



Conception de catalyseurs d'oxydation non métalliques utilisant l'oxygène de l'air

Rémi Vanel

► To cite this version:

Rémi Vanel. Conception de catalyseurs d'oxydation non métalliques utilisant l'oxygène de l'air. Sciences agricoles. Université de Grenoble, 2011. Français. NNT : 2011GRENV058 . tel-00650134

HAL Id: tel-00650134

<https://theses.hal.science/tel-00650134>

Submitted on 9 Dec 2011

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

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **CHIMIE ORGANIQUE**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Rémi VANEL

Thèse dirigée par le **Dr. Jacques EINHORN** et
codirigée par le **Dr. Cathy EINHORN**

préparée au sein du **Département de Chimie Moléculaire**
dans l'**École Doctorale Chimie et Sciences du Vivant**

Conception de catalyseurs d'oxydation non métalliques utilisant l'oxygène de l'air

Thèse soutenue publiquement le **18 novembre 2011**,
devant le jury composé de :

Prof. Françoise COLOBERT

Professeur, Université de Strasbourg, Rapporteur.

Dr. Daniel DAUZONNE

Directeur de Recherches, Institut Curie, Paris, Rapporteur.

Prof. Anne MILET

Professeur, Université Joseph Fourier, Grenoble, Président.

Dr. Jacques EINHORN

Directeur de Recherches, Université Joseph Fourier, Grenoble, Directeur
de Thèse.



Remerciements

Je remercie d'abord le Professeur Françoise Colobert de l'Université de Strasbourg et le Docteur Daniel Dauzonne de l'institut Curie de Paris d'avoir accepté de lire et de juger mon manuscrit de thèse ainsi que de faire partie de mon jury et merci au Professeur Anne Milet d'avoir bien voulu le présider.

Je remercie également le Département de Chimie Moléculaire et son directeur le Professeur Pascal Dumy pour m'avoir permis de réaliser ma thèse dans ses locaux et pour le financement qui m'a été octroyé ainsi que les organismes tutélaires, l'Université de Grenoble et le CNRS. Merci aux directeurs du SERCO les docteurs Andrew Greene et Jacques Einhorn pour leur accueil.

J'adresse un grand remerciement à mes directeurs de thèse les Docteurs Cathy et Jacques Einhorn pour la qualité de leur encadrement grâce auquel j'ai progressé et acquis la rigueur nécessaire pour appréhender ce projet. Tout en étant toujours présents et disponibles ils ont toujours su me laisser une grande liberté dans mon travail ce qui m'a permis de développer une réelle autonomie. Encore merci !

Merci aussi au Docteur Florian Berthiol pour ses nombreux conseils, son aide précieuse et la bonne humeur qu'il a su amener dans l'équipe. Je remercie aussi les autres permanents de la thématique dont Véronique et Pierre-Yves pour leurs nombreux conseils et remarques ainsi que d'autres permanents du SERCO : Alice, Nadia, Andrew, Fred, Jean-François, Jean-Pierre, Philippe, Séb sans oublier Martine, Pascale, Solange et Pierre-Marc.

J'adresse mes remerciements aux membres des différents services d'analyses du DCM : Béatrice et Sylvette (RMN), Laure et Rodolphe (Masse) et Christian (DRX).

Je salue chaleureusement mes anciens voisins du CIRE avec qui j'ai partagé les locaux pendant mes deux premières années de thèse : Catherine, Gisèle, Amaury, Fabrice, Guy, Olivier et Nicolas.

Merci aussi aux thésards et post-docs du SERCO que j'ai croisé au cours de ma thèse : Anushree, Maryse, Cyril, Daniel, Fred, Emilien, Jérôme, Julien, Rémi, Simon.

Enfin je remercie mes parents, tout le reste de ma famille pour m'avoir soutenu et Laetitia pour son aide, son amour et sa grande patience.

Je dédie une partie de ce manuscrit à la mémoire de mon grand-père Robert.

Sommaire

Introduction.....	6
Chapitre 1 : Oxydations en synthèse organique utilisant l'oxygène moléculaire	7
I. Généralités.....	7
II. Oxydations aérobies impliquant des catalyseurs métalliques.....	8
III. Autoxydations.....	10
IV. Oxydations aérobies catalysées par le NHPI et ses analogues.....	12
1) Le PINO et le TEMPO : deux radicaux <i>N</i> -oxyles très différents.....	12
2) Réactivité du NHPI en catalyse d'oxydation.....	14
V. Réactivité des analogues du NHPI	28
1) <i>N</i> -hydroxyimides	28
2) Analogues modifiés sur le motif phtalimide	29
VI. Analogues polyaromatiques	35
1) Analogues polyaromatiques obtenus à partir des 1,3-isobenzofuranes	35
2) Analogues polyaromatiques obtenus par cyclotrimérisation [2+2+2]	38
VII. Analogues chiraux du NHPI.....	40
VIII. Conclusion.....	44
Objectifs et stratégies	45
Chapitre 2 : Accès aux dérivés phtaliques à partir de thiophènes <i>S</i> -oxydés.....	47
I. Synthèse et réactivité des thiophènes <i>S</i> -oxydés	47
1) Les dioxydes de thiophène.....	47
2) Les oxydes de thiophènes.....	49
3) Bilan.....	53
II. Synthèse de tétraarylthiophènes	54
1) Les méthodes d'accès.....	55
2) Synthèse de 2,5-diaryl-3,4-dibromothiophènes.....	57
3) Préparation de tétraarylthiophènes	60
III. Synthèse et transformation d'oxydes de thiophènes.....	64
1) Obtention des oxydes de thiophènes.....	64
2) Réactions de Diels-Alder	66
3) Conclusion.....	69
IV. Synthèse et transformation de dioxydes de thiophènes	70
1) Obtention des dioxydes de thiophènes	70

2) Réactions de cycloaddition [4+2] sur des dioxydes de thiophène.....	76
3) Bilan.....	81
V. Conclusion.....	81
Chapitre 3 : Synthèse et transformation de phtalimides polyaromatiques obtenus à partir de cyclopentadiénones	82
I. Synthèse et réactivité des cyclopentadiénones polyaromatiques.....	82
1) Préparation.....	82
2) Réactivité	84
3) Bilan.....	86
II. Synthèse de dibenzylcétones	86
1) Méthodes d'accès aux dibenzylcétones.....	86
2) Préparation de dibenzylcétones fonctionnalisées.....	88
III. Synthèse et réactivité des tétraarylcyclopentadiénones (tétracyclones).....	90
1) Formation de tétracyclones.....	90
2) Cycloaddition de Diels-Alder entre des tétracyclones et le 2-bromomaléimide	91
IV. Synthèse et réactivité des diarylcyclopentaacénaphthylénones (acécyclones)	93
1) Obtention des acécyclones	93
2) Cycloaddition de Diels-Alder entre des acécyclones et le 2-bromomaléimide.....	94
V. Transformations fonctionnelles sur des phtalimides polyaromatiques	96
1) Synthèse de polycyanophtalimides	96
2) Synthèse de diamines par hydrogénation catalytique	98
3) Synthèse de biphénols	99
VI. Aspects stéréochimiques	99
1) Atropoisomérisation des acénaphthophtalimides.....	99
2) Essais d'isomérisations d'atropoisomères	101
3) Synthèse de biphénols 119- <i>trans</i> énantio purs.....	103
4) Bilan.....	104
VII. Conclusion.....	105
Chapitre 4 : Synthèse de <i>N</i> -hydroxyimides et évaluation de leurs performances en catalyse d'oxydation aérobie	106
I. <i>N</i> -Hydroxylations de phtalimides polyaromatiques	106
1) <i>N</i> -Hydroxylation des tétraarylphtalimides	106
2) <i>N</i> -Hydroxylation de diarylacénaphthophtalimides	107
II. Catalyse d'oxydation aérobie.....	108
1) Conditions opératoires	108

2) Oxydations aérobies catalysées par des <i>N</i> -hydroxytétraarylphtalimides	109
3) Oxydations aérobies catalysées par des <i>N</i> -hydroxyacénaphthophtalimides	111
III. Conclusion et perspectives	112
Conclusion et perspectives	113
Experimental Section	114
I. General	114
II. Synthesis of 2,5-diaryl-3,4-dibromothiophenes	115
III. Synthesis of tetraarylthiophenes	119
IV. Synthesis of thiophene-S-oxydes	130
V. Synthesis of thiophene-S,S-dioxides	132
VI. Cycloadditions employing thiophene-S-oxides and aromatisation of the adducts	139
VII. Preparation of substituted dibenzylketones	142
VIII. Preparation of tetracyclones and acetyclones	149
IX. Synthesis of polyarylated phthalimides starting from cyclopentadienones	160
X. Transformations of phtalimides	175
XI. Formation of <i>N</i> -hydroxyimides starting from corresponding phthalimides	186
XII. Aerobic oxidations of indan to indanol and indanon catalysed by <i>N</i> -hydroxyimides	205
Références	206

Abréviations utilisées

Ac : acétyle
aq. : aqueux
acac : acétylacétionate
anh. : solvant anhydre
AIBN : azobisisobutyronitrile
AL : acide de Lewis
atm. : atmosphère
ATP : agent de transfert de phase
ATR : attenuated total reflection
Ar : aryle
BDE : bond dissociation energy
Boc : *tert*-butoxycarbonyle
Bn : benzyle
CAN : nitrate de cérium et d'ammonium
CCM : chromatographie sur couche mince
Cod : 1,5-cyclooctadiène
Cp₂ZrCl₂ : dichlorure de zirconocène
CTP : catalyse par transfert de phase
MCBA : acide *meta*-chlorobenzoïque
m-CPBA : acide *meta*-chloroperbenzoïque
dba : dibenzylidène acétone
DCC : dicyclohexylcarbodiimide
DCI : désorption par ionisation chimique
DCU : dicyclohexylurée
DDAB : bromure de didodécyldiméthylammonium
DEAD : diazodicarboxylate d'éthyle
DMAD : acétylènedicarboxylate de diméthyle
DMAP : diméthylaminopyridine
DMF : diméthylformamide
DMDO : diméthyldioxirane
DMSO : diméthylsulfoxyde
dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppp : 1,2-bis(diphénylphosphino)propane
ee : excès énantiomérique
eq. : équivalent
ESI : electrospray ionisation
CPG : chromatographie en phase gazeuse
h : heure
HPLC : high pressure liquid chromatography
HRMS : high resolution mass spectroscopy
IR : infrarouge
J : joule
J : constante de couplage
j : jour

LDA : diisopropylamidure de lithium
 litt. : littérature
 min : minute
 MS : mass spectroscopy
 m.p. : melting point
 NAPI : *N*-acétoxyphthalimide
 NDHPI : *N,N*-dihydroxypyromellitimide
 NHPI : *N*-hydroxyphthalimide
 NHQI : *N*-hydroxyquinolinimide
 NHS : *N*-hydroxysaccharine
 NHTPPI : *N*-hydrotétraphénylphthalimide
 NHDAPI : *N*-hydroxydiphénylacénaphthophtalimide
 [Ox] : oxydant
 PINO : radical *N*-oxylphthalimide
 Rdt : rendement
 Rf : rapport frontal
 RMN : résonnance magnétique nucléaire
 RPE : résonnance paramagnétique électronique
 [salen] : 2,2'-éthylènebis(nitrilométhylidène)diphénol *N,N'*-éthylènebis(salicylimine)
 SINO : radical *N*-oxylsaccharine
 t.a. : température ambiante
 TEMPO : 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyle
 TEMPOH : 2,2,6,6-tétraméthylpiperidin-1-ol
 TBAB : bromure de tétrabutylammonium
 TBAI : iodure de tétrabutylammonium
 TFA : acide trifluoroacétique
 THF : tétrahydrofurane
 THICA : acide *N, N', N''*-trihydroxyisocyanurique
 TMS : triméthylsilyle
 TON : turnover number
 TosMIC : isocyanure de *para*-toluène sulfonylméthyl
 TPP : tétraphénylporphyrine
 TPPINO : radical *N*-oxyltétraphénylphthalimide
 UHP : eau oxygénée stabilisée par l'urée
 UV : rayonnement ultra-violet
 Δ : chauffage conventionnel
 δ : déplacement chimique

Introduction

Introduction

L'oxydation de molécules organiques est une réaction fondamentale de la chimie organique. A l'échelle du laboratoire, elle est aussi bien utilisée pour transformer des composés simples que pour la synthèse totale de produits naturels complexes. L'oxydation est très largement employée à l'échelle industrielle pour valoriser des produits directement issus du pétrole ; de tels procédés permettent de produire des composés d'intérêt majeur à hauteur de plusieurs millions de tonnes par an. Le principal inconvénient de ces procédés industriels provient de l'utilisation de quantités importantes d'oxydants durs souvent à base de métaux lourds toxiques ou de composés inorganiques dangereux tels que l'acide nitrique inadaptés au contexte actuel de développement durable.

Des méthodes alternatives moins « nocives » existent, impliquant des oxydants moins durs tels que l'oxygène moléculaire. Un catalyseur adapté est cependant nécessaire pour permettre sa réaction avec un substrat organique. Parmi eux, le *N*-hydroxyphtalimide (NHPI) connaît depuis presque deux décennies un développement important, mais bien que son champ d'application n'ait cessé de s'étendre, son utilisation à l'échelle industrielle reste limitée, principalement à cause des charges importantes en catalyseur généralement requises.

Dans ce contexte, notre groupe a synthétisé des analogues polyaromatiques du NHPI dont certains ont permis de réduire ces charges et d'améliorer les rendements d'oxydation d'hydrocarbures benzyliques, tout en travaillant dans des conditions très douces. Des catalyseurs chiraux de symétrie C_2 ont également été synthétisés et l'un d'entre eux a affiché des performances exceptionnelles au cours de dédoublements cinétiques. Ces résultats nous ont conduits à chercher de nouvelles voies d'accès efficaces et générales à des catalyseurs tétraarylés et à introduire la chiralité dans cette série. Avant de présenter notre démarche et nos résultats nous allons rappeler les utilisations du NHPI dans le contexte de l'oxydation aérobie puis présenter les principaux analogues répertoriés dans la littérature.

Chapitre 1 : Oxydations en synthèse organique utilisant l'oxygène moléculaire

Chapitre 1 : Oxydations en synthèse organique utilisant l'oxygène moléculaire

I. Généralités

L'oxygène moléculaire constitue l'oxydant « idéal » en tant que substitut aux oxydants traditionnels. Partout disponible (1/5 de l'atmosphère terrestre), c'est une ressource bon marché très abondante (la production industrielle d'oxygène atteint 100 millions de tonnes par an¹), ce qui lui permet d'occuper une place prépondérante dans le contexte actuel de chimie verte.

Dans la nature, il existe principalement sous forme triplet paramagnétique, plus stable. Cette forme biradicalaire est très réactive vis-à-vis d'autres espèces radicalaires², cependant, sous cette forme, l'oxygène moléculaire n'est en fait que peu réactif vis-à-vis de la plupart des espèces organiques diamagnétiques (état singulet) de par la règle d'interdiction de spin de Wigner³. Pour faire réagir l'oxygène moléculaire triplet sur une molécule diamagnétique une activation est nécessaire : il peut s'agir d'un chauffage, d'une irradiation lumineuse, d'une décharge électrique, de l'ajout d'un initiateur ou d'un catalyseur.

Une solution consiste à activer l'oxygène par irradiation lumineuse en présence d'un photosensibilisateur (bleu de méthylène, porphyrines...) pour obtenir sa forme excitée (singulet). L'oxygène peut ainsi intervenir dans des réactions péricycliques telles que des réactions de Diels-Alder conduisant la plupart du temps à des hydroperoxydes ou des endoperoxydes.^{2,4}

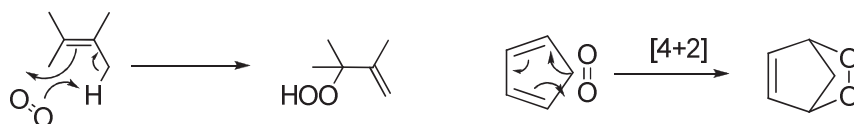


Schéma 1

¹ J. Emsley, "Oxygen". *Nature's Building Blocks: An A-Z Guide to the Elements*. Oxford University Press, Oxford, 2001.

² M. Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS, Washington D. C., 1990.

³ J. W. Verhoeven, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 2223-2286.

⁴ C. F. Wilcox, Jr., M. P. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1258-1262.

Une autre solution consiste à activer l'oxygène par des décharges électriques ou des rayonnements UV pour produire de l'ozone, principalement utilisée dans les réactions dites d'ozonolyses.⁵

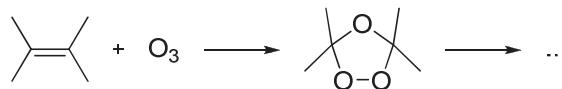


Schéma 2

Cette chimie, basée sur l'activation préalable de l'oxygène moléculaire, ne sera pas développée davantage dans ce manuscrit.

II. Oxydations aérobies impliquant des catalyseurs métalliques

L'oxydation aérobie directe d'hydrocarbures est une voie attrayante pour produire des composés organiques oxydés (alcools, cétones, acides carboxyliques, époxydes...), qui sont des matières premières largement utilisées en chimie des polymères notamment. Ces précurseurs sont produits à l'échelle industrielle en utilisant des oxydants durs, tels que l'acide nitrique, nocifs pour l'environnement.⁶

Des procédés utilisant l'oxygène moléculaire ont été développés. Dans certains de ces systèmes, l'oxygène n'est pas impliqué en tant qu'espèce réactive mais il contribue à régénérer l'espèce active métallique (directement ou à l'aide d'un cooxydant). L'un des plus connu est le procédé Wacker⁷ qui est utilisé pour produire industriellement l'acétaldéhyde à partir de l'éthylène.

⁵ S. D. Burke, R. Danheiser, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis – Oxidizing and Reducing Agents*, John Wiley & Sons, Chichester, **1999**.

⁶ J. E. Bäckvall, *Modern Oxidation Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

⁷ J. Pieran J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3506-3523.

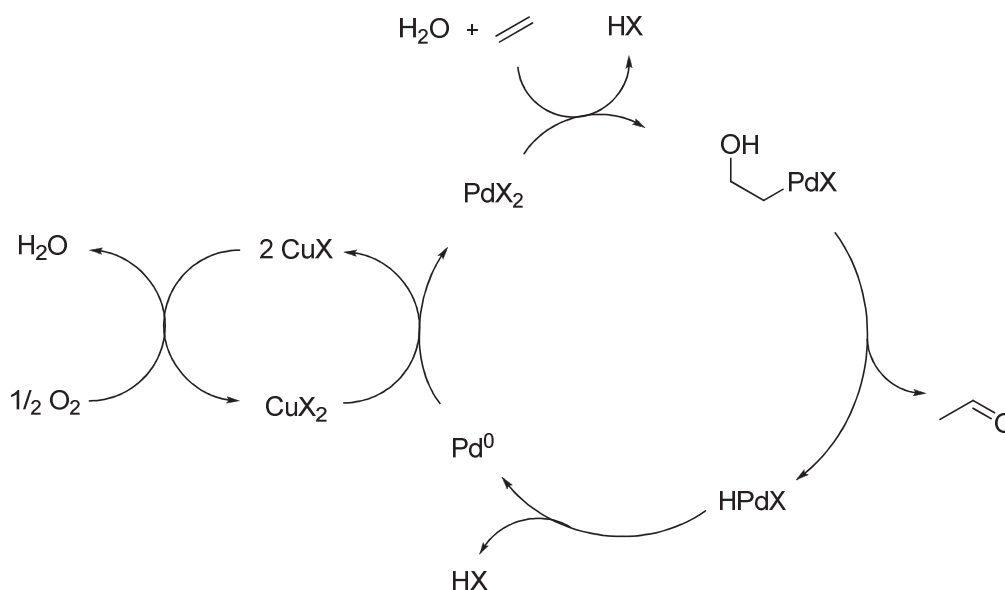


Schéma 3

Des réactions d'oxydation aérobies d'alcanes saturés ont été également étudiées : les systèmes bioinspirés de Gif décrits par Barton *et coll.*⁸ ont donné des résultats intéressants lors de l'oxydation de l'adamantane en présence d'oxygène moléculaire.⁹

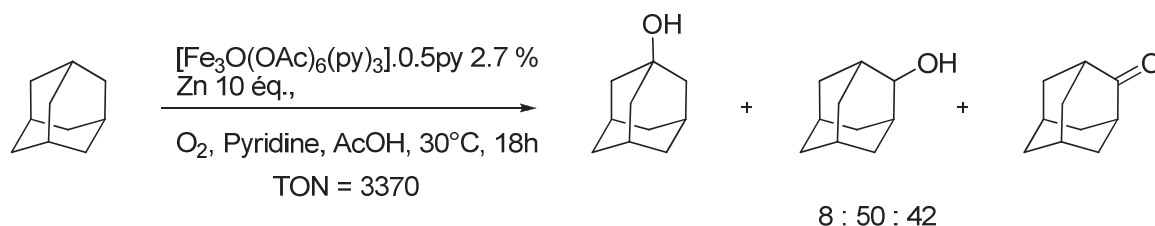


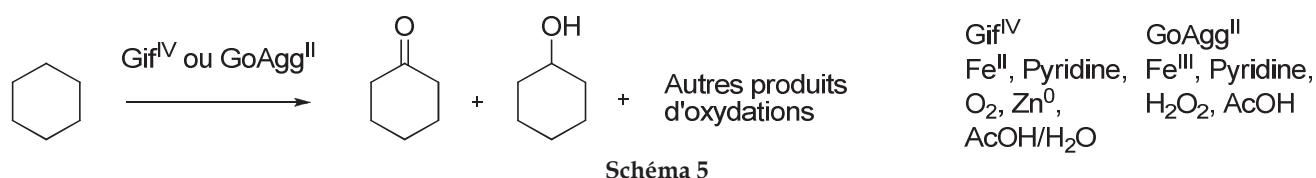
Schéma 4

Cependant, les applications industrielles de ces méthodes sont limitées. Par exemple, Schuchardt a montré que l'oxydation du cyclohexane réalisée avec le système Gif^{IV} n'est pas adaptée à la production (quantités importantes de zinc pour réduire O_2 , manque de sélectivité...) et préconise l'emploi d'un autre système de Gif utilisant, quant à lui, l'eau oxygénée (GoAgg^{II}).¹⁰ Les autres systèmes développés par la suite utilisent des oxydants de type peroxydes tels que le $t\text{BuOOH}$ ⁸, ce qui ne correspond plus à une oxydation aérobie.

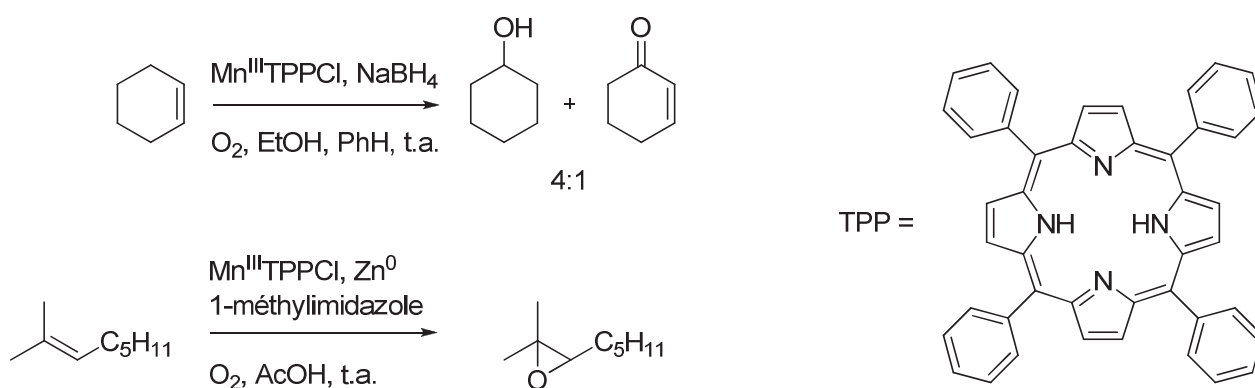
⁸ D. H. R. Barton, D. Doller, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 504-512. D. H. R. Barton, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5805-5817. P. Stravropoulos, R. Celenligil-Cetin, A. E. Tapper, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 745-752.

⁹ D. H. R. Barton, J. Boivin, M. Gastiger, J. Morzycki, R. S. Hay-Motherwell, W. B. Motherwell, N. Ozbalik, K. M. Schwatzenhuber, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 947-955.

¹⁰ U. Schuchardt, W. A. Carvalho, E. V. Spinacé, *Synlett* **1993**, 713-718.



D'autres procédés d'oxydations aérobies d'hydrocarbures existent : les complexes de porphyrines sont, par exemple utilisés pour oxyder des hydrocarbures simples : Tabuchi¹¹ et Mansuy¹² oxydent des oléfines en présence d'un complexe de manganèse et d'un réducteur à température ambiante.



Toutefois, ces systèmes restent peu performants (TON modestes) et produisent des déchets non recyclables. Des analogues perfluorés de porphyrines¹³ améliorent les performances mais sont plus difficiles d'accès.

III. Autoxydations

L'oxygène peut également être à l'origine de réactions l'impliquant directement comme espèce active. A hautes températures (vers 250°C), des hydrocarbures (saturés ou insaturés) d'origine fossile peuvent ainsi subir des réactions d'oxydations *via* des ruptures homolytiques de liaisons C-H et C-C. Communément appelées réactions de combustion, elles sont habituellement exothermiques (688 kcal.mol⁻¹ avec le *n*-butane, 293 kcal.mol⁻¹ avec l'acétylène ou encore 782 kcal.mol⁻¹ avec le benzène) et sont largement utilisées pour la production d'énergie¹⁴.

¹¹ I. Tabushi, N. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6456-6458.

¹² P. Battioni, J.-F. Bartoli, P. Leduc, M. Fontecave, D. Mansuy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 791-792.

¹³ C. Liu, D.-M. Shen, Q.-Y. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2703-2706. J. Leroy, A. Bondon, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 417-433.

L'oxygène triplet peut également réagir sur des substrats organiques pourvus d'un site activable (hydrogène en position benzylique, allylique, en α d'un hétéroatome, aldéhydique...), à des températures plus raisonnables *via* des réactions d'autoxydations.^{14,15} Ces réactions sont généralement activées par la lumière¹⁶, un initiateur de radicaux (peroxydes, AIBN) ou par un métal de transition (Co, Cu...)¹⁷ conduisant à un radical organique $R^\bullet$. Ce dernier réagit avec O_2 au cours de l'étape de propagation pour conduire rapidement à un radical peroxy. Ensuite, l'arrachement d'un hydrogène par $ROO^\bullet$ sur une molécule de substrat permet la formation de l'hydroperoxyde, et d'un nouveau radical $R^\bullet$. Il s'agit de l'étape cinétiquement limitante du processus. Au cours de la terminaison, deux molécules de radicaux peroxy se combinent pour donner un composé tétrouxyde très instable qui se décompose par extrusion d' O_2 conduisant à deux produits d'oxydation (pour des radicaux primaires et secondaires).

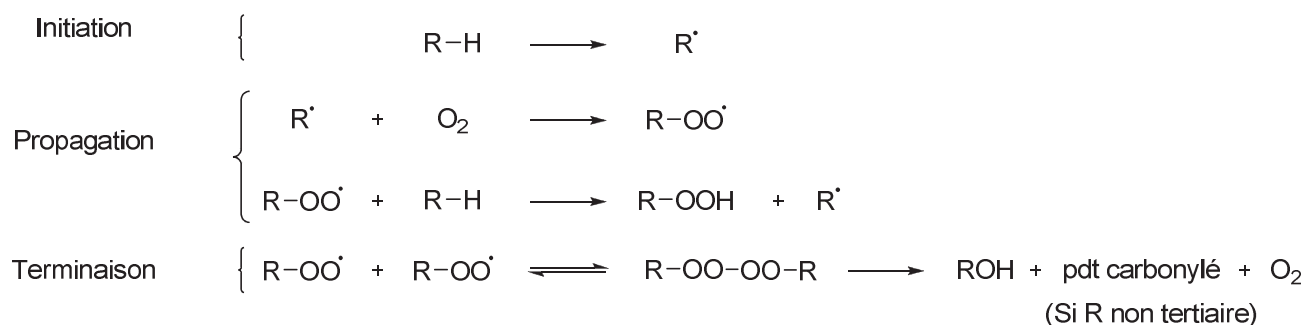


Schéma 7

L'un des exemples les plus connus est la formation de peroxydes de THF, qui se produit même à température ambiante, et dont l'accumulation peut provoquer des explosions. Par contre, l'hydroperoxyde du cumène est d'un intérêt industriel majeur puisqu'il se décompose, en milieu acide, en phénol et en acétone (procédé de Hock)¹⁸. Environ 95% de la production mondiale de phénol fait appel à ce procédé.

¹⁴ J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba, *Free Radicals in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Paris, **1995**.

¹⁵ B. M. Trost, I. Fleming, *Comprehensive Organic Sythesis* Vol. 7, Pergamon Press, Oxford, **1991**.

¹⁶ M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry 6th Editions*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, **2007**.

¹⁷ A. E. Shilov, G. B. Shul'pin *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879-2932.

¹⁸ P. Renaud, M. P. Sibi, *Radicals in Organic Synthesis, Vol.2 : Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.

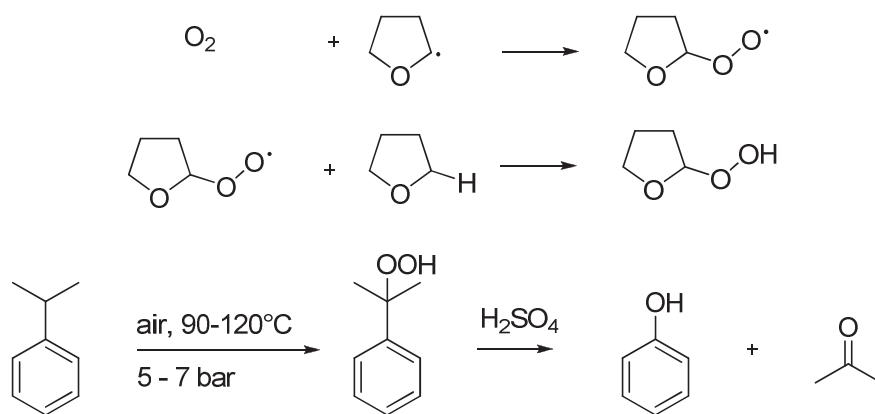


Schéma 8

IV. Oxydations aérobies catalysées par le NHPI et ses analogues

1) Le PINO et le TEMPO : deux radicaux N-oxydes très différents

La principale limitation des réactions d'autoxydation provient de leur manque de sélectivité, celle-ci est d'autant plus accentuée qu'il est souvent nécessaire d'utiliser de hautes températures afin d'obtenir de bonnes conversions.

Depuis une vingtaine d'années, un intérêt grandissant s'est développé autour du NHPI.^{19,20} En effet, ce composé catalyse des réactions d'oxydations aérobies variées *via* la formation d'un radical N-oxyde, de type nitroxyde, très réactif : le PINO, capable d'arracher un hydrogène du substrat.

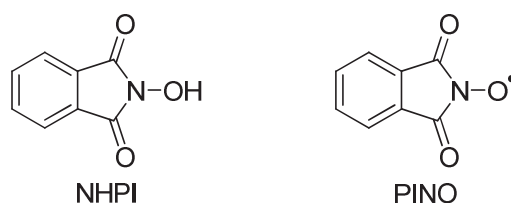


Schéma 9

Une comparaison utile peut être faite avec un autre nitroxyde classique, le TEMPO. Ce dernier est stable à température ambiante et stockable. Toutefois, à l'opposé du PINO, il n'est pas capable d'arracher d'hydrogène d'un substrat. Ces observations peuvent s'expliquer en comparant les énergies des liaisons ou BDE (Bond Dissociation Energy).

¹⁹ F. Recupero, C. Punta, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3800-3842.

²⁰ Y. Ishii, S. Sakagushi, *Catalysis Today* **2006**, 117, 105-113.

Pedulli²¹ *et coll.* ont mesuré par RPE la BDE du NHPI évaluée à 369 kJ.mol⁻¹ contre 292 kJ.mol⁻¹ pour le TEMPOH ce qui va dans le sens d'une plus grande réactivité du PINO par rapport à celle du TEMPO.

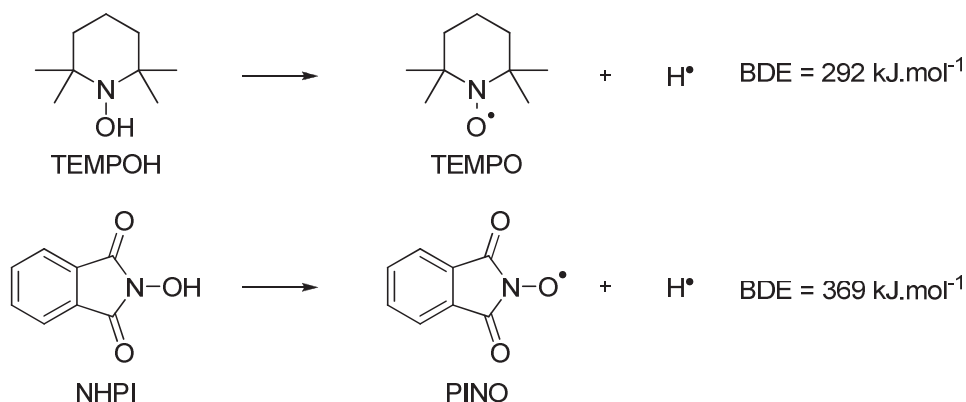


Schéma 10

Cette différence d'énergie peut s'interpréter structuellement. Le TEMPO comme le PINO possèdent chacun deux formes mésomères similaires. Cependant, dans le cas du PINO, la forme pourvue d'un radical cation localisé sur l'azote est déstabilisée à cause de la présence de groupements attracteurs en α et α' , alors que la présence de groupements méthyles inductifs donneurs dans le cas du TEMPO stabilise au contraire cette forme.²²

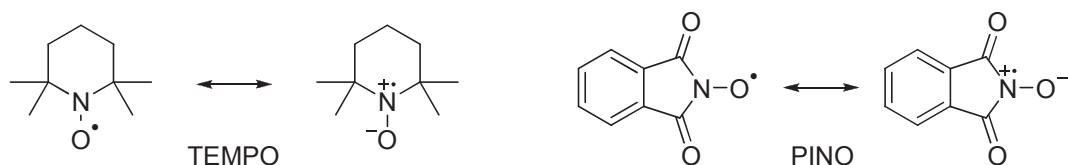


Schéma 11

De plus, la présence des groupements carbonyles contribue à la stabilisation du NHPI par rapport à celle du TEMPO, par la possibilité d'établir une liaison hydrogène avec les carbonyles de l'imide et par la présence de formes résonantes.

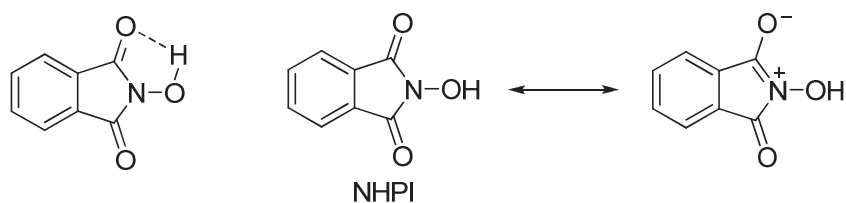


Schéma 12

²¹ R. Amorati, M. Lucarini, M. Mugnaini, G. F. Pedulli, F. Minisci, F. Recupero, F. Fontana, P. Astolfi, L. Greci, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1747-1754.

²² R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1051-1071.

2) Réactivité du NHPI en catalyse d'oxydation

a. Bref historique

La première utilisation du NHPI remonte à 1977 avec les travaux de Grochowki *et coll*²³, qui ont montré que le NHPI catalyse la réaction d'addition d'éthers sur le DEAD. Les auteurs suggèrent un mécanisme radicalaire impliquant le PINO²⁴ formé par transfert d'un radical H• du NHPI vers le DEAD.

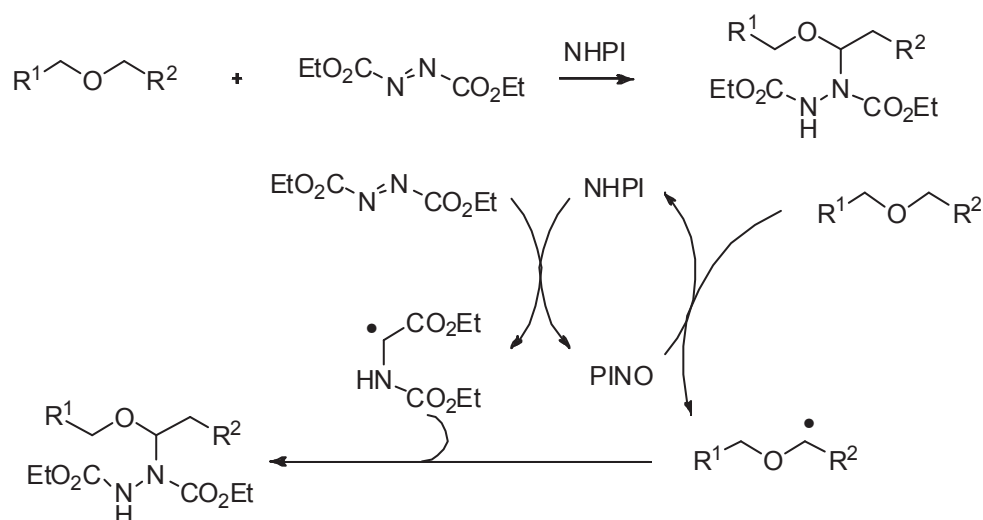


Schéma 13

Cette équipe a également réalisé l'oxydation du 2-propanol en acétone avec le *m*-CPBA en présence de 10 mol% de NHPI.

Le NHPI a ensuite été utilisé par le groupe de Masui²⁵ pour oxyder une série d'alcools en cétones par voie électrochimique. L'activation du NHPI est réalisée au niveau de l'anode par transfert d'un électron par mole de NHPI. La méthodologie a été étendue aux amides et

²³ E. Grochowski, T. Boleslawska, J. Jurczak, *Synthesis*, **1977**, 718-720.

²⁴ L'existence du radical PINO avait déjà été démontrée à l'époque : A. Mackor, Th. A. J. W. Wajer, Th. De Boer, *Tetrahedron* **1968**, 24, 1623.

²⁵ M. Masui, T. Ueshima, S. Ozaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commu.* **1983**, 479-480.

lactames²⁶, aux acétals^{27,28}, aux hydrocarbures allyliques, benzyliques²⁹ et/ou activés par un hétéroatome.³⁰

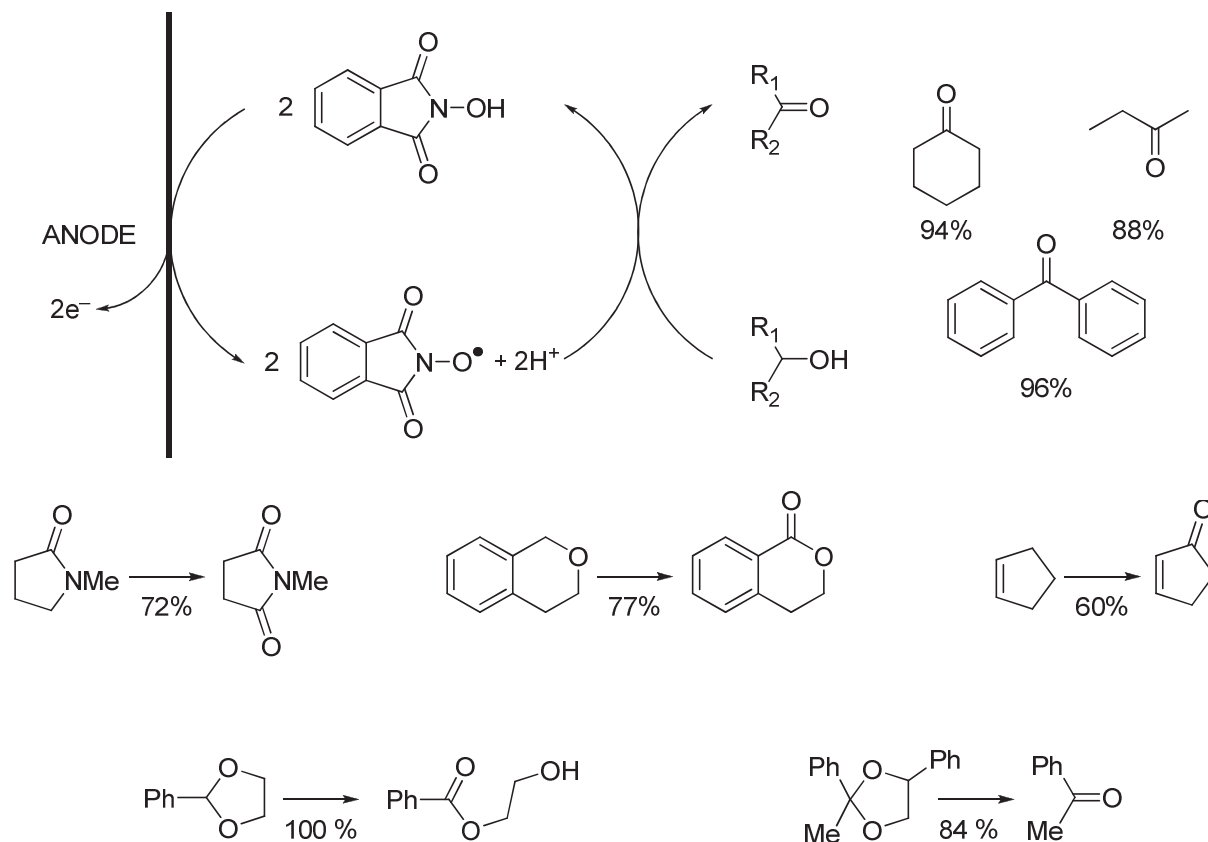


Schéma 14

En 1986, un brevet industriel³¹ mentionne l'oxydation aérobie de terpènes avec formation d'hydroperoxydes à l'aide du NHPI en quantités équimolaires.

En 1995, les travaux publiés par le groupe d'Ishii marquent une avancée importante dans le domaine de l'oxydation aérobie : des hydrocarbures benzyliques sont pour la première fois oxydés en présence de NHPI en quantités catalytiques.³²

²⁶ M. Masui, S. Hara, S. Ozaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 975-979.

²⁷ M. Masui, T. Kawaguchi, S. Yoshida, S. Ozaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 1837-1839.

²⁸ M. Masui, T. Kawaguchi, S. Ozaki, *Chem. Commun.* **1985**, 1484-1485.

²⁹ M. Masui, K. Hosomi, K. Tsuchida, S. Ozaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 4798-4802.

³⁰ M. Masui, S. Hara, T. Ueshima, T. Kawaguchi, S. Ozaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 4209-4211.

³¹ J. Foricher, C. Fürbringer, K. Pfoertner, EP198351, **1986**.

³² Y. Ishii, K. Nakayama, M. Takeno, S. Sakaguchi, T. Iwahama, Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3934-3935.

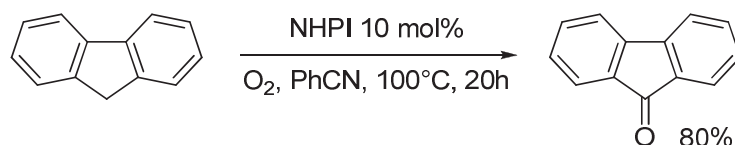


Schéma 15

b. Études mécanistiques

Généralement, le mécanisme proposé pour les oxydations catalysées par le NHPI est le suivant.

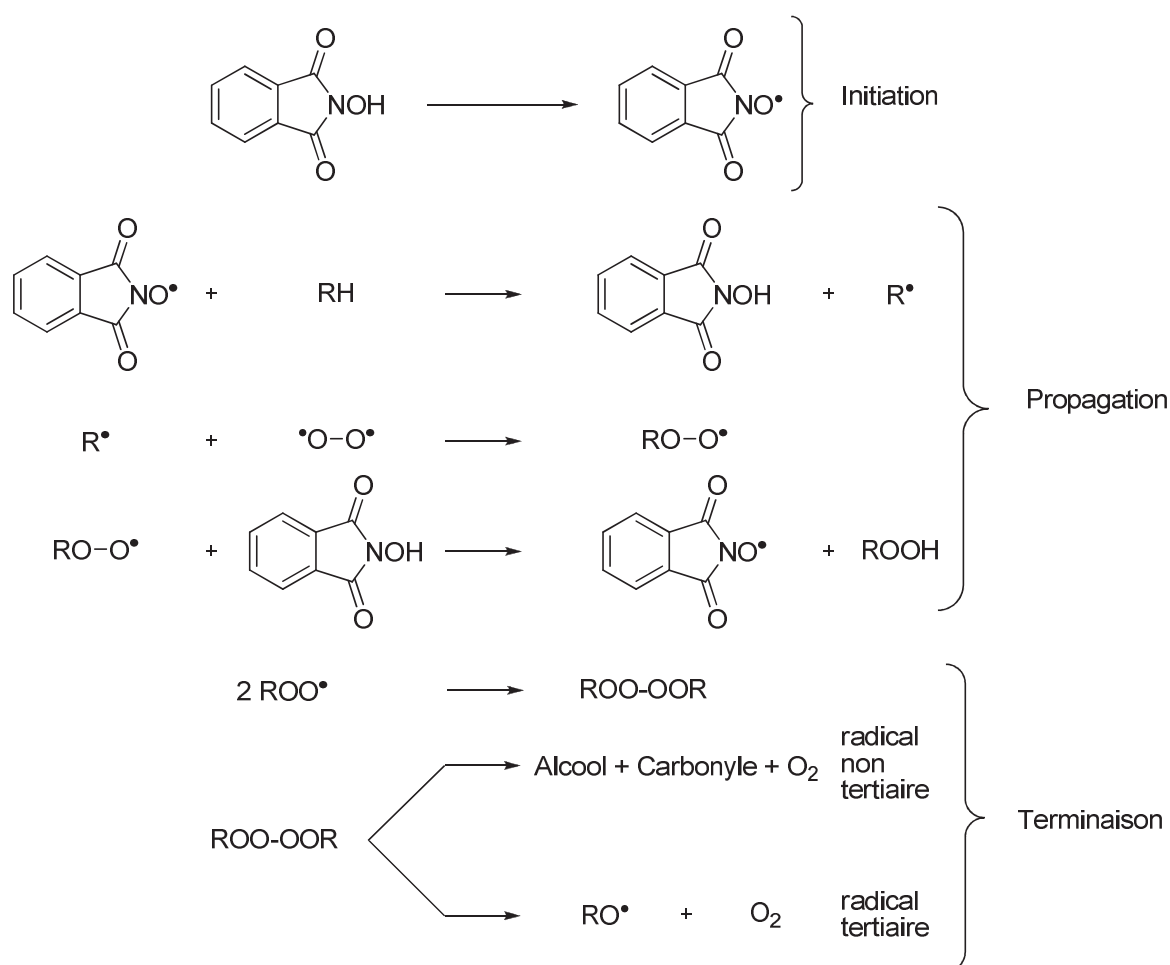


Schéma 16

Le NHPI nécessite une activation pour se transformer en PINO. Il peut s'agir de l'ajout d'un initiateur de radicaux, d'un chauffage ou de l'utilisation de sels métalliques tels que le Co^{II} ou le Cu^{I} .

Le radical PINO obtenu réagit avec le substrat pour former le radical organique $\text{R}^\bullet$ qui réagit avec O_2 pour produire un radical peroxy $\text{ROO}^\bullet$. Ce dernier arrache l'hydrogène du

NHPI, ce qui permet de régénérer la forme active du catalyseur (PINO). L'étape de terminaison reste la même que dans le cas de l'autoxydation non catalysée.

Ce mécanisme peut encore être représenté sous la forme du cycle catalytique ci-dessous.

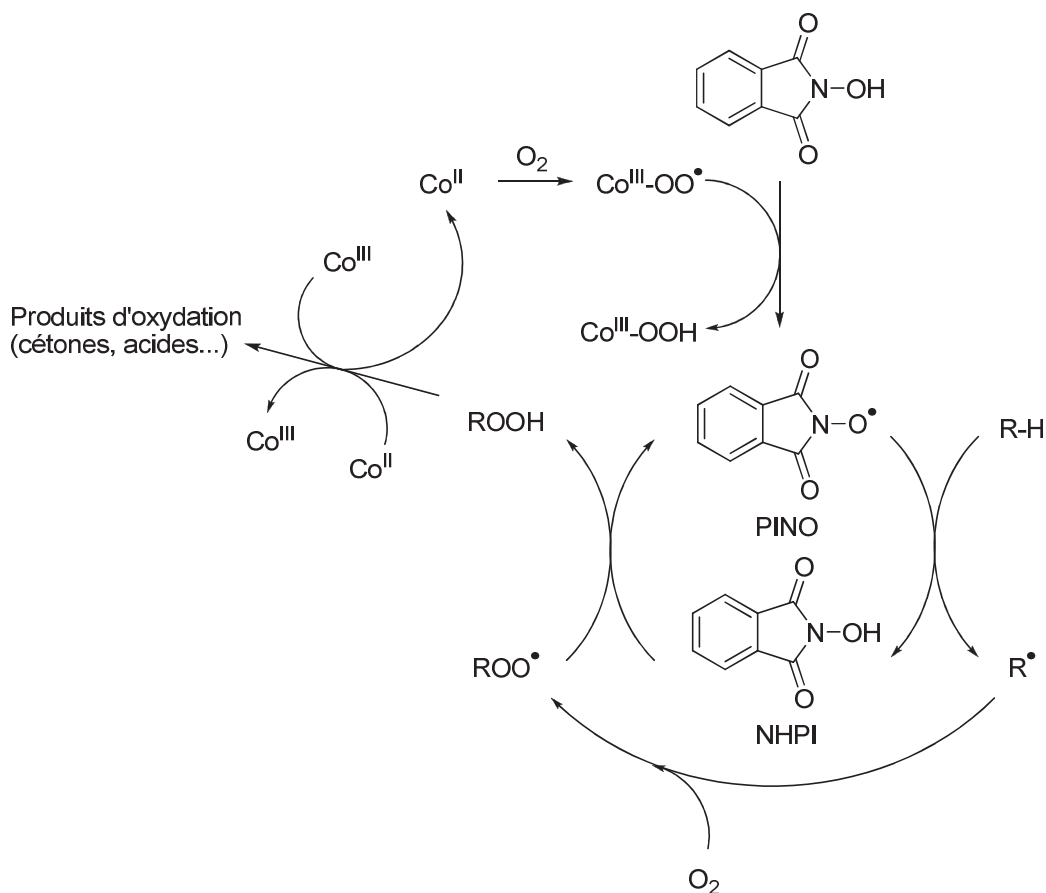


Schéma 17

L'efficacité de la catalyse au NHPI provient principalement de la plus grande réactivité cinétique du PINO par rapport à celle due au radical peroxy.²¹ Le groupe de Minisci³³ a constaté, d'une part, que la réaction entre le radical *t*-butylperoxy et le cumène (étape cinétiquement déterminante de l'autoxydation non catalysée) est dix fois moins rapide que l'arrachement de l'hydrogène du cumène par le PINO et, d'autre part, que le radical *t*BuOO• réagit mille fois plus vite sur le NHPI que sur le cumène. Ainsi, l'ensemble des deux étapes faisant intervenir le NHPI et le PINO est cinétiquement plus performant que l'autoxydation non catalysée.^{22,33}

³³ F. Minisci, F. Recupero, A. Cecchetto, C. Gambarotti, C. Punta, R. Faletti, R. Paganelli, G. F. Pedulli, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 109-119.

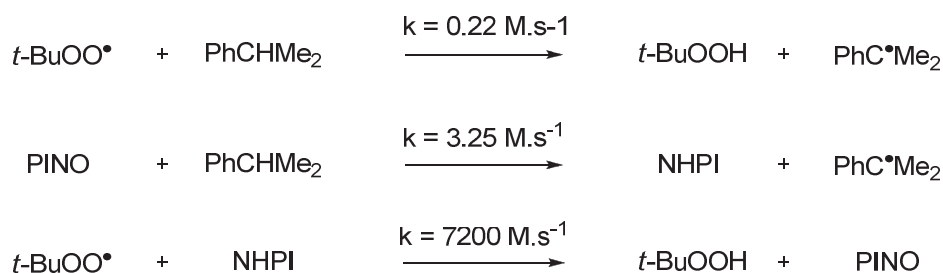


Schéma 18

L'hydroperoxyde peut évoluer en fonction des conditions réactionnelles. En présence d'un acide de Lewis (sel métallique), il peut se déshydrater pour donner le produit carbonylé ; le mécanisme reste encore mal compris. L'hydroperoxyde peut aussi se décomposer en réagissant avec le métal pour reformer un radical alkylperoxyde ou conduire à un radical alkyloxyde plus réactif (réaction de type Fenton).^{19,22}

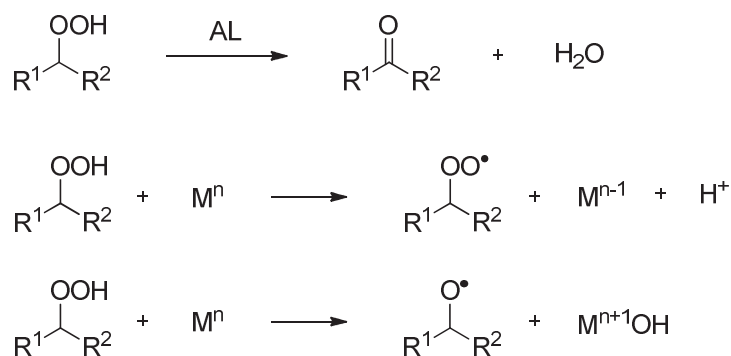


Schéma 19

Le radical PINO n'est pas stable et finit par se décomposer selon un processus de trimérisation provoquant ainsi la rupture du cycle catalytique. Pour cette raison, ces oxydations aérobies nécessitent des quantités importantes de NHPI (10-20 mol%). L'équipe de Masui³⁴ a formé le radical PINO par électrochimie et observé sa disparition par spectrophotométrie. Les auteurs proposent un mécanisme bimoléculaire et sont parvenus à isoler le trimère. La réaction commence avec la dismutation du PINO qui fournit du NHPI et un nitrosoacylium **I** qui subit l'addition nucléophile d'une molécule de NHPI. Le groupement nitroso de **II** est ensuite substitué par une deuxième molécule de NHPI

³⁴ C. Ueda, M. Noyama, H. Ohmori, M. Masui, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1372-1377.

conduisant au trimère. Des travaux ultérieurs expliquent la formation du trimère par un mécanisme d'ouverture du radical PINO (sans dismutation).³⁵

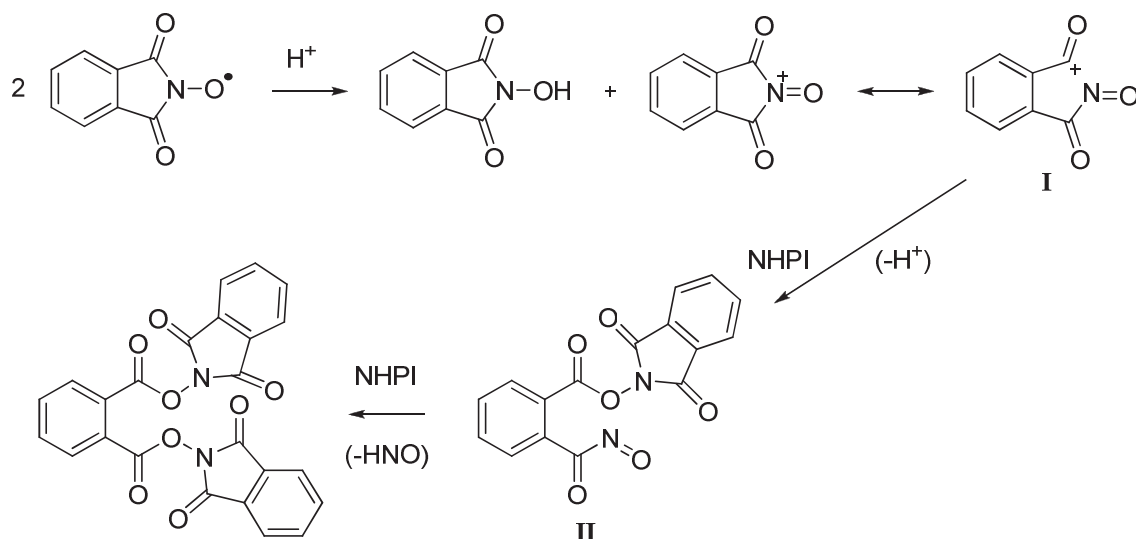


Schéma 20

c. Oxydations de liaisons C-H en position benzylique

L'emploi de sels métalliques est devenu rapidement très courant dans ce type de réaction, ils permettent d'activer le NHPI et de décomposer les hydroperoxydes formés. Plusieurs alkylbenzènes ont été oxydés en cétones à température ambiante avec parfois de très bons rendements. Les méthylbenzènes donnent directement l'acide carboxylique ; l'aldéhyde n'est, la plupart du temps, observé qu'en très faibles quantités.³⁶

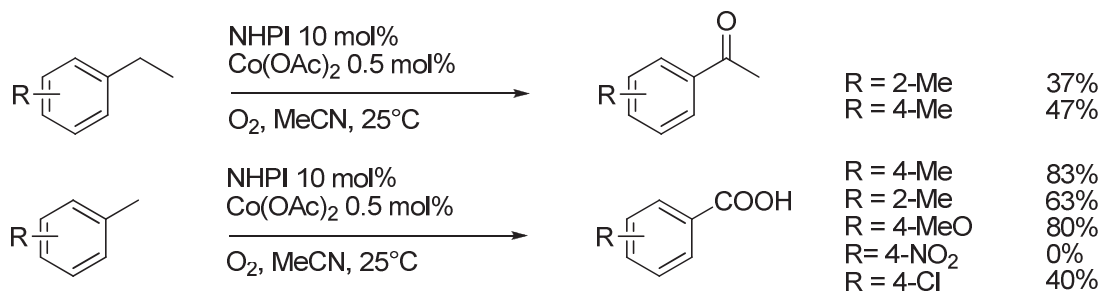


Schéma 21

Similairement, les esters d'acides arylacétiques sont oxydés en α -oxoesters.³⁷

³⁵ N. Koshino, B. Saha, J. H. Espenson *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9364-9370. E. Baciocchi, M. F. Gerini, O. Lanzalunga, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8963-8966.

