hydroxytétraphénylphthalimide (NHTPPI) et 5% molaire de CuCl (Figure 1-17).³⁴ Avec ce catalyseur, qui est préparé facilement en une étape à partir de l'anhydride tétraphénylphthalique commercial (Schéma VII), les conditions de la réaction sont plus favorables que celles qui ont été rapportées par Ishii³² du fait qu'elles impliquent une réduction considérable de la quantité de catalyseur. En plus, elles utilisent simplement un sel de cuivre facilement accessible et peu onéreux, au lieu d'un complexe du cobalt (Co(acac)₃) et la réaction a lieu à 35 °C.

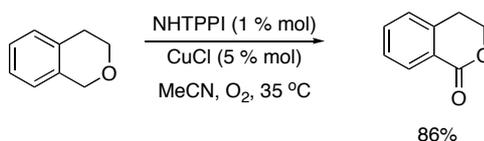


Figure 1-17. Oxydation aérobie de produits benzyliques catalysée par le NHTPPI rapportée par Einhorn *et al.*³⁴

En ce qui concerne la préparation de tous les catalyseurs montrés dans la figure 1-11, elle implique la réaction de l'anhydride^{44,48} ou du diester phtalique⁴⁹ correspondant avec une solution d'hydroxylamine (Figure 1-18). Cette simple transformation permet une certaine diversité structurale mais, l'accessibilité de l'anhydride ou du diester reste la clef pour obtenir ces composés.

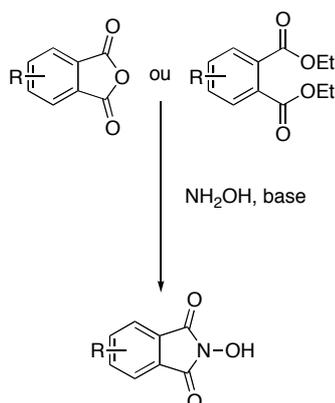
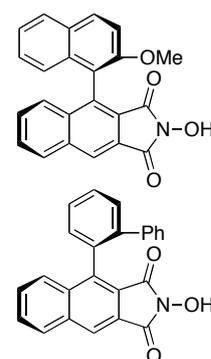


Figure 1-18. Méthodologie générale pour la préparation des analogues achiraux du NHPI.

1.5 Analogues chiraux du NHPI

En plus de ces dérivés substitués sur le noyau aromatique du NHPI, en 1998, Marcadal dans notre laboratoire développa les premières versions chirales des catalyseurs analogues du NHPI dans le but de réaliser des oxydations aérobies asymétriques (Schéma VIII).^{26a} Leur synthèse commence par l'addition du bromure de (2-(diméthoxyméthyl)phényl) magnésium sur l'aldéhyde aromatique **4a** ou **4b** pour conduire à l'alcool **5**. Ce dernier est le précurseur de l'isobenzofurane **6** qui est piégé par le fumarate de diméthyle par le biais d'une réaction de Diels-Alder. Ensuite, le traitement acide de l'adduit **7** conduit au diester **8** comme un mélange racémique d'atropoisomères. La saponification et le dédoublement des acides avec de la



SCHEMA VIII

brucine ont conduit à l'obtention de (+)-**9** et (-)-**9**. Une fois le dédoublement réalisé, chaque diacide est transformé en *N*-hydroxynaphtalimide correspondant en seulement deux étapes (Figure 1-19).

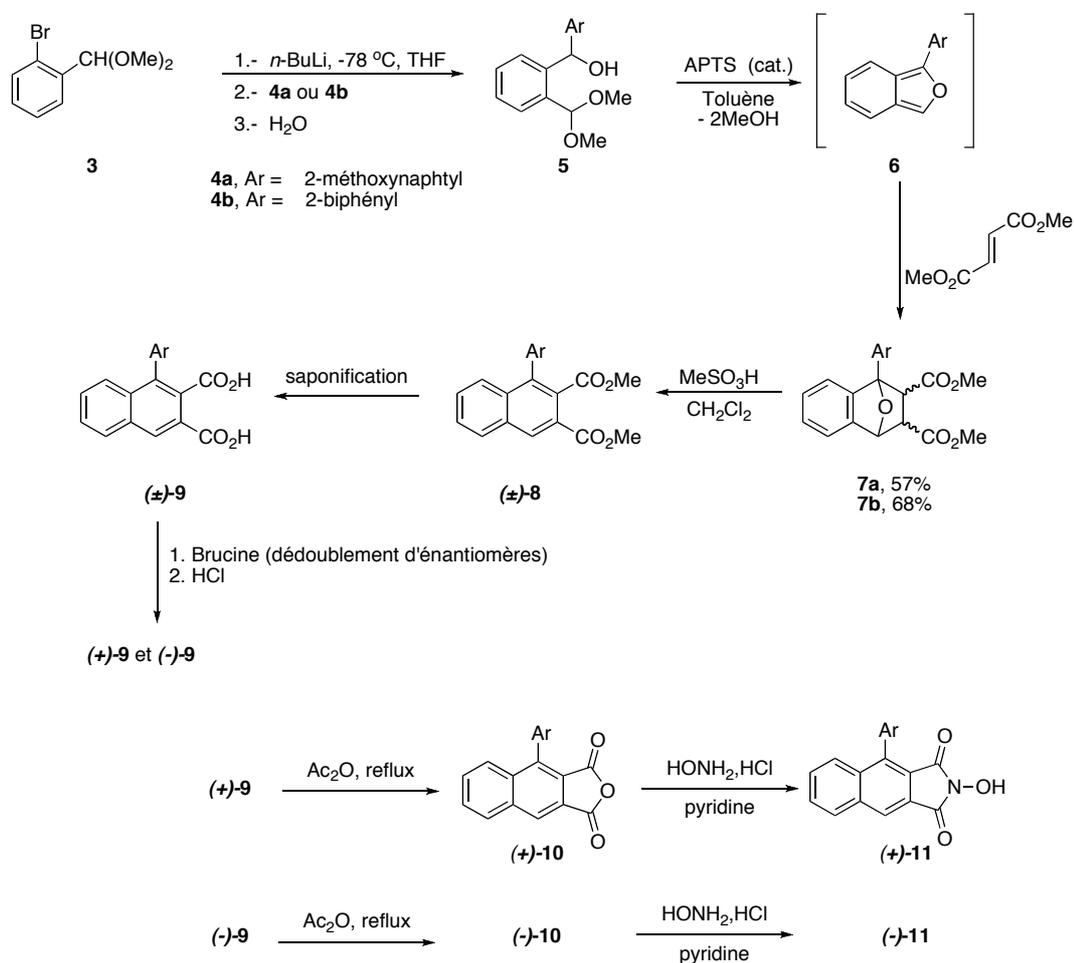


Figure 1-19. Préparation des analogues chiraux du NHPI.

En plus du fait que ces premiers catalyseurs chiraux ont montré une activité similaire à celle du NHPI dans les réactions d'oxydation aérobie, ils possèdent des propriétés de reconnaissance chirales modestes (Figure 1-20).²³

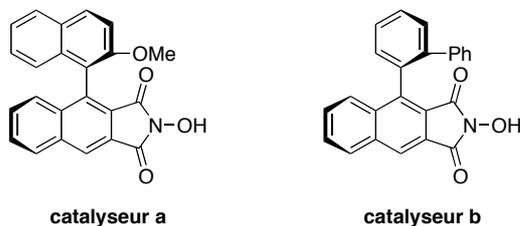
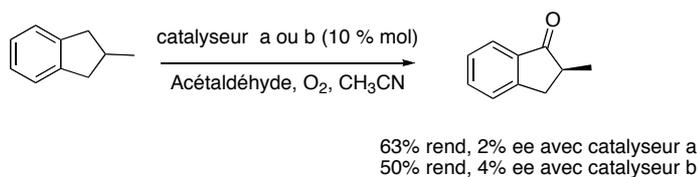
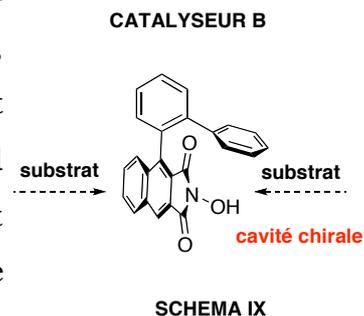
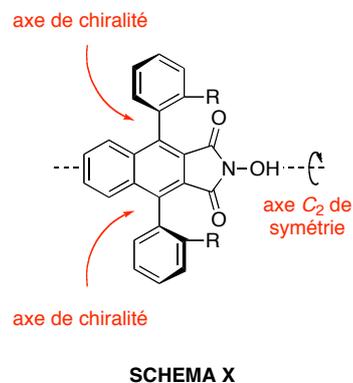


Figure 1-20. Oxydation aérobie asymétrique du 2-méthylindane catalysé par deux analogues chiraux du NHPI.

La faible énantiosélectivité manifestée par les catalyseurs développés par Marcadal peut s'expliquer par le fait que ce type de molécules présentent deux faces différentes. Une des faces est relativement encombrée par la présence d'un substituant sur le noyau aromatique. Cet encombrement, génère alors, une espèce de « cavité chirale » qui peut entraîner des phénomènes de reconnaissance chirale quand le substrat arrive par cette face. Mais le substrat peut également s'approcher par l'autre face qui est très dégagée et qui devrait présenter des phénomènes de reconnaissance chirales négligeables (Schéma IX).



Pour essayer de surmonter les problèmes de sélectivité et de réactivité rencontrés avec les catalyseurs développés par Marcadal, une série de catalyseurs comportant deux axes de chiralité et un axe C_2 de symétrie ont été préparés par Nechab au sein de notre équipe (Schéma X).^{26b} La préparation de ce type de catalyseurs est basée sur la réaction de Diels-Alder entre le maléimide et le 1,3-bis(2-méthoxyphényl)isobenzofurane **12**.^{24b} Cette cycloaddition conduit à un adduit polycyclique isolable qui génère le



naphtalimide **13** après un traitement avec l'acide méthanesulfonique (Figure 1-21).

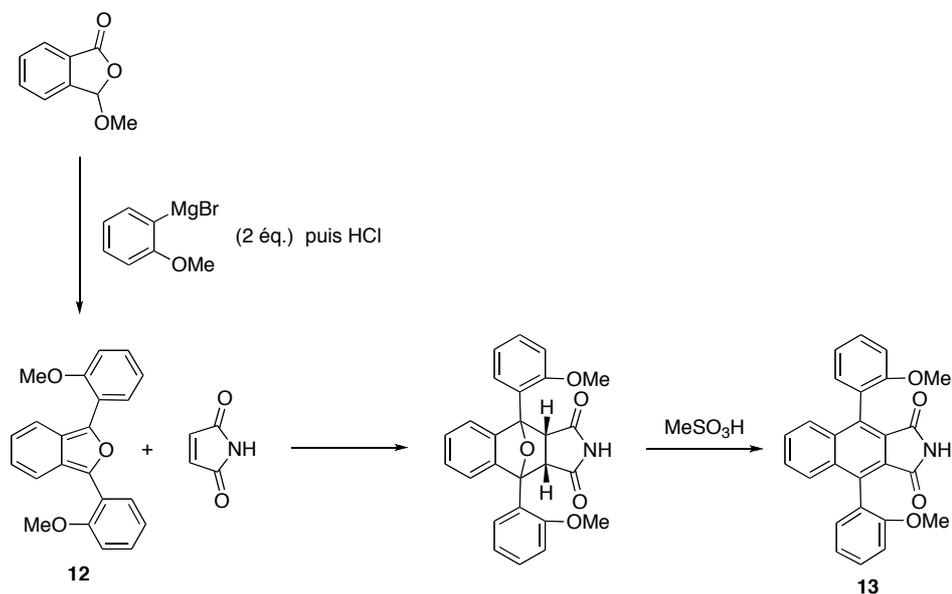
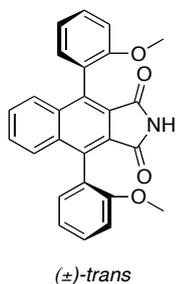
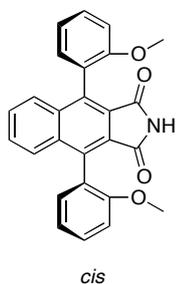


Figure 1-21. Préparation des naphthalimides précurseurs des *N*-hydroxynaphthalimides analogues au NHPI rapportée par Nechab.^{24b}

Il est nécessaire de remarquer qu'avec cette stratégie de synthèse, le pré-catalyseur **13** est préparé comme un mélange d'atropoisomères *cis-trans* (Schéma XI). Ce mélange, chauffé à 180 °C pendant deux jours conduit à l'isomérisation à l'état solide⁵⁰ vers le composé possédant l'énergie de réseau cristalline la plus forte, dans ce cas il s'agit de l'isomère *trans*. Ensuite, le naphthalimide (\pm)-*trans*-**13** a été dédoublé par le biais de ses diesters de *N*-(α)-Boc-L-tryptophane (Figure 1-22)⁵¹ pour conduire aux dérivés biphenoliques (*aS,aS*)-**14** et (*aR,aR*)-**14** après hydrolyse. Les naphthalimides (*aS,aS*)-**14** et (*aR,aR*)-**14** énantiomériquement purs ont été transformés en analogues *N*-hydroxylés afin de collectionner une vingtaine de catalyseurs (Figure 1-23).



SCHEMA XI

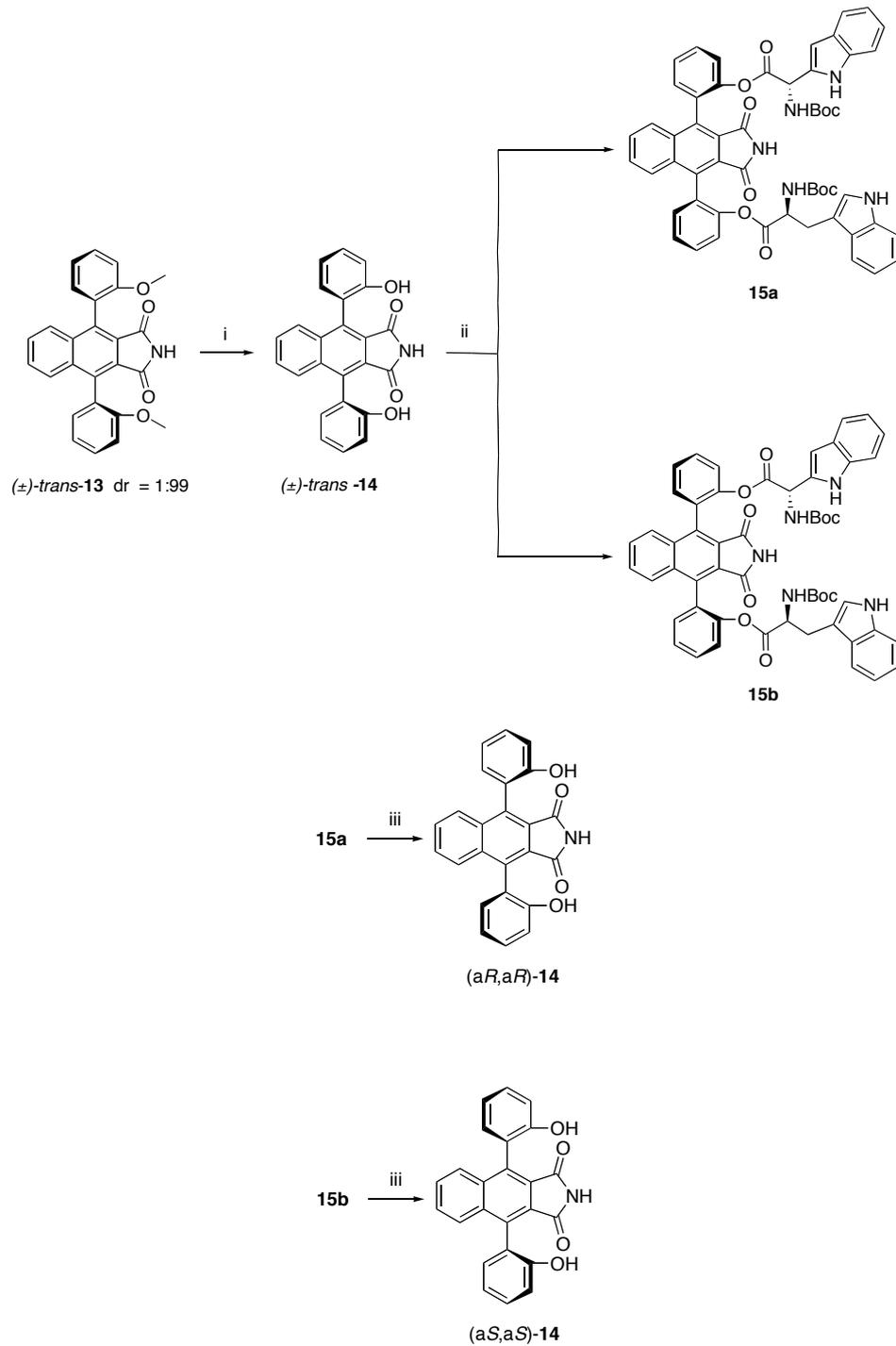


Figure 1-22. Dédoublage du (\pm) -*trans*-13 par le biais de ses diesters de N -(α)-Boc-L-tryptophane. Conditions de réaction et réactifs: (i) BBr_3 (3 éq.), CH_2Cl_2 , -78°C (ii) (a) DCC , DMAP , N -(α)-Boc-L-tryptophane, CH_2Cl_2 , T. A. (b) chromatographie sur gel de silice. (iii) (a) LiOH , MeOH , T. A. (b) TFA .

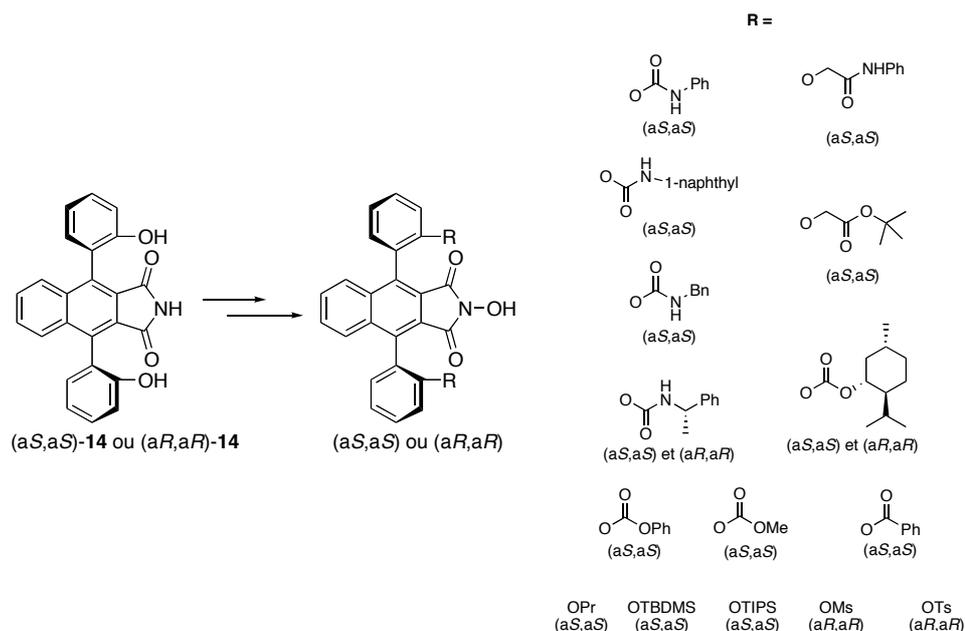


Figure 1-23. Analogues chiraux du NHPI préparés par Nechab.

Tous ces dérivés chiraux du NHPI ont montré des activités catalytiques intéressantes et les meilleures reconnaissances chirales ont été obtenues avec des dérivés de type biscarbamates tels que **16** (Figure 1-24).^{26b}

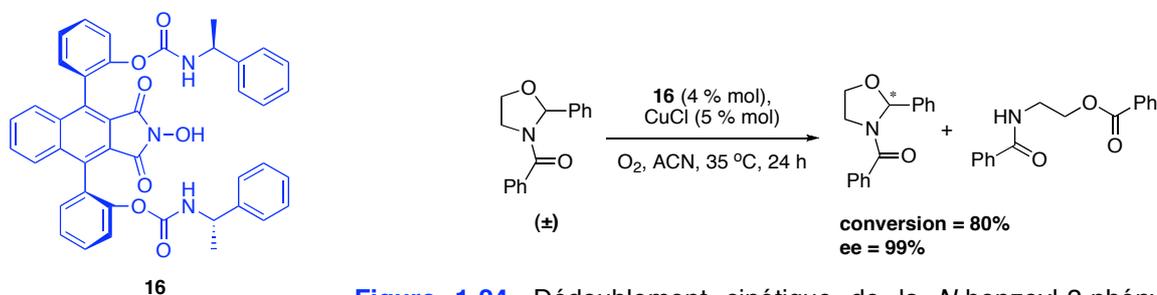


Figure 1-24. Dédoublage cinétique de la *N*-benzoyl-2-phényloxazolidine avec un catalyseur chiral analogue du NHPI.

La chimie développée par Nechab permet la synthèse de catalyseurs chiraux présentant deux axes de chiralité et un axe C_2 de symétrie, en quelques étapes seulement, à partir d'isobenzofuranes symétriques. De ce fait, cette stratégie de synthèse est limitée à la préparation de *N*-hydroxynaphtalimides dont la diversité structurale est restreinte aux cycles naphthaléniques. En conséquence, il nous a paru nécessaire de développer une méthode de

synthèse qui conduirait au même squelette que les catalyseurs de Nechab (axe de symétrie C_2 , chiralité axiale), et qui offrirait la possibilité d'introduire de la diversité structurale tant sur les noyaux aromatiques axiaux que sur le noyau aromatique central de la molécule (Figure 1-25).

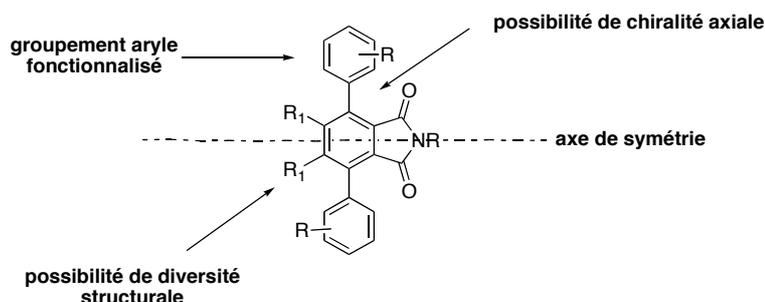
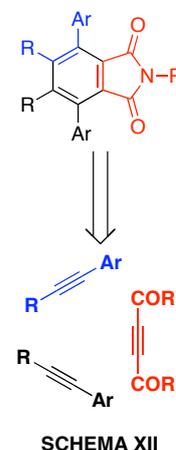


Figure 1-25. Structure générale des catalyseurs à préparer.

1.6 Nouvelle voie d'accès possible à des analogues chiraux du NHPI

Si on regarde de près la structure des catalyseurs désirés, on peut envisager leur préparation à partir d'une réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] entre trois alcynes (Schéma XII). Cette réaction a été rapportée pour la première fois en 1866 par M. Berthelot qui a obtenu du benzène comme produit principal de la condensation de l'acétylène à 400 °C.⁵²

Bien que ces réactions de cyclotrimérisation [2+2+2] soient permises par les règles de conservation de symétrie⁵³ et que la trimérisation de l'acétylène pour former du benzène soit extrêmement exothermique ($\Delta H^\circ = -143$ kcal/mol),⁵⁴ des réactions de cyclotrimérisation [2+2+2] nettement thermiques sont rares.⁵⁵ Ceci est probablement dû aux facteurs entropiques qu'il faut surmonter pour orienter les



trois molécules convenablement pendant la réaction (Figure 1-26).

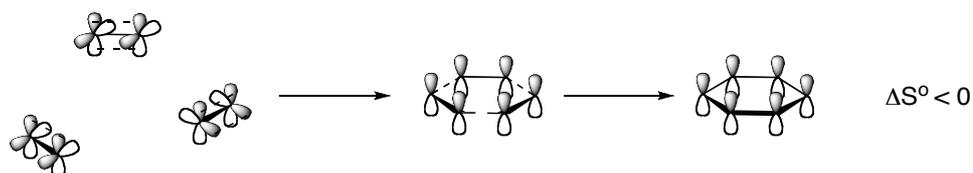


Figure 1-26. Alignement requis des orbitales p des trois molécules d'acétylène pendant une réaction de cyclotrimérisation [2+2+2].

L'énergie d'activation de la transformation de trois molécules d'acétylène en une molécule de benzène a été estimée à 80 kcal/mol,⁵⁴ mais pour pouvoir surmonter cette barrière énergétique il est nécessaire de chauffer à des températures supérieures à 400 °C.^{55,56}

En 1948, Reppe *et al.* ont rapporté que la cyclotrimérisation de l'acétylène peut être réalisée à des températures moins élevées en utilisant un complexe de Ni comme catalyseur de la réaction.⁵⁷ Après cette découverte, la cyclotrimérisation des alcynes catalysée par des complexes de métaux de transition comme le Ni, Co, Pd, Cr, Rh, Ru, Fe, Zr, Nb, Ir et Ta est devenue une des méthodologies la plus utilisée pour la préparation de benzènes substitués.⁵⁸

Plusieurs études théoriques ont été réalisées pour établir son mécanisme.⁵⁹ Trois possibilités ont été postulées: (a) la voie des métallacycles, (b) la voie des insertions séquentielles et (c) la voie de la métathèse en cascade.

Dans la voie impliquant la formation de métallacycles, (Figure 1-27), le cycle catalytique commence par la coordination d'un alcyne au métal pour former le complexe

17. Ensuite, une deuxième molécule d'acétylène est coordonnée au centre métallique pour former l'intermédiaire **18** qui après une insertion oxydante, conduit au métallacyclopentadiène **19** où l'atome métallique a changé son état d'oxydation de deux unités par rapport à son précurseur **18**. Le complexe **19** peut ensuite coordiner une troisième molécule d'alcyne et former l'espèce **20** qui subit soit l'insertion de l'alcyne pour conduire au métallacycloheptatriène **21** soit une réaction de type Diels-Alder pour former le complexe bicyclique **22**. Finalement, le produit aromatique **23** est libéré après l'élimination réductrice du métal pour régénérer le catalyseur.

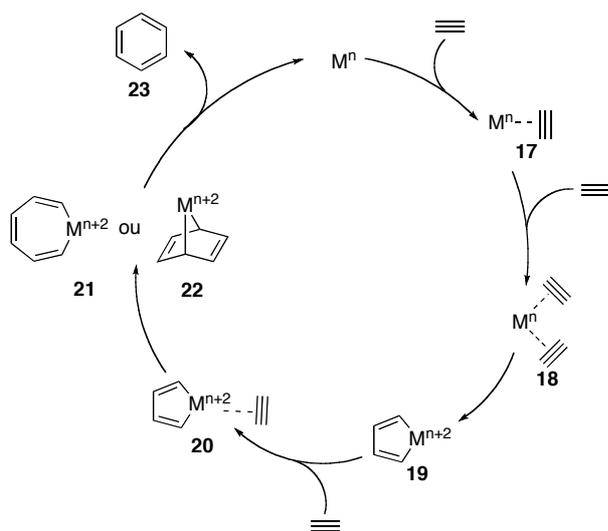


Figure 1-27. Mécanisme proposé pour la cyclotrimérisation d'alcyne *via* la formation des métallacycles.

D'autre part, le mécanisme de la carbométallation séquentielle est proposé pour les cyclotrimérisations catalysées par des halogénures de métaux de transition comme le PdCl_2 ou par des systèmes mixtes comme le $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{Et}_3\text{SiH}$ (Figure 1-28).⁶⁰ La réaction débute par la *cis* addition de l'espèce MX sur l'alcyne pour donner l'adduit **24** suivi de deux *cis*-additions consécutives de deux

molécules d'acétylène conduisant à l'espèce **26**. L'intermédiaire **27** est issu de la cyclisation de **26** et le produit **23** est formé suite à la β -élimination du MX et qui peut alors recommencer le cycle catalytique.

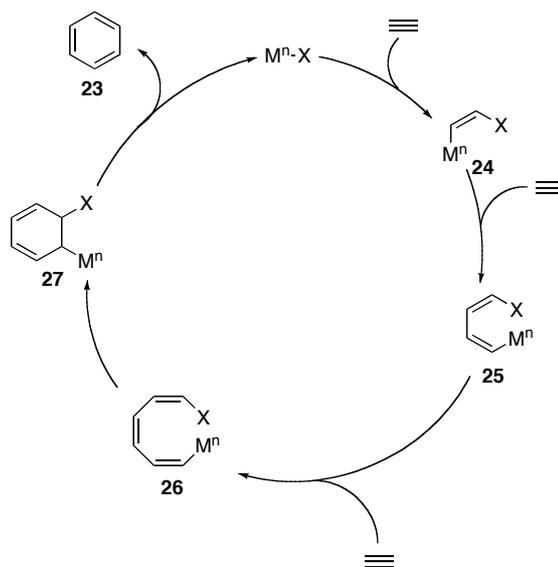


Figure 1-28. Mécanisme proposé pour la cyclotrimérisation d'alcynes *via* une série d'insertions séquentielles ou carbométallations.

Finalement, une série de réactions de métathèse en cascade avec le catalyseur de Grubbs I ont prouvé leur efficacité pour la cyclisation de triynes (Figure 1-29).⁶¹ Ce mécanisme consiste en une réaction intermoléculaire où le complexe carbénique de Ru réagit avec une triple liaison pour donner l'intermédiaire **28**. Cette espèce subit deux réactions de métathèse intermoléculaires successives pour conduire au carbène **30**. Une dernière réaction de métathèse par fermeture de cycle conduit à **31** et finalement le produit aromatique **23** est formé après l'élimination du catalyseur.

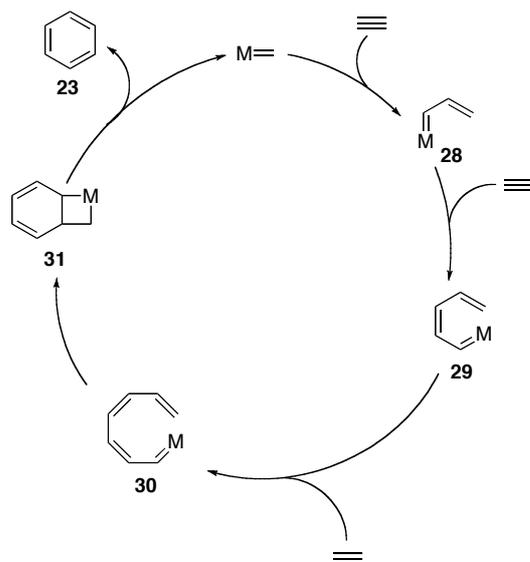


Figure 1-29. Mécanisme proposé pour la cyclotrimérisation d'alcynes *via* une métathèse en cascade.

À ce jour, le mécanisme le plus couramment rencontré pour les systèmes catalytiques à base de cobalt, d'iridium ou de rhodium est celui impliquant la formation de métallacycles (Figure 1-27).^{58b,d,62} Quel que soit le cas, on peut remarquer que le catalyseur métallique forme des complexes de coordination avec les molécules d'alcyne et on passe d'un processus concerté dans le cas de la cyclotrimérisation thermique, à un processus catalytique multi étapes où les barrières thermodynamiques sont alors plus accessibles que la barrière d'origine.

Bien que la cyclotrimérisation des alcynes montre une grande efficacité pour la construction de noyaux benzéniques hautement fonctionnalisés, cette méthodologie a cependant comme inconvénient la difficulté de contrôler la régiosélectivité de la transformation. Ainsi la condensation de trois alcynes dissymétriques conduirait à des mélanges de régioisomères difficiles voire impossibles à séparer (Figure 1-30). Pour contourner ce problème, des versions totalement (cycloaddition [2+2+2] des triynes) ou

partiellement intramoléculaires (cyclotrimérisation d'un diyne avec un alcyne) ont été développées avec succès (Figure 1-31).^{63,64}

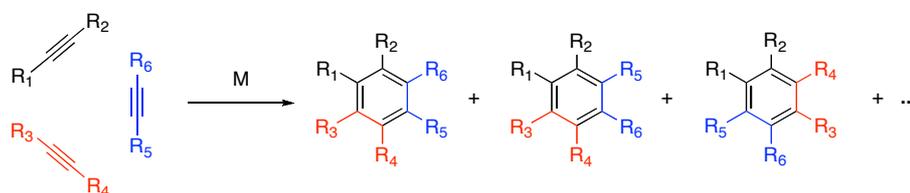


Figure 1-30. Le problème de régiosélectivité de la cyclotrimérisation.

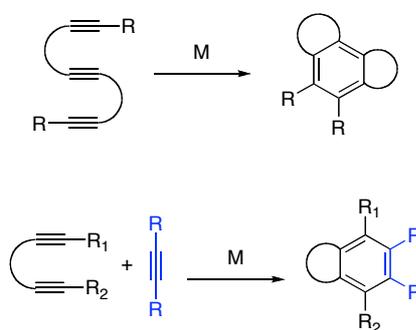


Figure 1-31. *En haut:* version intramoléculaire de la cyclotrimérisation. *En bas:* version partiellement intramoléculaire.

En conséquence, notre idée est d'utiliser cette méthodologie pour construire un squelette de base qui possède un axe C_2 de symétrie. Pour cela, il nous sera nécessaire de construire des systèmes acétyléniques symétriques (Figure 1-32) et d'essayer les versions de la cyclotrimérisation qui sont montrées dans la figure 1-31.

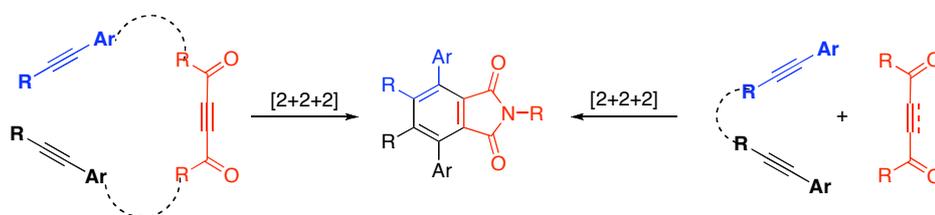


Figure 1-32. Stratégie envisagée pour la préparation de précurseurs de *N*-hydroxyphthalimides.

Avec cette stratégie, on pense ainsi construire une petite bibliothèque de *N*-hydroxyphthalimides et tester leur efficacité en tant que catalyseurs de l'oxydation aérobie de différents substrats d'intérêt synthétique.

1.7 Références et remarques

1. (a) Wittcoff, H. A.; Reuben, B. G.; Plotkin, J. S. *Industrial Organic Chemicals*, 2nd ed.; John Wiley and Sons: Chichester, **2004**. (b) Tsuji, J. Pioneering Industrial Processes using homogeneous transition metal catalysts. In *Transition Metal Reagents and Catalysis: Innovations in Organic Chemistry*; John Wiley and Sons: Chichester, **2000**; 1-6.
2. Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879.
3. Rizkalla, N. U.S. Patent 6,846,774 B2, **2005**.
4. Hindmarsh, E.; Turner, J. A.; Ure, A. M. U.S. Patent 5,563,293, **1996**.
5. (a) Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Rüttinger, R.; Kojer, H. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176. (b) Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Smidt, J. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 1575. (c) Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sieber, R.; Sedlmeier, J.; Sabel, A.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 80.
6. (a) Bäckvall, J. E., Ed. *Modern Oxidation Methods*; VCH-Wiley: Weinheim, **2004**. (b) Hill, C. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 402.
7. (a) Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400. (b) Trend, R. M.; Ramtohul, Y. K.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17778. (c) Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Chellé-Regnaut, I.; Urch, C. J.; Brown, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12661. (d) Döbler, C.; Mehlretter, G.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3026. (e) Sato, K.; Aoki, M.; Ogawa, M.; Hashimoto, T.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8310.
8. ten Brink, G. J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Science* **2000**, *287*, 1636.
9. Takai, T.; Yamada, T.; Mukaiyama, T. *Chem Lett.* **1990**, 1657.
10. Piera, J.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3506.

11. (a) Dijkstra, A.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Chem Commun.* **1999**, 1591. (b) Dijkstra, A.; Marino-González, A.; Mairata i Payeras, A.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6826.
12. (a) Krief, A.; Colaux-Castillo, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4189. (b) Krief, A.; Delmotte, C.; Colaux-Castillo, C. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1709.
13. Lorber, C. Y.; Smidt, S. P.; Osborn, J. A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 655.
14. Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E. *J. Mol. Catal. A* **2006**, *251*, 200.
15. (a) Ishii, Y. *J. Mol. Catal. A* **1997**, *117*, 123. (b) Ishii, Y. Sakaguchi, S. Aerobic Oxidations and Related Reactions Catalyzed by *N*-hydroxyphthalimide. In *Modern Oxidation Methods*; Bäckvall J.-E.; VCH-Wiley: Weinheim, **2004**; 119-163.
16. Baucherel, X.; Gonsalvi, L.; Arends, I. W. C. E.; Ellwood, S.; Sheldon, R. A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 286.
17. Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. Modern Oxidation of Alcohols Using Environmentally Benign Oxidants. In *Modern Oxidation Methods*; Bäckvall J.-E.; VCH-Wiley: Weinheim, **2004**; 83-118.
18. Luo, Y. -R. *Handbook of bond dissociation energies in Organic Compounds*; CRC Press: Boca Ratón, FL, **2003**; 187.
19. Amorati, R.; Lucarini, M.; Mugnaini, V.; Pedulli, G. F.; Minisci, F.; Recupero, F.; Fontana, F.; Astolfi, P.; Greci, L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1747.
20. Lemaire, E.; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2245.
21. Calder, A.; Forrester, A. R.; Thomson, R. H. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 512.
22. Masui, M.; Ueshima, T.; Ozaki, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 479.
23. Baucherel, X.; Gonsalvi, L.; Arends, I. W. C. E.; Ellwood, S.; Sheldon, R. A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 286.
24. (a) Yoshino, Y.; Hayashi, Y.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6810. (b) Ishii, Y.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 393. (c) Akoi, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2497.

25. (a) Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1051. (b) Karimi, B.; Rajabi, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2841. (c) Annunziatini, C.; Baiocco, P.; Gerini, M. F.; Lanzalunga, O.; Sjögren, B. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2005**, 32, 89. (d) Coseri, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1725. (e) Coniglio, A.; Galli, C.; Gentili, P.; Vadalà, R. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2008**, 50, 40. (f) Galli, C.; Gentili, P.; Lanzalunga, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4790.
26. (a) Marcadal-Abadi C. Thèse, Université Joseph Fourier: Grenoble, FRANCE, **1998**. (b) Nechab, M. Thèse, Université Joseph Fourier: Grenoble, FRANCE, **2006**.
27. Pour un exemple de sélectivité : Baiocco, P.; Barreca, A. M.; Fabbrini, M.; Galli, C.; Gentili, P. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 191.
28. Ishii, Y.; Nakayama, K.; Takeno, M.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T.; Nishiyama Y. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3934.
29. Ishii, Y.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Nakayama, K.; Nishiyama, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4520.
30. Ishii, Y.; Kato, T.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4993.
31. Ishii, Y. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, 117, 123.
32. Ishii, Y.; Sakaguchi, S. *Catal. Surveys Jpn.* **1999**, 3, 27.
33. Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal, C.; Pierre, J.-L. *Chem. Commun.* **1997**, 447.
34. Nechab, M.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Chem. Commun.* **2004**, 1500.
35. (a) Nishiwaki, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5663. (b) Aoki, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 199.
36. Kim, S. S.; Rajagopal, G. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 2237.
37. Yang, G.; May, Y.; Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10542.
38. Yang, G.; Zhang, Q.; Miao, H.; Thong, X.; Xu, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 263.
39. Minisci, F.; Gambarotta, C.; Pierini, M.; Porta, O.; Punta, C.; Recupero, F.; Lucarini, M.; Mugnaini, V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1421.
40. Lucarini, M.; Ferroni, F.; Pedulli, G. F.; Gardi, S.; Lazzari, D.; Schlingloff, G.; Sala, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5331.
41. (a) Coseri, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1725. (b) Coseri, S. *Catal. Rev.* **2009**, 51, 218.

42. (a) Ueda, C.; Noyama, M.; Ohmori, H.; Masui, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1372. (b) Koshino, N.; Saha, B.; Espenson, J. H. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9364.
43. Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2007**.
44. Gorgy, K.; Lepretre, J.-C.; Saint-Aman, E.; Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal, C.; Pierre, J.-L. *Electrochem. Acta*, **1998**, 44, 385.
45. Wentzel, B. B.; Donners, M. P. J.; Alsters, P. L.; Feiters, M. C.; Nolte, R. J. M. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 7797.
46. Sawatari, N.; Yokota, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7889.
47. (a) Saha, B.; Koshino, N.; Espenson, J. H. *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 425. (b) Cai, Y.; Koshino, N.; Saha, B.; Espenson, J. H. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 238.
48. Fieser, L. F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1.; Wiley: New York, **1967**, 485.
49. Chan, C. L.; Lien, E. J.; Tokes, Z. A. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 509.
50. Einhorn, C.; Durif, A.; Averbuch, M. T.; Einhorn, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1926.
51. Nechab, M.; Panchal, B. M.; Philouze, C.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1681.
52. (a) Berthelot, M. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1866**, 479. (b) Berthelot, M. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1866**, 515. (c) Berthelot, M. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1866**, 139, 272.
53. Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *Acc. Chem. Res.* **1968**, 1, 17.
54. Houk, K. N.; Gandour, R. W.; Strozier, R. W.; Rondan, N. G.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6797.
55. Pour un exemple de cyclotrimérisation thermique des acétylènes, regarder : Kociolek, M. G.; Johnson, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4141.
56. Badger, G. M.; Lewis, G. E.; Napier, I. M. *J. Chem. Soc.* **1960**, 2825.
57. Reppe, W.; Schlichting, O.; Klager, K.; Topel, T. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560, 1.
58. Pour quelques revues sur la cyclotrimérisation d'alcyne, regarder: (a) Vollhardt, K. P. C. *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 1. (b) Schore, N. E. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1081. (c) Lautens, M.; Klute, W.;

- Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 49. (d) Saito, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2901. (e) Yamamoto, Y. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 503. (f) Kotha, S.; Brahmachary, E.; Lahiri, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4741. (g) Chopade, P. R.; Louie, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2307. (h) Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. *Chem. Commun.* **2006**, 2209. (i) Agenet, N.; Buisine, O.; Slowinski, F.; Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. *Org. React.* **2007**, 68, 1.
59. (a) Varela, J. A.; Rubín, S. G.; Castedo, L.; Súa, C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1320. (b) Agenet, N.; Gandon, V.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8860. (c) Dazinger, G.; Torres-Rodrigues, M.; Kirchner, K.; Calhorda, M. J.; Costa, P. J. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 4434.
60. (a) Li, J.; Jiang, H.; Chen, M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3627. (b) Ojima, I.; Vu, A. T.; McCullagh, J. V.; Kinoshita, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3230.
61. (a) Peters, J. U.; Blechert, S. *Chem. Commun.* **1997**, 1983. (b) Witulski, B.; Stengel, T.; Fernández- Hernández, J. M. *Chem. Commun.* **2000**, 1965.
62. Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 539.
63. Quelques exemples de la version intramoléculaire de la cyclotrimérisation: (a) Witulski, B.; Alayrac, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3281. (b) Sugihara, T.; Wakabayashi, A.; Nagai, Y.; Takao, H.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Chem. Commun.* **2002**, 576.
64. Quelques exemples de cyclotrimérisation des diyne avec un alcyne: (a) Müller, E.; Thomas, R.; Sauerbier, M.; Langer, E.; Streichfuss, D. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 521. (b) Shibata, T.; Fujimoto, T.; Yokota, K.; Takagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8382. (c) Tanaka, K.; Nishida, G.; Wada, A.; Noguchi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6510.