³⁶ Y. Yoshino, Y. Hayashi, T. Iwahama, S. Sakagushi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6810-6813.

³⁷ B. B. Wentzel, M. P. J. Donners, P. L. Alsters, M. C. Feiters, R. J. M. Nolte, *Tetrahedron* **2000**, 56, 7797-7803.

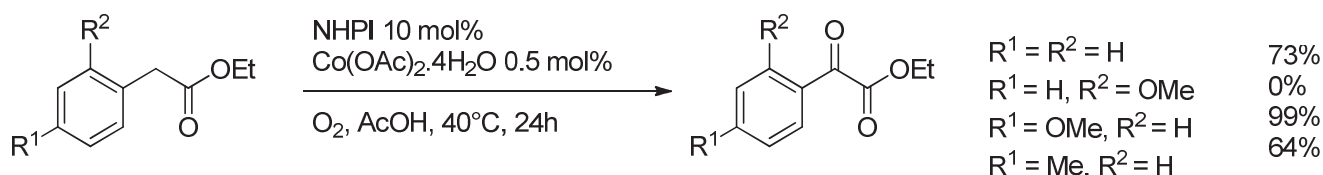


Schéma 22

Plus récemment, le groupe de Taha³⁸ a utilisé la catalyse par transfert de phase toujours avec des sels de cobalt, mais sans solvant. Le système proposé permettrait de réduire la décomposition du NHPI et donc de diminuer les charges en catalyseur.

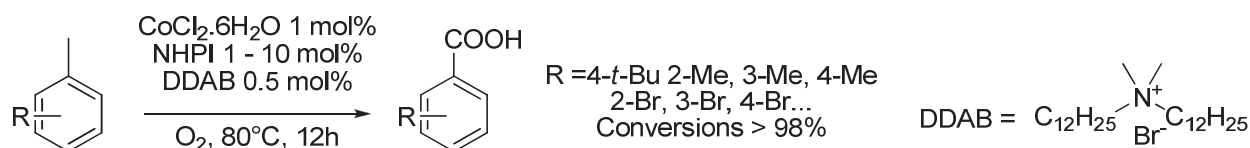


Schéma 23

D'une manière générale, les réactions semblent très sensibles à la gêne stérique. Par ailleurs, il est difficile d'oxyder plusieurs positions benzyliques sur un même substrat : la première oxydation désactivant significativement le noyau aromatique. Il en va de même pour les systèmes déjà appauvris en électrons tels que les hétérocycles dérivés de la pyridine ou les noyaux substitués par des groupements attracteurs (une température plus élevée et l'ajout d'un deuxième sel métallique sont nécessaires).

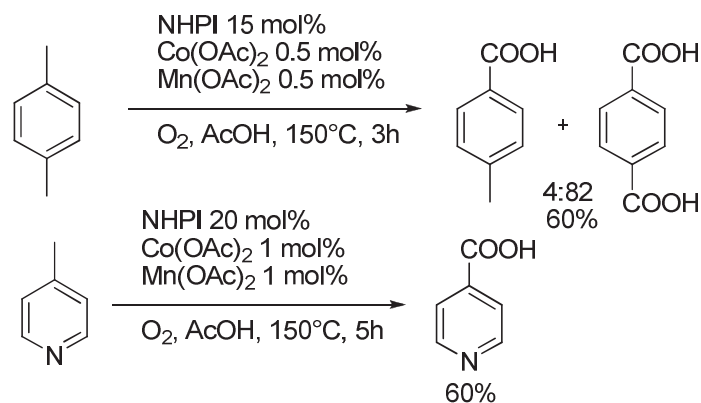


Schéma 24

Ces résultats peuvent s'interpréter par la modélisation de l'état de transition lors de l'étape d'arrachement de l'hydrogène en position benzylique par le PINO : La présence de groupements attracteurs sur le noyau entraîne une déstabilisation de la charge positive et défavorise donc l'état de transition.

³⁸ N. Taha, Y. Sasson, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 701-704.

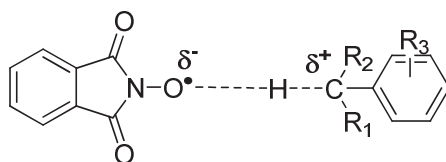


Schéma 25

Dans le but d'optimiser la réaction d'oxydation du cumène (d'un intérêt industriel majeur), différentes modifications des procédés catalytiques impliquant le NHPI ont été envisagées. Ishii et ses collaborateurs obtiennent des résultats plutôt décevants avec leur système à base de cobalt qui conduit majoritairement à l'acétophénone issue d'une fragmentation de l'hydroperoxyde.³⁹

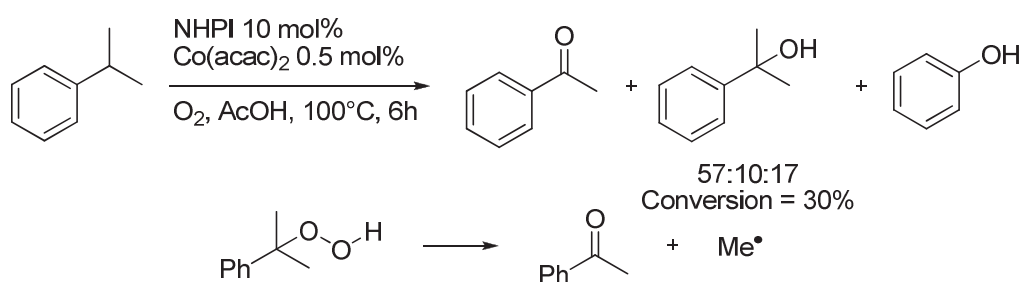


Schéma 26

Le groupe de Miscini⁴⁰ a amélioré ce système en travaillant à plus basse température. L'étude de cette réaction est toujours d'actualité.⁴¹

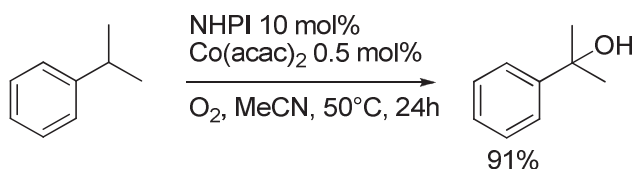


Schéma 27

D'autres procédés d'activations du NHPI existent.⁴² On peut mentionner, par exemple, l'activation avec MnO_2 ⁴³, $\text{Vo}(\text{acac})_2$.⁴⁴ Notre groupe⁴⁵ a montré que CuCl active efficacement le NHPI au cours de la transformation de l'indane en indanone dans des

³⁹ Y. Ishii, T. Iwahama, S. Sakaguchi, K. Nakayama, Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4520-4526.

⁴⁰ F. Minisci, F. Recupero, A. Cecchetto, C. Gambarotti, C. Punta, R. Paganelli, *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, 8, 163-168.

⁴¹ B. Olińska, *Tetrahedron* **2010**, 51, 4100-4102.

⁴² S. Coseri, *Catal. Rev.* **2009**, 51, 218-292.

⁴³ J. Jiang, Y. Jing, Y. Zhang, N. Zhang, J. Jiao, W. Zhu, H. Xue, Y. Zong, G. Yang, *Chem. Lett.* **2011**, 141, 544-548.

⁴⁴ P. J. Figiel, J. M. Sobczak, *New. J. Chem.* **2007**, 31, 1668-1673.

⁴⁵ M. Nechab, C. Einhorn, J. Einhorn, *Chem. Commun.* **2004**, 1500-1501.

conditions très douces, avec un rendement supérieur à celui obtenu par Ishii (46%, sans sel métallique à 100°C³²) et avec dix fois moins de catalyseur.

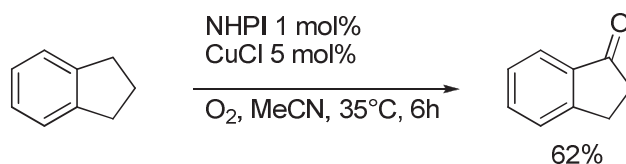


Schéma 28

L'activation n'impliquant pas de sels métalliques est également possible. Notre équipe a ainsi publié des résultats d'oxydation employant l'acétaldéhyde.⁴⁶

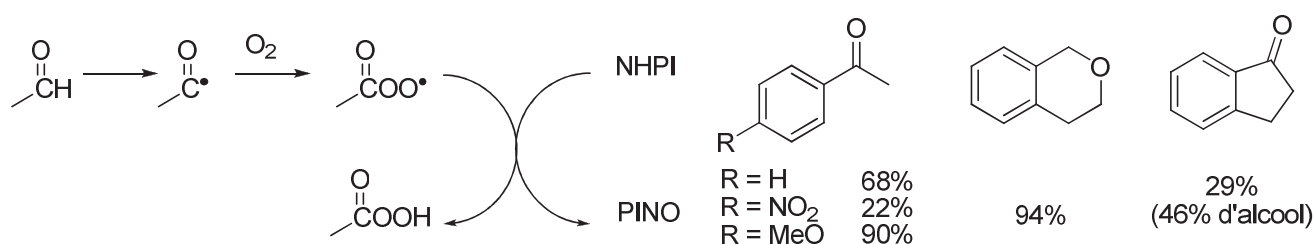


Schéma 29

Très récemment, le groupe de Recupero⁴⁷ a employé ce système pour oxyder le cumène.

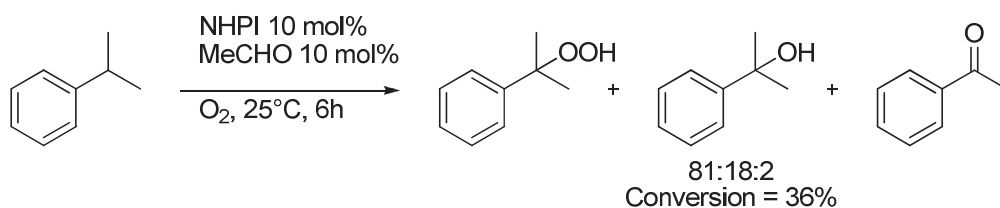


Schéma 30

d. Oxydations d'hydrocarbures saturés

L'autoxydation du cyclohexane est un procédé industriel très connu utilisé dans l'industrie pour préparer l'acide adipique. Le mélange de cyclohexanol et de cyclohexanone (appelé « KA oil ») obtenu intermédiairement, traité à l'acide nitrique mène au produit voulu. Cette synthèse, délicate à mettre en place, qui emploie de grosses quantités d'acide nitrique reste pourtant la plus utilisée dans la production de l'acide adipique soit 1,76 millions de tonnes par an¹⁴. On estime que ce procédé est responsable du rejet de 5 à 7% d'oxydes nitriques (gaz à effet de serre majeurs) dans l'atmosphère.

⁴⁶ C. Einhorn, J. Einhorn, C. Marcadal, J.-L. Pierre, *Chem. Commun.* **1997**, 447-448.

⁴⁷ L. Melone, C. Gambrarotti, S. Prosperini, N. Pastori, F. Recupero, C. Punta, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 147-154.

Un procédé, breveté depuis ^{48,49}, permet de réaliser cette transformation avec le NHPI sans acide nitrique et sans accumulation du « KA oil ».

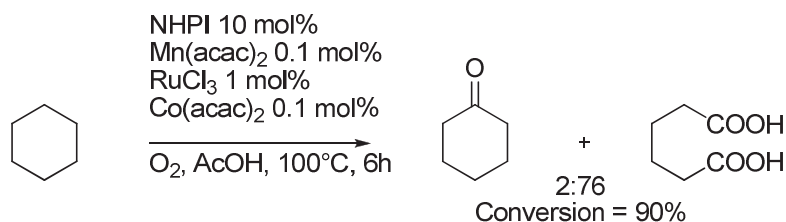


Schéma 31

D'autres hydrocarbures ont pu être oxydés de cette manière mais conduisent à des mélanges de produits et à des taux de conversions très variables.

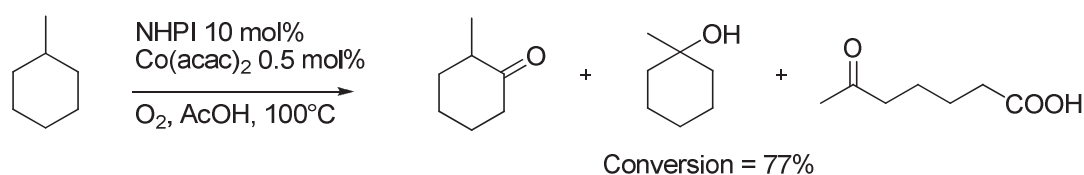


Schéma 32

L'oxydation de l'adamantane⁵⁰ conduit à un mélange d'adamantan-1-ol et d'adamanta-1,3-diol. Toutefois, l'adamantanol peut être transformé en diol, composé valorisable en chimie des polymères, avec une assez bonne sélectivité.

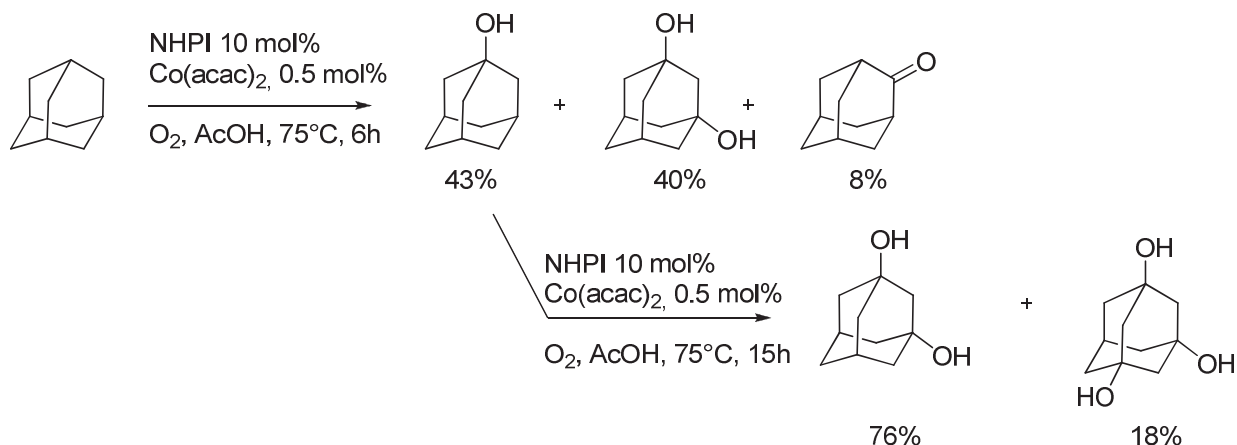


Schéma 33

⁴⁸ Y. Ishii, T. Iwahama, S. Sakagushi, K. Nakayama, Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4520-4526.

⁴⁹ T. Nakano, Y. Ishii, USP5981420, **1999**.

⁵⁰ Y. Ishii, S. Kato, T. Iwahama, S. Sakaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4993-4996.

e. Oxydations d'alcools en dérivés carbonylés

En présence de NHPI, les alcools aliphatiques et benzyliques peuvent être oxydés en cétones ou en acides carboxyliques selon la nature de l'alcool. Les premiers essais conduits par Ishii *et coll.*⁵¹ (sans additif, entre 70°C et 100°C) ne donnaient que des résultats modestes. L'ajout de sels de cobalt a permis d'améliorer significativement les rendements pour une gamme assez variée d'alcools en utilisant des conditions nettement plus douces.⁵¹

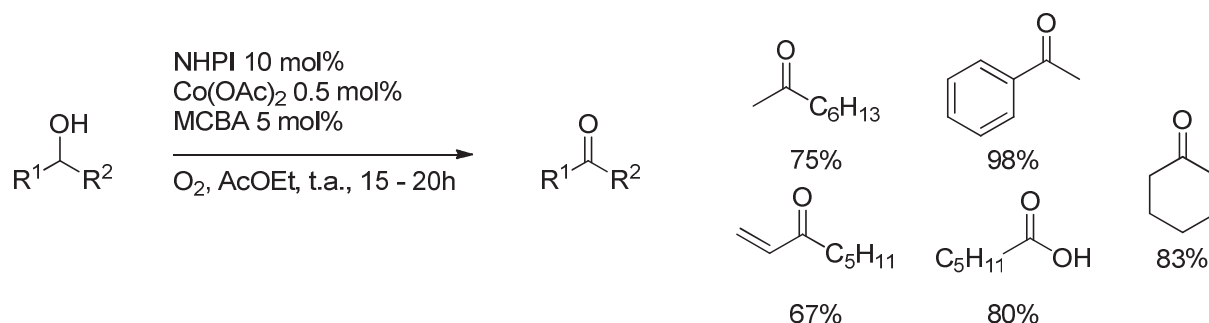


Schéma 34

Des résultats intéressants sont obtenus avec les diols : les diols non vicinaux sont oxydés majoritairement en hydroxycétone. Les diols vicinaux terminaux ont tendance, en revanche, à subir une coupure oxydante conduisant à l'acide carboxylique terminal. Les diols vicinaux non terminaux donnent, quant à eux, des mélanges de dicétone et de diacide.

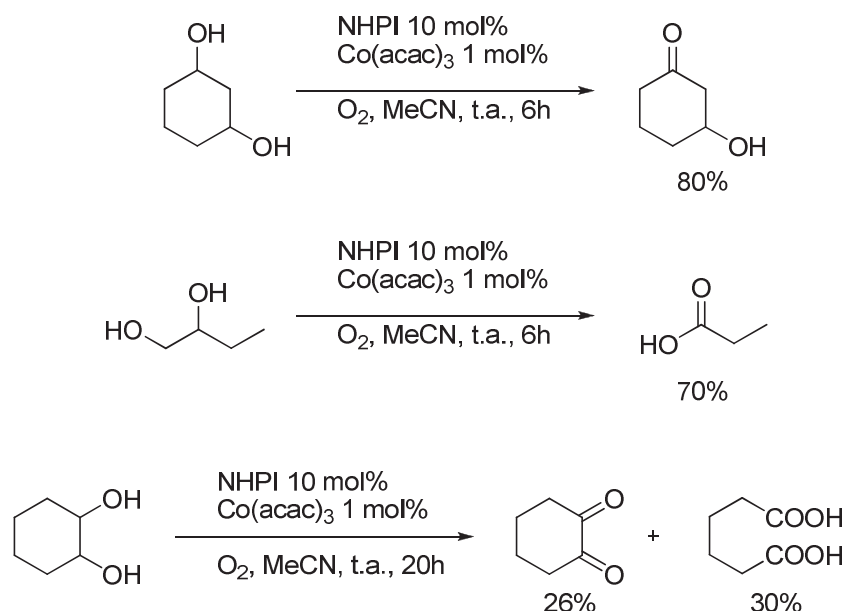


Schéma 35

⁵¹ T. Iwahama, Y. Yoshiro, T. Keitoku, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6502-6507.

Les conditions employées ne permettent pas, en général, d'empêcher la suroxydation de l'aldéhyde en acide carboxylique. On peut toutefois citer une exception rapportée par Minisci *et coll.*⁵² qui parviennent à isoler une série de benzaldéhydes à partir de l'alcool correspondant avec d'excellentes sélectivités (supérieures à 90%).

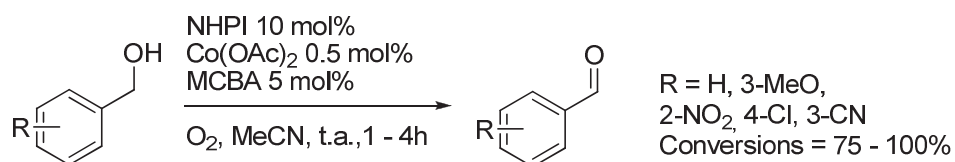


Schéma 36

f. Oxydation des alcènes

Les positions allyliques sont oxydables en présence de NHPI mais donnent, en général, des résultats moyens et des mélanges complexes.^{53,31}

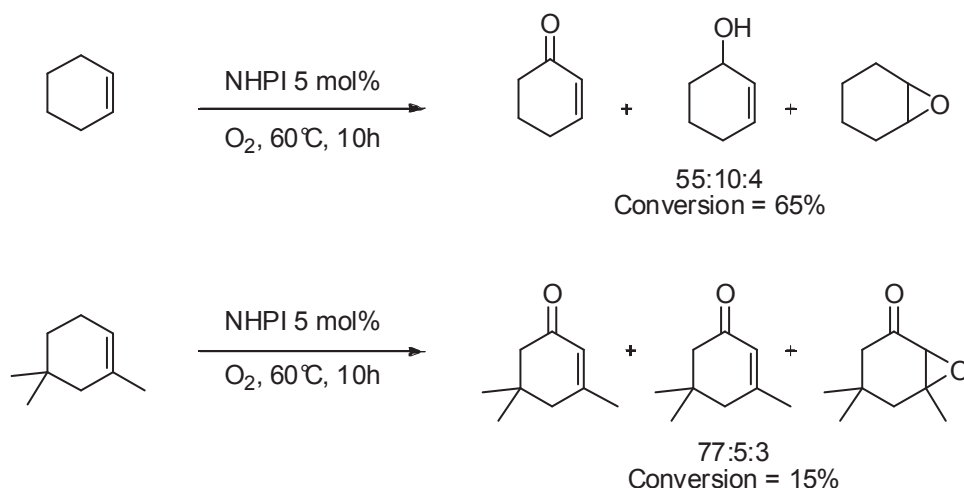


Schéma 37

Les faibles conversions peuvent s'expliquer par le fait que l'oléfine a tendance à piéger le radical PINO provoquant la rupture du cycle catalytique. Ishii et son équipe ont notamment observé ce phénomène sur le norbornène.³²

⁵² F. Minisci, C. Punta, F. Recupero, F. Fontana and G. Pedulli, *Chem. Commun.* **2002**, 688-689.

⁵³ C. Wang, G. Wand, J. Mao, Z. Yao, H. Li, *Catal. Commun.* **2010**, 11, 758-762.

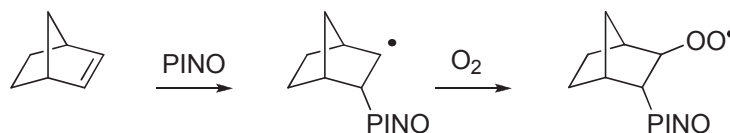


Schéma 38

Les alcènes peuvent être époxydés en conditions aérobies. Dans ses premiers essais, le groupe d'Ishii utilise un composé organique oxydable (par exemple la tétraline) en présence de NHPI et de sels métalliques. Il se forme, dans ces conditions, un hydroperoxyde intermédiaire qui joue le rôle d'agent d'époxydation de l'alcène (les sels métalliques servent à nouveau de catalyseurs).⁵⁴

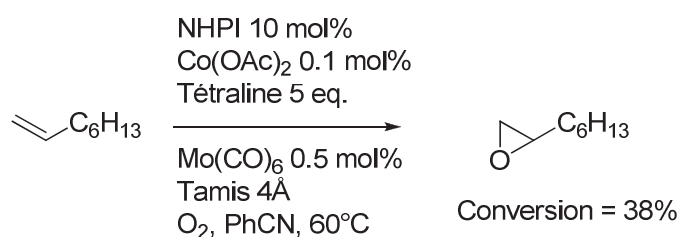


Schéma 39

Par la suite, Minisci *et coll.* n'ont utilisé que le NHPI et de l'acétaldéhyde qui joue à la fois le rôle d'initiateur et d'agent d'époxydation de l'alcène *via* le radical acétylperoxy.⁵⁵

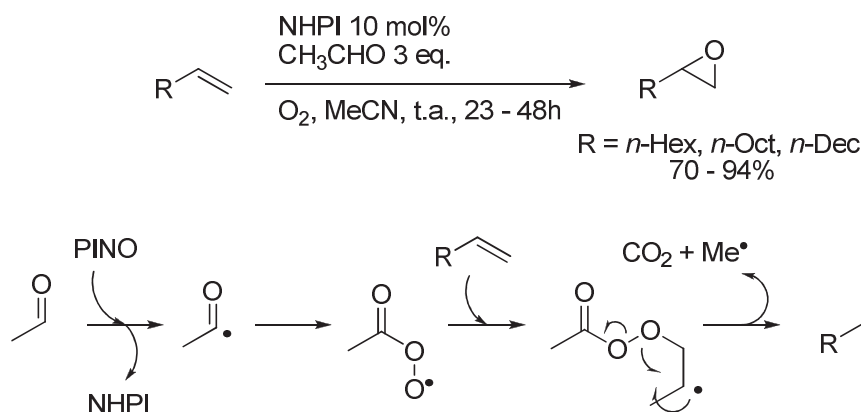


Schéma 40

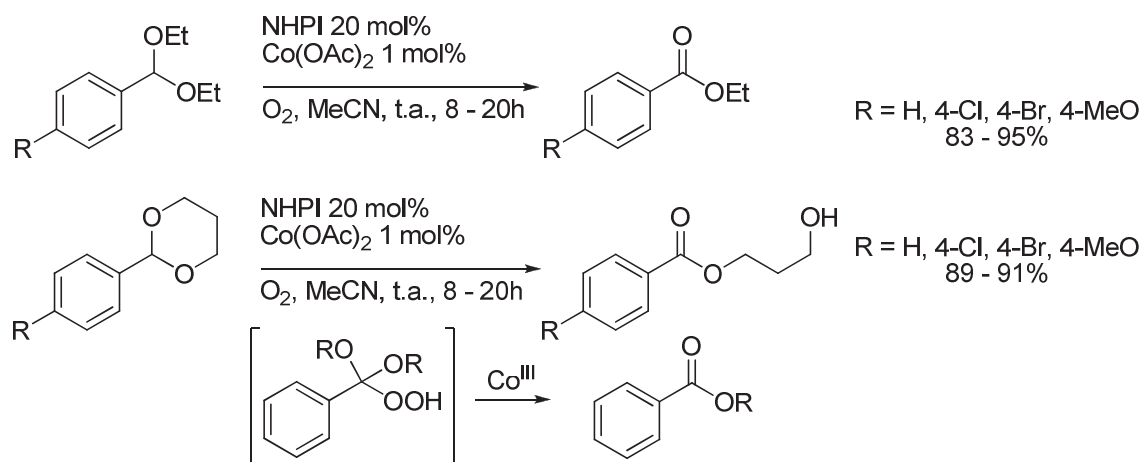
g. Oxydations en α d'hétéroatomes

Les hétéroatomes tels que l'azote ou l'oxygène rendent les liaisons C-H adjacentes réactives vis-à-vis des espèces radicalaires. Un certain nombre de fonctions peuvent ainsi être

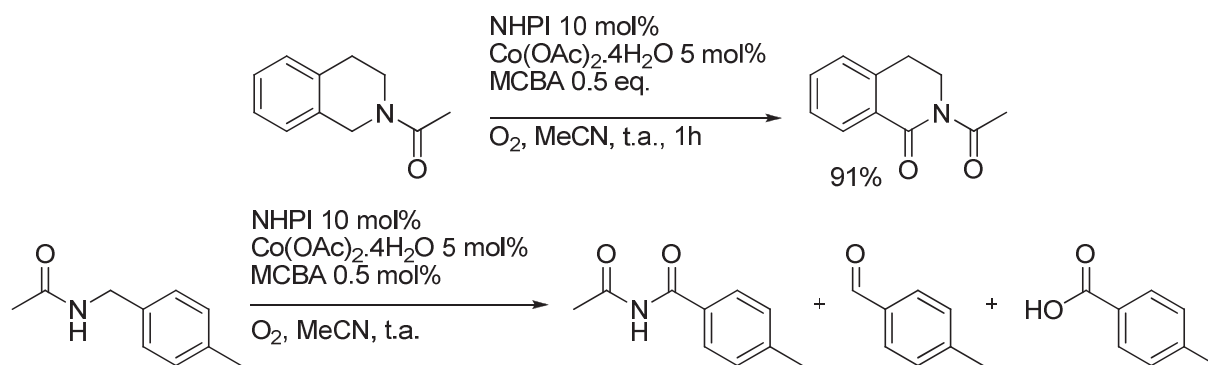
⁵⁴ T. Iwahama, G. Hatta, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Chem. Commun.* **2000**, 1633-164.

⁵⁵ F. Minisci, C. Gambarotti, M. Pierini, O. Porta, C. Punta, F. Recupero, M. Lucarini, V. Mugnaini, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1421-1424.

oxydées au moyen du NHPI. Par exemple, les acétals sont transformés en esters (ou hydroxyesters selon la nature de l'acétal) à température ambiante et avec de très bons rendements. L'espèce intermédiaire supposée est un hydroperoxyde d'acétal décomposé par les sels métalliques.⁵⁶



Les lactames sont oxydés en imides en présence de NHPI dans des conditions très douces. Les amides non cycliques donnent des mélanges d'imide, d'aldéhyde et d'acide dont les proportions varient selon la température.⁵⁷



⁵⁶ B. Karimi, J. Rajabi, *Synthesis* **2003**, 2373-2377.

⁵⁷ F. Minisci, C. Punta, F. Recupero, F. Fontana, G. F. Pedulli, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2671-2676.

V. Réactivité des analogues du NHPI

1) N-hydroxyimides

De nombreuses optimisations ont été faites pour améliorer les performances du NHPI mais les charges en catalyseur restent importantes, la raison principale étant la décomposition du radical PINO. L'équipe d'Ishii a testé d'autres catalyseurs d'oxydation aérobie contenant plusieurs fonctions imides tels que le NDHPI⁵⁸ ou le THICA.

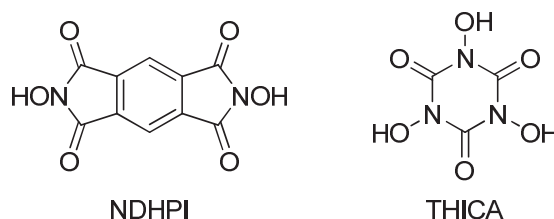


Schéma 43

Par exemple, ce dernier utilisé à 5 mol% oxyde efficacement des dérivés du toluène et le mésitylène.⁵⁹

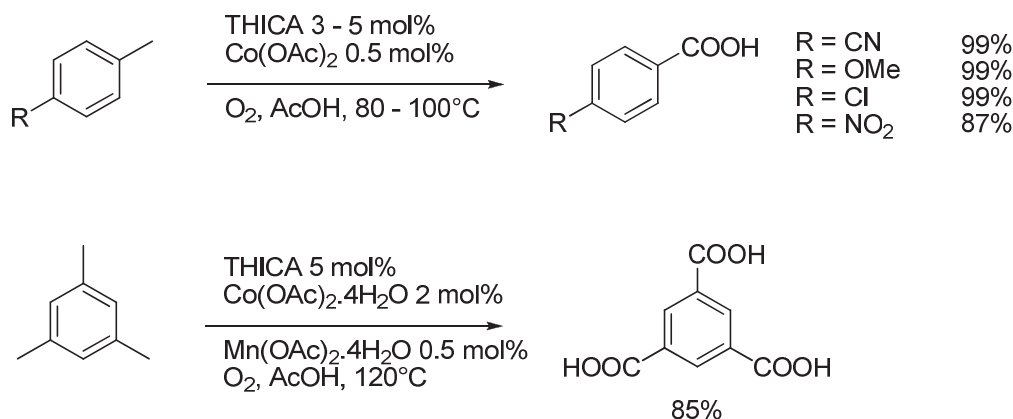


Schéma 44

Malgré ces résultats intéressants ces catalyseurs peu faciles d'accès sont rarement employés : seul le groupe de Zhou, dans ses travaux récents,⁶⁰ utilise le THICA pour oxyder des nitrotoluènes.

⁵⁸ A. Shibamoto, S. Sakagushi, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8859-8861.

⁵⁹ N. Hirai, N. Sawatari, N. Nakamura, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6587-6590. N. Hirai, T. Kagayaman, Y. Tatsukawa, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8277-8280. N. Hirai, Y. Tatsukawa, M. Kameda, S. Sakagushi, Y. Ishii, *Tetrahedron* **2006**, 62, 6695-6699.

⁶⁰ K. Wang, Z. Zhou, J. Song, L. Bi, N. Shen, Y. Wu, F. Chen, H. Wen, *J. Hazard. Mater.* **2010**, 184, 400-405.

Ishii a montré dans ses travaux préliminaires³² que les *N*-hydroxyimides ne comportant pas de noyaux aromatiques tels que le *N*-hydroxymaléimide ou le *N*-hydroxysuccinimide étaient moins efficaces que le NHPI. C'est pourquoi les *N*-hydroxyimides étudiés par la suite ont conservé le motif NHPI : les modifications apportées affectent la fonction NOH, le noyau aromatique ou la fonction imide.

2) Analogues modifiés sur le motif phthalimide

Une modification très simple a consisté à protéger le groupement hydroxyle du phthalimide. Le *N*-acétoxyphthalimide (NAPI), utilisé à 5 mol%, oxyde efficacement le *p*-xylène en acide téréphtalique alors que 20 mol% de NHPI sont nécessaires pour obtenir des résultats comparables.⁶¹

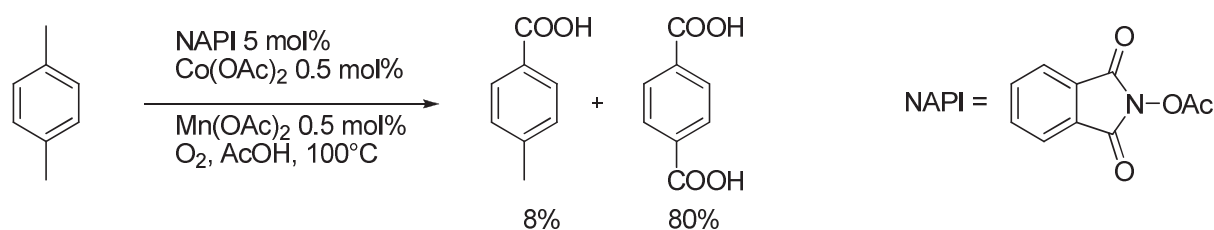


Schéma 45

Les auteurs supposent que le NHPI est libéré progressivement dans le milieu par hydrolyse du NAPI (l'eau proviendrait de la décomposition de l'hydroperoxyde) ralentissant la dégradation du PINO par effet de dilution.

Notre groupe s'est intéressé à la synthèse d'analogues substitués sur le noyau aromatique. L'idée étant de comparer l'efficacité des catalyseurs selon la nature des substituants, une série de *N*-hydroxyphthalimides a été préparée à partir d'anhydrides phthaliques diversement fonctionnalisés⁶².

⁶¹ Y. Tashiro, T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 220-225.

⁶² C. Marcadal-Abbad, *Radicaux Organique et Catalyse : Nouveaux Systèmes d'Oxydation d'Alcanes Actives – Synthèse et Mise en Œuvre de N-Hydroxyimides Chiraux*, Thèse Université Joseph Fourier, Grenoble **1998**.

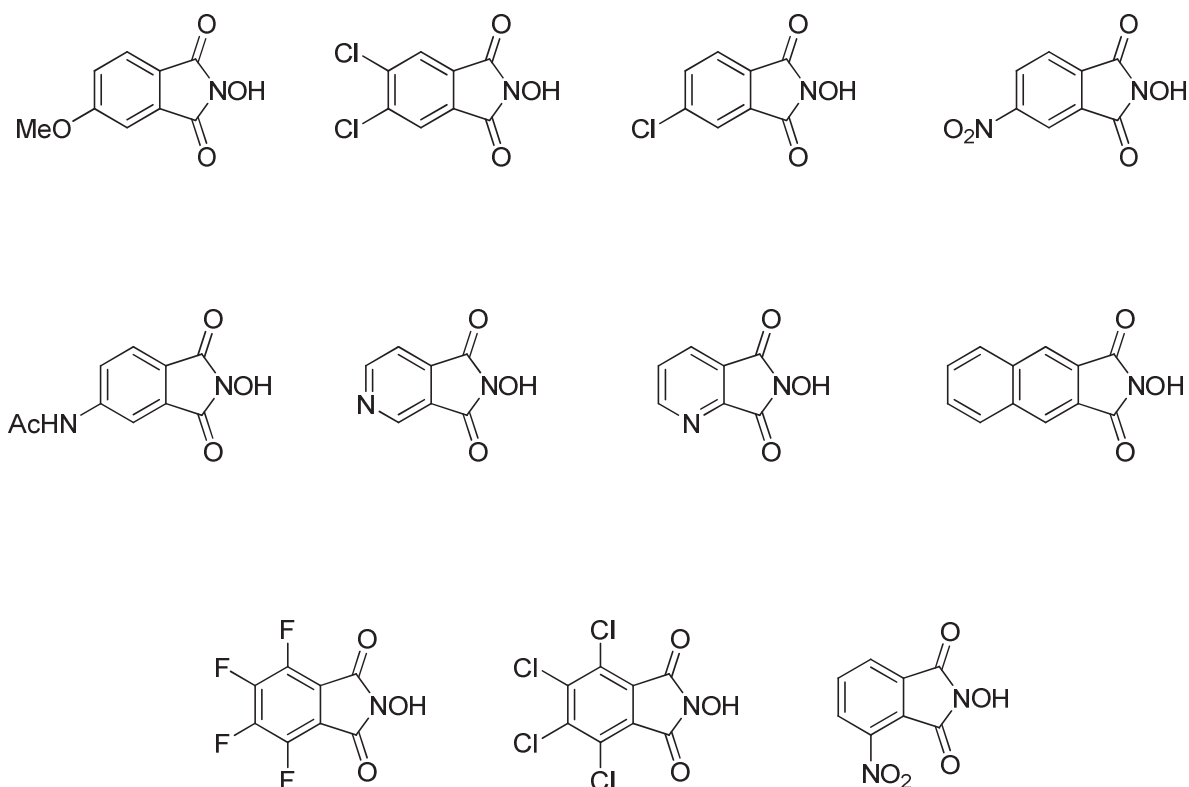


Schéma 46

L'oxydation de l'éthylbenzène a servi de réaction test pour comparer ces catalyseurs au NHPI. Ces analogues ne fournissent pas d'informations directement exploitables : dans les conditions utilisées au laboratoire les systèmes appauvris en électrons semblent légèrement moins performants que le NHPI alors que les systèmes enrichis en électrons ont une activité comparable.

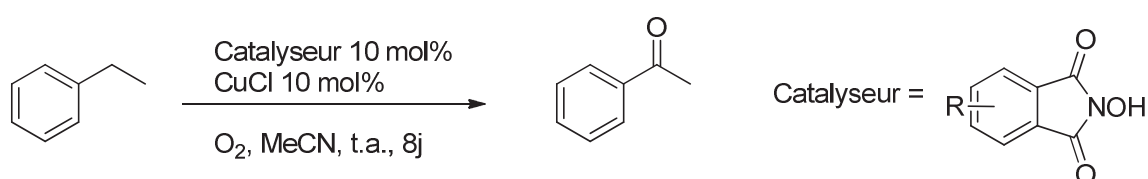
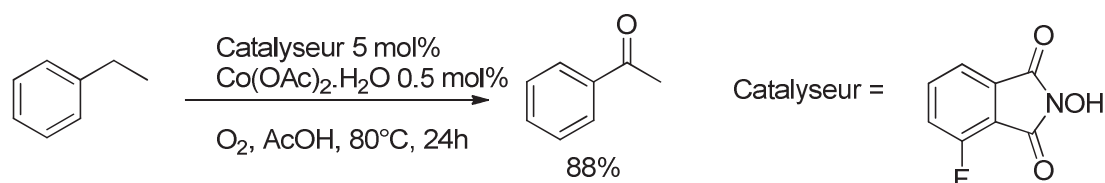


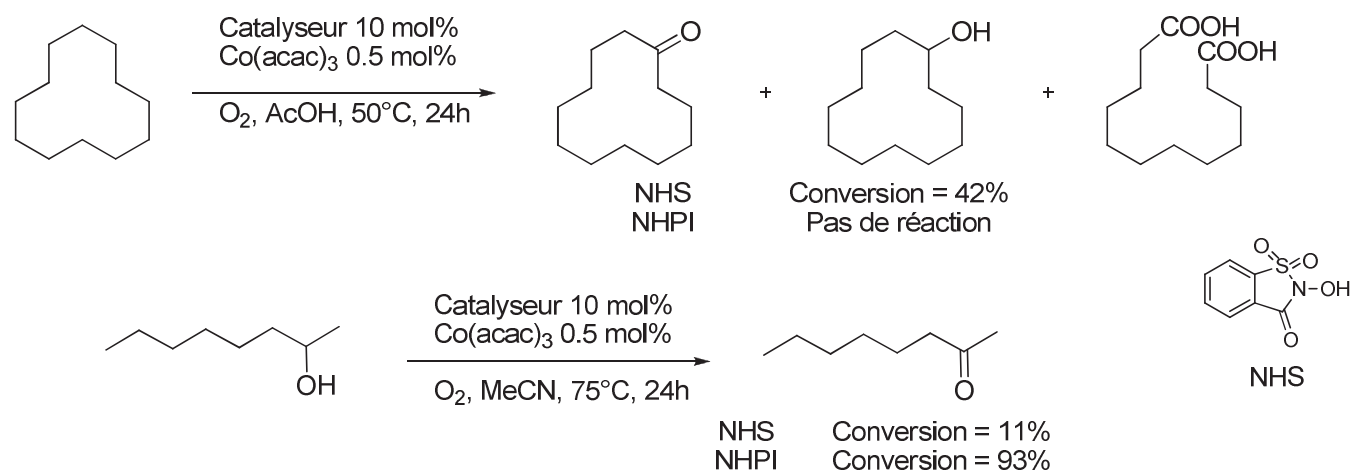
Schéma 47

Cependant, Nolte *et coll.*³⁷ ont constaté que si l'éthylbenzène est oxydé à 80°C à l'aide d'un système *N*-hydroxyimide/ $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, le 3-fluoroNHPI donne de meilleurs résultats que le NHPI. Dans ce cas, la présence de groupements attracteurs sur le noyau phthalimide stabilise l'état de transition lors de l'étape d'arrachement de l'hydrogène par le radical *N*-oxyde sur le substrat en stabilisant la charge partielle négative.^{33,37}



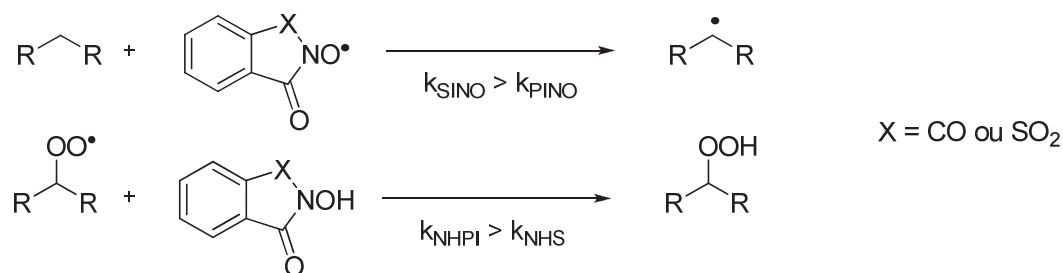
Comme nous l'avions observé, Nolte signale que les analogues porteurs de groupements nitro ne catalysent quasiment pas la réaction à cause de leur tendance à piéger les radicaux et rompre ainsi le cycle catalytique.

Sheldon *et coll.* ont remplacé l'un des groupements carbonyle du NHPI par une sulfone. Ce composé, la *N*-hydroxysaccharine (NHS), si elle s'est montrée plus efficace que le NHPI pour oxyder des cycloalcanes à plus de 8 chaînons⁶³ s'avère moins actif que ce dernier avec les alcools aliphatiques et les hydrocarbures pourvus de positions benzyliques.²²



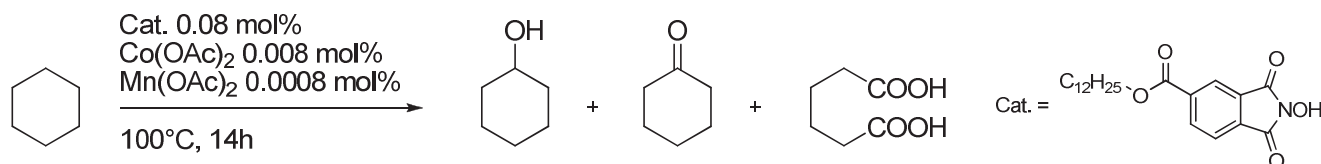
Sheldon et son équipe expliquent que l'écart entre les BDE des *N*-hydroxyphthalimides, d'une part, et celles des substrats d'autre part, modifie la cinétique de l'étape de propagation. La BDE du NHPI est plus basse que celle du NHS ; le radical nitroxyde issu de ce dernier, le SINO, sera donc plus réactif que le PINO mais plus difficile à former.

⁶³ X. Baucherel, I. W. C. E. Arends, S. Ellwood, R. A. Sheldon, *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, 7, 426-428.



Si le substrat est un alcane (BDE = 450 kJ.mol⁻¹) l'étape limitante sera l'arrachement de l'hydrogène sur le substrat par le radical *N*-oxyle ; le SINO sera plus efficace que le PINO au cours de cette étape. Si le substrat est un alcool ou un alkylbenzène (BDE = 360 kJ.mol⁻¹) l'étape limitante sera, cette fois, la formation de l'hydroperoxyde. Le NHPI (contenant une liaison O-H plus labile) sera ici plus réactif que le NHS.

En 2001, le groupe d'Ishii a amélioré sa méthode d'oxydation du cyclohexane en employant des analogues substitués par un ester porteur d'une longue chaîne alkyle. L'effet électroattracteur de l'ester augmente la réactivité du radical, laquelle est encore améliorée par l'effet solubilisant de la chaîne alkyle. Le cyclohexane a ainsi été oxydé, sans solvant, avec un excellent rendement de conversion.⁶⁴ Une modification a depuis été apportée en greffant des chaînes perfluorées.⁶⁵



Xu *et coll.*⁶⁶ ont très récemment employé le NHQI pour oxyder efficacement le toluène. La chélation du métal (cuivre ou cobalt) avec l'azote pyridinique et l'une des fonctions carbonyles augmente fortement le caractère électroattracteur du noyau aromatique et la réactivité du radical nitroxyde vis-à-vis du substrat.

⁶⁴ N. Sawatari, T. Toyoka, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7889-7891.

⁶⁵ S. K. Guha, Y. Obora, D. Ishihara, H. Matsubara, I. Ryu, Y. Ishii, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1323-1330.

⁶⁶ Q. Thang, C. Chen, J. Xu, F. Wang, J. Gao, C. Xia, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 226-230.

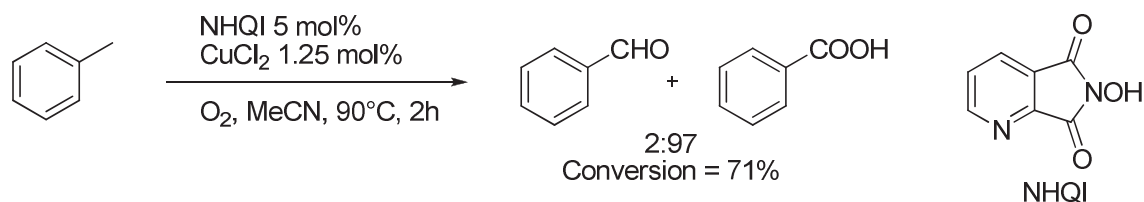


Schéma 52

Des résultats très prometteurs ont été obtenus au laboratoire avec un analogue polyaromatique : le NHTPPPI.^{45,67} Ce dernier oxyde l'indane en indanone plus efficacement que le NHPI avec une charge de 1 mol% seulement.

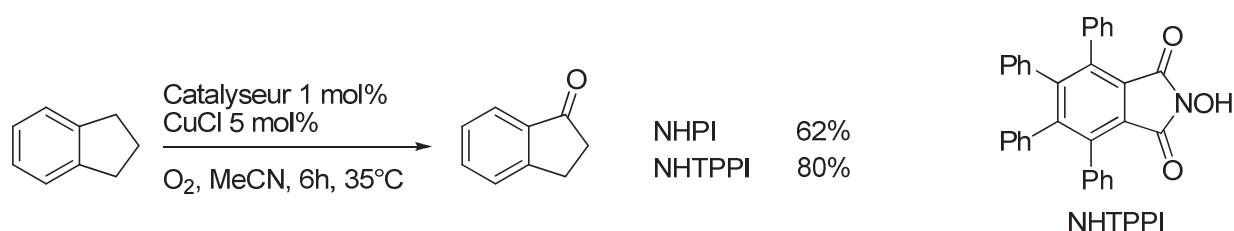


Schéma 53

Ce système catalytique est applicable à d'autres substrats organiques. Il semble peu efficace avec les alcools et les méthylbenzènes, mais de très bons rendements sont obtenus sur des méthylènes benzyliques.

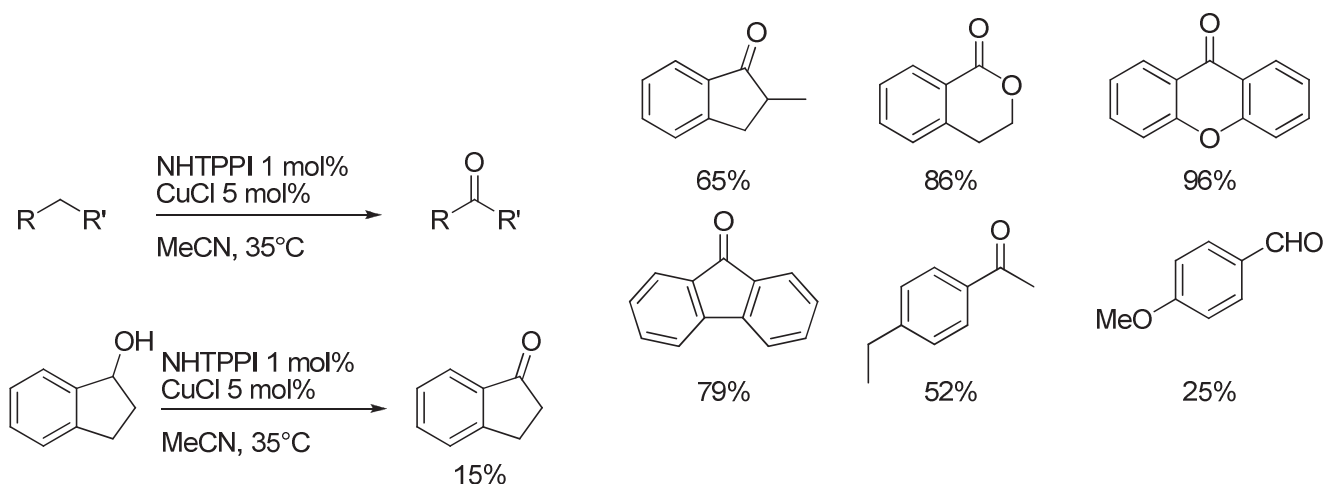


Schéma 54

Des études de spectroscopie UV⁴⁵ ont montré que le radical nitroxyde issu du NHTPPPI, le TPPINO, se décompose moins vite que le PINO, ce qui peut expliquer que le NHTPPPI soit un catalyseur d'oxydation plus efficace que le NHPI.

⁶⁷ M. Nechab, *Synthèse et Mise en Œuvre de Nouveaux Catalyseurs d'Oxydation Énantiosélectifs non Métalliques*, Thèse Université Joseph Fourier, Grenoble 2006.

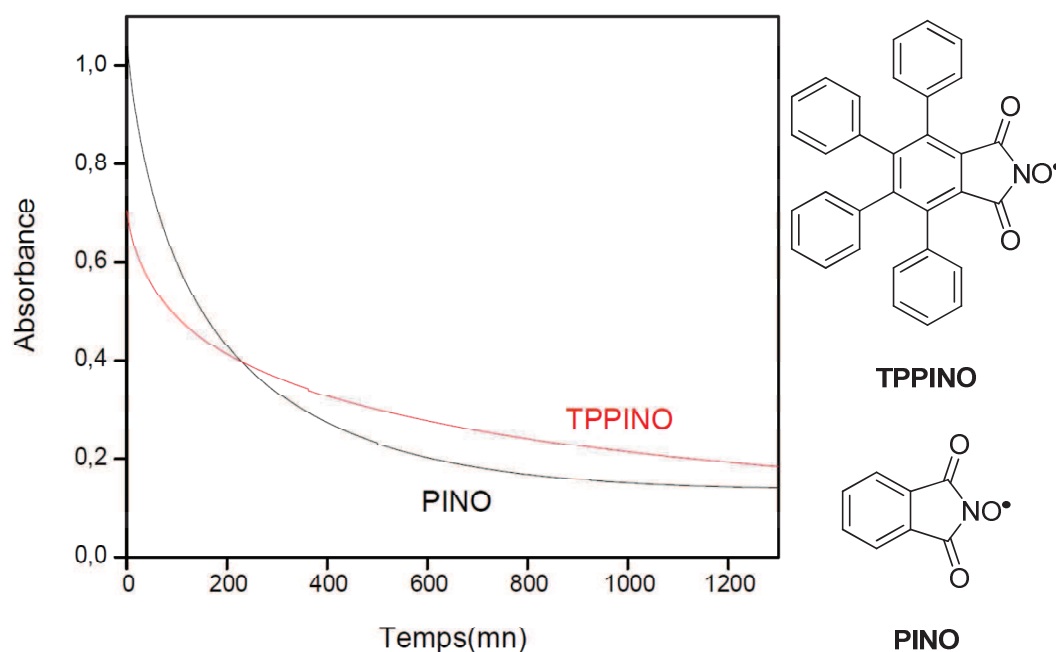


Schéma 55

Il est, actuellement, difficile de rationaliser l'efficacité d'un *N*-hydroxyphthalimide en ne tenant compte que de la substitution du noyau aromatique : l'efficacité dépendant de la réactivité du radical *N*-oxyle (BDE) mais également de sa stabilité.

En plus de la décomposition du radical *N*-oxyle qui mène au trimère décrit par Masui³⁴ la présence d'autres substituants sur le noyau aromatique peut induire d'autres types de décompositions. Par exemple, la présence d'un groupement méthyle sur le noyau phthalimide accélère la décomposition du radical nitroxyde par réaction intermoléculaire entre un radical *N*-oxyle et les hydrogènes benzyliques du substituant méthyle d'un autre nitroxyde.

Les conditions opératoires sont également à prendre en compte et en particulier la température qui accélère la décomposition du radical nitroxyde plus vite qu'elle n'accélère la vitesse d'arrachement d'hydrogène par le radical.⁴⁵

Les résultats prometteurs obtenus avec le NHTPPI ont orienté notre groupe vers la synthèse de nouveaux analogues polyaromatiques.

VI. Analogues polyaromatiques

1) Analogues polyaromatiques obtenus à partir des 1,3-isobenzofuranes

De nombreux catalyseurs polyaromatiques ont depuis été synthétisés au laboratoire : Le motif naphthalénique^{67,68,69} a été le plus étudié notamment dans le cadre de la synthèse de catalyseurs chiraux énantio-purs décrite plus loin.

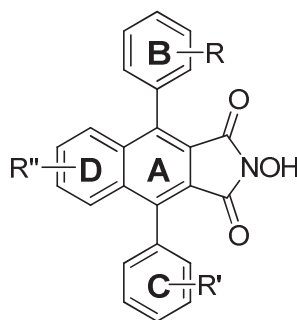


Schéma 56

Pour obtenir ce motif, l'étape clé est une cycloaddition [4+2] entre des isobenzofuranes préalablement fonctionnalisés et le maléimide. Les isobenzofuranes étant des diènes très réactifs, cette réaction est très efficace et s'effectue à température ambiante.