PREPARATION DE *N*-HYDROXYPHTALIMIDES PAR LE BIAIS DE LA CYCLOTRIMERISATION [2+2+2] D'ALCYNES

2.1 Introduction

La cyclotrimérisation [2+2+2] des alcynes est un outil de synthèse très efficace pour la préparation des noyaux aromatiques fonctionnalisés.¹ Cette réaction présente une économie d'atomes optimale² et grâce à son caractère convergent, elle est très avantageuse comparée aux stratégies de synthèse conventionnelles comme la substitution électrophile aromatique,³ les *ortho*-métaillations⁴ ou les réactions de couplage catalysées par un métal de transition.⁵ Une autre caractéristique importante est sa tolérance à la présence d'une myriade de fonctions chimiques comme le groupement hydroxyle, le groupement amine, les doubles liaisons, la fonction oxo ou les halogènes. Toutefois, malgré tout son potentiel en synthèse organique, la difficulté pour contrôler la régiosélectivité de la réaction en limite l'utilisation. Par exemple, la cyclotrimérisation de trois alcynes dissymétriques comme celle montrée dans la Figure 1-30, pourrait conduire à la formation de 60 isomères différents.⁶

Pour aborder cette problématique, Malacria *et al.* ont développé une version intramoléculaire de la réaction en utilisant des liens temporaires de silicium pour connecter les 3 alcynes dans une même molécule (Figure 2-1).⁷ Avec cette technique, ils ont réalisé la cyclotrimérisation de

plusieurs alcynes et ils ont montré que la réaction est aussi compatible avec la présence de silylacétals ou d'éthers silylés, lesquels sont enlevés pour conduire aux produits finaux après traitement avec le fluorure de *n*-tétrabutylammonium à -78 °C dans le THF.

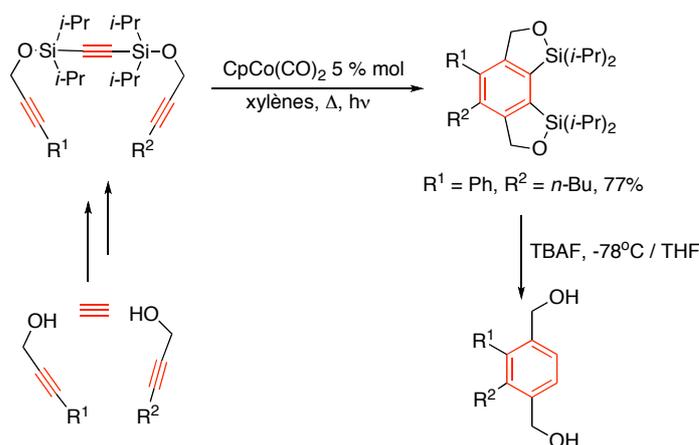


Figure 2-1. Cyclotrimérisation d'alcynes facilitée par un lien temporaire de silicium.⁷

Similairement Yamamoto *et al.* ont décrit l'utilisation de liens temporaires de bore pendant la synthèse des phtalides hautement fonctionnalisées à partir de la cycloaddition [2+2+2] d'alkynylboronates, d'alcools propargyliques et d'acétylènes catalysée par le complexe du ruthénium [Cp**RuCl(cod)*].⁸ Dans cette approche, l'alcool propargylique réagit d'abord avec l'alkynylboronate pour conduire *in situ* à un diyne où les deux alcynes sont liés sous la forme d'un boronate mixte. Ce diyne réagit préférentiellement avec le catalyseur métallique et fournit l'intermédiaire ruthénacycle qui mène au produit de la cyclotrimérisation après avoir subi l'insertion de la troisième molécule d'alcyne. Finalement, le boronate bicyclique ainsi formé est mis en présence de Pd(OAc)₂ et du monoxyde de carbone pour conduire à des phtalides hautement fonctionnalisés en « *one-pot* » (Figure 2-2).⁸

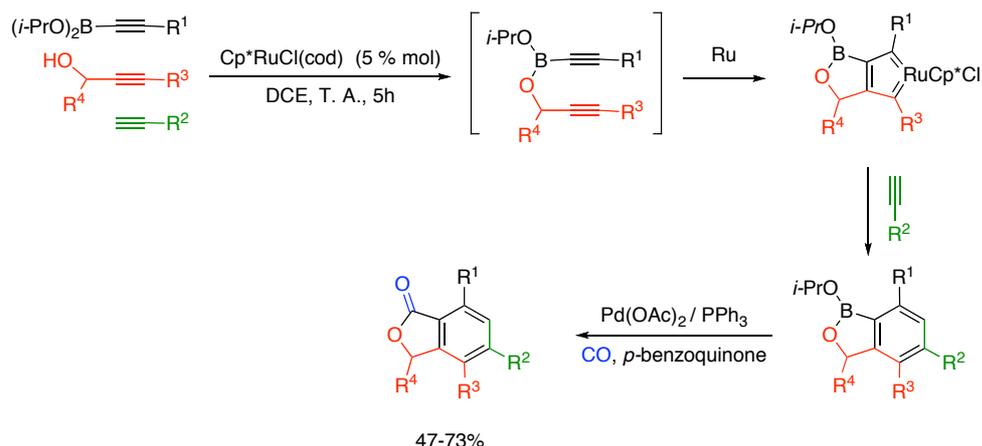


Figure 2-2. Préparation des phthalides hautement fonctionnalisées par la cyclotrimérisation de trois alcynes dissymétriques.⁸

Une troisième tactique pour éviter les problèmes liés à la régiosélectivité de la cyclotrimérisation est d'élaborer un système triacétylénique avec lequel on puisse construire le squelette de la molécule cible. Par exemple, Stevenson *et al.* ont réalisé la synthèse régiosélective de la Calomelanolactone à partir d'un triyne que comportait le même nombre de chaîons que la molécule finale (Figure 2-3). Ce diyne est cyclisé grâce au catalyseur de Wilkinson ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) en un composé tricyclique qui est ensuite modifié en 4 étapes pour conduire à la molécule désirée.⁹

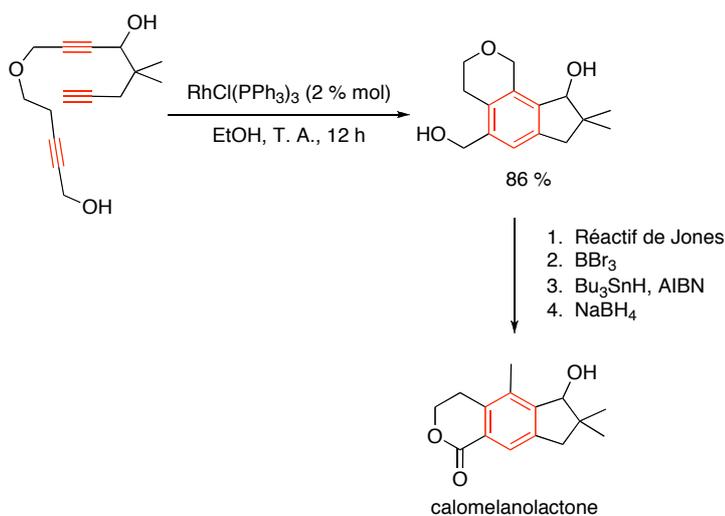


Figure 2-3. Synthèse de la calomelanolactone rapportée par Stevenson *et al.*⁹

Semblablement, la construction du noyau ABC des taxoïdes (Schéma XIII) peut être réalisée à partir d'un précurseur acyclique insaturé, par deux cyclisations séquentielles: une cyclotrimérisation [2+2+2] catalysée au $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ pour construire le cycle C, suivie d'une réaction de Diels-Alder qui forme les cycles AB (Figure 2-4).¹⁰

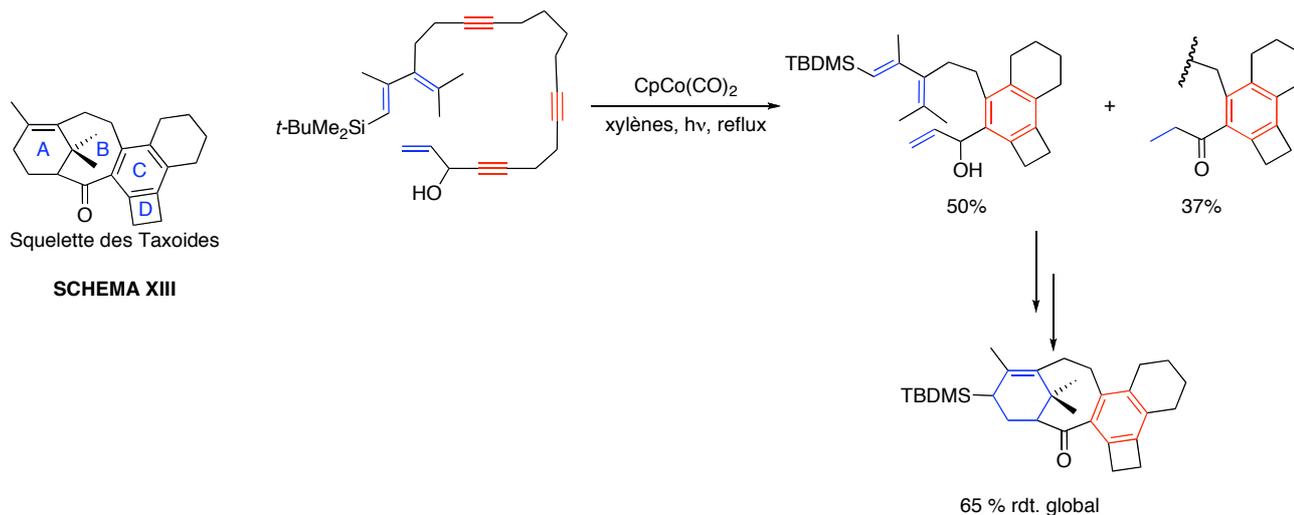


Figure 2-4. Préparation du squelette des taxoïdes par le biais d'une cycloaddition [2+2+2] intramoléculaire d'un triène.

Cette variante totalement intramoléculaire de la cyclotrimérisation [2+2+2] a aussi été utilisée par Schmalz *et al.* pour la préparation de 6-oxa-allocholchinoïdes (Figure 2-5).¹¹

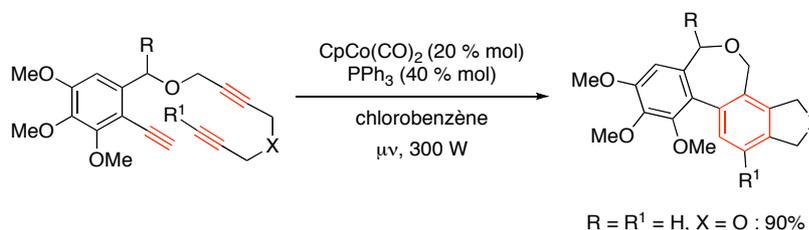


Figure 2-5. Synthèse de 6-oxa-allocholchinoïdes à partir de la cyclotrimérisation d'un triène fonctionnalisé.

En 2001, Malacria *et al.* ont développé un système ternaire à base d'iodure de cobalt, d'un métal réducteur (Mn ou Zn)

et d'une phosphine pour catalyser la cyclotrimérisation intramoléculaire des alcynes dans le chlorure de méthylène et à température ambiante. Avec ce système, ils ont préparé des produits tricycliques avec de bons rendements et dans des conditions plus douces que celles qu'ils avaient rapporté antérieurement (Figure 2-6).¹²

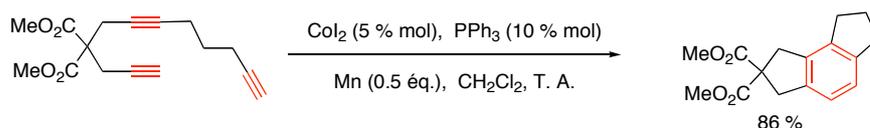


Figure 2-6. Cyclotrimérisation des diynes catalysé au Co_2

De même, mais quelques années plus tard, Okamoto rapporte la cycloaddition $[2+2+2]$ des triynes catalysée par un autre système catalytique: chlorure de cobalt (II) ou chlorure de fer (III), Zn métallique en poudre et un carbène *N*-hétérocyclique (NHC) (Figure 2-7).¹³

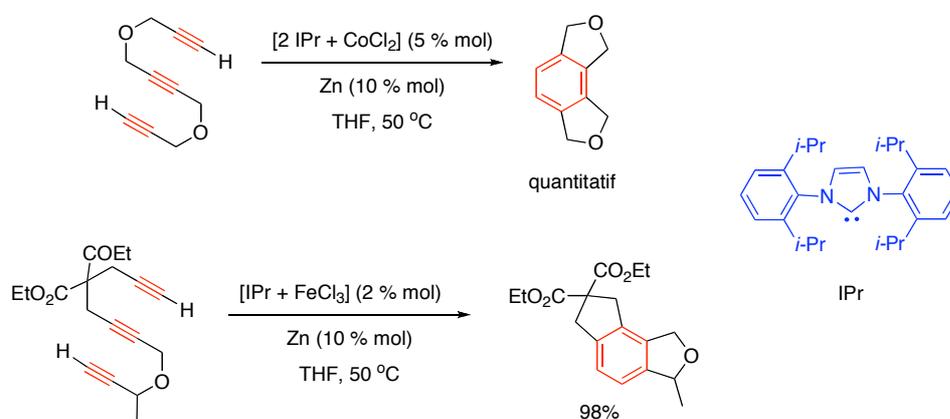


Figure 2-7. Cycloaddition intramoléculaire des triynes catalysée au CoCl_2 ou FeCl_3 .¹³

Ce système permet d'accéder à une diversité de dérivés benzéniques polycycliques avec de très bons rendements et présente l'avantage d'employer seulement 0,1 équivalent du métal réducteur et de ne pas utiliser de phosphines pour

stabiliser le centre métallique. Quelques mois plus tard, ce même groupe a décrit la cyclotrimérisation des alcynes avec un système catalytique plus simple à base du $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 2-(2,6-diisopropylphényl)iminométhylpyridine **32** et Zn en poudre (Figure 2-8).¹⁴

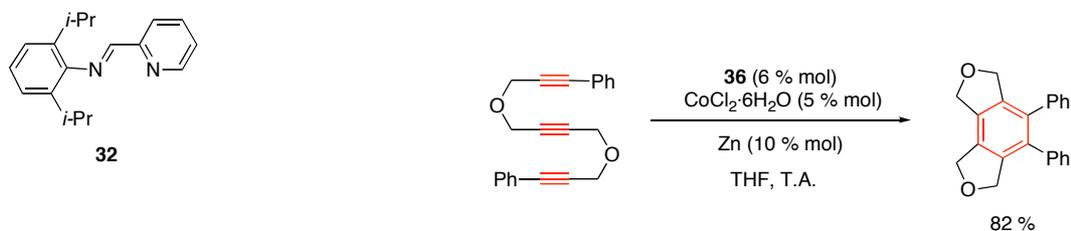
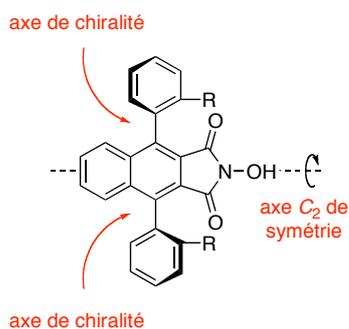


Figure 2-8. Cyclotrimérisation des alcynes catalysée au $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ rapportée par Okamoto *et al.*¹⁴

Étant donné que ce système catalytique à base de chlorure de cobalt (II) hexahydraté permet la cyclisation d'une grande variété de systèmes acétyléniques dans des conditions douces et avec des bons rendements, nous envisageons de l'utiliser pour construire le squelette de base des *N*-hydroxyphthalimides avec un axe C_2 de symétrie.

2.2 Essais de cyclotrimérisation intramoléculaire



SCHEMA XIV

Dans l'optique d'utiliser le système catalytique d'Okamoto¹⁴ (Figure 2-8), pour construire le squelette polycyclique désiré pour les catalyseurs d'intérêt (Schéma XIV), le triyne **33** a été préparé en deux étapes à partir du 2-iodophénol (Figure 2-9). Une fois ce triyne en main, la cyclotrimérisation de **33** a été essayée dans les conditions d'Okamoto ($[\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} + \mathbf{32}]$, Zn en poudre, THF, température ambiante). Malheureusement, la réaction n'a pas évolué et le produit de départ est récupéré complètement inchangé (Figure 2-10).

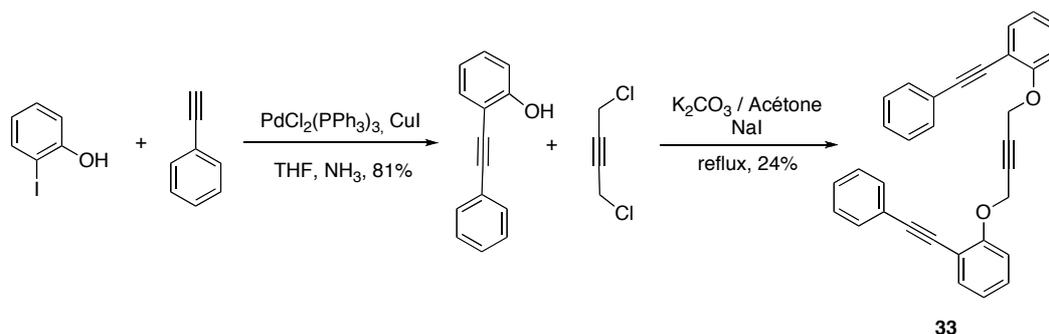


Figure 2-9. Préparation du 1,4-bis(2-(phényléthynyl)phénoxy)but-2-yne **33**.

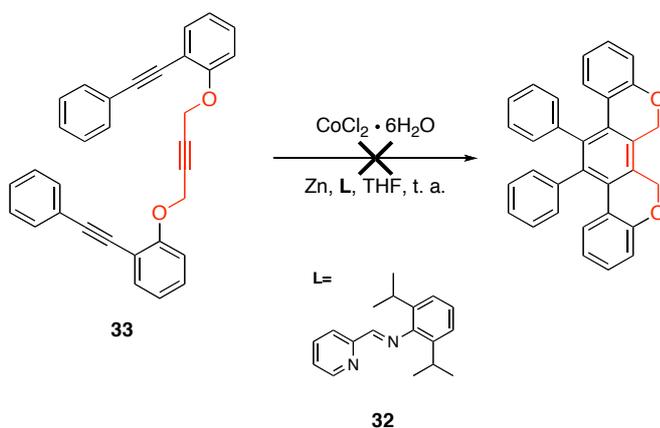
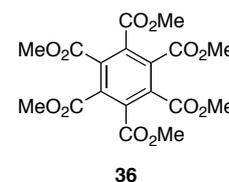
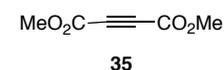


Figure 2-10. Essai de cyclotrimérisation du triyne **33** avec les conditions décrites par Okamoto *et al.*¹⁴

Au vu de ce premier résultat négatif, nous avons fait varier la source de métal (CoCl_2 anhydre)¹⁵ et du métal réducteur (zinc activé)¹⁶ mais bien qu'on ait utilisé toutes les permutations possibles, les résultats ont été toujours négatifs.

Afin de s'assurer de la maîtrise des conditions de réaction, nous avons reproduit la cycloaddition [2+2+2] de l'acétylène dicarboxylate de méthyle **35** ou DMAD et dans nos mains cette réaction nous a conduit au mellitate d'hexaméthyle **36** de façon quantitative quelque soit l'origine des réactifs. Suite à ces résultats, les groupements phényle terminaux de **33** ont été remplacés par des atomes d'hydrogène dans l'esprit de réduire le plus possible l'encombrement stérique



autour du catalyseur métallique et de favoriser la réaction en diminuant les contraintes stériques dans le produit final. Similairement aux essais antérieurs, la réaction n'a pas évolué et le triyne **34** a été récupéré quantitativement après 24h de réaction à température ambiante dans le THF (Figure 2-11).

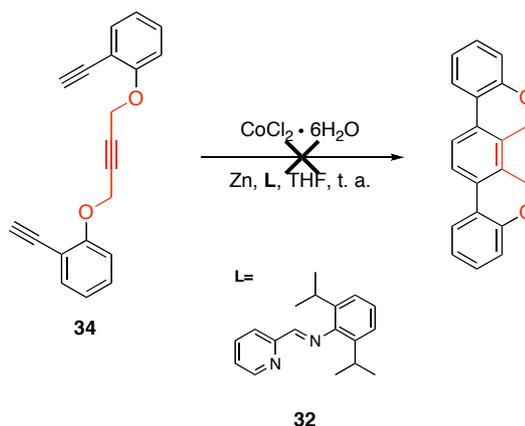
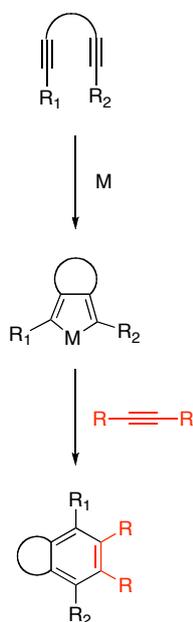


Figure 2-11. Essai de la cyclotrimerisation [2+2+2] du 1,4-bis(2-éthynylphénoxy)but-2-yne **34**.

Après ces premiers échecs, nous avons alors décidé de tester ce système catalytique au cobalt en réalisant une réaction partiellement intramoléculaire. Cette version de la cyclotrimerisation des alcynes implique l'utilisation d'un système diacétylénique (un diyne) qui réagit d'abord avec le catalyseur métallique pour former l'intermédiaire métallacyclopentadiène qui, après addition sur un monoyne, conduit au produit désiré (Schéma XV). En effet, dans ce cas, la formation de l'intermédiaire cyclique est favorisée et on peut imaginer que l'insertion de la deuxième molécule soit plus facile étant donné la diminution des contraintes stériques dans l'état de transition. Plusieurs produits d'intérêt biologique comme des ribonucléosides,¹⁷ des isochromanes,¹⁸ des pancratistatines,¹⁹ des indanones,²⁰ des triphénylènes,²¹ des phénantridines,²² des



SCHEMA XV

azaanthracènes,²³ des allocolchicinoids²⁴ et aussi des produits naturels comme l'estrone,²⁵ les taiwanins C et E,²⁶ la vitamine B6,²⁷ le cannabinoïl²⁸ et l'illudinine²⁹ entre autres, ont été préparés en utilisant cette approche partiellement intramoléculaire. Cette dernière a été par la suite appliquée par Okamoto pour la préparation de dialkylindanes à partir de la cycloaddition [2+2+2] entre un α,ω -diyne et un monoyne avec le système catalytique à base de chlorure de cobalt mais en présence de triflate d'argent (Figure 2-12).³⁰

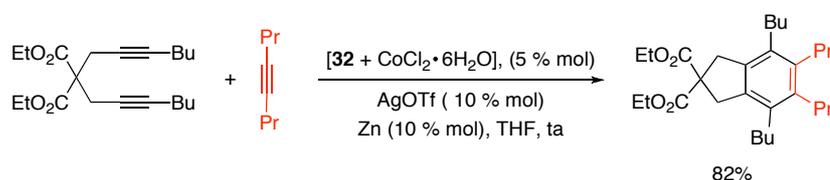


Figure 2-12. Préparation de dialkylindanes catalysée par cobalt et argent.

Par analogie, nous avons préparé un composé diacétylénique permettant d'installer les deux noyaux aromatiques dans un système bicyclique à partir duquel on construirait les phtalimides. Pour cela, le diyne **37** a été synthétisé en deux étapes par dialkylation du malonate de diéthyle avec le bromure de propargyle, suivi d'un double couplage de Sonogashira avec l'iodobenzène (Figure 2-13).

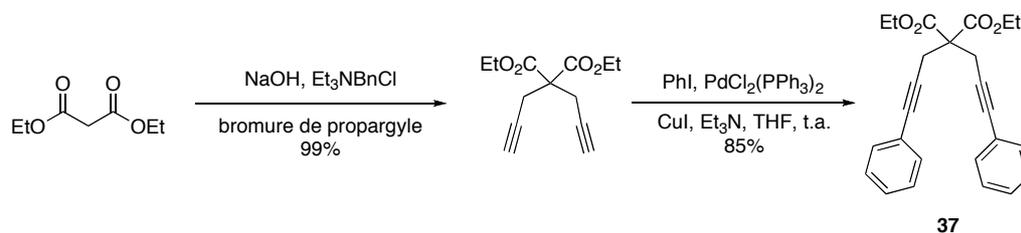
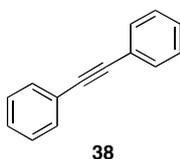


Figure 2-13. Préparation du 2,2-bis(3-phénylprop-2-ynyl)malonate de diéthyle **37**.

Nous avons essayé la cyclotrimérisation de **37** (en utilisant le système $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, Zn et le ligand **32** comme catalyseur) soit avec le diphenylacétylène **38** ou avec le DMAD, mais malheureusement, dans tous les cas, seulement les produits de départ ont été récupérés. Comme tous les essais de cyclotrimérisation [2+2+2] avec le système catalytique d'Okamoto¹⁴ n'ont donné que des résultats négatifs; nous avons donc décidé de chercher d'autres systèmes catalytiques nous permettant de conserver cette approche partiellement intramoléculaire.



Dans le même contexte de cyclotrimérisation d'un diacétylène avec un monoalcyne, Takeuchi a rapporté un système efficace à base du complexe $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ et du 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane (DPPE) pour catalyser la cyclotrimérisation d' α,ω -diynes avec un monoalcyne (Figure 2-14).^{31,32,33}

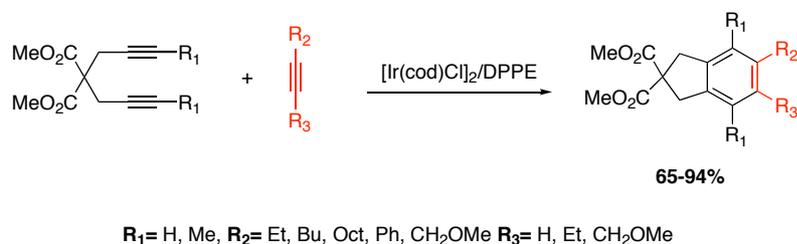


Figure 2-14. Cyclotrimérisation de α,ω -diynes et monoynes catalysée par $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ et DPPE.

Similairement Shibata a décrit une cycloaddition catalysée à l'iridium, utilisant une phosphine chirale pour induire de l'asymétrie (Figure 2-15). Cette version asymétrique de la cyclotrimérisation [2+2+2] d'un α,ω -diyne avec un monoalcyne, a fourni des produits aromatiques hautement substitués et possédant deux axes de chiralité.³⁴ Ces deux méthodes ont conduit à la préparation d'une diversité de

dérivés benzéniques polysubstitués avec de bons rendements, de bonnes diastéréosélectivités en faveur des composés *trans* et de bonnes énantiosélectivités.³¹⁻³⁴

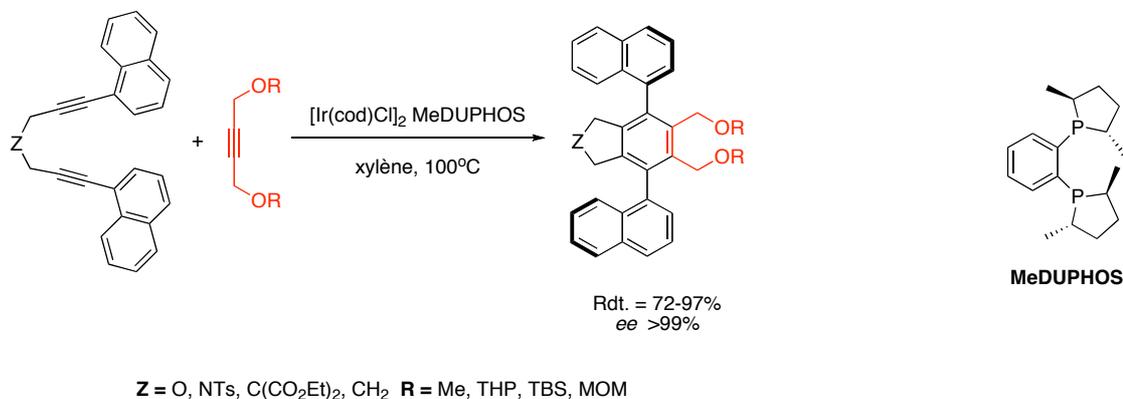


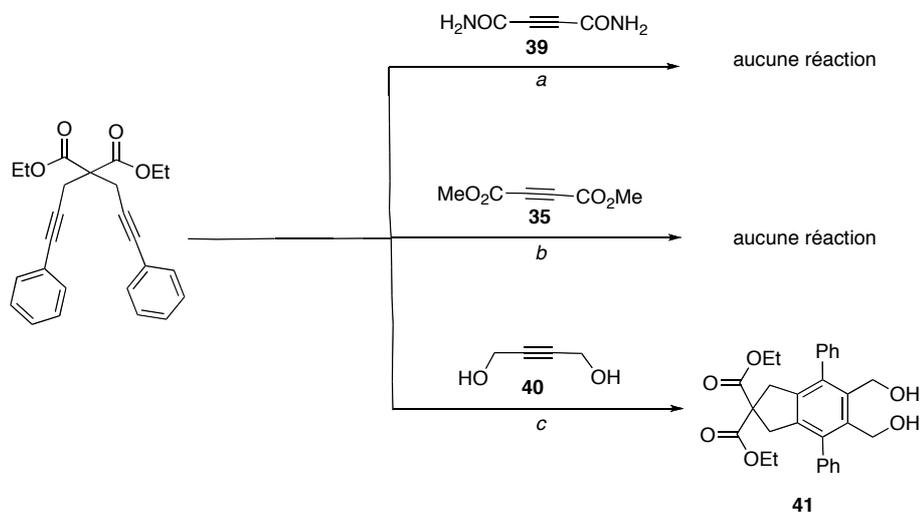
Figure 2-15. Cycloaddition [2+2+2] asymétrique des α,ω -diynes et monoynes catalysée par $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ et MeDUPHOS.

La diversité structurale des molécules construites avec le système de Takeuchi ou avec celui de Shibata ainsi que la possibilité de développer des versions asymétriques de ces réactions, nous a conduit à envisager la préparation des précurseurs des phtalimides en utilisant le complexe d'iridium $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ et la DPPE. Pour tester les conditions réactionnelles, la cyclotrimérisation de l' α,ω -diyne **37** avec différents monoynes et différents alcènes a été essayée en parallèle.

2.3 Cyclotrimérisation: diyne + alcyne

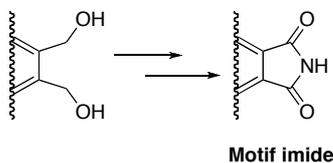
Le diyne **37** a été engagé dans des réactions [2+2+2] selon les conditions de cyclotrimérisation de Takeuchi ($[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{DPPE}$) avec l'acétylènedicarboxamide **39**, le DMAD **35** ou le 1,4-butyn-2-ol **40** comme partenaires de réaction. Dans les deux premiers cas, les produits de départ ont été récupérés mais pour notre bénéfice, la réaction avec le diol **40** a donné le produit de

cyclotrimérisation attendu **41** avec 84% de rendement (Figure 2-16).

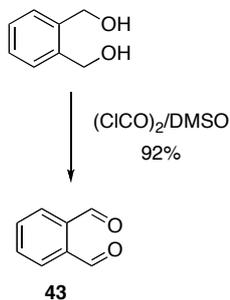


conditions de réaction: (i) $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ 10 % mol , DPPE 20 % mol , dioxane, reflux

Figure 2-16. Essais de cyclotrimérisation du diyne **37** dans les conditions rapportées par Takeuchi.^{32,33}



SCHEMA XVI



SCHEMA XVII

Avec ce diol en main, on a poursuivi vers la construction du motif imide (Schéma XVI). L'idée étant d'oxyder le diol **41** en anhydride correspondant qui conduirait au phtalimide après réaction avec NH_2OH . Les différents essais d'oxydation réalisés avec le PCC³⁵ mènent au lactol **42**, ce qui n'est pas étonnant car l'oxydation de 1,4-diols a été rapportée comme une méthode de préparation de lactols.³⁶ Dans le cas de l'oxydation de Swern,³⁷ bien que la réaction test d'oxydation du 1,4-benzènediméthanol ait conduit au dialdéhyde **43** (Schéma XVII), cette réaction ne marche pas dans le cas de **41**. L'oxydation a aussi été tentée avec IBX³⁸, mais dans ce cas, le produit de départ a été récupéré totalement (Figure 2-17).

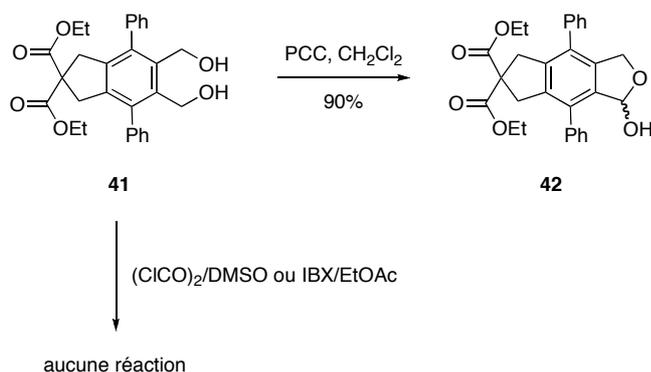
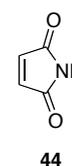


Figure 2-17. Essais d'oxydation du diol **41**.

In fine, comme les essais d'oxydation du diol **41** n'ont pas donné le résultat escompté, on a envisagé la possibilité de réaliser la cyclotrimérisation de **37** avec un partenaire de réaction déjà oxydé comme le maléimide **44**.



2.4 Cyclotrimérisation: diyne + alcène

La cycloaddition [2+2+2] entre un diyne et un alcène ou entre un enyne et un alcyne permet la construction des 1,3-cyclohexadiènes³⁹ qui sont des intermédiaires de synthèse importants pour la construction de produits polycycliques via des réactions de Diels-Alder ultérieures.⁴⁰ Cette variante de la cyclotrimérisation a été largement utilisée pour la préparation des intermédiaires clés pendant la synthèse de divers produits naturels⁴¹, par exemple, Vollhardt a utilisé une stratégie similaire pour réaliser la synthèse de la (\pm)-Strychnine par la biais de la cycloaddition [2+2+2] de l'acétylène et un dérivé de la tryptamine (Figure 2-18).^{41d}

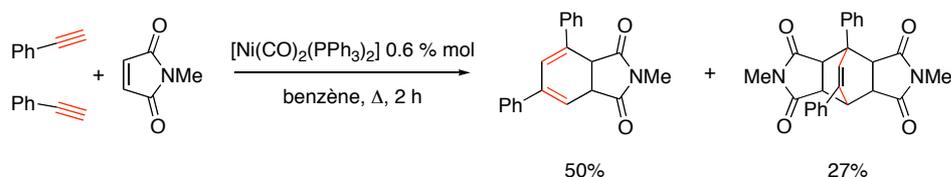


Figure 2-20. Cyclotrimérisation des *N*-alkylmaléimides catalysée par un complexe de nickel rapportée par Chalk.⁴³

En conséquence, le diyne encombré **37** a été mis à cycliser avec un équivalent de **44** en présence du système catalytique $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{DPPE}$ (conditions de Takeuchi) dans le 1,4-dioxane à reflux pendant 3 heures et conduit au produit escompté **45** avec un rendement de 50 % sans aucune trace du produit issu de la réaction parasite de Diels-Alder (Figure 2-21).

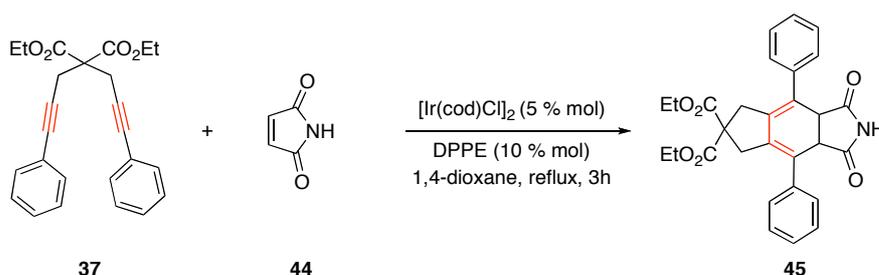


Figure 2-21. Cyclotrimérisation entre le diyne **37** et **44** catalysée à l'iridium.

Le RMN-¹³C du diène **45** montre la disparition des signaux correspondant aux atomes de carbone sp dans le produit de départ et l'apparition de deux nouveaux pics dans la région de résonance des atomes de carbone sp² (Figure 2-22).

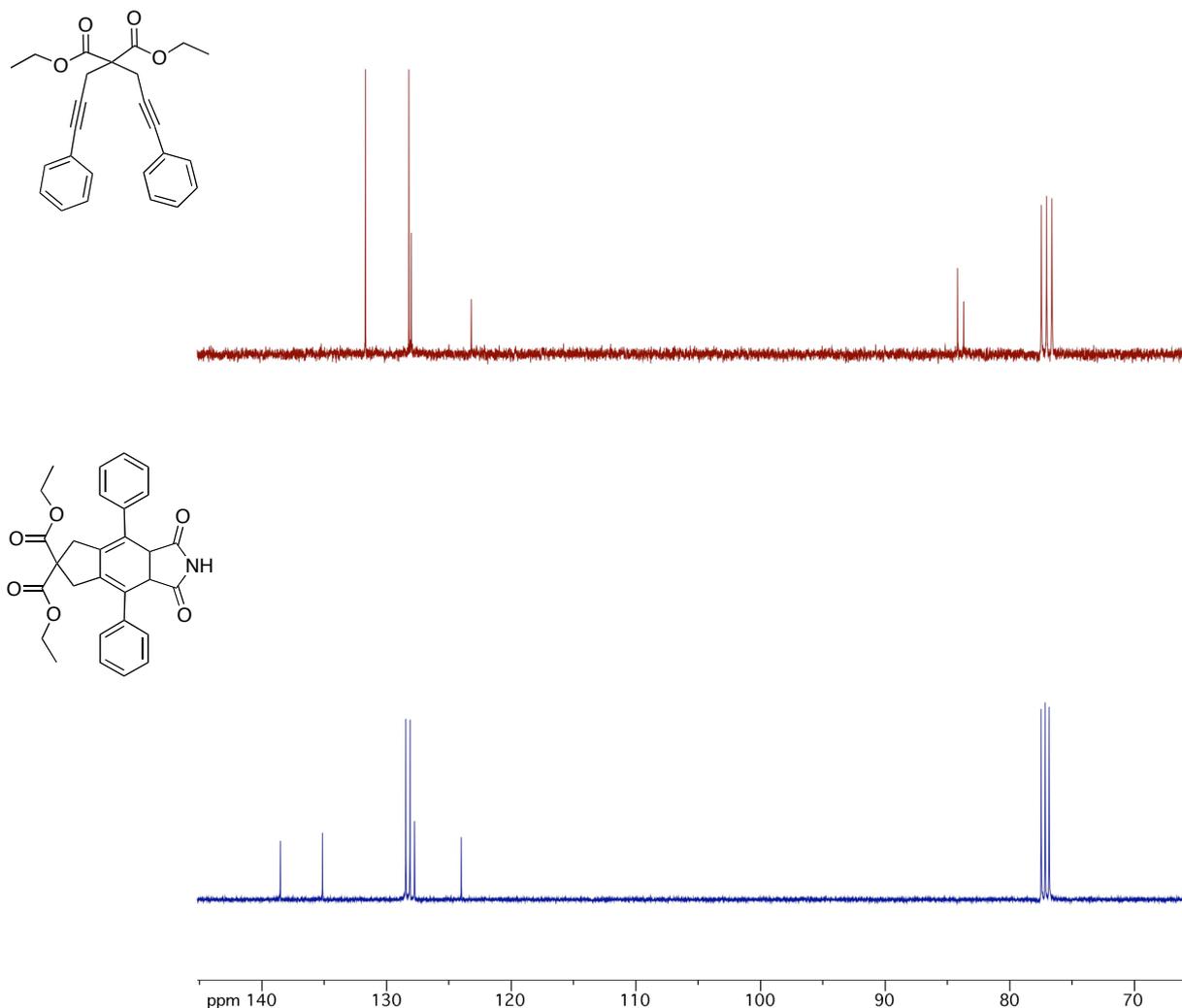
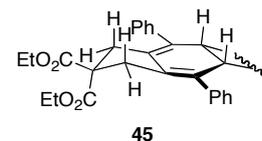


Figure 2-22. En haut: Spectre RMN- ^{13}C (133 MHz, CDCl_3) du **37**. En bas: Spectre RMN- ^{13}C (133 MHz, CDCl_3) du produit **45** issu de la cyclotrimérisation du diyne **37** et le maléimide.

Le spectre RMN- ^1H de **45** montre deux triplets à 1,07 ppm ($J= 7,11$ Hz) et 1,21 ppm ($J= 7,12$ Hz), deux quadruplets à 4,03 ppm ($J= 7,11$ Hz) et 4,18 ppm ($J= 7,12$ Hz) et un signal produit par un système AB à 3,11 ppm (Figure 2-23). Le dédoublement des signaux correspondant aux groupements éthyle dans la fonction malonate de **45** peut-être expliqué par le fait qu'après cyclisation, ces deux groupements sont diastéréotopes.⁴⁴ De la même façon, la rigidité du produit cyclisé transforme les atomes d'hydrogène propargyliques de **37** en deux atomes énantiotopes ce qui se traduit par

l'apparition d'un système AB dans le spectre (Schéma XVIII).



SCHEMA XVIII

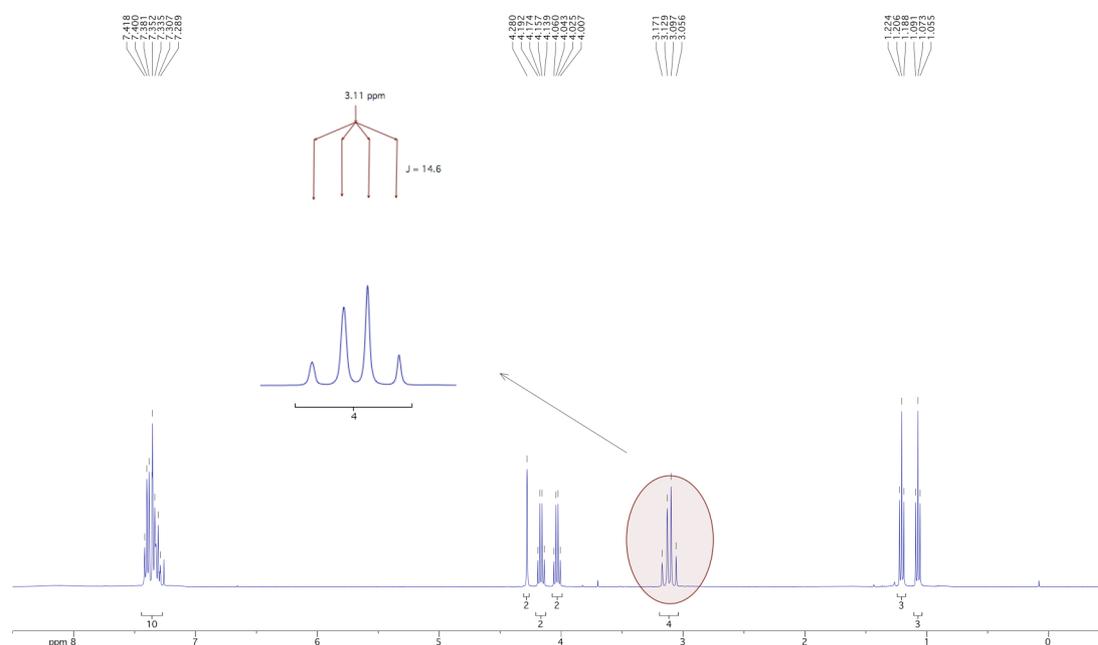
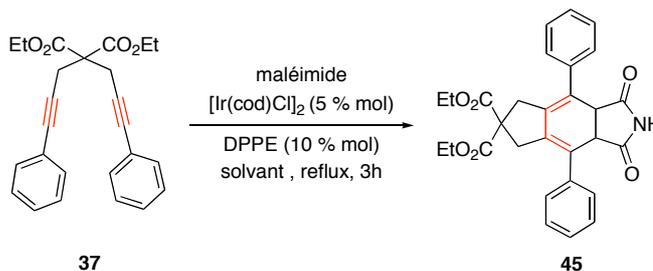


Figure 2-23. Spectre RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) du produit **45** issu de la cyclotrimérisation du diyne **37** et le maléimide **44**.