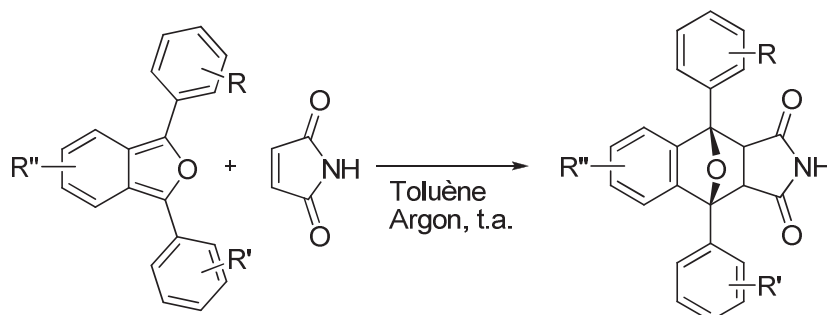


Schéma 57

L'adduit ponté est transformé en phthalimide en milieu acide. Ce composé est ensuite *N*-hydroxylé selon un procédé en deux étapes, réalisées *one pot*, mise au point au laboratoire : la fonction imide est activée par un groupement Boc, puis le produit obtenu transformé en *N*-hydroxyimide par réaction avec l'hydroxylamine.⁷⁰

⁶⁸ J. Jacq, B. Bessières, C. Einhorn, J. Einhorn *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4927-4933.

⁶⁹ J. Jacq, *Synthèse et Propriétés de Nouveaux N-Hydroxyimides Polyaromatiques*, Thèse Université Joseph Fourier, Grenoble **2009**.

⁷⁰ C. Einhorn, J. Einhorn, C. Marcadal-Abbadi *Synth. Commun.* **2001**, 31, 741-748.

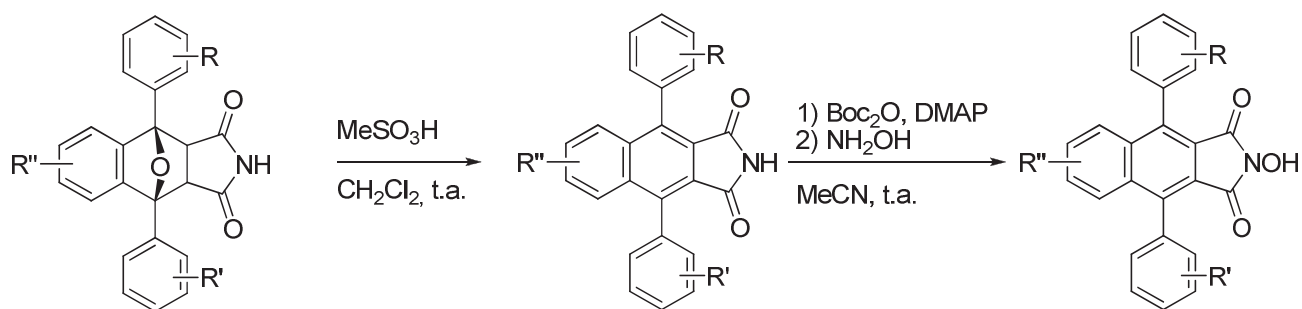


Schéma 58

Les 1,3-isobenzofuranes symétriques sont obtenus par addition de deux équivalents d'organomagnésien sur le 3-méthoxyphthalide avec de bons rendements⁷¹, mais cette méthode ne permet pas l'accès aux isobenzofuranes dissymétriques.

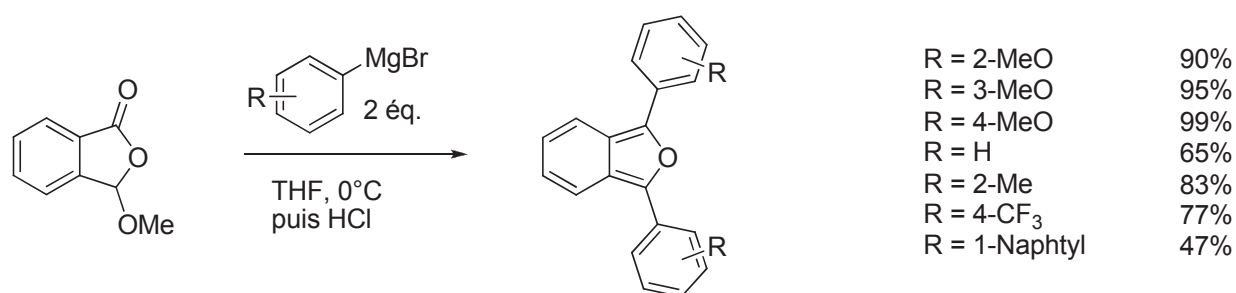


Schéma 59

L'étude des propriétés biologiques des *N*-hydroxyimides a amené notre équipe à envisager une nouvelle voie de synthèse plus générale permettant l'accès à des composés hautement fonctionnalisés sur les cycles B, C et D. De nouveaux isobenzofuranes dissymétriques ont été préparés par addition d'un réactif de Grignard⁷² ou d'un acide boronique⁶⁸ sur des *ortho*-aroylbenzaldéhydes. Ces composés sont obtenus en 3 étapes à partir de salicylaldehydes substitués ; l'étape clé étant une réaction de Kotli : un réarrangement, en milieu oxydant, de *N*-aroylhydrazones en *ortho*-aroylbenzaldéhydes.⁷³

⁷¹ F. Benderradji, M. Nechab, C. Einhorn, J. Einhorn *Synlett* **2006**, 2035-2038.

⁷² J. Jacq, C. Einhorn, J. Einhorn *Org. Lett.* **2008**, 10, 3757-3760.

⁷³ A. R. Katritzky, P. A. Harris, A. J. Kotli *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5049-5051.

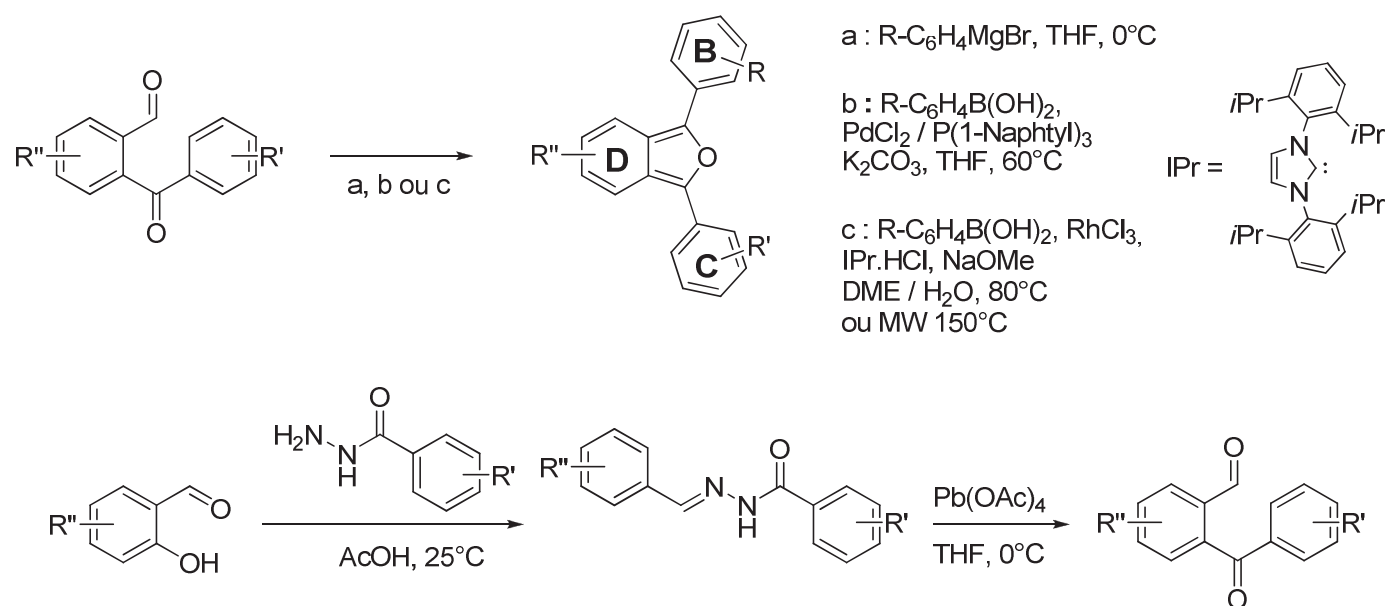


Schéma 60

Cette approche a permis d'enrichir considérablement la série naphthalénique puisque les noyaux aromatiques B, C et D peuvent être fonctionnalisés par des groupements variés (méthyle, méthoxy, halogène, nitro...) dans des positions préalablement fixées.

Des transformations ultérieures telles que des couplages de Suzuki sur les dérivés bromés ou des hydrogénations catalytiques peuvent être réalisées.

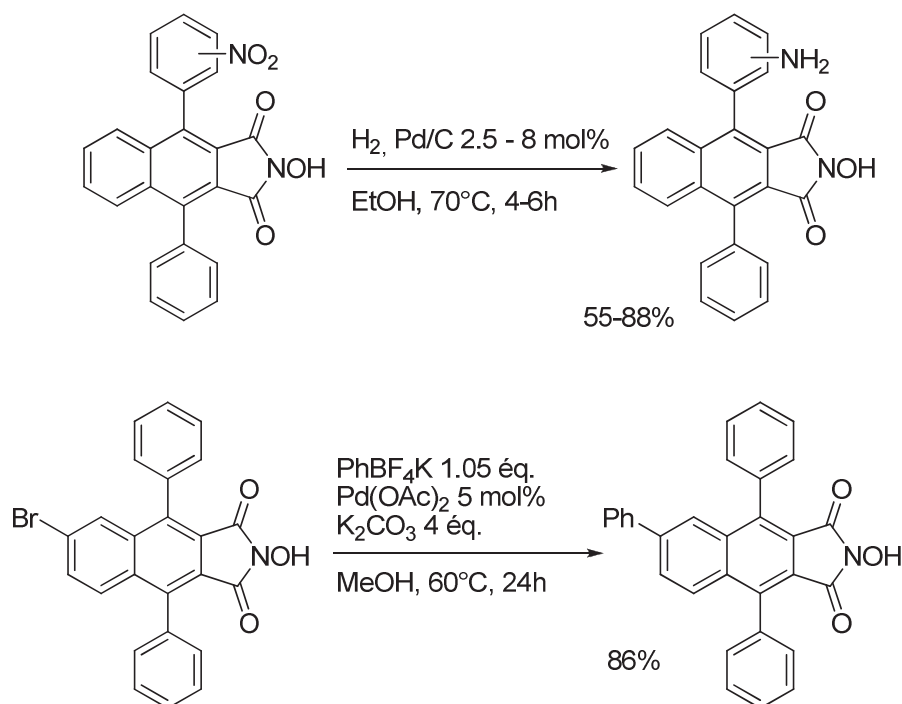


Schéma 61

L'efficacité de quelques-uns de ces *N*-hydroxyphthalimides en catalyse d'oxydation a été comparée à celles du NHPI et du NHTPPI dans le cas de l'oxydation de l'indane en indanone.

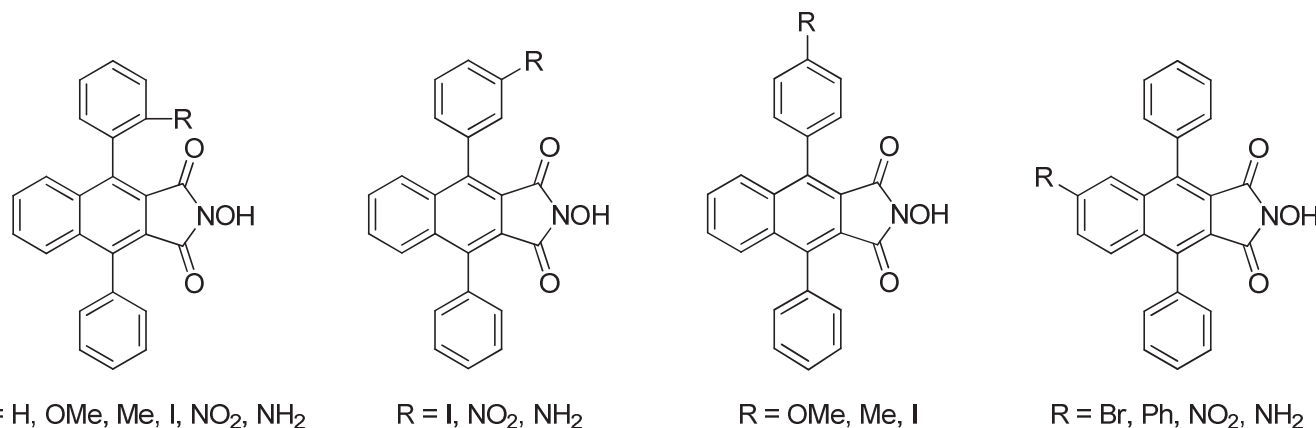


Schéma 62

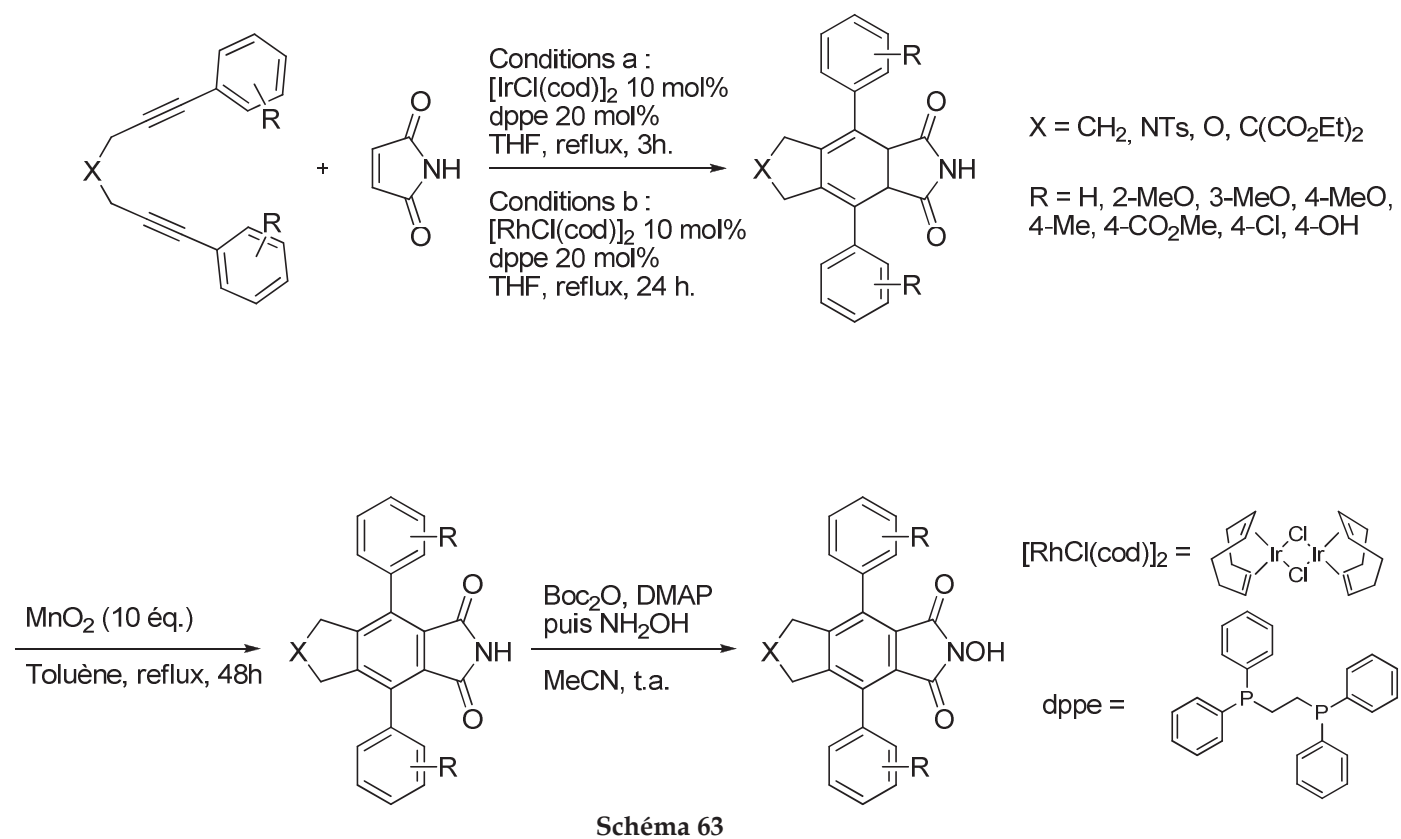
Certains de ces catalyseurs ont une activité supérieure à celle du NHPI (dérivés halogénés). Par contre, les analogues substitués par un groupement NH₂ sont peu efficaces (la présence d'amine libre en milieu oxydant peut expliquer cette observation compte tenu de l'oxydabilité de l'atome d'azote dans ce contexte).

2) Analogues polyaromatiques obtenus par cyclotrimérisation [2+2+2]

Une autre stratégie consiste à former le noyau phthalimide par cyclotrimérisation [2+2+2] entre le maléimide et des 1,6-dynes diarylés préalablement fonctionnalisés, en présence de sels de rhodium ou d'iridium, suivie d'une étape d'aromatisation au dioxyde de manganèse.^{74,75} Les *N*-hydroxyimides sont ensuite obtenus à partir des phthalimides comme précédemment.⁷¹

⁷⁴ L. X. Alvarez, B. Bessières, J. Einhorn, *Synlett* **2008**, 1376-1380

⁷⁵ L. X. Alvarez, *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*, Thèse Université Joseph Fourier, **2009**.



Ces *N*-hydroxyphthalimides testés dans l'oxydation de l'indane ont montré une activité catalytique au mieux comparable à celle du NHPI.

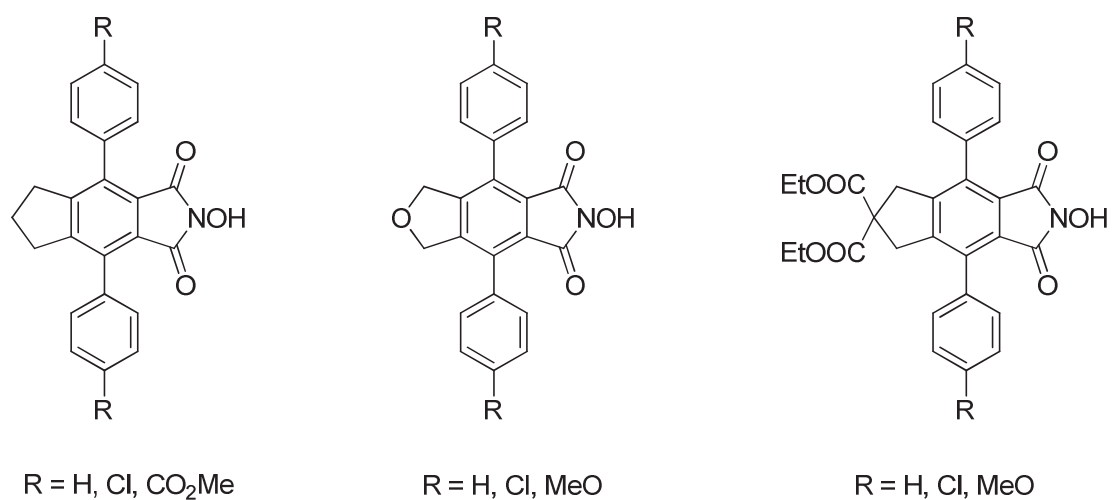


Schéma 64

VII. Analogues chiraux du NHPI

Dans le but de développer une version asymétrique de la catalyse d'oxydation au NHPI, notre groupe s'est intéressé à la synthèse d'analogues chiraux atropoisomères (composés **III** et **IV**).⁷⁶

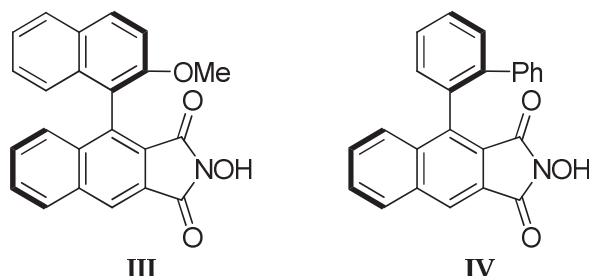


Schéma 65

Un certain nombre d'oxydations asymétriques ont été réalisées avec ces catalyseurs, cependant les énantiosélectivités observées sont très modestes. Des études théoriques ont montré que le substrat s'approche du site radicalaire de façon faciale.⁷⁷ Le radical issu du catalyseur **IV** (schéma 65) peut être approché selon deux faces. Sur la face 1 le substrat interagit avec le substituant R et une certaine reconnaissance chirale pourra en résulter. La face 2 est beaucoup plus dégagée, l'approche du substrat sera alors facilitée et la reconnaissance chirale sera négligeable.⁷⁶

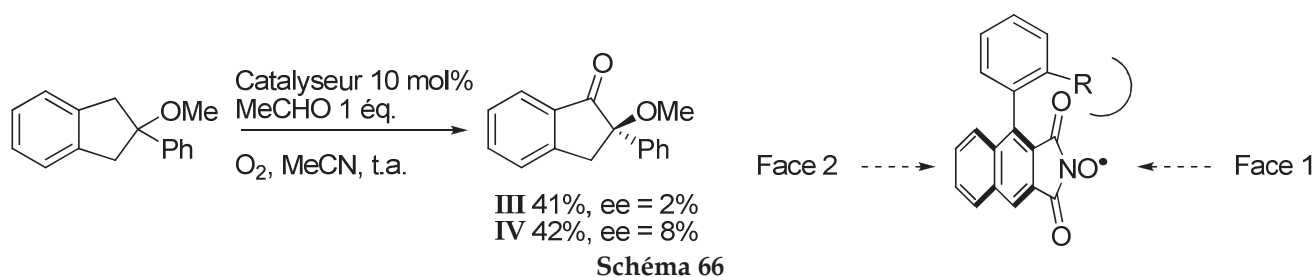


Schéma 66

Une deuxième génération de catalyseurs présentant une symétrie C_2 a été développée au laboratoire. Dans ce cas, les deux faces sont identiques et la même reconnaissance chirale aura lieu quelle que soit la face d'approche du substrat.

⁷⁶ C. Einhorn, J. Einhorn, C. Marcadal-Abbadi, J.-L. Pierre, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4542-4546.

⁷⁷ R. Arnaud, A. Millet, C. Adamo, C. Einhorn, J. Einhorn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1967-1972.

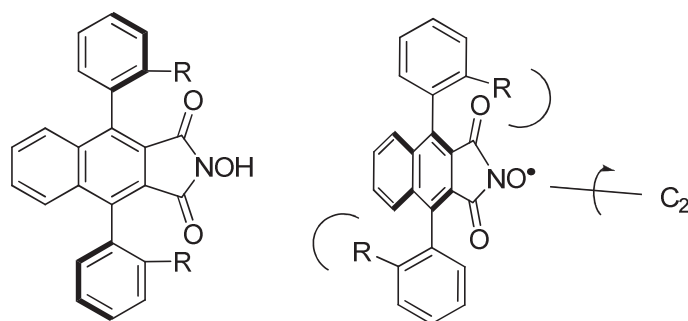


Schéma 67

Le motif phthalimide est obtenu comme décrit plus haut. Le phthalimide **V** existe sous forme de deux atropodiastéréoisomères de stéréochimie *cis* (achiral) et *trans* dans un rapport 45 : 55.

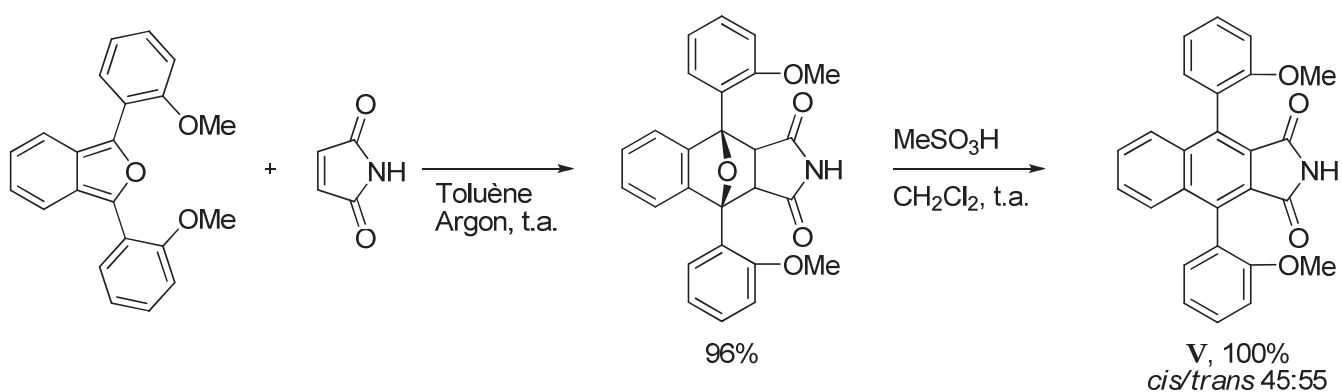


Schéma 68

Cependant, en chauffant **V** à l'état solide sans aller jusqu'à la fusion, on constate l'accumulation du diastéréoisomère *trans* et ce quelle que soit la composition du mélange initial.⁷⁸ Par contre, si une solution du diastéréoisomère *trans* dans le toluène est portée à reflux pendant 2h, on obtient à nouveau un mélange 45 : 55 des deux diastéréoisomères.

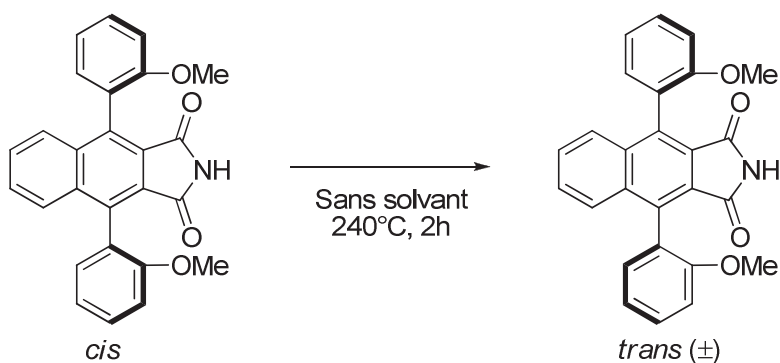


Schéma 69

⁷⁸ C. Einhorn, A. Durif, M.-T. Averbuch, J. Einhorn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1926-1929.

Le composé *trans* pur est ensuite déméthylé en présence de BBr_3 à basse température pour conduire à un biphenol de même configuration relative.

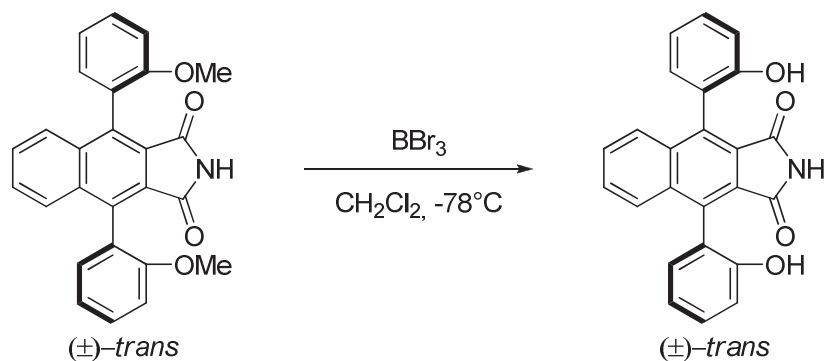


Schéma 70

Les énantiomères du biphenol sont dédoublés par double estérification avec un dérivé du L-tryptophane conduisant à deux diésters diastéréomères facilement séparables par chromatographie sur colonne de silice. La saponification de ces composés permet ensuite d'obtenir les deux biphenols avec une excellente pureté optique.⁷⁹

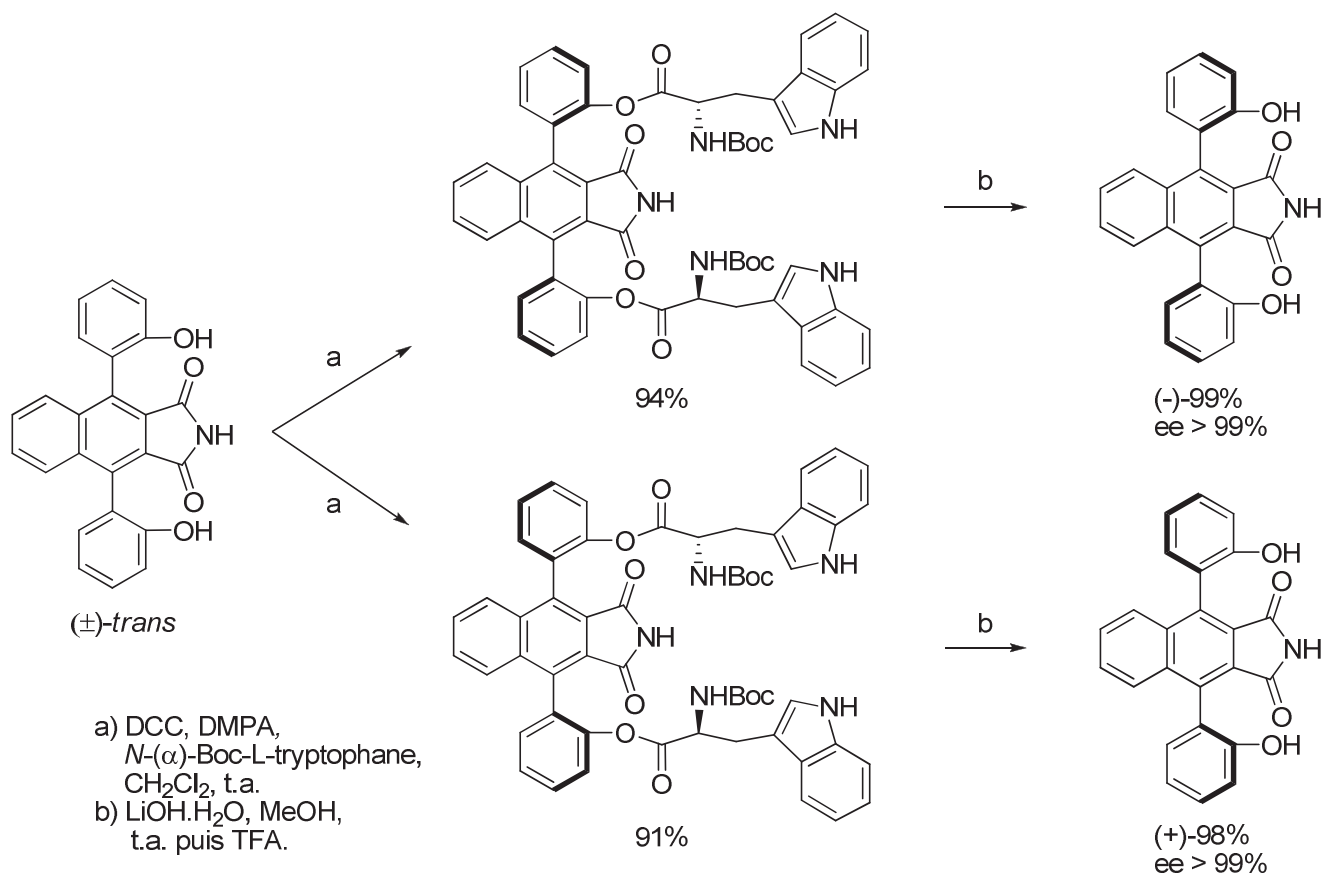
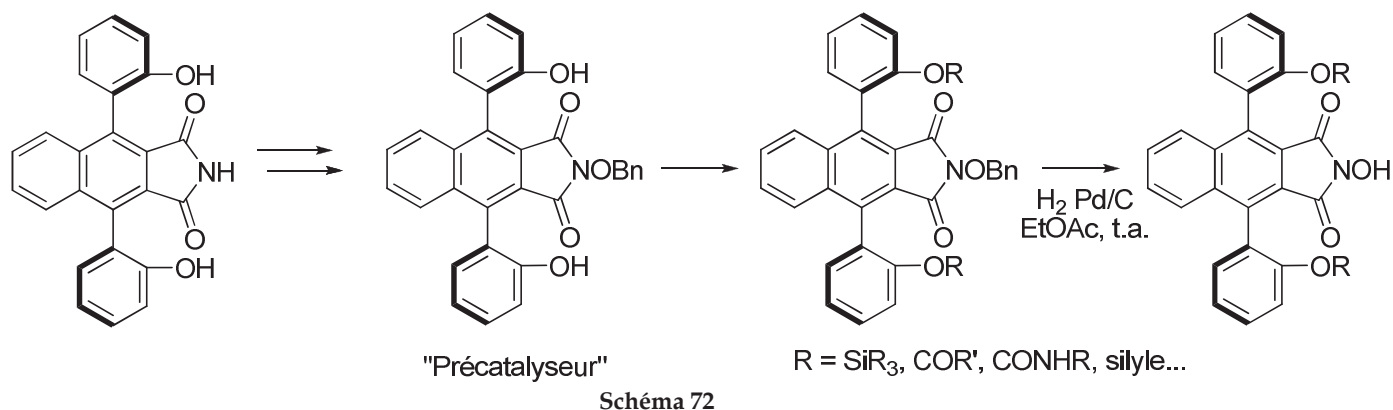


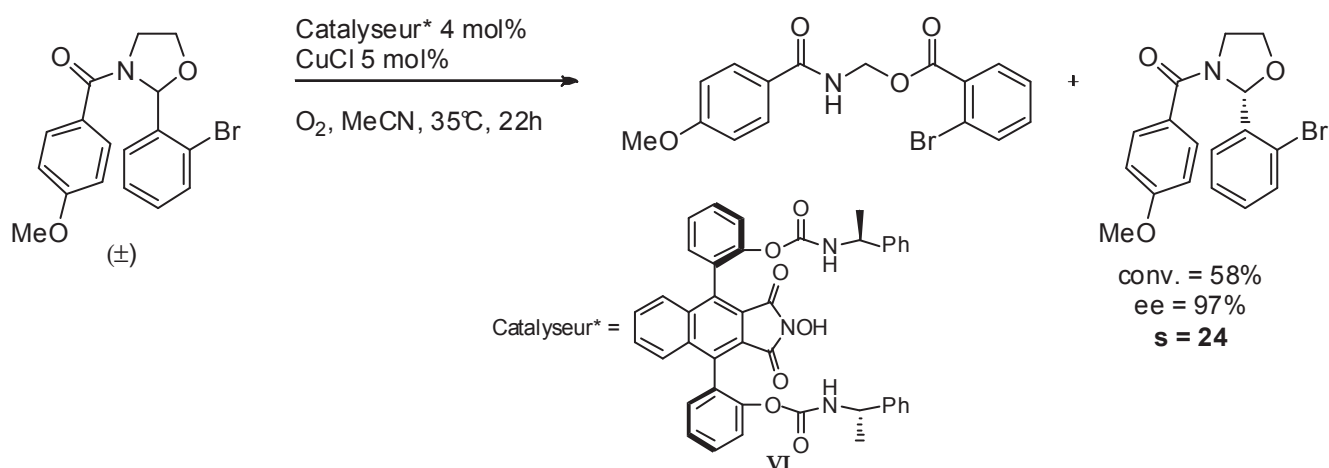
Schéma 71

⁷⁹ M. Nechab, B. M. Panchal, C. Philouze, C. Einhorn, J. Einhorn, *Tetrahedron : Asym.* **2005**, 16, 1681-1684.

Ces biphénoles énantiopurs sont transformés en trois étapes en un précatalyseur, lui-même énantiopur et fonctionnalisable par addition d'électrophiles variés. La fonction *N*-hydroxyimide est ensuite libérée par hydrogénation catalytique.



Parmi les catalyseurs énantiopurs préparés au laboratoire, le biscarbamate **VI** a conduit aux meilleures énantiosélectivités dans le cas du dédoublement cinétique d'oxazolidines racémiques.⁸⁰

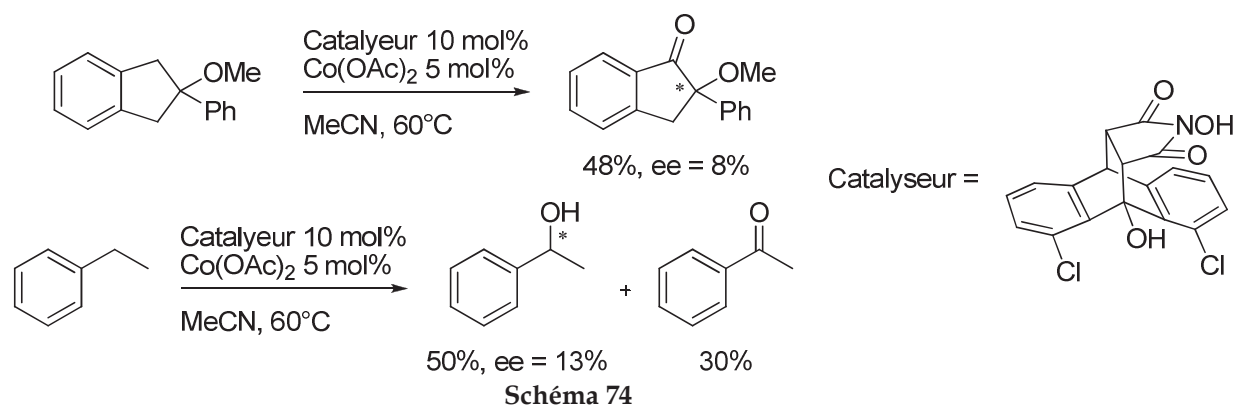


Dans certains cas, les facteurs de stéréosélectivité ($s = k_{rel(rapide/lent)}$) sont supérieurs à 50, ce qui représente le record actuel pour des catalyses asymétriques *via* des processus radicalaires. Cependant, ces catalyseurs sont thermiquement fragiles puisqu'ils s'isomérisent à partir de 80°C dans l'acétonitrile.

En 2008, Shen et Tan⁸¹ ont utilisé des analogues chiraux du NHPI obtenus à partir d'anthrones pour réaliser une série de dédoublements cinétiques. Néanmoins les excès énantiomériques obtenus sont très faibles.

⁸⁰ M. Nechab, D. N. Kumar, C. Philouze, C. Einhorn, J. Einhorn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3080-3083.

Il s'agit actuellement du seul autre exemple décrit traitant d'analogues chiraux du NHPI.



VIII. Conclusion

Depuis sa première utilisation par le groupe d'Ishii en 1995, le NHPI s'est imposé comme une alternative intéressante en catalyse d'oxydation aérobie face aux oxydants traditionnels : la diversification des cibles (hydrocarbures benzyliques, alcools, amides, alcènes, acétals...) et des conditions opératoires (activation métallique ou à l'aide d'un composé organique, réactions à température ambiante...) y ont largement contribué. Des études mécanistiques ont permis de mieux comprendre le devenir du radical PINO et le déroulement de ces réactions. Parallèlement la synthèse d'analogues s'est développée, l'objectif étant de palier les inconvénients du NHPI. En effet, la charge en NHPI (entre 10 et 20 mol%) restreint les possibilités d'une application à l'échelle industrielle. Par exemple, dans les conditions développées par Ishii, la transformation d'une tonne de cyclohexane nécessiterait près de 200 kg de NHPI non recyclable.

Certains des analogues polyaromatiques du NHPI élaborés dans notre équipe ont permis de diviser par un facteur 10 la charge en catalyseur à utiliser pour l'oxydation aérobie de composés benzyliques, ceci tout en augmentant l'efficacité de la réaction. La présence de plusieurs noyaux aromatiques semble favorable à l'obtention d'une bonne activité catalytique. Dans ce contexte, le NHTPPI reste à l'heure actuelle notre meilleure « touche ». La synthèse de nouveaux *N*-hydroxyimides hautement fonctionnalisés possédant un motif polyaromatique, et surtout tétraarylés, a donc été envisagée, de même que de nouveaux composés atropoisomères thermiquement plus robustes.

⁸¹ J. Shen, C.-H. Tan, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 4096-4098.

Objectifs et stratégies

Objectifs et stratégies

Nous nous sommes fixés pour objectif la synthèse de nouveaux analogues polyaromatiques du NHPI possédant un motif tétraarylé. Notre stratégie est similaire à celle déjà utilisée pour la synthèse d'analogues à motif naphthalénique^{69,71} : elle repose sur la formation du motif phtalimide (ou anhydride phtalique) par réaction de Diels-Alder entre le maléimide (ou l'anhydride maléique) et un cyclodiène tétraarylé à 5 chaînons. L'extrusion du groupement X de l'adduit ponté et l'aromatisation du diène conduirait au précurseur du N-hydroxyimide.

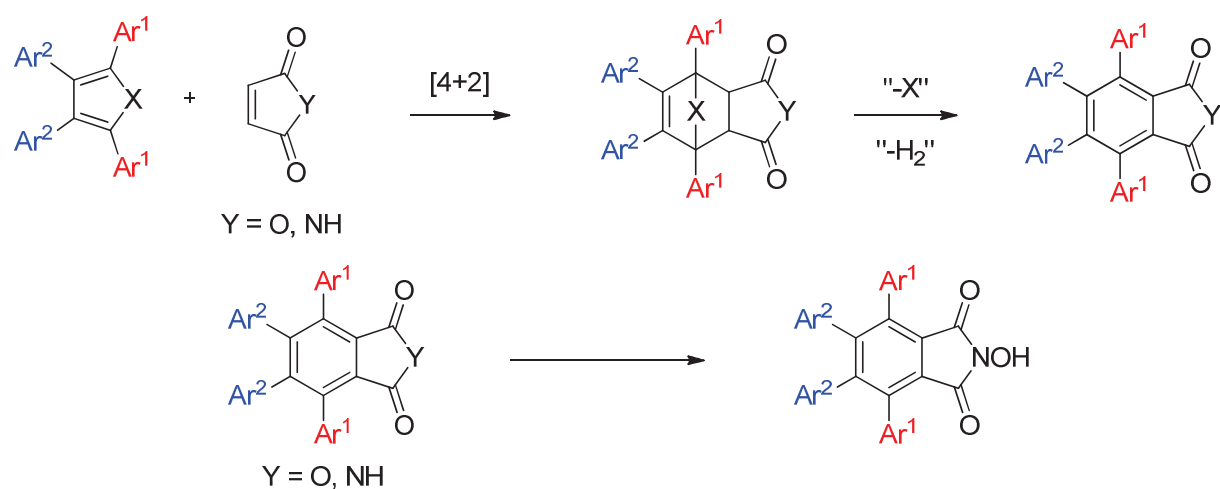


Schéma 75

Ce cyclodiène doit être simple d'accès et fonctionnalisable. De plus, la réaction de Diels-Alder, ainsi que la décomposition de l'adduit ponté et l'aromatisation, doivent être compatibles avec la présence de groupes fonctionnels aussi variés que possible sur les noyaux Ar₁ et Ar₂.

Deux voies ont été envisagées :

- Le cyclodiène peut être un oxyde^{82,83} ou un dioxyde de thiophène⁸⁴. En effet, ces composés, obtenus par oxydation de l'atome de soufre du thiophène, sont connus pour être des diènes performants dans les réactions de Diels-Alder. Les tétraarylthiophènes de départ sont, quant à eux, accessibles *via* les couplages croisés pallado-catalysés de type Suzuki, à

⁸² T. Thiemann, D. J. Walton, A. O. Brett, J. Iniesta, F. Marken, Y.-Q. Li, *ARKIVOC* **2009**, 96-113. T. Thiemann, K. G. Dongol, *J. Chem. Res.* **2002**, 303-308.

⁸³ J. Nakayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 1-17.

⁸⁴ A. M. Moiseev, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko, *Russ. Chem. Rev.* **2006**, 75, 1015-1048.

partir de polyhalothiophènes et d'acides boroniques fonctionnalisés⁸⁵. Les dioxydes de thiophènes pourraient également provenir de la réaction entre des 1,2-diaryldicétones et des dibenzylsulfones en milieu basique.

- Le cyclodiène peut être une tétraarylcyclopentadiénone. Ces produits ont déjà été utilisés pour préparer des anhydrides phtaliques tétraarylés⁸⁶ et sont accessibles par condensation de Knoevenagel entre des dibenzylcétones substituées et des 1,2-diaryldicétones.

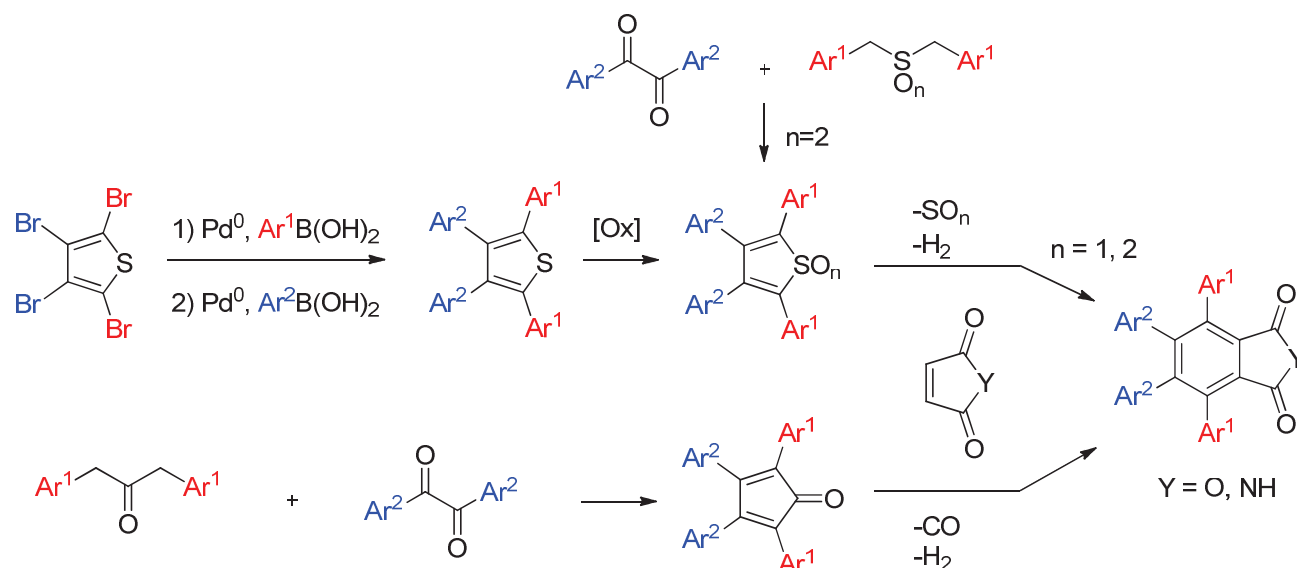


Schéma 76

Ces approches ouvrent un accès aux catalyseurs tétraarylés chiraux en introduisant un substituant en *ortho* des noyaux aromatiques portés par les carbones en α du groupement X.

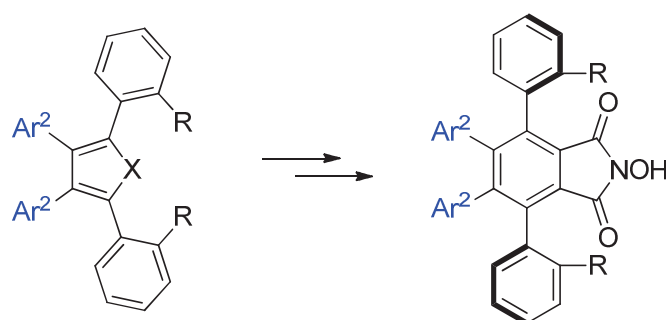


Schéma 77

⁸⁵ T. T. Dang, N. Rasool, T. T. Dang, H. Reinkea, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 845-847.

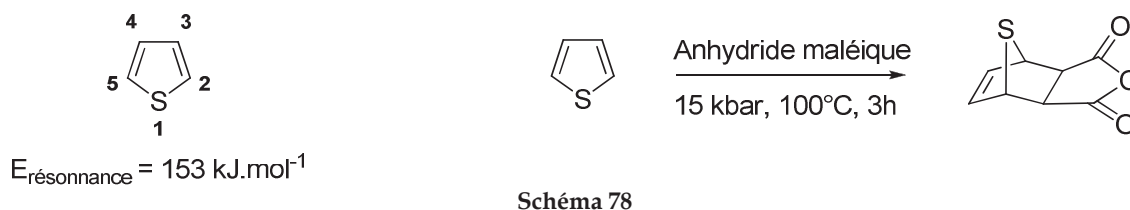
⁸⁶ M. A. Ogliaruso, M. G. Romanelli, E. I. Becker, *Chem. Rev.* **1965**, 65, 261-367.

Chapitre 2 : Accès aux dérivés phtaliques à partir de thiophènes S-oxydés

Chapitre 2 : Accès aux dérivés phtaliques à partir de thiophènes S-oxydés

I. Synthèse et réactivité des thiophènes S-oxydés

Le thiophène est un hétérocycle soufré à 5 chaînons dont l'aromaticité ($E_{\text{résonnance}} = 120 \text{ kJ.mol}^{-1}$) est la plus proche de celle du benzène ($E_{\text{résonnance}} = 153 \text{ kJ.mol}^{-1}$).⁸⁷ Pour cette raison, le thiophène est un partenaire peu performant en réaction de Diels-Alder : des conditions très dures sont requises pour le faire réagir avec l'anhydride maléique.

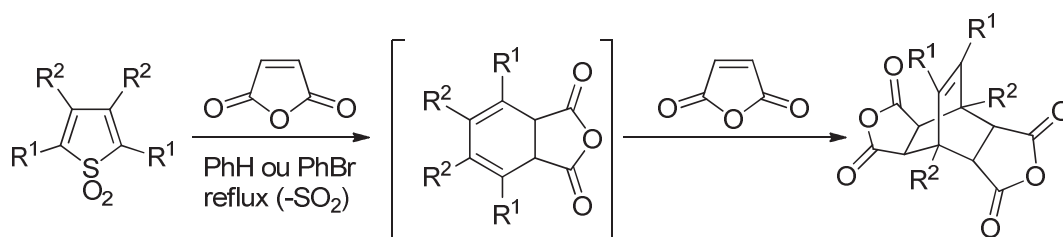


Par contre, les dioxydes de thiophènes ne sont pas aromatiques et présentent un caractère prononcé de diène lors de réactions de Diels-Alder.

1) Les dioxydes de thiophène⁸⁴

a. Réactivité

La cycloaddition [4+2] entre des dioxydes de thiophènes diversement substitués et l'anhydride maléique conduit, dans la plupart des cas, à des diadduits obtenus par réaction du cyclohexadiène intermédiaire avec un deuxième équivalent de diénophile.⁸⁸



Cependant, dans le cas du dioxyde de tétraphénylthiophène, seul le cyclohexadiène est obtenu à cause de la gêne stérique. L'anhydride tétraphénylphtalique est formé par une double déshydrobromation. Dans chaque cas, l'adduit ponté n'est pas isolable et du SO_2 s'élimine spontanément.

⁸⁷ R. Milcent, *Chimie Organique Hétérocyclique* EDP Sciences, Les Ulis, 2003.

⁸⁸ J. L. Melles, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1952**, 71, 869-878.

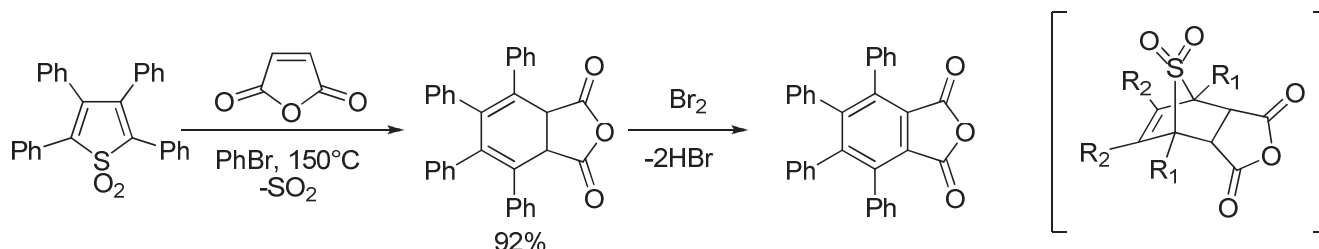


Schéma 80

O'Donovan et Shepard⁸⁹ ont proposé la formation de *N*-phénylphthalimides silylés à partir de dioxydes de thiophènes silylés. La présence des groupements silylés en β du proton en jonction de cycle semble favoriser l'aromatisation dans le DMF.

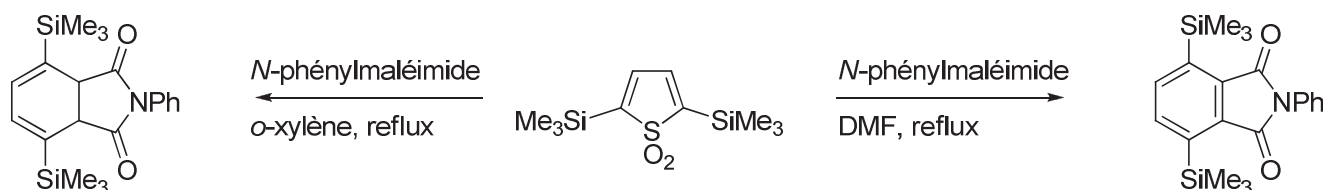


Schéma 81

La réaction de Diels-Alder est également possible avec des dérivés de l'acétylène tels que le DMAD. Des températures et des temps de réactions plus élevés sont requis mais le cycle à 6 chaînons aromatisé est directement obtenu sans que l'adduit ponté soit isolé⁹⁰. Des dérivés benzéniques encombrés sont ainsi obtenus ; néanmoins, il est nécessaire d'utiliser de très larges excès de DMAD.

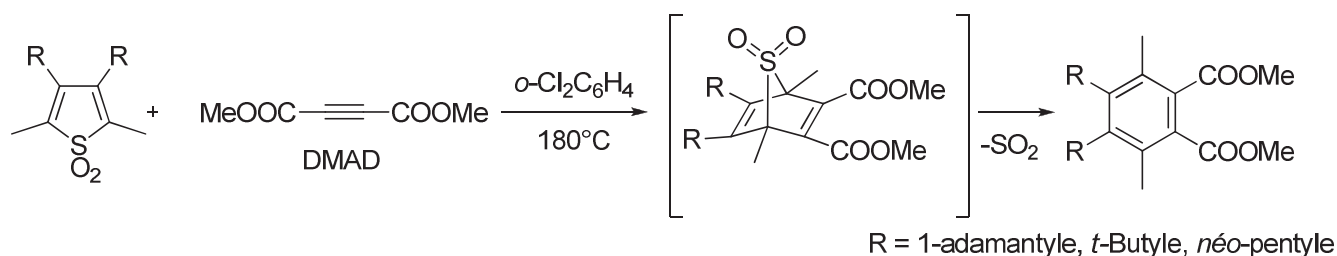


Schéma 82

b. Préparation

Les dioxydes de thiophènes sont accessibles par oxydation de l'atome de soufre en présence de peracides tels que l'acide peracétique⁹¹ ou le *m*-CPBA.⁹² L'acide perfluoroacétique est également employé sur des systèmes appauvris en électrons.⁹³

⁸⁹ A. R. M. O'Donovan, M. K. Shepard, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4425-4428.

⁹⁰ J. Nakayama, S. Yamaoka, T. Nakanishi, M. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6598-6599. J. Nakayama, R. Hasemi, K. Yoshimura, S. Yamahoka, N. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4912-4924.

⁹¹ J. L. Melles, H. J. Baclker, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1953**, 72, 314-328.

⁹² W. J. M. Tilborg, *Synth. Commun.* **1976**, 6, 583-589.

⁹³ V. G. Nenajdenko, A. M. Moiseev, E. S. Balenkova, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2004**, 53, 2241-2247.

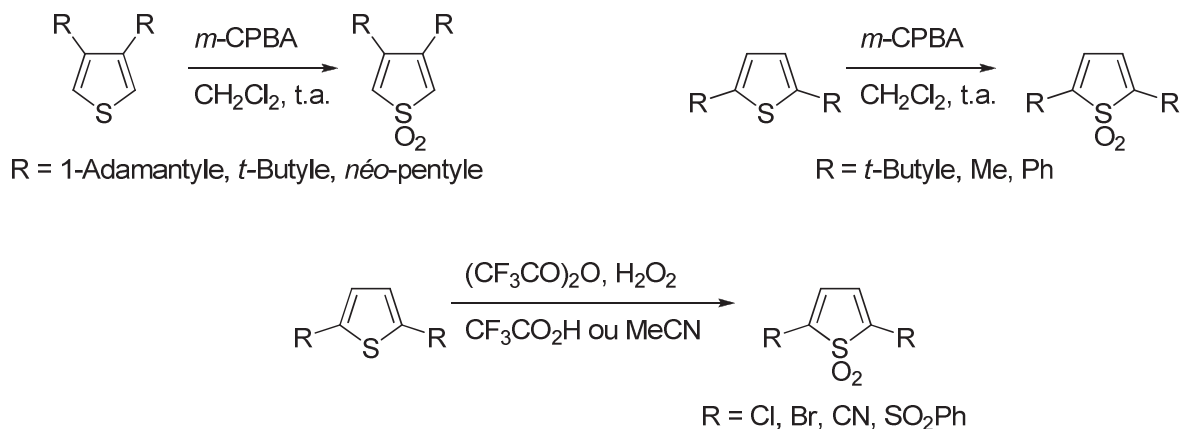


Schéma 83

Le DMDO (diméthylldioxirane) est assez utile pour oxyder les thiophènes dans des conditions très douces évitant, par exemple, des réarrangements de type Baeyer-Villiger sur des thiophènes substitués par des groupements carbonylés.^{94,84}

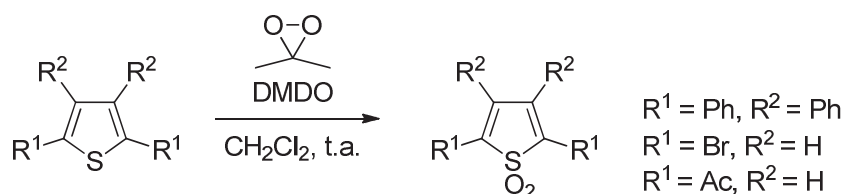


Schéma 84

Parmi les voies d'accès non oxydantes on peut citer la synthèse du dioxyde du 2,5-diphényl-3,4-dihydroxythiophène (majoritairement sous forme d'une hydroxyénone) qui a été obtenu par condensation de Knoevenagel entre l'oxalate d'éthyle et la dibenzylsulfone.⁹⁵

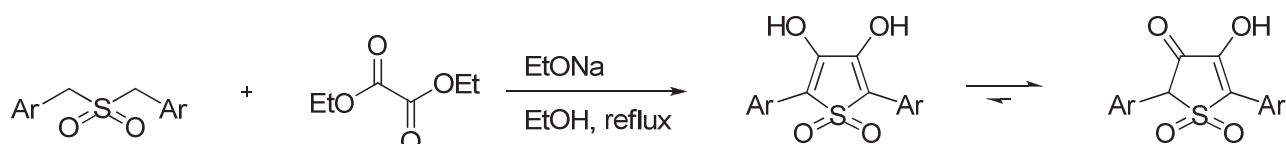


Schéma 85

2) Les oxydes de thiophènes^{82,83}

Contrairement aux dioxydes de thiophènes connus depuis très longtemps⁹⁶ la chimie des oxydes de thiophènes ne s'est réellement développée que depuis les années 90. Pendant longtemps, leur existence n'a été que postulée à partir d'observations expérimentales.

a. Préparation

Les oxydes de thiophène sont difficilement accessibles par oxydation de l'atome de soufre à cause de leur grande réactivité. La première oxydation du soufre est peu favorable à cause de la

⁹⁴ Y. Miyahara, T. Inazu, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5955-5958.

⁹⁵ C. G. Overberger, S. P. Ligthelm, E. A. Swire, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2856-2859.

⁹⁶ Première synthèse du dioxyde de tétraphénylthiophène : O. Hinsberg, *Ber.* **1915**, 48, 1611-1614.

stabilité de l'hétérocycle. L'oxyde formé n'est plus aromatique (sa structure non plane ne permet pas la conjugaison du doublet électronique), la seconde oxydation est donc plus rapide et empêche l'accumulation d'oxyde dans le milieu.⁸³

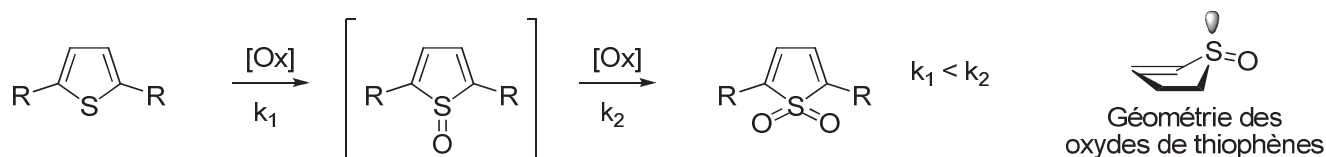


Schéma 86

Le premier oxyde de thiophène a été isolé en 1970 par Mock⁹⁷ à partir d'un thiophène encombré sur les positions 2 et 5, ce qui ralentit la suroxydation et les réactions de cycloadditions avec les diénophiles (oxyde et dioxyde de thiophène) présents dans le milieu.

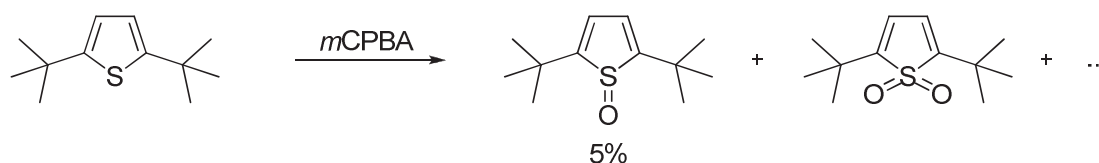


Schéma 87

Les oxydes de thiophènes ont, par la suite, été formés *in situ* et piégés à l'aide d'un diénophile par Torrsell⁹⁸, Fallis *et coll.*⁹⁹ ou Tashiro *et coll.*¹⁰⁰

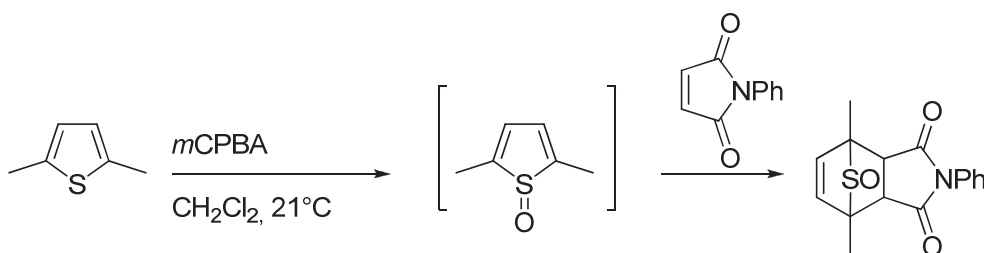


Schéma 88

Les premières méthodes efficaces d'accès aux oxydes de thiophènes utilisent des métallocycles de zirconium, formés à partir d'alcynes qui, en présence de SOCl_2 ¹⁰¹ ou de SO_2 ¹⁰², conduisent aux oxydes de thiophènes avec de bons rendements. A l'instar des dioxydes tétrasubstitués, les oxydes sont assez stables à température ambiante.

⁹⁷ W. L. Mock, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7610-7612.

⁹⁸ K. Torrsell, *Acta. Chem. Scand.* **1976**, 30, 353-357.

⁹⁹ M. Naperstkow, J. B. Macaulay, M. J. Newlands, A. G. Fallis, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5077-5080.

¹⁰⁰ Y.-Q. Yu, T. Thiemann, T. Sawada, M. Tashiro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2323-2329.

¹⁰¹ P. J. Fagan, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2310-2312. P. J. Fagan, W. A. Nugent, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1880-1889.

¹⁰² B. Jiang, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9744-9745.

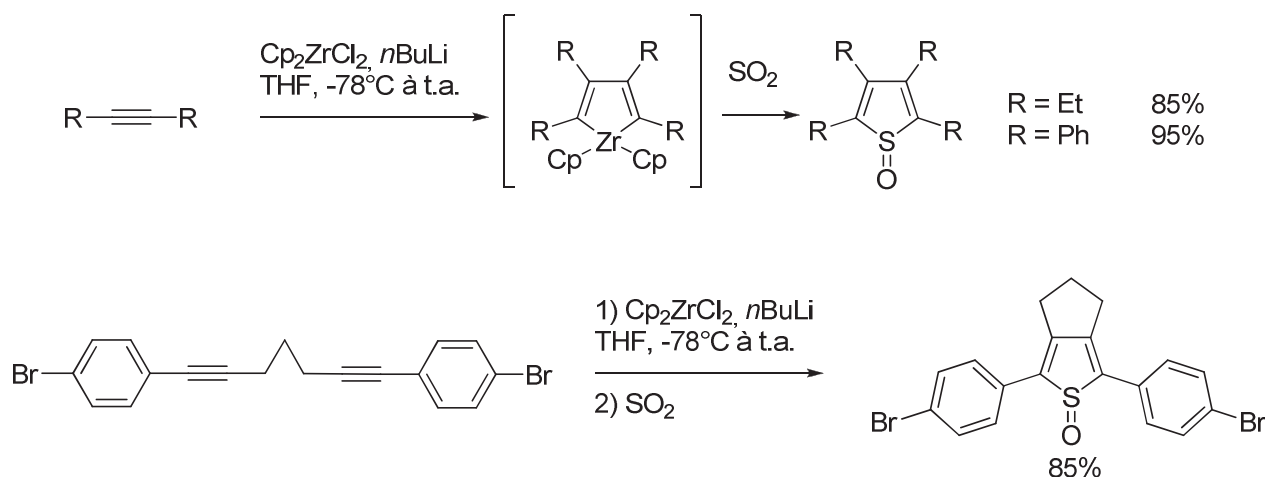


Schéma 89

Cependant, ces conditions semblent peu adaptées pour former des oxydes différemment substitués sur les positions 2,5 et 3,4 car l'utilisation de diarylacétylènes dissymétriques pourrait conduire à un mélange de 3 produits.

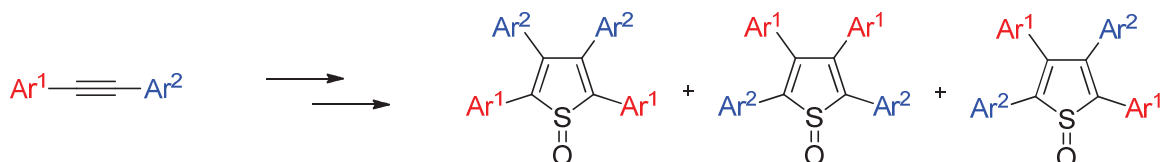
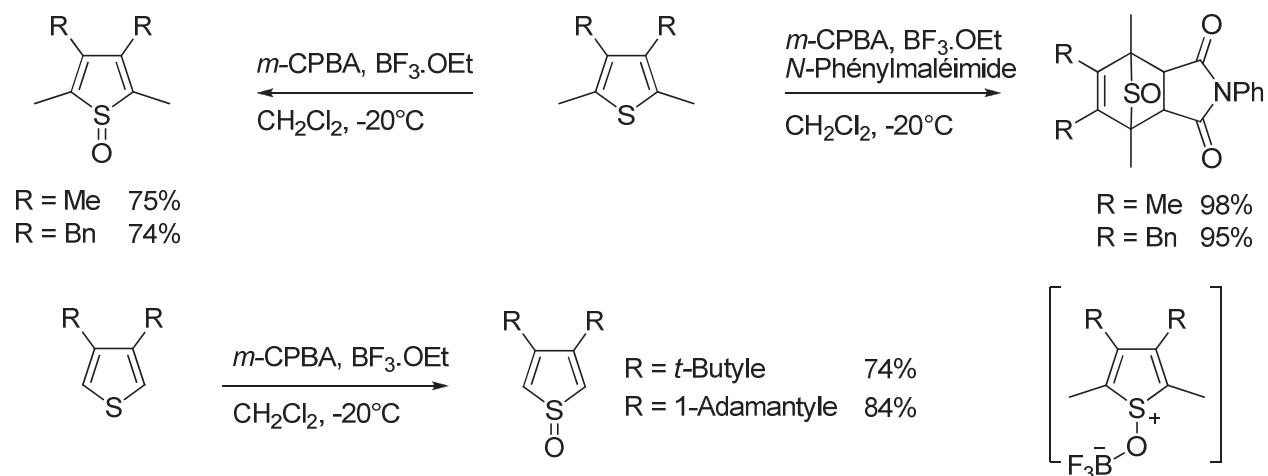


Schéma 90

Les groupes de Furukawa¹⁰³ et Thiemann^{104,105} ont utilisé un acide de Lewis pour diminuer la nucléophilie de l'oxyde en complexant l'atome d'oxygène porté par le soufre et, de ce fait, ralentir la deuxième oxydation. Les adduits de Diels-Alder sont ainsi obtenus avec de meilleurs rendements qu'en l'absence de BF₃.OEt. De plus, dans certains cas, les oxydes de thiophènes sont isolables en absence de diénophile. Nakayama *et coll.* ont utilisé des conditions identiques pour oxyder des thiophènes encombrés.¹⁰⁶



¹⁰³ N. Furukawa, S. Zhang, S. Sato, M. Higaki, *Heterocycles* **1997**, 44, 61-66.

¹⁰⁴ Y. Li, M. Matsuda, T. Thiemann, T. Sawada, S. Mataka, M. Tashiro, *Synlett* **1996**, 461-463.

¹⁰⁵ Y. Li, T. Thiemann, T. Sawada, S. Mataka, M. Tashiro, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7926-7936.

¹⁰⁶ J. Nakayama, T. Yu, Y. Sugihara, A. Ishii, *Chem. Lett.* **1997**, 499-500.

Schéma 91

b. Réactivité

Ces nouveaux procédés ont permis de développer la chimie des oxydes de thiophènes. Ces composés réagissent sur une grande variété de diénophiles, dans plusieurs cas à température ambiante.^{107,108,109}

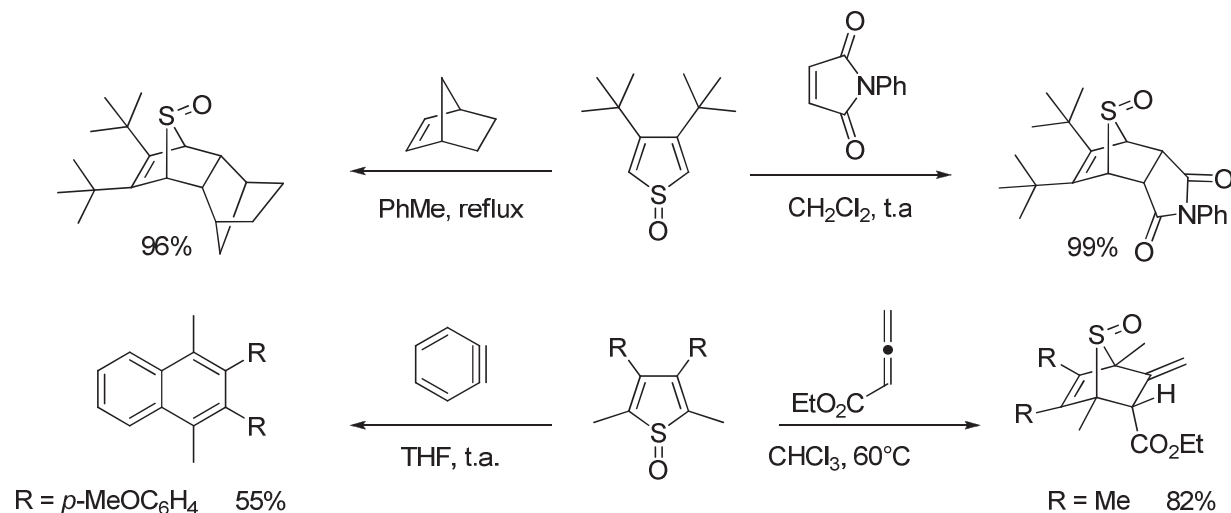


Schéma 92

Lorsque le diénophile est un alcène, l'adduit ponté est stable. Sa décomposition nécessite alors un chauffage important, une activation photochimique¹⁰⁰ ou électrochimique¹¹⁰ ou encore l'emploi d'un oxydant puissant.¹¹¹

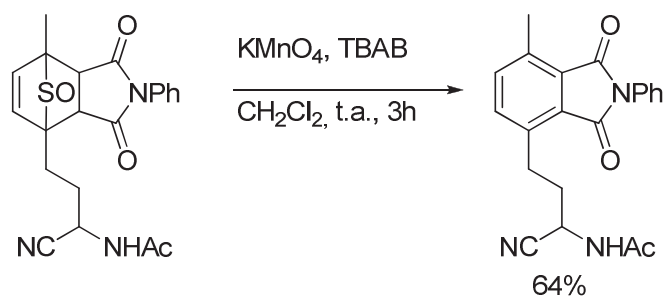


Schéma 93

Lorsque la réaction est mise en œuvre avec un alcyne, le produit ponté **A** n'est pas stable et du monoxyde de soufre s'élimine spontanément.^{107,108} Nakayama¹¹² a constaté que l'adduit **B** issu de la réaction entre la 2,5-dichloro-3,4-benzoquinone se décompose sur gel de silice et conduit au

¹⁰⁷ T. Otani, J. Takayama, Y. Sugihara, A. Ishii, J. Nakayama, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8255-8263.

¹⁰⁸ T. Thiemann, H. Fujii, D. Ohira, K. Arima, Y. Li, S. Mataka, *New J. Chem.* **2003**, 27, 1377-1384.

¹⁰⁹ T. Thiemann, D. Ohira, Y. Li, T. Sawada, S. Mataka, K. Rauch, M. Noltemeyer, A. de Meijere, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2968-2976.

¹¹⁰ T. Thiemann, M. L. Sà e Malo, A. S. C. Neves, Y. Li, S. Mataka, M. Tashiro, U. Geißler, D. Walton, *J. Chem. Res.* **1998**, 346-347.

¹¹¹ K. G. Dongol, S. Mataka, T. Thiemann, *J. Chem. Res.* **2003**, 527-528.

produit aromatisé. On peut supposer qu'un intermédiaire ponté instable du même type que **A** est formé par déshydrochloration.

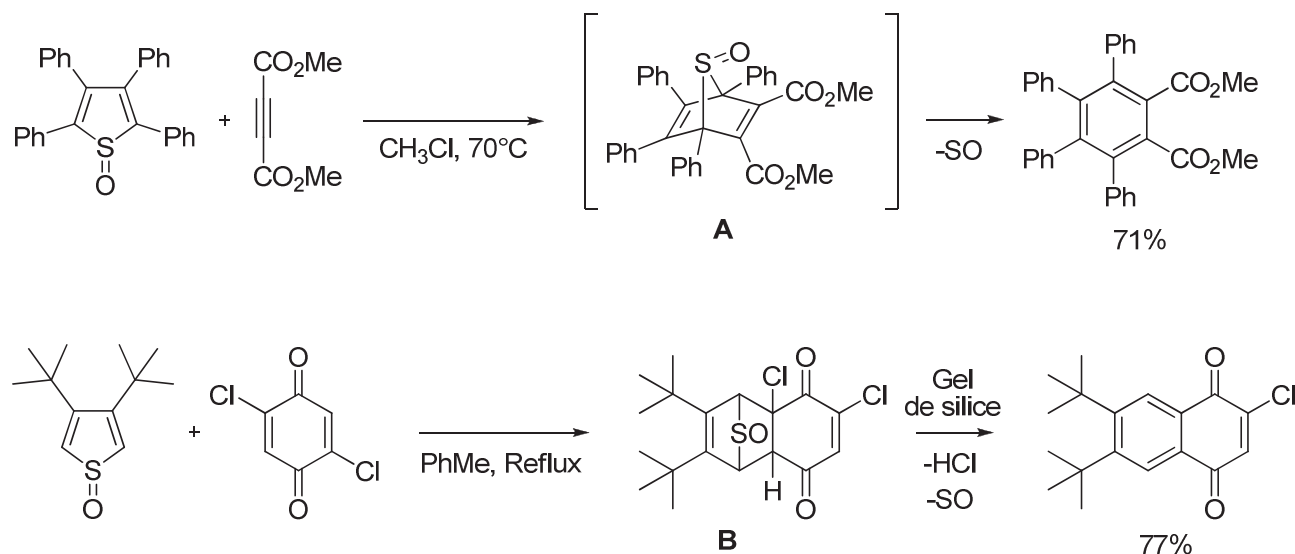


Schéma 94

3) Bilan

Les monooxydes et dioxydes de thiophène présentent une chimie relativement complémentaire :

- Les sulfones sont simples d'accès par oxydation totale du thiophène correspondant, mais des chauffages importants et prolongés sont nécessaires pour les faire réagir avec des diénophiles (surtout lorsqu'il s'agit d'alcynes).
- La synthèse des sulfoxydes nécessite un contrôle plus rigoureux des conditions d'oxydation (température, additif...). Mais ces composés sont beaucoup plus réactifs en réaction de Diels-Alder que les sulfones vis-à-vis de nombreux diénophiles (*N*-phénylmaléimide, alcynes...). En revanche, les adduits de Diels-Alder avec les alcènes sont difficiles à aromatiser.

Pour accéder à de nouveaux *N*-hydroxyphtalimides polyaromatiques nous avons envisagé deux voies :

- L'oxydation ménagée de tétraaryothiophènes permettrait d'obtenir des oxydes de thiophène susceptibles de réagir avec le maléimide pour conduire à un produit ponté. Après aromatisation, le noyau phtalimide serait obtenu et transformé en *N*-hydroxyimide selon le procédé développé au laboratoire. De même, une cycloaddition avec des alcynes (tels que la DMAD) conduirait à un diester phtalique précurseur d'un anhydride phtalique.⁹⁰
- La cycloaddition entre des dioxydes de tétraarylthiophène, obtenus par oxydation complète de l'atome de soufre, et le maléimide ou l'anhydride maléique mènerait aux cyclohexadiènes qui

¹¹² K. Iguchi, Y. Sugihara, J. Nakayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 304-306.

seraient aromatisés en utilisant, par exemple, du dioxyde de manganèse selon une méthodologie déjà employé au laboratoire.⁷⁴ Une voie d'accès aux sulfones non oxydante peut également être envisagée par condensation de dibenzylsulfones sur des α dicétones en milieu basique.

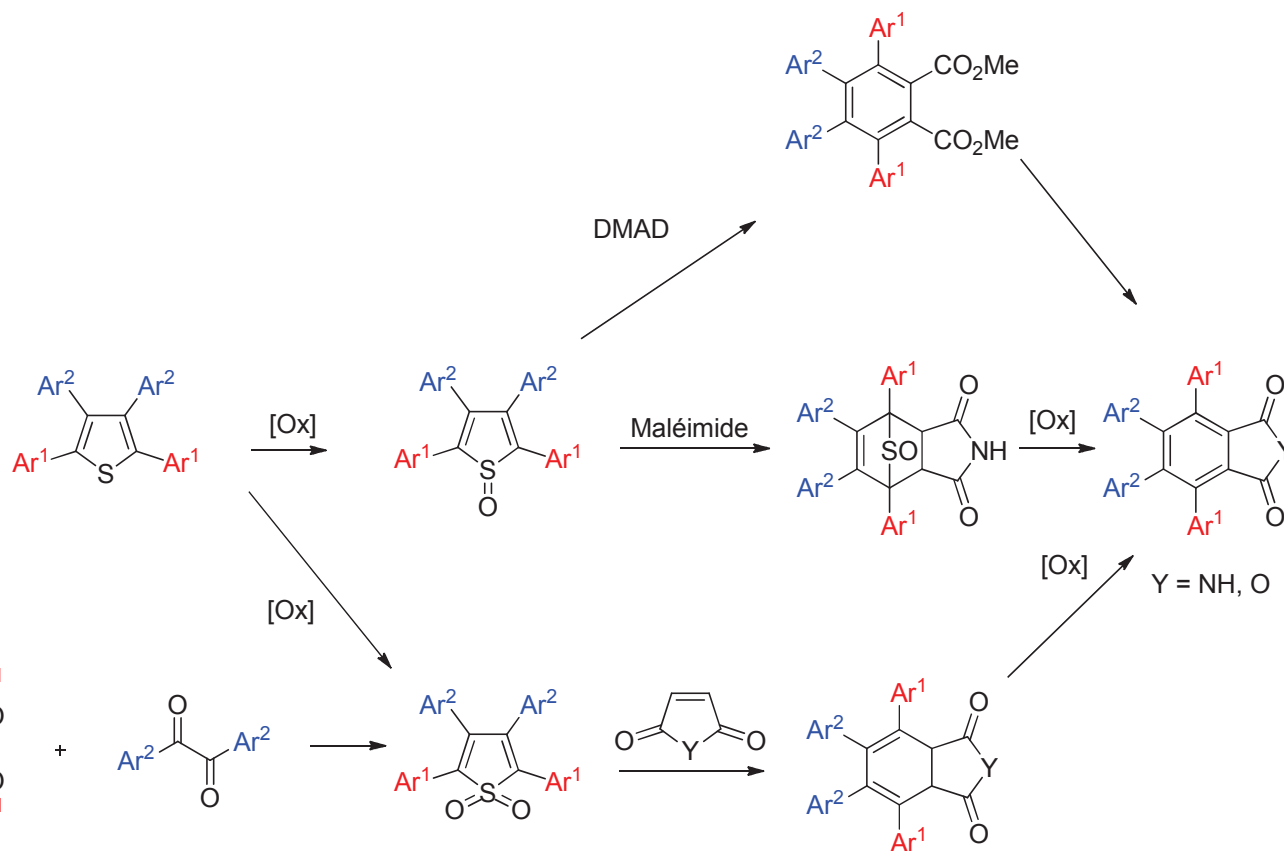


Schéma 95

Les deux approches permettraient un accès à des catalyseurs chiraux tétraarylés à partir de thiophènes porteurs en position 2 et 5 de noyaux benzéniques *ortho*-substitués.

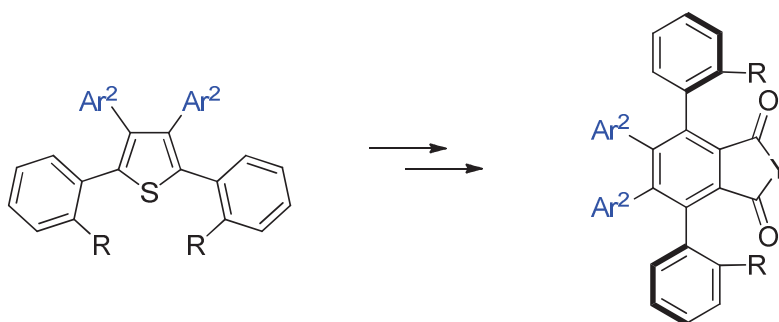


Schéma 96

II. Synthèse de tétraarylthiophènes

Il existe dans la littérature peu de méthodes permettant d'accéder aux tétraarylthiophènes. Elles impliquent toutes des couplages croisés.

1) Les méthodes d'accès

En 2006, le groupe de Lu¹¹³ a synthétisé quatre tétraarylthiophènes par couplage de Kumada ou Suzuki sur le tétrabromothiophène **1**.

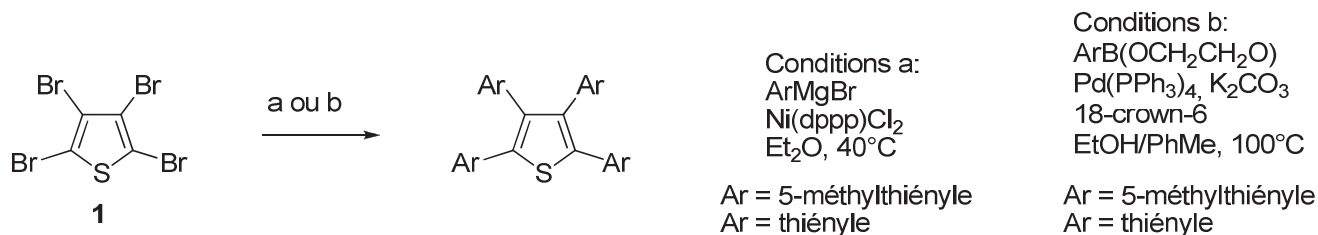


Schéma 97

Langer et son équipe ont montré que l'on pouvait réaliser des couplages sélectivement sur les positions 2 et 5 du tétrabromothiophène, *via* des acides arylboroniques en contrôlant la stoechiométrie de la réaction.⁸⁵ Le 2,5-diaryl-3,4-dibromothiophène obtenu peut subir encore deux couplages de Suzuki pour conduire à des tétraarylthiophènes différemment substitués sur les positions 2,5 et 3,4.^{85,114}

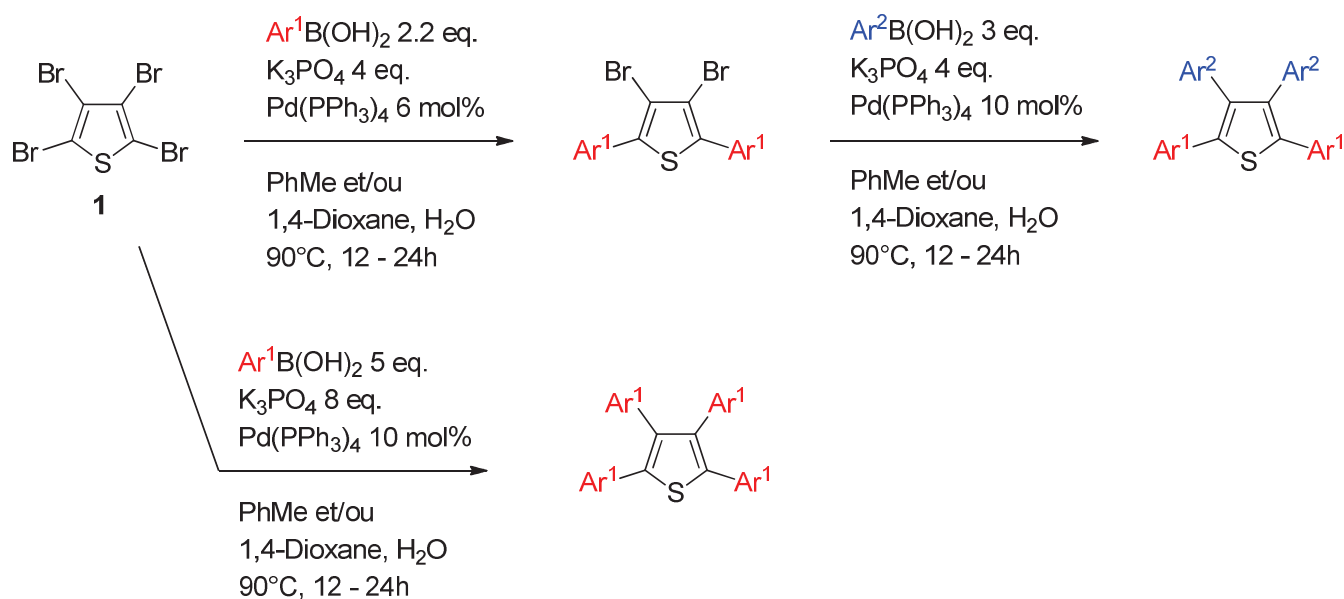


Schéma 98

Dang et Chen ont accédé aux tétraarylthiophènes à partir de 2,5-dibromo-3,4-diarylthiophènes obtenus en 3 étapes à partir de α -bromoacétophénone fonctionnalisées.¹¹⁵

¹¹³ Y. Xing, X. Xu, F. Wang, P. Lu, *Opt. Mater.* **2006**, 29, 407-409.

¹¹⁴ Des couplages sélectifs sur le tétrabromothiophène avaient déjà été rapportés auparavant : K. Kishikawa, M. C. Harris, T. M. Swager, *J. Mater. Chem.* **1999**, 11, 867-871.

¹¹⁵ Y. Dang, Y. Chen *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 6901-6904.

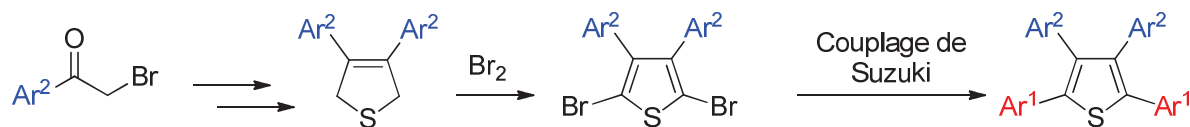


Schéma 99

Des méthodes n'impliquant pas de bromothiophènes sont également connues : le groupe de Miura a obtenu des tétraarylsulfones par couplages sur l'acide 3-thiophène carboxylique ou son ester éthylique.¹¹⁶

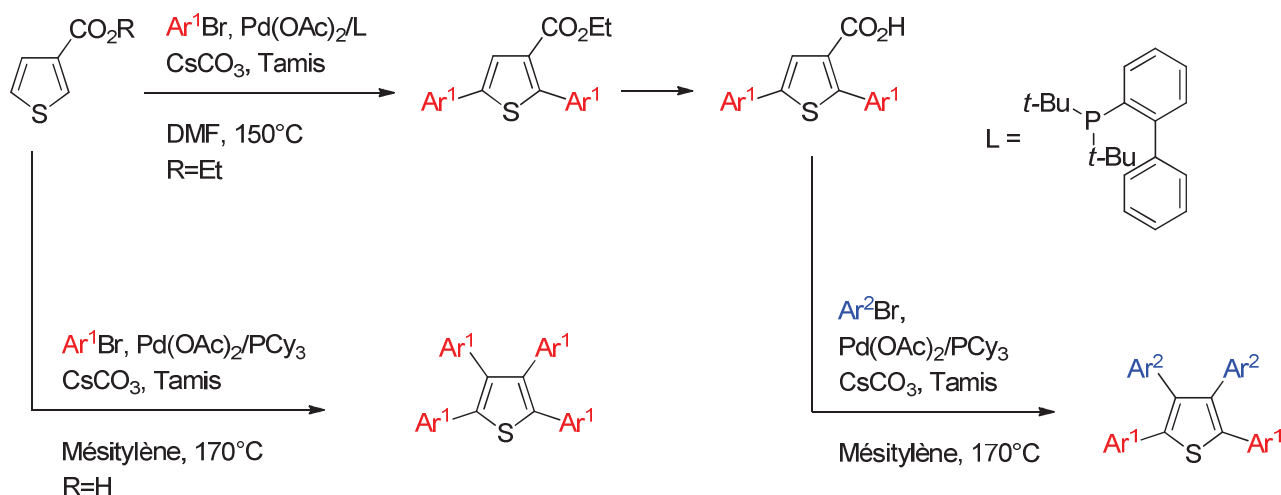


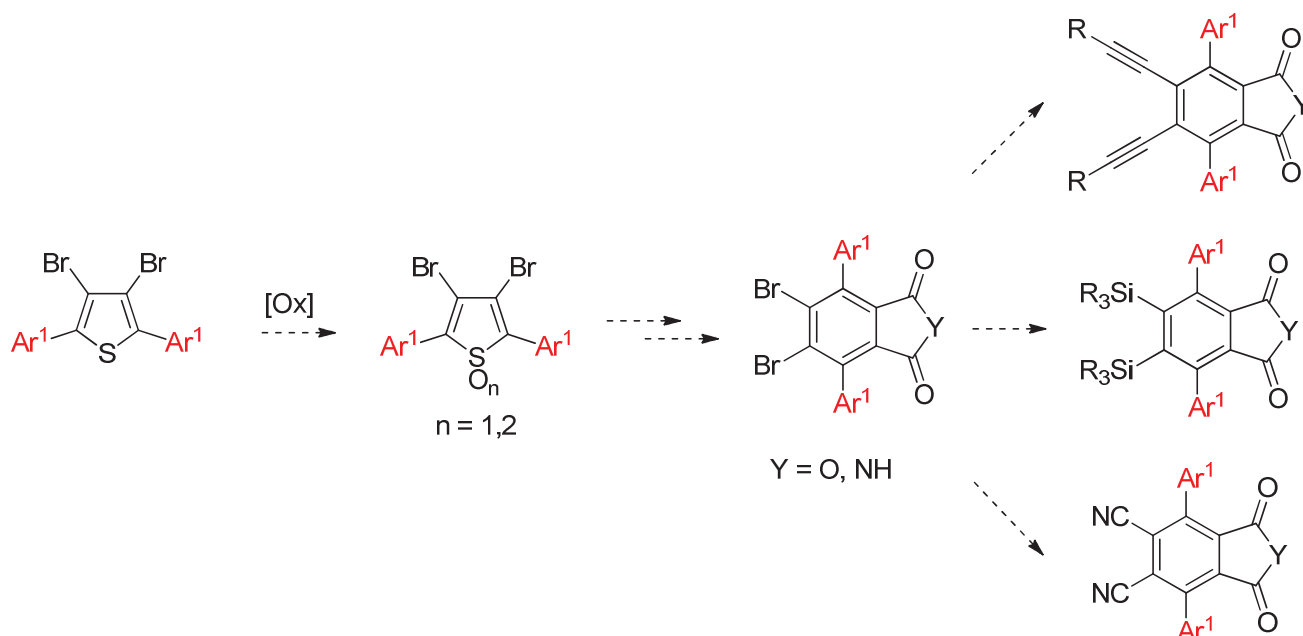
Schéma 100

Itami *et coll.* ont réalisé des couplages successifs sur le 3-méthoxythiophène et ont ainsi accédé à des thiophènes porteurs de quatre groupements aryles différents.¹¹⁷

Finalement, la méthode de Langer⁸⁵ a retenu notre attention car elle permet de fonctionnaliser le noyau thiophénique intégralement en 1 ou 2 étapes à partir du tétrabromothiophène **1** commercial. De plus, elle donnerait accès aux 2,5-diaryl-3,4-dibromothiophènes qui, eux-mêmes, permettraient, *via* leurs oxydes, d'obtenir des catalyseurs diversement fonctionnalisés sur les positions 4 et 5 du noyau phtalimide. L'étude de la réactivité des monoxydes et des dioxydes de 2,5-diaryl-3,4-dibromothiophène a donc été entreprise.

¹¹⁶ M. Nakano, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1851-1854.

¹¹⁷ S. Yanagisawa, K. Ueda, H. Sekizawa, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14622-14623.



2) Synthèse de 2,5-diaryl-3,4-dibromothiophènes

Nous nous sommes intéressés plus particulièrement à la réaction de couplage avec les acides phénylboronique, 4-méthoxyphénylboronique et 2-méthoxyphénylboronique. Ce dernier devrait permettre l'accès à un thiophène *ortho* substitué sur les noyaux aryles en position 2 et 5 et donc, à long terme, à des catalyseurs chiraux.

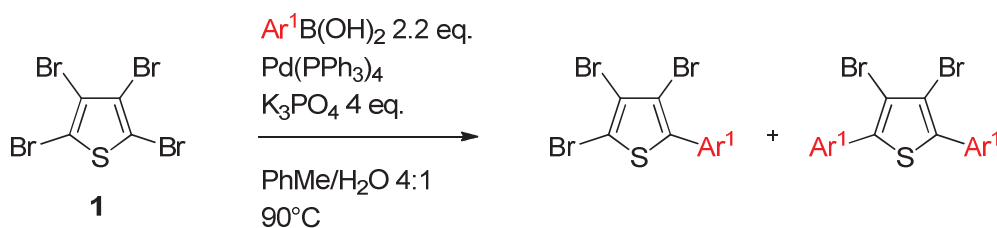


Schéma 102

Entrée	Ar ¹	Pd(PPh ₃) ₄	Temps	Monoaryle %	Diaryle %	Rdt Litt. %
1	Ph	6 mol%	1 nuit	-	87 (2)	32 (2)
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	6 mol%	22h	-	78 (3)	43 (3)
3	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	10 mol%	86h	31 (4)	32 (5)	35 (5)

Tableau 1

Les produits 2 et 3 (tableau 1, entrées 1 et 2) sont isolés avec de meilleurs rendements que ceux décrits dans la littérature. Par contre, le rendement en produit 5 (tableau 1, entrée 3) n'a pas été amélioré malgré un chauffage prolongé et le rajout de catalyseur. Nous avons essayé d'utiliser un

ligand de Buchwald,¹¹⁸ mais la réaction n'est pas terminée au bout de 5 jours et conduit à un mélange complexe contenant, entre autres, les produits de mono et de dicouplage.

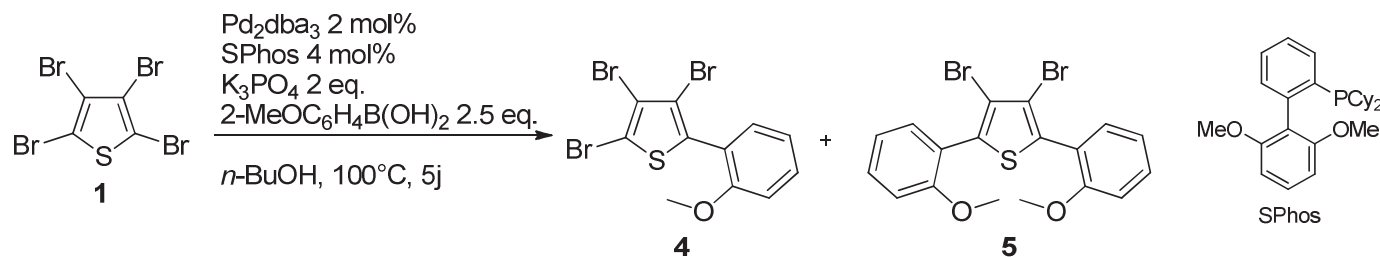


Schéma 103

La sensibilité des couplages de Suzuki à l'encombrement peut expliquer que cette réaction soit peu efficace avec les acides boroniques *ortho* substitués. Nous avons tenté d'inverser les partenaires de couplage en utilisant le diacide boronique 6 et des bromures ou iodures d'anisole. Ce diacide 6, formé à partir du tétrabromothiophène 1 par échange halogène-métal¹¹⁹ suivi d'une borylation, a été obtenu en mélange avec le produit de monoborylation 7. Tous les essais de séparation ont mené à la dégradation des produits.

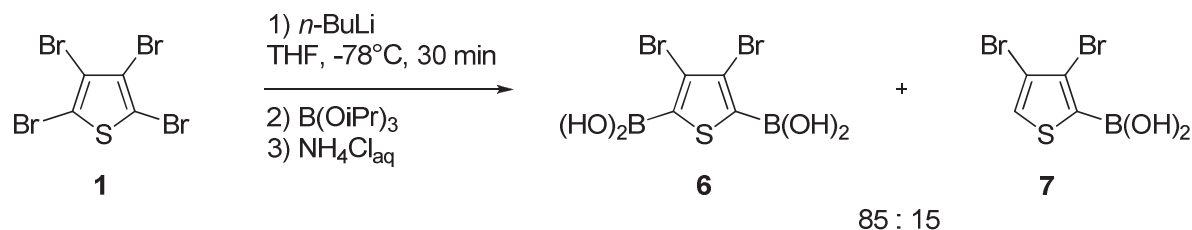


Schéma 104

Les réactions de Suzuki qui ont été tentées entre ce mélange et le 4-bromoanisole ont conduit à la dégradation des acides boroniques, aucun produit de couplage n'a été observé.

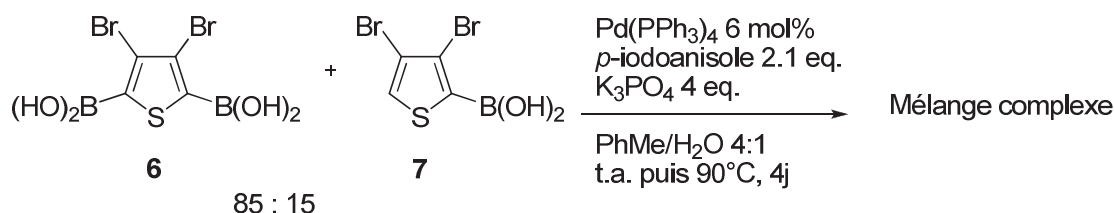


Schéma 105

L'échange halogène-lithium étant très sélectif et total sur le tétrabromothiophène nous avons tenté des couplages de Negishi¹²⁰ avec le 2-bromoanisole selon le schéma 106. Seul le produit de débromation 8 a été caractérisé parmi plusieurs impuretés, mais pas le produit de couplage voulu.

¹¹⁸ R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461-1473.

¹¹⁹ M. Jayakannan, J. L. van Dongen, R. A. Janssen, *Macromolecules* **2001**, 34, 5386-5393. J. Frey, S. Proemmel, M. A. Armitage, A. B. Holmes, *Org. Synth.* **2006**, 83, 209-216.

¹²⁰ F. M. Piller, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, 11, 445-448.

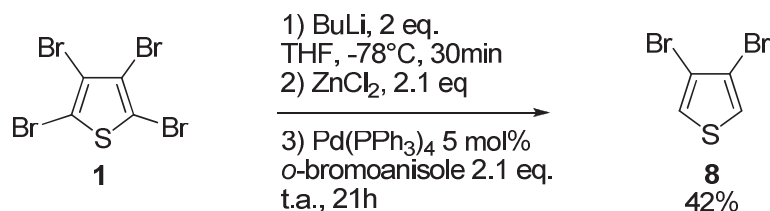


Schéma 106

Suite à ces résultats peu satisfaisants nous sommes revenus aux conditions de Langer *et coll.*⁸⁵ Puisque la présence de groupements encombrants semble ralentir le deuxième couplage et que l'addition oxydante du palladium dans la liaison carbone-iode est en général plus favorable que l'insertion dans une liaison carbone-brome, nous avons remplacé les atomes de brome des positions 2 et 5 par des atomes d'iode. Le but étant de réaliser le deuxième couplage avant que le catalyseur ne se dégrade.

Le 3,4-dibromo-2,5-diiodothiophène **9** a été obtenu quantitativement par iodation du 3,4-dibromothiophène **8**.

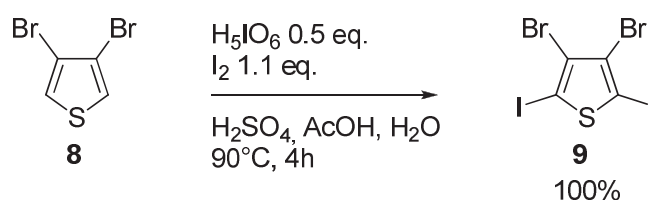


Schéma 107

Les essais de couplages sur le 2,5-diiodo-3,4-dibromothiophène **9** ont donné des résultats encourageants. Le thiophène dibromé diarylé **5** est obtenu avec un rendement de 79% et le produit de monocouplage n'est pas observé (tableau 2, entrée 1). D'autres acides boroniques substitués en position *ortho* ont été employés : le couplage fonctionne bien avec les acides *o*-tolylboroniques et *o*-bromophénylboroniques (entrées 2 et 3). Le remplacement de Pd(PPh₃)₄ par le système Pd₂dba₃/PPh₃ permet d'obtenir des résultats plus reproductibles, mais ces conditions sont inefficaces dans le cas de l'acide *o*-nitrophénylboronique qui conduit majoritairement au produit d'homocouplage (entrée 4). Des résultats tout aussi décevants ont été observés avec quelques acides boroniques porteurs de fonctions ester ou aldéhyde (entrées 5 et 6).

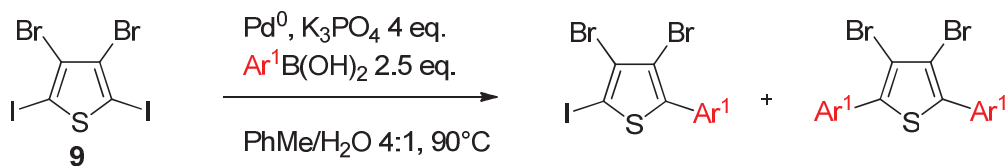


Schéma 108

Entrée	Ar ¹	Pd ⁰ % mol	Temps	Monoaryle %	Diaryle %
1	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	6 ^a	18h	0	79 (5)
2	<i>o</i> -Tolyle	12 ^b	22h	0	71 (10)
3	<i>o</i> -Br	11 ^b	40 h	14 (12)	73 (11)
4	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	10 ^a	86h	0	0
5	<i>o</i> -CO ₂ EtC ₆ H ₄	10 ^b	64h	6 (13)	0
6	<i>o</i> -CHOC ₆ H ₄	10 ^b	72h	0	0

(a) Pd⁰ = Pd(PPh₃)₄. (b) Pd⁰ = Pd₂dba₃/PPh₃

Tableau 2

De plus, quel que soit le catalyseur employé, la synthèse du composé **5** est peu reproductible malgré un contrôle strict des conditions opératoires. Dans certains cas, la réaction n'a pas lieu et du palladium colloïdal se forme après quelques minutes de chauffage.

Au moment où ces études étaient menées, le groupe de Langer a obtenu ce même composé **5** avec un bon rendement en modifiant son système catalytique en utilisant un ligand de Buchwald.¹²¹

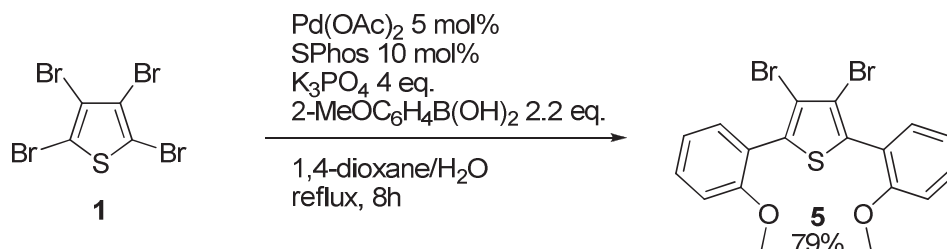


Schéma 109

3) Préparation de tétraarylthiophènes

Les tétraarylthiophènes porteurs de groupements identiques sur les quatre positions ont été obtenus par réaction du tétrabromothiophène **1** avec d'un excès d'acide boronique. Les rendements sont nettement moins bons que ceux rapportés par Langer et de grandes quantités de produits d'homocouplage sont formées (tableau 3).

¹²¹ T. T. Dang, N. Rasool, A. Villinger, H. Reinke, C. Fisher, P. Langer, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1595-1609.

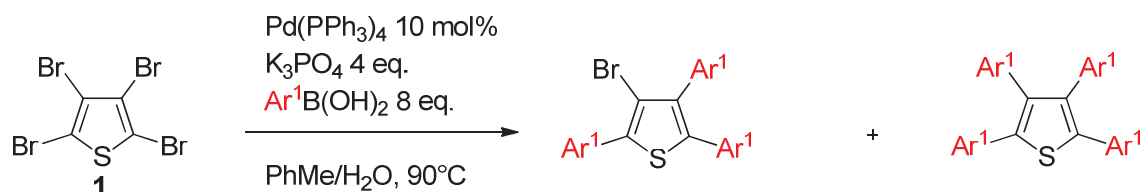


Schéma 110

Entrée	Ar^1	Temps	Triaryle %	Tétraaryle %
1	<i>p</i> -tolyle	32h	33 (14)	37 (15)
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	23h	23 (16)	53 (17)

Tableau 3

Des thiophènes différemment substitués sur les positions 2,5 et 3,4 ont été synthétisés par couplage de Suzuki impliquant les 2,5-diaryl-3,4-dibromothiophènes.

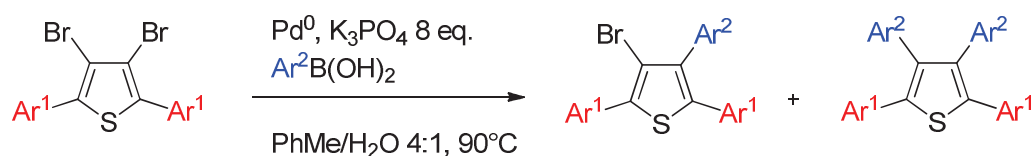


Schéma 111

Entrée	Ar^1	Ar^2 (eq)	Temps	Triaryle %	Tétraaryle %
1 ^a	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph (3.5 eq.)	24h	0	95 (18)
2 ^b	Ph	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ (4.5 eq.)	41h	26 (20)	22 (19)
3 ^c	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph (3.2 eq.)	38h	0	56 (21)

(a) $\text{Pd}^0 = \text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 10 mol%. (b) $\text{Pd}^0 = \text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 16 mol%. (c) $\text{Pd}^0 = \text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%)/ PPh_3 (20 mol%).

Tableau 4

Toutefois, le second couplage qui mène au tétraarylthiophène **21** est moyennement efficace (Tableau 4, entrée 3). Ce composé étant important pour l'accès aux précatalyseurs chiraux, nous avons envisagé une autre voie de synthèse dans laquelle les positions 3 et 4 sont fonctionnalisées avant les deux autres positions. Dans ce but, le 3,4-diphénylthiophène **22** a été préparé à partir du 3,4-dibromothiophène **8** avec un rendement quantitatif. Ce nouveau composé a ensuite été iodé en positions 2 et 5 en présence de trifluoroacétate d'argent.

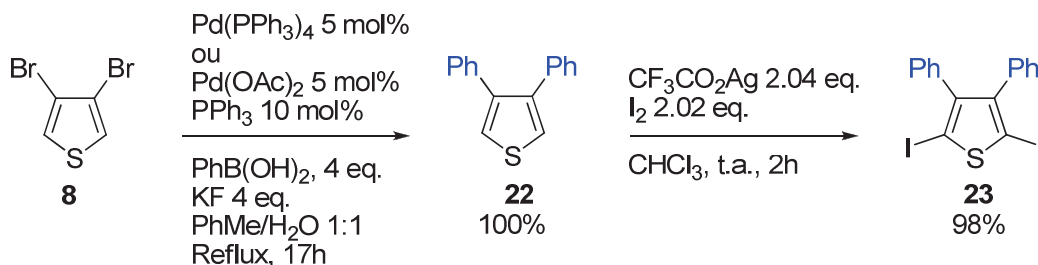


Schéma 112

Les couplages entre le thiophène diiodé **23** et des acides boroniques *o*-substitués sont très efficaces. Le produit **21** est alors obtenu avec un excellent rendement et la réaction est très reproductible (tableau 5, entrée 1). La méthode a été appliquée à divers acides boroniques avec de bons résultats (entrées 2 à 6). Un chauffage plus important dans le DMF a été nécessaire dans certains cas pour contrebalancer la faible réactivité des acides (entrées 5 et 6).¹²² Le couplage est peu efficace avec l'acide boronique porteur d'une fonction ester en *ortho* malgré l'emploi de conditions anhydres (entrée 7). Dans ce cas, l'acide boronique semble se dégrader).

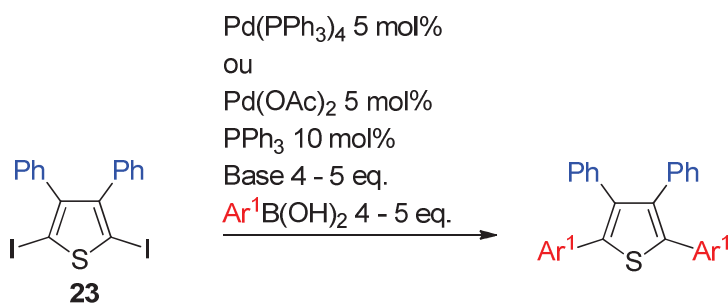


Schéma 113

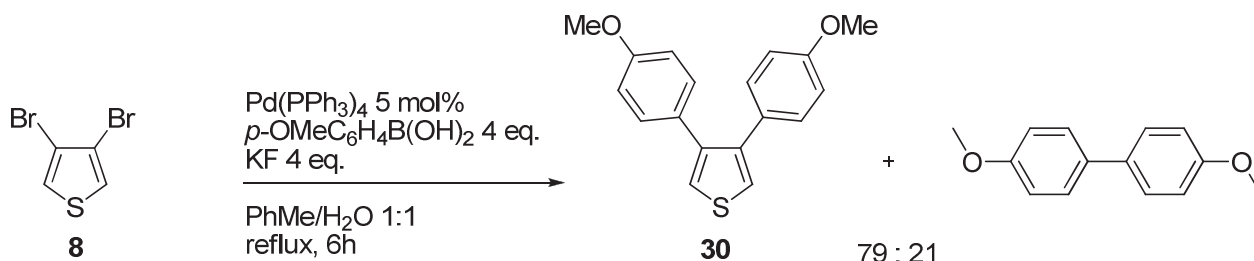
Entrée	Ar^1	Temps	Rdt ^a % (6)
1 ^a	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	24h	90 (21)
2 ^a	<i>o</i> -Tolyle	16h	98 (24)
3 ^a	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	2.5h	78 (25)
4 ^a	1-naphtyle	16h	100 (26)
5 ^b	<i>o</i> -FC ₆ H ₄	16h	78 (27)
6 ^b	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	16h	76 (28)
7 ^b	<i>o</i> -(CO ₂ Et)C ₆ H ₄	19h	14 (29)

(a) Conditions : PhMe/H₂O 4:1, K₃PO₄, 90°C. (b) Conditions : DMF anhydre, K₂CO₃, 150°C.

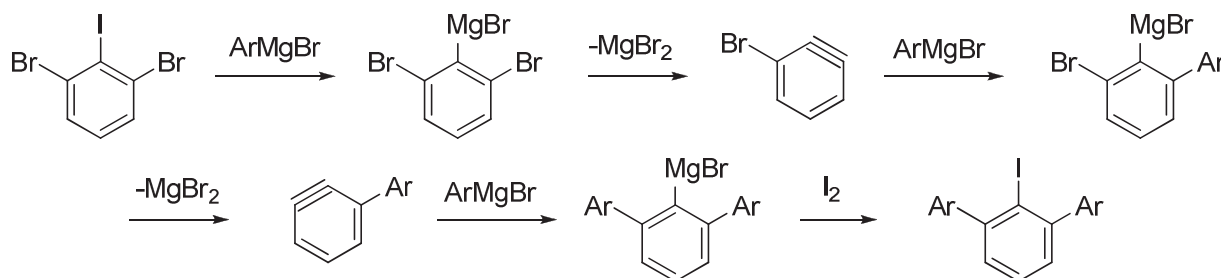
Tableau 5

¹²² J. P. Heiskanen, O. E.O. Hormi, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 65, 518-524.