Une fois ce premier essai positif réalisé, nous avons cherché à améliorer cette réaction en jouant sur les conditions expérimentales et notamment le solvant (Tableau 2-1). Le remplacement du THF par un autre solvant étheré n'a pas montré d'effet remarquable. Ainsi, quand on utilise le 1,4-dioxane (entrée 2) les résultats sont similaires. Dans le cas du *t*-butylméthyléther (TBME), le diène **45** est obtenu en plus faible rendement (entrée 3). De même, quand on utilise des solvants apolaires comme le chlorure de méthylène ou le toluène, la réaction n'a pas abouti et les produits de départ sont récupérés quantitativement (entrées 6 et 7). Ces résultats peuvent être expliqués par la faible solubilité du maléimide dans ce solvant. Bien que la réaction puisse être réalisée dans un solvant protique

comme l'éthanol et même dans l'acétone (entrées 4 et 5), il semble que le meilleur solvant pour réaliser la cyclisation soit le THF car dans ce solvant **45** est isolé avec 87% de rendement quand on double la quantité du complexe d'iridium et de phosphine (entrée 8).⁴⁵

Tableau 2-1. Effet du solvant pendant la cycloaddition [2+2+2] de **37** avec **45**.



Entrée	Solvant	Rend. 45 (%) ^a
1	THF	55
2	1,4-dioxane	50
3	MTBE	35
4	Ethanol	35
5	Acétone	45
6	Toluène	0
7	CH ₂ Cl ₂	0
8	THF	87 ^b
9	THF	95 ^c

^a Rendement en produit isolé.

^b Réaction réalisée avec 10% molaire du complexe d'Iridium et 20% molaire de DPPE.

^c Réaction réalisée avec 10% molaire du complexe de rhodium [RhCl(cod)]₂ et 20% molaire de DPPE.

La cycloaddition [2+2+2] du diène **37** avec le malimide **44** peut aussi être effectuée avec 5% molaire du complexe [RhCl(cod)]₂ au lieu de [IrCl(cod)]₂ mais dans ce cas, la réaction est plus lente car le cyclohexadiène **45** est isolé avec 63% de rendement après 24 heures de réaction à reflux dans le THF. Par contre, quand la quantité de catalyseur est amenée à 10% molaire de complexe de

rhodium, le cyclohexadiène **45** est isolé avec 95% de rendement après 24 h de réaction. Avec ces conditions opératoires optimisées, nous avons décidé de préparer une série de diynes dans laquelle le lien entre les liaisons triples ou la substitution du noyau aromatique seront modifiés afin d'évaluer l'applicabilité de la réaction.

2.5 Cyclotrimérisation: préparation des phtalimides hautement fonctionnalisés.

Dans un premier temps, nous avons fait varier la nature du lien entre les liaisons triples afin d'accéder aux dérivés oxygéné **46**, carboné **47**, aminé **48** et silylés **49** et **50**. L'éther propargylique **46** est synthétisé à partir d'un double couplage de Sonogashira entre l'iodobenzène et l'éther dipropargylique (Figure 2-24).⁴⁶

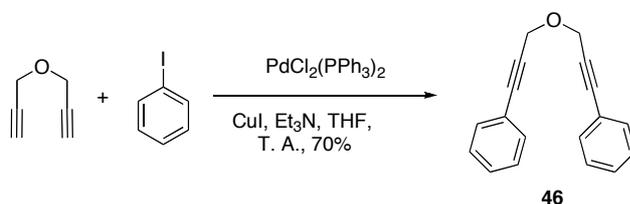


Figure 2-24. Préparation de l'éther propargylique **46**.

Le diyne carboné **47** est obtenu avec 67% de rendement après la réaction S_N2 entre le phényléthynyl lithium préparé *in situ* et le 1,3-dibromopropane (Figure 2-25).

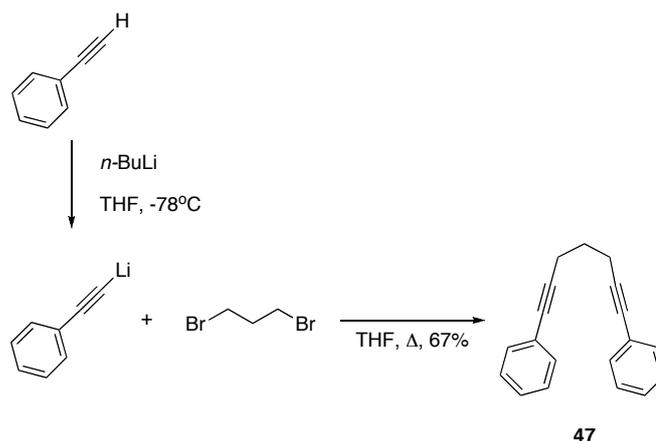


Figure 2-25. Synthèse du diyne **47**.

La préparation du sulfonamide **48** est réalisée en deux étapes. Le tosylamide est d'abord dialkylé avec le bromure de propargyle dans le DMF, puis les groupements phényles sont introduits par le biais d'une réaction de Sonogashira dans les conditions décrites pour **46** (Figure 2-26).

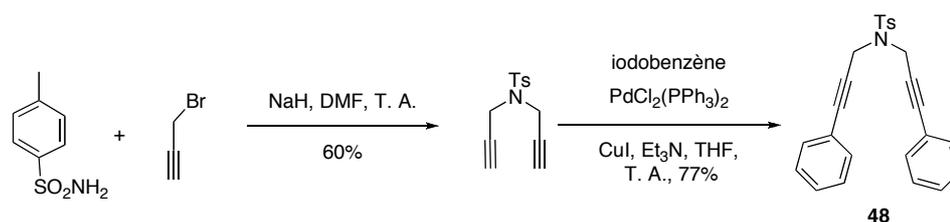


Figure 2-26. Préparation de la sulfonamide **48**.

Finalement, le siloxane **49** et le disilane **50** ont été préparés en une seule étape à partir de l'alcool phénylpropargylique (Figure 2-27) et du phénylacétylène respectivement (Figure 2-28).

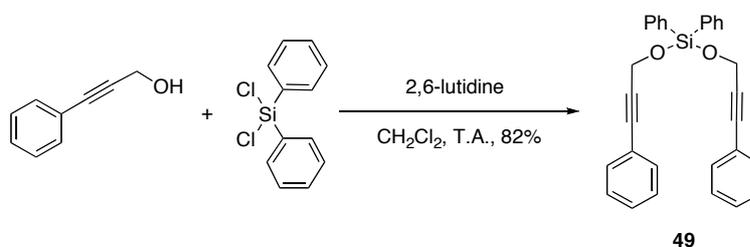


Figure 2-27. Synthèse du siloxane **49**.

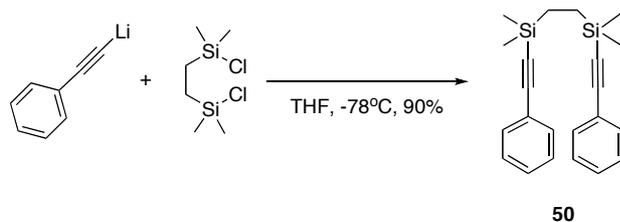
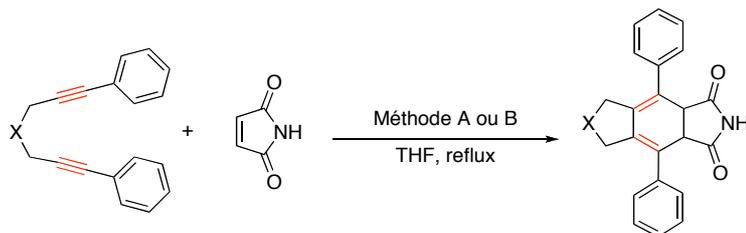


Figure 2-28. Préparation du disilane **50**.

Afin de tester la compatibilité fonctionnelle des groupements utilisés pour lier les alcynes, ces diynes **46-50** ont été engagés comme partenaires avec le maléimide **44** dans la réaction de cyclotrimérisation catalysée par les complexes d'iridium et de rhodium déjà mentionnés (Tableau 2-2).

Tableau 2-2. Cyclotrimérisation [2+2+2] des divers α,ω -diynes avec **42**.

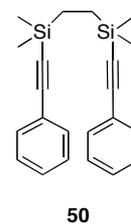


Entrée	Diyne	X	Méthode ^a	Produit	Rend. (%) ^b
1	37	(CO ₂ Et) ₂ C	A	45	87
2	37	(CO ₂ Et) ₂ C	B	45	95
3	46	O	A	51	58
4	46	O	B	51	81
5	47	CH ₂	A	52	62
6	47	CH ₂	B	52	67
7	48	NTs	A	53	traces
8	48	NTs	B	53	77
9	49	Ph ₂ SiO ₂	A	54	0
10	49	Ph ₂ SiO ₂	B	54	0
11	50	-	A	55	0
12	50	-	B	55	0

^a Méthode A: 10% molaire de [IrCl(cod)]₂, 20% molaire de DPPE, THF à reflux pendant 3h.

Méthode B: 10% molaire de [RhCl(cod)]₂, 20% molaire de DPPE, THF à reflux pendant 24 h.

^b Rendement en produit isolé.



Les meilleurs résultats ont été obtenus pour les acétyléniques **37** et **46** en utilisant le Rh comme catalyseur (entrées 2 et 4) et on pourrait penser que ces résultats sont la conséquence d'un effet Thorpe-Ingold⁴⁷ favorisant la formation du métallacyclopentadiène dans les premières étapes de la réaction (Figure 1-21). De la même façon, dans le cas des alcynes **47** et **48**, les meilleurs résultats sont obtenus avec le complexe de rhodium (entrées 6 et 8), mais avec des rendements légèrement inférieurs. Les faibles rendements obtenus pour le diyne **47** peuvent être expliqués par le fait que la cyclisation avec le complexe de rhodium pour former l'intermédiaire organométallique n'est pas trop favorisée cinétiquement.⁴⁷ Et finalement, en contraste par rapport aux résultats rapportés par Malacria *et al.*⁷ (Figure 2-1), les dérivés acétyléniques silylés **49** et **50** n'ont pas réagi, les produits de départ étant récupérés complètement inchangés (entrées 9-12).

Par la suite, on a donc choisi d'utiliser les liens malonate, méthylène, tosylsulfonamide et éther puis on a préparé une dizaine de 1,6-diyne où on a fait varier la substitution du noyau aromatique. Les diyne ont été préparés *via* un double couplage de Sonogashira entre un iodure d'aryle et le diyne correspondant (Figure 2-30).

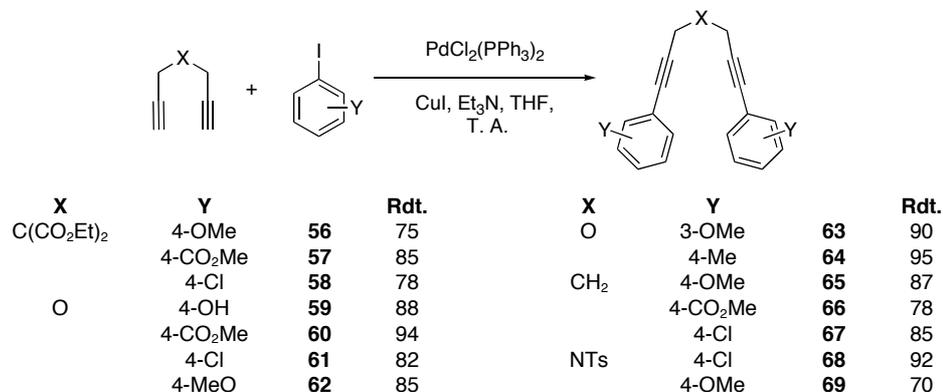
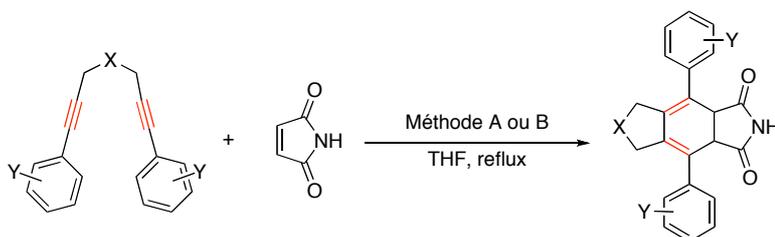


Figure 2-30. Structure des 1,6-diyne préparés pour être évalués dans la cyclotrimérisation avec le maléimide.

La cyclotrimérisation des diyynes **56-69** est réalisée dans les conditions de réaction optimisées pour la préparation du cyclohexadiène **45** (10% mol de $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ ou $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$, 20% mol de DPPE, THF, reflux) et les diènes cycliques correspondants ont été obtenus avec des rendements supérieurs à 65% même en présence des groupements protiques comme le groupe hydroxyle (Tableau 2-3).

Tableau 2-3. Préparation de cyclohexadiènes hautement fonctionnalisés.

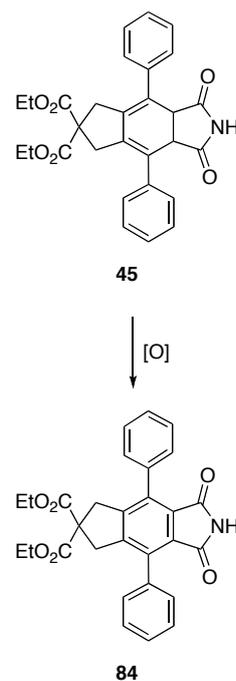


Entrée	Diyne	Méthode ^a	Produit	Rend. (%) ^b
1	56	A	70	99
2	57	A	71	78
3	58	B	72	84
4	59	B	73	92
5	60	B	74	95
6	61	B	75	98
7	62	B	76	97
8	63	B	77	95
9	64	B	78	95
10	65	B	79	74
11	66	B	80	67
12	67	B	81	65
13	68	B	82	92
14	69	B	83	95

^a Méthode A: 10% molaire de $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$, 20% molaire de DPPE, THF à reflux pendant 3h. Méthode B: 10% molaire de $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$, 20% molaire de DPPE, THF à reflux pendant 24 h.

^b Rendement en produit isolé.

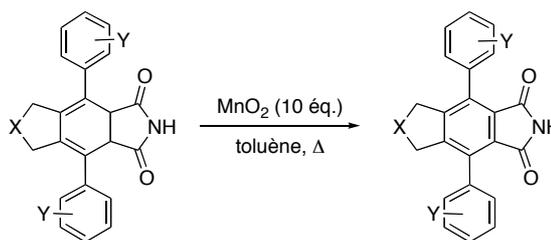
Une fois tous les cyclohexadiènes en main, il nous restait à trouver des conditions efficaces pour leur aromatisation et on a choisi **45** comme substrat modèle (Schéma XIX). Premièrement on a essayé de l'oxyder avec du DBU à l'air,⁴⁸ mais tous les essais ont conduit à la récupération du produit de départ. Similairement l'utilisation de Pd/C ou Pt/C en présence ou non du cyclohexène dans le THF n'a pas donné les résultats escomptés et **45** a été récupéré de



SCHEMA XIX

façon quantitative.⁴⁹ *A contrario*, quand le cyclohexadiène **45** est mis à réagir avec un équivalent de DDQ dans le toluène à reflux pendant 24 h, le phtalimide **84** est isolé avec 98% de rendement après traitement aqueux et purification par chromatographie sur colonne de gel de silice. Un résultat similaire est obtenu quand le diène **45** est chauffé à reflux dans le toluène en présence du MnO₂, mais le produit aromatique **84** est isolé quantitativement et en qualité analytique après une simple filtration sur Celite® et évaporation du solvant. Cette méthodologie est efficace pour l'aromatisation des autres cyclohexadiènes et les phtalimides correspondants sont isolés avec d'excellents rendements dans la plupart des cas (Tableau 2-4).

Tableau 2-4. Préparation des phtalimides hautement fonctionnalisés.

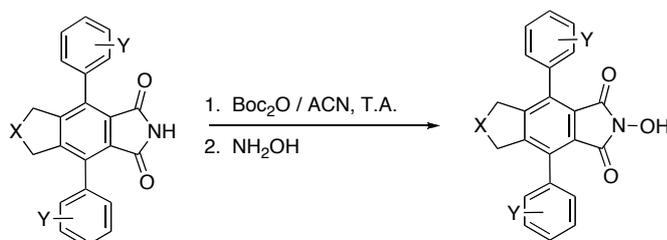


Entrée	Diène	X	Y	Phtalimide	Rend. (%) ^a
1	45	C(CO ₂ Et) ₂	H	84	99
2	51	O	H	85	99
3	52	CH ₂	H	86	99
4	53	NTs	H	87	85
5	70	C(CO ₂ Et) ₂	4-OMe	88	99
6	71	C(CO ₂ Et) ₂	4-CO ₂ Me	89	99
7	72	C(CO ₂ Et) ₂	4-Cl	90	82
8	73	O	4-OH	91	99
9	74	O	4-CO ₂ Me	92	99
10	75	O	4-Cl	93	99
11	76	O	4-OMe	94	99
12	77	O	3-OMe	95	85
14	78	O	4-Me	96	99
15	79	CH ₂	4-OMe	97	82
16	80	CH ₂	4-CO ₂ Me	98	94
17	81	CH ₂	4-Cl	99	85
18	82	NTs	4-Cl	100	88
19	83	NTs	4-OMe	101	86

^a Rendement en produit isolé.

Finalement, les phtalimides sont transformés en *N*-hydroxyphtalimides correspondants après le traitement avec du Boc₂O suivi d'une hydroxyaminolyse par une solution aqueuse de NH₂OH (Tableau 2-5).⁵⁰

Tableau 2-5. Préparation de *N*-hydroxyphtalimides.



Entrée	Phtalimide	X	Y	Catalyseur	Rend. (%) ^a
1	84	C(CO ₂ Et) ₂	H	102	80
2	85	O	H	103	84
3	86	CH ₂	H	104	95
4	87	NTs	H	105	85
5	88	C(CO ₂ Et) ₂	4-OMe	106	83
6	89	C(CO ₂ Et) ₂	4-CO ₂ Me	107	89
7	90	C(CO ₂ Et) ₂	4-Cl	108	82
8	92	O	4-CO ₂ Me	110	89
9	93	O	4-Cl	111	95
10	94	O	4-OMe	112	95
11	95	O	3-OMe	113	97
12	96	O	4-Me	114	94
13	97	CH ₂	4-OMe	115	82
14	98	CH ₂	4-CO ₂ Me	116	94
15	99	CH ₂	4-Cl	117	83
16	100	NTs	4-Cl	118	95
17	101	NTs	4-OMe	119	82

^a Rendement en produit isolé.

En résumé nous avons préparé 17 *N*-hydroxyphtalimides (Figure 2-31) en seulement quatre étapes avec des rendements compris entre 46 et 92 % à partir de matières premières commerciales. Toutes ces molécules seront évaluées en tant que catalyseurs de l'oxydation aérobie de divers substrats organiques.

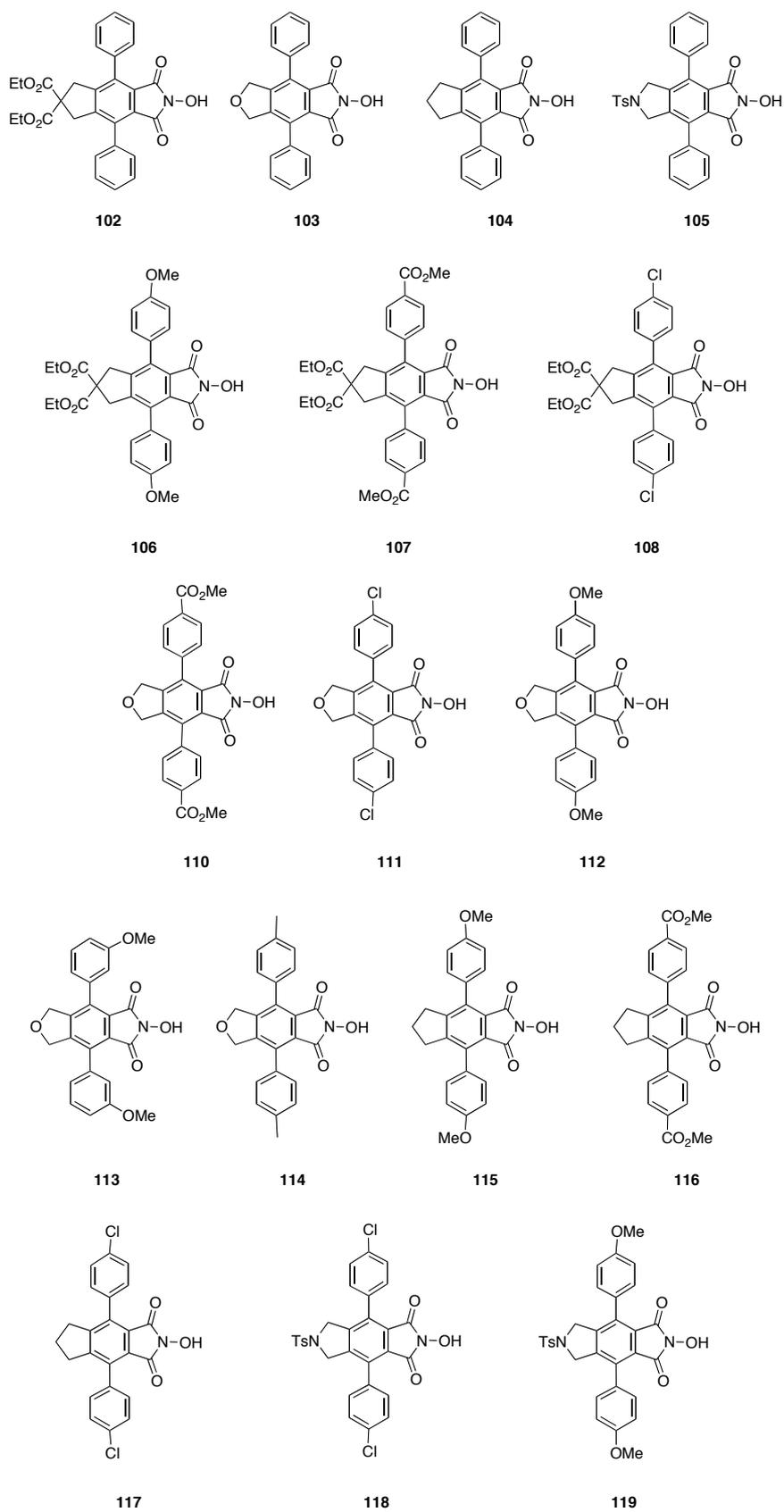


Figure 2-31. Structures des *N*-hydroxyphthalimides préparés

2.6 Références et Remarques

1. Pour quelques revues sur la cyclotrimérisation d'alcyne regarder : (a) référence 58 du chapitre 1 de ce manuscrit (b) Saito, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901. (c) Sato, Y. *Yakugaku Zasshi* **2001**, *121*, 961. (d) Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1699.
2. (a) Sheldon, R. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233. (b) Li, C. J.; Trost, B. M. *Proc. Acad. Nat. Sci.* **2008**, *105*, 13197.
3. (a) Arcadi, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266. (b) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239. (c) Shibasaki, M.; Kanai, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2853.
4. (a) Pena, M. A.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1271. (b) Anctil, E. J.-G.; Snieckus, V. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 150.
5. Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st century*; John Wiley and Sons, Ltd.: Chichester, **2004**.
6. Papulov, Y. G.; Lesnyak, G. N. *J. Struct. Chem.* **1971**, *12*, 124.
7. Chouraqui, G.; Petit, M.; Aubert, C.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1519.
8. Yamamoto, Y.; Ishii, J.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9625.
9. Neeson, S. J.; Stevenson, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 813.
10. Petit, M.; Chouraqui, G.; Phansavath, P.; Aubert, C.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1027.
11. Nicolaus, N.; Strauss, S.; Neudörfl, J. M.; Prokop, A.; Schmalz, H. G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 341.
12. Slowinski, F.; Aubert, C.; Malacria, M. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 64.
13. Saino, N.; Kogure, D.; Okamoto, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3065.
14. Saino, N.; Amemiya, F.; Tanabe, E.; Kase, K.; Okamoto, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1439.
15. Le CoCl_2 a été préparé en chauffant le sel hydraté à 120°C sous vide pendant 24 h.
16. Hannick, S. M.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3833.
17. Turek, P.; Novk, P.; Pohl, R.; Hocek, M.; Katora, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8978.
18. Ramana, C. V.; Suryawanshi, S. B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 445.

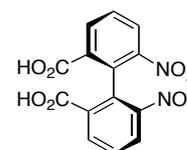
19. Hudlicky, T.; Moser, M.; Banfield, S. C.; Rinner, U.; Chapuis, J.-C.; Pettit, G. R. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 1313.
20. Senaiar, R. S.; Teske, J. A.; Young, D. D.; Deiters, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7801.
21. McIver, A.; Young, D. D.; Deiters, A. *Chem. Commun.* **2008**, 4750.
22. Lakshminath, S.; Teske, J. A.; Deiters, A. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 263.
23. Zou, Y.; Young, D. D.; Cruz-Montanez, A.; Deiters, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4661.
24. Nicolaus, N.; Strauss, S.; Neudörf, J.-M.; Prokop, A.; Schmalz, H-G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 341.
25. Funk, R. L.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5253.
26. Sato, Y.; Tamura, T.; Mori, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2436.
27. Parnell, C. A.; Vollhardt, K. P. C. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5791.
28. Teske, J. A.; Deiters, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2195.
29. Teske, J. A.; Deiters, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 342.
30. Goswami, A.; Ito, T.; Okamoto, S. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2368.
31. Kezuka, S.; Okado, T.; Niou, E.; Takeuchi, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1711.
32. Takeuchi, R.; Tanaka, S.; Nakaya, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2991.
33. Kezuka, S.; Tanaka, S.; Ohe, T.; Nakaya, Y.; Takeuchi, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 543.
34. (a) Shibata, T.; Fujimoto, T.; Yokota, K.; Takagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8382. (b) Shibata, T.; Yoshida, S.; Arai, Y.; Otsuka, M.; Endo, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 821.
35. Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647.
36. Corey, E. J.; Palani, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3485.
37. Yin, J.; Gallis, C. E.; Chisholm, J. D. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 7054.
38. Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245.
39. Quelques exemples de la préparation de 1,3-cyclohexadiènes par la cyclotrimérisation des diynes avec un alcène: (a) Suzuki, H.; Itoh, K.; Ishii, Y.; Simon, K.; Ibers, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8494. (b) Brown, L. D.; Itoh, K.; Suzuki, H.; Hirai, K.; Ibers, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**,

- 100, 8232. (c) Sternberg, E. D.; Vollhardt, K. P. C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1574. (d) Balaich, G. J.; Rothwell, I. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1581. (e) Yamamoto, Y.; Kitahara, H.; Ogawa, R.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9610. (f) Slowinski, F.; Aubert, C.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 707.
40. (a) Fringuelli, F.; Taticchi, A. *The Diels-Alder Reaction, Selected Practical Methods*; John Wiley & Sons, Ltd: West Sussex, **2002**. (b) Kobayashi, S.; Jørgensen, A. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim; **2002**.
41. (a) Germanas, J.; Aubert, C.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4006. (b) Grotjahn, D. B.; Vollhardt, K. C. P. *Synthesis* **1993**, 579. (c) Pérez, D.; Siesel, B. A.; Malaska, M. J.; David, E.; Vollhardt, K. C. P. *Synlett* **2000**, 306. (d) Eichberg, M. J.; Dorta, R. L.; Lamottke, K.; Vollhardt, K. P. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2479.
42. Yamamoto, Y.; Kitahara, H.; Hattori, R.; Itoh, K. *Organometallics*, **1998**, *17*, 1910.
43. Chalk, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5928.
44. Friebolin, H. *Basic One and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*, 4th ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
45. Alvarez, L. X.; Bessières, B.; Einhorn, J. *Synlett* **2008**, 1376.
46. Pour plus de détails regarder la section expérimentale de ce manuscrit.
47. Jung, M. E.; Piizii, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735.
48. (a) Mori, N.; Ikeda, S.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2722. (b) Ikeda, S.; Watanabe, H.; Sato, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7026. (c) Ikeda, S.; Mori, N.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4479.
49. Pour une revue sur les méthodologies classiques d'aromatization: Fu, P. P.; Harvey, R. G.; *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 317.
50. Nechab, M.; Kumar, D. N.; Philouze, C.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3080.

PREPARATION DE *N*-HYDROXYPHTHALIMIDES CHIRAUX PAR ATROPOISOMERIE

3.1 Introduction

L'atropoisomérisation (du grec *tropos*, tourner et *meros*, partie), ou chiralité axiale, est l'énantiomérisation liée à l'empêchement de la rotation autour d'une liaison simple quand l'encombrement stérique est tel qu'à température ambiante la vitesse d'interconversion est suffisamment faible pour qu'on puisse séparer les deux énantiomères.¹ Ce type d'énantiomérisation a été rapporté pour la première fois en 1922 par Christie et Kerner après le dédoublement de l'acide 6,6'-dinitrobiphényl-2,2'-dicarboxylique (Schéma XX) *via* une cristallisation diastéréosélective.² Une soixantaine d'années après, Ōki a arbitrairement estimé que les espèces énantiopures doivent avoir des temps de demi-vie d'au moins 1000 secondes (16,7 minutes) à température ambiante, cette période étant considérée comme la plus petite possible, pour qu'elles soient isolables.³



SCHEMA XX

Le plus souvent, l'atropoisomérisation est trouvée dans les systèmes biaryliques, tri ou tétra-substitués qui peuvent présenter deux conformations stables lorsque l'angle de torsion (ω) varie entre 0° et 180° .¹ Par exemple à l'état gazeux, le biphenyle existe sous la forme de deux conformations équivalentes qui présentent un angle de torsion de 44° et leur interconversion a lieu *via* un intermédiaire plan ($\omega = 0^\circ$) et un intermédiaire où les noyaux aromatiques sont orthogonaux ($\omega = 90^\circ$) (Figure 3-1).

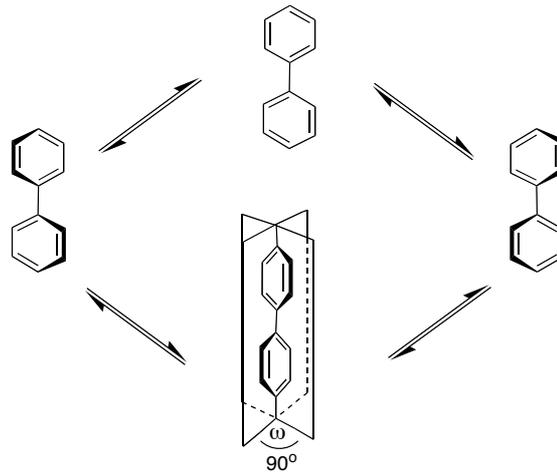


Figure 3-1. Interconversion conformationnelle du biphényle.

Cependant, pour que l'interconversion entre les deux conformations soit possible, il est nécessaire que les systèmes puissent franchir une barrière de rotation qui est généralement liée à des facteurs électroniques et stériques. Ainsi, les barrières maximales de rotation pour le biphényle se trouvent à 0° et à $\pm 180^\circ$ quand la molécule a pris une conformation plane où les répulsions stériques entre les atomes d'hydrogène en position *ortho* sont dominantes. Parallèlement, un deuxième maximum d'énergie est observé à $\omega = \pm 90^\circ$ quand la délocalisation électronique entre les deux noyaux aromatiques est nulle. Finalement, le minimum énergétique se trouve à $\omega = \pm 44^\circ$ quand la molécule a pris une conformation où il existe un compromis énergétique entre la répulsion des atomes d'hydrogène en position *ortho* (favorisant un $\omega = 90^\circ$) et l'effet de la délocalisation des électrons π du noyau aromatique (favorisant un $\omega = 0^\circ$) (Figure 3-2).^{1,4}

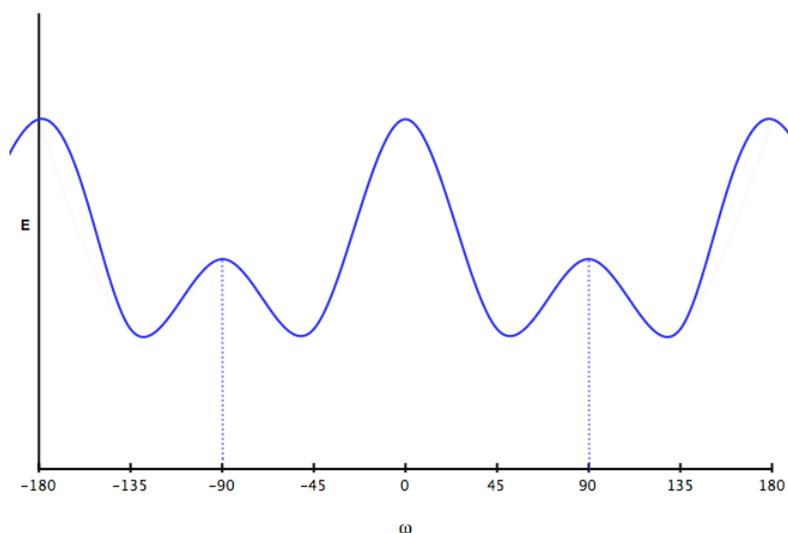


Figure 3-2. Profil énergétique de l'interconversion conformationnelle du diphenyle.

Le remplacement de deux atomes d'hydrogène en *ortho* par des groupements plus volumineux dans un système biphenyle, augmente les barrières énergétiques à 0° et à $\pm 180^\circ$. En conséquence l'interconversion entre les deux formes atropoisomères devient plus difficile et les isomères peuvent être séparés si la valeur de la barrière devient suffisamment élevée.

De nos jours, l'atropoisomérisation a été observée dans un grand nombre d'entités chimiques naturelles. De nombreux représentants de ces composés à chiralité axiale montrent des bioactivités remarquables. Parmi eux on peut citer la (+)-Knipholone qui présente des activités antipaludéennes et anticancéreuses,⁵ la (+)-Isokotanin A qui a montré des activités insecticides⁶ et l'Ancistroalaine A qui est un agent antileishmaniose⁷ (Figure 3-3).

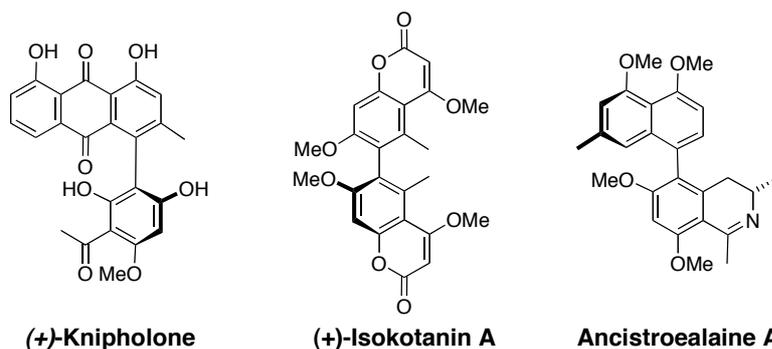
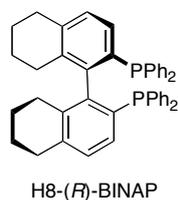
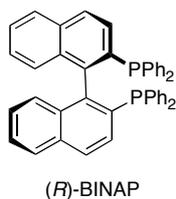
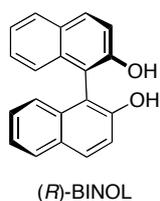


Figure 3-3. Produits naturels d'intérêt pharmaceutique qui présentent de l'atropoisomérisie.



Similairement, les systèmes atropoisomères se révèlent aussi d'une grande importance en synthèse asymétrique et en catalyse asymétrique car ils présentent d'excellentes propriétés de transfert de chiralité. Par exemple, le 1,1'-bi-2-naphtol (BINOL) est l'un des atropoisomères synthétiques les plus importants utilisé en synthèse asymétrique et il est le précurseur de ligands comme le BINAP, le H₈-BINAP ou apparentés.⁸ Ces diphosphines sont des ligands très efficaces, par exemple dans l'hydrogénation de cétones catalysées au ruthénium (Figure 3-4)^{9a,b} ou pour la cyclotrimérisation [2+2+2] asymétrique de systèmes acétyléniques (Figure 3-5).^{9c}

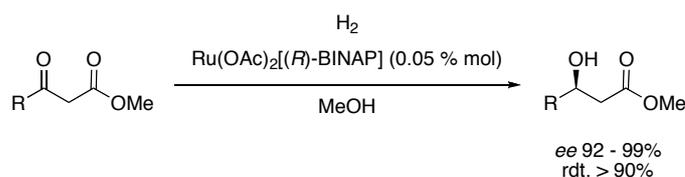


Figure 3-4. Hydrogénation asymétrique de cétones catalysée par un complexe Ru(II)/BINAP.^{9a,b}

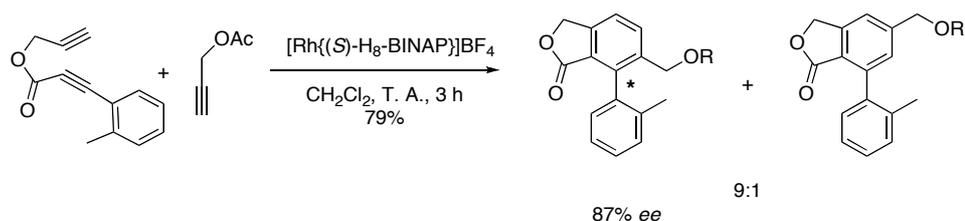


Figure 3-5. Cyclotrimérisation asymétrique des alcynes catalysée par un complexe de Rh(I)/H₈-BINAP.^{9c}

En raison de l'importance des composés biaryliques présentant de la chiralité axiale, d'excellentes méthodes pour la construction atroposélective de ces molécules ont été développées. Ces méthodologies seront discutées brièvement dans la section suivante.¹⁰

3.2 Synthèse atroposélective de biaryls.

De nos jours, trois stratégies différentes ont été développées pour la préparation atroposélective de composés biaryliques à chiralité axiale (Figure 3-6). La synthèse classique implique la formation des biaryls en une seule étape *via* un couplage atroposélectif entre les deux parties aromatiques à joindre (voie 1). Une deuxième approche se fonde sur une synthèse en deux étapes. D'abord le système biaryl est préparé puis il est transformé par le biais d'une dérivatisation asymétrique (voie 2). Finalement, la troisième stratégie implique la synthèse d'un arène substitué par un précurseur du deuxième noyau aromatique, puis la synthèse atroposélective de ce deuxième noyau (voie 3).

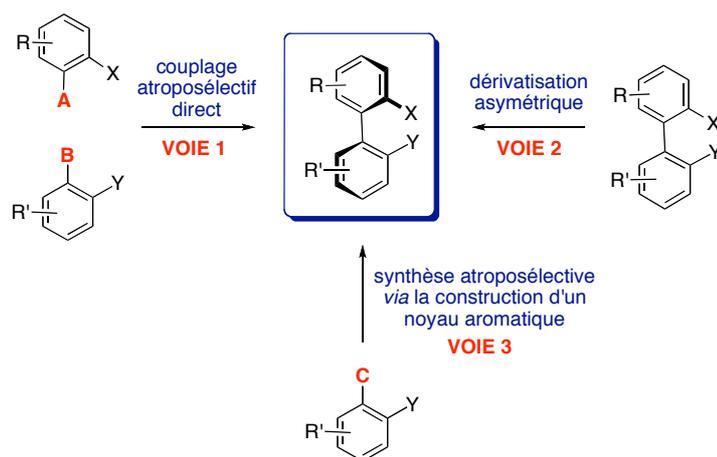


Figure 3-6. Stratégies de synthèse pour la préparation atroposélective des systèmes biaryliques.

3.2.1 Synthèse de composés biaryliques par le biais du couplage asymétrique entre deux systèmes aryliques.

L'approche classique de la synthèse atroposélective des composés biaryliques implique le couplage asymétrique entre deux motifs aryliques. Pour cela, il existe deux possibilités: soit les deux unités à coupler sont liées *via* un pont chiral (issu du *pool* chiral ou non) qui induit une diastéréoselection au cours de la formation de la liaison C-C et qui est enlevé à la fin de la synthèse, soit les deux motifs aryliques sont couplés en présence d'un ligand chiral. Par exemple, Miyano *et al.*¹¹ ont rapporté l'utilisation d'un diester ponté préparé à partir du (*R*)-BINOL pour la préparation de diacides biaryliques (Figure 3-7). Ceci leur a permis d'obtenir différents diacides avec un excellent contrôle de la stéréochimie, mais avec des rendements moyens.

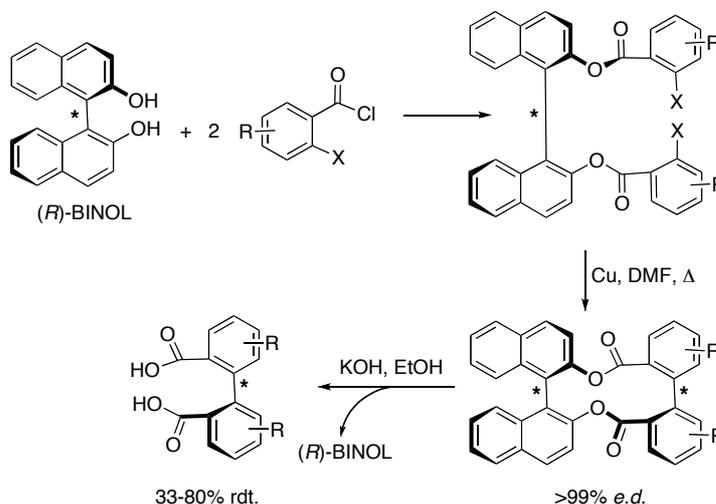


Figure 3-7. Préparation atroposélective d'acides biaryliques via le couplage d'Ullmann de diesters du (*R*)-BINOL.

Quelques années plus tard, Lipshutz *et al.*¹² ont utilisé cette stratégie de pontage asymétrique combiné avec un couplage plus efficace via un cyanocuprate. Les meilleurs transferts

de chiralité ont été obtenus quand le pont utilisé est un dérivé de l'acide tartrique (Figure 3-8).

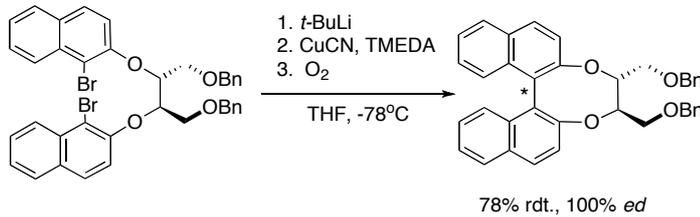


Figure 3-8. Préparation de biaryls *via* l'utilisation d'un pont présentant deux centres asymétriques.

Cette stratégie a été utilisée dans la synthèse partielle de produits naturels comme la O-perméthyltellimagrandin II^{12c} et pour la préparation de ligands utilisés en catalyse asymétrique.¹³

Par ailleurs, le couplage entre deux motifs aryliques en présence d'un ligand chiral, a été aussi utilisé pour accéder à des systèmes biraryliques atropoisomères. Par exemple, Baudoin *et al.* ont réalisé la préparation d'un analogue synthétique du rhazinilam (un agent antimitotique très puissant) par le biais d'un couplage de Suzuki atroposélectif entre deux motifs achiraux en présence d'une phosphine chirale de Buchwald (Figure 3-9).^{14a,b}

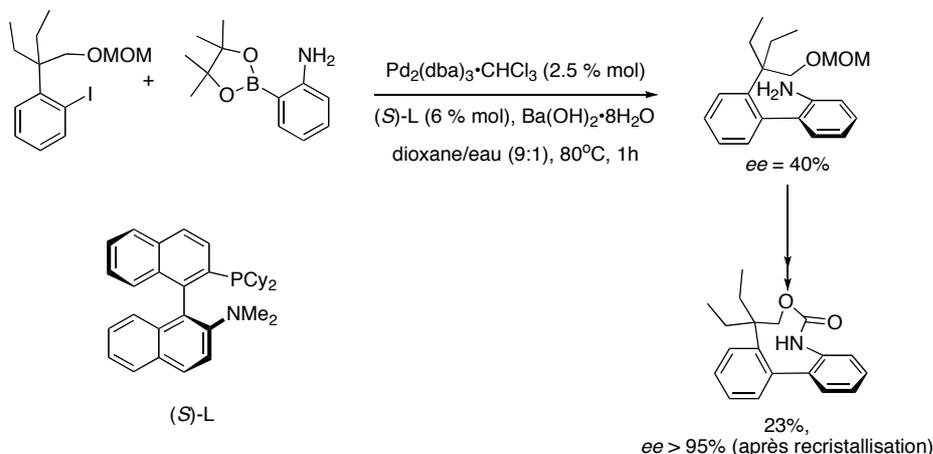
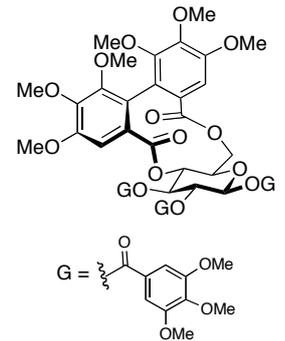


Figure 3-9. Synthèse asymétrique d'un analogue du Rhazinilam.