Nous avons ensuite tenté d'introduire un noyau aromatique substitué dans les positions 3 et 4 du thiophène : le couplage du 3,4-dibromothiophène **8** avec l'acide *p*-méthoxyphénylboronique a conduit au produit souhaité avec un rendement quantitatif mais le composé formé est toutefois difficilement séparable du produit d'homocouplage provenant de l'excès d'acide boronique. De plus, la réaction suivante d'iodation du composé **30** n'est pas sélective et conduit à un mélange de produits inséparables.



Par ailleurs, Hart et son équipe ont préparé des arynes à partir de polyhalobenzènes et de larges excès de réactifs de Grignard.¹²³ Ces derniers sont capables de piéger le benzyne formé par addition régiosélective sur la triple liaison, la présence d'un halogène en α du magnésien ainsi formé permettant au processus de se répéter.



Cette réaction en cascade a permis d'accéder efficacement à des diarylbenzènes¹²⁴ et à des tétraarylbenzènes sans avoir recours à des couplages croisés.¹²⁵

Nous avons supposé qu'il serait possible de réaliser ce type de réaction avec le tétrabromothiophène pour former des thiophynes selon le schéma 116 et avoir accès à une plus large gamme de composés arylés en positions 3 et 4.

¹²³ H. Hart, *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 27-34. K. Harada, H. Hart, C.-J. F. Du, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3104-3110.

¹²⁴ C.-J. F. Du, H. Hart, K.-K. D. Ng, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3162-3165.

¹²⁵ K. Harada, H. Hart, C.-J. F. Du, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5524-5528.

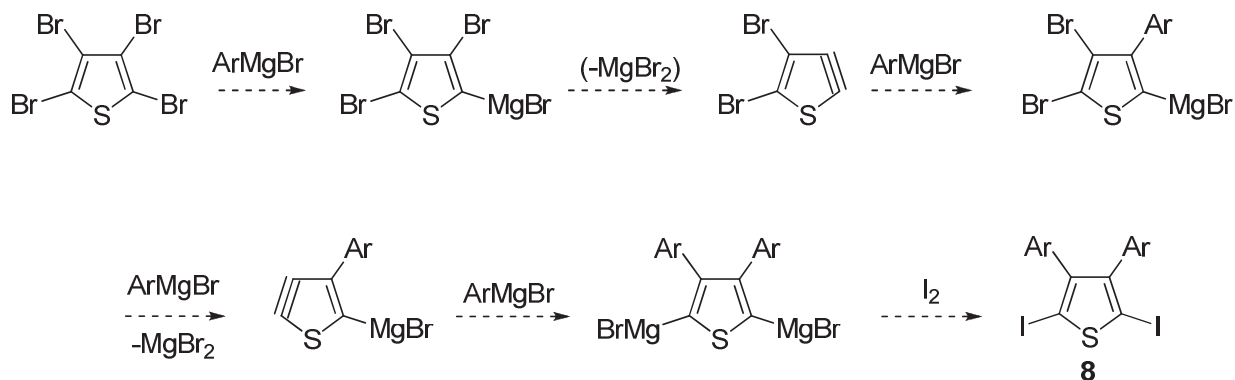


Schéma 116

Bien que l'existence du thiophyne semble prouvée¹²⁶ il se forme dans des conditions très dures de thermolyse et sa chimie n'est, par conséquent, pas développée. L'ajout d'un excès de bromure de phénylmagnésium au tétrabromothiophène **1** ne nous a conduits qu'à un mélange complexe de produits halogénés.

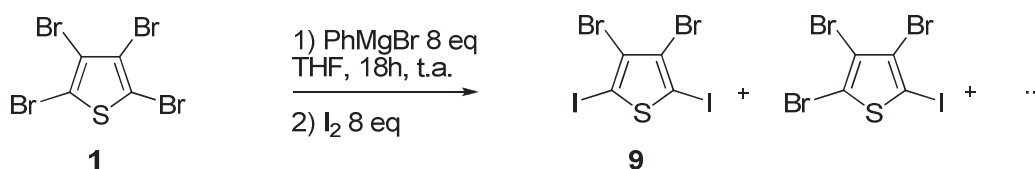


Schéma 117

III. Synthèse et transformation d'oxydes de thiophènes

Nous avons choisi de concentrer nos efforts sur l'oxydation des thiophènes porteurs en positions 2 et 5 de groupements aryles substitués en *ortho*.

1) Obtention des oxydes de thiophènes

Dans un premier temps, l'oxydation a été optimisée sur un substrat simple, le 2,5-diphényl-3,4-dibromothiophène **2**.

Dans les conditions préconisées par Thiemann *et coll.*¹²⁷, le sulfoxyde est formé avec un faible rendement. Dans ces conditions, la conversion du produit de départ est moyenne et la formation de faibles quantités de sulfones a aussi été observée. En travaillant à température ambiante, la conversion est meilleure mais la sélectivité est renversée en faveur de la sulfone.

¹²⁶ M. G. Reinecke, J. G. Newsom, K. A. Almqvist, *Tetrahedron* **1981**, 37, 4151-4157. P. R. Ortiz de Montellano, R. Castillo, W. Vinson, J. S. Wei, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3021-3022.

¹²⁷ T. Thiemann, D. Ohira, K. Arima, T. Sawada, S. Mataka, F. Marken, R. G. Compton, S. D. Bull, S. G. Davies, *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, 13, 648-653.

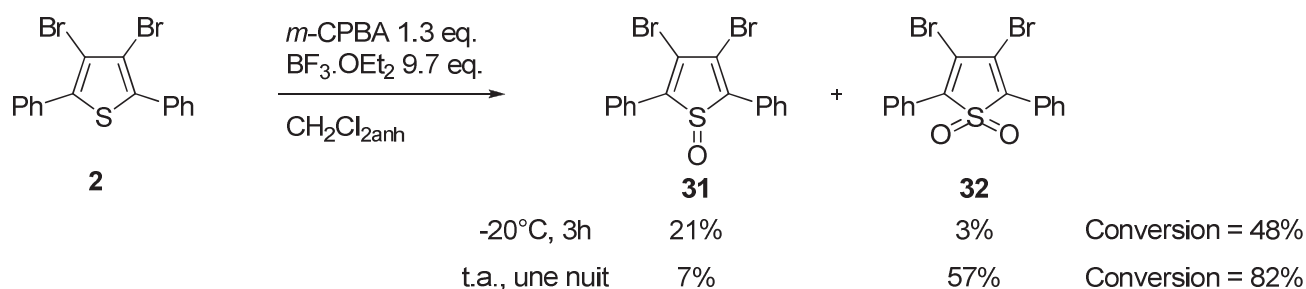


Schéma 118

La faible réactivité de **2** peut s'expliquer par la présence de groupements attracteurs qui appauvrissent l'atome de soufre en électrons. Par contre, dans les mêmes conditions, le sulfoxyde **33** a été obtenu avec un rendement correct de 64%.

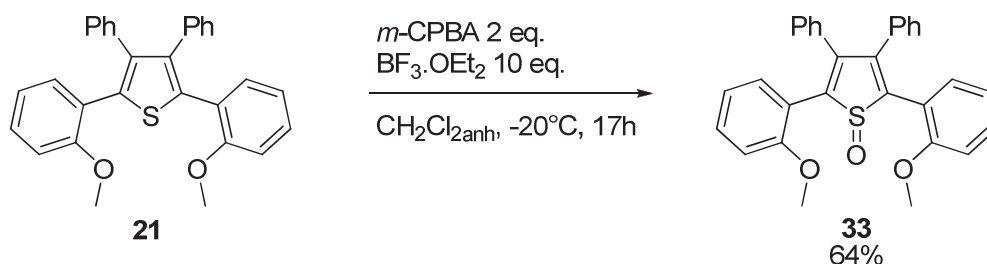


Schéma 119

Nenajdenko *et coll.*⁹³ ont utilisé un système oxydant à base d'acide trifluoroperacétique (formé à partir de H_2O_2 et $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\text{O}$) pour oxyder en sulfones des thiophènes appauvris en électrons. Nous avons testé cette méthode en formant l'oxydant à partir de $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\text{O}$ et d'UHP (une forme stable d'eau oxygénée stabilisée par l'urée).

En utilisant un équivalent d'oxydant, la conversion est faible mais la sélectivité est totale (tableau 6, entrées 1 et 2). En augmentant la quantité d'oxydant (entrées 3 et 4), la conversion est meilleure mais la sélectivité diminue. En travaillant à 0°C, le rendement en sulfoxyde augmente (entrée 5) et la quantité de sulfone formée reste raisonnable. L'ajout de quantité plus importante d'acide de Lewis n'apporte pas d'amélioration significative (entrée 7). Enfin l'oxydation est nettement moins efficace et sélective lorsque l'UHP est utilisée comme seul oxydant (entrée 8). Il semble que le meilleur compromis consiste à travailler à 0°C en utilisant deux équivalents d'oxydant par mole de substrat.

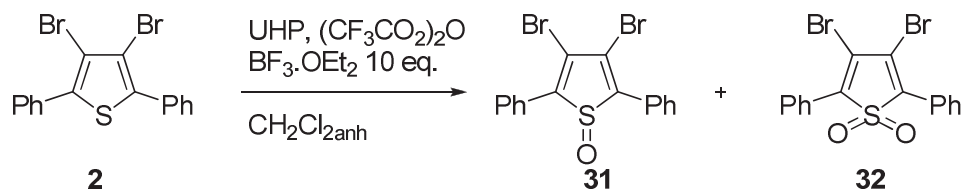


Schéma 120

Entrée	2/UHP/(CF ₃ CO ₂) ₂ O	Temps	Rdt % (31)	Rdt % (32)	Conversion %	31/32
1 ^a	1 : 1 : 1	4h	20	0	21	100 : 0
2 ^a	1 : 1 : 1	24h	22	0	34	100 : 0
3 ^a	1 : 2 : 2	5.5h	35	6	45	85 : 15
4 ^a	1 : 3 : 3	5.5h	24	14	61	63 : 37
5 ^b	1 : 1 : 1	4h	44	2	58	94 : 4
6 ^b	1 : 2 : 2	4h	57	14	86	80 : 20
7 ^{b,c}	1 : 2 : 2	4h	56	10	80	85 : 15
8 ^b	1 : 3 : 0	22h	37	6	39	43 : 57

 (a) -20°C. (b) 0°C. (c) 15 eq. de BF₃.OEt₂

Tableau 6

Ces conditions ont permis l'oxydation de **5** avec un rendement moyen de 44% en sulfoxyde **34**.

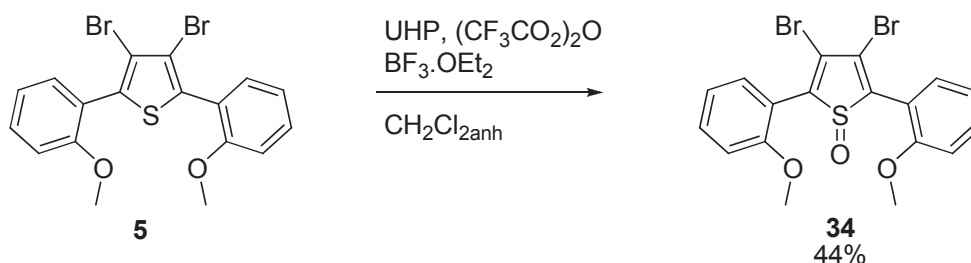


Schéma 121

Dans le cas du 2,5-di(*o*-méthoxyphényl)-3,4-diphénylthiophène **21** ces conditions n'ont conduit qu'à un mélange complexe contrairement à ce qui a été obtenu en employant la méthode mise au point par le groupe de Thiemann.¹²⁷

2) Réactions de Diels-Alder

a. Cycloaddition sur l'oxyde de 2,5-diphényl-3,4-dibromothiophène

Comme il a été dit plus haut, la réaction entre un oxyde de thiophène et un alcyne conduit directement au produit aromatisé par extrusion de SO. La réaction entre le DMAD et le produit **31** a été étudiée.

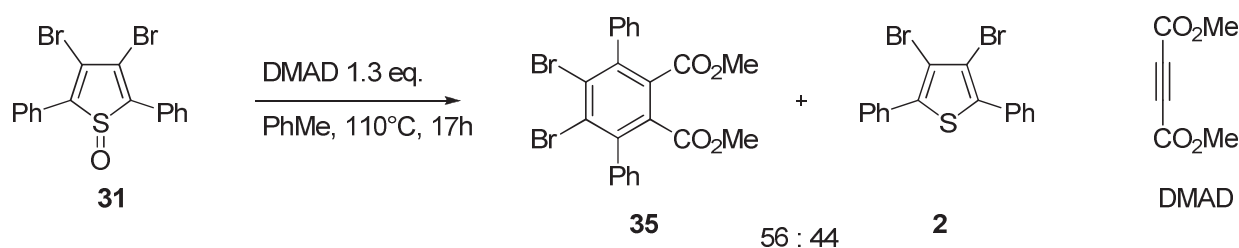


Schéma 122

Après chauffage au reflux du toluène, le produit souhaité est obtenu ainsi que du thiophène **2**. Le phénomène de réduction du sulfoxyde en thiophène a déjà été mentionné¹⁰⁸ mais aucune explication n'a été proposée jusqu'à présent. Nous pensons qu'il pourrait s'agir d'une dismutation du sulfoxyde en sulfone et thiophène. La sulfone réagirait avec le diénophile pour donner **35** tandis que le thiophène serait récupéré. Une dismutation similaire a été observée sur le sulfoxyde **33** (voir plus loin). Nous avons mené la réaction sous irradiation micro-onde. La réaction est plus rapide mais il se forme toujours du produit réduit et le rendement maximal reste moyen.

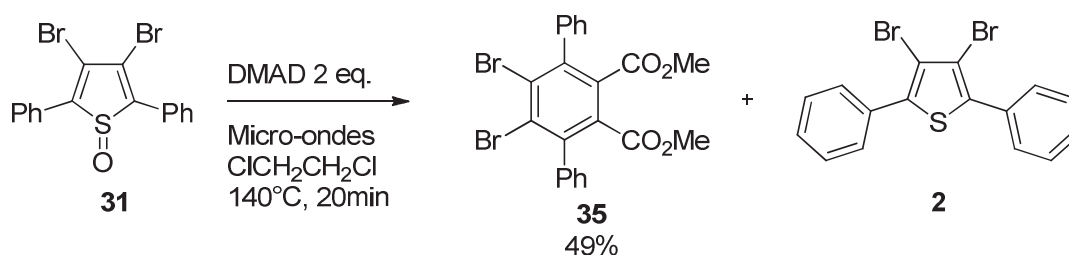


Schéma 123

Suite à ces résultats nous avons testé comme diénophile le maléimide qui est très réactif avec les sulfoxydes.¹⁰⁷ Le sulfoxyde **31** réagit, à température ambiante, avec le maléimide pour conduire à l'adduit ponté **36** avec un excellent rendement. Celui-ci est ensuite transformé en phtalimide par oxydation au KMnO_4 . La réaction n'est cependant pas totale.

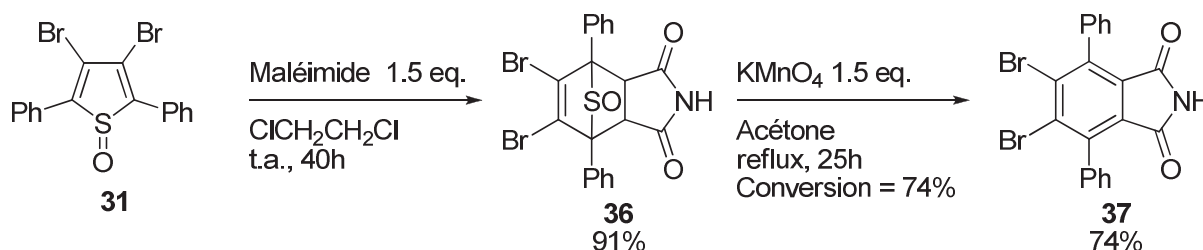


Schéma 124

La réaction de Diels-Alder a été réalisée sur le substrat **34** : un chauffage prolongé au reflux du 1,2-dichloroéthane est nécessaire et la gêne stérique dû aux groupements méthoxy présents en *ortho* et *ortho'* semble gêner l'approche du maléimide. La réaction d'aromatisation a conduit au produit souhaité avec un rendement médiocre de 23% qui n'a pu être amélioré jusqu'à présent.

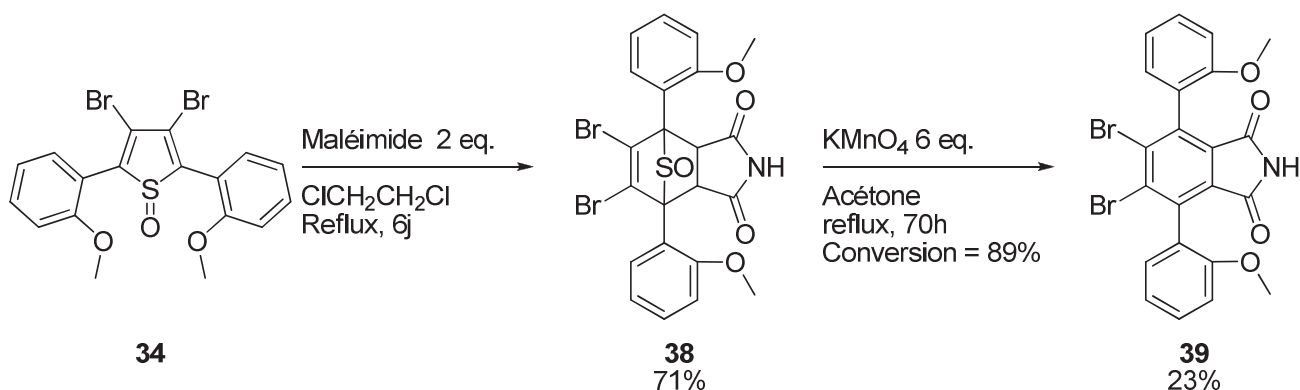


Schéma 125

b. Cycloadditions sur l'oxyde de 2,5-di(o-méthoxyphényl)-3,4-diphénylthiophène

Pour palier la difficulté d'aromatiser l'adduit de Diels-Alder, une alternative a consisté à modifier le diénophile.

La cycloaddition avec le 2-bromomaléimide donnerait un intermédiaire susceptible de subir une déshydrobromation et de s'aromatiser par extrusion de monoxyde de soufre (comme l'équipe de Nakayama l'a observé au cours de la réaction impliquant un sulfoxyde et une chloroquinone).¹¹²

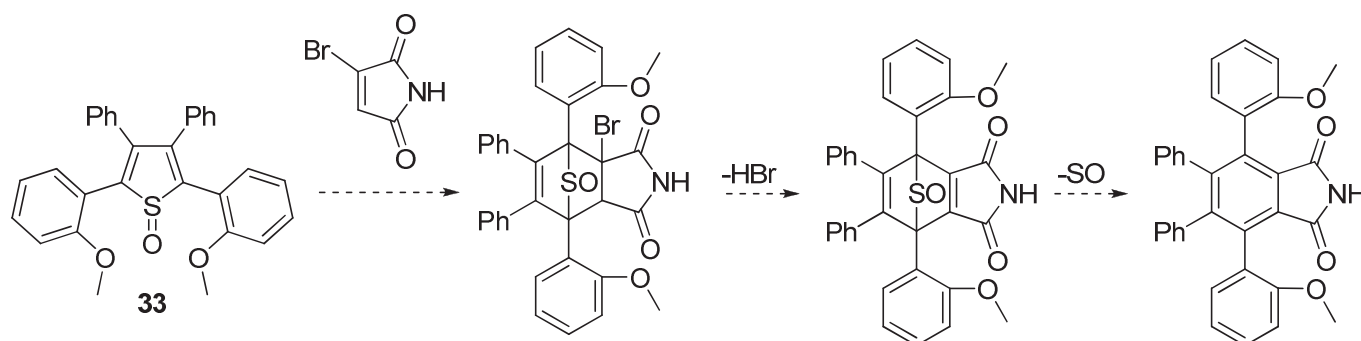


Schéma 126

Le 2-bromomaléimide **40** a été synthétisé en deux étapes par bromation du maléimide suivie d'une élimination en milieu basique. Nous avons remplacé la base habituellement utilisée, la triéthylamine,¹²⁸ par NaHCO₃ en présence d'eau qui fournit des résultats plus reproductibles.

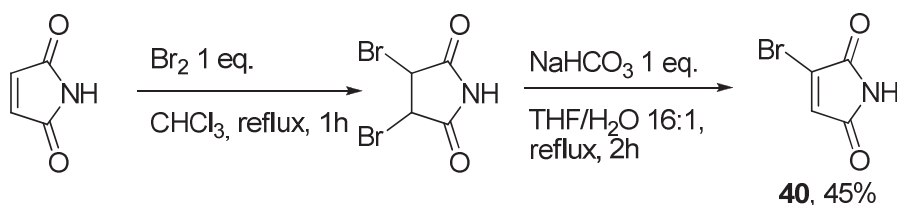


Schéma 127

Le substrat **33** ne réagit pas avec le bromomaléimide en dessous de 40°C, à cette température de nouveaux produits commencent à se former mais la réaction évolue peu. Après un chauffage à reflux pendant 24h aucun cycloadduit ou produit aromatisé n'est observé mais le mélange réactionnel contient du thiophène **21** et de la sulfone **41**.

¹²⁸ L. M. Tedaldi, M. E. B. Smith, R. I. Nathani, J. R. Baker, *Chem. Commun.* **2009**, 6583-6585.

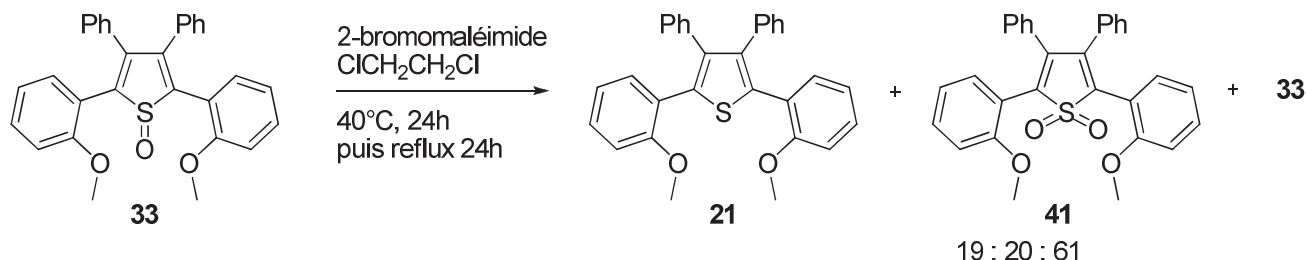


Schéma 128

Les proportions relatives des produits obtenus suggèrent que le sulfoxyde s'est dismuté au lieu de réagir avec le bromomaléimide ; phénomène qui, à notre connaissance, n'avait jamais été décrit auparavant. La cycloaddition a été tentée avec un autre diénophile : l'acétylènediamide. Dans ce cas, le produit n'a pas réagi et après sept jours de reflux dans le toluène, seul le composé de départ **33** et les produits de dismutation (thiophène et sulfone) ont été obtenus.

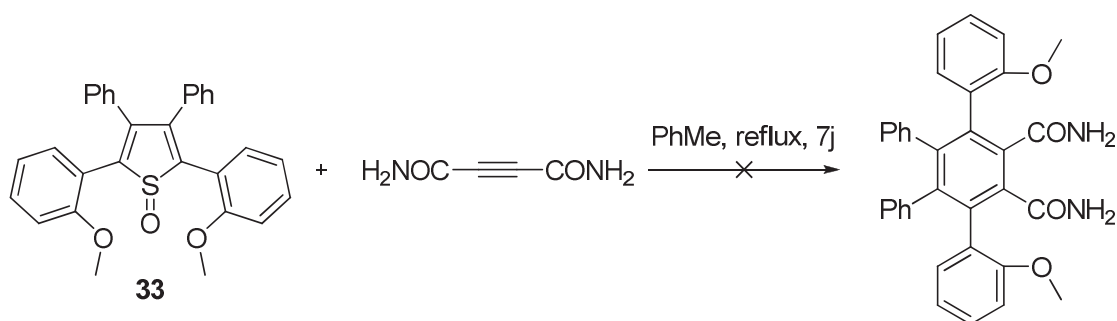


Schéma 129

3) Conclusion

L'approche par les sulfoxydes donne un bilan mitigé. Nous avons rencontré de nombreuses difficultés :

- La voie de synthèse des sulfoxydes est peu générale et nécessiterait une optimisation au cas par cas.
- la cycloaddition avec le DMAD se produit mais nécessite un chauffage qui provoque la réduction partielle du sulfoxyde.
- Les adduits pontés formés par réaction avec le maléimide sont très stables et, malgré les conditions oxydantes drastiques employées pour les transformer en phtalimides, les conversions restent incomplètes.
- L'introduction d'un substituant en *ortho* des cycles en position 2 et 5 du thiophène, pose des problèmes supplémentaires tout au long de la synthèse et, plus particulièrement, durant la cycloaddition.

Cette approche semble peu adaptée à la synthèse de catalyseurs chiraux.

IV. Synthèse et transformation de dioxydes de thiophènes

1) Obtention des dioxydes de thiophènes

a. Condensations de Knoevenagel

Dans les années cinquante, des dioxydes de 2,5-diaryl-3,4-dihydroxythiophène (sous forme d'hydroxyénone) ont été obtenus par condensation entre l'oxalate d'éthyle et des dibenzylsulfones en présence de EtONa⁹⁵ ou de MeONa.¹²⁹

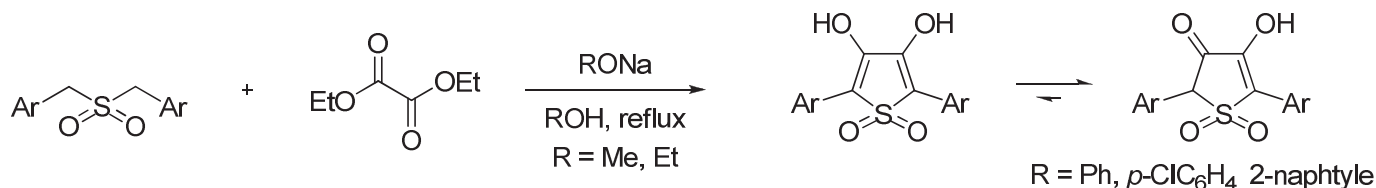


Schéma 130

Les dibenzylsulfones de départ sont accessibles par réaction entre la rongalite (hydroxyméthylsulfinate de sodium) et des bromures benzyliques en milieu basique.¹³⁰

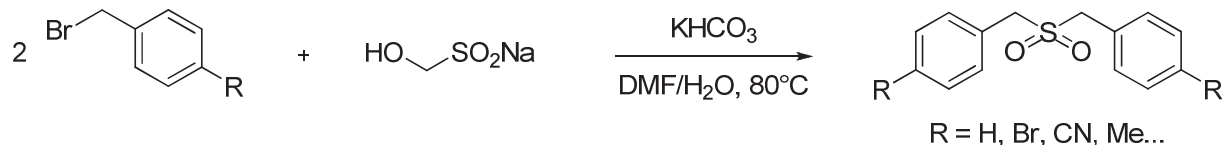


Schéma 131

En nous inspirant de ces travaux, nous avons tenté de préparer des dioxydes de tétraarylthiophènes par condensation entre des dibenzylsulfones et des 1,2-diaryldicétones.

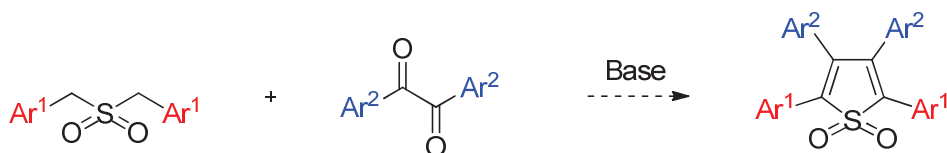


Schéma 132

Une telle approche permettrait grâce à la disponibilité de nombreuses dicétones d'accéder rapidement à des sulfones hautement fonctionnalisées. Le modèle étudié est la réaction entre la dibenzylsulfone (Ar₁=Ph) et le benzile (Ar₂=Ph). Lorsqu'il est porté à reflux du méthanol pendant une nuit en présence de méthanolate de sodium ou de potasse, le mélange réactionnel n'évolue pas. Nous avons alors essayé de former préalablement le dianion de la sulfone puis d'ajouter la dicétone mais nous n'avons obtenu qu'un mélange complexe (si la base est le bromure d'isopropyle magnésium) ou la benzylphénylcétone (si la base est le LDA). En effet, le LDA est

¹²⁹ R. H. Eastman, R. M. Wagner, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 4089-4094.

¹³⁰ W. F. Jarvis, M. D. Hoey, A. L. Finocchio, D. C. Dittmer, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5750-5756.

connu pour réduire les composés carbonylés activés tels que les α -cétoesters en α -cétoalcools¹³¹ mais ici la réduction de l'un des groupements carbonyles du benzile est totale.

Un phosphazène, le P_1 -*t*-Bu, réputé pour être une base organique très forte et employé pour déprotoner en α de sulfones benzyliques par le Sansano *et coll.*¹³² s'est avéré ici inefficace.

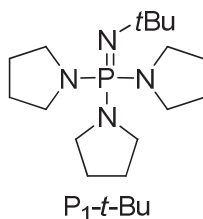


Schéma 133

Nous avons ensuite envisagé une catalyse par transfert de phase à température ambiante. C'est ainsi qu'en utilisant la potasse dans le toluène en présence de bromure de tétrabutylammonium (TBAB), nous avons obtenu le produit **42** souhaité avec un rendement de 20%.

Dans le but d'optimiser la réaction nous avons modifié la quantité et la nature de l'agent de transfert de phase (ATP).

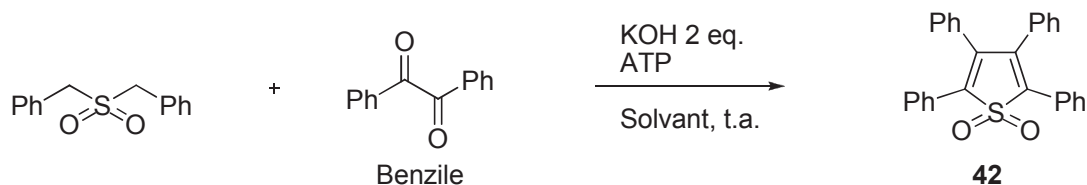


Schéma 134

¹³¹ J. H. Hoare, P. Yates, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3333-3334.

¹³² A. Costa, C. Nàjera, S. M. Sansano, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5216-5225.

Entrée	Temps	Solvant	ATP	Conversion du benzile ^a %	42 % ^a
1	48h	PhMe	TBAB 0.1 eq.	62	28
2	48h	PhMe	TBAB 0.2 eq.	83	37
3	48h	PhMe	TBAB 0.5 eq.	79	45
4	68h	PhMe	TBAB 1 eq.	65	29
5 ^b	18h	PhMe	<i>n</i> -Bu ₄ OH	0	0
6	72h	PhMe	<i>n</i> -Bu ₄ Cl	79	48
7	18h	PhMe	<i>n</i> -Bu ₄ I	0	0
8	72h	PhMe	Oct ₄ NBr	56	22
9	72h	PhMe	<i>n</i> -BuEt ₃ NCl	82	20
10	18h	PhMe	<i>n</i> -Bu ₄ PBr	0	0
11	120h	THF	TBAB 0.5 eq.	69	22
12	120h	CH ₂ Cl ₂	TBAB 0.5 eq.	53	18
13	24h	MeCN	TBAB 0.5 eq.	58	0

(a) Rendement absolu déterminé par RMN ¹H (triphénylméthane). (b) Pas de KOH.

Tableau 7

L'augmentation progressive (de 0.1 à 0.5 équivalents) de la quantité d'ATP (TBAB) améliore le rendement (tableau 7, entrées 1 à 3) mais avec un équivalent de ce même TBAB la quantité de sulfone formée diminue malgré un temps de réaction plus long (entrée 4). Le changement du contre-ion (HO⁻, Cl⁻, I⁻) (entrées 5 à 7) ou la modification de la chaîne lipophile (entrées 8 et 9) n'apporte pas d'amélioration notable. Par la suite nous avons utilisé 0.5 équivalents de TBAB par mole de substrat et fait varier la nature du solvant.

Avec le THF ou le dichlorométhane les résultats sont globalement moins bons que dans le toluène en dépit de temps de réactions nettement plus longs (entrées 11 et 12). Dans l'acétonitrile, la sulfone ne s'est pas formée malgré la disparition de plus de la moitié du benzile (entrée 13).

En ajoutant un excès de KOH (4 eq.) la conversion du benzile est totale mais le rendement reste de l'ordre de 45%. Ceci peut s'expliquer par le fait que le benzile peut subir en présence d'un ion hydroxyle une transposition conduisant au sel de l'acide benzilique ;¹³³ cet acide a d'ailleurs été isolé après acidification.

¹³³ W. H. Puterbaugh, W. S. Gaugh, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 3513-3515.

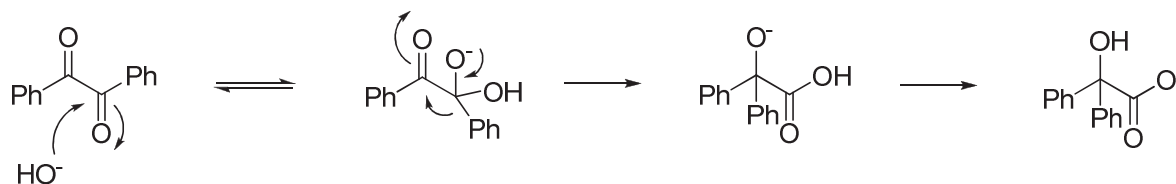


Schéma 135

Cette transposition pose problème car le benzile semble réagir plus vite avec la base que la sulfone (dans nos essais cette dernière n'a jamais été totalement convertie). Comme la présence d'eau peut parfois limiter la catalyse par transfert de phase liquide/solide, surtout avec la potasse à cause de son caractère hygroscopique,¹³⁴ la réaction a été réalisée en présence d'agent desséchant. Malheureusement, le tamis moléculaire (ou le sulfate de sodium anhydre) ralentit la réaction et semble accélérer la transposition du benzile.

Suite à ces résultats nous nous sommes tournés vers la catalyse par transfert de phase liquide/liquide. L'utilisation d'une solution aqueuse à 50% de potasse et 75 mol% de TBAB a permis de convertir complètement le benzile et d'isoler 51% de dioxyde de tétraphénylthiophène (toutefois, la présence de benzilate de tétrabutylammonium a été détectée par analyse du spectre de RMN¹H du mélange réactionnel). L'explication suivante peut être avancée : le benzilate issu de la transposition du benzile peut échanger son contre-ion K⁺ avec *n*-Bu₄N⁺. La forte lipophilie du carboxylate de tétrabutylammonium formé permet son accumulation en phase organique bloquant le transfert de phase. Nous avons vérifié que le sel d'ammonium de l'acide benzilique se forme bien dans un mélange toluène/eau en milieu basique et en présence d'un équivalent de TBAB. Signalons que la formation de tels sels avait déjà été observée comme dans des conditions comparables.¹³⁵

Nous avons voulu vérifier si cette synthèse pouvait être appliquée à d'autres dicétones. L'acénaphthènequinone et la dibenzylsulfone ont conduit au produit de condensation **43** après 4h d'agitation à température ambiante en présence de KOH_{aq} et de TBAB. Cependant, quand le temps de réaction est augmenté, on observe des variations aléatoires du rendement qui peuvent, là encore, s'expliquer par le fait que cette dicétone est également susceptible de subir des réactions de transposition en milieu basique.¹³⁶

¹³⁴ D. Albanese, D. Landini, A. Maia, M. Penso, *Ind. Eng. Chem. Soc.* **2001**, 40, 2396-2401.

¹³⁵ H. Yokoi, T. Nakano, W. Fujita, K. Ishiguro, Y. Sawaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12453-12458.

¹³⁶ L. Gottlieb, D. Kellner, H. J. E. Loewenthal, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 2987-2997.

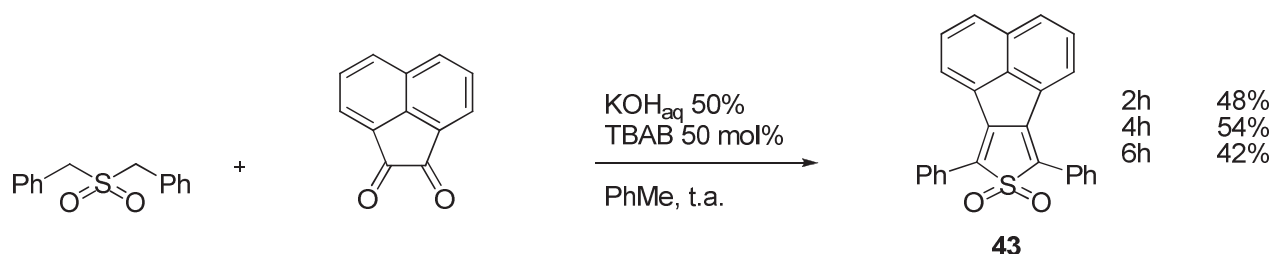


Schéma 136

Parmi les autres essais effectués, la réaction entre la phénanthrènequinone et la dibenzylsulfone n'a conduit qu'à un mélange complexe de produits, la condensation entre le benzile et la *p*-nitrodibenzylsulfone n'a mené qu'à la dégradation de la sulfone de départ. Enfin, la réaction entre la dibenzylsulfone et le 4,4'-di(*p*-méthoxyphenyl)benzile n'a fourni que des traces de la molécule cible **44** en présence de produits de départ.

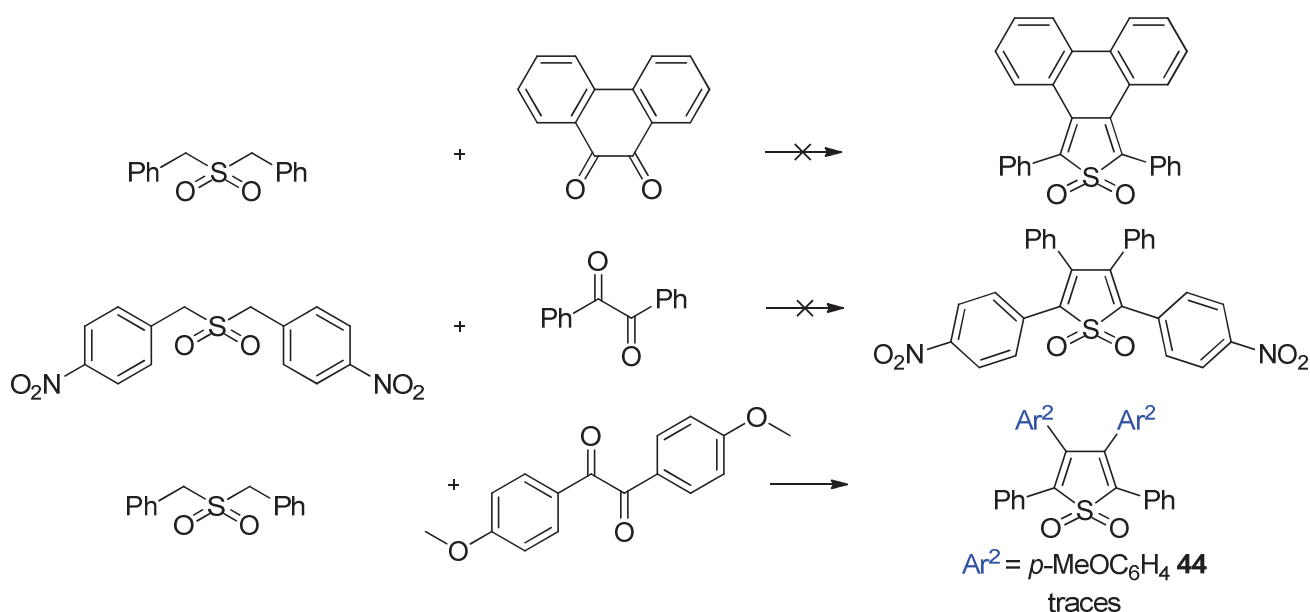


Schéma 137

Nous n'avons pas mené plus avant nos investigations dans cette voie compte tenu de l'instabilité des dicétones en milieu basique et de la faible réactivité de la dibenzylsulfone.

b. Oxydation de thiophènes polyaromatiques en sulfone

Certains des tétraarylthiophènes synthétisés précédemment ont été oxydés en dioxyde de thiophène en présence de *m*-CPBA avec de bons rendements (tableau 8). La sulfone **44** n'a, quant à elle, été obtenue qu'en mélange avec une impureté inséparable qui provient vraisemblablement d'une suroxydation.¹³⁷

¹³⁷ La spectrométrie de masse détecte en plus de la sulfone, un composé contenant un atome d'oxygène supplémentaire.

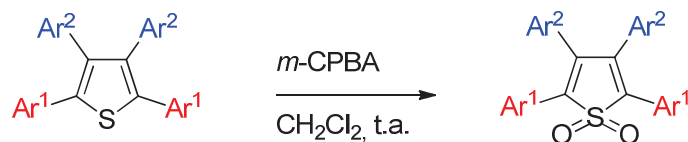


Schéma 138

Entrée	Thiophène	Ar ¹	Ar ²	<i>m</i> -CPBA eq.	Temps	Sulfone %
1	21	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph	2.2	14h	93 (41)
2	18	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph	4.4	35h	95 (45)
3	17	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	2.2	13h	93 (46)
4	24	<i>o</i> -tolyle	Ph	4.4	14h	94 (47)
5	26	1-naphtyle	Ph	4.4	24h	70 (48)

Tableau 8

Certains 2,5-diaryl-3,4-dibromothiophènes ont également été transformés en sulfones, mais la réaction requiert des temps de réactions plus importants (tableau 9). Dans le cas du 2,5-diphényl-3,4-dibromothiophène **2** la conversion n'est pas complète, la présence de groupements électroattracteurs sur le motif thiophénique rend le soufre probablement moins nucléophile.

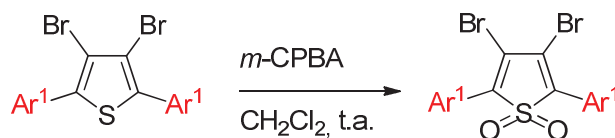


Schéma 139

Entrée	Thiophène	Ar ¹	<i>m</i> -CPBA eq.	Temps	Sulfone %
1	2	Ph	4.4	70h	55 (32) ^a
2	3	4-MeOC ₆ H ₄	4.4	70h	89 (49)
3	5	2-MeOC ₆ H ₄	4.4	43h	90 (50)
4	10	2-tolyle	6.6	66h	65 (51)

(a) Conversion = 72%

Tableau 9

Nous avons tenté d'oxyder le thiophène **2** par le système employé par Nenadjenko *et coll.*⁹³ en formant *in situ* l'acide perfluoroperacétique. La réaction n'est pas totale et fournit un mélange complexe.

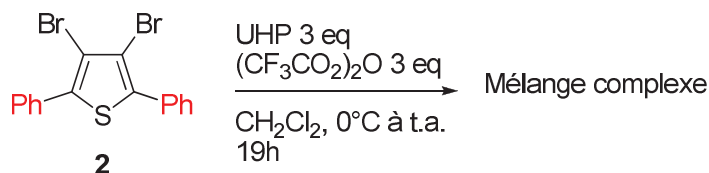


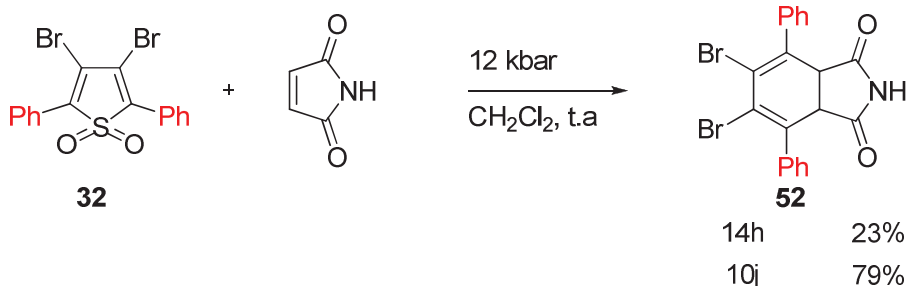
Schéma 140

2) Réactions de cycloaddition [4+2] sur des dioxydes de thiophène

a. Réaction des dioxydes de 2,5-diaryl-3,4-dibromothiophènes

Melles⁸⁸ a signalé que la réaction de Diels-Alder entre la sulfone **32** et l'anhydride maléique n'aboutissait pas à l'adduit attendu car la sulfone **32** se dégradait dans le benzène à reflux. Nous avons cherché à réaliser cette réaction par d'autres procédés qui évitent le chauffage.

Les hautes-pressions favorisent les réactions de Diels-Alder, parfois sans avoir besoin de chauffer. Lorsque le composé **32** est placé sous 12 kbar pendant 14h en présence de maléimide, on observe la formation du cyclohexadiène **52** attendu. Cependant, il n'a pas été possible de convertir complètement la sulfone ; la réaction n'évolue quasiment plus après 10 jours sous pression.



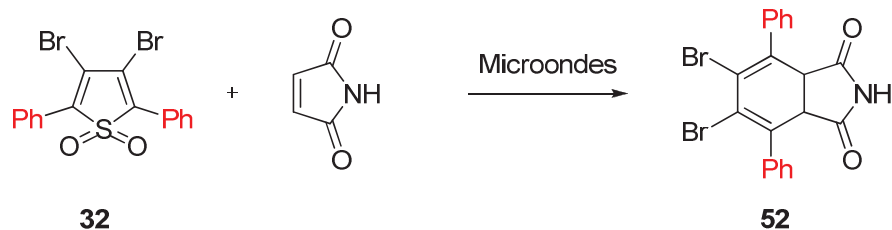


Schéma 142

Entrée	Conditions	Solvant	Conversion de la sulfone % ^a	Cyclohexadiène 52 % ^a	Maléimide restant % ^a
1 ^b	200W, 140°C, 3h	ClCH ₂ CH ₂ Cl	38	23	15
2 ^b	200W, 140°C, 2h	THF/H ₂ O	3	0	3
3 ^b	100W, 140°C, ½h	DMF	8	0	8
4 ^b	200W, 140°C, 2h	<i>i</i> -PrOH	60	51	9
5 ^c	200W, 140°C, 3h	<i>i</i> -PrOH	69	53	16
6 ^c	200W, 130°C, 2.5h	<i>i</i> -PrOH	94	45	49

(a) Rapport déterminé par RMN ¹H. (b) Maléimide : 1 eq. (c) Maléimide : 2 eq.

Tableau 10

Nous avons ensuite tenté de réaliser la cycloaddition et l'aromatisation *one pot*. Cette dernière étape est habituellement réalisée en utilisant MnO₂ au reflux du toluène.⁷⁴

En menant la réaction dans nos conditions optimisées et en présence de dioxyde de manganèse, la conversion de la sulfone diminue et la quantité de phtalimide 37 obtenu est inférieure à celle du diène 52 (23 : 77). En supposant qu'une partie du maléimide se dégrade à cause du solvant (par exemple par addition nucléophile) nous avons remplacé l'isopropanol par du *tert*-butanol plus encombré. Dans ce cas, nous observons une très bonne conversion de la sulfone et un rendement en cycloaddition convenable (59%). Le rapport cyclohexadiène/phtalimide (15 : 85) est cette fois en faveur du produit aromatisé.

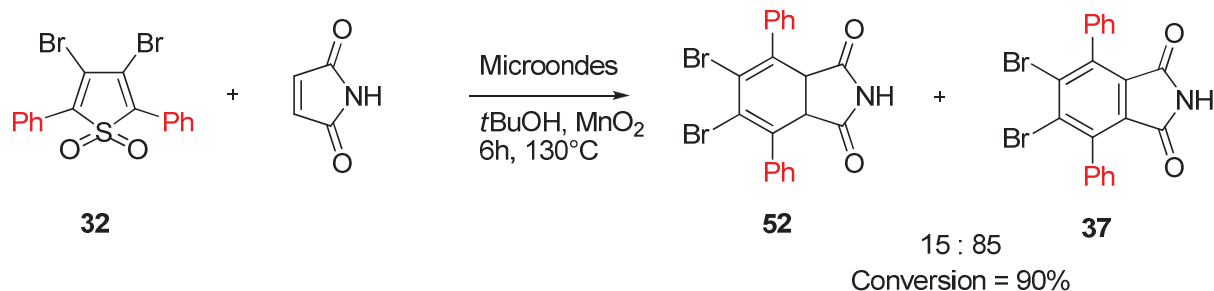


Schéma 143

Bien qu'une partie de la sulfone se dégrade, comme en témoigne l'écart entre conversion et rendement, nous avons réussi à obtenir le phtalimide souhaité ce qui n'était pas possible dans les conditions préconisées par Melles.⁸⁸ Nous avons alors tenté d'appliquer ce procédé à la transformation de la sulfone **50**.

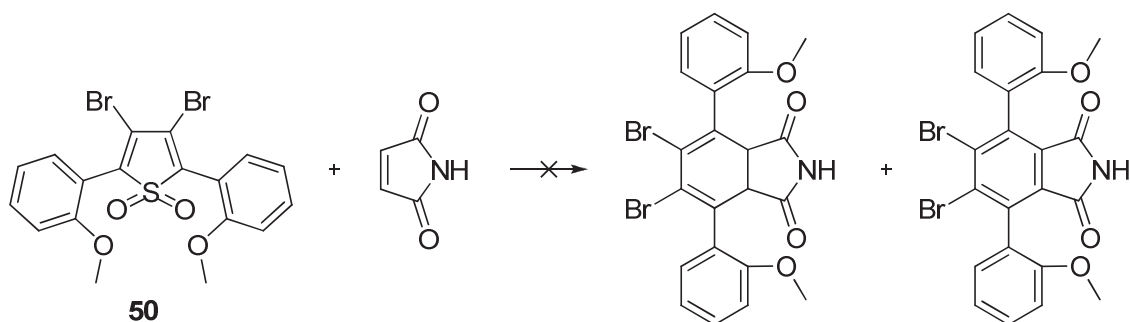


Schéma 144

Sous irradiation microonde, avec ou sans MnO_2 , aucune cycloaddition n'a lieu. La cycloaddition ne se produit pas non plus sous hautes-pressions. Enfin, en chauffant pendant 7 jours au reflux du bromobenzène le mélange réactionnel nous n'avons obtenu que des traces de phtalimide et récupéré 54% de la sulfone de départ. La présence de groupements en position *ortho* sur les noyaux aromatiques placés en 2 et 5 du dioxyde de thiophène semble créer une gêne stérique trop importante pour permettre la cycloaddition.

b. Réactions des dioxydes de tétraarylthiophène

Melles⁸⁸ a montré que l'anhydride tétraphénylphtalique peut être obtenu par cycloaddition entre l'anhydride maléique et le dioxyde de tétraphénylphtalimide à 150°C dans le bromobenzène, les sulfones tétraarylées semblent plus stables que leurs analogues dibromées. Néanmoins, on peut s'attendre à ce que les réactions soient difficiles surtout avec les composés *ortho* substitués sur les noyaux aromatiques présents en α de la fonction sulfone. Nos efforts se sont concentrés sur la cycloaddition entre la sulfone **41** et le maléimide ou l'anhydride maléique.

Dans les conditions décrites par Melles (bromobenzène à reflux), aucun produit de cycloaddition entre la sulfone **41** et le maléimide n'a été observé. En chauffant dans le 1,2-dichlorobenzène à 180°C , seules quelques traces de cyclohexadiène ont été décelées. Finalement, la cycloaddition menée sans solvant dans un four à 250°C nous a permis d'obtenir non seulement le cyclohexadiène **53** mais aussi du tétraarylphthalimide **54**.

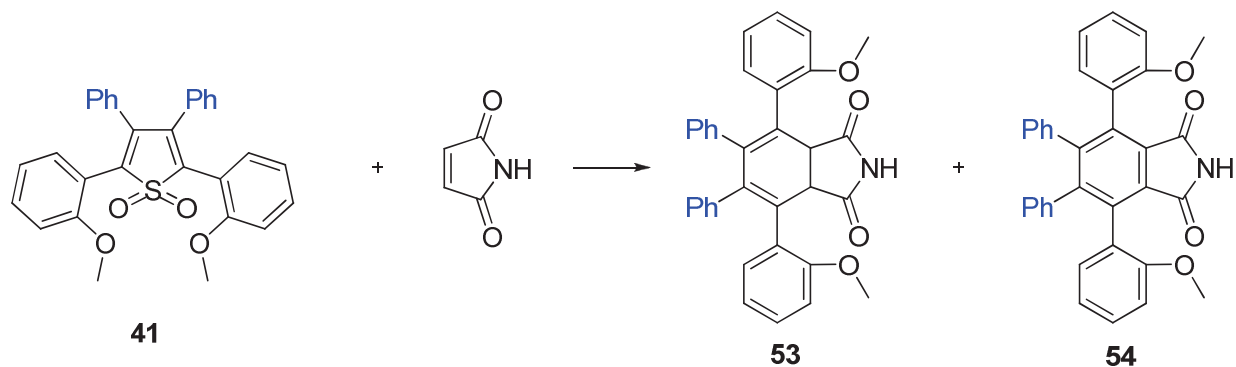


Schéma 145

Nous avons cherché à optimiser ces conditions opératoires. Le maléimide ayant tendance à sublimer nous avons travaillé en tube scellé. Avec quatre équivalents de maléimide, la conversion de la sulfone reste inférieure à 50% (tableau 11, entrées 1 et 2) malgré la faible quantité de maléimide récupérée. En triplant les quantités de maléimide, la conversion est de l'ordre de 70% après 2h de chauffage (entrée 4). D'une manière générale, au-delà d'une heure de chauffage, on constate que le cyclohexadiène **53** ne s'accumule pas dans le milieu. Ayant détecté du succinimide en fin de réaction, nous supposons que le maléimide participe à l'aromatisation du composé **53** en se réduisant.

Entrée	Maléimide (eq.)	Temps	Conversion %	Cyclohexadiène 53 % ^a	Phtalimide 54 % ^a
1	4	0.25h	34	20	14
2	4	1h	48	4	44
3	12	1h	67	3	64
4	12	2h	71	0	71

(a) Rapport déterminé par RMN ¹H

Tableau 11

Ces conditions ont été appliquées aux sulfones **45** et **46** et ont conduit aux phtalimides **55** et **56** avec des rendements médiocres.

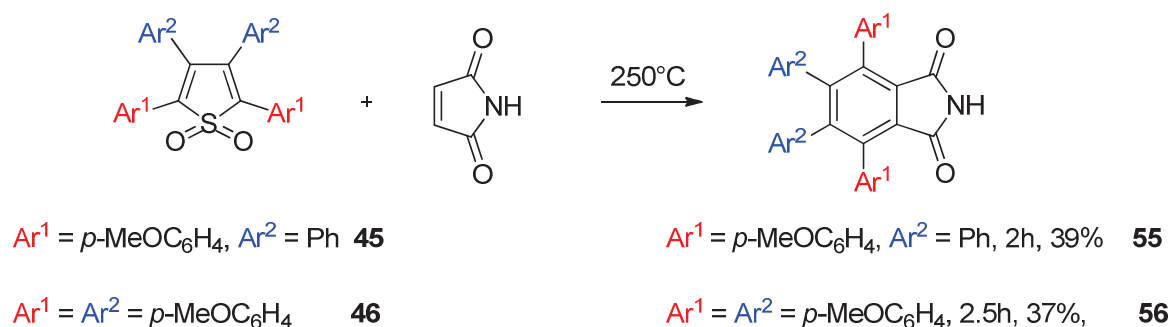


Schéma 146

A haute température, le maléimide a tendance à se dégrader par polymérisation ce qui peut expliquer les conversions incomplètes de la sulfone malgré les larges excès de maléimide introduits. Nous avons tenté alors d'utiliser l'anhydride maléique afin de former l'anhydride phtalique **54'**.¹³⁸

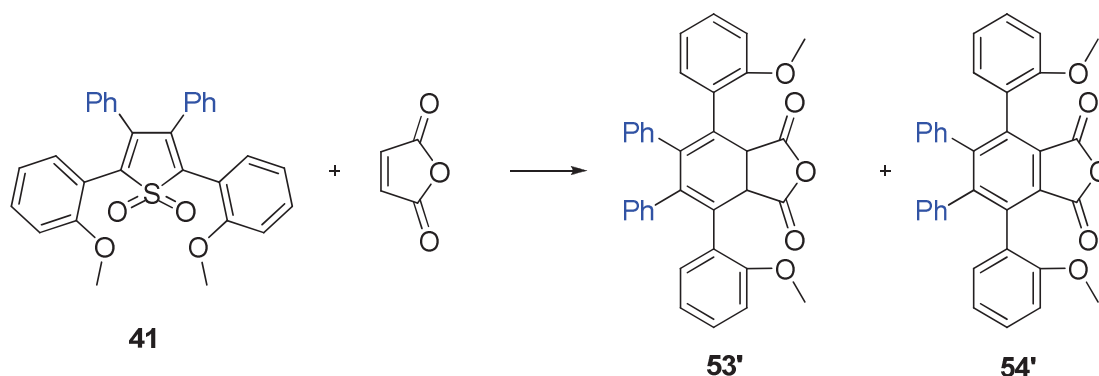


Schéma 147

Entrée	Température	Anhydride maléique (eq.)	Temps	Conversion de la sulfone % ^a	Cyclohexadiène 53' % ^a	Anhydrique phtalique 54' % ^a
1	250°C	12	2h	95	0	95
2	250°C	6	2h	95	0	95
3	200°C	6	2h	36	26	10
4	200°C	6	4h	73	35	38
5	200°C	6	6h	87	26	61

(a) Rapport déterminé par RMN ¹H

Tableau 12

Les premiers essais de cycloadditions sont assez prometteurs : la sulfone **41** est presque totalement transformée après 2h à 250°C (tableau 12, entrée 1) et il a été possible de diviser par deux la quantité de diénophile (entrée 2). Comme précédemment, le cyclohexadiène **53'** ne s'accumule pas dans le milieu, l'anhydride maléique semble, à l'instar du maléimide, jouer le rôle d'oxydant au cours de l'étape d'aromatisation (la présence d'anhydride succinique a été observée dans le mélange réactionnel). En revanche, en diminuant la température, le cyclohexadiène **53'** commence à s'accumuler dans le milieu et la transformation de la sulfone est ralentie. De plus, des produits secondaires commencent à apparaître (entrées 4 et 5). Nous pensons que le cyclohexadiène **53'** finit par se décomposer dans le milieu s'il n'est pas rapidement aromatisé.