(+)-O-perméthyltellimagrandin II



Similairement, Itoh *et al.*^{14c} ont rapporté la préparation de systèmes biaryliques *via* un couplage de Kumada entre un halogénure d'aryle et un organomagnésien arylique. Les biaryls ont été obtenus avec de bons rendements et une excellente énantiosélectivité (Figure 3-10).

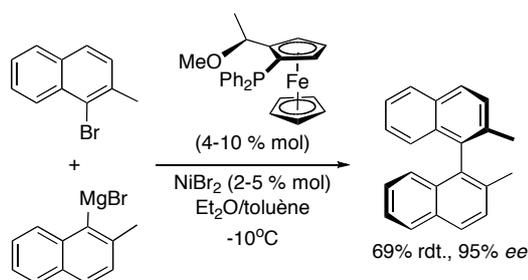


Figure 3-10. Préparation de systèmes biaryliques *via* un couplage asymétrique de Kumada.^{14c}

3.2.2 Préparation de biaryles chiraux *via* la dérivation de systèmes biaryliques achiraux.

En plus de l'approche conventionnelle du couplage atroposélectif direct de biaryles, la construction d'atropoisomères peut être réalisée avec une stratégie en deux étapes: un couplage non stéréosélectif C-C entre deux systèmes aryliques et une deuxième étape qui permet d'effectuer une stéréosélection en profitant de la différence de réactivité des atropoisomères dans un environnement chiral. Par exemple, Nativi *et al.*¹⁵ ont montré que le traitement du dichlorure de l'acide 2,2'-biphényl dicarboxylique, configurationnellement instable, avec un dérivé du glucopyranose a comme conséquence la formation d'un produit ponté dont la configuration est bloquée (Figure 3-11).

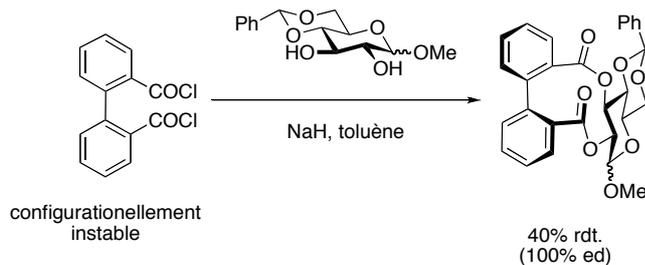


Figure 3-11. Stabilisation configurationnelle par dérivatisation avec un dérivé de glucopyranose.

Par ailleurs, la construction de lactones biaryliques pontées a aussi permis la préparation asymétrique de systèmes biaryliques.¹⁶ Cette stratégie connue comme *the lactone strategy* (la stratégie des lactones) commence avec la réaction entre un acide *ortho*-bromoaromatique et un phénol pour conduire à un bromoester qui est cyclisé *via* un couplage catalysé au palladium en lactone biarylique configurationnellement instable. Celle-ci, soumise à l'attaque d'un nucléophile énantiopur mène à un système diarylique avec une forte diastéréosélectivité (Figure 3-12).

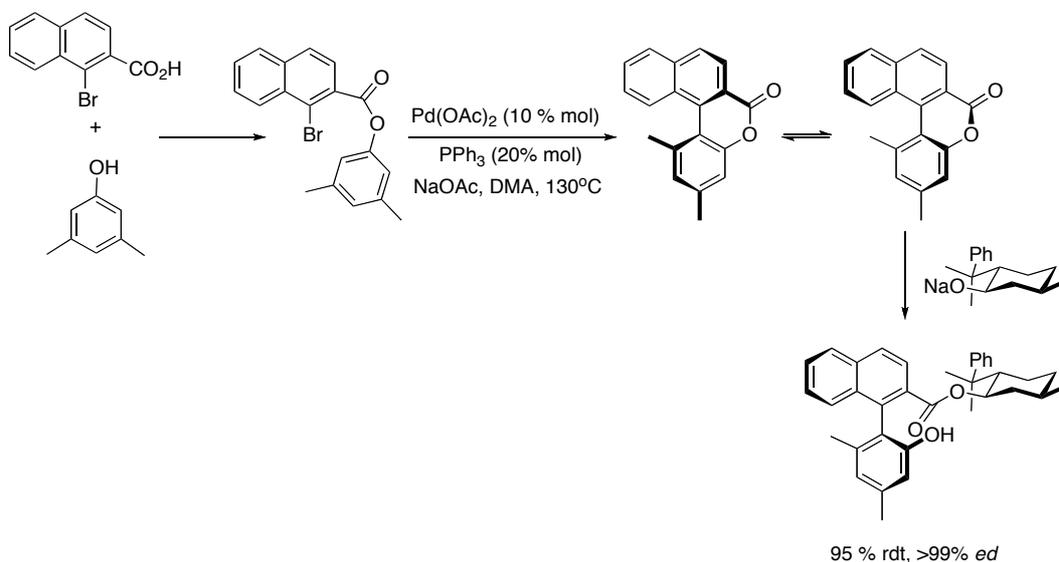


Figure 3-12. Préparation de produits possédant de la chiralité axiale *via* la stratégie des lactones biaryliques.

Un grand nombre de produits naturels comme la (+)-Knipholone et la (+)-Isokotanin A, montrés dans la figure 3-3 ont été préparés par cette stratégie.¹⁶

3.2.3 Synthèse asymétrique de biaryls par la construction de noyaux aromatiques.

Cette troisième stratégie, qui est relativement récente, implique la construction d'un système biarylique par cyclisation de la chaîne latérale d'un noyau aromatique. Le contrôle de l'asymétrie est obtenue grâce à la catalyse énantiosélective.

Le premier exemple de la construction d'un système biarylique utilisant ce concept a été rapportée en 2004 par Gutnov *et al.*¹⁷ pour la synthèse d'arylpipridines chirales *via* une réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] entre un aryldiène et un nitrile (Figure 3-13).

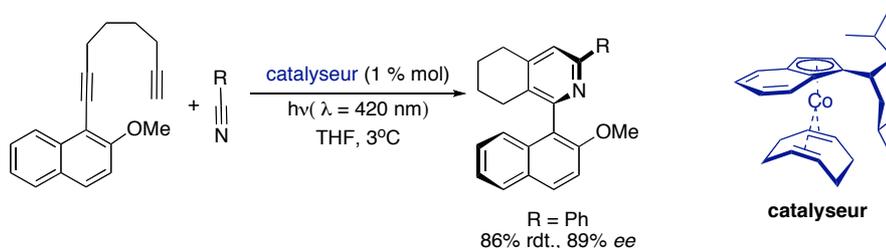
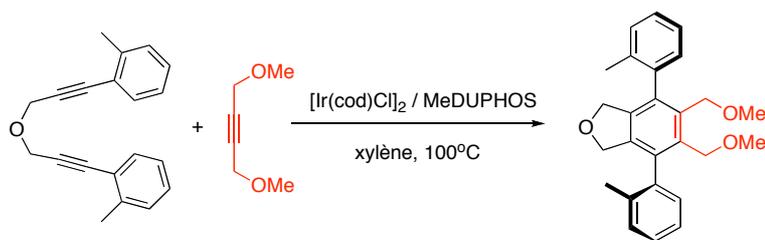


Figure 3-13. Synthèse atropoénantiosélective de 1-aryl-3-alkyl-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolines *via* une cyclotrimérisation asymétrique.¹⁷

Quelques mois plus tard, Shibata¹⁸ a utilisé un concept similaire pour préparer des systèmes triaryliques possédant deux axes de chiralité et un axe de symétrie C_2 *via* la cyclotrimérisation asymétrique catalysée à l'iridium entre un diène et un alcyne (Figure 3-14).



85% rdt., 99.6% ee

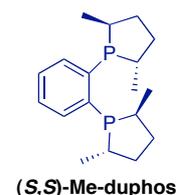


Figure 3-14. Préparation diastéréo- et énantiosélective d'un système triarylique par le biais d'une cyclotrimérisation asymétrique catalysée à l'iridium.¹⁸

Ce système catalytique a aussi été utilisé pour la cycloaddition [2+2+2] diastéréo- et énantiosélective de tétraynes avec un monoalcyne pour conduire à un composé polyaromatique possédant quatre axes de chiralité avec une diastéréo- et énantiosélectivité quasi-totale (Figure 3-15).¹⁹

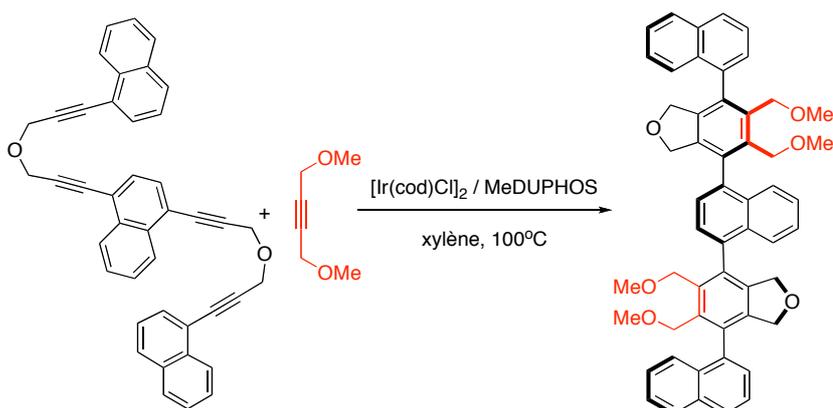
92% rdt., > 99.6% ee
un seul produit

Figure 3-15. Cyclotrimérisation asymétrique de tétraynes catalysée à l'iridium.¹⁹

Par ailleurs, la préparation de biaryls *via* une cycloaddition [2+2+2] a aussi été réussie avec l'utilisation d'un système catalytique comme le $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/\text{SEGPHOS}$ ²⁰ (Figure 3-16) ou le $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{BINAP}$ ²¹ (Figure 3-17). Dans ces deux cas, les produits sont formés avec de bons rendements et une diastéréosélectivité qui peut être excellente.

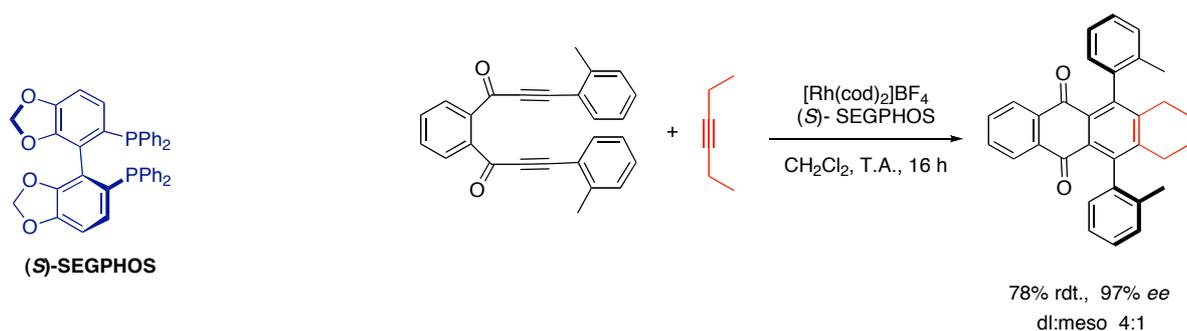


Figure 3-16. Synthèse énantiosélective des systèmes triaryliques via une cyclotrimérisation catalysée au rhodium.²⁰

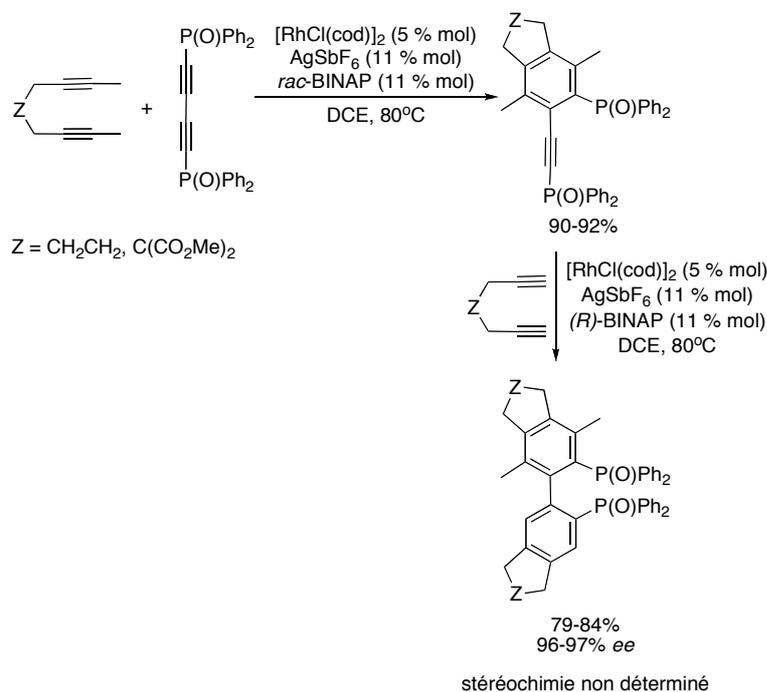


Figure 3-17. Préparation d'oxydes de phosphine biaryliques chiraux par le biais de deux cycloadditions [2+2+2] séquentielles.²¹

Comme on peut le remarquer dans tous les exemples mentionnés ci-dessus, la cyclotrimérisation est un outil synthétique très efficace pour la construction de biaryls chiraux.²²

Il est aussi important de mentionner que pour la préparation de systèmes triaryliques ayant deux axes de chiralité tels que ceux montrés dans les figures 3-14 et 3-16 ou même les *N*-hydroxyphthalimides chiraux qui nous

intéressent (Figure 3-18), il est nécessaire que les noyaux aromatiques dans les positions α et ω du diyne aient un substituant assez volumineux en position *ortho*. Ceci nous a conduit à préparer une série de 1,6-diynes symétriques avec des noyaux aromatiques *ortho*-substitués pour les cyclotrimériser avec le maléimide dans les conditions décrites dans le chapitre 2 de ce manuscrit.

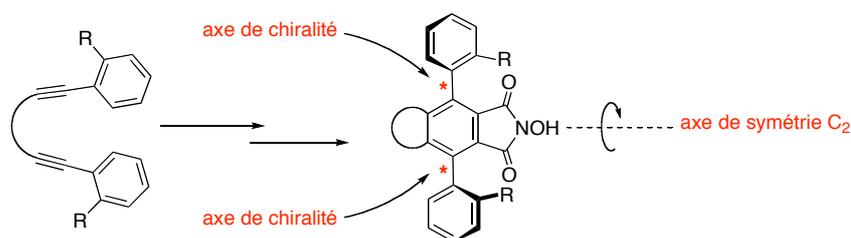
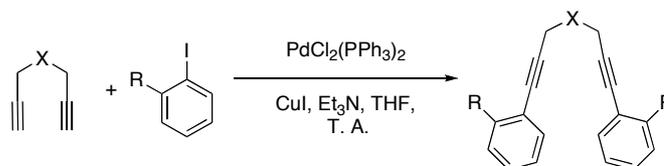


Figure 3-18. Stratégie générale pour la synthèse de *N*-hydroxyphthalimides chiraux.

3.3 Préparation de *N*-hydroxyphthalimides chiraux.

Dans l'esprit d'élargir l'applicabilité de notre stratégie de synthèse aux *N*-hydroxyphthalimides triaryliques chiraux, nous avons préparé les diynes **120-130** possédant un substituant dans les positions *ortho* des noyaux aromatiques. Tous ces différents diynes aromatiques ont été obtenus grâce à un double couplage de Sonogashira²³ entre un iodure d'aryle commercial et le diyne correspondant (Figure 3-19).

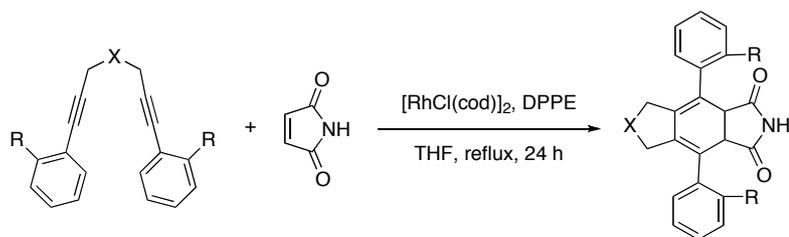


X	R	Rdt (%)		X	R	Rdt (%)		
C(CO ₂ Et) ₂	CO ₂ Me	94	120	C(CO ₂ Et) ₂	NH ₂	33	125	
	Br	35	121		OH	8	126	
	Cl	54	122		OMe	69	127	
	Me	80	123		O	OMe	56	128
	NO ₂	65	124		CH ₂	OMe	63	129

Figure 3-19. Structure des 1,7-diaryl-1,6-diynes *ortho*-substitués, préparés pour être évalués dans la cyclotrimérisation avec le maléimide.

Comme on peut le remarquer, les rendements de ces couplages sont variables (de 8% pour le 2-iodophénol à 94% pour le 2-iodobenzoate de méthyle), mais nous n'avons pas cherché à optimiser ces réactions, le but étant de tester ces substrats dans la cyclotrimérisation [2+2+2] avec le maléimide.

Une fois les diynes en main, nous les avons engagés dans les réactions de cyclotrimérisation, en utilisant les conditions de réaction mises au point précédemment (10% mol de [RhCl(cod)]₂, 20% mol de DPPE dans le THF à reflux pendant 24 heures). Malheureusement, le produit de cyclotrimérisation escompté est obtenu seulement pour les diynes **127**, **128** et **129** avec de faibles rendements de 31%, 29% et 20% respectivement. Dans les cas des autres diynes, seul le mélange de produits de départ est observé par RMN à la fin de la réaction (Figure 3-20).



X	R	Rdt (%)	X	R	Rdt (%)
C(CO ₂ Et) ₂	CO ₂ Me	-	C(CO ₂ Et) ₂	NH ₂	-
	Br	-		OH	-
	Cl	-		OMe	31
	Me	-		O	29
	NO ₂	-		CH ₂	20
		130			135
		131			136
		132			137
		133			138
		134			139

Figure 3-20. Cyclotrimerisation de 1,7-diaryl-1,6-diyne *ortho* substitués avec le maléimide.

La cycloaddition [2+2+2] entre **127** et le maléimide est améliorée quand la réaction est réalisée dans le THF à reflux pendant 48 h. Dans ces conditions, le diène **137** est isolé avec un rendement de 52%. Le rendement atteint 74% si la réaction est réalisée dans le THF à 120 °C dans un tube scellé (Tableau 3-1). Un résultat similaire est obtenu quand la réaction est réalisée dans le dioxane à 130 °C en tube scellé. Contrairement à Deiters *et al.*,²⁴ qui ont rapporté la préparation de systèmes aromatiques et hétéroaromatiques *via* la cyclotrimerisation [2+2+2] d'alcynes sous irradiation de micro-ondes (Schéma XXI), seul le mélange de produits de départ a été observé par RMN (Entrée 5, Tableau. 3-1) quand la réaction est faite dans un four à micro-ondes à 300 W pendant 5 minutes et à 110 °C.

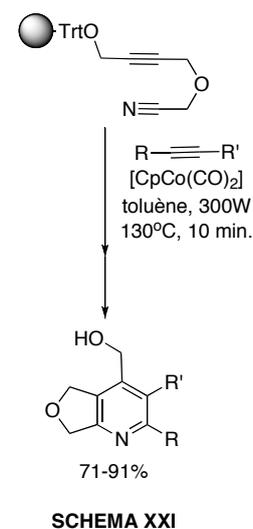
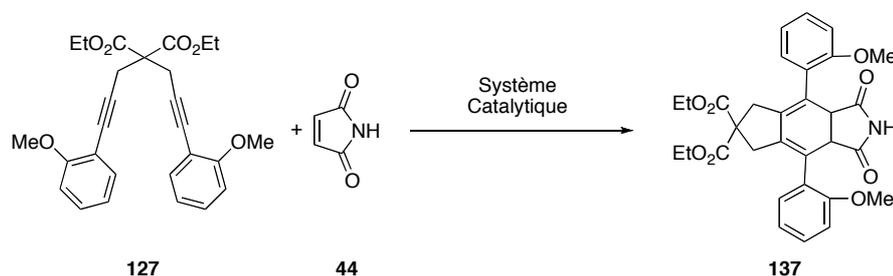


Tableau 3-1. Essais de cyclotrimérisation du diyne **127** avec le maléimide **44**.

Entrée	Système Catalytique ^a	Solvant	temps	Temp. (°C) ^b	Rend. (%) ^c
1	A	THF	24 h	66	31
2	B	THF	24 h	66	24
3	A	THF	48 h	66	52
4 ^d	A	THF	24 h	120	74
5 ^e	A	THF	10 min	100	0 ^f
6 ^e	A	THF	1 h	52	0 ^f
7	A	dioxane	48 h	130	72

^a A : 10% mol [RhCl(cod)]₂, 20% DIPHOS. B : 10% mol [IrCl(cod)]₂, 20% DIPHOS.

^b Températures du bain chauffant

^c Rendement en produit isolé

^d Réaction réalisée dans un tube scellé

^e Réaction réalisée dans un four à microondes avec une température fixée.

^f Mélange des produits de départ observé par RMN

On a alors testé les diyne **120** et **121** (avec les substituants plus volumineux, CO₂Me et Br) dans les conditions qui ont donné les meilleurs résultats avec le diyne **127** (dioxane, 130 °C, 48h). Contrairement à ce que nous espérons, la cyclotrimérisation de **120** avec le maléimide n'a pas abouti et, dans le cas du diyne **121**, seules des traces de produit de cyclotrimérisation ont été observées par RMN en fin de réaction. Ce résultat peut-être expliqué par la présence des substituants volumineux sur les positions *ortho* des noyaux aromatiques des diyne préparés, qui rend plus difficile l'insertion de l'alcène après formation du métallacyclopentadiène (Figure 3-21).

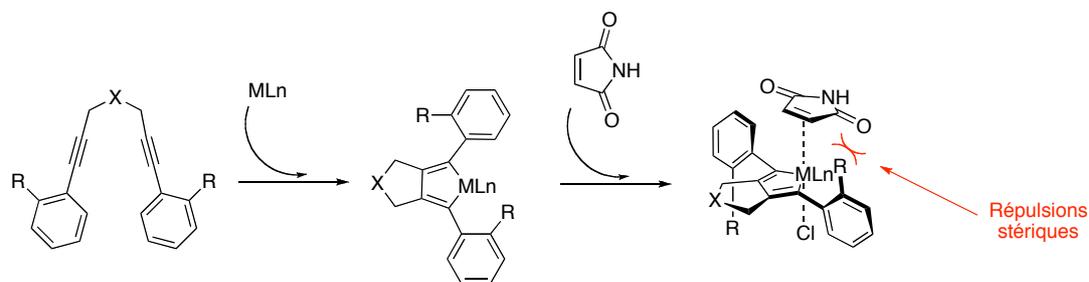
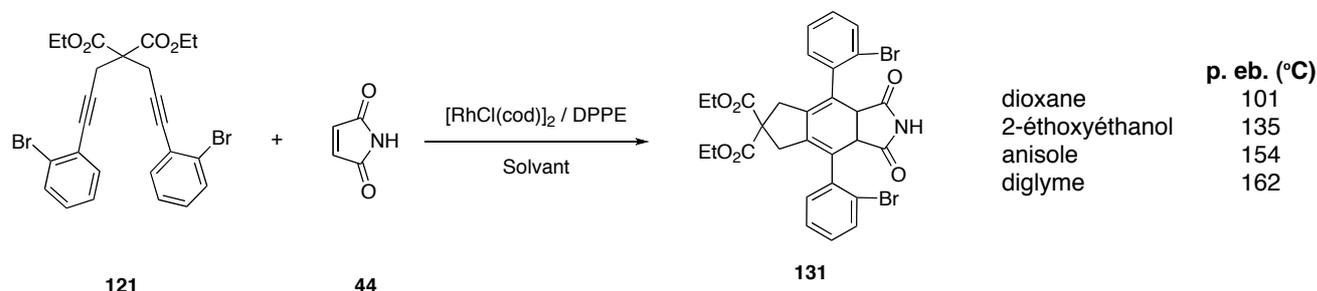


Figure 3-21. État de transition hypothétique pour la cycloaddition [2+2+2] des diynes avec le maléimide, montrant l'encombrement stérique dû à la présence d'un substituant *ortho* dans les noyaux aromatiques du substrat.

Dans le but d'améliorer ces résultats, nous avons conduit la cyclotrimérisation entre le diyne *ortho*-bromé **121** et le maléimide **44** à des températures plus élevées en utilisant différents solvants éthers (ceux-ci étant les plus efficaces comme décrit dans le chapitre 2). Les résultats sont rassemblés dans le tableau 3-2.

Tableau 3-2. Optimisation de la réaction de cyclotrimérisation entre le diyne **121** et le maléimide **44**.

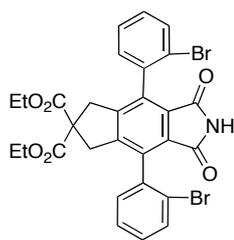


Entrée	% Cat.	Solvant	T. (°C) ^a	Temps	Rdt (%) ^b
1	10	dioxane	130	48h	traces
2	10	2-éthoxyéthanol	130	48h	34 ^c
3	10	anisole	150	48h	55 ^c
4	10	diglyme	160	48h	38 ^c
5	10	anisole	150	24h	56
6	10	anisole	70	48h	0
7	10	anisole	100	48h	0
8	50	anisole	150	48h	38 ^c

a Température du bain chauffant

b Rendements en produits isolés

c Produit isolé comme un mélange du cyclohexadiène et du produit aromatisé.



141

Comme attendu, l'augmentation de la température et le changement de solvant a un effet positif sur la réaction. L'utilisation du 2-éthoxyéthanol nous a permis d'isoler le diène **131** mélangé avec du produit aromatisé **141**²⁵ quand la réaction a lieu à 130 °C pendant 48h (entrée 2). Similairement, l'emploi de l'anisole à 150 °C pendant 48h conduit à une nette augmentation du rendement (55% du mélange de **131** et **141**). Par contre, une diminution importante du rendement est observée quand la réaction est menée à 160 °C dans le diglyme (entrées, 3 et 4), ce qui peut-être attribué à la dégradation partielle du catalyseur car il apparaît une suspension de particules noires (probablement du *rhodium métallique*) dans le solvant à la fin de la réaction. Ces particules noires ne sont pas observées quand la réaction est arrêtée après 24 heures de reflux dans l'anisole et le diène voulu est isolé, en l'absence du produit aromatique **141**, avec un rendement de 56% (entrée 5). L'anisole semblant être le solvant adéquat, nous avons vérifié qu'à plus basse température ou avec une quantité stœchiométrique de rhodium les résultats sont moins bons (entrées 6-8).

La formation du produit aromatisé est due probablement à l'interruption du cycle catalytique par le *rhodium métallique* formé lors de la dégradation thermique du catalyseur. Cette nouvelle forme réduite du rhodium peut catalyser la déshydrogénation du cyclohexadiène issu de la réaction de cycloaddition [2+2+2] et conduire au produit aromatisé (Figure 3-22).

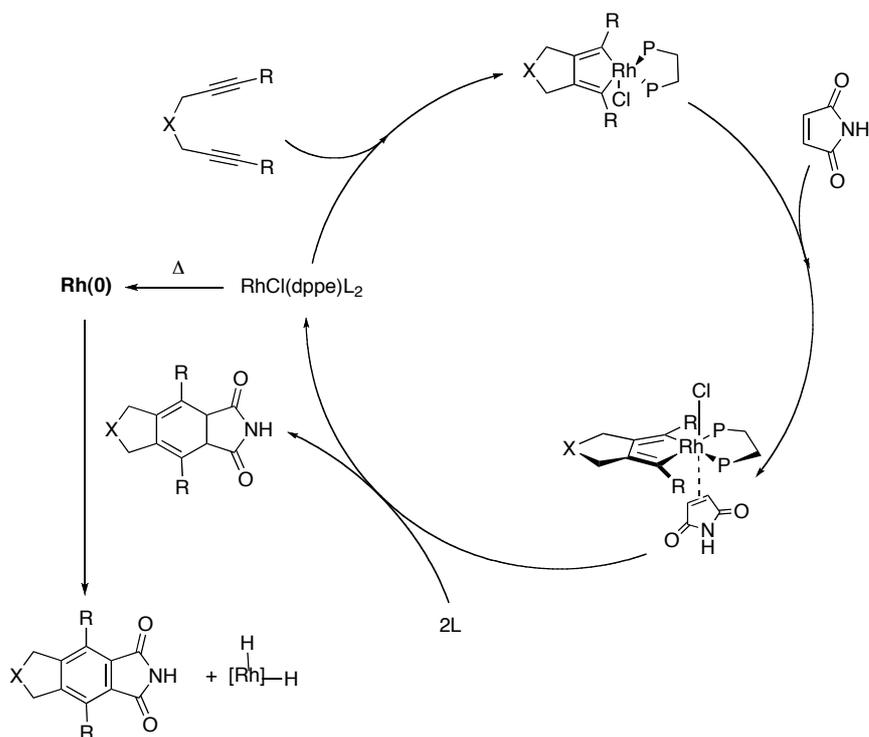


Figure 3-22. Mécanisme de formation du produit aromatisé **141** pendant la cyclotrimérisation [2+2+2] du diyne **121** et le maléimide.

Afin de valider cette hypothèse, le cyclohexadiène **131** a été placé dans nos conditions de réaction (anisole, $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$, DPPE, 150°C , 24h) mais en absence du maléimide **44** et comme attendu, on observe la formation du rhodium métallique et on isole le produit d'aromatisation **141** quantitativement. Le même résultat est obtenu avec le cyclohexadiène **45** (Figure 3-23). Par ailleurs, on a chauffé **131** et le maléimide dans l'anisole à 150°C en l'absence de catalyseur et dans ce cas, on n'observe aucune réaction. Ces résultats confirment notre hypothèse que dans ces conditions, la dégradation thermique du catalyseur est à l'origine du produit d'aromatisation.

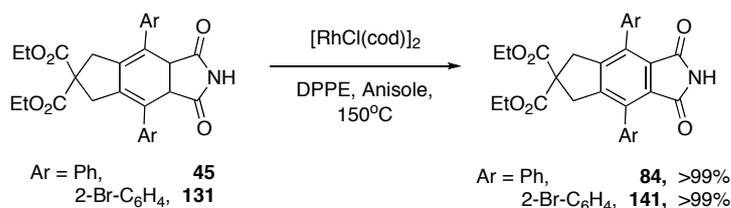
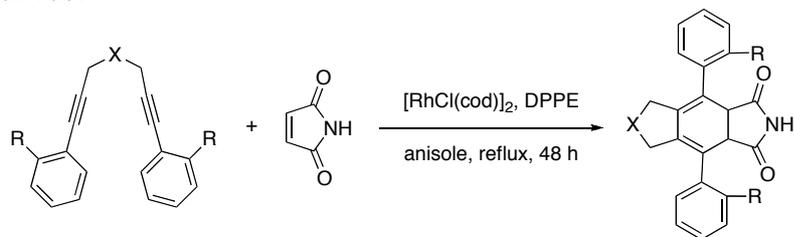


Figure 3-23. Aromatisation des cyclohexadiènes **45** et **131** en présence de $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$.

Nous avons ensuite utilisé les conditions de réaction optimisées (anisole, 150 °C, 24h) pour la cycloaddition [2+2+2] des diynes **120** et **122-129** avec le maléimide. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 3-3.

Tableau 3-3. Cyclotrimérisation de 1,7-diaryl-1,6-diynes *ortho* substitués avec le maléimide.



Entrée	diyne	X	R	cyclohexadiène	Rdt (%) ^a
1	120	C(CO ₂ Et) ₂	CO ₂ Me	130	traces
2	121	C(CO ₂ Et) ₂	Br	131	56
3	122	C(CO ₂ Et) ₂	Cl	132	61 ^b
4	123	C(CO ₂ Et) ₂	Me	133	55 ^c
5	124	C(CO ₂ Et) ₂	NO ₂	134	0 ^d
6	125	C(CO ₂ Et) ₂	NH ₂	135	traces
7	126	C(CO ₂ Et) ₂	OH	136	0 ^d
8	127	C(CO ₂ Et) ₂	OMe	137	78
9	128	O	OMe	138	72
10	129	CH ₂	OMe	139	65

^a rendement en produit isolé

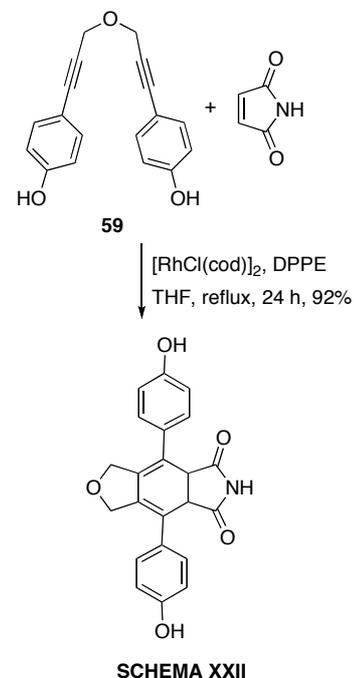
^b obtenu comme un mélange (5 : 1) cyclohexadiène : arène

^c le produit d'aromatisation n'a pas été observé.

^d seulement les produits de départ étaient observés par RMN.

Les problèmes liés à la contrainte stérique sont surmontés seulement pour les diynes possédant un groupement –Br,

-Cl, -Me et -OMe (entrées 2, 3, 4, 8, 9 et 10) mais pas dans le cas des diyne **120** et **124**. Cependant, augmenter la température n'est pas envisageable car, au dessus de 150 °C on observe la dégradation du catalyseur. Dans le cas des diyne portant une fonction amine **125** ou un phénol **126** (entrées 6 et 7), les résultats négatifs peuvent être attribués à la présence de groupements très coordinants qui augmentent l'encombrement stérique autour du centre métallique (Figure 3-21), compliquant l'entrée du maléimide ou bloquant le cycle catalytique. Cet effet n'est pas observé quand les groupements substituants sont peu chélatants ou ne se trouvent pas sur les positions *ortho* des noyaux aromatiques. Par exemple, dans le cas des diyne **127-129** les cyclohexadiènes correspondants ont été obtenus avec de rendements supérieurs à 65% (entrées 8-10, tableau 3-3). De même, la cyclotrimérisation du diyne **59** avec le maléimide a conduit au cyclohexadiène correspondant avec un rendement de 92% (Schéma XXII).



Avant d'essayer de réaliser la réaction de cycloaddition asymétrique, nous avons réalisé une étude de RMN-¹H à basse température afin de vérifier l'existence d'atropoisomères pour les cyclohexadiènes obtenus et pour ceci, nous avons choisi le diène **137** car le signal correspondant à la résonance des groupements méthoxy devrait permettre de détecter la présence d'atropoisomères (Figure 3-24).²⁶

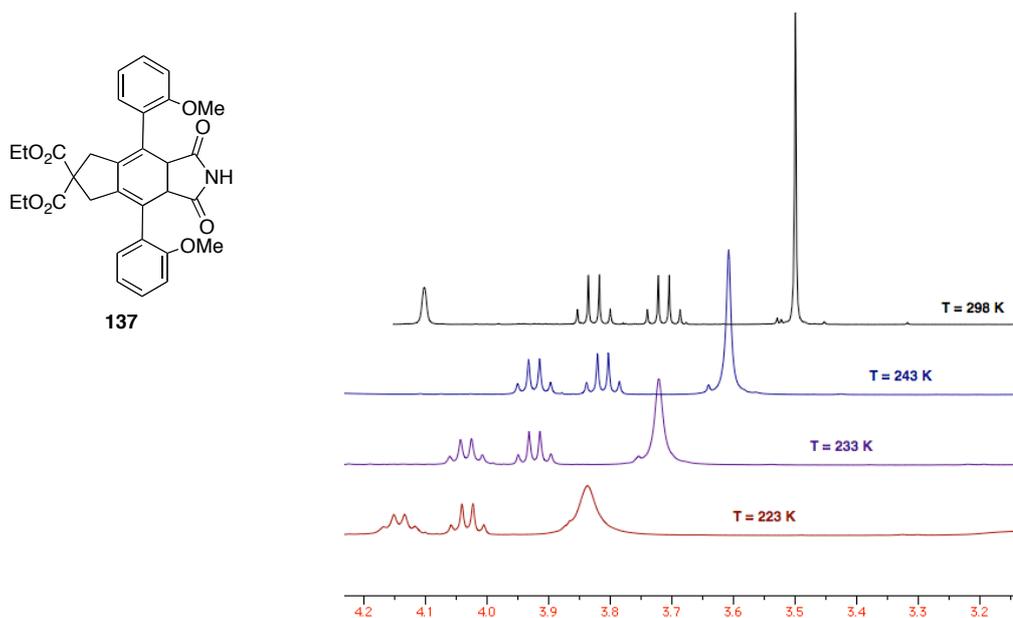


Figure 3-24. Etude RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) à basse température du cyclohexadiène **137**.

La figure 3-24, montre que le singulet à 3,84 ppm n'est pas dédoublé même en descendant à $-50\text{ }^\circ\text{C}$. Similairement, le spectre RMN- ^1H de **137** ne présente aucune variation après chauffage du cyclohexadiène à $250\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 3h. Ces observations indiquent, soit la présence d'un seul atropoisomère, soit l'existence des deux espèces qui s'interconvertissent rapidement par la libre rotation autour de la liaison entre les noyaux aromatiques axiaux et le cycle central de la molécule. Cette dernière hypothèse pourrait être confortée par l'élargissement progressif du signal à 3,84 ppm quand la température s'abaisse, ce qui peut correspondre à un phénomène de coalescence.

Nous avons alors repoussé l'idée de tenter une cycloaddition stéréosélective et nous avons décidé d'aromatiser les cyclohexadiènes préparés et de tester la séparation des diastéréoisomères au stade des phtalimides correspondants (Figure 3-25).²⁷

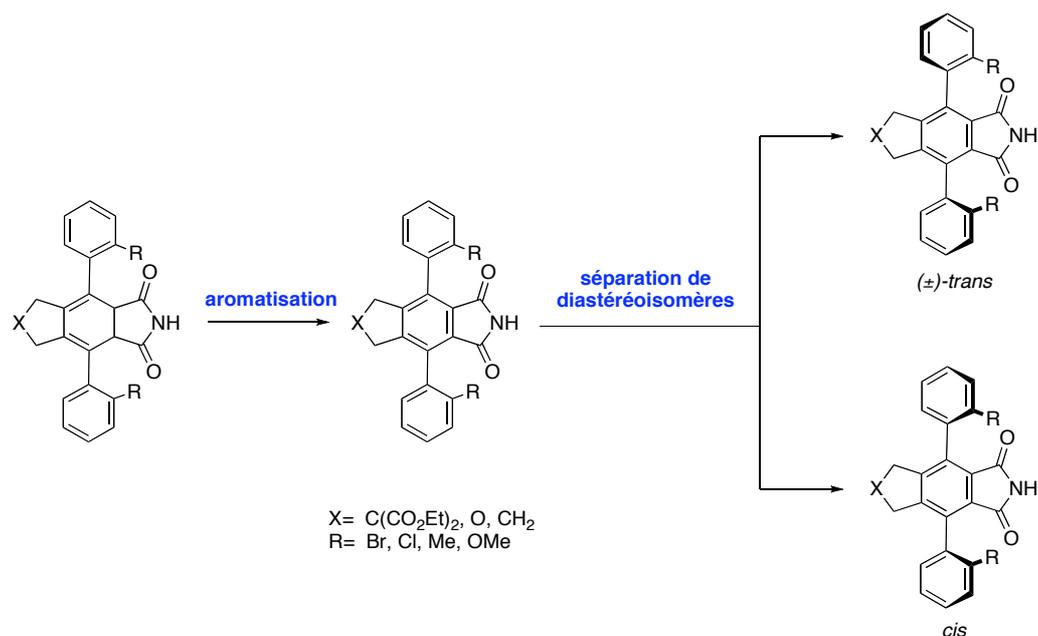
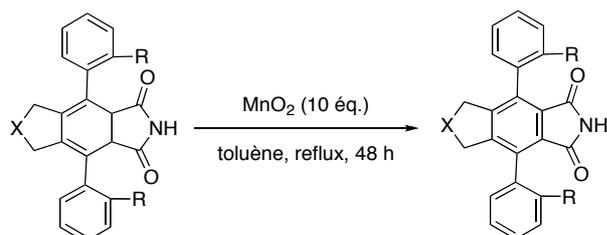


Figure 3-25. Stratégie envisagée pour la séparation de phthalimides atropodiastéréomères.

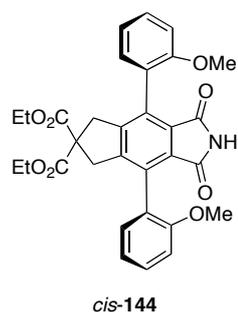
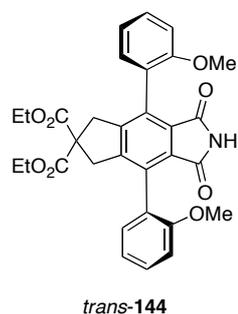
L'aromatisation des cyclohexadiènes **131-133** et **137-139** a été réalisée dans les conditions décrites dans le chapitre précédent (MnO_2 , toluène, 110 °C), et les phthalimides correspondants sont isolés avec de très bons rendements (Tableau 3-4).

Tableau 3-4. Aromatisation de cyclohexadiènes précurseurs de phthalimides chiraux.



Entrée	diène	X	R	phthalimide	Rdt (%) ^a
1	131	$\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$	Br	141	99
2	132	$\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$	Cl	142	99
3	133	$\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$	Me	143	95
4	137	$\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$	OMe	144	95
5	138	O	OMe	145	93
6	139	CH_2	OMe	146	92

^a rendement en produit isolé



Dans tous les cas, les produits aromatisés ont été isolés comme un mélange (1:1) d'isomères *cis-trans*. Ceci est clairement observé dans le spectre RMN-¹H du phthalimide **144** qui montre deux singulets à 3,72 et 3,74 ppm (groupements OMe), et un signal complexe à 3,41 ppm produit par la résonance des atomes d'hydrogène benzyliques de *trans*-**144** et de *cis*-**144** (Figure 3-26).

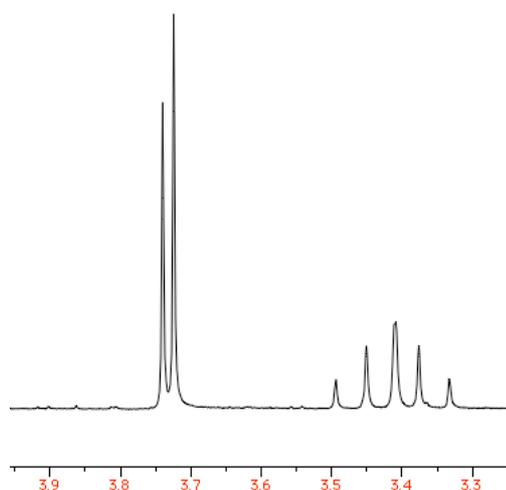


Figure 3-26. Spectre RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) du mélange de phthalimides **144**.

Ce résultat a été confirmé par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) qui a permis de séparer les isomères à l'échelle analytique, mais cette séparation n'est pas envisageable à une échelle préparative, principalement à cause de la faible solubilité des produits **141-146** dans la plupart des solvants utilisés par cette technique.