¹³⁸ A. Quenon, *Synthèse de nouveaux N-hydroxyphtalimides et études de leurs propriétés d'oxydation*. Stage Master 1, Université Joseph Fourier, 2010.

Pour réaliser la synthèse sur une plus grande échelle¹³⁹, nous avons envisagé un chauffage microondes. Grâce à de larges excès de diénophile, la sulfone est entièrement transformée après seulement deux fois une demi-heure de chauffage à 190°C. Toutefois, le composé **54'** n'a pu être totalement débarrassé de l'anhydride maléique résiduel malgré des purifications multiples. Un produit secondaire dont la présence n'avait pas été constatée lors des essais réalisés sur plus petite échelle en chauffage traditionnel se forme en plus de l'anhydride phtalique **54'**. Ce composé, dont la structure n'a pas été déterminée se sépare très difficilement de l'anhydride phtalique par chromatographie sur colonne de silice. Pour ces raisons, le produit **54'** recherché n'a jamais pu être isolé complètement pur.

3) Bilan

Les dioxydes de thiophènes sont nettement plus simples d'accès que les monoxydes mais se révèlent bien moins réactifs dans les conditions de Diels-Alder. Les sulfones tétraarylées réagissent sans solvant pour conduire directement aux phtalimides ou à l'anhydride phtalique. Cependant, les excès de diénophiles requis ou la formation de produits secondaires difficilement séparables rendent les purifications difficiles.

V. Conclusion

La synthèse de tétraarylphtalimides par les oxydes et dioxydes de thiophène est limitée pour plusieurs raisons :

- La polyarylation du thiophène est possible *via* le 2,5-diiodo-3,4-diphénylthiophène mais de grandes quantités d'acides boroniques onéreux sont indispensables pour aboutir à de bons rendements.
- La synthèse des sulfoxydes s'avère peu générale et nécessite une optimisation au cas par cas. Les oxydes obtenus réagissent bien avec le maléimide mais les produits pontés isolés requièrent des conditions oxydantes drastiques pour être aromatisés.
- Les sulfones s'obtiennent très simplement par oxydation des thiophènes, mais la cycloaddition est difficile (hautes températures) et peu efficace et, de plus, l'augmentation de la quantité de produit de départ mise en œuvre semble délicate.
- Aucune de ces deux approches n'est donc finalement exploitable pour accéder à des catalyseurs chiraux.

¹³⁹ Essais réalisés sur 0.3 à 1 mmol de sulfone.

Chapitre 3 : Synthèse et transformation de phthalimides polyaromatiques obtenus à partir de cyclopentadiénones

Chapitre 3 : Synthèse et transformation de phtalimides polyaromatiques obtenus à partir de cyclopentadiénones

I. Synthèse et réactivité des cyclopentadiénones polyaromatiques

1) Préparation

Les cyclopentadiénones et, plus particulièrement, les tétraarylcyclopentadiénones (tétracyclones) sont des cétones cycliques conjuguées et fortement colorées. Ces composés, connus depuis très longtemps,⁸⁶ possèdent un fort potentiel en chimie des semi-conducteurs organiques ce qui a motivé plusieurs équipes qui se sont intéressées à l'étude de leurs propriétés¹⁴⁰ et à la synthèse d'oligomères^{141,142} contenant une unité cyclopentadiénone.

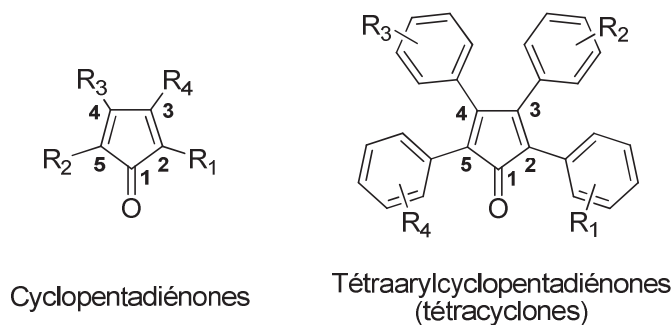
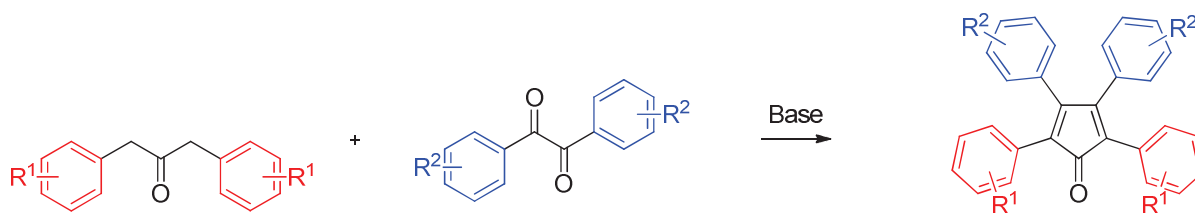


Schéma 148

La condensation de Knoevenagel entre des 1,2-diaryldicétones et des dibenzylcétones (ou 1,3-diarylpropanones) diversement substituées est, de très loin, la voie de synthèse privilégiée pour obtenir ces produits.



Cette méthode tolère un grand nombre de groupements fonctionnels ce qui a permis la synthèse de nombreux produits symétriques et dissymétriques.^{143,144,145,146} En revanche, peu d'exemples de

¹⁴⁰ R. G. Potter, T. S. Hughes, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2995-3004.

¹⁴¹ R. G. Potter, T. S. Hughes, *Chem. Commun.* **2007**, 4665-4667.

¹⁴² K. Tamao, S. Yamaguchi, Y. Ito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 229-230.

¹⁴³ S. B. Coan, D. E. Trucker, E. I. Becker, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 60-66.

¹⁴⁴ K. R. J. Thomas, M. Velusamy, J. T. Lin, C. H. Chuan, Y.-T. Tao, *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 4453-4459.

composés porteurs sur les positions 2 et 5 de noyaux benzéniques *ortho* substitués ont été rapportés ;^{147,148,149} la gêne stérique limitant, semble-t-il, l'approche de la dicétone sur la dibenzylcétone.

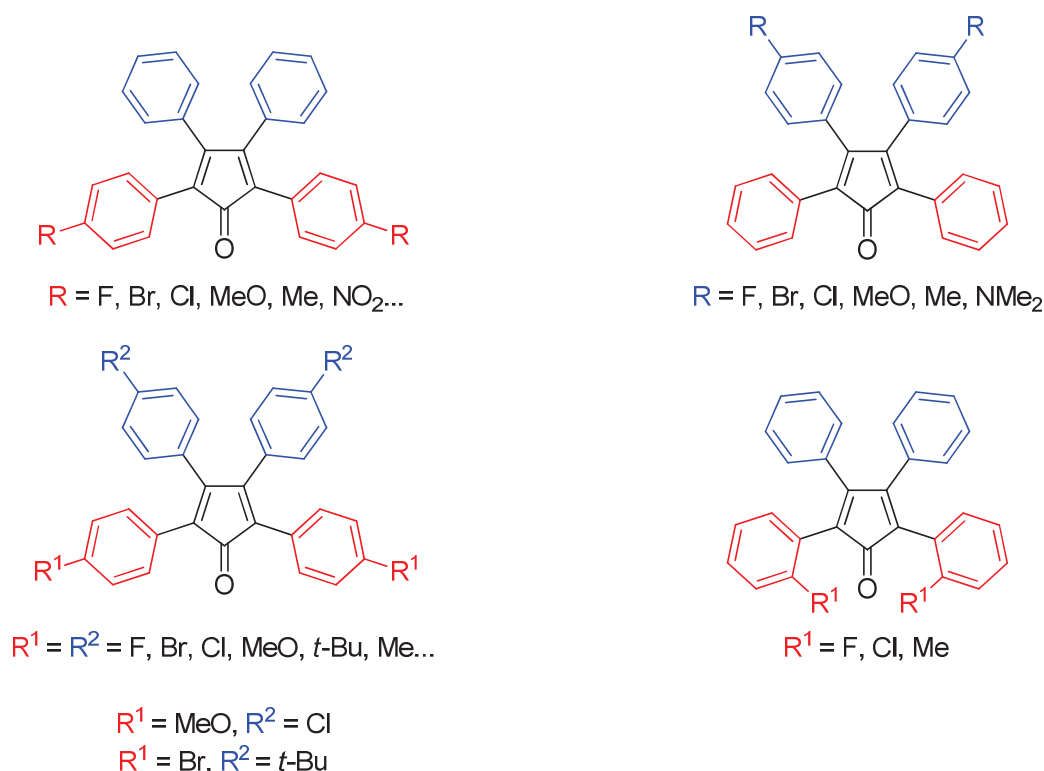


Schéma 150

L'emploi de 1,2-quinones permet d'accéder à des cyclopentadiénones de types phéncyclones¹⁵⁰ (obtenues à partir de la phénanthrènequinone) ou acécyclones¹⁵¹ (obtenues à partir de l'acénaphthènequinone).

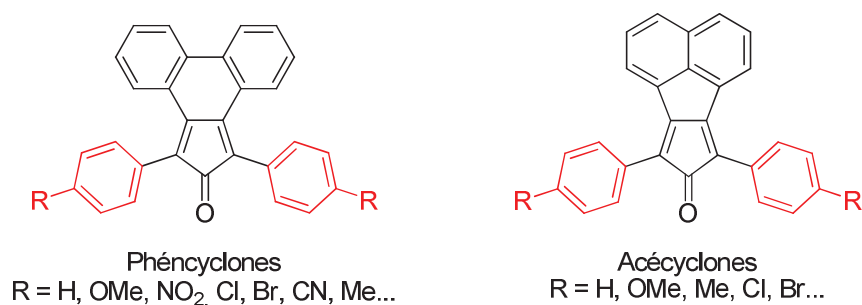


Schéma 151

¹⁴⁵ R. G. Potter, T. S. Hughes, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1187-1190.

¹⁴⁶ T. Thiemann, J. Iniesta, D. J. Walton, *J. Chem. Res.* **2008**, 173-180.

¹⁴⁷ V. F. D'Agostino, M. J. Dunn, A. E. Ehrlich, E. I. Becker, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1539-1544.

¹⁴⁸ E. L. Shapiro, E. I. Becker, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4769-4775.

¹⁴⁹ X. Qiao, I. Pelczar, R. A. Pascal, Jr. *Chirality* **1998**, 10, 154-158.

¹⁵⁰ R. P. L'Esperance, D. Van Engen, R. Dayal, R. A. Pascal, Jr. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 688-694.

¹⁵¹ W. Dithley, S. Henkels, *J. Prakt. Chem.* **1934**, 149, 85-97. B. F. Plummer, L. K. Steffen, T. L. Braley, W. G. Reese, K. Zych, G. Van Dyke, B. Tulley, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11542-11551.

2) Réactivité

Les cyclopentadiénones polyaromatiques peuvent être employées comme diènes dans des réactions de Diels-Alder.

Lorsque le diénophile est un alcyne, le cycloadduit se décarbonyle pour former un produit aromatisé. Cette réaction est très utilisée car elle permet d'accéder notamment aux hexasphénylbenzènes^{145,152,144} et, plus généralement, à des polyphénylènes (graphènes) qui sont des composés d'intérêt en chimie des matériaux.¹⁵³

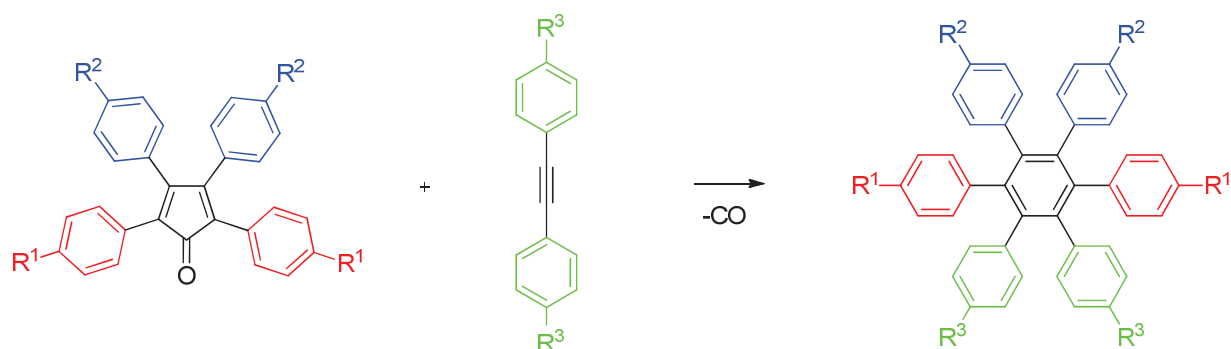


Schéma 152

Lorsque le diénophile est une oléfine, le produit ponté se décarbonyle à haute température pour conduire à un cyclohexadiène. Par exemple, la réaction entre la tétraphénylcyclopentadiénone et l'anhydride maléique conduit à l'anhydride tétraphényldihydrophthalique. L'anhydride phtalique correspondant est obtenu par bromation suivie d'une double déshydrobromation.¹⁵⁴

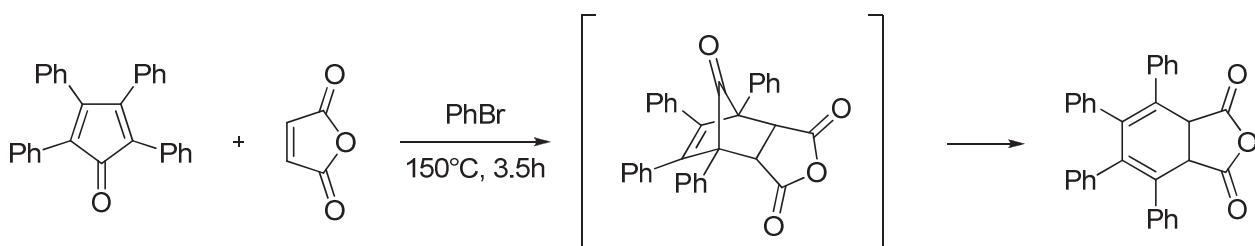


Schéma 153

A plus haute température (entre 190 et 200°C)⁸⁶, le cyclohexadiène commence à s'aromatiser. L'emploi du nitrobenzène¹⁵⁵ à reflux a permis de synthétiser deux tétraarylphtalimides^{149,156} et un

¹⁵² K. E. Maly, E. Gagnon, T. Maris, J. D. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4306-4322.

¹⁵³ A. C. Grimsdale, K. Müllen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5592-5629. J. Wu, W. Pisula, K. Müllen, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 718-747.

¹⁵⁴ O. Grummitt, *Org. Synth.* **1943**, 23, 93.

¹⁵⁵ Il est probable que le nitrobenzène joue le rôle d'oxydant au cours de la déshydrogénéation.

¹⁵⁶ X. Qiao, M. A. Padula, D. M. Ho, N. J. Vogelaar, C. E. Schutt, R. A. Pascal, Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 118, 741-745.

diarylacénaphthophtalimide¹⁵⁷ par cycloaddition entre des cyclopentadiénones et le maléimide suivie de l'aromatisation réalisées *one pot*.

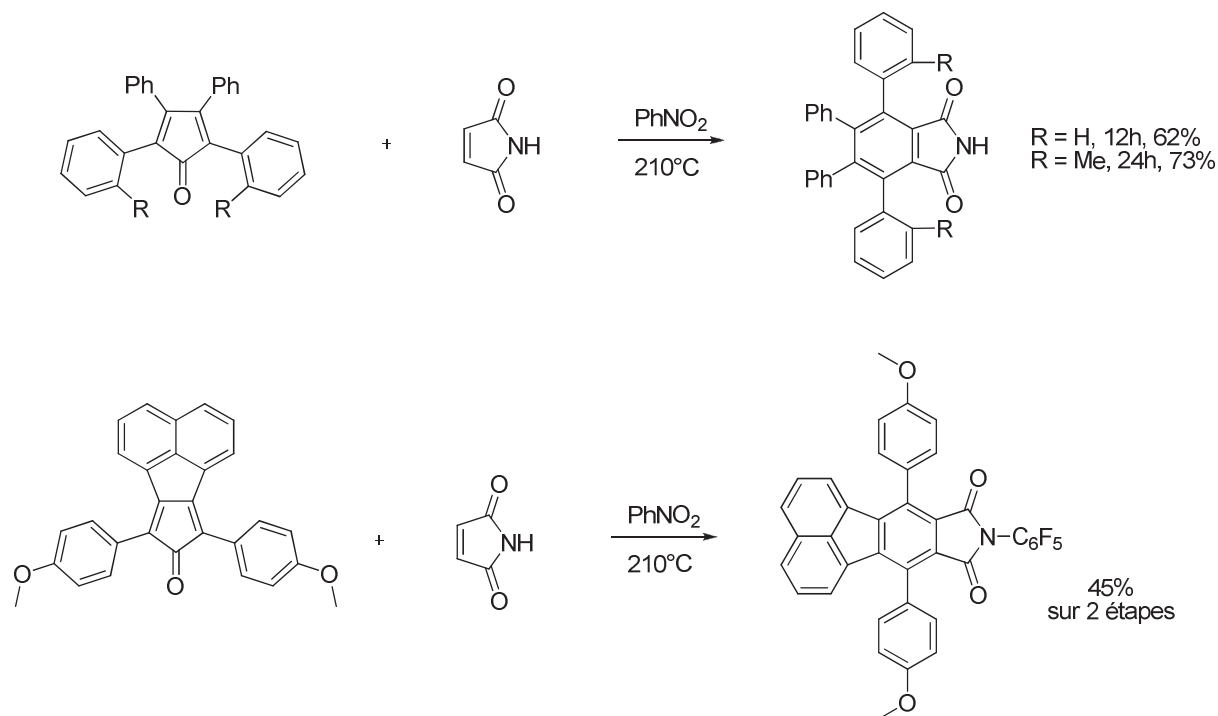


Schéma 154

Backer a synthétisé une série d'anhydrides phtaliques par réaction entre des tétracyclones et l'anhydride 2-chloromaléique dans des conditions moins dures.¹⁴³ L'intermédiaire formé après décarbonylation est substitué par un meilleur groupement partant qu'un atome d'hydrogène (ici le chlore) et l'aromatisation s'en trouve favorisée.

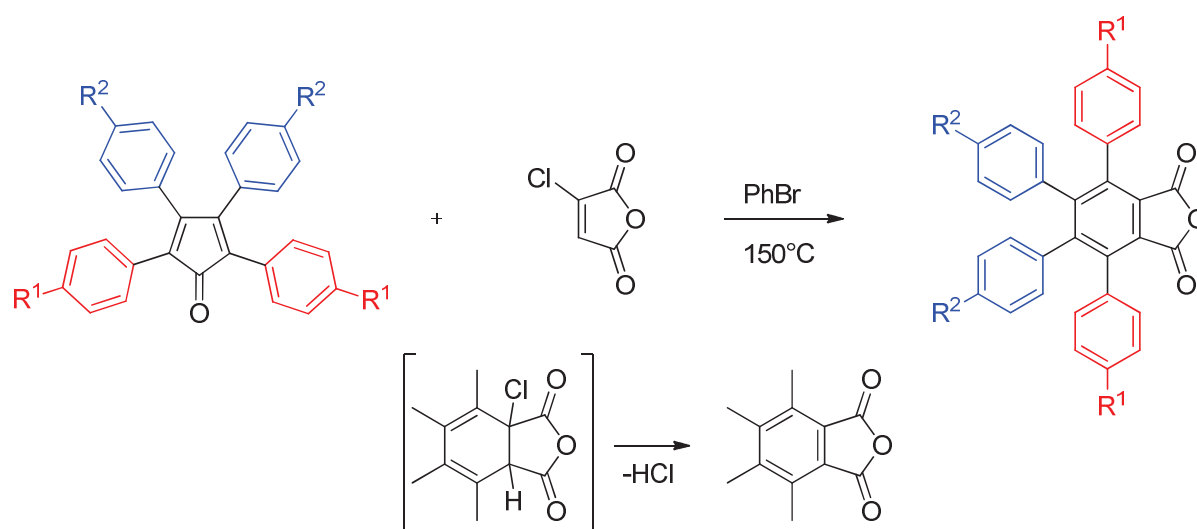


Schéma 155

¹⁵⁷ L. Ding, H.-Z. Ying, Y. Zhou, T. Lei, J. Pei, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5522-5525.

3) Bilan

Un moyen simple de former des analogues polyaromatiques du *N*-hydroxyphthalimides consisterait à réaliser des réactions de Diels-Alder sur des tétracyclones. Nous avons tenu compte des points suivants pour établir notre stratégie :

- L'aromatisation dans le nitrobenzène des cyclohexadiènes obtenus après décarbonylation risque d'être incompatible avec certains groupements fonctionnels.
- L'emploi de l'anhydride 2-chloromaléique permet de former des anhydrides phthaliques dans des conditions moins dures mais les conditions réactionnelles nécessaires pour les transformer en *N*-hydroxyimides sont difficilement compatibles pour la synthèse de catalyseurs énantio purs.
- Par contre, les phthalimides sont en général plus robustes que les anhydrides phthaliques et peuvent être transformés en *N*-hydroxyimides dans des conditions très douces.⁷⁰

Notre choix s'est porté sur un diénophile porteur d'un groupement potentiellement éliminable après la séquence cycloaddition/décarbonylation : le 2-bromomaléimide qui fournirait des phthalimides plus stables que les anhydrides phthaliques. De plus, en introduisant des groupements **Ar¹** *ortho* substitués, il serait possible d'accéder à des catalyseurs chiraux.

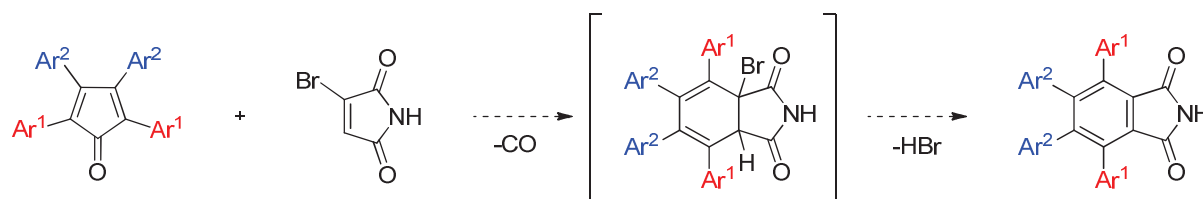


Schéma 156

II. Synthèse de dibenzylcétones

Plusieurs 1,2-diaryldicétones sont commerciales mais seule la dibenzylcétone non substituée l'est aussi. La synthèse de dibenzylcétones substituées a donc été entreprise.

1) Méthodes d'accès aux dibenzylcétones

Les dibenzylcétones sont accessibles *via* une réaction de type Perkin¹⁵⁸ entre deux molécules d'un même acide arylacétique. De nombreuses méthodes de synthèse existent qui font intervenir l'anhydride acétique¹⁵⁰, mais les plus récentes utilisent plutôt le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) en présence de *N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP).^{159,160,161,162} L'acide peut être remplacé par l'un de ses esters.¹⁵⁰

¹⁵⁸ T. Rosen, *Comp. Org. Syn.* **1991**, 2, 395-408.

¹⁵⁹ S. Bhandari, S. Ray, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 765-771.

¹⁶⁰ T.-L. Ho, D.-G. Jou, *Helv. Chim. Acta.* **2002**, 85, 3823-3827.

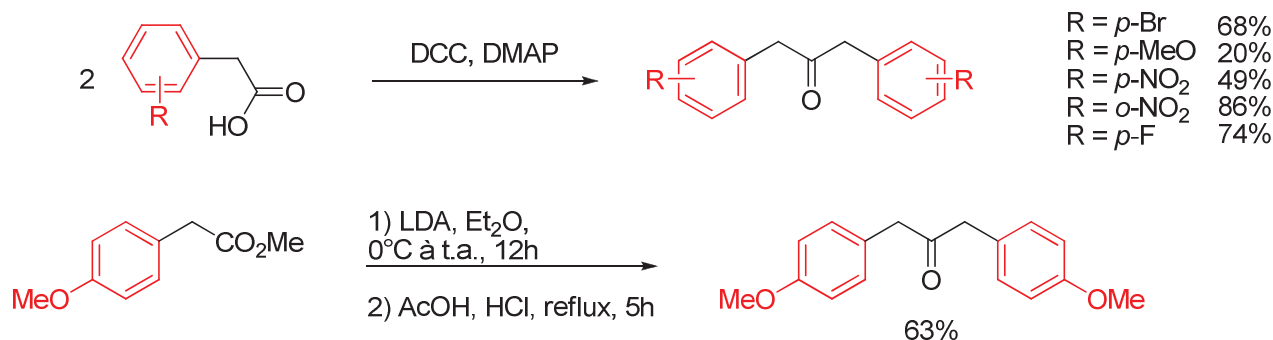


Schéma 157

La carbonylation de bromures benzyliques fonctionnalisés en présence de complexes de fer carbonylés est une autre voie d'accès connue aux dibenzylcétones. Par exemple, des Abbayes *et coll.*¹⁶³ utilisent le fer pentacarbonyle en conditions de transfert de phase pour obtenir des dibenzylcétones.



Schéma 158

Potter et Hughes¹⁴⁵ ont obtenu des dibenzylcétones avec de bons rendements en présence de tetracarbonylferrate de disodium. L'addition séquentielle de bromures benzyliques de nature différentes leur ont permis d'accéder à des dibenzylcétones dissymétriques.

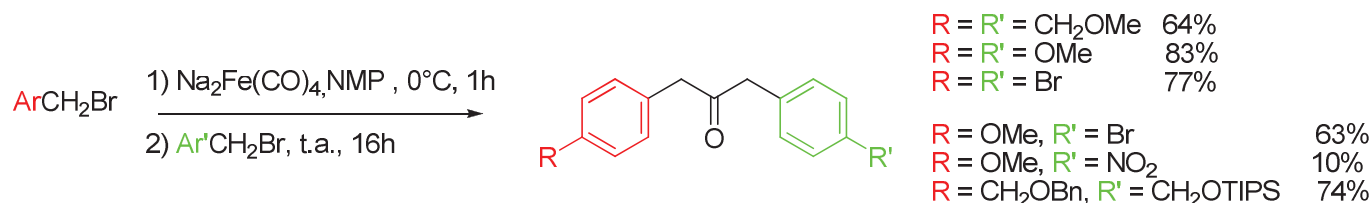


Schéma 159

Cette méthode présente l'avantage d'être compatible avec de nombreux groupements fonctionnels mais s'avère peu efficace lorsque le bromure benzylique est porteur de substituants électroattracteurs tels qu'un groupement nitro ; de plus, ces complexes de fer sont la plupart du temps toxiques, volatils et/ou sensibles à l'air.

Depuis plus de 30 ans, une chimie très riche s'est développée autour du TosMIC^{164,165} (isocyanure de *para*-toluène sulfonylméthyl).

¹⁶¹ K. J. Kolonko, H. J. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9668-9669.

¹⁶² D. Chaudhuri, H. Wettach, K. J. van Schooten, S. L. Sigmund, S. Höger, J. M. Lupton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7714-7717.

¹⁶³ G. Tanguy, B. Weinberger, H. des Abbayes, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5529-5532.

¹⁶⁴ D. van Leusen, A. M. van Leusen, *Org. React.* **2001**, 57, 419-659.

¹⁶⁵ V. K. Tandon, S. Rai, *J. Sulfur Chem.* **2003**, 24, 307-385.

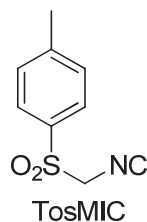


Schéma 160

Le TosMIC peut être vu comme une cétone masquée du fait de la substitution du méthylène par un tosyloxy et un isonitrile. Ainsi, la dialkylation du TosMIC avec un bromure benzylique, en milieu basique, suivie d'une hydrolyse acide a permis d'obtenir des dibenzylcétones. L'alkylation peut être menée par formation préalable du monoanion en présence de d'hydrure de sodium ou par catalyse par transfert de phase. Cette voie de synthèse est compatible avec la présence sur la molécule de nombreux groupements fonctionnels.^{140,166}

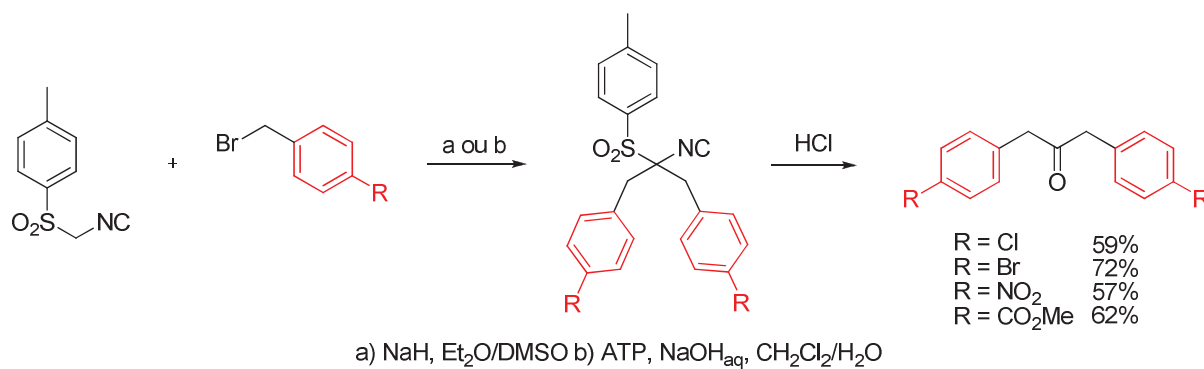


Schéma 161

2) Préparation de dibenzylcétones fonctionnalisées

Dans un premier temps, nous avons cherché à synthétiser des dibenzylcétones substituées à partir d'acides arylacétiques. Le produit **57** recherché a été obtenu à partir de l'acide 2-nitrophénylacétique avec un bon rendement.¹⁶⁰ Les dibenzylcétones dibromées **58** et **59** ont aussi pu être formées de façon similaire. Par contre, de mauvais rendements en dibenzylcétones ont été obtenus à partir de l'acide 2-méthoxyphénylacétique.

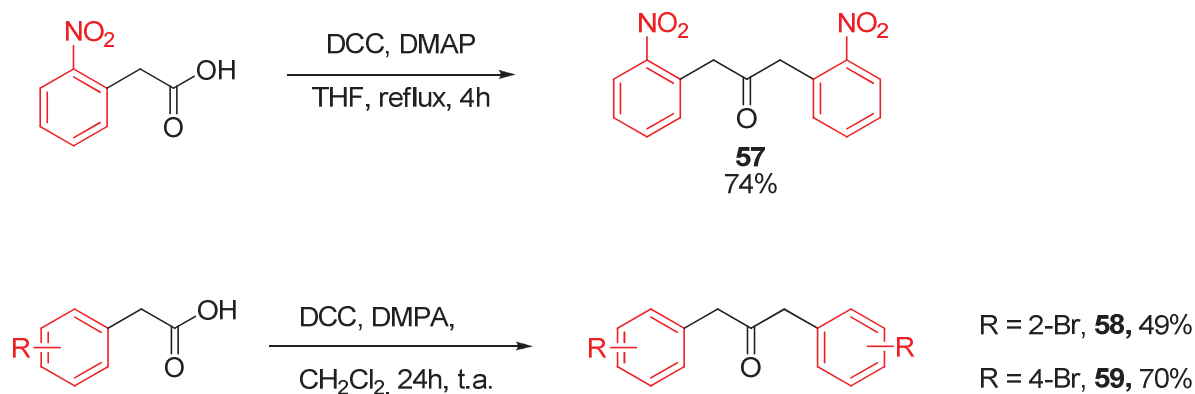


Schéma 162

¹⁶⁶ O. Possel, A. M. van Leusen, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 48, 4229-4232.

Nous nous sommes alors orientés vers l'emploi du TosMIC qui n'avait, à notre connaissance, jamais été utilisé pour la synthèse de dibenzylcétones bis-*ortho* substituées. Les bromures benzyliques *ortho* et *para* substitués réagissent avec le TosMIC dans des conditions de catalyse par transfert de phase¹⁴⁰ et mènent aux dibenzylcétones attendues après hydrolyse acide.

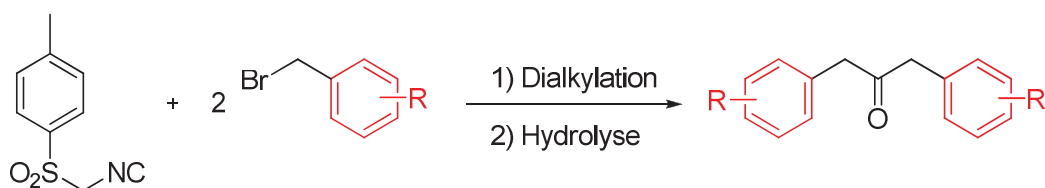


Schéma 163

Ces conditions sont assez efficaces avec les bromures benzyliques substitués par des groupements donneurs d'électrons (tableau 13, entrées 1 et 2) ou attracteurs d'électrons (entrées 3 à 6). La méthodologie a pu être étendue avec succès à la synthèse de dibenzylcétones bis-*ortho* substituées quelle que soit la nature du groupement fonctionnel (entrées 7 à 10). Dans certains cas, et notamment dans le cas de groupements méthoxy (entrées 1 et 7), les conditions acides provoquent la dégradation du produit formé et l'hydrolyse doit être contrôlée attentivement. Dans le cas où le bromure benzylique porte un groupement nitro (entrée 9) la réaction est peu reproductible et la synthèse à partir de l'acide phénylacétique *ortho* nitré (schéma 162) reste préférable.

Entrée	R	Temps (Alkylation)	Temps (Hydrolyse) ^c	Cétone %
1 ^a	4-MeO	1h	15 min	60 (60)
2 ^b	4-Me	4h	2.5h	60 (61)
3 ^a	4-NO ₂	4.5h	3.5h	55 (62) ¹⁴⁰
4 ^a	4-CN	1h	10 min	64 (63)
5 ^a	4-Br	4h	4h	61 (59) ¹⁴⁰
6 ^a	4-Cl	1h	1.5h	40 (64) ¹⁴¹
7 ^a	2-MeO	2h	10 min	78 (65)
8 ^a	2-Me	1h	45 min	60 (66)
9 ^a	2-NO ₂	1h	1h	9-50 (57) ¹⁴⁰
10 ^a	2-CN	1h	1h	46 (67)

(a) Conditions d'alkylation : TBAI 20 mol%, NaOH_{aq} 40 %, CH₂Cl₂/H₂O, t.a. (b) Conditions d'alkylation : NaH, DMSO/Et₂O anhydres, argon. (c) Conditions d'hydrolyse : HCl_{aq} 37%, CH₂Cl₂, t.a.

Tableau 13

Nous disposons désormais de voies de synthèse de dibenzylcétones bis-*ortho* substituées assez efficaces, ce qui ouvre des perspectives pour accéder à des catalyseurs chiraux.

III. Synthèse et réactivité des tétraarylcyclopentadiénones (tétracyclones)

1) Formation de tétracyclones

Les tétracyclones ont été obtenues par condensation de Knoevenagel entre certaines dibenzylcétones précédemment formées et des 1,2-diaryldicétones dérivées du benzile en présence de potasse éthanolique (tableau 14).

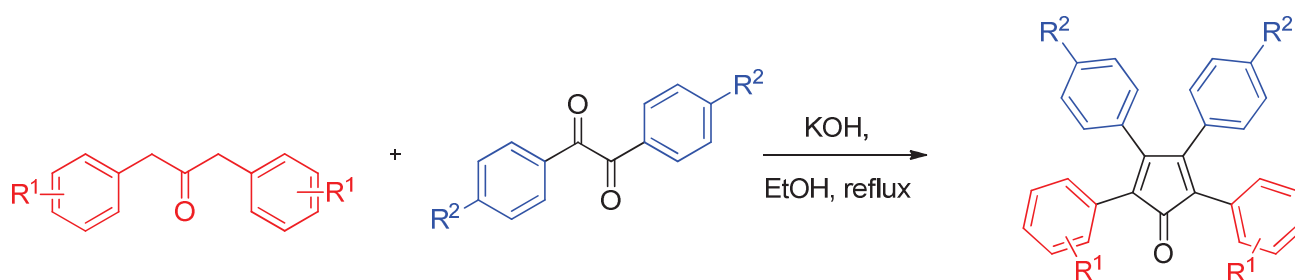


Schéma 164

Entrée	R ¹	R ²	Temps	Tétracyclone %
1	4-MeO	H	2h	48 (68)
2	4-Me	H	3h	17 (69)
3	4-Br	H	1h	88 (70)
4	4-Cl	H	1.5h	59 (71)
5	4-MeO	MeO	1h	75 (72)
6	4-Br	Br	2h	80 (73)
7	4-Me	Me	4h	39 (74)
8	H	MeO	3h	81 (75)
9	H	Me	2.5h	78 (76)
10	H	Br	3h	81 (77)
11	H	F	4h	29 (78)
12	2-Br	Br	1 nuit	-
13	2-MeO	H	2.5	traces

Tableau 14

Les rendements sont globalement satisfaisants même si, dans certains cas (entrées 2, 7 et 11), ils sont médiocres. Dans le cas de la réaction avec la 1,3-di-*p*-tolylpropanone **61** et le benzile (entrée 2) le facteur limitant semble être l'instabilité de la dibenzylcétone en milieu basique et non pas le réarrangement benzilique, mentionné dans le chapitre 2.

Nous avons tenté de condenser des 1,2-dicétones sur des dibenzylcétone bis *ortho*-substituées. Le 4,4'-dibromobenzile et la dibenzylcétone dibromée **58** n'ont pas réagi après une nuit à reflux (entrée 12). De même, lorsqu'on fait réagir le benzile sur la dibenzylcétone **65** on n'obtient que des traces de la tétracyclone attendue à côté de nombreuses impuretés et de produits de départ n'ayant pas réagi (entrée 13).

2) Cycloaddition de Diels-Alder entre des tétracyclones et le 2-bromomaléimide

Lorsque la tétracyclone **75** et le maléimide sont chauffés au reflux du bromobenzène pendant 48h, on obtient un mélange de cyclohexadiène **79** et de phtalimide **80** dans un rapport 80 : 20. En revanche si l'on remplace le maléimide par le 2-bromomaléimide **40**, le phtalimide **80** pur est obtenu, par simple filtration après 24h de chauffage, avec un rendement en produit isolé de 76%. Conformément à nos attentes, la présence sur le diénophile d'un groupement potentiellement éliminable après cycloaddition, permet d'obtenir directement le produit aromatisé.

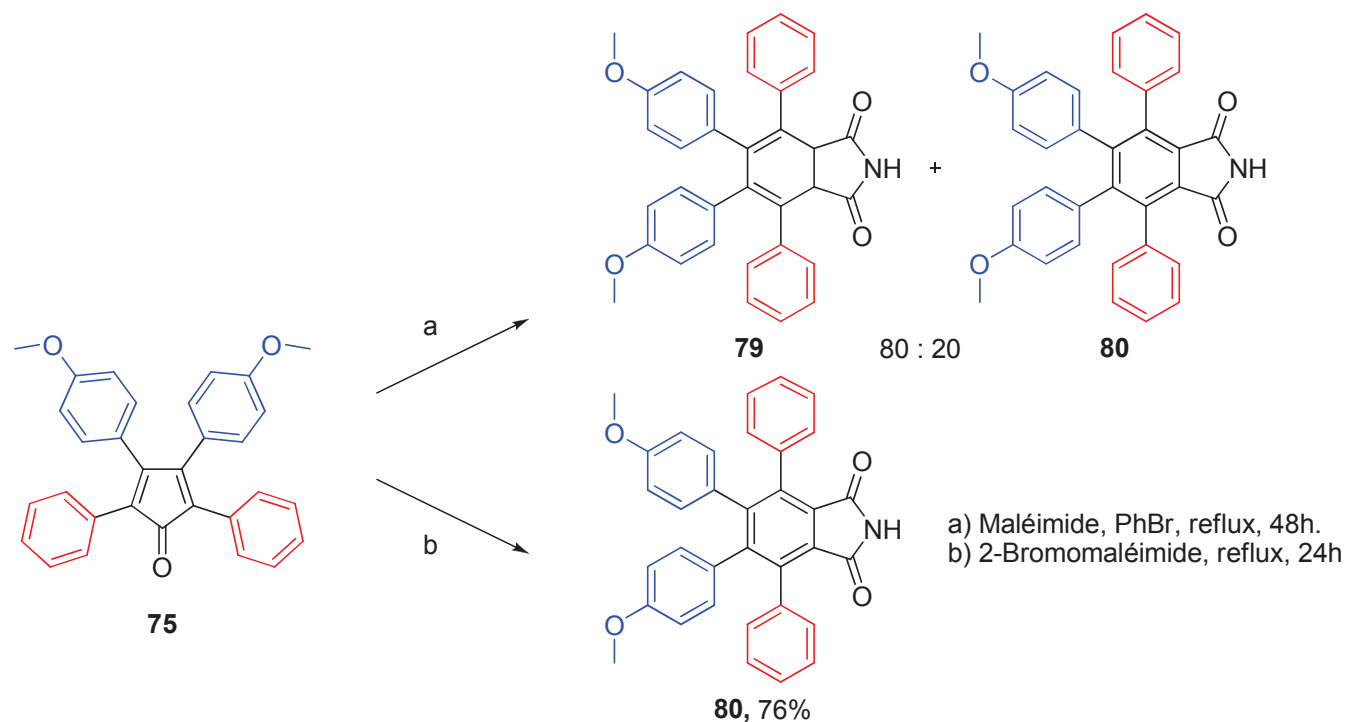


Schéma 165

La méthodologie a été étendue avec succès à toutes les tétracyclones synthétisées précédemment (tableau 15).

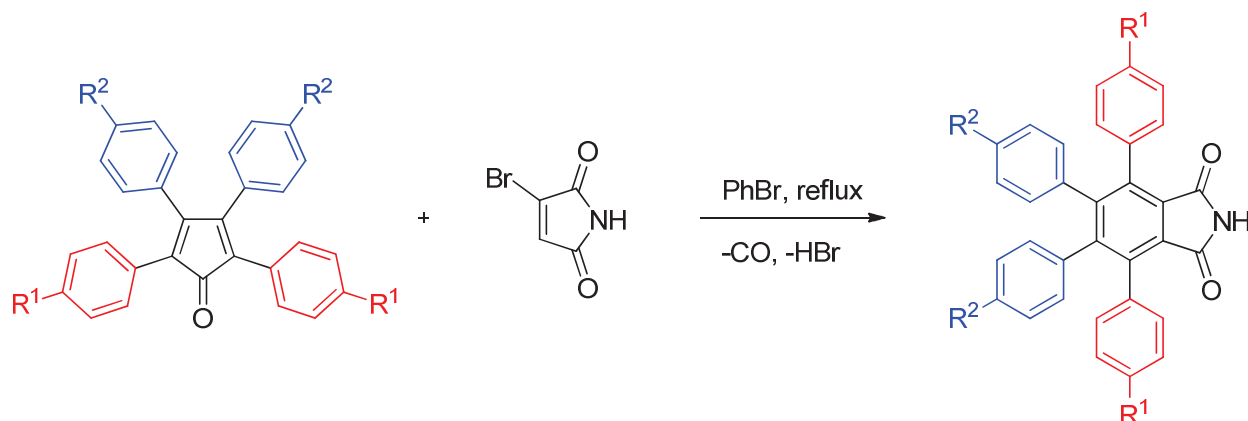


Schéma 166

Entrée ^a	R ¹	R ²	Temps	Phtalimide %
1	MeO	H	72h	87 (55)
2	Me	H	16h	77 (81)
3	Br	H	23.5h	66 (82)
4	Cl	H	44h	77 (83)
5	MeO	MeO	24h	91 (56)
6	Br	Br	24h	94 (84)
7	Me	Me	24h	81 (85)
8	H	MeO	24h	76 (80)
9	H	Me	40h	99 (86)
10	H	Br	23h	87 (87)
11	H	F	22h	83 (88)

(a) Conditions : 2-bromomaléimide (1.05-1.6 eq.), PhBr, 150°C.

Tableau 15

Ainsi, onze nouveaux tétraarylphtalimides ont été synthétisés efficacement avec de bons, voire d'excellents rendements.¹⁶⁷ Les phtalimides **55** et **56** ont été préparés avec des rendements nettement meilleurs que ceux que nous avons obtenus lors de la cycloaddition entre des tétraarylsulfones et le maléimide (cf page 78) (entrées 1 et 5).

¹⁶⁷ R. Vanel, F. Berthiol, B. Bessières, C. Einhorn, J. Einhorn, *Synlett* **2011**, 1293-1295.

IV. Synthèse et réactivité des diarylcyclopentaacénaphthylénones (acécyclones)

Nous avons cherché à étendre la portée des réactions décrites précédemment en remplaçant les benziles par une 1,2-quinone : l'acénaphthènequinone.

1) Obtention des acécyclones

La condensation de Knoevenagel entre des dibenzylcétones et l'acénaphthènequinone s'est révélée efficace (tableau 16).

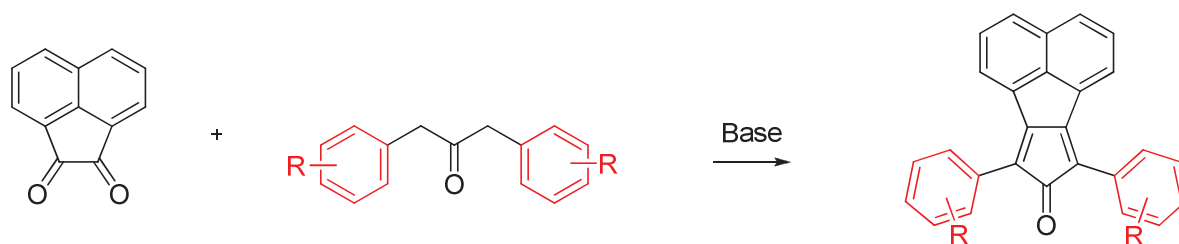


Schéma 167

Entrée	R	Temps	Acécyclone %
1 ^{b,d}	H	3h	89 (89)
2 ^{b,d}	4-MeO	3h	95 (90)
3 ^{b,d}	4-Me	2h	61 (91)
4 ^{b,d}	4-NO ₂	2h	68 (92)
5 ^{b,d}	4-Br	1h	86 (93)
6 ^{a,c}	4-CN	1.5h	94 (94)
7 ^{b,c}	4-Cl	1h	84 (95)
8 ^{b,c}	2-MeO	1.5h	98 (96)
9 ^{b,d}	2-Me	1.5h	79 (97)
10 ^{b,c}	2-NO ₂	1h	91 (98)
11 ^{a,c}	2-Br	1 nuit	85 (99)

(a) Solvant : MeOH. (b) Solvant EtOH. (c) Réaction à t.a. (d) Réaction à reflux du solvant

Tableau 16

L'acénaphthènequinone est plus réactive que le benzile et ses analogues. Les rendements obtenus sont globalement meilleurs. Certaines réactions ont même été menées à température ambiante (entrées 6 à 11). De plus, cette quinone réagit très bien avec les dibenzylcétones bis-*ortho* substituées ; ce qui a permis d'accéder à des acécyclones bis-*ortho* substituées (entrées 8 à 11).

Cependant, la dicyanoacétylone **100** n'a été obtenue qu'avec un faible rendement. Parmi les impuretés, il convient de signaler que nous avons isolé un produit secondaire de type spirodiamide **101** formé en quantité non négligeable. Nous avons supposé qu'il pouvait provenir d'une réaction secondaire de diamidation intramoléculaire de l'acétylone **100** et nous proposons un mécanisme pour expliquer sa formation.

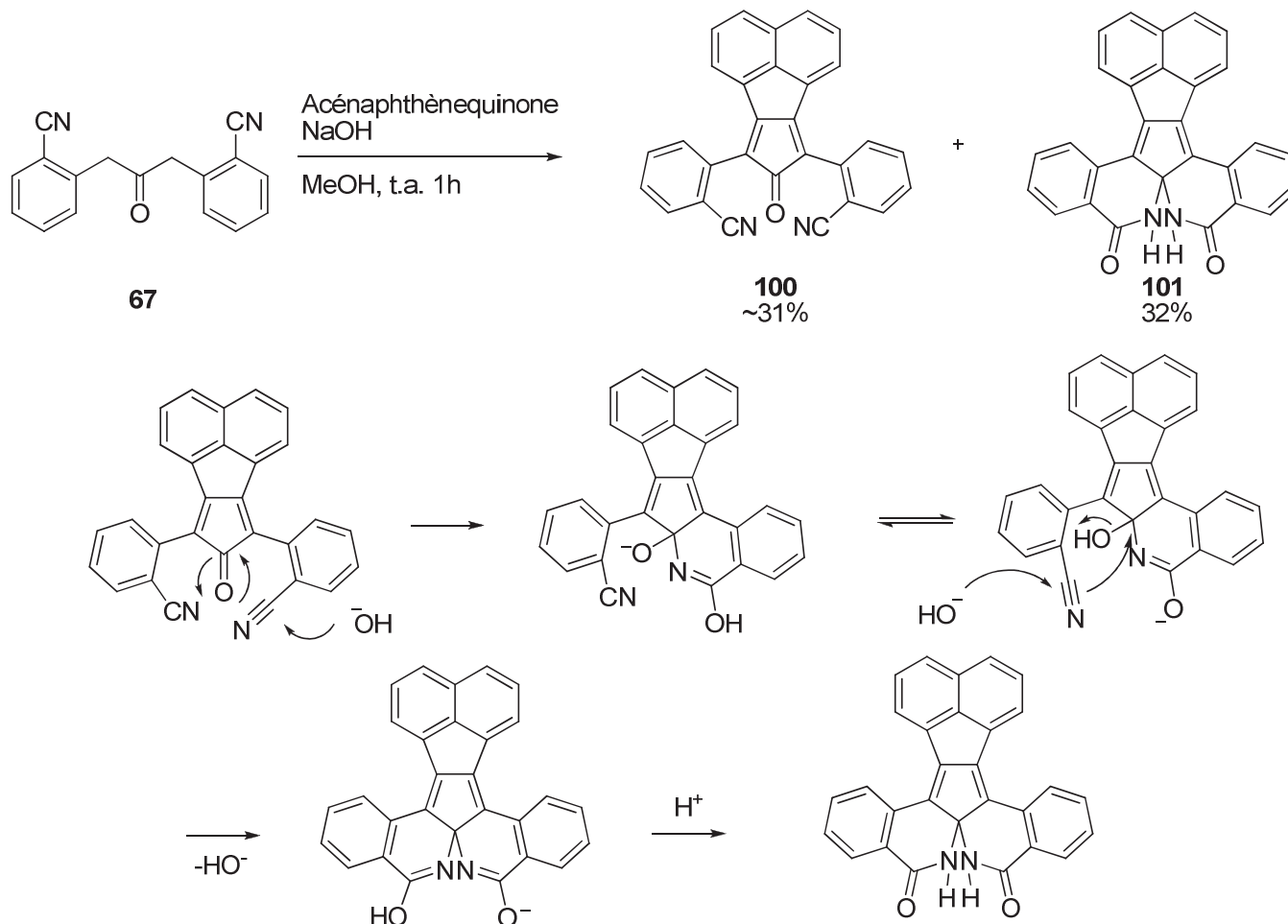


Schéma 168

Jusqu'à présent nous n'avons pas trouvé de conditions optimales permettant d'éviter la formation de ce produit secondaire.

2) Cycloaddition de Diels-Alder entre des acétyclones et le 2-bromomaléimide

Les phtalimides ont été obtenus directement après avoir porté au reflux le mélange acétyclone et 2-bromomaléimide **40** (tableau 17).¹⁶⁷

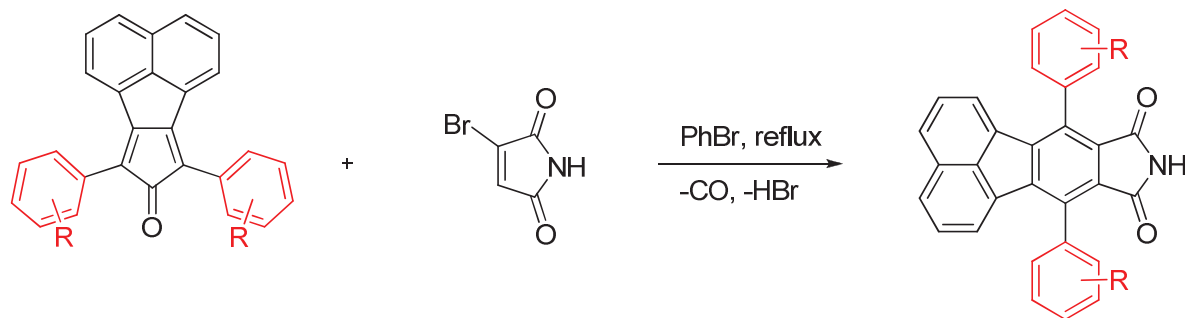


Schéma 169

Entrée	R	Temps	Diénophile 40 (eq.)	Phtalimide%
1	H	20h	1.05	78 (102)
2	4-MeO	23h	1.01	98 (103)
3	4-Me	23h	1.01	85 (104)
4	4-NO ₂	56h	1.01	0
5	4-Br	24h	1.01	100 (105)
6	4-CN	56h	1.1	89 (106)
7	4-Cl	21h	1.1	89 (107)
8	2-MeO	86h	1.2	98 (108)
9	2-Me	78h	2.1	97 (109)
10	2-NO ₂	12j	2.3	90 (110)
11	2-Br	86h	1.6	89 (111)

Tableau 17

Les dérivés *bis-para* substitués réagissent très bien dans ces conditions à l'exception de la dinitroacécyclone **92** (entrée 4) en raison de sa trop faible solubilité.

Les acécyclones *bis-ortho* substituées (entrées 8 à 11) ont été très efficacement transformées en phtalimides. Cependant un temps de chauffage long (voire très long) se révèle nécessaire. De plus, le 2-bromomaléimide ayant tendance à se polymériser, il est nécessaire d'en ajouter graduellement au cours de la réaction. L'excès présent dans le mélange réactionnel étant difficile à éliminer, nous avons ensuite fait réagir l'excès de 2-bromomaléimide **40** avec la L-cystéine en milieu basique pour former un aminoacide plus facile à éliminer.¹²⁸

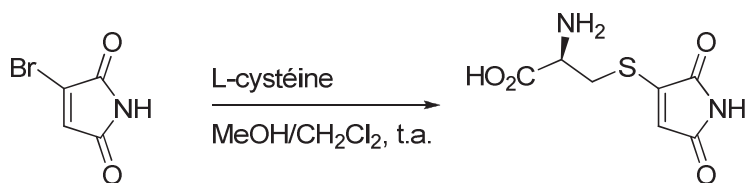


Schéma 170

V. Transformations fonctionnelles sur des phtalimides polyaromatiques

Plusieurs phtalimides précédemment formés contiennent des fonctions transformables telles que des halogènes, des fonctions nitro ou des méthoxy.

1) Synthèse de polycyanophtalimides

Aucun analogue du NHPI porteur d'une ou plusieurs fonctions nitriles n'avait été synthétisé à notre connaissance, la cyanation de phtalimides dibromés permettrait d'obtenir, après *N*-hydroxylation, des analogues inédits du NHPI. De plus, l'accès à des dérivés carbonylés (esters, acides carboxyliques, amides...) dans lesquels le carbone sp^2 est directement branché sur le noyau benzénique est envisageable *via* une réaction de Pinner : en milieu acide fort (acide chlorhydrique gazeux) et en présence d'un alcool, le groupement nitrile est transformé en imidate qui réagit avec des nucléophiles divers tels que l'eau¹⁶⁸ ou des fonctions azotées.¹⁶⁹

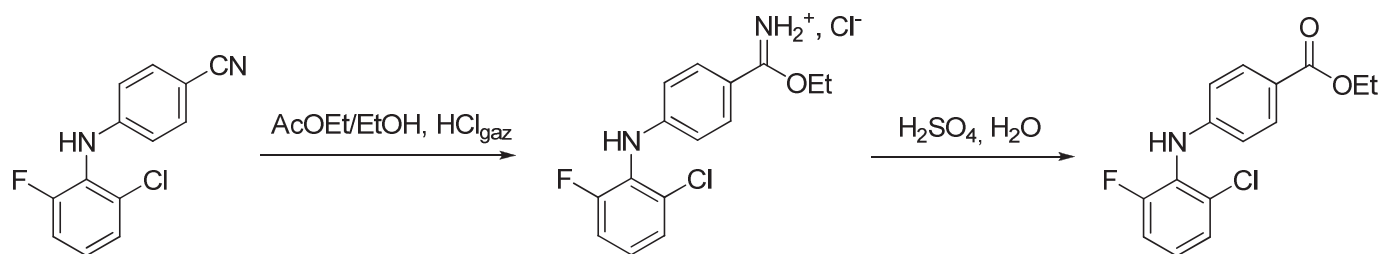


Schéma 171

Nous avons réalisé des réactions de cyanation de type Rosenmund-von Braun sur les dérivés bromés tétraarylés **82** et **87**. Les régioisomères porteurs de deux groupements cyano **112** et **113**, sont formés avec d'excellents rendements.

¹⁶⁸ M. Acemoglu, T. Allmendinger, J. Calienni, J. Cercus, O. Loiseleur, G. H. Sedelmeiera, D. Xub, *Tetrahedron* **2004**, 60, 11571-11586.

¹⁶⁹ S. Caron, L. Wei, J. Douvile, A. Ghosh, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 945-947

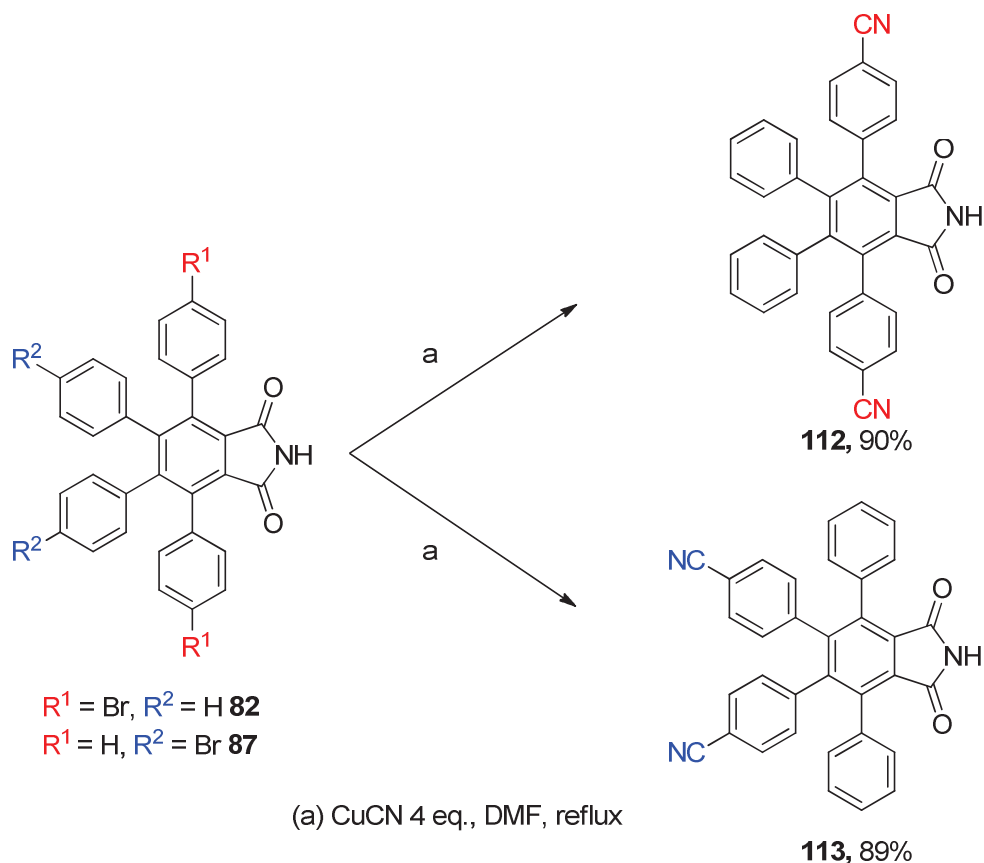


Schéma 172

Le tétracyanophthalimide **114** est obtenu par tétracyanation du dérivé **84** avec un rendement de 50%, ce qui est tout à fait convenable si l'on considère que quatre échanges brome/cyano sont réalisés sur la même molécule en juste une étape.

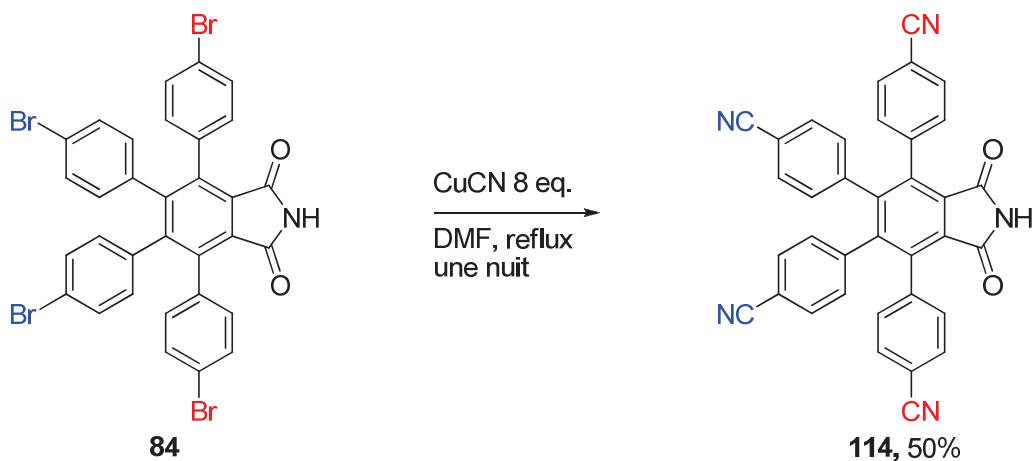


Schéma 173

Cette transformation fonctionnelle a également été appliquée en série acénaphthophtalimide : la synthèse de la di(*o*-cyanophényl)acétyclone **100** précédemment décrite (cf page 93, schéma 168) fournissant un rendement décevant, nous avons essayé de réaliser une double cyanation du composé dibromé **111**.

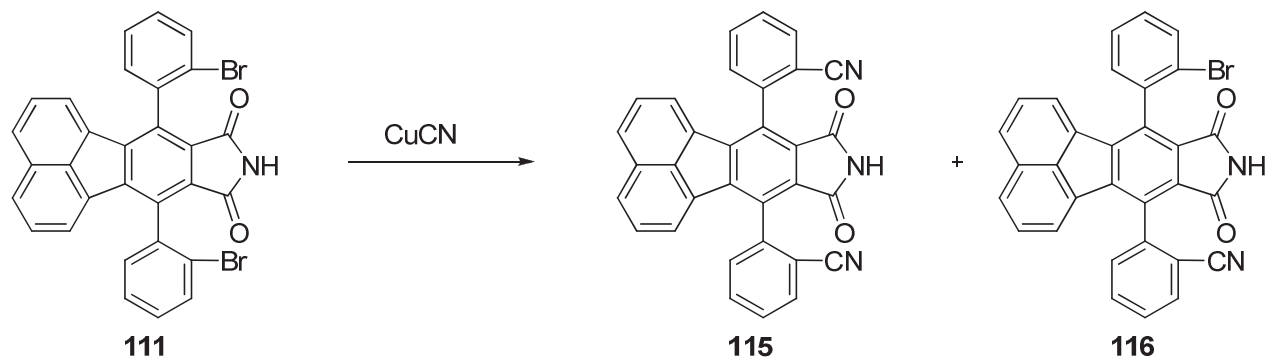


Schéma 174

Le produit souhaité **115** est obtenu dans les conditions habituelles mais le rendement est, ici encore, assez faible (33%). On observe l'accumulation du produit de mono-cyanation **116** (15%) dans un mélange complexe. Le fait de doubler les quantités de cyanure de cuivre réduit encore plus le rendement en produit de dicyanation (13%). Ce phénomène de désactivation a déjà été signalé dans la littérature.¹⁷⁰ L'utilisation des microondes¹⁷¹ permet d'éviter l'accumulation du produit de monocyanation **116** et un rendement de 73% en produit **115** attendu est obtenu.

2) Synthèse de diamines par hydrogénation catalytique

La réduction de groupements NO₂ en NH₂ a été réalisée au laboratoire sur des *N*-hydroxyimides en série naphthalénique par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon.¹⁷² Ces conditions ont été appliquées au phthalimide dinitré **110**. La diamine **117** a été formée à 70°C dans l'éthanol avec un très bon rendement de 93%.

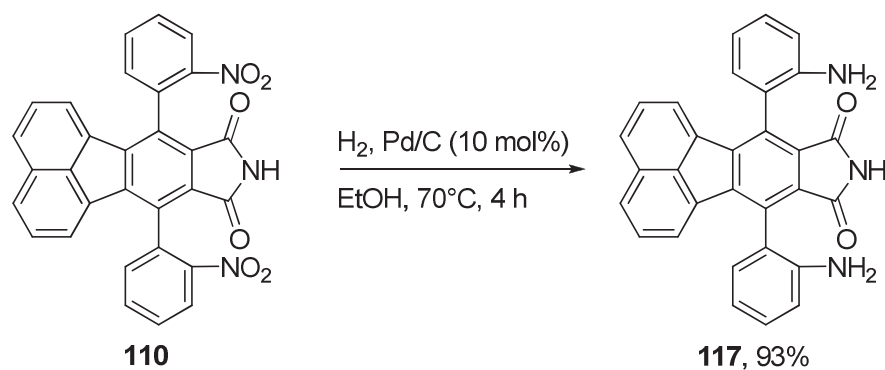


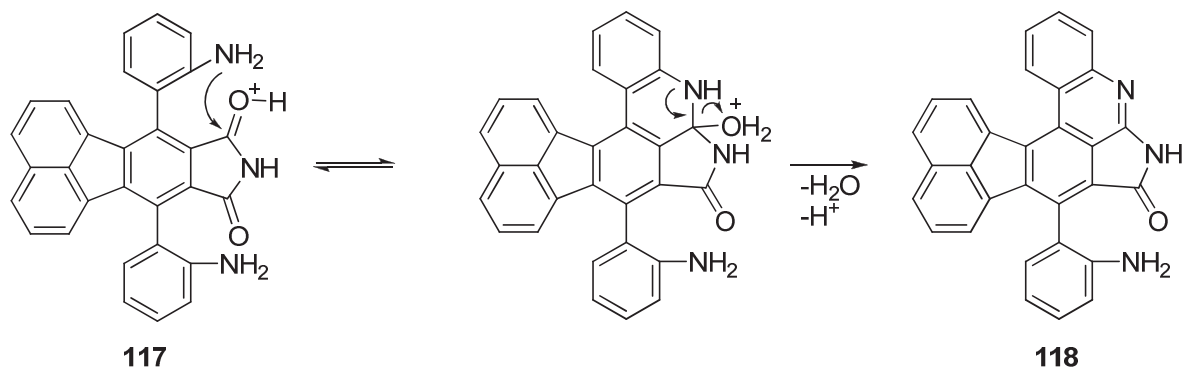
Schéma 175

Cependant, nous avons observé qu'un chauffage prolongé de la diamine **117** en milieu acide provoque une réaction secondaire intramoléculaire de déshydratation selon le mécanisme proposé sur le schéma 176. Cette déshydratation se produit également lorsque l'on effectue des dépôts de la diamine **117** sur silice en vue de sa purification et peut entraîner des pertes importantes de produit.

¹⁷⁰ H.-J. Cristau, A. Ouali, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 2483-2492.

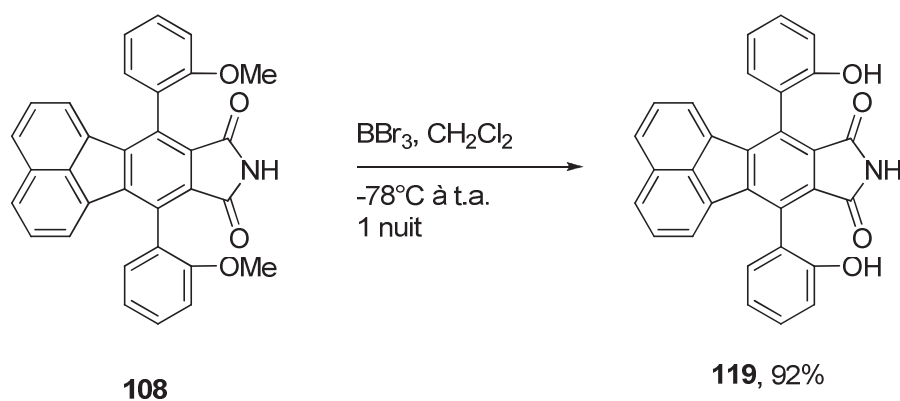
¹⁷¹ L. Cai, X. Liu, X. Tao, D. Shen, *Synth. Commun.* **2004**, 34, 1215-1221.

¹⁷² J. Jacq, F. Berthiol, C. Einhorn, J. Einhorn, *Synlett* **2010**, 2263-2266.



3) Synthèse de biphénols

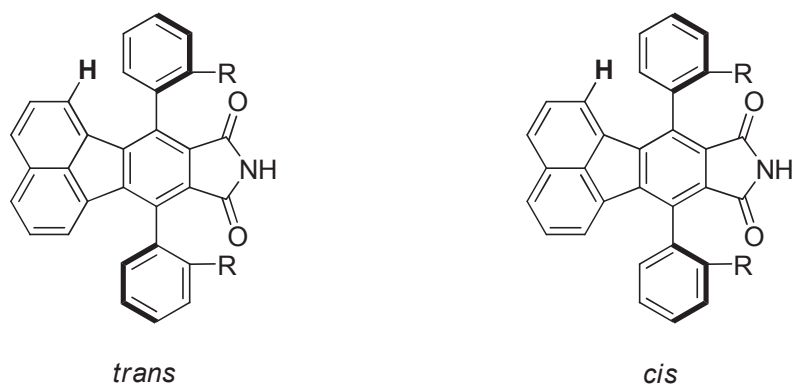
Nous avons déméthylé le bis-*ortho*-méthoxyphtalimide **108** pour former le biphénol correspondant **119** selon une méthode mise au point au laboratoire.⁷⁸



VI. Aspects stéréochimiques

1) Atropoisomérisie des acénaphthophtalimides

Les acénaphthophtalimides substitués en *ortho* sur les noyaux aromatiques les plus proches du motif phtalimide peuvent exister sous forme de deux atropodiastéréoisomères *cis* et *trans* du fait de la présence de deux axes de chiralité.



La stabilité de ces atropoisomères dépend de la barrière de rotation autour des liaisons biaryles et, par conséquent, de la nature des groupements R.

a. Études par RMN ^1H

Le proton porté par le noyau naphthalénique le plus proche du cycle benzénique *ortho* substitué (en gras sur le schéma 176) se retrouve dans le cône de blindage de ce cycle et son déplacement chimique est déplacé vers les champs forts. Ce proton est une sonde RMN utile car son signal se sépare de tous les autres signaux des protons aromatiques. De plus, des signaux différents sont observés, dans la plupart des cas, pour chaque atropoisomère *cis* et *trans* et permet une évaluation des proportions relatives des diastéréoisomères quand il n'est pas possible de distinguer les atropoisomères au moyen de signaux caractéristiques du groupement R, ce qui est le cas avec les phtalimides **111** (R = Br), **115** (R = CN) et **110** (R = NO₂) (tableau 18, entrées 1 à 3). Lorsque le groupement R comporte des protons (R = OMe et R = OH) (entrée 4 et 6), la différenciation des atropoisomères est également possible à l'aide des signaux correspondants.

Aucun dédoublement n'est observé sur le spectre du phtalimide méthylé **109** (entrée 7) à température ambiante. Des expériences de RMN à basses températures nous ont permis d'observer deux signaux pour les protons méthyliques dont la coalescence a lieu entre 5°C et 10°C. Il semble donc que, dans ce cas, la barrière de rotation dans le cas du composé **109** soit trop faible pour que les atropoisomères soient stables à température ambiante.

Entrée	R	Rapport diastéréomérique		Séparation sur CCM	Séparation en RMN ^1H à t.a.
1	Br	111	73 : 27	Aucune	Proton naphthalénique
2	CN	115	53 : 47	$\Delta R_f = 0.10^a$	Proton naphthalénique
3	NO ₂	110	62 : 38	$\Delta R_f = 0.08^a$	Proton naphthalénique
4	MeO	108	56 : 44	Aucune	Proton méthylique
5	NH ₂	117	59 : 41	$\Delta R_f = 0.42^b$	Proton naphthalénique
6	OH	119	55 : 45	$\Delta R_f = 0.26^b$	Proton phénolique
7	Me	109	-	Aucune	Aucune ^c

(a) Éluant : AcOEt/CH₂Cl₂ 5 : 95 (b) Éluant : AcOEt/CH₂Cl₂ 70 : 30 (c) Plusieurs signaux se dédoublent en RMN¹³C.

Tableau 18

b. Comportement en chromatographie sur silice

Les composés *ortho* substitués ont des comportements sur CCM très variables : aucune séparation sur CCM n'a pu être observée dans le cas des composés **111** (R = Br) et **108** (R = OMe). Les diastéréoisomères des composés **115** (R = CN) et **110** (R = NO₂) se séparent légèrement sur CCM. La séparation est bien meilleure lorsque R contient des protons labiles susceptibles de former des liaisons hydrogènes avec la silice (entrées 5 et 6). Les diastéréoisomères des composés **110**, **115**, **117** et **119** ont aussi pu être séparés par chromatographie sur colonne de silice.

2) Essais d'isomérisations d'atropoisomères

a. Les biphénols **119** *cis* et *trans*

Nous avons étudié la cinétique d'isomérisation de ces diastéréoisomères à 100°C dans le DMSO à partir des composés purs. L'attribution de la configuration relative des atropoisomères du composé **119** (R = OH) a été réalisée par dérivation à l'aide du *N*-Boc-L-(α)-tryptophane (voir paragraphe suivant). Le composé le moins polaire est de configuration *trans*.

En chauffant pendant 2h à 100°C une solution de **119-trans** pur on obtient un mélange quasi équimolaire de **119-cis** et **119-trans**. Un résultat comparable est obtenu en partant d'une solution de **119-cis** pur. Ce résultat est à rapprocher de vitesses d'isomérisation très similaires observées pour les analogues de **119-cis** et *trans* en série naphthalénique.⁶⁷

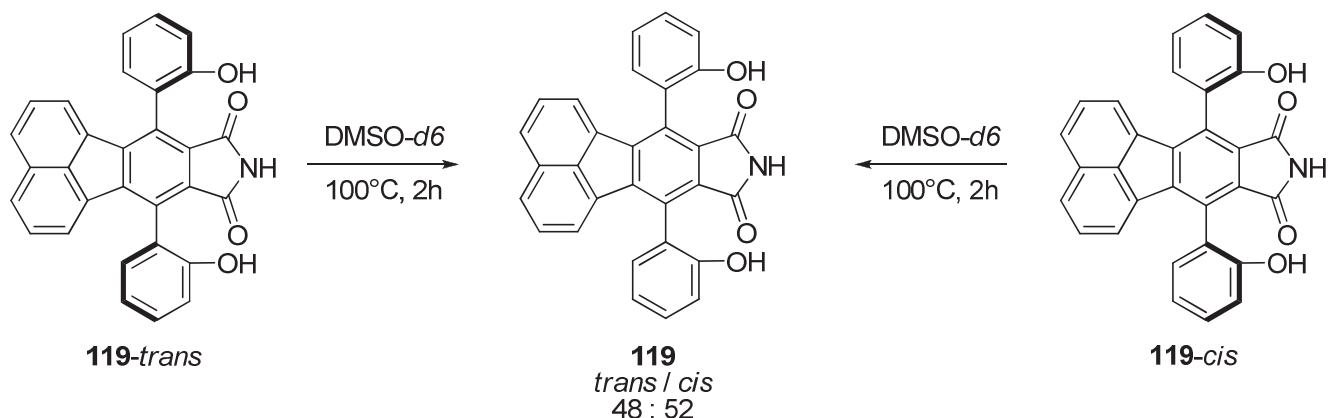


Schéma 179

Afin de recycler le composé **119-cis** nous avons cherché un solvant adéquat (autre que le DMSO) pour isomériser un mélange *trans* / *cis* 19 : 81 (tableau 19). L'éthanol solubilise complètement le mélange de diastéréoisomères mais aucune évolution n'est visible après 1h à reflux (tableau 19, entrée 1). Lorsque le toluène est employé, on observe un enrichissement en atropoisomère *cis* (entrée 2). Le mélange n'étant pas complètement homogène on pense que le produit **119-trans**, plus soluble dans le solvant que le biphénol **119-cis**, s'isomérisé en solution et

que la précipitation du composé *cis* entraîne un déplacement de l'équilibre. L'utilisation de l'eau ne permet pas l'isomérisation (entrée 3).

Finalement, nous avons obtenu un mélange *trans* / *cis* 44 : 55 en chauffant 4h à 117°C, dans le *n*-butanol, le mélange *trans* / *cis* 19 : 81 entièrement soluble à chaud (entrée 4).

Entrée	Solvant	Température	Temps	<i>trans</i> / <i>cis</i>
1	Ethanol	80°C	1h	19 : 81
2	Toluène	110°C	1h	6 : 94
3	H ₂ O	100°C	1h	19 : 81
4	<i>n</i> -Butanol	117°C	4h	45 : 55

Tableau 19

b. Les diamines 117 *cis* et *trans*

Pour le moment, la configuration relative des diastéréoisomères de la diamine **117** n'a pu être déterminée. Ils sont donc nommés selon l'ordre d'élution *dia1* et *dia2*. Nous avons étudié la cinétique d'isomérisation de ces diastéréoisomères à 100°C dans le DMSO à partir des composés purs. Les deux composés s'isomérisent à des vitesses sensiblement différentes : l'isomérisation du produit **117-dia2** est plus lente que celle du composé **117-dia1**. En supposant qu'une loi cinétique d'ordre 1 est suivie, nous avons calculé les valeurs des constantes de vitesse : $k_{dia1} = 4.5 \times 10^{-3} L \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}$ et $k_{dia2} = 2.8 \times 10^{-3} L \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}$ (figure 1).

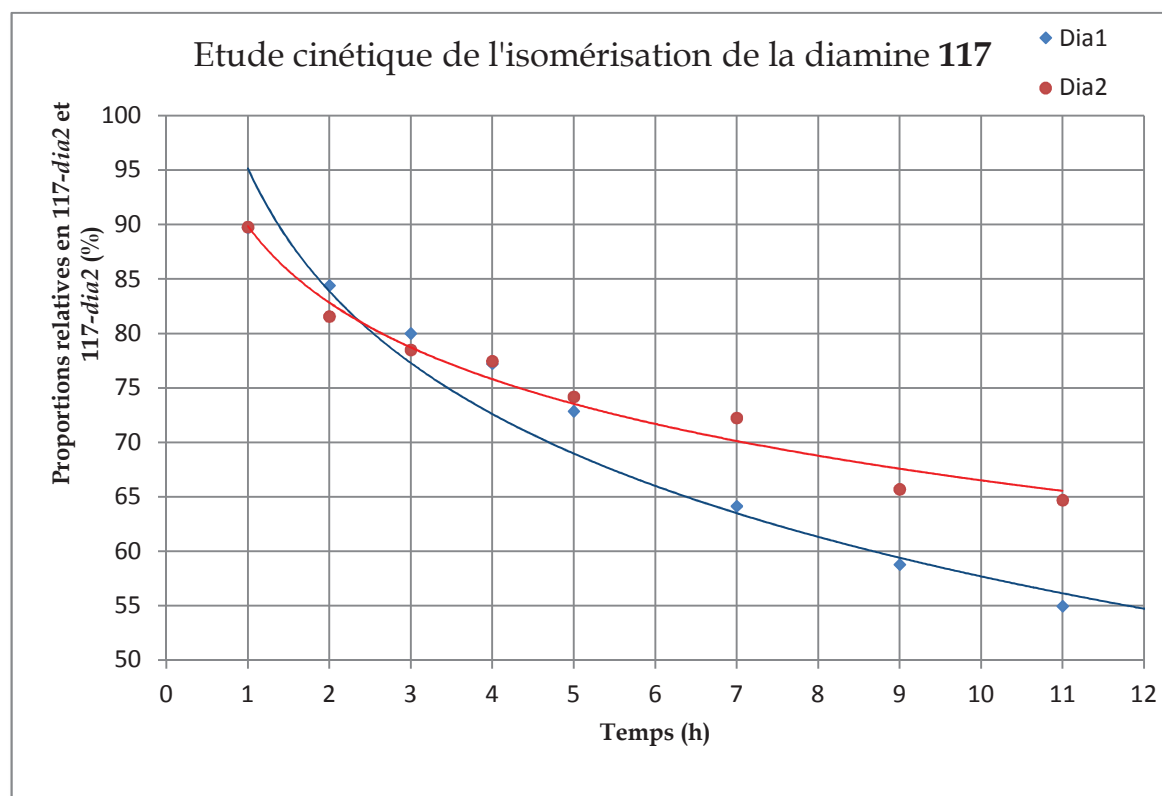


Figure 1

3) Synthèse de biphénols 119-*trans* énantiopurs

Les deux énantiomères du biphénol **119-*trans*** ont été dédoublés selon la procédure en deux étapes développée en série naphthalénique : les deux fonctions phénols ont été estérifiées pour conduire à deux diesters de *N*-Boc-L-(α)-tryptophane diastéréomères **120** et **121** aisément séparables sur colonne de silice ($R_{f120} = 0.51$, $R_{f121} = 0.12$, éluant : AcOEt/CH₂Cl₂ 30 : 70).⁷⁹

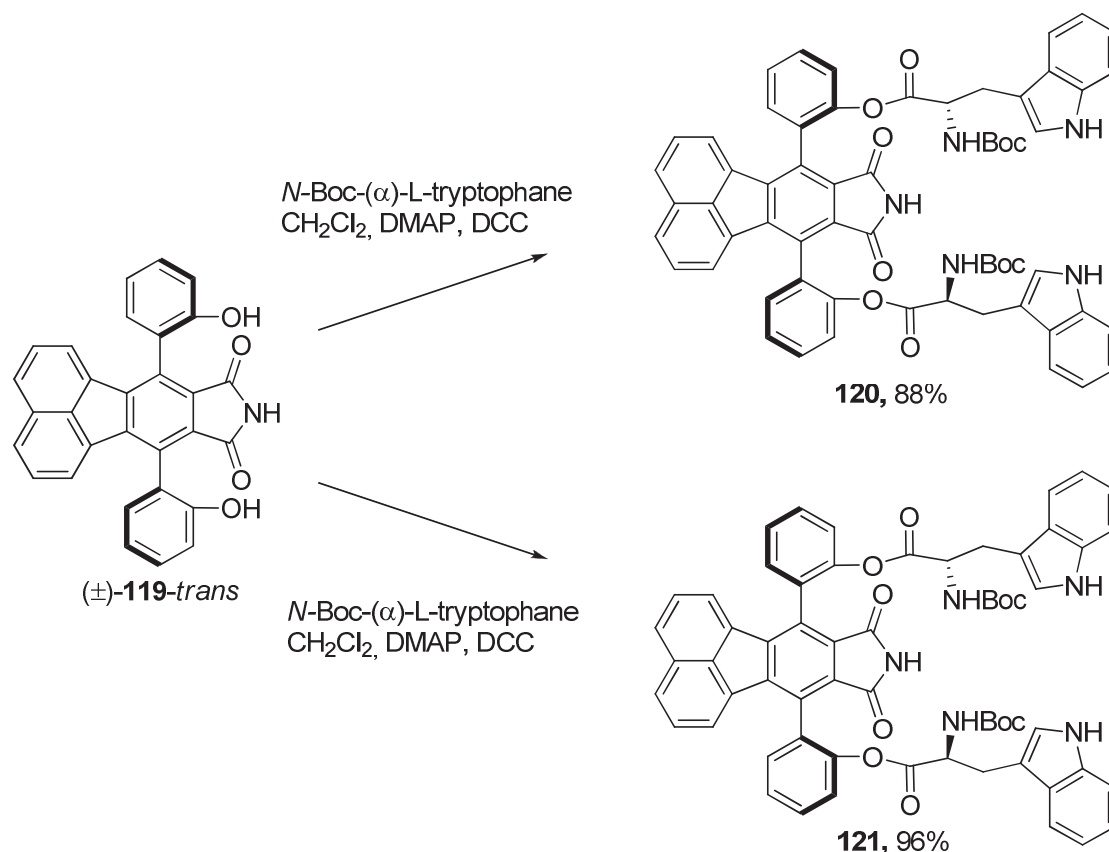


Schéma 180

La saponification de ces composés a permis d'obtenir les biphénols énantiopurs (-)-**119** et (+)-**119** avec une excellente pureté optique. Les configurations absolues ont pu être déterminées par dichroïsme circulaire et calculs théoriques.¹⁷³ On peut remarquer que les configurations absolues des énantiomères provenant des diesters élués en premier en série acénaphthophtalimide (ici **120**) et en série naphthalénique sont identiques.

¹⁷³ Travaux en cours, collaboration avec le Dr. Jeanne Crassous.

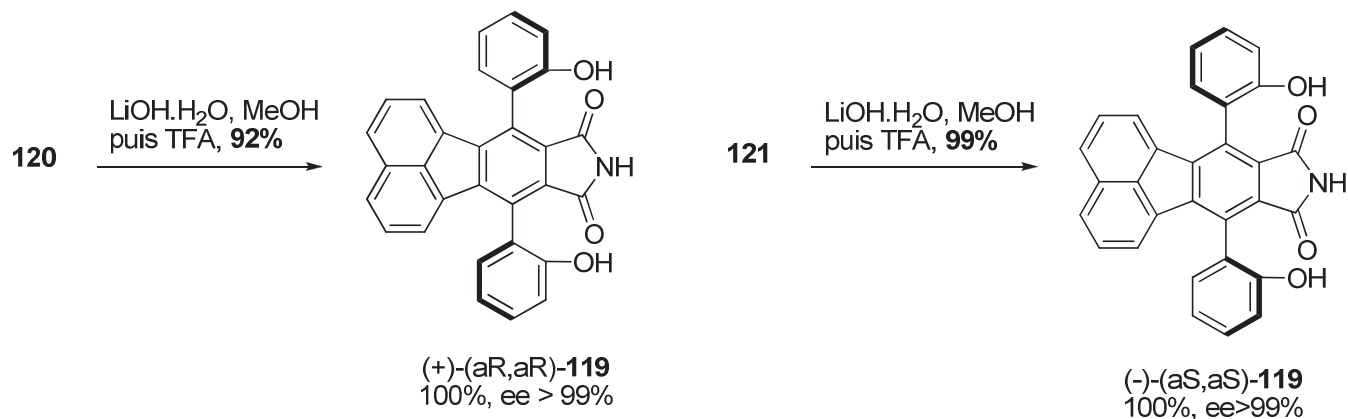


Schéma 181

4) Bilan

Ces études stéréochimiques nous apportent des informations précieuses :

- La nature du groupement R a une grande influence sur les barrières énergétiques d'isomérisation et sur le comportement des atropoisomères sur silice.
- La barrière d'isomérisation des biphénoles est similaire dans les séries naphthalénique et acénaphthyle, ce qui nous amène à supposer que la rotation s'effectue dans les deux cas avec le groupement R se dirigeant vers la fonction imide et non vers la partie aromatique de la molécule. En d'autres termes, la barrière énergétique de rotation la plus basse serait celle par laquelle le groupement R se tourne vers l'imide.

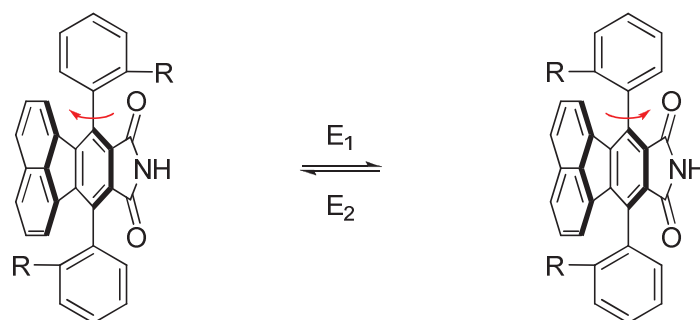


Schéma 182

Si cette hypothèse se vérifie, notamment par des calculs théoriques, les barrières de rotations, imposées par la fonction imide, n'évolueraient que très peu entre les séries naphthalénique et acénaphthyle.

- La méthode de synthèse de biphénoles énantio purs développée en série naphthalénique a été transposée avec succès en série acénaphthyle.

VII. Conclusion

L'accès aux tétraarylphthalimides à partir de cyclopentadiénones s'est révélé efficace et généralisable :

- Les dibenzylcétones ont été obtenues à partir d'acides arylacétiques ou par dialkylation du TosMIC suivie d'une hydrolyse acide. Ces deux méthodes complémentaires ont permis de préparer une grande variété de cétones *ortho* et *para* disubstituées par des groupements électrodonneurs et électroattracteurs.
- Les tétracyclones ont été synthétisées par condensation de Knoevenagel entre les dibenzylcétones et des 1,2-diaryldicétones. Cependant, les dibenzylcétones bis-*ortho* substituées ne réagissent pas.
- La condensation entre les dibenzylcétones et l'acénaphthènequinone s'effectue plus aisément qu'avec les 1,2-dicétones et a mené aux acécyclones, qui cette fois, peuvent être bis-*ortho* substituées.
- Toutes les cyclones ont réagi dans une réaction de Diels-Alder avec le 2-bromomaléimide pour conduire aux phtalimides souhaités avec de bons, voire d'excellents rendements.
- Certains phtalimides ont été transformés en de nouveaux composés porteurs de fonctions variées (phénol, nitrile ou amino).
- En série acénaphthyle, une atropoisomérisation a été mise en évidence dans de nombreux cas et une séparation des atropoisomères a été effectuée dans certains cas. Un atropoisomère *trans* a été dédoublé avec succès en transposant la méthodologie développée en série naphthalénique.

Chapitre 4 : Synthèse de *N*-hydroxyimides et évaluation de leurs performances en catalyse d'oxydation aerobie

Chapitre 4 : Synthèse de *N*-hydroxyimides et évaluation de leurs performances en catalyse d'oxydation aérobie

I. *N*-Hydroxylations de phtalimides polyaromatiques

Les *N*-hydroxyphtalimides sont obtenus à partir des phtalimides en deux étapes réalisées *one pot* : la fonction imide est d'abord activée par un groupement Boc, puis le carbamate obtenu est déplacé par action de l'hydroxylamine.⁷⁰

1) *N*-Hydroxylation des tétraarylphtalimides

Les tétraarylphtalimides ont ainsi été transformés en *N*-hydroxyphtalimides avec des rendements compris entre 55% et 96% selon la nature des substituants R^1 et R^2 (tableau 20).

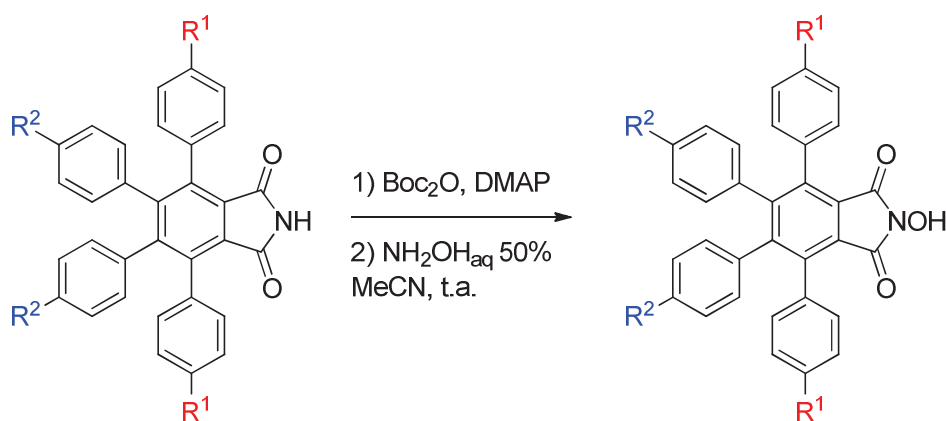


Schéma 183

La faible solubilité du phtalimide tétrabromé (entrée 7) et des polycyanophtalimides (entrées 5, 9 et 14) nous a amenés à remplacer l'acétonitrile par le DMF pour obtenir le produit souhaité avec des rendements convenables.

Entrée ^a	R ¹	R ²	NH ₂ OH (eq.)	<i>N</i> -hydroxyimide %
1	MeO	H	1.2	88 (122)
2	Me	H	2.4	63 (123)
3	Br	H	1.2	87 (124)
4	Cl	H	1.2	93 (125)
5 ^b	CN	H	1.2	50 (126)
6	MeO	MeO	1.2	89 (127)
7 ^b	Br	Br	1.2	67 (128)
8	Me	Me	1.2	72 (129)
9 ^b	CN	CN	1.2	66 (130)
10	H	MeO	1.2	96 (131)
11	H	Me	2.4	89 (132)
12	H	Br	2.4	79 (133)
13	H	F	1.2	89 (134)
14 ^b	H	CN	1.2	55 (135)

(a) Conditions : Boc₂O 1.3-1.4 eq., DMAP 15-20 mol% (b) Acétonitrile remplacé par le DMF.

Tableau 20

2) *N*-Hydroxylation de diarylacénaphthophtalimides

Les *N*-hydroxyacénaphthophtalimides solubles dans l'acétonitrile ont été obtenus de façon similaire (tableau 21, entrées 5 à 9). De part sa faible solubilité dans l'acétonitrile le *N*-hydroxyphthalimide chloré a été obtenu avec un rendement moyen (entrée 1). Le remplacement de l'acétonitrile par le THF conduit à de meilleures solubilités : le *N*-hydroxydiphénylacénaphthophtalimide (NHDAPI) a ainsi été obtenu avec un rendement correct de 67% (entrée 2). Cette modification est également efficace dans le cas des phthalimides porteurs de substituants bromo (entrée 3) ou cyano (entrée 4) en position *para*.

Les diastéréoisomères des imides qui n'ont pas été séparés ont été transformés en *N*-hydroxyimides sous forme d'un mélange d'atropoisomères (entrées 8 et 9). Les diastéréoisomères du phthalimide bis-*ortho*-nitrile *dia1* et *dia2* ont été transformés séparément en *N*-hydroxyimides dont la configuration relative reste inconnue.

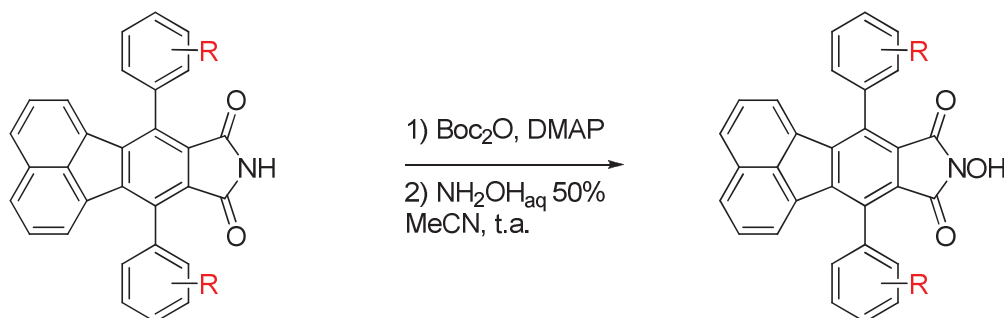


Schéma 184

Entrée ^a	R	Boc_2O (eq.)	NH_2OH (eq.)	N-hydroxyimide %
1 ^b	4-Cl	1.4	2.4	46 (136)
2 ^c	H	1.4	2.4	67 (137)
3 ^c	4-Br	1.3	2.4	98 (138)
4 ^c	4-CN	1.3	1.2	80 (139)
5	2-Me	2.2	1.2	88 (140)
6	4-Me	1.4	2.4	99 (141)
7	4-MeO	1.4	2.4	98 (142)
8	2-MeO	3.3	1.2	89 (143)
9	2-Br	1.4	1.2	63 (144)
10	2-CN- <i>dia1</i>	1.3	1.2	86 (145-<i>dia1</i>)
11	2-CN- <i>dia2</i>	1.3	1.2	83 (145-<i>dia2</i>)

(a) Conditions : DMAP 15-20 mol% (b) Conversion = 54%. (c) Acétonitrile remplacé par le THF.

Tableau 21

II. Catalyse d'oxydation aérobie

1) Conditions opératoires

La réaction modèle choisie pour évaluer les analogues du NHPI est la transformation de l'indane **146** en indanone **147** et en indanol **148** et dans l'acétonitrile (concentration 0.1M). Réaction effectuée sous atmosphère d'oxygène à 35°C, pendant 6h et en présence de 5 mol % de CuCl et de

1 mol % de *N*-hydroxyimide. Les rendements en cétone et en alcool sont déterminés par CG à l'aide d'un étalon interne, la tétralone. Ces conditions, employées à l'échelle de la dizaine de micromoles permettent d'effectuer rapidement un grand nombre d'essais avec peu de catalyseur. Elles sont toutefois difficilement reproductibles avec l'indane à cause de sa volatilité.

Pour notre part, nous avons réalisé la réaction à l'échelle de la millimole dans un ballon thermostaté par un bain à 35°C surmonté d'une boudruche d'oxygène. Les rendements et les taux de conversions peuvent, dans ce cas, être déterminés par RMN ^1H à l'aide d'une référence interne : l'iodoforme, ajouté à la fin de la réaction. Ces conditions ont donné des résultats cohérents avec ceux qui avaient été précédemment obtenus pour les catalyseurs disponibles au laboratoire tels que le NHPI et le NHTPPI.

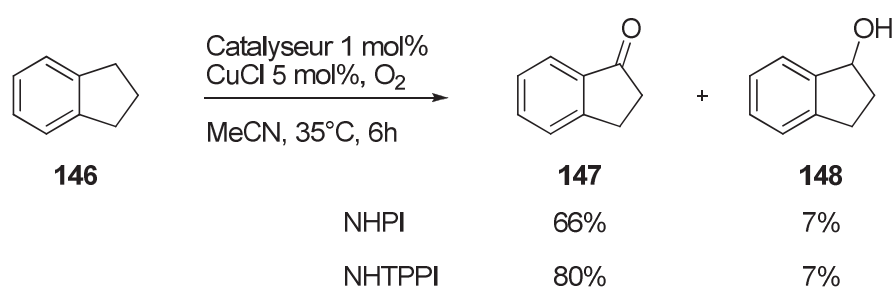


Schéma 185

2) Oxydations aérobie catalysées par des *N*-hydroxytétraarylphtalimides

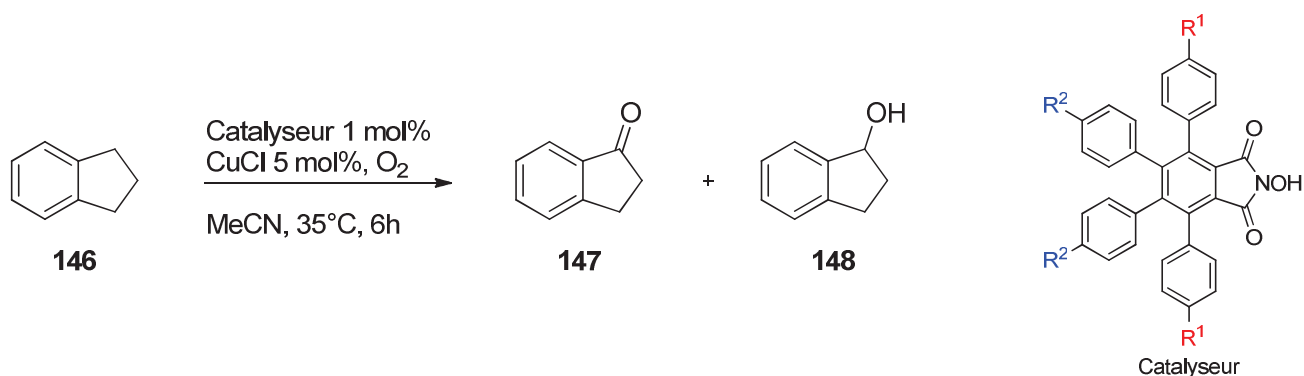


Schéma 186

Cette série de catalyseur est très efficace en oxydation aérobie: tous les composés testés sont plus performants que le NHPI (TON = 73) et conduisent à des TON proches de 80, à l'exception du catalyseur tétraméthylé (tableau 22, entrée 7) pour lequel le TON est légèrement inférieur (73). Les phtalimides tétrabromés (entrée 1) et diméthoxylé (entrée 6) sont presque aussi performants que le NHTPPI (TON = 87%). Il est délicat d'établir une corrélation entre la nature de R_1 et R_2 et l'efficacité des catalyseurs mais on note que les dérivés bromés comptent parmi les plus efficaces de la série (entrées 2, 6 et 11) contrairement à ce qui est observé en série acénaphthyle (voir paragraphe suivant).

La différence qui apparaît entre le taux de conversion de l'indane et les rendements en indanone et en indanol est attribuable à la volatilité de l'indane dont une partie est perdue lors du traitement du mélange réactionnel.

Entrée	R ¹	R ²	Conversion de 146 % ^a	147 % ^a	148 % ^a	TON ^b
1	MeO	H	94	78	8	86
2	Br	H	95	75	8	83
3	Cl	H	95	74	6	80
4	CN	H	96	71	8	79
5	MeO	MeO	91	72	6	78
6	Br	Br	95	78	8	86
7	Me	Me	92	66	7	73
8	CN	CN	91	74	11	85
9	H	MeO	96	73	8	81
10	H	Me	92	74	8	82
11	H	Br	96	76	4	80
12	H	F	92	74	5	79
13	H	CN	94	73	7	80

(a) Rendement absolu déterminé par RMN ¹H (iodoforme). (b) Calculé à partir des rendements en produits formés.

Tableau 22

3) Oxydations aérobie catalysées par des N-hydroxyacénaphthophtalimides

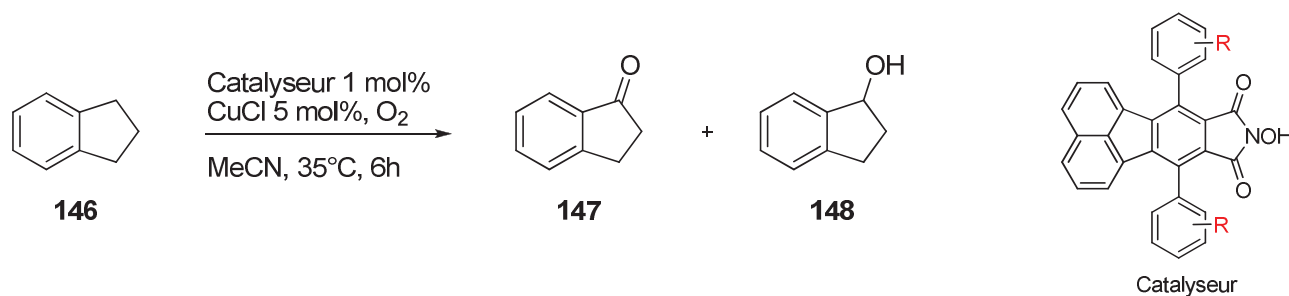


Schéma 187

Entrée	R	Conversion de 146 % ^a	147 % ^a	148 % ^a	TON ^c
1	H (NHDAPI)	96	77	9	86
2	2-Me	89	81	6	87
3	4-Me	92	81	8	89
4	4-CN	95	84	6	90
5 ^b	4-CN	98	88	9	97
6	4-Cl	92	75	7	82
7	4-Br	91	68	8	76
8	4-MeO	89	71	7	78
9	2-MeO	90	77	11	88
10	2-Br	68	68	7	75
11	2-CN- <i>dia1</i>	89	68	8	76
12	2-CN- <i>dia2</i>	90	63	8	71

(a) Rendement absolu déterminé par RMN ¹H (iodoforme). (b) Temps de réaction : 24h. (c) Calculé à partir des rendements en produits formés.

Tableau 23

Les N-hydroxyimides pourvus du motif acénaphthyle sont des catalyseurs également très performants qu'ils soient non substitués (NHDAPI) ou méthylés (tableau 23, entrées 1, 2 et 3) ; ils sont aussi efficaces que le NHTPPI (TON = 87). Le bis-cyanophtalimide (entrée 4) a fourni, quant à lui, 84% d'indanone et 6% d'indanol ; ce qui constitue un nouveau record en catalyse d'oxydation (entrée 4). Lorsque le temps de réaction est augmenté, 97% en produits d'oxydation sont obtenus (entrée 5). Les stéréoisomères des bis-*ortho*-phtalimides (R = MeO) et (R = Br) (entrée 9 et 10)

n'ayant pu être séparés, c'est le mélange d'atropoisomères qui a été évalué. En revanche, les diastéréoisomères séparés du bis-*ortho*-nitrile *dia1* et *dia2* donnent des rendements sensiblement différents (entrées 11 et 12).

Comme pour la série tétraaryle, aucune relation structure-activité n'a pu être établie. La position du substituant semble toutefois avoir son importance dans certains cas comme en témoignent les différences d'efficacité observées entre les isomères *ortho* et *para* des bis-méthoxyphtalimides (entrées 8 et 9) ainsi que celle des bis-cyanophtalimides (entrées 4, 11 et 12)

Une comparaison directe entre les deux séries serait également hasardeuse : par exemple, en série acénaphthyle, les dérivés bromés figurent parmi les moins bons catalyseurs (tableau 23, entrées 7 et 10) contrairement à ce qui est observé avec leurs analogues en série tétraarylée (tableau 22, entrée 6).

III. Conclusion et perspectives

Les N-hydroxytétraarylphtalimides sont de bons catalyseurs d'oxydations aérobies, tous plus performants que le NHPI. La famille d'analogues pourvus du motif acénaphthyle est très prometteuse et deux d'entre eux sont aussi performants que le NHTPPI. De plus, le N-hydroxy-di(4-cyanophényl)acénaphthophtalimide a même conduit à un résultat sensiblement meilleur. Il s'affiche désormais comme le plus efficace des catalyseurs d'oxydation dont nous disposons à l'heure actuelle.

A l'avenir, ces catalyseurs seront testés sur d'autres substrats. Des études cinétiques complètes des réactions d'oxydations effectuées grâce à un robot de synthèse parallèle permettant de suivre la consommation d'oxygène (livraison prévue pour fin 2011) sont également prévues. Des mesures RPE de la durée de vie des radicaux de type PINO nous permettraient d'avoir une idée plus précise sur le lien entre la stabilité des radicaux N-oxyle et la réactivité.

La réduction des charges en catalyseur (à 0.1 mol % ou moins) est actuellement étudiée au laboratoire et des travaux préliminaires ont conduit à des résultats prometteurs qui demandent à être confirmés à l'aide du robot.

Conclusion et Perspectives

Conclusion et perspectives

L'accès aux analogues polyaromatiques du NHPI à partir d'oxydes et de dioxydes de thiophènes arylés a permis d'obtenir de nouveaux phthalimides polyarylés mais, pour l'heure, la méthode reste peu généralisable.

Une autre voie de synthèse à partir de cyclopentadiénones (cyclones) a été abordée : des dibenzylcétones *ortho* ou *para* substituées par une grande variété de groupements, précurseurs de cyclones, ont été efficacement préparés à partir d'acides arylacétiques *via* une réaction de Perkin ou par dialkylation du TosMIC suivie d'une hydrolyse. La condensation entre ces dibenzylcétones et des 1,2-diaryldicétones a conduit sans difficulté aux tétracyclones (excepté lorsque des dérivés *ortho* substitués sont impliqués). Par ailleurs, les acécyclones ont été obtenues à partir de l'acénaphthènequinone et de dibenzylcétones même lorsque ces dernières sont *ortho* disubstituées. La réaction entre ces cyclopentadiénones et le 2-bromomaléimide a conduit, en une seule étape, aux phthalimides polyaromatiques correspondants avec de bons, voire d'excellents rendements, quel que soit la nature des substituants présents sur le substrat.

La plupart des imides bis-*ortho* substitués existent sous forme de deux atropodiastéréoisomères dont la séparation est plus ou moins difficile par chromatographie sur colonne. La barrière de rotation a été étudiée sur les diamines et les biphénols et, dans ce dernier cas, l'isomère *trans* a été dédoublé. Les phthalimides ont été *N*-hydroxylés sans modification majeure des conditions habituelles, puis testés en catalyse d'oxydation aérobie dans une réaction modèle. Les résultats sont très encourageants, notamment en série acénaphthyle dans laquelle certains catalyseurs se classent parmi les plus efficaces synthétisés à ce jour par notre équipe. L'arrivée prochaine d'un robot de synthèses parallèles permettant de suivre la consommation d'oxygène nous permettra de confirmer ces tendances et d'employer nos catalyseurs dans l'oxydation de substrats plus variés. Cela devrait aussi permettre d'étudier précisément la cinétique de ces réactions.

Les biphénols énantio-purs doivent encore être transformés en catalyseurs d'oxydation asymétriques pour comparer leurs performances avec celles des analogues énantio-purs en série naphthalénique. Nous souhaiterions aussi étudier plus en détails le comportement des atropoisomères des différents acénaphthophthalimides puis dédoubler les énantiomères des composés *trans* pour obtenir des catalyseurs optiquement actifs substitués par de nouvelles fonctions.

Experimental Section

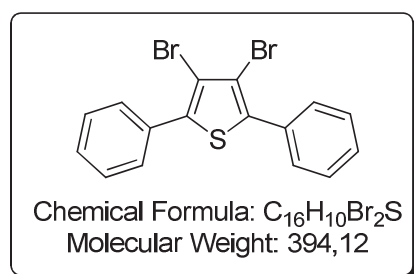
Experimental Section

I. General

Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) using commercial aluminium-backed silica gel plates. TLC spots were viewed under ultraviolet light and by heating the plate after treatment with phosphomolybdic acid or potassium permanganate. Unless otherwise noted, all reagent-grade chemicals and solvents were obtained from commercial suppliers and were used as received. Chromatography purifications were performed by column chromatography using Silica Gel 60 (40-60 mesh). Microwave irradiation experiments were conducted in a CEM Discover S-Class apparatus. Gas chromatography was performed on a Shimadzu GC-17A apparatus equipped with a 30 meters BPx5 capillary column (diameter 0.25 mm). Melting points were obtained using a heating rate of 5°C/min and are uncorrected. Infrared spectra (IR) were performed on Nicolet Magna 550 spectrometer using ATR (Attenuated Total Reflexion) for solid compounds and the data are reported in reciprocal centimetres (cm^{-1}). ^1H NMR Spectra (300 MHz or 400 MHz), ^{19}F NMR (375 MHz) and ^{13}C NMR spectra (75 MHz or 100 MHz) were recorded on a Bruker Advance 300 spectrometer and a Bruker Advance 400 spectrometer in CDCl_3 or $\text{DMSO}-d_6$. Fluorobenzene was used as internal reference in ^{19}F NMR spectroscopy ($\delta = -113.6$ ppm in CDCl_3). Low resolution mass spectroscopy was performed on a Brücker Esquire 3000 plus (ESI) or a ThermoFinnigan Polaris Q ion-trap spectrometer, using DCI with NH_3 /isobutane or methane as ionization gaz. HRMS spectra were recorded on Thermoquest Orbitrap spectrometer at the Institut Parisien de Chimie Moléculaire, UMR 7201, Université Pierre et Marie Curie, Paris. Elemental analysis were performed by the analytical service of the Département de Chimie Moléculaire.