Nous avons donc décidé de séparer les différents atropoisomères *via* le dédoublement de diphénols mis au

point au laboratoire par Nechab²⁷ et pour cela, nous nous sommes focalisés sur le dérivé **146**. La déméthylation de **146** nous a conduit au mélange de diphénols **147** qui ont été séparés sur gel de silice (Figure 3-27). Le premier diphénol élué a été obtenu avec un rendement de 42% et le second avec un rendement de 51%.

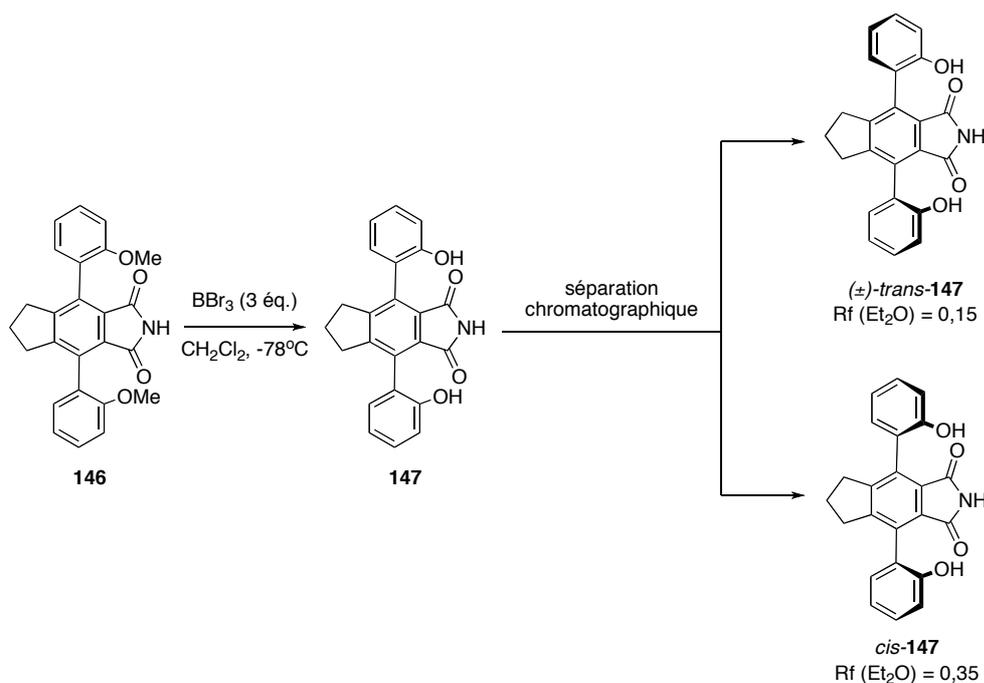
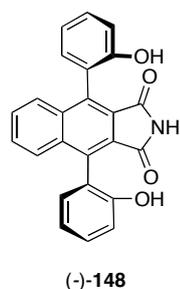
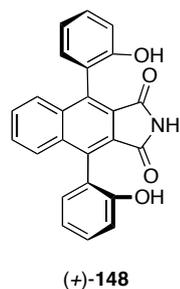


Figure 3-27. Séparation des atropisomères du phthalimide **146** via la formation de diphénols séparables.

Dans les deux cas, l'identification de chaque diphénol a été possible après dérivatisation avec le *N*-Boc-L-tryptophane, le diphénol (\pm) -*trans*-**147** formant deux diastéréoisomères différenciables en CCM ce qui n'est pas le cas pour le diphénol achiral *cis*-**147**. Cette diastérisation nous a aussi permis de dédoubler les atropisomères $(+)$ -**147** et $(-)$ -**147** qui ont été obtenus avec un rendement de 80% et 85% respectivement (Figure 3-28). Dans ce cas, l'attribution de la stéréochimie des deux composés a été réalisée par comparaison avec certaines propriétés chimiques et physiques (ordre d'éluion en chromatographie en colonne



SCHEMA XIII

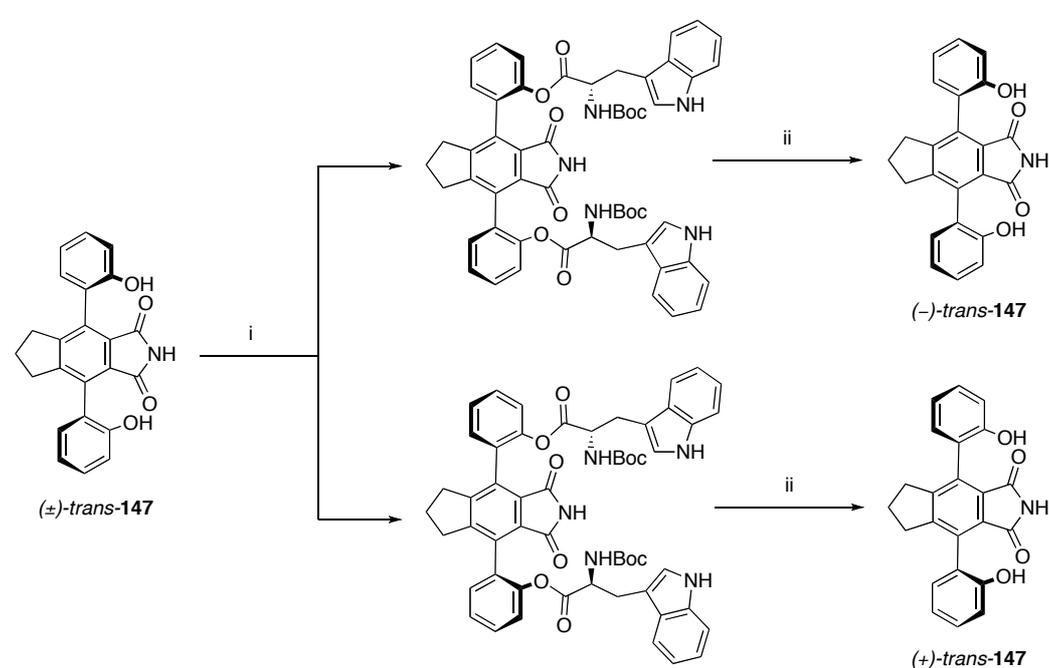
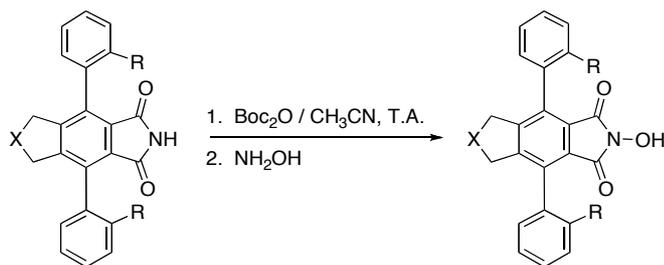


Figure 3-28. Dédoublage du (±)-*trans*-147 par le biais d'une dérivatisation avec le *N*-(α)-Boc-L-tryptophane. Conditions de réaction et réactifs: (i) (a) DCC, DMAP, *N*-(α)-Boc-L-tryptophane, CH₂Cl₂, T. A. (b) chromatographie sur gel de silice. (ii) (a) LiOH, MeOH, T. A. (b) TFA.

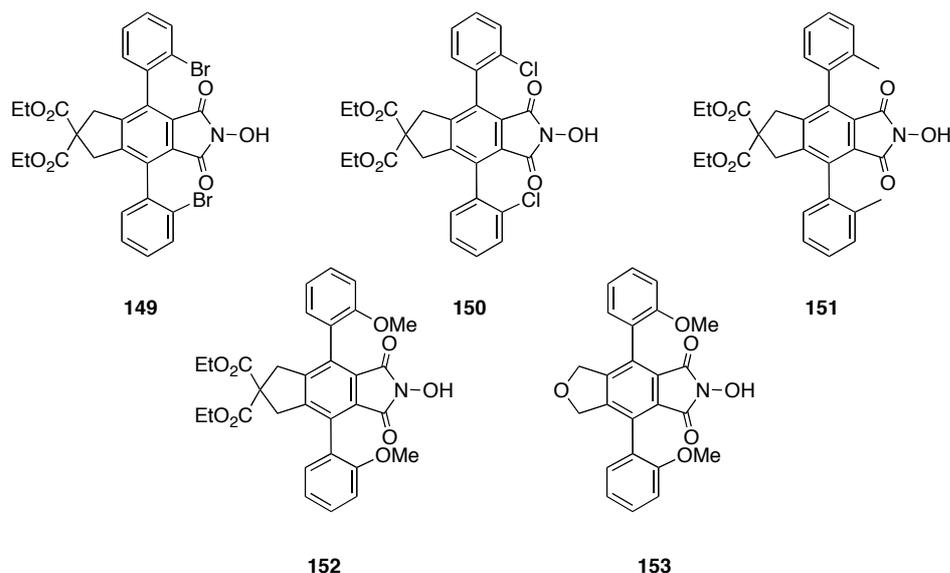
Finalement, les phtalimides **141-145** ont été transformés en *N*-hydroxyphtalimides correspondants sans séparation préalable des atropodiastéréomères par la méthodologie décrite dans le chapitre précédent. Les catalyseurs ont été obtenus avec des rendements supérieurs à 80% (Tableau 3-5).

Tableau 3-5. Préparation de *N*-hydroxyphthalimides.

Entrée	Phtalimide	X	Y	Catalyseur	Rend. (%) ^a
1	141	C(CO ₂ Et) ₂	Br	149	80
2	142	C(CO ₂ Et) ₂	Cl	150	92
3	143	C(CO ₂ Et) ₂	Me	151	93
4	144	C(CO ₂ Et) ₂	2-OMe	152	86
5	145	O	2-OMe	153	81

^a Rendement en produit isolé.

En résumé nous avons préparé 5 *N*-hydroxyphthalimides sous forme de mélanges d'atropoisomères et 3 phthalimides atropoisomériquement purs (Figure 3-29). Les mélanges d'atropoisomères des *N*-hydroxyphthalimides **149-153** seront évalués en tant que catalyseurs de l'oxydation aérobie de divers substrats organiques, tandis que les phthalimides chiraux énantiopurs seront dérivatisés et transformés en *N*-hydroxyphthalimides énantiopurs en vue de les tester en tant que catalyseurs d'oxydation aérobie asymétrique.²⁷

**Figure 3-29.** Structure des *N*-hydroxyphthalimides préparés comme mélanges d'atropoisomères.

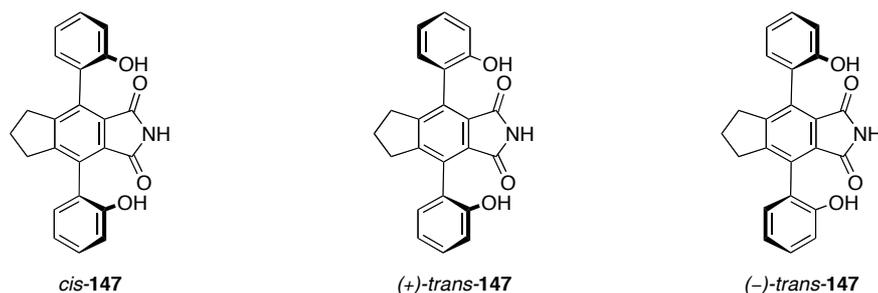


Figure 3-30. Structure phthalimides atropoisomériquement purs préparés.

3.4 Références

1. Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley and Sons, Inc: New York, **1994**; Chapitre 14.
2. Christie, G. H.; Kenner, J. *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 614.
3. Oki, M. *Top. Stereochem.* **1984**, *14*, 1.
4. Grein, F. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 3823.
5. Dagne, E; Steglich, W. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 1729.
6. (a) Laakso, J. A.; Narske, E. D.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T.; Dowd, D. F. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 128. (b) Lin, G. Q.; Zhong, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3015.
7. (a) Bringmann, G.; Hamm A.; Schraut, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2805. (b) Ponte-Sucre, A.; Faber, J. H.; Gulder, T.; Kajahn, I.; Pedersen, S. E. H.; Schultheis, M.; Bringmann, G.; Moll, H. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 188.
8. Cai, D.; Payack, J. F.; Bender, D. R.; Hughes, D. L.; Verhoeven, T. R.; Reider P. J. *Org. Syn.* **1999**, *76*, 6.
9. Noyori, R.; Ohta, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117. (b) Ager, D. J.; Laneman, S. A. *Tetrahedron : Assymetry* **1997**, *8*, 3327. (c) Tanaka, K.; Nishida, G.; Wada, A.; Noguchi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6510.
10. Pour une revue sur la préparation de systèmes biaryliques: (a) Bringmann, G.; Prince Mortimer, A. J.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384. (b) Tanaka, K. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 508.
11. (a) Miyano, S.; Tobita, M.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 3522. (b) Miyano, S.;

- Handa, S.; Shimizu, K.; Tagami, K.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 1943.
12. (a) Lipshutz, B. H.; Siegmann, K.; Garcia, E.; Kayser, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9276. (b) Lipshutz, B. H.; Kayser, F.; Liu, Z. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1842. (c) Lipshutz, B. H.; Liu, Z. P.; Kayser, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5567.
13. (a) Michaud, G.; Bulliard, M.; Ricard, L.; Genêt, J. P.; Marinetti, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3327. (b) Madec, J.; Michaud, G.; Genêt, J. P.; Marinetti, A. *Tetrahedron: Assymetry* **2004**, 15, 2253.
14. (a) Herrbach, A.; Marinetti, A.; Baudoin, O.; Guénard, D.; Guéritte, F. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4897. (b) Baudoin, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4223. (c) Hayashi, T.; Hayashizaki, K.; Kiyoi, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8153.
15. Capozzi, G.; Ciampi, C.; Delogu, G.; Menichetti, S.; Nativi, C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8787.
16. Bringmann, G.; Menche, D. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 615.
17. Gutnov, A.; Heller, B.; Fisher, C.; Drexler, H. J.; Spannenberg, A.; Sundermann, B.; Sundermann, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3795.
18. Shibata, T.; Fujimoto, T.; Yokota, K.; Takagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8382.
19. Shibata, T.; Tsuchikama, K. *Chem. Commun.* **2005**, 6017.
20. Tanaka, K.; Suda, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2243.
21. Doherty, S.; Knight, J. G.; Smyth, C. H.; Harrington, R. W.; Clegg, W. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4925.
22. Pour une revue sur la préparation des composés en possédant de la chiralité axiale: Tanaka, K. *Chem. Asian J.* **2009**, 4, 508.
23. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.
24. (a) Young, D. D.; Sripada, L.; Deiters, A. *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 735 (b) Young, D. D.; Deiters, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5187. (c) Young, D. D.; Senaiar, R. S.; Deiters, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5563. (d) Senaiar, R. S.; Young, D. D.; Deiters, A. *Chem. Commun.* **2006**, 12, 1313.
25. La formation des produits aromatiques pendant la cyclotrimérisation d'alcynes avec le maléimide a été rapporté précédemment. Voir référence 42 du chapitre 2 de ce manuscrit.

26. Friebolin, H. *Basic One and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*, 4th ed; Wiley-VCH: Germany, **2005**; chapitre 11.
27. Voir référence 26b du chapitre 1 de ce manuscrit.

ESSAIS D'OXYDATION AEROBIE

4.1 Oxydation de l'indane en indanone

Afin d'évaluer l'efficacité des catalyseurs synthétisés, nous avons choisi l'oxydation de l'indane **153** en indanone **154** comme réaction modèle (Figure 4-1). Pour cela nous avons repris les conditions standard mises au point au laboratoire par Nechab.¹ La concentration de substrat choisie est de 0,1 M dans l'acétonitrile de qualité spectroscopique en présence de 1% mol de catalyseur, 5% mol de CuCl et sous atmosphère d'oxygène moléculaire. Les réactions ont été réalisées sur une échelle de 10 μ moles dans des tubes de 2 mL, sans agitation et à 35 °C dans un four de CPG pendant 6 h. Les mélanges réactionnels sont analysés et les résultats sont rassemblés dans le tableau 4-1.

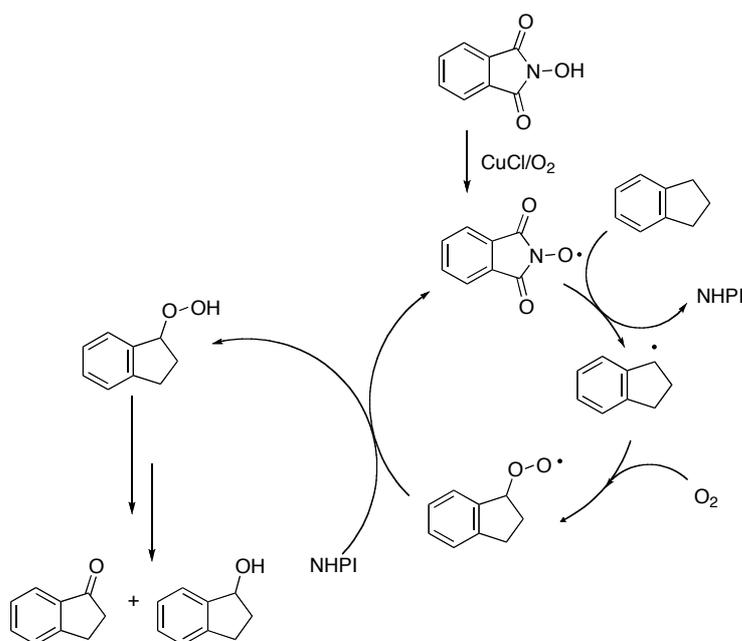
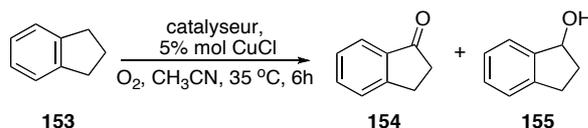


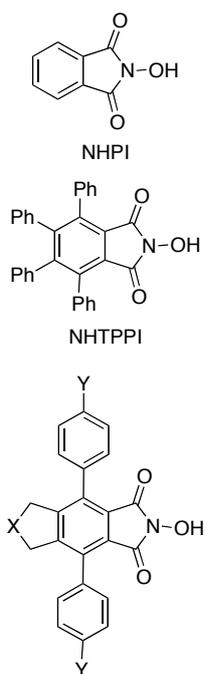
Figure 4-1. Mécanisme de l'oxydation aérobie de l'indane en indanone catalysé par des *N*-hydroxyphthalimides.

Tableau 4-1. Essais d'oxydation aérobie de l'indane.

Entrée	Cat.	X	Y	1 mol% catalyseur			0,5 mol% catalyseur		
				Conv. (%) ^a	Rdt (%) 154^a	Rdt (%) 155^a	Conv. (%) ^a	Rdt (%) 154^a	Rdt (%) 155^a
1	NHPI	-	-	-	62 ^b	-	61	28,4	2,5
2	NHTPPI	-	-	-	80 ^b	-	-	-	-
3	102	(CO ₂ Et) ₂ C	H	95	65,3	1,3	84,1	57,3	2,3
4	102	(CO ₂ Et) ₂ C	H	-	58 ^b	-	-	-	-
5	103	O	H	8	1,3	2,0	-	-	-
6	104	CH ₂	H	87	53,6	2,0	59,5	33,0	2,8
7	104	CH ₂	H	-	53 ^b	-	-	-	-
8	106	(CO ₂ Et) ₂ C	OMe	92	56,6	1,5	73,5	45,4	2,6
9	107	(CO ₂ Et) ₂ C	CO ₂ Me	80	43,3	2,4	57,2	34,5	3,4
10	108	(CO ₂ Et) ₂ C	Cl	84	40,0	2,2	-	-	-
11	111	O	Cl	92	59,7	1,5	60,1	54,5	4,3
12	112	O	OMe	73	32,2	2,6	49,7	25,7	3,3
13	116	CH ₂	CO ₂ Me	85	54,2	2,0	71,5	41,6	2,6
14	117	CH ₂	Cl	68	28,5	2,4	-	-	-

a. Conversion et rendement calculés par CPG en utilisant la tetralone comme étalon interne.

b. Rendement en produit isolé de la réaction réalisée sur une échelle de 1 mmol.



Comme on peut le remarquer, les catalyseurs montrent pour la plupart une activité intéressante en comparaison de celle du NHPI, mais qui reste inférieure à celle du NHTPPI. Les composés **102** et **111** se sont révélés être les meilleurs catalyseurs car les rendements en indanone sont supérieurs à 59% avec 1% molaire de catalyseur et toujours supérieur à 50% avec 0,5 % molaire de catalyseur (entrées 3 et 11) ce qui est mieux que le NHPI. De façon analogue, les catalyseurs **104**, **106**, **107**, **108** et **116** présentent une activité non négligeable pour cette réaction avec des rendements en cétone qui oscillent entre 40 et 56% avec 1%

molaire de catalyseur (entrées 6, 8, 9, 10 et 13). Afin de vérifier la fiabilité de ces résultats obtenus par CPG, l'oxydation aérobie de l'indane a été réalisée avec les catalyseurs **102** et **104** à une échelle préparative de 1 mmol. L'indanone a été quantifiée après isolément par chromatographie sur colonne de gel de silice et dans les deux cas, la quantification est cohérente avec les données obtenues par CPG (entrées 4 et 7).

Par ailleurs, il faut remarquer que pour les catalyseurs en série portant un groupement *gem*-diéthoxycarbone, il semble que le remplacement des groupes électroattracteurs par des groupes électrodonneurs augmente la performance des catalyseurs car la réactivité observée pour ces composés est : $-\text{CO}_2\text{Me} < -\text{Cl} < -\text{OMe}$ (entrées 9, 10 et 8 respectivement). Néanmoins, pour les deux autres séries, ce phénomène est observé à l'inverse et dans le cas des *N*-hydroxyphthalimides portant une fonction éther, la réactivité observée est : $-\text{Cl} > -\text{OMe}$ (entrées 11 et 12).²

On remarque que les meilleurs catalyseurs dans les séries *gem*-diéthoxycarbone et hydrocarbonée sont les *N*-hydroxyphthalimides non substitués **102** et **104** avec lesquels les rendements obtenus en cétone isolée sont proches de ceux obtenus grâce au NHPI. Ce phénomène n'est pas observé pour **103** qui présente les résultats les plus mauvais et qui peuvent s'expliquer par une insolubilité très forte dans l'acétonitrile.

Ces résultats paraissent un peu confus, toutefois, ces données sont à mettre en parallèle avec les observations

faites au laboratoire sur des analogues de NHPI, testés dans les mêmes conditions.

L'efficacité du NHPI en tant que catalyseur dépend de la durée de vie du radical PINO ainsi que de la réactivité de celui-ci vis-à-vis du substrat. Pour chaque analogue du NHPI, la durée de vie du radical PINO correspondant sera modifiée mais aussi sa réactivité et il est par conséquent difficile à l'heure actuelle, de prévoir *a priori*, les performances d'un nouveau catalyseur. L'expérience reste alors le meilleur critère d'évaluation.

4.2 Références et remarques

1. (a) Nechab, M.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Chem. Commun.* **2004**, 1500. (b) Nechab, M.; Kumar, D. N.; Philouze, C.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3080.
2. Pour quelques exemples qui montrent l'influence des substituants électroattracteurs ou électrodonneurs: (a) Wentzel, B. B.; Donners, M. P. J.; Alsters, P. L.; Feiters, M. C.; Nolte, R. J. M. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 7797. (b) Saha, B.; Koshino, N.; Espenson, J. H. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 425. (c) Cai, Y.; Koshino, N.; Saha, B.; Espenson, J. H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 238.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Nous avons développé une nouvelle méthodologie pour la préparation de *N*-hydroxyphthalimides hautement fonctionnalisés à partir d' α,ω -diynes en seulement quatre étapes, le rendement global oscille entre 47% et 85% (Figure 5-1).

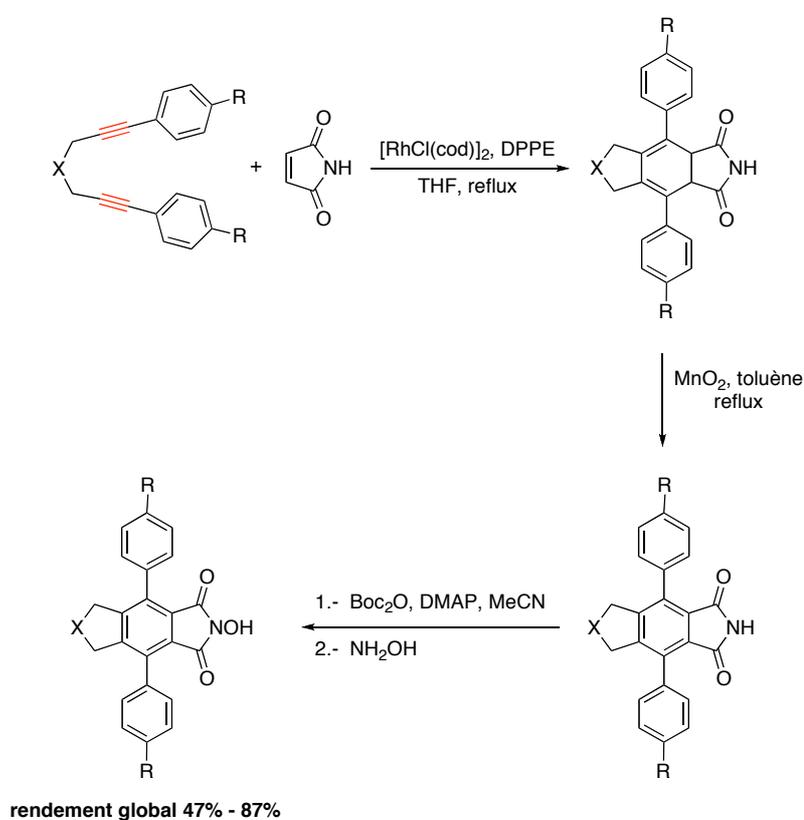


Figure 5-1. Synthèse des *N*-hydroxyphthalimides hautement fonctionnalisés.

Cette stratégie de synthèse nous a donné la possibilité d'introduire de la diversité structurale tant sur les noyaux aromatiques axiaux que sur le noyau aromatique central de la molécule ce qui nous a permis la préparation de 17 nouveaux produits.

En outre, grâce à cette nouvelle méthodologie nous avons préparé 5 *N*-hydroxyphthalimides comportant deux axes de chiralité en tant que mélanges d'atropoisomères, et aussi deux phthalimides atropoisomériquement purs qui pourront donner accès à une grande gamme de catalyseurs en vue d'applications en catalyse asymétrique (Figure 5-2).

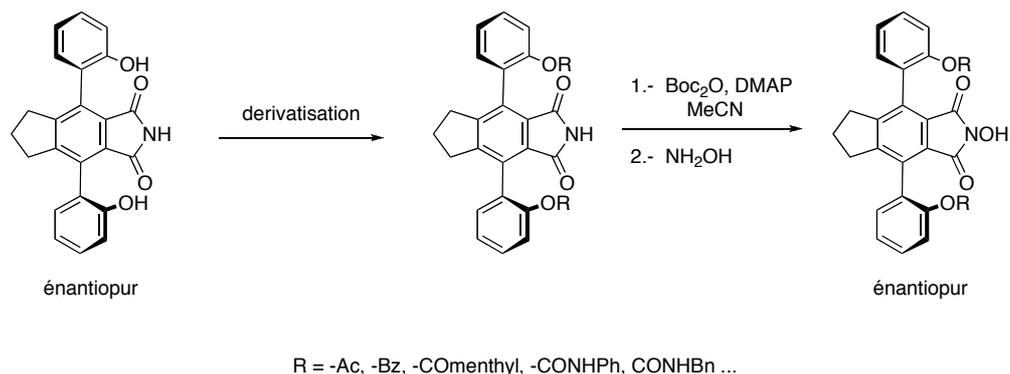


Figure 5-2. Dérivatisation envisagée du phthalimide chiral donnant accès aux *N*-hydroxyphthalimides chiraux.

Les dix *N*-hydroxyphthalimides testés dans l'oxydation aérobie de l'indane en indanone ont montré des activités intéressantes. Bien que l'établissement d'une corrélation entre les effets électroniques des substituants portés sur les cycles aromatiques et l'activité des catalyseurs soit difficile, il est toujours possible d'améliorer ces résultats. Il reste à trouver un point intermédiaire entre la réactivité des *N*-hydroxyphthalimides et la stabilité des radicaux *N*-oxyyles correspondants, mais pour cela, il y a beaucoup de chemin à parcourir et la totalité des catalyseurs devra être testé avec autres substrats et dans d'autres conditions.

Il reste aussi à réaliser diverses dérivatisations sur les phthalimides chiraux atropoisomériquement purs afin de tester l'activité des *N*-hydroxyphthalimides correspondants en catalyse asymétrique.

6

PARTIE EXPERIMENTALE

6.1 Conditions Opératoires Générales

Toutes les manipulations nécessitant des conditions anhydres sont réalisées sous atmosphère d'argon avec de la verrerie séchée à l'étuve à 110 °C pendant 24 h et la manipulation des réactifs a été réalisée en utilisant les techniques de Schlenck.¹

Solvants et réactifs

Les solvants employés (Et₂O, THF, dioxane, TEA, *etc.*) ont été séchés et distillés avant utilisation en suivant les modes opératoires décrites par Armarego.² Les catalyseurs (PdCl₂(PPh₃)₂, [RhCl(cod)]₂ et [IrCl(cod)]₂), le DPPE, les iodures aryliques et les diynes (1,6-heptadiyne et l'éther dipropargylique) sont d'origine commerciale (Aldrich, ACROS Organics ou Strem Chemicals) et ont été utilisés sans aucune purification.

Matériels et appareils de laboratoire

RMN: Les spectres RMN sont enregistrés sur des appareils Brücker Avance 300 et Brücker Avance III 400 à transformée de Fourier. Les fréquences d'irradiation sont respectivement de 300 MHz et 400 MHz pour le noyau ¹H, de 75 et 100 MHz pour le noyau ¹³C. Les spectres du carbone sont enregistrés en mode «découplé du proton» et les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm et rapportés au TMS comme référence au pic résiduel du solvant.

GC: les chromatographies en phase gazeuse ont été réalisées sur un appareil Shimadzu GC-14B couplé à un détecteur FID avec une colonne capillaire BPX5 de 30 m.

IR: Les spectres IR sont enregistrés sur un appareil Nicolet Magna IR-550 FTIR. Les échantillons huileux ont été analysés à travers des pastilles de NaCl et les solides sont broyés avec du KBr (1 mg de produit pour 30 mg de KBr), puis pressés en pastille ou analysés directement en mode ATR-IR.

CCM: Les chromatographies sur couche mince sont effectuées sur des plaques de silice Merck 60F₂₅₄ d'épaisseur 0,25 mm. La révélation des plaques a été effectuée par illumination ultraviolette à 254 nm, puis par pulvérisation avec l'acide phosphomolybdique.

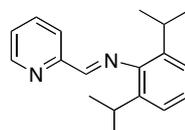
Purifications: Les chromatographies préparatives sont effectuées sur des colonnes de gel de silice 60 Merck (granulométrie 40-63 μm) sous légère pression.

Points de fusion: Les points de fusion ont été déterminés dans un appareil Büchi Melting Point B-545 et sont rapportés sans correction.

Microanalyses: Les microanalyses ont été réalisées par le service analytique du DCM sur un Analyseur automatique CHN, construit par le Service Central d'Analyses (SCA, Vernaison).

6.2 Synthèse de produits relatifs au chapitre 2

2,6-diisopropyl-*N*-(pyridin-2-ylméthylène)aniline



32

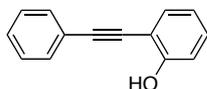
[CAS No. 908294-68-8]

Dans un ballon de 50 mL, 1,03 g (9,6 mmoles) de 2-pyridinecarboxaldéhyde et 2,0 mL (10,6 mmoles) de 2,6-diisopropylamine sont solubilisés dans 12,5 mL d'éthanol anhydre. La solution est chauffée à reflux pendant 20 minutes et est laissée refroidir à température ambiante. Le solvant et l'excès d'amine sont évaporés sous vide pour conduire au produit escompté sous la forme d'un solide jaune. Après cristallisation dans le *n*-pentane à -25 °C, le produit est récupéré sous forme de cristaux jaunes avec un rendement de 85% (2174 mg, 8,16 mmoles).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,82 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 8,41 (s, 1H); 8,36 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,94 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 7,50 (ddd, 1H, J = 12,0; 4,0; 1,2 Hz); 7,28-7,20 (m, 3H); 3,06 (h, 2H, J = 6,8 Hz); 1,27 (d, 12H, J = 6,8 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃,**

100 MHz) δ 163,1; 154,5; 149,8; 148,5; 137,4; 136,9; 125,4; 124,6; 123,2; 121,5; 28,1; 23,6.

2-(phényléthynyl)phénol

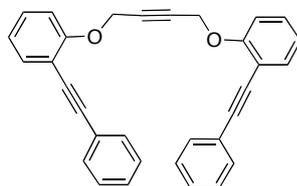


[CAS No. 92151-73-0]

À une solution de 8,8 g (40 mmoles) de 2-iodophénol dans 240 mL de THF sont ajoutés 280 mg (0,4 mmoles) de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, 160 mg (0,8 mmoles) de CuI et 6,4 mL (58 mmoles) de phénylacétylène. Après 5 minutes d'agitation à température ambiante, 160 mL d'une solution 0,5 M d'hydroxyde d'ammonium est ajoutée goutte-à-goutte et le mélange réactionnel est agité pendant 5 h avant d'être extrait avec de l'éther éthylique (3x50 mL). Les phases organiques sont lavées avec de la saumure, séchées avec Na_2SO_4 anhydre pour donner après évaporation, un solide marron qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (CyH/AcOEt, 19:1). Le produit escompté est obtenu avec un rendement de 81% (6,3 g; 32,4 mmoles) sous forme de cristaux beiges.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,58-7,56 (m, 2H); 7,48-7,45 (m, 1H); 7,41-7,35 (m, 3H); 7,33-7,28 (2H); 7,04-6,93 (m, 1H); 5,89 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)** δ 156,5; 141,2; 131,6; 130,7; 130,4; 128,7; 122,4; 120,8; 120,0; 109,6; 96,4; 83,0.

1,4-bis(2-(phényléthynyl)phénoxy)but-2-yne



33

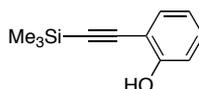
Dans un ballon de 50 mL contenant 20 mL d'acétone anhydre sont solubilisés 1,42 g (10,4 mmoles) de K_2CO_3 , 392 mg (2,0 mmoles) de 2-phényléthynylphénol et 100 mg (0,7 mmoles) de NaI . Après dissolution, une solution de 118 mg (0,96 mmoles) de 1,4-dichloro-2-butyne dans l'acétone

(5 mL) est ajouté et le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 48 heures.

Après refroidissement, on ajoute de l'eau (10 mL) et de l'éther éthylique (25 mL). La phase organique est séparée, lavée avec de la saumure (2x20 mL) et séchée avec Na₂SO₄ anhydre. Après l'évaporation du solvant, le solide marron restant est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂:pentane, 1:1) pour donner 100 mg (0,23 mmoles, 24% de rendement) du triyne comme un solide marron.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,60-7,52 (m, 6H); 7,37-7,35 (m, 6H); 7,28-7,22 (m, 2H); 7,03-6,98 (m, 4H); 4,88 (s, 4H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 158,06; 133,7; 131,8; 129,6; 128,4; 128,3; 123,6; 121,6; 113,6; 113,4; 93,8; 85,6; 82,8; 56,9. **Microanalyse calculée pour C₃₂H₂₂O₂**: C, 87,65; H, 5,06; O, 7,30; **trouvée**: C, 87,25; H, 5,28; O, 7,65.

2-((triméthylsilyl)éthynyl)phénol

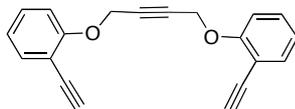


[CAS No. 5101-44-0]

Préparé selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse du 2-(phényléthynyl)phénol (*vide supra*) à partir de 1,11 g de 2-iodophénol (5,0 mmoles) et 850 µL de triméthylsilylacétylène (6,1 mmoles). Ce produit a été purifié sur gel de silice (CH₂Cl₂:pentane, 1:1) pour fournir 535 mg (2,81 mmoles) de 2-((triméthylsilyl)éthynyl)phénol analytiquement pur avec un rendement 56%. Ce rendement n'a pas été optimisé.

Aspect: huile marron. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ: 7,39-7,35 (m, 1H); 7,30-7,24 (m, 1H); 6,99-6,96 (m, 1H); 6,91-6,85 (m, 1H); 5,87 (s, 1H); 0,31 (s, 9H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ: 157,2; 131,7; 130,8; 120,3; 114,7; 109,6; 102,5; 99,1; 0,10.

1,4-bis(2-éthynylphénoxy)but-2-yne



34

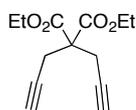
[CAS No. 97691-71-9]

Dans un ballon de 50 mL contenant 20 mL d'acétone anhydre sont solubilisés 1,42 g (10,4 mmoles) de K_2CO_3 , 384 mg (2,02 mmoles) de 2-((triméthylsilyl)éthynyl)phénol et 100 mg (0,7 mmoles) de NaI. Après dissolution, une solution de 118 mg (0,96 mmoles) de 1,4-dichloro-2-butyne dans l'acétone (5 mL) est ajouté et le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 48 heures.

Après refroidissement, on ajoute de l'eau (10 mL) et de l'éther éthylique (25 mL). La phase organique est séparée, lavée avec de la saumure (2 x 20 mL) et séchée avec Na_2SO_4 anhydre. Après l'évaporation du solvant, le solide marron restant est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2 :pentane, 1:1) pour donner 183 mg (0,64 mmoles; 67% de rendement) du triyne comme un solide blanc.

RMN- 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,40-7,37 (m, 2H); 7,19-7,13 (m, 2H); 6,89-6,84 (4H); 4,74 (s, 4H); 3,22 (2H). **RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz)** δ 158,7; 134,5; 130,3; 121,6; 113,2; 112,3; 82,8; 81,6; 80,0; 56,9.

2,2-bis(2-propynyl)malonate de diéthyle



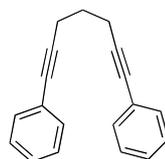
[CAS No. 2689-88-5]

Dans un ballon de 250 mL, 10 g (250 mmoles) de NaOH sont solubilisés dans 20 mL d'eau distillée. La solution est laissé refroidir et 2,3 g (10 mmoles) de chlorure de benzyltriéthylammonium et 1,5 mL (9,9 mmoles) de malonate de diéthyle (1,5 mL, 9,9 mmol) sont additionnés goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 10 minutes et 3,6 mL (32,3

mmoles) d'une solution du bromure de propargyle à 80% dans le toluène est ajoutée lentement. La réaction est agitée à 25 °C pendant 16 heures et le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau (20 mL) et extrait à l'éther éthylique (4x15 mL). Les phases organiques sont lavées à la saumure, séchées au Na₂SO₄ anhydre et évaporées pour donner un solide légèrement jaune en qualité analytique (2,37 g, 99,9% rendement).

Point de fusion: 43 °C. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 4,21 (q, 4H, *J*= 7,2 Hz); 2,97 (d, 4H, *J*= 2,7 Hz); 2,02 (t, 2H, *J*= 2,7 Hz); 1,25 (t, 6H, *J*= 7,2 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 168,8; 78,6; 71,9; 62,2; 56,4; 22,7; 14,7.

1,7-diphényl-1,6-heptadiyne



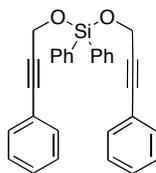
47

[CAS No. 49769-17-7]

À une solution de 3,4 mL (30,9 mmoles) de phénylacétylène et 50 mg (0,33 mmoles) de NaI dans 40 mL de THF à -78 °C, sont ajoutés goutte-à-goutte 20,2 mL d'une solution 1,6 M de *n*-BuLi dans l'hexane³. Le mélange réactionnel est agité à -78 °C pendant 1 heure puis 1,5 mL de 1,3-dibromopropane (14,8 mmoles) sont ajoutés lentement. Une fois revenu à température ambiante, le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 16 heures puis hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl (25 mL). La phase organique est lavée avec de la saumure et séchée avec du Na₂SO₄ anhydre pour donner une huile jaune après évaporation. Le produit escompté a été obtenu après distillation moléculaire sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 66% (2,39 g; 9,8 mmoles).

Point d'ébullition: 80 °C (0.05 mmHg). **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7,31-7,28 (m, 4H); 7,15-7,13 (m, 6H); 2,47 (t, 4H, *J*= 7,2 Hz); 1,78 (quint., 2H, *J*= 7,2 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 131,7; 128,3; 127,7; 123,9; 89,3; 81,4; 28,1; 18,8.

diphénylbis(3-phénylprop-2-ynyloxy)silane

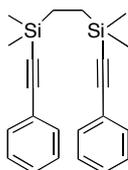


49

Préparé selon le mode opératoire décrit par Ariza *et al*⁴ à partir de 666 mg (5,0 mmoles) de 3-phényl-2-propynol et 420 μ L (2,0 mmoles) de diphényldichlorosilane. Ce produit a été purifié sur gel de silice (CH_2Cl_2 :pentane, 1:1) pour fournir 612 mg (1,37 mmoles) de diphénylbis(3-phénylprop-2-ynyloxy)silane analytiquement pur (rdt= 67%). Ce rendement n'a pas été optimisé.

Aspect: Huile jaune. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7,89-7,86 (m, 4H); 7,52-7,43 (m, 10H); 7,37-7,33 (m, 6H); 4,85 (s, 4H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 135,2; 133,0; 131,7; 130,7; 128,3; 128,2; 128,0; 122,8; 87,1; 85,5; 52,5. **MS (DCI⁺)** m/z 462 [(M+NH₄)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₃₀H₂₄O₂Si:** C, 81,04; H, 5,44; **trouvée:** C, 81,25; H, 5,15.

1,2-bis(diméthyl(phényléthynyl)silyl)éthane

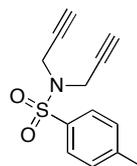


50

[CAS No. 301317-66-8]

Préparé selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse de 1,7-diphényl-1,6-heptadyne (*vide supra*) à partir de 1,23 g (12,0 mmoles) de phénylacétylène et 1,22 g (5,7 mmoles) de 1,2-bis(chlorodiméthylsilyl)éthane. Le produit est obtenu comme un solide blanc qui a été utilisé sans aucune purification (1,87 g; 5,40 mmoles; 95% rdt).

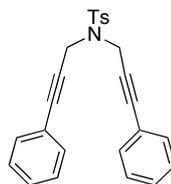
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,34-7,31 (m, 4H); 7,16-7,14 (m, 6H); 0,60 (s, 4H); 0,11 (s, 12H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 132,2; 128,6; 128,3; 123,3; 105,8; 93,5; 8,73; -2,06.

***N,N*-dipropargyl-*p*-toluensulfonamide**

[CAS No. 18773-54-1]

Préparé selon le mode opératoire décrit par Oppolzer *et al*⁵ à partir de 5,0 g de *p*-toluènesulfonamide (29,2 mmoles) et 8,0 g de bromure de propargyle (67,3 mmoles). Ce produit a été purifié sur gel de silice (EtOAc:pentane, 1:1) pour fournir 4,34 g (17,5 mmoles) de *N,N*-dipropargyl-*p*-toluènesulfonamide sous forme de cristaux jaunes (rdt=60%). Ce rendement n'a pas été optimisé.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,70 (d, 2H, *J*= 7,8 Hz); 7,29 (d, 2H, *J*= 7,8 Hz); 4,16 (d, 4H, *J*= 2,4 Hz); 2,42 (s, 3H); 2,14 (t, 2H, *J*= 2,4 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 144,1; 135,3; 129,7; 128,0; 76,3; 74,1; 36,3; 21,7.

4-méthyl-*N,N*-bis(3-phénylprop-2-ynyl)-benzènesulfonamide**48**

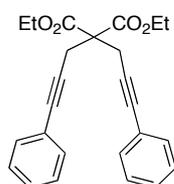
[CAS No. 909898-90-4]

Dans un ballon de 100 mL, 1,55 g (7,62 mmoles) de iodobenzène, 119 mg (0,17 mmoles) de PdCl₂(PPh₃)₂ et 13 mg (0,07 mmoles) de CuI sont dissous dans une 30 mL d'un mélange THF/TEA (1:1) anhydres. Après dissolution, une solution de 750 mg (3,0 mmoles) de dipropargylosulfonamide dans 30 mL d'un mélange THF/TEA (1 : 1) est ajouté goutte-à-goutte. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 48 heures puis on ajoute de l'eau (10 mL) et de l'éther éthylique (50 mL). La phase organique est séparée, lavée avec de la saumure (2x20 mL) et séchée avec Na₂SO₄ anhydre. Après l'évaporation du solvant, l'huile marron restante est purifiée par chromatographie sur gel de silice (Et₂O:pentane, 1:1) pour donner 930 mg (2,33 mmoles; 77% de rendement) du diyne sous forme d'une huile jaune foncée.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,81 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz); 7,72 (dd, 2H, *J*= 8,4; 1,2 Hz); 7,29-7,24 (m, 8H); 7,14-7,09 (m, 2H); 4,46 (s, 4H); 2,33 (s, 3H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 137,6; 131,8; 130,3; 129,7; 128,6; 128,3; 128,2; 127,6; 85,9; 81,8; 37,7; 21,5.

Ce mode opératoire a été utilisé pour la préparation des diyne **37**, **46**, **56-69** dont leurs caractéristiques physiques et spectrales sont décrits par la suite.

2,2-bis(3-phénylprop-2-ynyl)malonate de diéthyle

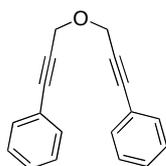


37

[CAS No. 16900-65-5]

Rendement: 85%. **Aspect:** cristaux beiges. **Point de fusion:** 79 °C. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7,30-7,21 (m, 4H); 7,20-7,19 (m, 6H); 4,19 (q, 4H, *J*= 7.0 Hz); 3,19 (s, 4H); 1,21 (t, 6H, *J*= 7.0 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 169,6; 131,8; 128,3; 128,1; 123,4; 84,4; 83,9; 62,3; 57,4; 24,0; 14,4.

éther di-3-phényl-2-propynylique

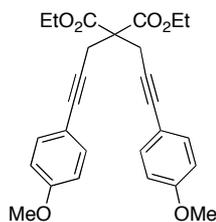


46

[CAS No. 13225-61-1]

Rendement: 70%. **Aspect:** huile marron. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7,48-7,51 (m, 4H); 7,28-7,36 (m, 6H); 4,58 (s, 4H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 131,9; 128,6; 128,4; 122,7; 86,9; 84,5; 57,6.

**2,2-bis(3-(4-méthoxyphényl)prop-2-ynyl)-
malonate de diéthyle**

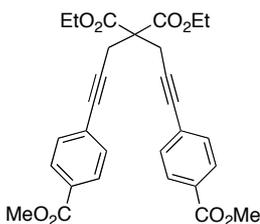


56

[CAS No. 1046131-85-4]

Rendement: 75%. **Aspect:** poudre beige. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7,31 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz); 6,80 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz); 4,26 (q, 4H, *J* = 4,0 Hz); 3,79 (s, 6H); 3,23 (s, 4H); 1,28 (t, 6H, *J* = 4,0 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 169,2; 159,5; 133,2; 115,5; 114,0; 83,6; 82,8; 62,0; 57,4; 55,4; 23,9; 14,3.

**2,2-bis(3-(4-(carboxyméthyl)phényl)prop-2-ynyl)-
malonate de diéthyle**

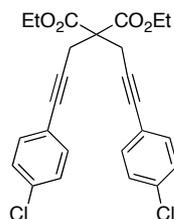


57

[CAS No. 1046131-83-2]

Rendement: 85%. **Aspect:** huile marron. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7,94 (d, 4H, *J* = 9,0 Hz); 7,42 (d, 4H, *J* = 9,0 Hz); 4,27 (q, 4H, *J* = 6,0 Hz); 3,90 (s, 6H); 3,27 (s, 4H); 1,28 (t, 6H, *J* = 6,0 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 168,8; 166,6; 131,7; 129,6; 129,5; 127,9; 87,4; 83,3; 62,2; 57,0; 52,3; 24,0; 14,2. **IR (ATR):** 2982, 2946, 1736, 1712, 1605, 1432, 1274, 1189, 856, 828 cm⁻¹.

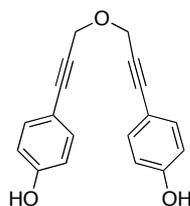
2,2-bis(3-(4-chlorophényl)prop-2-ynyl)-malonate de diéthyle



58

Rendement: 78%. **Aspect:** huile marron. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7,31 (d, 4H, $J= 8,7$ Hz); 7,26 (d, 4H, $J= 8,7$ Hz); 4,27 (q, 4H, $J= 7,2$ Hz); 3,24 (s, 4H); 1,28 (t, 6H, $J= 7,2$ Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 168,8; 134,1; 132,9; 128,6; 121,7; 85,1; 82,8; 62,0; 57,0; 23,8; 14,2. **MS (ESI⁺)** m/z 480 [(M+Na)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₅H₂₂O₄Cl₂:** C, 65,65; H, 4,85; **trouvée:** C, 65,25; H, 4,65.

éther di-3-(4-hydroxyphényl)-2-propynylique

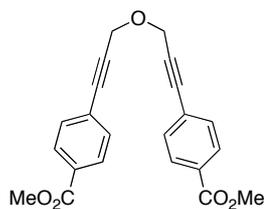


59

[CAS No. 1046131-88-7]

Rendement: 88%. **Aspect:** poudre marron. **Point de fusion:** 154,0 °C. **RMN-¹H (Acétone-^d₆, 300 MHz)** δ 8,74 (br s, 2H); 7,31 (d, 4H, $J= 6,0$ Hz); 6,83 (d, 4H, $J= 6,0$ Hz); 4,87 (s, 4H). **RMN-¹³C (Acétone-^d₆, 75 MHz)** δ 158,8; 134,1; 116,4; 114,3; 87,2; 83,7; 57,6. **IR (ATR):** 3331, 3170, 2242, 2206, 2605, 1584, 1509, 1168, 1034, 861, 829 cm⁻¹

éther di-3-(4-carboxyméthylphényl)-2-propynylique

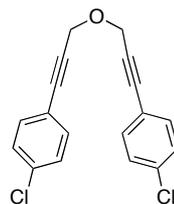


60

[CAS No. 1046131-91-2]

Rendement: 94%. **Aspect:** poudre Jaune. **Point de fusion:** 145,8 °C. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7,98 (d, 4H, *J*= 8,0 Hz); 7,51 (d, 4H, *J*= 8,0 Hz); 4,56 (s, 4H); 3,91 (s, 6H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 166,6; 131,8; 130,1; 129,6; 127,2; 87,4; 86,3; 57,7; 52,4.

éther di-3-(4-chlorophényl)-2-propynylique

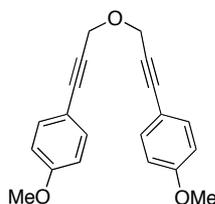


61

[CAS No. 936916-74-4]

Rendement: 82%. **Aspect:** cristaux blancs. **Point de fusion:** 110,8°C. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7,40 (d, 4H, *J*= 9,0 Hz); 7,31 (d, 4H, *J*= 9,0 Hz); 4,54 (s, 4H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 134,6; 133,2; 128,8; 121,0; 85,8; 85,6; 57,8. **IR (ATR):** 2884, 2856, 2239, 2216, 1490, 1479, 1065, 832, 822 cm⁻¹.

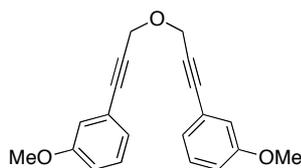
éther di-3-(4-méthoxyphényl)-2-propynylique

**62**

[CAS No. 936916-72-2]

Rendement: 85%. **Aspect:** huile marron. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7,40 (d, 4H, *J* = 8,70 Hz); 6,84 (d, 4H, *J* = 8,70 Hz); 4,52 (s, 4H); 3,81 (s, 6H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 159,9; 133,4; 114,8; 114,1; 86,8; 83,2; 57,6; 55,4.

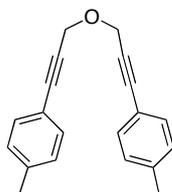
éther di-3-(3-méthoxyphényl)-2-propynylique

**63**

[CAS No. 911708-49-1]

Rendement: 90%. **Apparence:** huile marron. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7,24 (dd, 2H, *J* = 6,0; 3,0 Hz); 7,08 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz); 7,00 (broad s, 2H); 6,90 (dd, 2H, *J* = 6,0; 3,0 Hz); 4,56 (s, 4H); 3,80 (s, 6H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 159,4; 129,5; 124,4; 123,6; 116,7; 115,3; 86,9; 84,3; 57,6; 55,4.

éther di-3-(4-méthylphényl)-2-propynylique

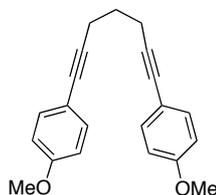
**64**

[CAS No. 1046132-00-6]

Rendement: 95%. **Aspect:** huile marron. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7,37 (d, 4H, *J* = 6,0 Hz); 7,13 (d, 4H, *J* = 6,0 Hz); 4,55 (s, 4H); 2,36 (s, 6H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ

138,8; 131,8; 129,2; 119,6; 87,0; 83,8; 57,6; 21,6. **MS (DCI⁺)** m/z 292 [(M+NH₄)⁺].

1,7-bis(4-méthoxyphényl)hepta-1,6-diyne

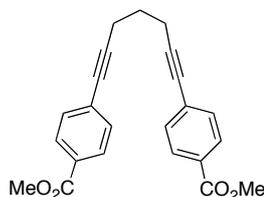


65

[CAS No. 1047668-18-7]

Rendement: 87%. **Aspect:** huile marron. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7,34 (d, 4H, $J= 8,0$ Hz); 6,82 (d, 4H, $J= 8,0$ Hz); 3,80 (s, 6H); 2,58 (t, 4H, $J= 8,0$ Hz); 1,89 (quint., 2H, $J= 8,0$ Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 159,5; 132,7; 116,2; 114,0; 87,8; 81,0; 55,5; 28,4; 19,0.

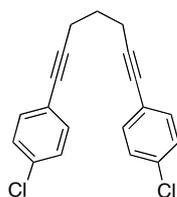
1,7-bis(4-carboxyméthylphényl)hepta-1,6-diyne



66

Rendement: 78%. **Aspect:** poudre marron. **Point de fusion:** 109,5 °C. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7,96 (d, 4H, $J= 8,4$ Hz); 7,50 (d, 4H, $J= 8,4$ Hz); 3,91 (s, 6H); 2,63 (t, 6H, $J= 6,80$); 1,94 (quint., 2H, $J= 6,80$). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 166,9; 131,8; 129,7; 129,3; 128,8; 92,7; 81,2; 52,5; 27,9; 19,1. **MS (ESI⁺)** m/z 383 [(M+Na)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₃H₂₀O₄:** C, 76,65; H, 5,59; **trouvée:** C, 76,45; H, 5,45.

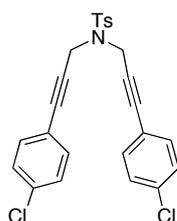
1,7-bis(4-chlorophényl)hepta-1,6-diyne



67

Rendement: 85%. **Aspect:** poudre blanche. **Point de fusion:** 52,0 °C. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7,24 (d, 4H, *J* = 8,8 Hz); 7,17 (d, 4H, *J* = 8,8 Hz); 2,50 (t, 4H, *J* = 6,8 Hz); 1,82 (quint., 2H, *J* = 6,8 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 133,6; 132,8; 128,5; 122,3; 90,1; 80,3; 27,7; 18,7. **MS (ESI⁺)** *m/z* 336 [(M+Na)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₁₉H₁₄Cl₂:** C, 72,86; H, 4,51; **trouvée:** C, 72,85; H, 4,83.

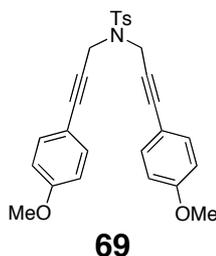
N,N-bis(3-(4-chlorophényl)prop-2-ynyl)-4-méthylbenzènesulfonamide



68

Rendement: 92%. **Aspect:** poudre marron. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7,71 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 7,18 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 7,15 (d, 4H, *J* = 8,4 Hz); 7,05 (d, 4H, *J* = 8,4 Hz); 4,34 (s, 4H); 2,26 (s, 3H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 144,0; 135,5; 134,8; 133,0; 129,7; 128,7; 128,1; 120,7; 84,8; 82,8; 37,7; 21,6. **MS (ESI⁺)** *m/z* 437 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₅H₁₉O₂NCl₂:** C, 64,11; H, 4,09; N, 2,99; **trouvée:** C, 64,24; H, 4,35; N, 3,15.

***N,N*-bis(3-(4-méthoxyphényl)prop-2-ynyl)-
4-méthylbenzènesulfonamide**



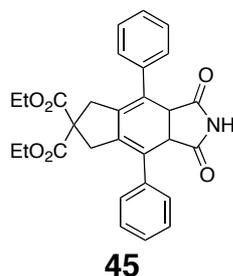
Rendement: 70%. **Aspect:** cristaux beiges. **Point de fusion:** 107,5 °C. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7,80 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz); 7,26 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz); 7,16 (d, 4H, *J*= 9,0 Hz); 6,79 (d, 4H, *J*= 9,0 Hz); 4,23 (s, 4H); 3,80 (s, 6H); 2,34 (s, 3H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 159,9; 143,8; 135,8; 133,3; 129,6; 128,1; 114,5; 113,9; 85,8; 80,5; 55,4; 37,6; 21,6. **MS (ESI⁺)** *m/z* 460 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₇H₂₅O₄NS:** C, 70,57; H, 5,48; N, 3,05; **trouvée:** C, 70,35; H, 5,35; N, 2,95.

6.3 Cycloaddition [2+2+2] – chapitre 2

Mode opératoire général: Dans un ballon de 10 mL, le diyne (0,25 mmoles, 1,00 équiv.), le catalyseur d'Iridium [IrCl(cod)]₂ ou de Rhodium [RhCl(cod)]₂ (0,025 mmoles, 0,1 équiv.) et le DPPE (0,05 mmoles, 0,2 équiv.) sont solubilisés dans 5 mL de THF dégazé. Après dissolution, le maléimide est ajouté (0,25 mmoles, 1,00 équiv.), le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 minutes puis chauffé à reflux pendant 24 heures.

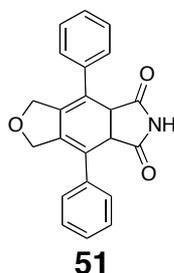
À la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc:CH₂Cl₂, 9:1) pour donner les cyclohexadiènes avec des rendements supérieurs à 65%.

2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-diphényl-5,6-dihydro-5,6-indanedicarboximide



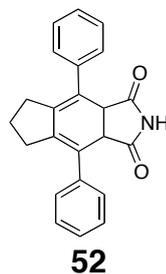
Rendement: 95%. **Aspect:** poudre blanche. **Point de fusion:** 164,5 °C. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 8,08 (br s, 1H); 7,28–7,43 (m, 10H); 4,28 (s, 2H); 4,17 (q, 2H, *J* = 8,0 Hz); 4,03 (q, 2H, *J* = 8,0 Hz); 3,12 (ABq, 4H, *J* = 20,0 Hz); 1,21 (t, 3H, *J* = 8,0 Hz); 1,08 (t, 3H, *J* = 8,0 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 176,4; 170,9; 170,8; 138,5; 135,1; 128,4; 128,1; 127,7; 124,0; 61,9; 61,7; 58,3; 47,9; 39,5; 14,1; 14,0. **IR (ATR):** 3153, 3052, 1779, 1751, 1697, 1574, 1493, 1235, 1183 cm⁻¹. **MS (ESI⁺)** *m/z* 508 [(M+Na)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₉H₂₇O₆N:** C, 71,74; H, 5,61; N, 2,88; **trouvée:** C, 71,62; H, 5,53; N, 2,56.

1,3,5,6-tétrahydro-4,7-diphényl-5,6-isobenzofuranedicarboximide



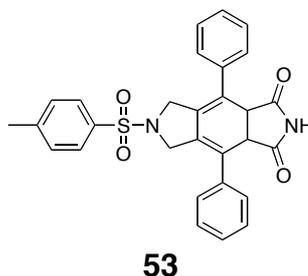
Rendement: 81%. **Aspect:** cristaux blancs. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 11,36 (br s, 1H); 7,42–7,29 (m, 10H); 4,69 (s, 2H); 4,52 (ABq, 4H, *J* = 12,0 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 177,8; 138,2; 135,2; 134,1; 128,1; 127,3; 122,7; 70,5; 46,2. **MS (DCI⁺)** *m/z* 361 [(M+NH₄)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₂H₁₇O₃N:** C, 76,95; H, 4,99; N, 4,08; **trouvée:** C, 76,67; H, 4,75; N, 4,10.

4,7-diphényl-5,6-dihydro-5,6-indanedicarboximide



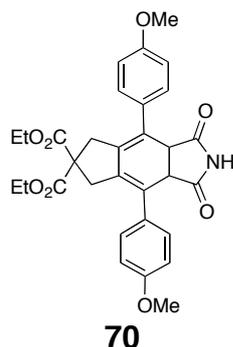
Rendement: 67%. **Aspect:** poudre beige. **RMN-¹H (DMSO, 400 MHz)** δ 7,95 (br s, 1H); 7,33-7,27 (m, 8H); 7,23-7,19 (m, 2H); 4,25 (s, 2H); 2,56-2,46 (m, 2H); 2,42-2,36 (m, 2H); 1,78-1,71 (m, 1H); 1,38-1,29 (m, 1H). **RMN-¹³C (DMSO, 100 MHz)** δ 176,8; 139,12; 139,1; 128,2; 128,1; 127,3; 122,3; 47,7; 32,6; 18,7. **MS (DCI⁺)** m/z 359 [(M+NH₄)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₃H₁₉O₂N:** C, 80,92; H, 5,61; N, 4,10; **trouvée:** C, 80,67; H, 5,65; N, 4,08.

2-tosyl-4,7-diphényl-5,6-dihydro-5,6-isoindolinedicarboximide



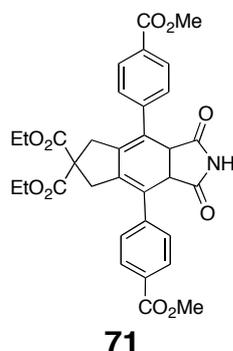
Rendement: 77%. **Aspect:** poudre beige. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 11,32 (br s, 1H); 7,46-7,29 (m, 14H); 4,34 (s, 2H); 4,04 (ABq, 4H, $J=14,8$); 2,46 (s, 3H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 177,6; 144,0; 138,0; 132,3; 130,5; 129,8; 128,2; 127,7; 127,5; 127,4; 124,9; 52,1; 46,1; 21,1. **MS (ESI⁺)** m/z 497 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₉H₂₄O₄N₂S:** C, 70,14; H, 4,87; N, 5,64; **trouvée:** C, 70,47; H, 4,65; N, 5,58.

2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-di(4-méthoxyphényl)-5,6-dihydro-5,6-indanedicarboximide



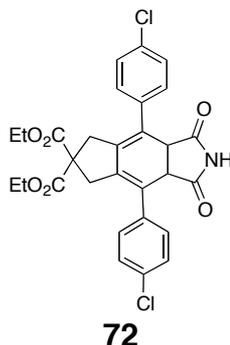
Rendement: 99%. **Aspect:** poudre beige. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 8,18 (br s, 1H); 7,29 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz); 6,94 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz); 4,20 (s, 2H); 4,18 (q, 2H, *J* = 8,0 Hz), 4,05 (q, 2H, *J* = 8,0 Hz), 3,84 (s, 6H), 3,12 (ABq, 4H, *J* = 16,0 Hz); 1,22 (t, 3H, *J* = 8,0 Hz), 1,09 (t, 3H, *J* = 8,0 Hz); **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 176,6; 171,0; 170,8; 159,0; 134,4; 130,9; 129,4; 123,1; 113,9; 61,9; 61,6; 58,4; 55,3; 47,8; 39,6; 14,1; 14,0. **MS (ESI⁺)** *m/z* 568 [(M+Na)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₃₁H₃₁O₈N:** C, 85,25; H, 5,73; N, 2,57; **trouvée:** C, 85,20; H, 5,63; N, 2,20.

2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-di((4-méthoxycarbonyl)phényl)-5,6-dihydro-5,6-indanedicarboximide



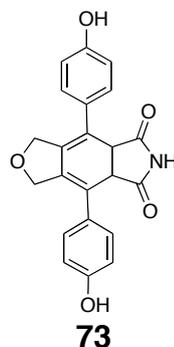
Rendement: 78%. **Aspect:** cristaux blancs. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 8,13 (br s, 1H); 8,07 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz); 7,42 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz); 4,35 (s, 2H); 4,17 (q, 2H, *J* = 6,8 Hz); 4,01 (q, 2H, *J* = 6,8 Hz); 3,92 (s, 6H); 3,10 (ABq, 4H, *J* = 16,8 Hz); 1,20 (t, 3H, *J* = 6,8 Hz); 1,05 (t, 3H, *J* = 6,8 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 175,7; 170,6; 170,5; 166,8; 143,1; 136,2; 129,8; 129,4; 128,1; 123,9; 62,1; 61,8; 58,3; 52,3; 47,4; 39,5; 14,1; 14,0. **MS (ESI⁺)** *m/z* 624 [(M+Na)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₃₃H₃₁O₁₀N:** C, 65,88; H, 5,19; N, 2,33; **trouvée:** C, 65,94; H, 5,48; N, 2,15.

2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-di(4-chlorophényl)-5,6-dihydro-5,6-indanedicarboximide



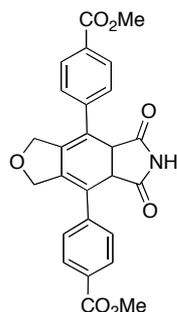
Rendement: 84%. **Aspect:** poudre beige. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 8,13 (br s, 1H); 7,29 (d, 4H, *J*= 8,8 Hz); 7,20 (d, 4H, *J*= 8,8 Hz); 4,17 (s, 2H); 4,10 (q, 2H, *J*= 6,8 Hz); 3,97 (q, 2H, *J*= 6,8 Hz); 3,00 (ABq, 4H, *J*= 16,4 Hz); 1,14 (t, 3H, *J*= 6,8 Hz); 1,01 (t, 3H, *J*= 6,8 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 176,2; 170,7; 170,4; 136,7; 135,4; 133,7; 129,3; 128,6; 123,3; 62,0; 61,6; 58,2; 47,4; 39,3; 13,9; 13,8. **MS (ESI⁺)** *m/z* 577 [(M+Na)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₉H₂₅O₆NCl₂:** C, 62,82; H, 4,55; N, 2,53; **trouvée:** C, 63,13; H, 4,86; N, 2,23.

1,3,5,6-tétrahydro-4,7-di(4-hydroxyphényl)-5,6-isobenzofuranedicarboximide



Rendement: 92%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (Acétone-*d*₆, 400 MHz)** δ 11,23 (br s, 1H); 9,53 (br s, 2H); 7,16 (d, 4H, *J*= 9,0 Hz); 6,76 (d, 4H, *J*= 9,0 Hz); 4,54 (s, 2H); 4,49 (ABq, 4H, *J*= 12,0 Hz). **RMN-¹³C (Acétone-*d*₆, 100 MHz)** δ 177,8; 157,8; 134,2; 130,8; 129,8; 122,8; 115,8; 72,4; 47,8. **MS (ESI⁺)** *m/z* 398 [(M+Na)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₂H₁₇O₅N:** C, 70,39; H, 4,56; N, 3,73; **trouvée:** C, 70,29; H, 4,35; N, 3,72.

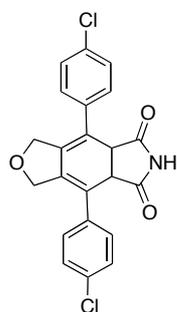
1,3,5,6-tétrahydro-4,7-di((4-méthoxycarbonyl)phényl)-5,6-isobenzofuranedicarboximide



74

Rendement: 95%. **Aspect:** poudre beige. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 11,46 (br s, 1H); 7,98 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz); 7,54 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz); 4,79 (ABq, 4H, *J* = 13,2 Hz); 4,78 (s, 2H); 3,88 (s, 6H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 177,5; 166,0; 143,0; 135,7; 128,9; 128,4; 127,7; 122,6; 70,4; 52,2; 45,6. **MS (ESI⁺)** *m/z* 482 [(M+Na)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₆H₂₁O₇N:** C, 67,97; H, 4,61; N, 3,05; **trouvée:** C, 67,95; H, 4,58; N, 3,00.

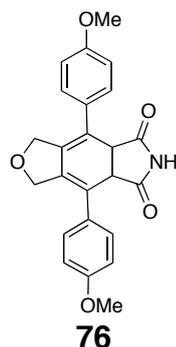
1,3,5,6-tétrahydro-4,7-di(4-chlorophényl)-5,6-isobenzofuranedicarboximide



75

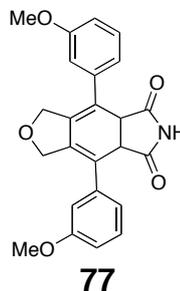
Rendement: 98%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 11,43 (br s, 1H); 7,46 (d, 4H, *J* = 8,8 Hz); 7,40 (d, 4H, *J* = 8,8 Hz); 4,68 (s, 2H); 4,52 (ABq, 4H, *J* = 13,6 Hz). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 177,6; 137,0; 134,5; 131,9; 129,2; 128,1; 121,7; 70,3; 46,1. **MS (ESI⁺)** *m/z* 435 [(M+Na)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₂H₁₅O₃NCl₂:** C, 64,09; H, 3,67; N, 3,40; **trouvée:** C, 64,25; H, 3,76; N, 3,06.

1,3,5,6-tétrahydro-4,7-di(4-méthoxyphényl)-5,6-isobenzofuranedicarboximide



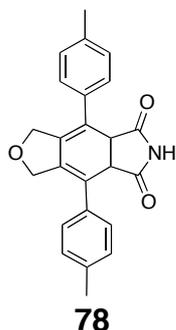
Rendement: 97%. **Aspect:** poudre blanche. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 11,24 (br s, 1H); 7,25 (d, 4H, *J*= 8,0 Hz); 6,95 (d, 4H, *J*= 8,0 Hz); 4,64 (s, 2H); 4,47 (ABq, 4H, *J*= 12,0 Hz); 3,79 (s, 6H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 158,7; 140,2; 134,9; 131,4; 129,8; 123,5; 114,4; 71,6; 55,3; 46,9. **MS (ESI⁺)** *m/z* 426 [(M+Na)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₄H₂₁O₅N:** C, 71,45; H, 5,25; N, 3,47; **trouvée:** C, 71,55; H, 5,37; N, 3,26.

1,3,5,6-tétrahydro-4,7-di(3-méthoxyphényl)-5,6-isobenzofuranedicarboximide



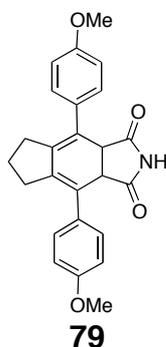
Rendement: 95%. **Aspect:** poudre blanche. **Point de fusion:** 271 °C. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 11,39 (br s, 1H); 7,36-7,32 (m, 2H); 6,97-6,91 (m, 6H); 4,69 (s, 2H); 4,56 (ABq, 4H, *J*= 13,2 Hz); 3,82 (s, 6H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 158,6; 139,7; 133,9; 129,1; 122,4; 119,9; 117,8; 113,0; 112,9; 70,5; 54,8; 46,3. **MS (ESI⁺)** *m/z* 426 [(M+Na)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₄H₂₁O₅N:** C, 71,45; H, 5,25; N, 3,47; **trouvée:** C, 71,23; H, 5,12; N, 3,21.

1,3,5,6-tétrahydro-4,7-di(4-méthylphényl)-5,6-isobenzofuranedicarboximide



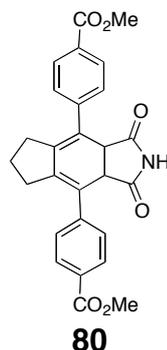
Rendement: 95%. **Aspect:** poudre jaune. **Point de fusion:** 294,8 °C. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 11,46 (br s, 1H); 7,43 (d, 4H, *J*= 8,2 Hz); 7,19 (d, 4H, *J*= 8,2 Hz); 4,67 (s, 2H); 4,54 (ABq, 4H, *J*= 12,6 Hz); 2,41 (s, 6H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 177,8; 137,8; 136,0; 131,5; 128,3; 127,1; 125,6; 70,6; 46,2; 21,5. **MS (DCI⁺)** *m/z* 389 [(M+NH₄)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₄H₂₁O₃N:** C, 77,61; H, 5,70; N, 3,77; **trouvée:** C, 77,54; H, 5,62; N, 3,45.

4,7-di(4-méthoxyphényl)-5,6-dihydro-5,6-indanedicarboximide



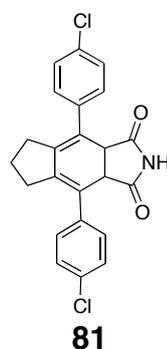
Rendement: 74%. **Aspect:** poudre blanche. **Point de fusion:** 258,4 °C. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 11,27 (br s, 1H); 7,21 (d, 4H *J*= 8,2 Hz); 6,93 (d, 4H *J*= 8,2 Hz); 4,62 (s, 2H); 3,76 (s, 6H); 2,75-2,58 (m, 2H); 2,32- 2,25 (m, 2H); 1,87-1,76 (m, 2H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 176,4; 140,6; 135,1; 131,8; 130,2; 123,9; 114,8; 70,8; 55,2; 32,6; 24,5. **MS (DCI⁺)** *m/z* 419 [(M+NH₄)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₅H₂₃O₄N:** C, 74,79; H, 5,77; N, 3,49; **trouvée:** C, 75,13; H, 5,99; N, 3,15.

4,7-di((4-méthoxycarbonyl)phényl)-5,6-dihydro-5,6-indanedicarboximide



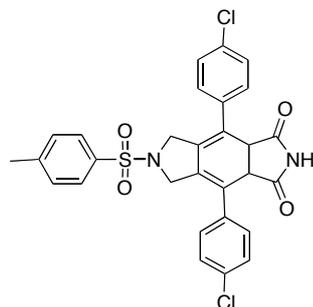
Rendement: 67%. **Aspect:** poudre beige. **Point de fusion:** 289,3 °C. **RMN-¹H (DMSO, 400 MHz)** δ 11,32 (br s, 1H); 7,96 (d, 4H, $J=8,4$ Hz); 7,57 (d, 4H, $J=8,4$ Hz); 4,61 (s, 2H); 3,87 (s, 6H); 2,73-2,64 (m, 2H); 2,32 (dd, 2H, $J=16,4; 6,8$ Hz); 1,85-1,74 (m, 2H). **RMN-¹³C (DMSO, 100 MHz)** δ 177,9; 166,1; 144,5; 139,0; 128,7; 128,4; 127,8; 123,2; 52,1; 46,4; 32,2; 24,2. **MS (DCI⁺)** m/z 475 [(M+NH₄)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₇H₂₃O₆N:** C, 70,89; H, 5,07; N, 3,06; **trouvée:** C, 71,07; H, 5,23; N, 2,89.

4,7-di(4-chlorophényl)-5,6-dihydro-5,6-indanedicarboximide



Rendement: 65%. **Aspect:** poudre beige. **Point de fusion:** 271 °C. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 11,32 (br. s, 1H); 7,46 (s, 8H); 4,55 (s, 2H); 2,64-2,61 (m, 2H); 2,56-2,54 (m, 2H); 2,34 (dd, 1H, $J=16,4; 6,3$ Hz); 1,88-1,84 (m, 1H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 183,3; 143,6; 143,3; 136,5; 135,1; 133,0; 127,6; 51,6; 37,3; 29,4. **MS (DCI⁺)** m/z 428 [(M+NH₄)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₃H₁₇O₂NCl₂:** C, 67,33; H, 4,18; N, 3,41; **trouvée:** C, 67,03; H, 4,02; N, 3,11.

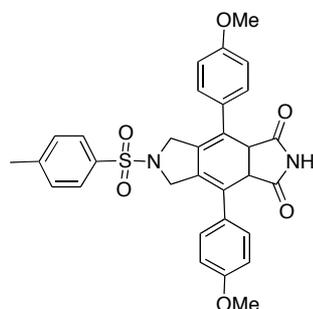
2-tosyl-4,7-di(4-chlorophényl)-5,6-dihydro-5,6-isoindolinedicarboximide



82

Rendement: 92%. **Aspect:** poudre beige. **Point de fusion:** 280,0 °C. **RMN-¹H (DMSO, 400 MHz)** δ 11,37 (br s, 1H); 7,51 (s, 4H); 7,49 (d, 4H, $J= 11,2$ Hz); 7,33 (d, 4H, $J= 11,2$ Hz); 4,32 (s, 2H); 4,04 (ABq, 4H, $J= 20,4$ Hz); 2,46 (s, 3H). **RMN-¹³C (DMSO, 100 MHz)** δ 177,7; 144,6; 137,2; 132,7; 132,4; 131,5; 130,2; 129,8; 128,7; 127,9; 124,4; 52,5; 46,3; 21,5. **MS (DCI⁺)** m/z 566 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₉H₂₂O₄N₂Cl₂S:** C, 61,60; H, 3,92; N, 4,95; **trouvée:** C, 61,85; H, 4,10; N, 4,56.

2-tosyl-4,7-di(4-méthoxyphényl)-5,6-dihydro-5,6-isoindolinedicarboximide



83

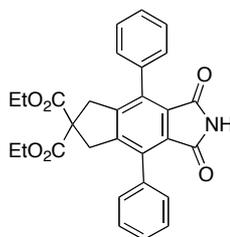
Rendement: 95%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 11,25 (br s, 1H); 7,36 (s, 4H); 7,24 (d, 4H, $J= 8,70$ Hz); 6,99 (d, 4H, $J= 8,70$ Hz); 4,27 (s, 2H); 4,04 (ABq, 4H, $J= 15,0$ Hz); 3,82 (s, 6H); 2,45 (s, 3H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 177,4; 158,6; 143,9; 132,3; 130,2; 129,7; 129,4; 128,8; 127,4; 124,0; 113,6; 55,1; 52,1; 46,0; 21,0. **MS (DCI⁺)** m/z 574 [(M+NH₄)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₃₁H₂₈O₆N₂S:** C, 66,89; H, 5,03; N, 5,03; **trouvée:** C, 66,85; H, 5,07; N, 4,97.

6.4 Aromatisation – Chapitre 2

Mode opératoire général: Dans un ballon de 10 mL, le diène (0,25 mmoles, 1,00 équiv.), est solubilisé dans 5 mL de toluène anhydre. Après dissolution, le MnO₂ est ajouté (2,5 mmoles, 10,00 équiv.), le mélange réactionnelle est agité à température ambiante pendant 5 minutes puis chauffé à reflux jusqu'à disparition du produit de départ (entre 24 et 48 hrs).

À la fin de la réaction, le brut réactionnel est filtré sur une couche de Celite® et le solvant est évaporé pour donner les phtalimides en qualité analytique avec des rendements supérieurs à 85%.

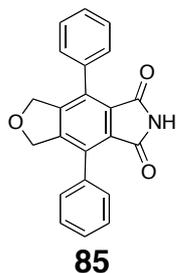
2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-diphényl-5,6-indanedicarboximide



84

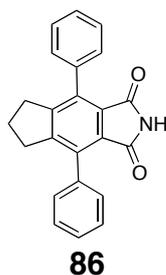
Rendement: 99%. **Aspect:** poudre beige. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7,57 (br s, 1H); 7,51-7,26 (m, 10H); 4,15 (q, 4H, *J*= 7,2 Hz); 3,52 (s, 4H); 1,19 (t, 6H, *J*= 7,2 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 170,9; 166,9; 146,9; 136,5; 134,8; 129,1; 129,0; 128,5; 128,4; 62,2; 60,1; 40,2; 14,1. **MS (DCI⁺)** *m/z* 501 [(M+NH₄)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₉H₂₅O₆N:** C, 72,04; H, 5,21; N, 2,90; **trouvée:** C, 71,85; H, 5,15; N, 2,92.

1,3-dihydro-4,7-diphényl-5,6-isobenzofuranedicarboximide

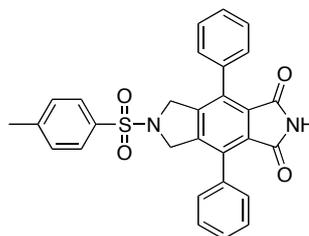


Rendement: 99%. **Aspect:** poudre blanche. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,78 (s, 1H); 7,44-7,31 (m, 10H); 5,00 (s, 4H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 166,6; 146,0; 134,2; 134,0; 129,5; 128,8; 128,5; 128,3; 73,3. **MS (DCI⁺)** *m/z* 359 [(M+NH₄)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₂H₁₅O₃N:** C, 77,41; H, 4,43; N, 4,10; **trouvée:** C, 77,40; H, 4,45; N, 4,10.

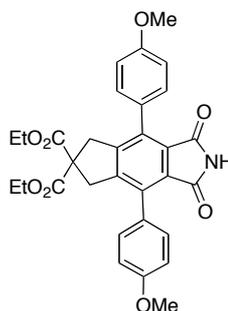
4,7-diphényl-5,6-indanedicarboximide



Rendement: 99%. **Aspect:** poudre blanche. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz)** δ 11,96 (s, 1H); 7,47-7,38 (m, 10H); 2,79 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz); 1,96 (quint., 2H, *J* = 7,2 Hz). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz)** δ 168,1; 150,0; 137,2; 135,5; 135,0; 129,1; 128,3; 127,7; 32,4; 24,8. **MS (ESI⁺)** *m/z* 340 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₃H₁₇O₂N:** C, 81,40; H, 5,05; N, 4,13; **trouvée:** C, 81,65; H, 5,19; N, 4,03.

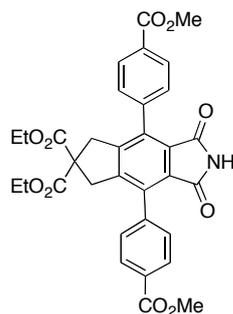
N-tosyl-4,7-diphényl-5,6-isoindolinedicarboximide**87**

Rendement: 85%. **Aspect:** poudre blanche. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz)** δ 8,32 (br s, 1H); 7,64-7,49 (m, 14H); 4,94 (s, 4H); 2,43 (s, 3H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz)** δ 170,1; 148,1; 144,3; 137,8; 132,1; 130,4; 129,6; 128,4; 127,9; 127,5; 127,2; 125,3; 53,4; 21,3. **MS (ESI⁺)** m/z 495 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₉H₂₂O₄N₂S:** C, 70,43; H, 4,48; N, 5,66; **trouvée:** C, 70,21; H, 4,23; N, 5,28.

2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-di(4-méthoxyphényl)-5,6-indanedicarboximide**88**

Rendement: 99%. **Aspect:** poudre blanche. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7,54 (br s, 1H); 7,32 (d, 4H, $J=8,8$ Hz); 7,01 (d, 4H, $J=8,8$ Hz); 4,15 (q, 4H, $J=7,2$ Hz); 3,88 (s, 6H); 3,52 (s, 4H); 1,20 (t, 6H, $J=7,2$ Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 171,4; 167,1; 159,3; 146,6; 135,9; 130,4; 128,6; 126,8; 113,8; 62,7; 60,3; 53,4; 40,6; 14,1. **MS (DCI⁺)** m/z 561 [(M+NH₄)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₃₁H₂₉O₈N:** C, 68,50; H, 5,38; N, 2,58; **trouvée:** C, 68,18; H, 5,22; N, 2,25.

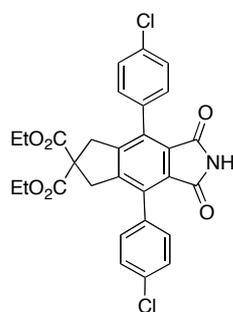
2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-di(4-(méthoxycarbonyl)phényl)-5,6-indanedicarboximide



89

Rendement: 99%. **Aspect:** poudre beige. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 8,15 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz); 8,00 (s, 1H); 7,45 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz); 4,14 (q, 4H, *J* = 7,2 Hz); 3,95 (s, 6H); 3,45 (s, 4H); 1,18 (t, 6H, *J* = 7,2 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 170,5; 166,8; 166,7; 146,7; 139,2; 135,5; 130,3; 129,7; 129,2; 129,1; 62,3; 59,4; 52,4; 40,3; 14,0. **MS (DCI⁺)** *m/z* 617 [(M+NH₄)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₃₃H₂₉O₁₀N:** C, 66,10; H, 4,88; N, 2,34; **trouvée:** C, 66,25; H, 4,97; N, 2,14.

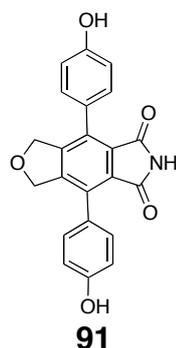
2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-di(4-chlorophényl)-5,6-indanedicarboximide



90

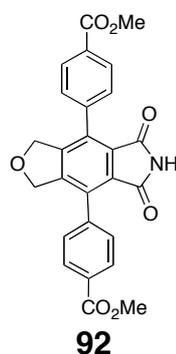
Rendement: 82%. **Aspect:** cristaux jaunes. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7,67 (br s, 1H); 7,46 (d, 4H, *J* = 8,8 Hz); 7,32 (d, 4H, *J* = 8,8 Hz); 4,16 (q, 4H, *J* = 7,2 Hz); 3,49 (s, 4H); 1,21 (t, 6H, *J* = 7,2 Hz). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 170,6; 166,8; 146,9; 135,4; 134,7; 132,8; 130,3; 129,0; 128,7; 62,2; 60,0; 40,1; 14,0. **MS (DCI⁺)** *m/z* 570 [(M+NH₄)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₉H₂₃O₆NCl₂:** C, 63,05; H, 4,20; N, 2,54; **trouvée:** C, 63,05; H, 4,21; N, 2,55.

1,3-dihydro-4,7-di(4-hydroxyphényl)-5,6-isobenzofuranedicarboximide



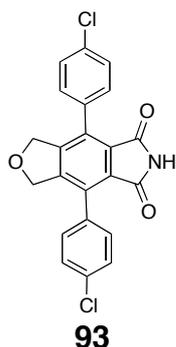
Rendement: 99%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 11,11 (br s, 1H); 9,77 (br s, 2H); 7,31 (d, 4H, $J=8,0$ Hz); 6,87 (d, 4H, $J=8,0$ Hz); 5,04 (s, 4H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ : 166,5; 156,1; 143,7; 131,4; 129,0; 128,0; 123,3; 113,4; 71,5. **MS (DCI⁺)** m/z 391 [(M+NH₄)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₂H₁₅O₅N:** C, 70,77; H, 4,05; N, 3,75; **trouvée:** C, 70,95; H, 4,25; N, 3,55.

1,3-dihydro-4,7-di(4-(méthoxycarbonyl)phényl)-5,6-isobenzofuranedicarboximide



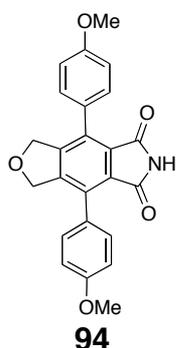
Rendement: 99%. **Aspect:** poudre beige. **RMN-¹H (Acétone-d₆, 400 MHz)** δ 11,33 (s, 1H); 8,08 (d, 4H, $J=8,0$ Hz); 7,70 (d, 4H, $J=8,0$ Hz); 5,05 (s, 4H); 3,95 (s, 6H). **RMN-¹³C (Acétone-d₆, 100 MHz)** δ 167,6; 166,0; 145,0; 139,0; 131,9; 129,9; 129,5; 129,4; 128,8; 72,5; 52,3. **MS (ESI⁺)** m/z 458 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₆H₁₉O₇N:** C, 68,27; H, 4,19; N, 3,06; **trouvée:** C, 68,35; H, 4,27; N, 3,25.

1,3-dihydro-4,7-di(4-chlorophényl)-5,6-isobenzofuranedicarboximide



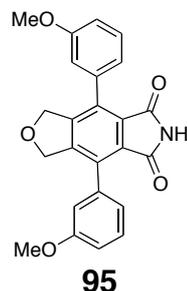
Rendement: 99%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7,85 (br s, 1H); 7,28 (d, 4H, *J*= 8,0 Hz); 7,13 (d, 4H, *J*= 8,0 Hz); 5,22 (s, 4H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 162,7; 145,2; 144,9; 144,4; 137,0; 134,1; 130,1; 128,5; 72,6. **MS (DCI⁺)** *m/z* 428 [(M+NH₄)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₂H₁₃O₃NCl₂:** C, 64,41; H, 3,19; N, 3,41; **trouvée:** C, 64,55; H, 3,29; N, 3,22.

1,3-dihydro-4,7-di(4-méthoxyphényl)-5,6-isobenzofuranedicarboximide



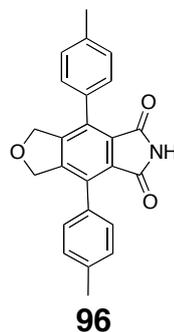
Rendement: 99%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7,64 (br s, 1H); 7,32 (d, 4H, *J*= 8,2 Hz); 7,02 (d, 4H, *J*= 8,2 Hz); 5,02 (s, 4H); 3,86 (s, 6H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 168,6; 144,2; 134,6; 134,2; 131,2; 129,8; 123,1; 114,0; 72,6; 55,8. **MS (ESI⁺)** *m/z* 424 [(M+Na)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₄H₁₉O₅N:** C, 71,81; H, 4,77; N, 3,49; **trouvée:** C, 71,62; H, 4,65; N, 3,15.

1,3-dihydro-4,7-di(3-méthoxyphényl)-5,6-isobenzofuranedicarboximide



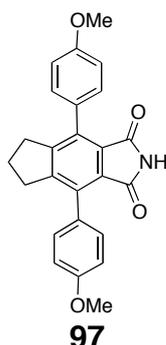
Rendement: 85%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,89 (br s, 1H); 7,34-7-30 (m, 2H); 6,95-6,89 (m, 6H); 5,06 (s, 4H); 3,76 (s, 6H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 166,6; 140,3; 139,5; 133,7; 128,9; 122,1; 119,6; 118,0; 113,2; 113,0; 70,8; 55,3. **MS (ESI⁺)** *m/z* 424 [(M+Na)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₄H₁₉O₅N:** C, 71,81; H, 4,77; N, 3,49; **trouvée:** C, 71,85; H, 4,83; N, 3,31.

1,3-dihydro-4,7-di(4-toluyll)-5,6-isobenzofuranedicarboximide



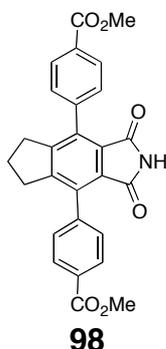
Rendement: 99%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7,69 (s 1H); 7,28 (s, 8H); 5,09 (s, 4H); 2,44 (s, 6H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 162,8; 138,6; 137,5; 135,7; 131,2; 128,0; 126,8; 125,3; 71,3; 21,3. **MS (ESI⁺)** *m/z* 392 [(M+Na)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₄H₁₉O₃N:** C, 78,03; H, 5,18; N, 3,79; **trouvée:** C, 77,85; H, 4,94; N, 4,06.

4,7-di(4-méthoxyphényl)-5,6-indanedicarboximide



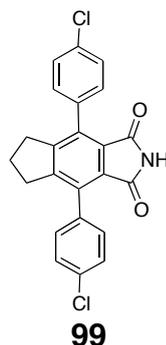
Rendement: 82%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,76 (br s, 1H); 7,24 (d, 4H, *J* = 8,2 Hz); 6,96 (d, 4H, *J* = 8,2 Hz); 3,73 (s, 6H); 2,79 (t, 4H, *J* = 7,8 Hz); 2,05 (quint. 2H, *J* = 7,8 Hz). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 166,4; 140,3; 139,2; 134,9; 131,6; 130,2; 124,3; 115,0; 55,6; 32,4; 24,2. **MS (ESI⁺)** *m/z* 400 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₅H₂₁O₄N:** C, 75,17; H, 5,30; N, 3,51; **trouvée:** C, 75,07; H, 5,27; N, 3,20.

4,7-di(4-méthoxycarbonylphényl)-5,6-indanedicarboximide



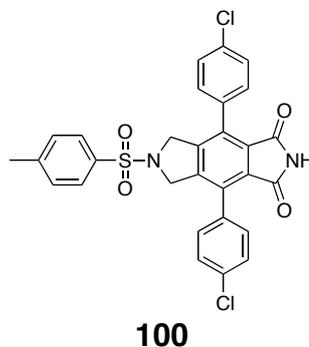
Rendement: 94%. **Aspect:** poudre blanche. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 8,14 (d, 4H, *J* = 8,4 Hz); 7,70 (s, 1H); 7,45 (d, 4H, *J* = 8,4 Hz); 3,95 (s, 6H); 2,85 (t, 4H, *J* = 7,6 Hz); 2,06 (quint. 2H, *J* = 7,6 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 167,0; 166,9; 151,2; 140,9; 136,0; 130,2; 129,5; 129,2; 128,3; 52,4; 33,0; 25,8. **MS (ESI⁺)** *m/z* 456 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₇H₂₁O₆N:** C, 71,20; H, 4,65; N, 3,08; **trouvée:** C, 71,40; H, 4,83; N, 3,06.

4,7-di(4-chlorophényl)-5,6-indanedicarboximide



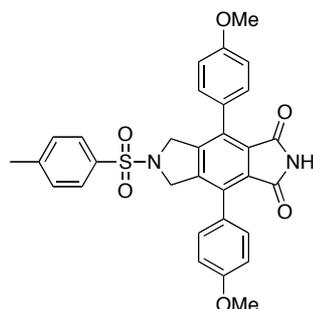
Rendement: 85%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,45 (d, 4H, $J = 8,8$ Hz); 7,31 (d, 4H, $J = 8,8$ Hz); 2,86 (t, 4H, $J = 7,6$ Hz); 2,06 (quint., 2H, $J = 7,6$ Hz). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 167,0; 151,3; 135,2; 134,4; 133,7; 130,4; 128,5; 128,3; 33,0; 25,4. **MS (ESI⁺)** m/z 409 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₃H₁₅O₂NCl₂:** C, 67,66; H, 3,70; N, 3,43; **trouvée:** C, 67,72; H, 3,96; N, 3,18.

N-tosyl-4,7-di(4-chlorophényl)-5,6-isoindolinedicarboximide



Rendement: 88%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,86 (br s, 1H); 7,55 (s, 4H); 7,53 (d, 4H, $J = 11,0$ Hz); 7,37 (d, 4H, $J = 11,0$ Hz); 4,94 (s, 4H); 2,31 (s, 3H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 168,0; 144,8; 141,0; 137,5; 132,9; 132,6; 131,8; 130,3; 129,9; 128,9; 128,1; 124,6; 55,6; 21,1. **MS (ESI⁺)** m/z 564 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₉H₂₀O₄N₂Cl₂S:** C, 61,82; H, 3,58; N, 4,97; **trouvée:** C, 61,66; H, 3,45; N, 4,67.

**N-tosyl-4,7-di(4-méthoxyphényl)-5,6-
isoindolinedicarboximide**



101

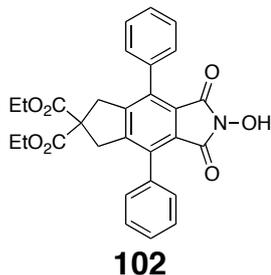
Rendement: 86%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,65 (br s, 1H); 7,30 (s, 4H); 7,18 (d, 4H, *J*= 8,6 Hz); 6,93 (d, 4H, *J*= 8,6 Hz); 5,00 (s, 4H); 3,76 (s, 6H); 2,32 (s, 3H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 166,7; 158,4; 143,8; 139,1; 143,7; 132,1; 130,2; 129,9; 128,6; 127,2; 124,1; 113,4; 56,8; 52,3; 21,3. **MS (ESI⁺)** *m/z* 577 [(M+Na)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₃₁H₂₆O₆N₂S:** C, 67,13; H, 4,73; N, 5,05; **trouvée:** C, 67,25; H, 4,85; N, 4,85.

6.5 Synthèse de *N*-hydroxyphthalimides – Chap. 2

Mode opératoire général: Dans un ballon de 10 mL, le phthalimide (0,25 mmoles, 1,00 équiv.) et le DMAP (0,025 mmoles, 0,1 équiv.) sont solubilisés dans 5 mL d'acétonitrile anhydre. Après dissolution, le diterbutyle dicarbonate est ajouté (0,25 mmoles, 1,00 équiv.) et le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à la disparition du produit de départ (entre 2 et 3 hrs). Après la consommation totale du phthalimide, 20 µL (0,32 mmoles) d'une solution à 50 % d'hydroxylamine dans l'eau est ajouté et la réaction est agité à température ambiante pendant 16 heures.

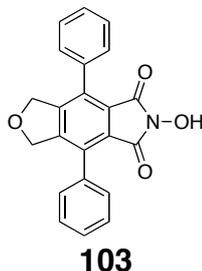
À la fin de la réaction, le brut réactionnel est acidifié jusqu'à pH 4 et la phase organique est lavée avec de la saumure et séchée avec du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc:CH₂Cl₂, 9:1) pour donner les *N*-hydroxyphthalimides en qualité analytique avec des rendements supérieurs à 75%.

N-hydroxy-2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-diphényl-5,6-indanedicarboximide

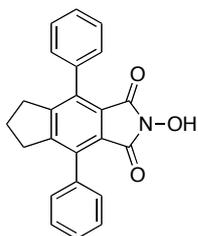


Rendement: 80%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7,46-7,32 (m, 10H); 4,14 (q, 4H, *J* = 7,2 Hz); 3,50 (s, 4H); 1,19 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 170,9; 163,7; 146,6; 136,4; 134,4; 129,0; 128,6; 128,3; 125,4; 62,2; 59,9; 40,4; 14,0. **MS (ESI⁺)** *m/z* 500 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₉H₂₅O₇N:** C, 69,73; H, 5,04; N, 2,80; **trouvée:** C, 69,55; H, 4,95; N, 2,55.

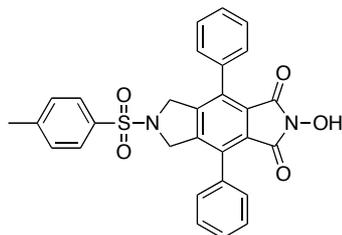
N-hydroxy-1,3-dihydro-4,7-diphényl-5,6-isobenzofuranedicarboximide



Rendement: 84%. **Aspect:** cristaux jaune pâle. **RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz)** δ 7,40-7,27 (m, 10H); 5,03 (s, 4H). **RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz)** δ 166,8; 146,2; 134,1; 134,2; 129,7; 128,8; 128,7; 128,5; 73,1. **MS (ESI⁺)** *m/z* 358 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₂H₁₅O₄N:** C, 73,94; H, 4,23; N, 3,92; **trouvée:** C, 73,95; H, 4,25; N, 3,95.

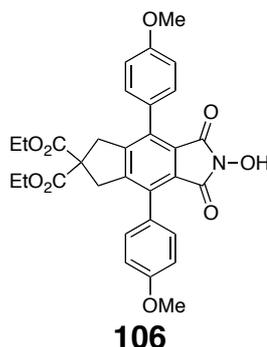
N-hydroxy-4,7-diphényl-5,6-indanedicarboximide**104**

Rendement: 95%. **Aspect:** poudre beige. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,42-7,36 (m, 10H); 2,76 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz); 1,94 (quint., 2H, *J* = 7,2 Hz). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 168,2; 150,1; 137,2; 135,5; 135,1; 129,2; 128,2; 127,5; 32,2; 24,5. **MS (ESI⁺)** *m/z* 378 [(M+Na)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₃H₁₇O₃N:** C, 77,73; H, 4,82; N, 3,94; **trouvée:** C, 77,75; H, 4,87; N, 3,87.

N-hydroxy-2-tosyl-4,7-diphényl-5,6-isoindolinedicarboximide**105**

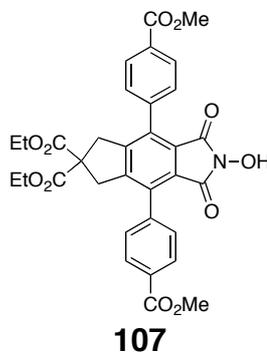
Rendement: 85%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,62-7,45 (m, 14H); 4,96 (s, 4H); 2,37 (s, 3H); **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 170,5; 148,2; 144,4; 137,6; 132,1; 130,5; 129,4; 128,3; 128,0; 127,7; 127,1; 125,2; 53,5; 21,1. **MS (ESI⁺)** *m/z* 497 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₉H₂₂O₅NS:** C, 68,22; H, 4,34; N, 5,49; **trouvée:** C, 68,02; H, 4,05; N, 5,55.

N-hydroxy-2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-di(4-méthoxyphényl)-5,6-indanedicarboximide



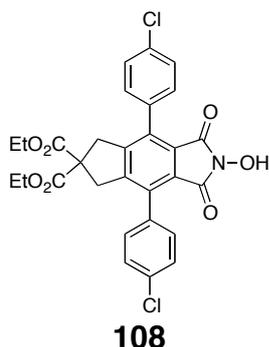
Rendement: 83%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,35 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz); 7,03 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz); 4,13 (q, 4H, *J* = 7,2 Hz); 3,85 (s, 6H); 3,55 (s, 4H); 1,25 (t, 6H, *J* = 7,2 Hz). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 171,2; 167,1; 159,2; 146,8; 135,7; 130,1; 128,8; 126,8; 113,6; 62,6; 60,2; 53,2; 40,8; 14,0. **MS (ESI⁺)** *m/z* 582 [(M+Na)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₃₁H₂₉O₉N:** C, 66,54; H, 5,22; N, 2,50; **trouvée:** C, 66,45; H, 5,82; N, 2,15.

N-hydroxy-2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-di(4-(méthoxycarbonyl)phényl)-5,6-indanedicarboximide



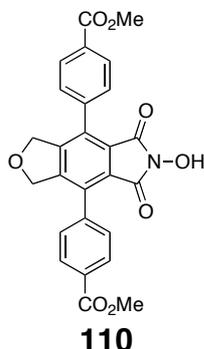
Rendement: 89%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 8,10 (d, 4H, *J* = 8,2 Hz); 7,40 (d, 4H, *J* = 8,2 Hz); 4,12 (q, 4H, *J* = 7,0 Hz); 3,87 (s, 6H); 3,42 (s, 4H); 1,15 (t, 6H, *J* = 7,0 Hz). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 170,3; 166,6; 166,5; 146,9; 139,1; 135,7; 130,5; 129,9; 129,4; 129,0; 62,5; 59,6; 52,7; 40,5; 14,3. **MS (ESI⁺)** *m/z* 616 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₃₃H₂₉O₁₁N:** C, 64,39; H, 4,75; N, 2,28; **trouvée:** C, 64,37; H, 4,75; N, 2,22.

***N*-hydroxy-2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-di(4-chlorophényl)-5,6-indanedicarboximide**



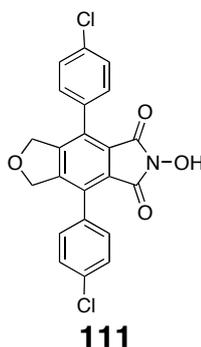
Rendement: 82%. **Aspect:** cristaux jaune. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,35 (d, 4H, *J*= 8,4 Hz); 7,20 (d, 4H, *J*= 8,4 Hz); 4,08 (q, 4H, *J*= 7,6 Hz); 3,40 (s, 4H); 1,13 (t, 6H, *J*= 7,6 Hz). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 161,3; 155,7; 144,7; 133,3; 132,8; 130,5; 128,4; 126,6; 123,4; 78,5; 57,8; 38,2; 12,0. **MS (ESI⁺)** *m/z* 569 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₉H₂₃O₇NCl₂:** C, 61,28; H, 4,08; N, 2,46; **trouvée:** C, 61,30; H, 4,05; N, 2,26.

***N*-hydroxy-1,3-dihydro-4,7-di(4-(méthoxycarbonyl)phényl)-5,6-isobenzofuranedicarboximide**



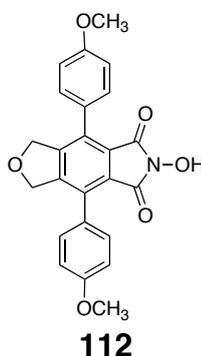
Rendement: 89%. **Aspect:** cristaux jaunes. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 8,04 (d, 4H, *J*= 8,0 Hz); 7,66 (d, 4H, *J*= 8,0 Hz); 5,02 (s, 4H); 3,97 (s, 6H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 167,8; 166,2; 144,9; 139,2; 131,9; 130,1; 129,7; 129,6; 128,8; 72,7; 52,1. **MS (ESI⁺)** *m/z* 474 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₆H₁₉O₈N:** C, 65,96; H, 4,05; N, 2,96; **trouvée:** C, 65,87; H, 4,01; N, 2,75.

N-hydroxy-1,3-dihydro-4,7-di(4-chlorophényl)-5,6-isobenzofuranedicarboximide



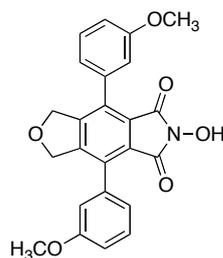
Rendement: 95%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,32 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz); 7,18 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz); 5,25 (s, 4H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 162,3; 145,7; 144,8; 144,8; 137,3; 134,5; 130,3; 128,7; 72,2. **MS (ESI⁺)** *m/z* 427 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₂H₁₃O₄NCl₂:** C, 61,99; H, 3,07; N, 3,29; **trouvée:** C, 62,07; H, 3,25; N, 3,06.

N-hydroxy-1,3-dihydro-4,7-di(4-méthoxyphényl)-5,6-isobenzofuranedicarboximide



Rendement: 95%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,30 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz); 6,98 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz); 5,06 (s, 4H); 3,84 (s, 6H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 168,5; 144,0; 134,8; 134,4; 131,2; 129,6; 123,7; 114,2; 72,4; 55,6. **MS (ESI⁺)** *m/z* 418 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₄H₁₉O₆N:** C, 69,06; H, 4,59; N, 3,36; **trouvée:** C, 69,10; H, 4,73; N, 3,28.

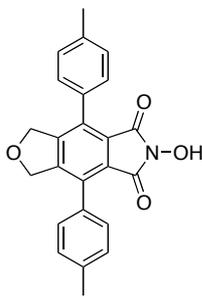
***N*-hydroxy-1,3-dihydro-4,7-di(3-méthoxyphényl)-
5,6-isobenzofuranedicarboximide**



113

Rendement: 97%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,38-7,32 (m, 2H); 6,97-6,91 (m, 6H); 5,12 (s, 4H); 3,67 (s, 6H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 166,2; 140,5; 139,7; 133,5; 128,7; 122,3; 119,8; 118,2; 113,4; 112,8; 70,6; 55,6. **MS (ESI⁺)** *m/z* 418 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₄H₁₉O₆N:** C, 69,06; H, 4,59; N, 3,36; **trouvée:** C, 68,85; H, 4,27; N, 3,15.

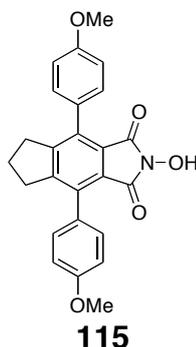
***N*-hydroxy-1,3-dihydro-4,7-di(4-toluy)-
5,6-isobenzofuranedicarboximide**



114

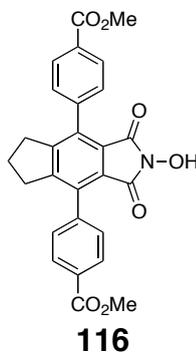
Rendement: 94%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 300 MHz)** δ 7,32 (s, 8H); 5,05 (s, 4H); 2,36 (s, 6H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz)** δ 162,6; 138,8; 137,3; 135,9; 131,0; 128,2; 126,9; 125,5; 71,5; 21,1. **MS (ESI⁺)** *m/z* 386 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₄H₁₉O₄N:** C, 74,79; H, 4,97; N, 3,63; **trouvée:** C, 74,75; H, 4,92; N, 3,65.

***N*-hydroxy-4,7-di(4-méthoxyphényl)-
5,6-indanedicarboximide**



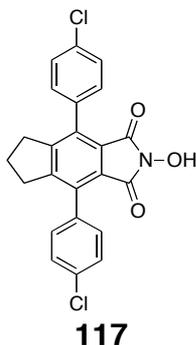
Rendement: 82%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,22 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz); 6,98 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz); 3,76 (s, 6H); 2,75 (t, 4H, *J* = 7,6 Hz); 2,03 (quint. 2H, *J* = 7,6 Hz). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 166,8; 140,6; 139,7; 134,5; 131,8; 130,6; 124,7; 115,3; 55,8; 32,2; 24,0. **MS (ESI⁺)** *m/z* 416 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₅H₂₁O₅N:** C, 72,28; H, 5,10; N, 3,37; **trouvée:** C, 72,35; H, 5,23; N, 3,17.

***N*-hydroxy-4,7-di(4-méthoxycarbonylphényl)-
5,6-indanedicarboximide**



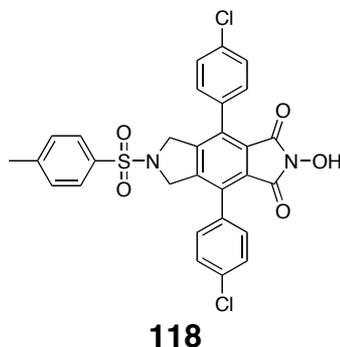
Rendement: 94%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 8,12 (d, 4H, *J* = 8,4 Hz); 7,44 (d, 4H, *J* = 8,4 Hz); 3,97 (s, 6H); 2,83 (t, 4H, *J* = 7,4 Hz); 2,04 (quint. 2H, *J* = 7,4 Hz). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 167,0; 166,9; 151,2; 140,9; 136,0; 130,2; 129,5; 129,2; 128,3; 52,4; 33,0; 25,8. **MS (ESI⁺)** *m/z* 472 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₇H₂₁O₇N:** C, 68,78; H, 4,49; N, 2,97; **trouvée:** C, 68,85; H, 4,55; N, 2,66.

**N-hydroxy-4,7-di(4-chlorophényl)-
5,6-indanedicarboximide**



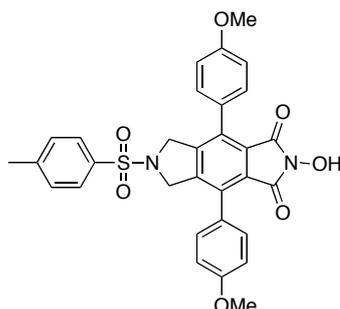
Rendement: 83%. **Aspect:** poudre jaune pâle. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,57 (d, 4H, *J*= 8,0 Hz); 7,45 (d, 4H, *J*= 8,0 Hz); 6,18 (s, 1H); 2,86 (t, 4H, *J*= 7,2 Hz); 2,02 (quint., 2H, *J*= 7,2 Hz). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 163,3; 150,0; 134,0; 132,8; 131,0; 127,9; 124,6; 32,4; 28,2; 24,6. **MS (ESI⁺)** *m/z* 425 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₃H₁₅O₃NCl₂:** C, 65,11; H, 3,56; N, 3,30; **trouvée:** C, 65,55; H, 3,85; N, 3,15.

**N-hydroxy-2-tosyl-4,7-di(4-chlorophényl)-
5,6-isoindolinedicarboximide**



Rendement: 95%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,53 (s, 4H); 7,51 (d, 4H, *J*= 11,0 Hz); 7,35 (d, 4H, *J*= 11,0 Hz); 4,96 (s, 4H); 2,29 (s, 3H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 167,8; 144,6; 140,9; 137,7; 132,7; 132,8; 131,6; 130,5; 129,7; 128,8; 128,4; 124,6; 55,7; 21,3. **MS (ESI⁺)** *m/z* 580 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₉H₂₀O₅N₂Cl₂S:** C, 60,11; H, 3,48; N, 4,83; **trouvée:** C, 60,53; H, 3,62; N, 4,73.

**N-hydroxy-2-tosyl-4,7-di(4-méthoxyphényl)-
5,6-isoindolinedicarboximide**



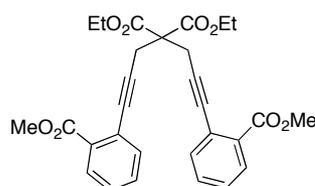
119

Rendement: 82%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,34 (s, 4H); 7,22 (d, 4H, J = 8,4 Hz); 6,95 (d, 4H, J = 8,4 Hz); 5,04 (s, 4H); 3,74 (s, 6H); 2,28 (s, 3H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 165,6; 158,8; 143,9; 139,2; 143,9; 132,0; 130,2; 129,7; 128,8; 127,4; 124,3; 113,6; 56,9; 52,5; 21,1. **MS (ESI⁺)** m/z 571 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₃₁H₂₆O₇N₂S:** C, 65,25; H, 4,59; N, 4,91; **trouvée:** C, 65,27; H, 4,61; N, 4,63.

6.6 Synthèse de produits relatifs au chapitre 3

Les diynes **120-129** ont été préparés via un double couplage de Sonogashira tel comme détaillé précédemment dans la section 6.2.

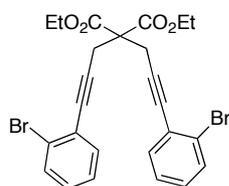
**2,2-bis(3-(2-(méthoxycarbonyl)phényl)prop-2-ynyl)-
malonate de diéthyle**



120

Rendement: 94%. **Aspect:** huile marron. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7,88 (dd, 2H, J = 7,8; 1,0 Hz); 7,50 (dd, 2H, J = 7,8; 1,0 Hz); 7,41 (td, 2H, J = 7,8; 1,0 Hz); 7,32 (td, 2H, J = 7,8; 1,0); 4,27 (q, 4H, J = 7,1 Hz); 3,92 (s, 6H); 3,39 (s, 4H); 1,27 (t, 6H, J = 7,1 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 169,1; 166,9; 134,6; 132,2; 131,6; 130,3; 127,8; 123,6; 89,9; 82,4; 62,2; 57,3; 52,4; 24,2; 14,3. **MS (DCI⁺)** m/z 522 [(M+NH₄)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₉H₂₈O₈:** C, 69,04; H, 5,59; **trouvée:** C, 68,87; H, 5,28.

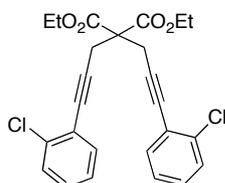
2,2-bis(3-(2-bromophényl)prop-2-ynyl)malonate de diéthyle



121

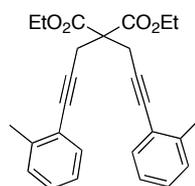
Rendement: 35%. **Aspect:** cristaux beiges. **Point de fusion:** 124,5 °C. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7,56 (dd, 2H, *J*= 7,8; 1,0 Hz); 7,43 (dd, 2H, *J*= 7,6; 1,5 Hz); 7,23 (dd, 2H, *J*= 7,6; 1,5 Hz); 7,14 (dd, 2H, *J*= 7,8; 1,0 Hz); 4,28 (q, 4H, *J*= 7,3 Hz); 3,41 (s, 4H); 1,29 (t, 6H, *J*= 7,3 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 169,0; 140,5; 133,7; 132,9; 132,4; 129,6; 127,0; 89,4; 82,4; 62,4; 57,3; 24,2; 14,3. **MS (ESI⁺)** *m/z* 547 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₅H₂₂O₄Br₂:** C, 54,97; H, 4,06; **trouvée:** C, 54,73; H, 3,87.

2,2-bis(3-(2-chlorophényl)prop-2-ynyl)malonate de diéthyle



122

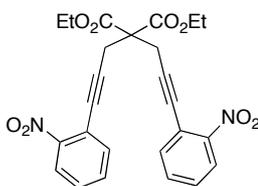
Rendement: 54%. **Aspect:** huile incolore. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7,45-7,35 (m, 4H); 7,27-7,15 (m, 4H); 4,27 (q, 4H, *J*= 7,2 Hz); 3,39 (s, 4H); 1,29 (t, 6H, *J*= 7,2 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 168,9; 136,1; 133,6; 129,3; 129,1; 126,4; 123,2; 89,9; 80,6; 62,2; 57,2; 24,1; 14,2. **MS (ESI⁺)** *m/z* 458 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₅H₂₂O₄Cl₂:** C, 65,65; H, 4,85; **trouvée:** C, 65,73; H, 4,97.

2,2-bis(3-*o*-tolylprop-2-ynyl)malonate de diéthyle

123

Rendement: 80%. **Aspect:** poudre blanche. **Point de fusion:** 107,5 °C. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7,38-7,10 (m, 8H); 4,29 (q, 4H, *J* = 7,1 Hz); 3,36 (s, 4H); 2,43 (s, 6H); 1,31 (t, 6H, *J* = 7,1 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 169,1; 140,5; 132,4; 129,6; 128,2; 125,8; 123,2; 88,2; 82,8; 62,2; 57,2; 24,1; 21,0; 14,2. **MS (ESI⁺)** *m/z* 417 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₇H₂₈O₄:** C, 77,86; H, 6,78; **trouvée:** C, 77,73; H, 6,67.

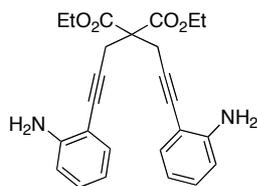
2,2-bis(3-(2-nitrophényl)prop-2-ynyl)malonate de diéthyle



124

Rendement: 65%. **Aspect:** poudre rouge. **Point de fusion:** 107,6 °C. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7,93 (dd, 2H, *J* = 8,3; 1,5 Hz); 7,53 (dd, 2H, *J* = 7,6; 1,5 Hz); 7,47 (td, 2H, *J* = 7,6; 1,5 Hz); 7,35 (td, 2H, *J* = 8,3; 1,5 Hz); 4,22 (q, 4H, *J* = 7,1 Hz); 3,33 (s, 4H); 1,21 (t, 6H, *J* = 7,1 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 168,5; 149,8; 135,2; 132,7; 128,4; 124,5; 118,5; 92,9; 78,9; 62,3; 56,8; 24,1; 14,0. **MS (ESI⁺)** *m/z* 501 [(M+Na)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₅H₂₂O₈N₂:** C, 66,76; H, 4,63; N, 5,86; **trouvée:** C, 66,42; H, 4,37; N, 5,66.

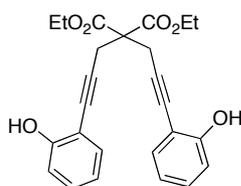
2,2-bis(3-(2-aminophényl)prop-2-ynyl)malonate de diéthyle



125

Rendement: 33%. **Aspect:** poudre marron. **Point de fusion:** 123,7 °C. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7,18-6,98 (m, 4H); 6,58-6,54 (m, 4H); 4,22-4,16 (m, 6H); 3,24 (s, 4H); 1,20 (t, 6H, *J* = 6,8 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 169,5; 148,2; 132,1; 129,4; 117,6; 114,2; 107,6; 89,6; 80,7; 62,2; 57,0; 24,2; 14,1. **MS (ESI⁺)** *m/z* 419 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₅H₂₆O₄N₂:** C, 71,75; H, 6,26; N, 6,69; **trouvée:** C, 71,62; H, 6,27; N, 6,46.

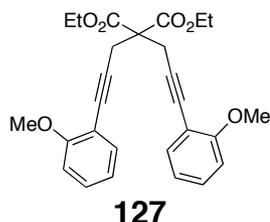
2,2-bis(3-(2-hydroxyphényl)prop-2-ynyl)malonate de diéthyle



126

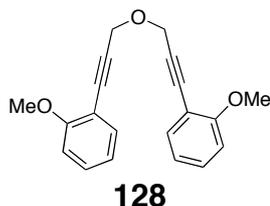
Rendement: 8%. **Aspect:** huile marron. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7,55-7,53 (m, 2H); 7,44-7,40 (m, 2H); 7,33-7,18 (m, 4H); 6,59 (s, 2H); 4,30 (q, 4H, *J* = 7,1 Hz); 3,49 (s, 4H); 1,30 (t, 6H, *J* = 7,1 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 159,9; 139,4; 133,7; 129,8; 120,5; 111,9; 110,6; 91,8; 81,6; 55,7; 51,5; 45,7; 10,7. **MS (ESI⁺)** *m/z* 421 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₅H₂₄O₆:** C, 71,41; H, 5,75; **trouvée:** C, 71,45; H, 5,79.

2,2-bis(3-(2-méthoxyphényl)prop-2-ynyl)malonate de diéthyle



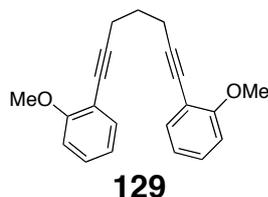
Rendement: 69%. **Aspect:** huile marron. **Point de fusion:** 110,0 °C. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7,37-7,33 (m, 2H); 7,29-7,22 (m, 2H); 6,89-6,82 (m, 4H); 4,26 (4H, q, $J=7,1$ Hz); 3,85 (s, 6H); 3,36 (s, 4H); 1,28 (t, 6H, $J=7,1$ Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 169,0; 160,1; 133,6; 129,4; 120,4; 112,7; 110,8; 88,5; 79,8; 62,0; 57,5; 55,6; 23,9; 14,1. **MS (ESI⁺)** m/z 466 [(M+NH₄)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₇H₂₈O₆:** C, 72,30; H, 6,29; **trouvée:** C, 71,96; H, 5,97.

éther di-3-(2-méthoxyphényl)-2-propynylique



Rendement: 56%. **Aspect:** huile marron. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ 7,37-7,35 (m, 2H); 7,30-7,28 (m, 2H); 7,24-7,18 (m, 2H); 6,84-6,78 (m, 2H); 4,54 (s, 4H); 3,80 (s, 6H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ 160,3; 134,0; 130,1; 120,5; 111,9; 110,8; 88,9; 83,3; 57,8; 55,9. **MS (ESI⁺)** m/z 307 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₀H₁₈O₃:** C, 78,41; H, 5,92; **trouvée:** C, 78,56; H, 5,98.

1,7-bis(2-méthoxyphényl)hepta-1,6-diyne



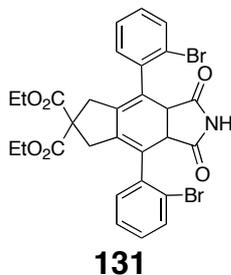
Rendement: 63%. **Aspect:** huile marron. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz):** 7,43-7,39 (m, 2H); 7,30-7,24 (m, 2H); 6,93-6,86 (m, 4H); 3,90 (s, 6H); 2,70 (t, 4H, *J* = 7,1 Hz); 1,99 (quint., 2H, *J* = 7,1 Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz):** 160,1; 133,9; 129,1; 120,6; 113,3; 110,9; 93,9; 77,4; 56,0; 28,6; 19,4. **MS (ESI⁺)** *m/z* 305 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₁H₂₀O₂:** C, 82,86; H, 6,62; **trouvée:** C, 82,68; H, 6,58.

6.7 Cycloaddition [2+2+2] – chapitre 3

Mode opératoire général: Dans un ballon de 10 mL, le diyne (0,25 mmoles, 1,00 équiv.), le catalyseur de Rhodium [RhCl(cod)]₂ (0,025 mmoles, 0,1 équiv.) et le DPPE (0,05 mmoles, 0,2 équiv.) sont solubilisés dans 5 mL d'anisole dégazé. Après dissolution, le maléimide est ajouté (0,25 mmoles, 1,00 équiv.), le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 minutes puis chauffé à reflux pendant 24 heures.

À la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc:CH₂Cl₂, 9:1) pour donner les cyclohexadiènes avec des rendements supérieurs à 55%.

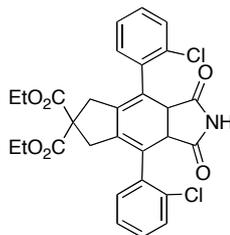
2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-di(2-bromophényl)-5,6-dihydro-5,6-indanedicarboximide



Rendement: 56%. **Aspect:** poudre marron. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 8,12 (br s, 1H); 7,55-7,14 (m, 8H); 4,23

(s, 2H); 4,14 (q, 2H, $J=8,0$ Hz); 4,04 (q, 2H, $J=8,0$ Hz); 3,06 (ABq, 4H, $J=18,9$ Hz); 1,18 (t, 3H, $J=8,0$ Hz) 1,08 (t, 3H, $J=8,0$ Hz). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)** δ 170,8; 166,5; 166,3; 147,0; 136,3; 134,1; 132,3; 129,9; 129,3; 127,0; 122,3; 62,1; 60,4; 59,9; 39,8; 39,6; 14,1; 13,9. **MS (ESI $^+$)** m/z 618 [(M+Na) $^+$]. **Microanalyse calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{NBr}_2$** : C, 54,14; H, 3,92; N, 2,18; **trouvée**: C, 54,42; H, 4,17; N, 2,06.

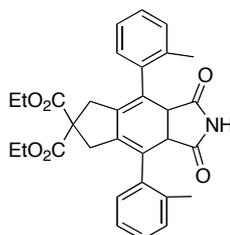
2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-di(2-chlorophényl)-5,6-dihydro-5,6-indanedicarboximide



132

Rendement: 61%. **Aspect**: poudre beige. **RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)** δ 8,17 (br s, 1H); 7,35-7,19 (m, 8H); 4,12 (q, 2H, $J=8,0$ Hz); 4,04 (q, 2H, $J=8,0$ Hz); 2,87 (s, 2H); 2,71 (ABq, 4H, $J=19,0$ Hz); 1,12 (t, 3H, $J=8,0$ Hz); 1,08 (t, 3H, $J=8,0$ Hz). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)** δ 169,9; 165,8; 165,6; 145,0; 136,1; 134,0; 132,1; 129,6; 128,9; 128,7; 127,0; 61,7; 61,6; 57,6; 38,6; 38,3; 14,1; 13,9. **MS (ESI $^+$)** m/z 507 [(M+H) $^+$]. **Microanalyse calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{NCl}_2$** : C, 62,82; H, 4,55; N, 2,53; **trouvée**: C, 62,52; H, 4,07; N, 2,96.

2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-di(o-toluyl)-5,6-dihydro-5,6-indanedicarboximide

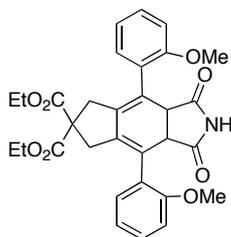


133

Rendement: 55%. **Aspect**: poudre marron. **RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)** δ 7,97 (br s, 1H); 7,24-7,15 (m, 8H); 4,14 (q, 2H, $J=7,8$ Hz); 4,04 (q, 2H, $J=7,8$ Hz); 3,73 (s, 6H); 2,77 (s, 2H); 2,65 (ABq, 4H, $J=16,0$ Hz); 1,09 (t, 3H, $J=7,8$ Hz); 1,05 (t, 3H, $J=7,8$ Hz). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)** δ 169,7; 167,7; 167,4; 136,0; 134,1; 129,3; 128,9; 128,2; 124,6; 119,4; 112,7; 60,6; 59,9; 56,5; 53,8; 36,8; 36,6;

12,7; 12,5. **MS (ESI⁺)** m/z 514 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₃₁H₃₁O₆N**: C, 72,50; H, 6,08; N, 2,73; **trouvée**: C, 72,02; H, 5,87; N, 2,66.

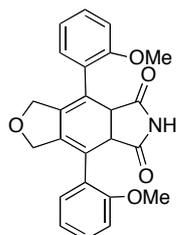
2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-di(2-méthoxyphényl)-5,6-dihydro-5,6-indanedicarboximide



137

Rendement: 78%. **Aspect**: poudre beige. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7,86 (br s, 1H); 7,33-7,20 (m, 4H); 7,02-6,94 (m, 4H); 4,45 (s, 2H); 4,17 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz); 4,06 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz); 3,85 (s, 6H); 2,97 (ABq, 4H, $J = 16,8$ Hz); 1,22 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz); 1,12 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 176,8; 171,2; 170,9; 156,8; 135,2; 130,3; 129,0; 127,3; 121,6; 120,6; 111,0; 61,7; 61,4; 58,1; 55,5; 46,7; 39,1; 14,0; 13,8. **MS (ESI⁺)** m/z 546 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₃₁H₃₁O₈N**: C, 68,25; H, 5,73; N, 2,57; **trouvée**: C, 68,12; H, 5,57; N, 2,46.

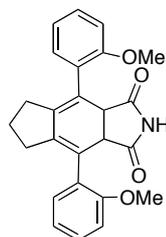
1,3-dihydro-4,7-di(2-méthoxyphényl)-5,6-dihydro-5,6-isobenzofuranedicarboximide



138

Rendement: 72%. **Aspect**: poudre beige. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7,99 (br s, 1H); 7,06-6,90 (m, 4H); 6,67-6,60 (m, 4H); 4,65 (s, 2H); 3,85 (s, 6H); 3,68 (ABq, 4H, $J = 13,8$ Hz). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 170,6; 137,2; 131,9; 131,4; 130,8; 128,1; 120,0; 110,8; 109,1; 74,1; 54,5; 46,1. **MS (ESI⁺)** m/z 404 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₄H₂₁O₅N**: C, 71,45; H, 5,25; N, 3,47; **trouvée**: C, 71,32; H, 5,17; N, 3,16.

4,7-di(2-méthoxyphényl)-5,6-dihydro-5,6-indanedicarboximide



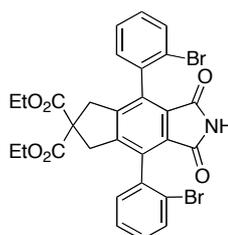
139

Rendement: 65%. **Aspect:** poudre jaune pâle. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 8,05 (br s, 1H); 7,22-7,18 (m, 2H); 7,12-7,10 (m, 2H); 6,91-6,84 (m, 4H); 4,43 (s, 2H); 3,78 (s, 6H); 2,44-2,36 (m, 2H); 2,22-2,16 (m, 2H); 1,73-1,66 (m, 1H); 1,39-1,31 (m, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 177,8; 156,7; 139,0; 135,1; 130,7; 128,7; 128,0; 120,4; 110,8; 55,4; 46,5; 32,2; 24,1. **MS (ESI⁺)** *m/z* 402 [(M+H)⁺]. **Microanalyse calculée pour C₂₅H₂₃O₄N:** C, 74,79; H, 5,77; N, 3,49; **trouvée:** C, 74,82; H, 5,87; N, 3,26.

6.8 Aromatisation – Chapitre 3

Les phthalimides **141-146** ont été préparés tel comme détaillé précédemment dans la section 6.4.

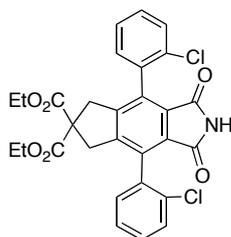
2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-di(2-bromophényl)-5,6-indanedicarboximide



141

Rendement: 99%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz)** δ 7,78 (br s, 1H); 7,73-7,69 (m, 2H); 7,45-7,41 (m, 2H); 7,36-7,26 (m, 4H); 4,18-4,11 (m, 4H); 3,55-3,28 (m, 4H); 1,22-1,17 (m, 6H). **RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz)** δ 172,8; 167,8; 146,9; 136,1; 134,1; 132,5; 131,0; 129,7; 129,1; 127,2; 122,3; 62,4; 60,1; 59,8; 13,9.

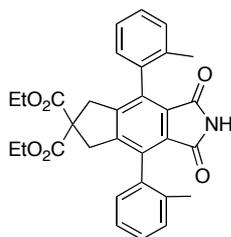
**2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-di(2-chlorophényl)-
5,6-indanedicarboximide**



142

Rendement: 99%. **Aspect:** cristaux beige. **Point de fusion:** 74,5 °C. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 8,09 (br s, 1H); 7,46-7,19 (m, 8H); 4,15-4,06 (m, 4H); 3,49-3,25 (m, 4H); 1,15-1,12 (m, 6H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 170,8; 166,6; 145,1; 136,2; 134,3; 132,4; 129,6; 129,4; 128,9; 128,7; 127,0; 61,7; 61,6; 57,6; 13,9.

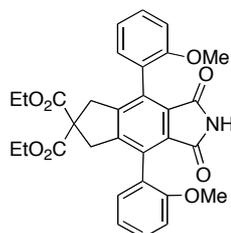
**2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-di(o-toluy)-
5,6-indanedicarboximide**



143

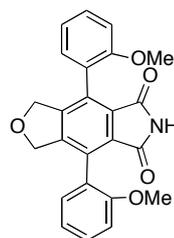
Rendement: 95%. **Aspect:** cristaux jaune pâle. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7,67 (br s, 1H); 7,34-7,22 (m, 8H); 4,16 (m, 4H); 3,45-3,41 (m, 4H); 2,43 (s, 6H); 1,09-1,05 (m, 6H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 170,1; 168,5; 136,1; 134,3; 129,3; 129,1; 128,7; 128,1; 124,4; 119,2; 112,7; 62,1; 60,5; 43,8; 21,8; 12,5.

2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-di(2-méthoxyphényl)-5,6-indanedicarboximide

**144**

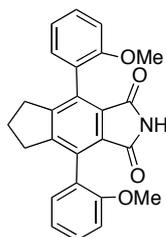
Rendement: 95%. **Aspect:** poudre jaune pâle. **Point de fusion:** 90,5 °C. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 8,00 (br s, 1H); 7,39-7,34 (m, 2H); 7,22-7,15 (m, 2H); 7,02-6,95 (m, 4H); 4,12-4,04 (m, 4H); 3,74 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,49-3,33 (m, 4H); 1,15-1,09 (m, 6H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 170,2; 166,8; 140,3; 139,1; 133,9; 131,9; 129,8; 129,6; 129,4; 128,4; 113,0; 72,8; 62,2; 60,1; 40,5; 13,9.

1,3-dihydro-4,7-di(2-méthoxyphényl)-5,6-isobenzofuranedicarboximide

**145**

Rendement: 93%. **Aspect:** poudre jaune pâle. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,87 (br s, 1H); 7,35-7,29 (m, 2H); 7,18-7,13 (m, 2H); 6,98-6,93 (m, 4H); 4,52-4,44 (m, 4H); 3,76 (s, 3H); 3,74 (s, 3H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 167,6; 141,2; 139,6; 133,6; 133,5; 128,7; 122,0; 119,8; 119,1; 113,1; 72,6; 55,5.

4,7-di(2-méthoxyphényl)-5,6-indanedicarboximide



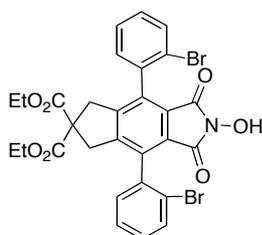
146

Rendement: 92%. **Aspect:** poudre jaune pâle. **Point de fusion:** 129,4 °C. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7,35-7,32 (m, 2H); 7,27 (br s, 1H); 7,19-7,12 (m, 2H); 6,99-6,95 (m, 4H); 3,72 (s, 6H); 2,82-2,68 (m, 4H); 2,00-1,92 (m, 2H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 167,3; 157,1; 132,4; 131,9; 130,3; 129,6; 128,8; 124,4; 119,8; 111,4; 54,9; 32,7; 25,2.

6.9 Préparation des *N*-hydroxyphthalimides – Ch. 3

Les *N*-hydroxyphthalimides **148-152** ont été préparés tel comme détaillé précédemment dans la section 6.5.

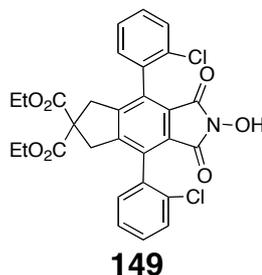
N-hydroxy-2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-di(2-bromophényl)-5,6-indanedicarboximide



148

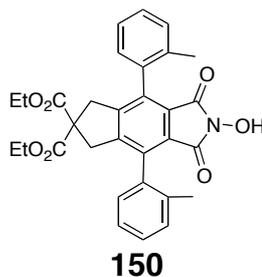
Rendement: 80%. **Aspect:** huile jaune pâle. **RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz)** δ 7,76-7,62 (m, 8H); 4,14-4,10 (m, 4H); 3,66-3,38 (m, 4H) 1,18-1,15 (m, 6H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 170,6; 166,8; 166,5; 147,1; 136,5; 134,3; 132,7; 131,2; 129,7; 129,4; 127,1; 122,5; 62,3; 59,8; 13,7.

***N*-hydroxy-2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-di(2-chlorophényl)-5,6-indanedicarboximide**



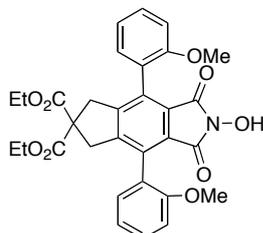
Rendement: 92%. **Aspect:** cristaux jaune pâle. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,56-7,27 (m, 8H); 4,25-4,15 (m, 4H); 3,45-3,20 (m, 4H); 1,13-1,09 (m, 6H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 170,7; 166,5; 145,3; 136,5; 134,2; 132,2; 129,7; 129,3; 128,7; 128,5; 127,3; 61,9; 61,5; 57,4; 14,2.

***N*-hydroxy-2,2-di(éthoxycarbonyl)-4,7-di(*o*-toluyl)-5,6-indanedicarboximide**



Rendement: 93%. **Aspect:** poudre jaune pâle. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,44-7,32 (m, 8H); 4,25 (m, 4H); 3,48-3,45 (m, 4H); 2,45 (s, 6H); 1,12-1,09 (m, 6H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 170,3; 168,7; 136,3; 134,5; 129,1; 129,0; 128,9; 128,4; 124,6; 119,1; 112,9; 62,5; 60,3; 43,2; 21,9; 13,9.

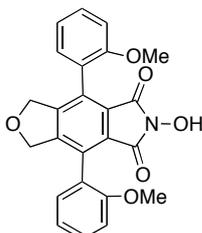
***N*-hydroxy-2,2-di(ethoxycarbonyl)-4,7-di(2-méthoxyphényl)-5,6-indanedicarboximide**



151

Rendement: 86%. **Aspect:** poudre jaune pâle. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ; 7,29-7,14 (m, 2H); 7,12-7,05 (m, 2H); 7,02-6,98 (m, 4H); 4,22-4,14 (m, 4H); 3,76 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,52-3,38 (m, 4H); 1,16-1,10 (m, 6H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 170,5; 167,1; 140,5; 139,3; 134,1; 132,0; 129,7; 129,5; 129,2; 128,6; 113,1; 72,6; 62,4; 60,6; 43,5; 14,3.

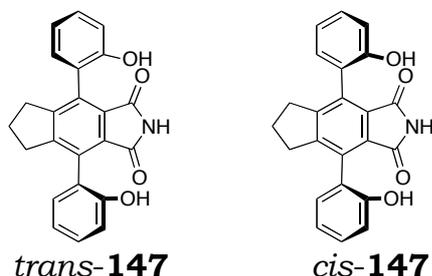
***N*-hydroxy-1,3-dihydro-4,7-di(2-méthoxyphényl)-5,6-isobenzofuranedicarboximide**



152

Rendement: 81%. **Aspect:** poudre jaune pâle. **RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** δ 7,34-7,19 (m, 2H); 7,15-7,10 (m, 2H); 7,02-6,97 (m, 4H); 4,55-4,47 (m, 4H); 3,79 (s, 3H); 3,77 (s, 3H). **RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** δ 168,1; 142,2; 139,8; 134,6; 133,8; 129,7; 124,0; 119,9; 119,0; 113,5; 72,8; 56,5.

6.10 Préparation de phtalimides chiraux atropoisomériquement purs.



Déméthylation: Une solution de **146** (140 mg, 0,350 mmoles, 1,00 équiv.) dans le CH₂Cl₂ anhydre (2,5 mL) est refroidi à -78 °C puis, du BBr₃ (100 µL, 1,05 mmoles, 3,00 équiv.) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à -78 °C pendant une heure et la température de la réaction est laissé monter à température ambiante pendant la nuit.

La réaction est arrêtée par l'ajout de méthanol (5 mL) et le mélange réactionnel est évaporé sous vide. Cette opération est répétée pour conduire à un résidu rouge foncé qui après purification par chromatographie de colonne sur gel de silice (CH₂Cl₂:EtOAc, 4:1) à conduit aux diphénols *cis*-**147** et *trans*-**147** avec un rendement globale de 93% pour les deux diastéréoisomères. Chaque'un des deux produits isolés ont été engagées dans une l'étape de dérivatisation afin de réaliser leur identification.

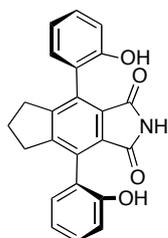
Formation des esters avec le *N*-(α)-Boc-L-tryptophane (Mode opératoire général): À une solution de diphénol **147** (35 mg, 0,094 mmoles, 1,0 equiv.) dans 3 mL de CH₂Cl₂ sont ajoutés 62 mg de DMEC-I (0,207 mmoles, 2,2 équiv.), 63 mg de *N*-Boc-L-tryptophan (0.207 mmoles, 2,2 équiv.) et 1 mg de DMAP. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures et la réaction est arrêtée par l'ajout de 5 mL de l'eau. La phase organique est lavée avec de la saumure et séchée avec MgSO₄ anhydre pour donner après évaporation un solide jaune qui a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (Et₂O).

Cette dérivatisation nous a permis d'identifier les atropodiasatérisomères *cis*-**147** et *trans*-**147** car l'ester de tryptophane de ce dernier existe sous la forme de deux

diastéréoisomères. Les produits ont été engagés en l'étape suivante sans aucune purification.

Hydrolyse des esters de *N*-(α)-Boc-L-tryptophane: À une solution de diester *N*-(α)-Boc-L-tryptophane (40 mg, 0,04 mmoles) dans le méthanol (2,5 mL), est ajoutée une solution de lithine 1 M dans l'eau (80 μ L, 0,08 mmoles). La solution est agitée à température ambiante pendant 15 min. et le mélange réactionnel est refroidi à 0°C avant d'être arrêté par l'ajout de l'acide trifluoroacétique (10 μ L). Le solvant a été évaporé sous vide pour donner un résidu qui après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (CH₂Cl₂:Et₂O, de 95:5 à 4:1) a conduit aux phénols correspondants sous la forme d'une poudre jaune.

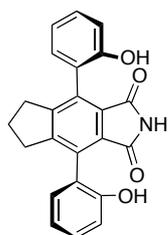
(+)-*trans*-4,7-di(2-hydroxyphényl)-5,6-indanedicarboximide



(+)-*trans*-147

Rendement: 80%. **Aspect:** poudre jaune pâle. $[\alpha]_D^{20} +12,5$ ($c=0,50$, THF). **RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz)** δ 10,98 (br s, 1H); 9,20 (br s, 2H); 7,24-7,16 (m, 2H); 7,14-7,12 (m, 2H); 6,95-6,89 (m, 4H); 2,44-2,36 (m, 2H); 2,22-2,16 (m, 2H); 1,73-1,66 (m, 1H); 1,39-1,31 (m, 1H). **RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz)** δ 177,8; 156,7; 134,0; 130,9; 129,7; 128,7; 128,0; 122,6; 120,4; 115,8; 32,2; 24,1. **MS (ESI⁺)** m/z 380 [(M+Na)⁺].

(-)-*trans*-4,7-di(2-hydroxyphényl)-5,6-indanedicarboximide

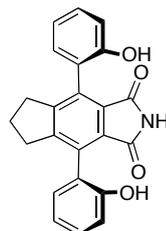


(-)-*trans*-147

Rendement: 85%. **Aspect:** poudre jaune pâle. $[\alpha]_D^{20} -12,8$

($c = 0,30$, THF). **RMN-¹H (DMSO- d_6 , 400 MHz)** δ 10,96 (br s, 1H); 9,22 (br s, 2H); 7,25-7,16 (m, 2H); 7,14-7,12 (m, 2H); 6,97-6,91 (m, 4H); 2,46-2,38 (m, 2H); 2,22-2,16 (m, 2H); 1,73-1,66 (m, 1H); 1,39-1,31 (m, 1H). **RMN-¹³C (DMSO- d_6 , 100 MHz)** δ 177,7; 156,6; 133,9; 130,8; 129,6; 128,6; 127,9; 122,5; 120,3; 115,7; 32,1; 24,2. **MS (ESI⁺)** m/z 380 [(M+Na)⁺].

cis-4,7-di(2-hydroxyphényl)-5,6-indanedicarboximide



Rendement: 42%. **Aspect:** poudre jaune. **RMN-¹H (DMSO- d_6 , 400 MHz)** δ 10,98 (br s, 1H); 9,24 (br s, 2H); 7,23-7,18 (m, 2H); 7,14-7,12 (m, 2H); 6,97-6,91 (m, 4H); 2,47-2,39 (m, 2H); 2,24-2,18 (m, 2H); 1,75-1,67 (m, 1H); 1,39-1,31 (m, 1H). **RMN-¹³C (DMSO- d_6 , 100 MHz)** δ 177,8; 156,5; 133,8; 130,9; 129,6; 128,6; 127,8; 122,6; 120,4; 115,8; 32,2; 24,1. **MS (ESI⁺)** m/z 380 [(M+Na)⁺].

6.11 Oxydation aérobie de l'indane

Mode opératoire générale: À 10 μ L d'une solution 1 M d'indane dans l'acétonitrile sont ajoutés 25 μ L d'une solution 0,02 M de CuCl (5 % mol) dans l'acétonitrile et 10 μ L d'une solution 0,01 M du catalyseur (1% mol) dans l'acétonitrile. Le mélange réactionnel est dilué avec un volume adéquat d'acétonitrile afin d'obtenir une concentration de 0,1 M en substrat. Le flacon est fermé avec un bouchon à jupes, purgé avec de l'oxygène et finalement, un 1 mL d'oxygène est ajouté à l'aide d'une seringue. Le flacon est maintenu à 35 °C sans agitation dans un four de CPG pendant 6 heures.

La réaction est arrêtée par l'addition d'un équivalent d'hydroquinone et les conversions sont mesurés par CPG en utilisant de la tetralone comme étalon interne.

Conditions de l'analyse: Colonne capillaire BPX5 (30m x 0,25mm x 0,25 μ m); température de l'injecteur,

300 °C; température du détecteur, 250 °C; température de la colonne, 150 °C; temps mort, 1,6 min; temps de rétention: indane, 1,78 min; indanol, 2,11 min; indanone, 2,28 min; tetralone, 2,61 min.

6.12 Références

1. Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*, 2nd ed.; John Wiley and Sons: New York, **1986**.
2. Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed.; Butterworth-Heinemann: Oxford; **2000**.
3. Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. J. *Organomet. Chem.* **1997**, 542, 281.
4. Amador, M.; Ariza, X.; Garcia, J.; Ortiz, J. J. *Org. Chem.* **2004**, 69, 8172.
5. Oppolzer, W.; Pimm, A.; Stammen, B.; Hume, W. E. *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 623.

7

ANNEXES

With compliments of the Author

Iridium- and Rhodium-Catalyzed [2+2+2] Cycloadditions of Diynes with Maleimide: A New Synthetic Route to Highly Substituted Phthalimides

Leonardo X. Alvarez, Bernard Bessières,* Jacques Einhorn*

Département de Chimie Moléculaire (SERCO), UMR-5250, ICMG FR-2607, Université Joseph Fourier, 301 Rue de la Chimie, BP 53, 38041 Grenoble, Cedex 9, France

Fax +33(4)76635983; E-mail: bernard.bessieres@ujf-grenoble.fr; E-mail: jacques.einhorn@ujf-grenoble.fr

Received 12 February 2008

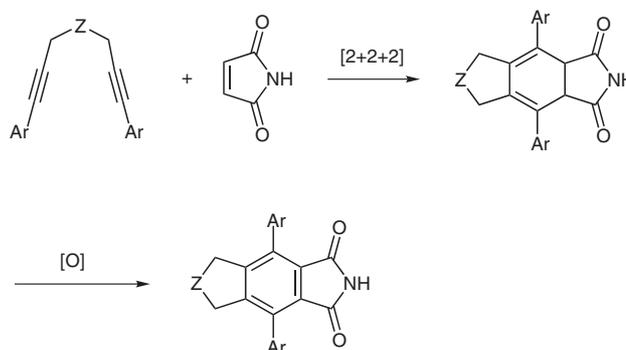
Abstract: The [2+2+2] cycloaddition of maleimide with α,ω -diynes in the presence of $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$ or $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$ and DPPE gives cyclohexadiene derivatives which are readily aromatized with DDQ or MnO_2 . This two-step procedure gives access to highly substituted phthalimides in good yields.

Key words: alkyne cycloaddition, phthalimides, iridium, rhodium, dehydrogenations

N-Hydroxyphthalimide (NHPI) has recently been recognized as a valuable catalyst for the aerobic oxidation of various organic compounds under mild conditions.¹ The major drawback of these catalytic processes is the rather poor turnover number of NHPI, requiring typically 10 mol% catalyst loading to obtain satisfactory conversions. We have recently discovered that some NHPI analogues exhibit improved catalytic properties, allowing a lower catalyst loading (typically 1–4 mol%). These NHPI analogues have in common their highly substituted phthalimide backbone bearing two aryl substituents *ortho* to the imide moiety.² Further improvements in the catalyst loading of NHPI-type oxidations are highly desirable. Consequently, we decided to explore new simple and efficient synthetic pathways able to furnish diaryl-substituted phthalimide backbones.

The [2+2+2] cyclotrimerization of alkynes has become a powerful method to obtain highly substituted aromatics. Numerous catalytic systems have been developed for the intermolecular (three alkynes), partially intramolecular (one diyne and one alkyne) or fully intramolecular (one triyne) versions of this reaction, some of which are characterized by being tolerant to a broad variety of functional groups.³ Comparatively, the [2+2+2] cycloaddition of two alkynes and one alkene has been less explored, yet giving a concise access to valuable 1,3-cyclohexadiene patterns.⁴ We became interested in this type of cycloaddition, using α,ω -diaryldiynes and maleimide, reasoning that the corresponding dihydrophthalimide cycloadduct should be a good precursor of the fully aromatized diaryl phthalimides (Scheme 1). These should, in turn, be easy to convert into *N*-hydroxy derivatives.⁵

Some reports of alkyne-maleimide [2+2+2] cycloadditions can be found in the literature.⁶ In an early note,



Scheme 1

Chalk mentioned that $\text{Ni}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$ catalyzes the [2+2+2] cycloaddition of two alkynes with *N*-substituted maleimide, but under his conditions, the corresponding 1,3-cyclohexadiene gives a Diels–Alder adduct with a second molecule of maleimide. Cycloaddition of hexa-2,4-diyne and *N*-phenylmaleimide gave a more sterically hindered 1,3-cyclohexadiene, which did not form a Diels–Alder adduct, but in this case the yield of the [2+2+2] cycloaddition was rather poor.^{6a} More recently, Itoh reported the ruthenium-catalyzed cycloaddition of α,ω -diynes with *N*-phenylmaleimide, but in his case too, the primary reaction was followed by a Diels–Alder reaction with a second molecule of *N*-phenylmaleimide, furnishing the Diels–Alder adduct as the sole product.^{6f} Furthermore, we haven't found any report of the use of *N*-unsubstituted maleimide for this type of reaction.

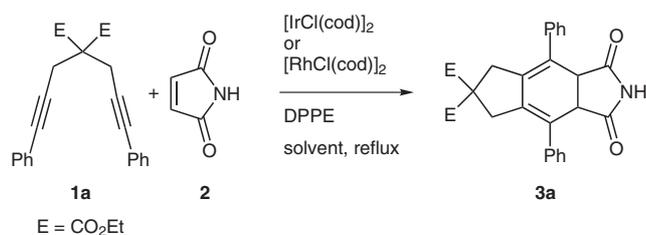
We report herein the [2+2+2] cycloaddition of α,ω -diaryldiynes with *N*-unsubstituted maleimide, catalyzed by iridium or rhodium complexes. The air stable complex $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$ in combination with DPPE, has been reported to be highly efficient in the cycloaddition of diynes with alkynes.⁷ The same combination has been used for the [2+2+2] cycloaddition of diynes with alkenes, generally used in large excess.^{6f} In our first attempt, diyne **1a** was refluxed in THF in the presence of one equivalent of maleimide **2**, 5 mol% of $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$, and 10 mol% of DPPE. After three hours, cyclohexadiene **3a** was isolated in 55% yield, without any trace of the Diels–Alder overreaction product (Table 1, entry 1). A longer reaction time did not improve the yield of **3a**. After this encouraging result, screening of the reaction conditions was undertaken. Changing THF to 1,4-dioxane led to a slight decrease in the yield of **3a** (50%, entry 2).

SYNLETT 2008, No. 9, pp 1376–1380

Advanced online publication: 07.05.2008

DOI: 10.1055/s-2008-1072746; Art ID: D05408ST

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Table 1 [2+2+2] Cycloaddition of **1a** with Maleimide **2**^a

Entry	Solvent	Catalyst	Yield of 3a (%) ^b
1	THF	[IrCl(cod)] ₂ , DPPE	55
2	1,4-dioxane	[IrCl(cod)] ₂ , DPPE	50
3	MTBE	[IrCl(cod)] ₂ , DPPE	35
4	EtOH	[IrCl(cod)] ₂ , DPPE	35
5	acetone	[IrCl(cod)] ₂ , DPPE	45
6	toluene	[IrCl(cod)] ₂ , DPPE	0
7	CH ₂ Cl ₂	[IrCl(cod)] ₂ , DPPE	0
8	THF	[IrCl(cod)] ₂ , DPPE	87 ^c
9	THF	[RhCl(cod)] ₂ , DPPE	63 ^d
10	THF	[RhCl(cod)] ₂ , DPPE	95 ^{c,d}

^a Unless otherwise indicated, reaction performed with 5 mol% of Ir or Rh complex and 10 mol% of DPPE in refluxing THF for 3 h.

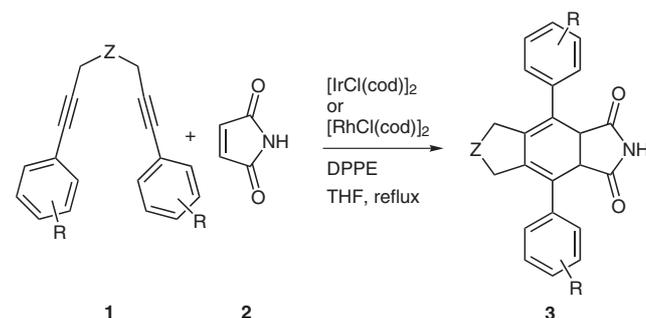
^b Isolated yield.

^c Reaction performed with 10 mol% of Ir or Rh complex and 20 mol% of DPPE.

^d Yield after 24 h reaction.

The lower yield obtained with methyl *tert*-butyl ether (35%, entry 3) may be explained by the low solubility of maleimide in this solvent. Interestingly the reaction can be performed in a protic solvent such as EtOH (35% yield, entry 4). Acetone can also be used, giving a yield of 45% of **3a** (entry 5). Contrastingly, no reaction occurred in toluene or dichloromethane and the starting materials were recovered unchanged (entries 6 and 7). Using THF as the best solvent, a very good yield of 87% of **3a** was obtained when the amount of iridium catalyst was increased to 10 mol% and DPPE to 20 mol% (entry 8).

Rhodium catalysts are also increasingly popular in the domain of [2+2+2] cycloaddition.¹ The use of [RhCl(cod)]₂, associated with a water-soluble phosphine ligand, seems to have been limited to alkyne cyclotrimerization in aqueous media⁸ and, to our knowledge, it has not been used previously for the diyne–alkene [2+2+2] cycloaddition. When in our previous experiments [IrCl(cod)]₂ was replaced by [RhCl(cod)]₂, cycloaddition proceeded well, though at a slower rate, requiring typically 24 hours for completion. Nevertheless, the reaction was very clean and the yields improved when compared with the iridium-catalyzed experiments: 5 mol% of [RhCl(cod)]₂ along with 10 mol% of DPPE gave a 63% yield of **3a** after a 24 hours reflux in THF (entry 9). Doubling the amount of rhodium

Table 2 [2+2+2] Cycloaddition of Various α,ω -Diaryldiynes with Maleimide

Entry	Diyne	Z	R	Meth- od ^a	Prod- uct	Yield (%) ^b
1	1a	(EtO ₂ C) ₂ C	H	A	3a	87
2	1a	(EtO ₂ C) ₂ C	H	B	3a	95
3	1b	O	H	A	3b	58
4	1b	O	H	B	3b	81
5	1c	CH ₂	H	A	3c	62
6	1c	CH ₂	H	B	3c	67
7	1d	(EtO ₂ C) ₂ C	4-MeO ₂ C	A	3d	78
8	1e	(EtO ₂ C) ₂ C	4-MeO	A	3e	99
9	1f	O	4-HO	B	3f	92
10	1g	O	4-MeO ₂ C	B	3g	95
11	1h	O	4-Cl	B	3h	98
12	1i	O	3-MeO	B	3i	95
13	1j	O	4-MeO	B	3j	97
14	1k	O	4-Me	B	3k	95 ^c

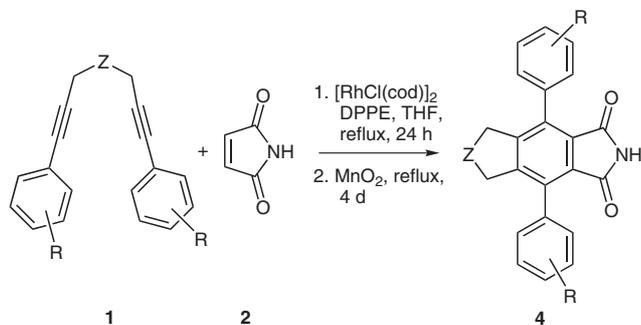
^a Method A: 10 mol% of [IrCl(cod)]₂ and 20 mol% DPPE in refluxing THF for 3 h. Method B: 10 mol% of [RhCl(cod)]₂ and 20 mol% DPPE in refluxing THF for 24 h.

^b Isolated yield of pure **3**.¹¹

^c Reaction performed with 5 mol% of [RhCl(cod)]₂ and 10 mol% of DPPE.

catalyst and of DPPE resulted in an almost quantitative yield of **3a** (95% isolated, entry 10).⁹

With these results in hand, we next explored the scope of the reaction by modifying the linker (Z) or the aryl part of the α,ω -diaryldiyne **1**¹⁰ (Table 2). Ether-linked **1b** and methylene-linked **1c** diynes revealed the same trends as the malonate-linked diyne **1a**: rhodium-catalyzed cycloadditions with maleimide were slower than their iridium-catalyzed counterparts, but the isolated yields of cyclohexadienes **3b** and **3c** were comparatively higher (entries 1–6). Malonate-linked diynes functionalized on the aromatic rings with electron-withdrawing (**1d**) and electron-donating groups (**1e**) both gave cycloaddition with maleimide under iridium catalysis, furnishing the



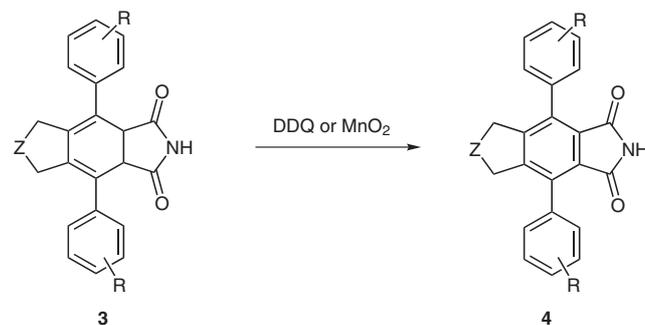
Scheme 2 One-pot [2+2+2] cycloaddition–aromatization

corresponding cyclohexadienes **3d** and **3e** in 78% and 99% isolated yields (entries 7 and 8). A further exploration of the behavior of various aryl-substituted ether-linked diynes was undertaken. In all cases, the cyclohexadienes (**3f–k**) have been isolated in excellent yields (entries 9–14). Interestingly, the reaction is compatible with free hydroxy and halogen substituents (entries 9 and 11).

We next attempted the aromatization of the resulting 1,3-cyclohexadienes **3** using DBU and air¹² but no reaction occurred. The use of Pd/C or Pt/C in refluxing THF was also ineffective.¹³ Contrastingly, when purified **3a** was reacted with one equivalent of DDQ in refluxing toluene, smooth conversion into fully aromatized phthalimide **4a** was obtained, isolated with a 98% yield after aqueous workup and chromatographic purification (Table 3, entry 1, method A). The same method was effective using various diynes, giving yields of isolated phthalimides **4** ranging from 87% to 98% (entries 2, 3, 7, 8, 10, 11). An even more convenient aromatization reagent was MnO₂.¹⁴ When **3a** was refluxed in toluene in the presence of ten equivalents of activated MnO₂, complete aromatization was achieved after 48 hours and a quantitative yield of analytically pure **4a** was obtained after simple filtration and solvent evaporation (Table 3, entry 1, method B). The same method was used for the aromatization of cyclohexadienes **3b–k** obtained previously. The corresponding phthalimides **4b–k** have all been isolated in quantitative yields (entries 2–11).¹⁵ This last aromatization method has finally been extended to a one-pot [2+2+2] cycloaddition–aromatization procedure. After completion of the rhodium-catalyzed [2+2+2] cycloaddition of diyne **1a** with maleimide in THF (Table 2, entry 2), MnO₂ (10 equiv) was added and the reaction mixture was refluxed for four days. Workup gave phthalimide **4a** in 90% isolated yield. Similarly, one-pot cycloaddition–aromatization gave **4h** almost quantitatively starting from diyne **1h** and maleimide (Scheme 2).

In summary, we have developed a new simple and efficient iridium- and rhodium-catalyzed [2+2+2] cycloaddition of α,ω -diaryldiynes with maleimide. The corresponding 1,3-cyclohexadienes have been aromatized readily using DDQ or MnO₂. The whole sequence was also amenable to a one-pot procedure, giving rise to a convenient synthesis of highly substituted phthalimide back-

Table 3 Aromatization of 1,3-Cyclohexadienes **3**



Entry	3	Z	R	4	Yield (%) ^a	
					Method A ^b	Method B ^c
1	3a	(EtO ₂ C) ₂ C	H	4a	98	99
2	3b	O	H	4b	93	99
3	3c	CH ₂	H	4c	95	99
4	3d	(EtO ₂ C) ₂ C	4-MeO ₂ C	4d	–	99
5	3e	(EtO ₂ C) ₂ C	4-MeO	4e	–	99
6	3f	O	4-HO	4f	–	99
7	3g	O	4-MeO ₂ C	4g	98	99
8	3h	O	4-Cl	4h	98	99
9	3i	O	3-MeO	4i	–	99
10	3j	O	4-MeO	4j	92	99
11	3k	O	4-Me	4k	87	99

^a Isolated yield of pure **4**.¹⁶

^b Method A: reflux of **3** in toluene with DDQ (1 equiv) for 24 h.

^c Method B: reflux of **3** in toluene with MnO₂ (10 equiv) for 48 h.

bones. Their transformation into new NHPI analogues is under way. A more complete scope of the present approach is also being studied.

Acknowledgment

We thank the CNRS and the Université Joseph Fourier for financial support (UMR-5250, ICMG FR-2607) and the University of Costa Rica for a fellowship to L.X.A.

References and Notes

- (1) For reviews, see: (a) Recuperò, F.; Punta, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3800. (b) Ishii, Y.; Sakaguchi, S. *Catal. Today* **2006**, *117*, 105. (c) Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1051. (d) Ishii, Y.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 393.
- (2) (a) Nechab, M.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Chem. Commun.* **2004**, 1500. (b) Nechab, M.; Kumar, D. N.; Philouze, C.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3080.

- (3) For recent reviews of alkyne cyclotrimerizations, see: (a) Agenet, N.; Buisine, O.; Slowinski, F.; Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. *Org. React.* **2007**, *68*, 1. (b) Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. *Chem. Commun.* **2006**, 2209. (c) Chopade, P. R.; Louie, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2307. (d) Yamamoto, Y. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 503. (e) Kotha, S.; Brahmachary, E.; Lahiri, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4741.
- (4) For recent reports, see: (a) Tanaka, K.; Nishida, G.; Sagae, H.; Hirano, M. *Synlett* **2007**, 1426. (b) Shibata, T.; Kawachi, A.; Ogawa, M.; Kuwata, Y.; Tsuchikama, K.; Endo, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12853. (c) Tsuchikama, K.; Kuwata, Y.; Shibata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13686. (d) Kezuka, S.; Tanaka, S.; Ohe, T.; Nakaya, Y.; Takeuchi, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 543. (e) Kesuda, S.; Okado, T.; Niou, E.; Takeuchi, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1711. (f) Shibata, T.; Arai, Y.; Takara, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4955. (g) Wu, M.-S.; Rayabarapu, D. K.; Cheng, C.-H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10005. (h) Slowinski, F.; Aubert, C.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 378. (i) Tsukada, N.; Sugawara, S.; Nakaoka, K.; Inoue, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5961. (j) Shanmugasundaram, M.; Wu, M.-S.; Jeganmohan, M.; Huang, C.-W.; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7724. (k) Ikeda, S.; Kondo, H.; Arii, T.; Odashima, K. *Chem. Commun.* **2002**, 2422. (l) Shanmugasundaram, M.; Wu, M.-S.; Cheng, C.-H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4233.
- (5) Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal-Abadi, C. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 741.
- (6) (a) Chalk, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5928. (b) Zhou, Z.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1399. (c) Tsuda, T.; Mizuno, H.; Takeda, A.; Tobisawa, A. *Organometallics* **1997**, *16*, 932. (d) Tsuda, T.; Tobisawa, A.; Mizuno, H.; Takeda, A. *Chem. Commun.* **1997**, 201. (e) Tsuda, T. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *147*, 11. (f) Yamamoto, Y.; Kitahara, H.; Ogawa, R.; Kawaguchi, H.; Tatsumi, K.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4310. (g) For an example of cycloaddition of three alkynes in the presence of a maleimide double bond, see: Grigg, R.; Sridharan, V.; Wang, J.; Xu, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8967.
- (7) Takeuchi, R.; Tanaka, S.; Nakaya, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2991.
- (8) Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7784.
- (9) **General Procedures for Iridium- and Rhodium-Catalyzed [2+2+2] Diyne–Maleimide Cycloadditions (Table 2)**
Diyne **1** (0.25 mmol), [IrCl(cod)]₂ or [RhCl(cod)]₂ (0.025 mmol) and DPPE (0.050 mmol) were dissolved in degassed THF (5 mL) under an Ar atmosphere and the mixture was stirred at r.t. for 5 min. Maleimide (0.25 mmol) was then added in one portion and the reaction mixture was refluxed for 3 h in the case of iridium catalysis or 24 h in the case of rhodium catalysis. After cooling, the resulting reaction mixture was concentrated under reduced pressure and cyclohexadiene **3** was isolated by column chromatography.
- (10) **General Procedure for the Preparation of Dienes **1** by Sonogashira Coupling**
An oven-dried flask was charged with the corresponding aryl iodide (15 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (350 mg, 0.50 mmol), anhyd CuI (38 mg, 0.2 mmol), dried Et₃N (15 mL) and anhyd THF (15 mL) under Ar. The mixture was then stirred at r.t. for 10 min. Afterwards, a solution of the corresponding diacetylene (5 mmol) in anhyd THF (15 mL) and dried Et₃N (15 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at r.t. for 48 h under Ar. The reaction mixture was poured into an aq soln of 10% HCl and was extracted with Et₂O. The organic phases were washed with H₂O, brine, and dried over Na₂SO₄. Evaporation of the solvent gave a brown oil or solid from which the product was separated by column chromatography over silica gel using a mixture of EtOAc–pentane (1:1) to give the product **1** with analytical purity in 80–95% yield. All diynes **1** gave analytical and spectral data in accordance with the structure.
- (11) All cyclohexadienes **3** gave analytical and spectral data in accordance with the structure.
- Data for Products 3**
Compound **3a**: mp 171.5 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (br s, 1 H), 7.28–7.43 (m, 10 H), 4.28 (s, 2 H), 4.17 (q, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 4.03 (q, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 3.15 and 3.08 (ABq, 4 H, *J* = 20.0 Hz), 1.21 (t, 3 H, *J* = 8.0 Hz), 1.08 (t, 3 H, *J* = 8.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 176.4, 170.9, 170.8, 138.5, 135.1, 128.4, 128.1, 127.7, 124.0, 61.9, 61.7, 58.3, 47.9, 39.5, 14.1, 14.0. IR (neat): 3153, 3052, 1779, 1751, 1697, 1574, 1493, 1235, 1183 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₂₉H₂₇NO₆: C, 71.74; H, 5.61; N, 2.88. Found: C, 71.48; H, 5.66; N, 2.53.
Compound **3b**: mp 253.5 °C (dec.). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.36 (br s, 1 H), 7.29–7.42 (m, 10 H), 4.74 and 4.30 (ABq, 4 H, *J* = 13.2 Hz), 4.69 (s, 2 H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 177.8, 138.2, 135.2, 134.1, 128.1, 127.3, 122.7, 70.5, 46.2. IR (neat): 3148, 3058, 1774, 1712, 1574, 1494, 1182 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₂₂H₁₇NO₃: C, 76.95; H, 4.99; N, 4.08. Found: C, 76.70; H, 5.10; N, 3.85.
Compound **3c**: mp 205 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (br s, 1 H), 7.29 (d, 4 H, *J* = 12.0 Hz), 6.94 (d, 4 H, *J* = 12.0 Hz), 4.24 (s, 2 H), 4.18 (q, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 4.05 (q, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 3.84 (s, 6 H), 3.14 and 3.09 (ABq, 4 H, *J* = 16.0 Hz), 1.22 (t, 3 H, *J* = 8.0 Hz), 1.09 (t, 3 H, *J* = 8.0 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 176.6, 171.0, 170.8, 159.0, 134.4, 130.9, 129.4, 123.1, 113.9, 61.9, 61.6, 58.4, 55.3, 47.8, 39.6, 14.1, 14.0. Anal. Calcd for C₃₁H₃₁NO₈: C, 68.25; H, 5.73; N, 2.57. Found: C, 68.14; H, 5.66; N, 2.41.
- (12) (a) Mori, N.; Ikeda, S.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2722. (b) Ikeda, S.; Watanabe, H.; Sato, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7026. (c) Ikeda, S.; Mori, N.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4779.
- (13) For classical aromatization reagents, see: Fu, P. P.; Harvey, R. G. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 317.
- (14) (a) Möller, B. S.; Undheim, K. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 4209. (b) For a review, see: Mashraqui, S.; Keehn, P. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 637. (c) Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1976**, 65. (d) Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1976**, 133.
- (15) **General Procedure for Aromatization of Cyclohexadienes 3**
With DDQ: Cyclohexadiene **3** (0.15 mmol) and DDQ (0.15 mmol) were dissolved in anhyd toluene (5 mL) and the reaction mixture was stirred under reflux for 24 h. Once cooled, the resulting reaction mixture was washed with distilled H₂O, dried with Na₂SO₄, and evaporated under reduced pressure. Phthalimide **4** was obtained after chromatographical purification using SiO₂.
With MnO₂: Cyclohexadiene **3** (0.15 mmol) and activated MnO₂ (1.5 mmol) were added to anhyd toluene (5 mL). The black suspension was stirred under reflux for 48 h or until completion of the reaction (TLC monitoring). After cooling, the solid was filtered off and the filtrate evaporated under reduced pressure, giving pure **4** in quantitative yields.

- (16) All phthalimides **4** gave analytical and spectral data in accordance with the structure.

Data for Product 4a

Mp 179.5 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 (br s, 1 H), 7.38–7.51 (m, 10 H), 4.15 (q, 4 H, *J* = 7.2 Hz), 3.52 (s, 4

H), 1.19 (t, 6 H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.9, 166.9, 146.9, 136.5, 134.8, 129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 62.2, 60.1, 40.3, 14.1. Anal. Calcd for C₂₉H₂₅NO₆: C, 72.04; H, 5.21; N, 2.90. Found: C, 72.35; H, 5.59; N, 3.12.

Résumé – Abstract – Resumen



Synthèse de *N*-hydroxyphthalimides hautement fonctionnalisées via la cycloaddition [2+2+2] de α,ω -diynes catalysée par des complexes d'iridium et de rhodium. Evaluation de leur activité en tant que catalyseurs d'oxydation aérobie.

Une nouvelle stratégie de synthèse pour la préparation de *N*-hydroxyphthalimides par le biais de la cycloaddition [2+2+2] entre le maléimide et des α,ω -diynes catalysée par le système $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2/\text{DPPE}$ ou $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2/\text{DPPE}$ a été développée. Cette nouvelle méthodologie de synthèse nous a permis de préparer 17 *N*-hydroxyphthalimides originaux en seulement quatre étapes et avec des rendements compris entre 47 et 85%. Nous avons aussi utilisé cette approche dans la préparation de 5 nouveaux *N*-hydroxyphthalimides possédant deux axes d'atropoisomérisation et 2 phthalimides originaux énanti- et atropoisomériquement purs avec des rendements compris entre 15 et 44%.

L'activité de ces *N*-hydroxyphthalimides en tant que catalyseurs d'oxydation aérobie a été évaluée et nous avons obtenu dans certains cas, des activités similaires à celle du NHPI, l'indane étant transformé en indanone avec 57% de rendement à un taux de conversion de 84% dans nos conditions de réactions.

Mots clés: *N*-hydroxyphthalimides, cyclotrimérisation, α,ω -diynes, maléimide, iridium, rhodium, oxydation aérobie, atropoisomérisation



Synthesis of highly functionalized *N*-hydroxyphthalimides via the [2+2+2] cycloaddition of α,ω -alkynes catalyzed by iridium and rhodium complexes. Evaluation of their activity as aerobic oxidation catalysts.

We have developed a new synthetic strategy for the preparation of highly functionalized *N*-hydroxyphthalimides via the $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2/\text{DPPE}$ or $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2/\text{DPPE}$ catalyzed [2+2+2] cycloaddition between maleimide and α,ω -alkynes. With this new methodology, we have prepared 17 new *N*-hydroxyphthalimides in only four steps in 47-85 yields. We have also applied this approach in the synthesis of 5 new *N*-hydroxyphthalimides with two atropoisomeric axes and 2 new enantio- and atropoisomeric phthalimides in 15-44%.

The activity as aerobic oxidation catalysts of the prepared *N*-hydroxyphthalimides was evaluated and in some cases, the results are similar to those obtained with NHPI for the oxidation of indane to indanone (57% yield at 84% conversion in our reaction conditions).

Keywords: *N*-hydroxyphthalimides, cyclotrimerization, α,ω -diynes, maleimide, iridium, rhodium, aerobic oxidation, atropoisomerism



Síntesis de *N*-hidroxifitalimidias altamente funcionalizadas via la cicloadición [2+2+2] de α,ω -alquinos catalizada por complejos de iridio y rodio. Evaluación de la capacidad catalítica en la oxidación aeróbica.

Se ha desarrollado una nueva estrategia para la síntesis de *N*-hidroxifitalimidias altamente funcionalizadas via la cicloadición [2+2+2] entre la maleimida y α,ω -alquinos catalizada por el sistema $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2/\text{DPPE}$ o $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2/\text{DPPE}$. Esta metodología nos permitió la preparación de 17 nuevas *N*-hidroxifitalimidias en solamente cuatro etapas con rendimientos entre 47 y 85%. Este procedimiento fue también utilizado en la preparación de 5 nuevas *N*-hidroxifitalimidias presentando dos ejes de atropoisomería y dos fitalimidias enantio- y atropoisoméricamente puras con rendimientos comprendidos entre 15 y 44%.

La capacidad catalítica de las *N*-hidroxifitalimidias sintetizadas fue evaluada en la oxidación aeróbica del indano en indanona y las actividades catalíticas obtenidas son en algunos casos similares a la actividad de la NHPI en nuestras condiciones de reacción.

Palabras clave: *N*-hidroxifitalimidias, ciclotrimerización, α,ω -diinos, maleimida, iridio, rodio, oxidación aeróbica, atropoisomería.