II. Synthesis of 2,5-diaryl-3,4-dibromothiophenes

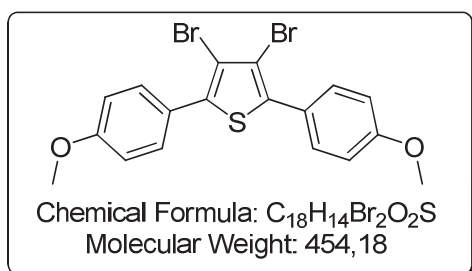
3,4-Dibromo-2,5-diphenylthiophene (2) was synthesised using a similar procedure to that previously described by Langer.¹²¹ A stirred solution of 4 g of tetrabromothiophene **1** (10 mmol), 0.700 g of Pd(PPh₃)₄ (6 mol %), 8.5 g of K₃PO₄ (40 mmol) and 3.337 g of PhB(OH)₂ (2.2 mmol) in 50 mL of a Toluene/H₂O mixture in a 4 : 1 ratio was heated at 90°C overnight under argon. The mixture was then cooled, diluted with AcOEt, filtered over celite and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted several times with AcOEt and the organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvents under vacuum gave a crude yellow oil which was purified by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂ to yield **2** as a white solid (3.420 g, 87%).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.74 – 7.59 (m, 4H), 7.54 – 7.38 (m, 6H).¹²¹

MS (DCI⁺, isobutane + NH₃) *m/z* (%) : 395.82 (M⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 52), 393.83 (M⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 100), 391.85 (M⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 50).

3,4-Dibromo-2,5-bis(4-methoxyphenyl)thiophene (3) was synthesised using a similar procedure to that previously described by Langer. A stirred solution of 400 mg of tetrabromothiophene **1** (1 mmol), 69 mg of Pd(PPh₃)₄ (6 mol %), 850 mg of K₃PO₄ (4 mmol) and 334 mg of 4-MeOC₆H₄B(OH)₂ (2.2 mmol) in 5 mL of a Toluene/H₂O mixture in a 4 : 1 ratio was heated at 90°C for 22h under argon. The mixture was then cooled, diluted with AcOEt, filtered over celite and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted several times with AcOEt and the organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvents under vacuum gave a crude yellow solid which was purified by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂ to yield **3** as a white solid (354 mg, 78%).



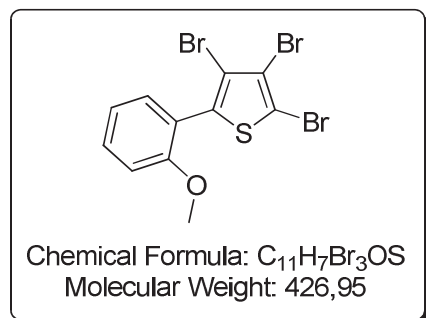
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H), 3.86 (s, 6H).¹²¹

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 456.78 (M+H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 52), 454.83 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 100), 452.91 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 50),

377.02 (M-Br+H⁺, [⁸¹Br], 36), 375.04 (M-Br+H⁺, [⁷⁹Br], 37).

m. p. = 173.1-189.7°C (litt.¹²¹ 150-151°C).

2,3,4-Tribromo-5-(2-methoxyphenyl)thiophene (4) : this monoarylated compound was isolated as a byproduct during the synthesis of **5** starting from tetrabromothiophene **1**.

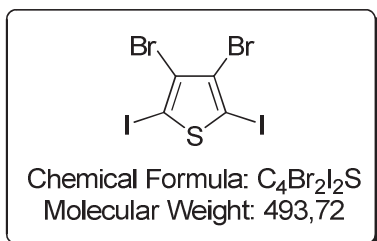


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).¹²¹

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 430.71 (M+H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br, ⁸¹Br], 20), 428.71 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br, ⁸¹Br], 58), 426.73 [M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br, ⁸¹Br], 58), 424.73 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 20), 349.97 (M-Br+H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 47), 347.97 (M-Br+H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 100), 346.00 (M-Br+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 43).

m. p. = 90.6-90.7°C (litt.¹²¹ 72-78°C).

3,4-Dibromo-2,5-diiodothiophene (9) was obtained using a procedure previously described for the preparation of 2,5-dibromo-3,4-diiodothiophene. A stirred solution of 2.402 g of 3,4-dibromothiophene **8** (10 mmol), 2.800 g of iodine (11 mmol) and 0.912 g of H₅IO₆ (4 mmol) in 6.8 mL of AcOH, 1.2 mL of water and 0.26 mL of H₂SO₄ was refluxed for 4h. The mixture was then cooled, excess of iodine was reduced using a solution of Na₂SO₃ (10 wt %). The precipitate was filtered over fritte, washed with water, dried to yield **9** as a white solid (4.920 g, 100%).



¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 122.66, 79.91.

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 495.76 (M⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 52), 493.76 (M⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 100), 491.76 (M⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 46).

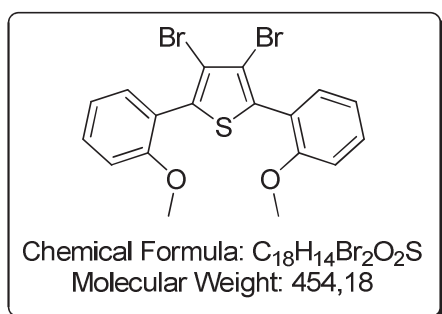
m.p. = 132.9-135.0°C (litt.¹⁷⁴ 145°C).

¹⁷⁴ W. Steinkopf, R. Rösler, L. Setzer, *Liebigs Ann.* **1936**, 522, 35–40.

General procedure A: Suzuki couplings starting from 3,4-Dibromo-2,5-diiodothiophene (9).

A stirred solution of 3,4-dibromo-2,5-diiodothiophene **9**, Pd(0) source, K₃PO₄ and boronic acid in a mixture of toluene/H₂O mixture in a 4 : 1 ratio was heated at 90°C for indicated time under argon. The mixture was then cooled, diluted with AcOEt, filtered over celite and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted several times with AcOEt and the organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvents under vacuum gave a crude product which was purified by silica gel chromatography using indicated solvents.

3,4-Dibromo-2,5-bis(2-methoxyphenyl)thiophene (5) was obtained using general procedure A starting from 247 mg of 3,4-dibromo-2,5-diiodothiophene **9** (0.5 mmol), 35 mg of Pd(PPh₃)₄ (6 mol %), 425 mg of K₃PO₄ (2 mmol) and 190 mg of 2-MeOC₆H₄B(OH)₂ (1.25 mmol) in 3 mL of a toluene/H₂O mixture in a 4 : 1 ratio, heated at 90°C for 18h under argon. After purification by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂, **5** was isolated as a white solid (179 mg, 78%).



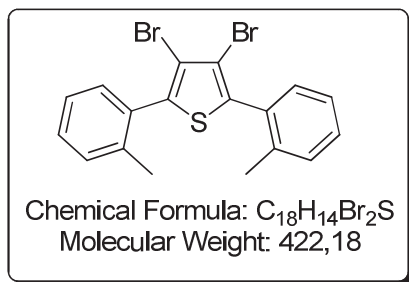
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.45 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.07 – 7.01 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 6H).¹²¹

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%): 456.79 (M+H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 51), 454.83 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 100), 452.89 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 50), 376.15 (M-Br+H⁺, [⁸¹Br], 96), 374.10 (M-Br+H⁺, [⁷⁹Br], 98).

m. p. = 123.9-124.0°C (litt.¹²¹ 120-122°C).

3,4-Dibromo-2,5-di-*o*-tolylthiophene (10) : was obtained using general procedure A starting from 247 mg of 3,4-dibromo-2,5-diiodothiophene **9** (0.5 mmol), 45 mg of Pd₂dba₃ (10 mol %), 63 mg of PPh₃ (0.14 mmol), 425 mg of K₃PO₄ (2 mmol) and 170 mg of 2-MeC₆H₄B(OH)₂ (1.25 mmol) in 3 mL of a toluene/H₂O mixture in a 4 : 1 ratio, heated at 90°C for 46h under argon. After purification by

silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂ **10** was isolated as a white solid (150 mg, 71%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.39 – 7.27 (m, 8H), 2.33 (s, 6H).

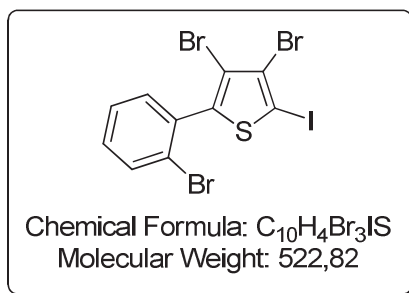
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 138.34, 138.31, 132.66, 131.36, 130.66, 129.74, 126.08, 113.48, 20.48.

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%): 425.05 (M+H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 60), 422.94 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 100), 423.10 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 48).

m. p. = 139°C.

IR (ATM) ν (cm⁻¹) : 739, 755, 772, 854, 869, 1035, 1114, 1197, 1274, 1287, 1378, 1453, 1476, 2920, 2952, 3017, 3058.

3,4-Dibromo-2,5-bis(2-bromophenyl)thiophene (11) : was obtained using general procedure A starting from 247 mg of 3,4-dibromo-2,5-diiodothiophene **9** (0.5 mmol), 50 mg of Pd₂dba₃ (11 mol %), 105 mg of PPh₃ (0.2 mmol), 425 mg of K₃PO₄ (2 mmol) and 250 mg of 2-BrC₆H₄B(OH)₂ (1.25 mmol) in 3 mL of a Toluene/H₂O mixture in a 4 :1 ratio, heated at 90°C for 40h under argon. Purification by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂ yielded **3,4-dibromo-2-(2-bromophenyl)-5-iodothiophene (12)** eluted first (white solid, 38 mg, 14%) followed by **11** (pale yellow solid, 201 mg, 73%).



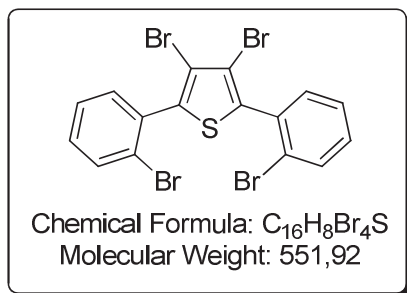
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 143.75, 133.82, 133.54, 132.84, 131.40, 127.74, 124.90, 123.69, 113.43, 76.67.

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%): 526.65 (M+H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br, ⁸¹Br], 16), 524.68 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br, ⁸¹Br], 50), 522.70 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br, ⁸¹Br], 44), 520.64 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 18), 445.94 (M-Br+H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 45), 443.91 (M-Br+H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 100), 441.93 (M-Br+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 49).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 682, 742, 774, 851, 866, 942, 982, 1024, 1054, 1117, 1159, 1276, 1312, 1378, 1433, 1456, 1560, 1590, 1716, 1919, 2849, 2919, 3057.

m. p. = 122°C.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 138.03, 134.03, 133.50, 133.02, 131.18, 127.67, 125.15, 114.62.

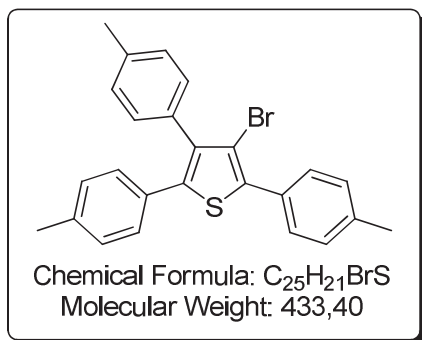
MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 555.79 ($\text{M}+\text{H}^+$, [^{81}Br , ^{81}Br , ^{81}Br , ^{81}Br], 18), 554.68 ($\text{M}+\text{H}^+$, [^{79}Br , ^{81}Br , ^{81}Br , ^{81}Br], 62), 552.65 ($\text{M}+\text{H}^+$, [^{79}Br , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{81}Br], 100), 550.66 ($\text{M}+\text{H}^+$, [^{79}Br , ^{79}Br , ^{79}Br , ^{81}Br], 66), 548.72 ($\text{M}+\text{H}^+$, [^{79}Br , ^{79}Br , ^{79}Br , ^{79}Br], 18).

m. p. = 130.1-132.8°C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 669, 741, 754, 852, 872, 944, 984, 1024, 1050, 1117, 1259, 1283, 1419, 1432, 1442, 1454, 1559, 1587, 2851, 2922, 3056.

III. Synthesis of tetraarylthiophenes

2,3,4,5-Tetra-*p*-tolylthiophene (15) was synthesis using a similar procedure to that previously described by Langer.¹⁴¹ A stirred solution of 0.400 g of tetrabromothiophene **1** (1 mmol), 0.115 g of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mol %), 1.7 g of K_3PO_4 (8 mmol) and 0.686 g of 4-MeC₆H₄B(OH)₂ (5 mmol) in 5 mL of a toluene/ H_2O mixture in a 4 : 1 ratio was heated at 90°C for 23h under argon. The mixture was then cooled, diluted with AcOEt and filtered over celite. The aqueous layer was extracted several times with AcOEt and the organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . Removal of the solvents under vacuum gave a crude pale yellow solid which was purified by silica gel chromatography using pentane and CH_2Cl_2 . **3-Bromo-2,4,5-tri-*p*-tolylthiophene (14)** was eluted first (white solid, 0.143 g, 33%), followed by **15** (white solid, 0.163 g, 37%).



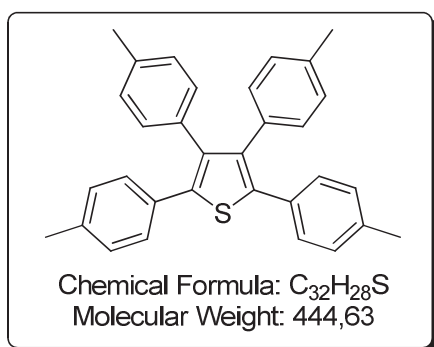
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 – 7.26 (m, 2H), 7.18 (bs, 4H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 138.09, 137.75, 137.52, 136.75, 136.59, 135.93, 132.41, 130.19, 129.88, 129.82, 128.51, 128.49, 128.42, 128.26, 127.84, 110.25, 21.73, 21.67, 21.51.

MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 462.85 ($M+C_2H_2^+$, [^{81}Br], 16), 460.85 ($M+C_2H_5^+$, [^{79}Br], 17), 434.92 ($M+H^+$, [^{81}Br], 100), 433.03 ($M+H^+$, [^{79}Br], 94), 394.24 ($M-Br+C_3H_5^+$, 5), 382.22 ($M-Br+C_2H_5^+$, 11), 354.27 ($M-Br+H^+$, 48.)

m. p. = 144.9-156.7°C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 714, 727, 755, 802, 819, 881, 966, 1021, 1110, 1181, 1242, 1447, 1491, 1514, 1540, 1697, 2857, 2917, 3023.



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 6.87 (d, J = 8.0, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.29 (s, 6H).¹¹⁶

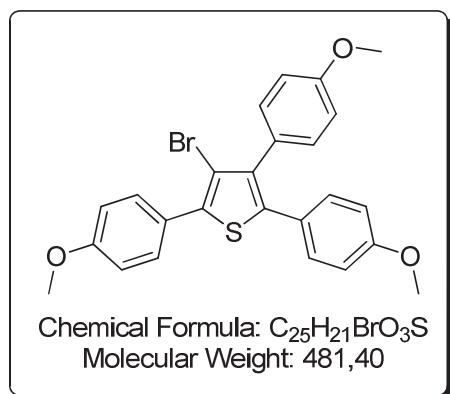
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 139.46, 138.32, 137.12, 136.23, 134.03, 131.99, 131.04, 129.36, 129.32, 128.88, 21.59, 21.52.

MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 473.02 ($M+C_2H_5^+$, 21), 445.10 ($M+H^+$, 100).

m. p. = 222.5-222.6°C (litt.¹¹⁶ = 227-228°C).

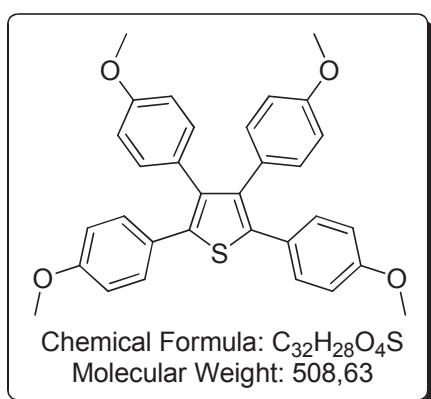
2,3,4,5-Tetrakis(4-methoxyphenyl)thiophene (17) was synthesis using a similar procedure to that previously described by Langer.¹⁴¹ A stirred solution of 0.400 g of tetrabromothiophene **1** (1 mmol), 0.115 g of $Pd(PPh_3)_4$ (10 mol %), 1.7 g of K_3PO_4 (8 mmol) and 0.759 g of 4-MeOC₆H₄B(OH)₂ (8 mmol) in 5 mL of a toluene/ H_2O mixture in a 4 : 1 ratio was heated at 90°C for 23h under argon. The mixture was then cooled, diluted with AcOEt, filtered over celite and the organic layer was

collected. The aqueous layer was extracted several times with AcOEt and the organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvents under vacuum gave a crude pale yellow solid which was purified by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂. **3-bromo-2,4,5-tris(4-methoxyphenyl)thiophene (16)** was eluted first (white solid, 0.112 g, 23%) followed by **17** (white solid, 0.271 g, 53%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 483.06 (M+H⁺, [⁸¹Br], 89), 481.12 (M+H⁺, [⁷⁹Br], 100), 403.24 (M-Br+H⁺, 52).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 6.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 3.78 (s, 6H), 3.75 (s, 6H).¹¹⁶

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 158.66, 158.07, 138.37, 137.20, 131.96, 130.32, 129.14, 127.10, 113.73, 113.32, 55.20, 55.05.

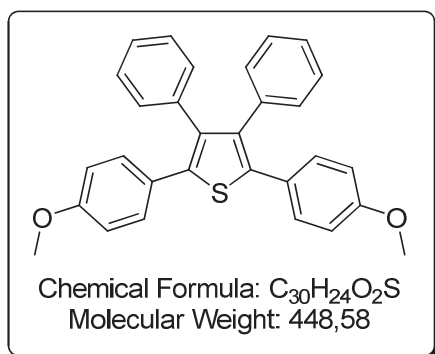
MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 537.15 (M+C₂H₅⁺, 8), 509, 21

(M+H⁺, 100).

m. p. = 219.6-227.8°C (litt.¹²¹ 217-218°C).

2,5-Bis(4-methoxyphenyl)-3,4-diphenylthiophene (18) was obtained using a similar procedure to that previously described by Langer.¹⁴¹ A solution of 227 mg of 3,4-dibromo-2,5-bis(4-methoxyphenyl)thiophene (0.5 mmol), 60 mg of Pd(PPh₃)₄ (10 mol %), 425 mg of K₃PO₄ (2 mmol) and 265 mg PhB(OH)₂ (1.75 mmol) in 3 mL of a toluene/H₂O mixture in a 4 : 1 ratio heated at 90°C for 24h under argon. The mixture was then cooled, diluted with AcOEt, filtered over celite and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted several times with AcOEt and the organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvents under vacuum gave a

crude white solid which was purified by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂ to yield **18** as a white solid (214 mg, 95%)



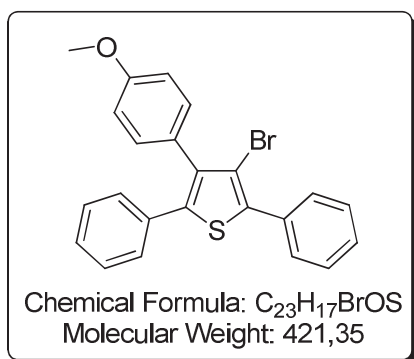
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.12-7.10 (m, 10H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 3.77 (s, 6H).¹²¹

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 477.22 (M+C₂H₅⁺, 15), 449.27 (M+H⁺, 100), 434.37 (M-CH₃+H⁺, 18).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 159.11, 139.06, 138.04, 137.07, 131.25, 130.69, 128.15, 127.18, 126.79, 114.09, 55.54.

m. p. = 194.3-195.6°C (litt.¹²¹ 171-173).

3,4-Bis(4-methoxyphenyl)-2,5-diphenylthiophene (19) was obtained using a similar procedure to that previously described by Langer.¹⁴¹ A solution of 200 mg of 3,4-dibromo-2,5-phenylthiophene (0.5 mmol), 90 mg of Pd(PPh₃)₄ (16 mol %), 425 mg of K₃PO₄ (2 mmol) and 494 mg 4-MeOC₆H₄B(OH)₂ (3.25 mmol) in 3 mL of a toluene/H₂O mixture in a 4 : 1 ratio heated at 90°C for 41h under argon. The mixture was then cooled, diluted with AcOEt, filtered over celite and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted several times with AcOEt and the organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvents under vacuum gave a crude white solid which was purified by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂. Unreacted starting material was eluted first (8 mg, 4% recovered) followed by **3-bromo-4-(4-methoxyphenyl)-2,5-diphenylthiophene (20)** (white solid, 61 mg, 22%) and **19** (white solid, 58 mg, 26%).

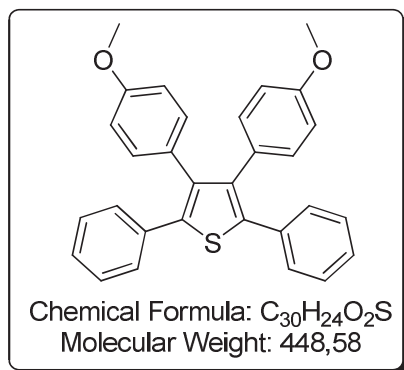


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 7H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H).

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 451.04 (M+C₂H₅⁺, [⁸¹Br], 18), 449.04 (M+C₂H₅⁺, [⁷⁹Br], 19), 423.03 (M+H⁺, [⁸¹Br], 97), 421.07 (M+H⁺, [⁷⁹Br], 100), 342.27 (M-Br+H⁺, 62).

m. p. = 169.9-170.0°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 690, 752, 805, 825, 1025, 1104, 1177, 1243, 1286, 1438, 1455, 1483, 1500, 1540, 1596, 1607, 2833, 2851, 2925, 2953.

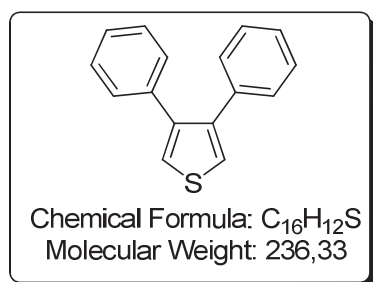


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.25-7.19 (m, 10H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.67 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 3.75 (s, 6H).¹¹⁶

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 158.19, 139.16, 138.06, 134.51, 131.94, 129.19, 128.88, 128.29, 127.06, 113.35, 55.06.

MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 477.17 (M+C₂H₅⁺, 16), 449.26 (M+H⁺, 100).

3,4-Diphenylthiophene (22) was obtained using a procedure previously described.¹⁷⁵ To a stirred solution of 1.100 g of 3,4-dibromothiophene (4.6 mmol) in 80 mL of a toluene/H₂O mixture in a 1 : 1 ratio were added 0.263 mg of Pd(PPh₃)₄ (5 mol %), 1.055 g of KF (18 mmol) and 2.220 of PhB(OH)₂ (18 mmol). The mixture was heated at reflux under argon for 19h. The dark suspension was cooled to room temperature, diluted with AcOEt, filtered over celite and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted several times with AcOEt and the organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvents under vacuum gave a crude dark solid which was purified by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂ to give **22** as a white solid (1.093 g, 100%).



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 7.32 (s, 2H), 7.25-7.23 (m, 6H), 7.22-7.18 (m, 4H).

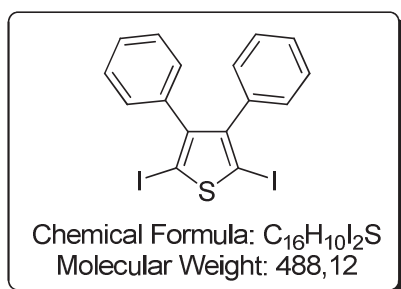
MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 277.20 (M+C₃H₅⁺, 7), 265.26 (M+C₂H₅⁺, 31), 237.30 (M+H⁺, 100).

m. p. = 111.8°C (litt.¹⁷⁶ = 115-116°C).

¹⁷⁵ A. Henckens, K. Colladet, S. Fourier, T. J. Cleij, L. Lutsen, J. Gelan, D. Vanderzande, *Macromolecules*, **2005**, 38, 19-26.

¹⁷⁶ Y. Dang, Y. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5661-5664.

2,5-Diiodo-3,4-diphenylthiophene (23) : A solution of 1.093 g of 3,4-diphenylthiophene (4.6 mmol), 2.434 g of iodine (9.5 mmol) and 2.097 g of $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ (9.5 mmol) in 50 mL of CHCl_3 was stirred at room temperature. The reaction was monitored by gas chromatography. After 2h, aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 wt %) was added and the mixture was filtered over celite. The aqueous layer was extracted several times with AcOEt, then the organic layers were washed with water, brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Removal of the solvents under vacuum gave a crude yellow solid which was purified by silica gel chromatography using pentane and CH_2Cl_2 to give **23** as a white solid (2.200 g, 98%).



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) : 7.24-7.22 (m, 6H), 7.04-7.01 (m, 4H).¹⁷⁷

MS (DCI^+ , Methane) m/z (%) : 516.72 ($\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5^+$, 12), 488.67 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 401.82 ($\text{M}-\text{I}+\text{C}_3\text{H}_5^+$, 7), 389.95 ($\text{M}-\text{I}+\text{C}_2\text{H}_5^+$, 15), 361.99 ($\text{M}-\text{I}+\text{H}^+$, 92).

m. p. = 182.2-182.3°C.

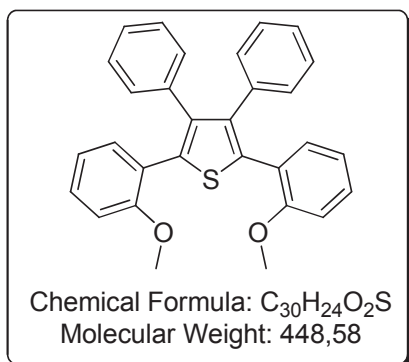
General procedure B: Suzuki couplings starting from 3,4-diphenyl-2,5-diiodothiophene (**23**).

A stirred solution of 3,4-diphenyl-2,5-diiodothiophene **23**, Pd(0) source, base and boronic acid in a toluene/ H_2O mixture in a 4 : 1 ratio or in anhydrous DMF was heated for indicated time under argon. The mixture was then cooled, diluted with AcOEt, filtered over celite and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted several times with AcOEt and the organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . Removal of the solvents under vacuum gave a crude product which was purified by silica gel chromatography using pentane and CH_2Cl_2 .

2,5-Bis(2-methoxyphenyl)-3,4-diphenylthiophene (21) was isolated using procedure B starting from 2.450 g of 3,4-diphenyl-2,5-diiodothiophene **23** (5 mmol), 0.056 g of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.25 mmol), 131 mg of PPh_3 (0.50 mmol), 8.490 mg of K_3PO_4 (40 mmol) and 3.794 g of 2-MeOC₆H₄B(OH)₂ (25

¹⁷⁷ K. D. Lewis, D. L. Wenzler, A. J. Matzger, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2195–2197

mmol) in 25 mL of a toluene/H₂O mixture in a 4 : 1 ratio, heated at 90°C for 17h. After purification by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂ a white solid was isolated (2.100 g of a 93 : 7 mixture of **21**/2,2'-dimethoxybiphenyl formed by homocoupling of two molecules of boronic acid. the yield was calculated by ¹H NMR : 90%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.24-7.20 (m, 4H), 7.05-7.03 (m, 6H), 6.91-6.88 (m, 4H), 6.86-6.81 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.47 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 157.14, 139.98, 137.81, 135.21, 133.02, 130.76, 129.29, 127.66, 126.26, 123.82, 120.63, 111.48, 55.43.

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 477.30 (M+C₂H₅⁺, 21), 449.42

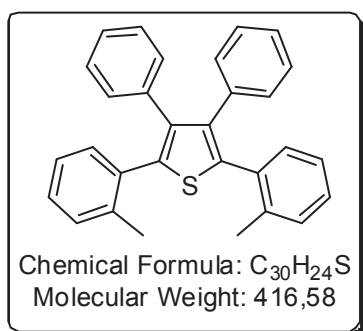
(M+H⁺, 100).

m. p. = 164.7-164.8 °C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 694, 710, 747, 770, 988, 1024, 1049, 1078, 1101, 1117, 1160, 1178, 1246, 1272, 1286, 1428, 1439, 1458, 1480, 1493, 1506, 1576, 1596, 2833, 2931, 2962, 3001, 3049.

HRMS (M+Na⁺, ESI) *m/z* calcd for C₃₀H₂₄O₂NaS : 471.1389 ; found : 471.1382

3,4-Diphenyl-2,5-di-*o*-tolylthiophene (24) was isolated using procedure B starting from 194 mg of 3,4-diphenyl-2,5-diiodothiophene **23** (0.4 mmol), 23 mg of Pd(PPh₃)₄ (0.04 mmol), 339 mg of K₃PO₄ (1.6 mmol) and 272 mg of 2-MeC₆H₄B(OH)₂ (2 mmol) in 3 mL of a toluene/H₂O mixture in a 4 : 1 ratio, heated at 90°C overnight. After purification by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂, **24** was isolated as a white solid (163 mg, 98%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.37-7.34 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 6H), 7.05-7.00 (m, 6H), 6.87-6.84 (m, 4H), 2.03 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 139.48, 138.47, 138.02, 136.86, 134.15, 132.26, 130.79, 130.38, 128.36, 127.86, 126.50, 125.68, 20.67.

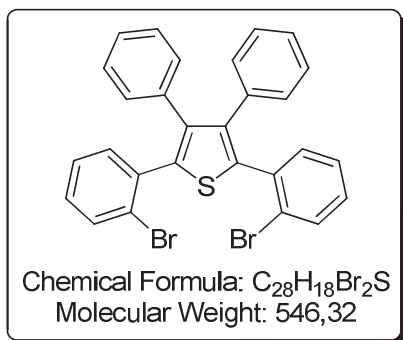
MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 457.10 (M+C₃H₅⁺, 4), 445.15 (M+C₂H₅⁺,

27), 417.31 (M+H⁺, 100).

m. p. = 176.2-176.3°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 692, 725, 745, 759, 768, 911, 939, 981, 1030, 1071, 1103, 1119, 1159, 1181, 1379, 1438, 1456, 1479, 1600, 2851, 2920, 3025, 3062.

2,5-Bis(2-bromophenyl)-3,4-diphenylthiophene (25) was isolated using procedure B starting from 194 mg of 3,4-diphenyl-2,5-diiodothiophene **23** (0.4 mmol), 23 mg of Pd(PPh₃)₄ (0.04 mmol), 339 mg of K₃PO₄ (1.6 mmol) and 321 mg of 2-BrC₆H₄B(OH)₂ (1.6 mmol) in 3 mL of a toluene/H₂O mixture in a 4 : 1 ratio, heated at 90°C for 2.5h. After purification by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂, **25** was isolated as a white solid (170 mg, 78%).



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 7.57 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.20 (dt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 2H), 7.13 (dt, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.06-7.01 (m, 6H), 6.94-6.91 (m, 4H).

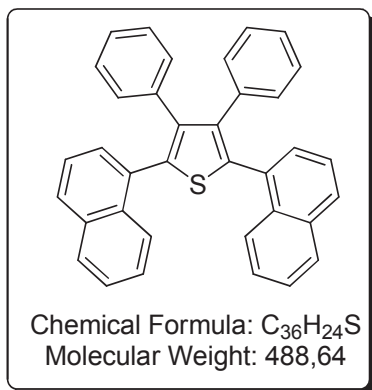
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 140.44, 138.17, 136.25, 135.68, 133.82, 133.15, 130.88, 129.82, 127.83, 127.22, 126.76, 125.66.

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 576.89 (M+C₂H₅⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 10), 574.89 (M+C₂H₅⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 20), 572.89 (M+C₂H₅⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 10), 548.90 (M+H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 52), 546.93 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 100), 544.96 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 55), 496.10 (M-Br+C₂H₅⁺, [⁸¹Br], 24), 494.10 (M-Br+C₂H₅⁺, [⁷⁹Br], 25), 468.08 (M-Br+H⁺, [⁸¹Br], 78), 466.09 (M-Br+H⁺, [⁷⁹Br], 74).

m. p. = 202.5-203.6°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 692, 729, 746, 757, 912, 1025, 1052, 1119, 1420, 1438, 1462, 1727, 2852, 2923, 2955, 3024, 3059.

2,5-Di(naphthalen-1-yl)-3,4-diphenylthiophene (26) was isolated using procedure B starting from 194 mg of 3,4-diphenyl-2,5-diiodothiophene **23** (0.4 mmol), 23 mg of Pd(PPh₃)₄ (0.04 mmol), 339 mg of K₃PO₄ (1.6 mmol) and 275 mg of 1-naphtylB(OH)₂ (1.6 mmol) in 3 mL of a toluene/H₂O mixture in a 4 : 1 ratio, heated at 90°C overnight. After purification by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂, **26** was isolated as a white solid (208 mg, 100%).



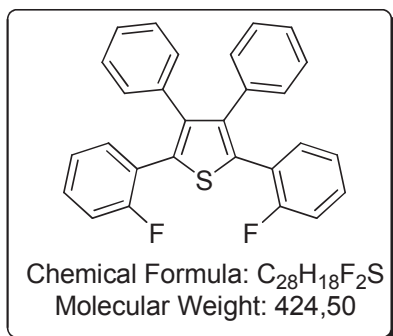
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.08-8.05 (m, 2H), 7.84-7.80 (m, 4H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 6H), 6.94-6.90 (m, 10H).¹¹⁵

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 140.86, 137.66, 136.66, 133.89, 133.10, 132.28, 130.70, 130.19, 128.83, 128.43, 127.80, 126.64, 126.56, 126.45, 126.14, 125.42.

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 517.12 (M+C₂H₅⁺, 21), 489.19 (M+H⁺, 100).

m. p. = 202.5-202.8°C. (litt.¹¹⁵ = 203-205°C).

2,5-Bis(2-fluorophenyl)-3,4-diphenylthiophene (27) was isolated using procedure B starting from 194 mg of 3,4-diphenyl-2,5-diiodothiophene **23** (0.4 mmol), 23 mg of Pd(PPh₃)₄ (0.04 mmol), 276 mg of K₂CO₃ (2 mmol) and 224 mg of 2-FC₆H₄B(OH)₂ (1.6 mmol) in 6 mL of anhydrous DMF heated at 150°C overnight. After purification by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂, **27** was isolated as a white solid (132 mg, 78%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.22 (ddd, *J* = 9.1, 8.0, 1.6, 4H), 7.13-7.05 (m, 6H), 7.02 (t, *J* = 8.3 Hz, 4H), 6.93 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 4H).

¹⁹F NMR (375 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : -112.75 (s, 2F).

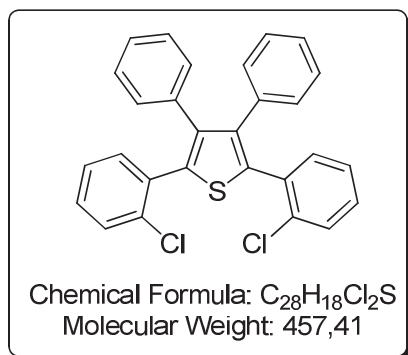
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 160.28 (d, *J* = 249.2 Hz), 141.31, 136.49, 133.04, 132.86, 130.76, 129.94 (d, *J* = 8.1 Hz), 128.02, 126.93, 124.16 (d, *J* = 3.7 Hz), 122.30 (d, *J* = 14.9 Hz), 116.16 (d, *J* = 22.2 Hz).

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 465.10 (M+C₃H₅⁺, 2), 453.19 (M+C₂H₅⁺, 23), 425.31 (M+H⁺, 100).

m. p. = 164.1-164.2°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 692, 705, 721, 731, 754, 777, 797, 823, 918, 942, 1028, 1073, 1100, 1120, 1152, 1178, 1221, 1261, 1438, 1479, 1493, 1543, 1575, 1600, 2922, 3025, 3055.

2,5-Bis(2-chlorophenyl)-3,4-diphenylthiophene (28) was isolated using procedure B starting from 194 mg of 3,4-diphenyl-2,5-diiodothiophene **23** (0.4 mmol), 23 mg of Pd(PPh₃)₄ (0.04 mmol), 276 mg of K₂CO₃ (2 mmol) and 250 mg of 2-ClC₆H₄B(OH)₂ (1.6 mmol) in 6 mL of anhydrous DMF, heated at 150°C for 16h. After purification by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂, **28** was isolated as a white solid (140 mg, 76%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.37 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.2 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 2H), 7.22 (dt, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 7.14 (dt, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 2H), 7.07-7.02 (m, 6H), 7.93-7.90 (m, 4H).

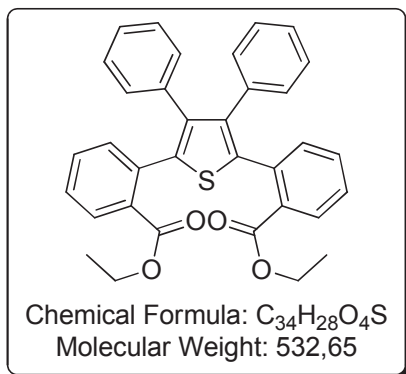
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 140.73, 136.44, 136.33, 135.07, 133.83, 133.61, 130.84, 130.01, 129.63, 127.88, 126.78, 126.66.

MS (DCI⁺, Methane) δ (ppm) : 487.12 (M+C₂H₅⁺, [³⁷Cl, ³⁵Cl], 20), 485.09 (M+C₂H₅⁺, [³⁵Cl, ³⁵Cl], 26), 459.16 (M+H⁺, [³⁷Cl, ³⁵Cl], 72), 457.32, M+H⁺, [³⁵Cl, ³⁵Cl], 100).

m. p. = 192.4-192.5°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 679, 697, 719, 741, 748, 761, 774, 794, 914, 943, 1029, 1064, 1125, 1220, 1429, 1438, 1462, 1486, 1509, 1540, 1562, 1600, 3023, 3058.

Diethyl 2,2'-(3,4-diphenylthiophene-2,5-diyl)dibenzoate (29) was isolated using procedure B starting from 194 mg of 3,4-diphenyl-2,5-diiodothiophene **23** (0.4 mmol), 23 mg of Pd(PPh₃)₄ (0.04 mmol), 276 mg of K₂CO₃ (2 mmol) and 321 mg of 2-CO₂EtC₆H₄B(OH)₂ (1.6 mmol) in 6 mL of anhydrous DMF heated at 150°C for 19h. After purification by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂, **29** was isolated as a white solid (32 mg, 14%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.47 – 7.28 (m, 6H), 7.09 – 6.96 (m, 6H), 6.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

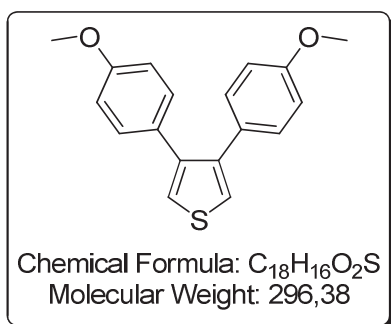
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 167.81, 139.30, 138.09, 136.18, 134.83, 133.23, 133.07, 131.34, 130.97, 130.25, 128.11, 127.90, 126.65, 61.39, 14.18.

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 572.74 (M+C₃H₅⁺, 3), 560.98 (M+C₂H₅⁺, 13), 532.21 (M⁺, 44), 486.96 (M-C₂H₅OH+H⁺, 29), 441.18 (M-2C₂H₅+H⁺, 100).

m. p. = 136.6-136.7°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 698, 728, 750, 762, 791, 851, 921, 1019, 1039, 1087, 1128, 1257, 1289, 1363, 1439, 1473, 1490, 1571, 1596, 1709, 2924, 2981, 3058.

3,4-Bis(4-methoxyphenyl)thiophene (30) : To a stirred solution of 0.484 g of 3,4-dibromothiophene (2 mmol) in 20 mL of a toluene/H₂O mixture in a 1 : 1 ratio were added 0.116 mg of Pd(PPh₃)₄ (5 mol %), 0.464 g of KF (4 mmol) and 1.21 g of PhB(OH)₂ (4 mmol). The mixture was heated at reflux under argon for 6h. The dark suspension was cooled to room temperature, diluted with AcOEt, filtered over celite and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted several times with AcOEt and the organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvents under vacuum gave a crude dark solid which was purification by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂ to give white solid (0.720 g of a 79 : 21 mixture of **30**/4,4'-dimethoxybiphenyl formed by homocoupling of two molecules of boronic acid. the yield was calculated by ¹H NMR : 100%).

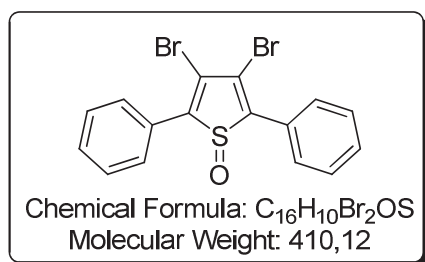


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.23 (s, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H), 6.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H), 3.80 (s, 6H).

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 337.15 (M+C₂H₅⁺, 4), 325.20 (M+C₂H₅⁺, 23), 297.32 (M+H⁺, 100).

IV. Synthesis of thiophene-S-oxydes

3,4-Dibromo-2,5-diphenylthiophene-S-oxide (31) : to a stirred solution of 200 mg of 3,4-dibromo-2,5-diphenylthiophene **2** (0.5 mmol) and 94 mg of UHP (1 mmol) in 10 mL of anhydrous CH₂Cl₂ were added dropwise, at 0°C, 0.62 mL of BF₃.OEt₂ (5 mmol) and 0.140 mL of trifluoroacetic anhydride (1 mmol). After 4h of stirring at 0°C, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted several times with CH₂Cl₂ and the organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvents under vacuum gave a crude yellow solid which was purified by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂. Unreacted starting material was eluted first (white solid, 28 mg, 14% recovered), followed by **3,4-dibromo-2,5-diphenylthiophene-S,S-dioxide (32)** (yellow solid, 30 mg, 14%) and **31** (yellow solid, 116 mg, 57%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.86 – 7.72 (m, 4H), 7.58 – 7.43 (m, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 148.67, 134.63, 130.44, 129.47, 129.40, 122.82.

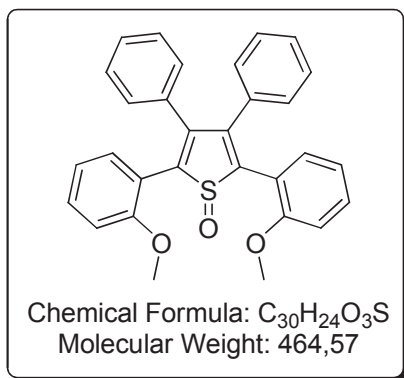
MS (DCI⁺, isobutane + NH₃) *m/z* (%) : 395.82 (M-O+H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 51), 393.86 (M-O+H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 100), 391.89 (M-O+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 50).

m. p. = 173.6°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 687, 710, 725, 764, 785, 797, 914, 969, 999, 1032, 1065, 1168, 1228, 1243, 1442, 1485, 1562, 1574, 1595, 1668, 2850, 2919, 3060, 3421.

2,5-Bis(2-methoxyphenyl)-3,4-diphenylthiophene-S-oxide (33) : to a stirred solution of 67 mg of 2,5-bis(2-methoxyphenyl)-3,4-diphenylthiophene **21** (0.15 mmol) in 3 mL of anhydrous CH₂Cl₂ were added dropwise, at -20°C, 0.19 mL of BF₃.OEt₂ (0.3 mmol) and a solution of 3 mL of 67 mg of *m*-CPBA (77 wt %) dried over molecular sieves. After 20h of stirring, aqueous NaHCO₃ (10 wt %) was added and the mixture was allowed to heat to room temperature. The organic layer was collected while the aqueous one was extracted several time with CH₂Cl₂. The organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and solvent was removed under vacuum. Chromatography over

silica gel of the crude product gave unreacted thiophene **21** (22 mg, 33% recovered) eluted first followed by sulfone **41** (yellow solid, 19 mg, 3%) and finally sulfoxide **33** (yellow solid, 44 mg, 64%).



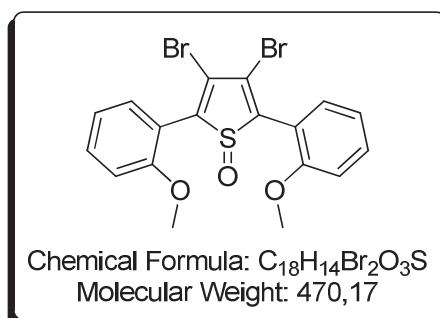
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.38 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 7.09 – 7.02 (m, 4H), 6.93 – 6.85 (m, 6H), 6.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.53 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157.13, 145.10, 142.23, 134.70, 132.83, 130.67, 129.81, 128.05, 127.93, 121.12, 120.18, 111.64, 55.60.

MS (ESI⁺) *m/z* (%): 487.0 (M+Na⁺, 61), 465.0 (M+H⁺, 100), 449.1 (M-O+H⁺, 40).

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 694, 751, 772, 801, 1020, 1045, 1117, 1162, 1179, 1248, 1279, 1433, 1461, 1485, 1576, 1596, 1651, 1717, 2836, 2929, 3056, 3726.

3,4-Dibromo-2,5-bis(2-methoxyphenyl)thiophene-S-oxide (34) : to a stirred solution of 219 mg of 3,4-dibromo-2,5-bis(2-methoxyphenyl)thiophene **5** (0.5 mmol) and 94 mg of UHP (1 mmol) in 5 mL of anhydrous CH₂Cl₂ were added dropwise, at 0°C, 0.62 mL of BF₃·OEt₂ (5 mmol) and 0.140 mL of trifluoroacetic anhydride (1 mmol). After 3.5h of stirring at 0°C, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted several times with CH₂Cl₂ and the organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvents under vacuum gave a crude dark oil which was purified by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂ to yield **34** as a yellow oily solid (102 mg, 44%).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.53 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.43 (ddd, *J* = 8.4, 7.5, 1.7 Hz, 2H), 7.07 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 2H), 7.01 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157.12, 148.84, 131.94, 131.88, 124.10, 121.30, 118.73, 111.87, 56.11.

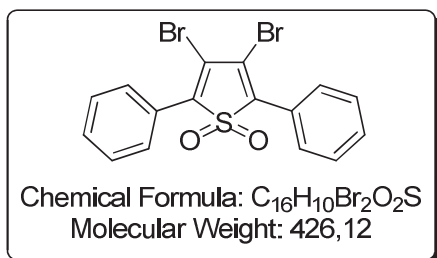
MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%): 456.82 (M-O+H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 37), 454.94 (M-O+H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 81), 453.02 (M-O+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 44), 376.12 (M-O-Br+H⁺, [⁸¹Br], 100), 374.03 (M-O-Br+H⁺, [⁷⁹Br], 95).

V. Synthesis of thiophene-S,S-dioxides

General procedure C : Oxidation of polyarylated thiophenes with *m*-CPBA

To a solution of substituted thiophene in CH₂Cl₂ or CHCl₃ was added *m*-CPBA and the solution was stirred for indicated time at room temperature. After complete conversion of the starting material, aqueous NaHCO₃ was added, the organic layer was collected and the aqueous one was extracted several times. The organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum gave a crude product which was purified by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂.

3,4-Dibromo-2,5-diphenylthiophene-S,S-dioxide (32) was isolated following modified general procedure C starting from 394 mg of thiophene **2** (1 mmol) and 690 mg of *m*-CPBA (50-60 wt %, 2.2 mmol) in 10 mL of CH₂Cl₂ stirred for 70h (1.1 mmol of *m*-CPBA were added after 24h and 32h of stirring). Purification by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂ gave unreacted **2** (110 mg, 28% recovered) eluted first followed by **32** (yellow solid, 234 mg, 55%).



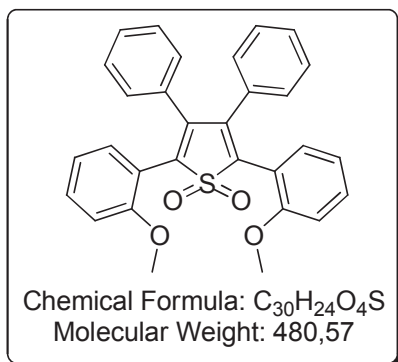
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.91 – 7.83 (m, 4H), 7.56 – 7.48 (m, 6H).

MS (DCI⁺, isobutane + NH₃) *m/z* (%) : 445.50 (M+NH₄⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 40), 443.56 (M+NH₄⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 100), 441.82 (M+NH₄⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 55), 427.99 (M⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 5), 425.99 (M⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br],

10), 423.99 (M⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 5).

m. p. = 152.5-155.0°C (litt.⁹¹ = 156.5-157.5°C).

2,5-Bis(2-methoxyphenyl)-3,4-diphenylthiophene-S,S-dioxide (41) was isolated following general procedure C starting from 449 mg of a 93: 7 mixture of thiophene **21**/2,2'-dimethoxybiphenyl (1.14 mmol) and 788 mg of *m*-CPBA (50-60 wt %, 2.51 mmol) in 10 mL of CH₂Cl₂ stirred for 14h. After purification by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂, **41** was isolated as a yellow solid (509 mg, 93%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.74 (dd, J = 1.5, 7.6 Hz, 2H), 7.34 (dt, J = 8.7, 1.5 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 7.00 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.32 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 157.86, 140.25, 134.30, 133.53, 131.85, 131.58, 129.51, 128.58, 127.82, 121.09, 116.93, 111.88, 55.34.

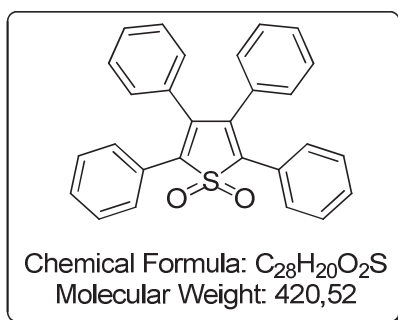
MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 509.00 ($M+C_3H_5^+$, 18), 481.01 ($M+C_2H_5^+$, 46), 417.27 ($M-SO_2+H^+$, 100).

m.p. = 213.2-213.3°C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 696, 715, 749, 764, 807, 923, 1022, 1047, 1078, 1139, 1180, 1249, 1278, 1294, 1432, 1442, 1459, 1487, 1574, 1593, 1732, 2836, 2929, 3001, 3053.

HRMS ($M+Na^+$, ESI) m/z calcd for $C_{30}H_{24}O_4NaS$: 503.1288 ; found : 503.1278.

2,3,4,5-Tetraphenylthiophene-S,S-dioxide (42) : to a stirred solution of 123 mg of dibenzylsulfone (0.5 mmol), 105 mg of benzil (0.5 mmol) and 81 mg of TBAB (0.25 mmol) in 5 mL of toluene was added an aqueous solution of KOH (50 wt %), additional TBAB (81 mg, 0.25 mmol) was added after 64h of stirring. After 85h of reaction, HCl (20 wt %) was added, the organic layer was collected and the aqueous one was extracted several times with CH_2Cl_2 . The organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . After removal of the solvents and purification by silica gel chromatography, **42** was isolated as a yellow solid (108 mg, 51%).

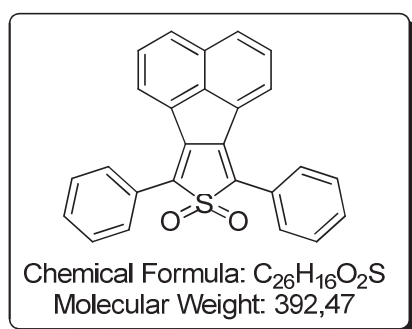


1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.45 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 4H), 7.35 – 7.27 (m, 6H), 7.24 – 7.10 (m, 6H), 6.99 – 6.87 (m, 4H).

m.p. = 285.9-286.0°C (litt.¹⁷⁸ = 282.0-283.5°C).

¹⁷⁸ Y. Miyahara, T. Inazu, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5955–5958.

7,9-Diphenylacenaphtho[1,2-c]thiophene-S,S-dioxide (43) : to a stirred solution of 123 mg of dibenzylsulfone (0.5 mmol), 91 mg of acenaphthenequinone (0.5 mmol) and 81 mg of TBAB (0.25 mmol) in 5 mL of toluene was added an aqueous solution of KOH (50 wt %). After 4h of stirring, HCl (20 wt %) was added, the organic layer was collected and the aqueous on was extracted several times with CH₂Cl₂. The organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. After removal of the solvents and purification by silica gel chromatography, **43** was isolated as an orange solid (107 mg, 54%) .



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 8.03-8.01 (m, 4H), 7.96-7.91 (m, 4H), 7.62-7.52 (m, 8H).

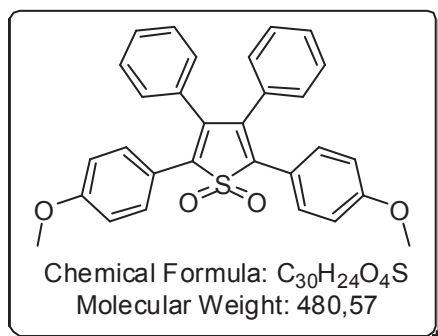
¹³C NMR (CDCl₃, 70 MHz) δ (ppm) : 143.31, 136.57, 132.40, 131.96, 130.75, 129.65, 128.93, 128.81, 128.61, 128.52, 127.93, 122.03.

MS (ESI⁺) *m/z* (%) : 802.1 (2M+NH₄⁺, 15), 410.1 (M+NH₄⁺, 100), 393.1 (M+H⁺, 68).

m. p. = 248.6-248.7°C.

Anal. Calcd for C₂₆H₁₆O₂S : C, 79.57; H, 4.11. **Found** : C, 78.59; H, 4.05.

2,5-Bis(4-methoxyphenyl)-3,4-diphenylthiophene-S,S-dioxide (45) : was isolated following modified general procedure C starting from 90 mg of thiophene **18** (0.2 mmol) and 108 mg of *m*-CPBA (70-75 wt %, 0.44 mmol) in 10 mL of CHCl₃ (0.44 mmol of *m*-CPBA were added after 24h of stirring) stirred for 33h. After purification by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂, **45** was isolated as a yellow solid (92 mg, 95%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H), 7.23 – 7.12 (m, 6H), 6.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 6.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H), 3.79 (s, 6H).

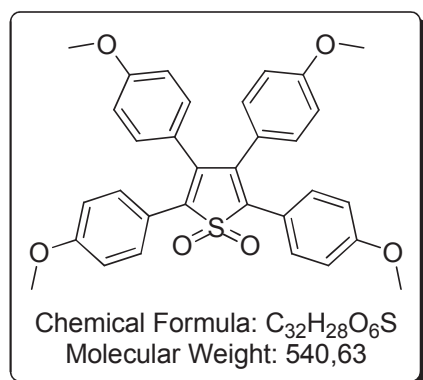
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 160.80, 137.30, 135.61, 132.56, 131.24, 130.01, 128.89, 128.75, 120.03, 114.63, 55.60.

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 508.96 (M+C₂H₅⁺, 21), 480.91 (M+H⁺, 90), 432.27 (M-SO+H⁺, 100).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 705, 760, 774, 830, 843, 1023, 1073, 1135, 1173, 1251, 1290, 1419, 1441, 1461, 1489, 1507, 1571, 1599, 1729, 2839, 2921, 3015.

m. p. = 279.5-279.6°C.

2,3,4,5-Tetrakis(4-methoxyphenyl)thiophene-S,S-dioxide (46) : was isolated following procedure C starting from 60 mg of thiophene **17** (0.12 mmol) and 64 mg of *m*-CPBA (70-75 wt %, 0.26 mmol) in 3 mL of CH₂Cl₂ stirred for 13h. After purification by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂, **46** was isolated as an orange solid (92 mg, 95%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.82 (pt, *J* = 8.5 Hz, 8H), 6.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 7.79 (s, 6H), 7.77 (s, 6H).

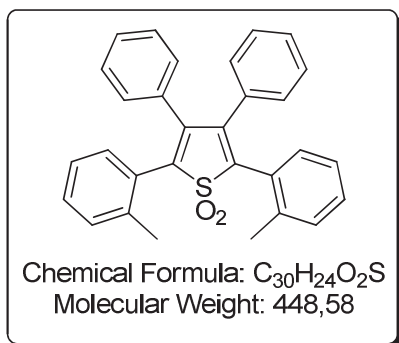
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 160.63, 160.05, 137.35, 134.87, 131.66, 131.26, 124.48, 120.36, 114.61, 114.20, 55.60, 55.51.

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 568.99 (M+C₂H₅⁺, 8), 541.11 (M+H⁺, 40), 492.37 (26), 199.32 (100).

m. p. = 209.2-209.3°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 801, 832, 1023, 1138, 1170, 1246, 1294, 1420, 1440, 1457, 1505, 1573, 1597, 1668, 2838, 2931.

3,4-Diphenyl-2,5-di-*o*-tolylthiophene-S,S-dioxide (47) was isolated using general procedure C starting from 125 mg of thiophene **24** (0.3 mmol) and 291 mg of *m*-CPBA (70-75 wt %, 1.3 mmol) in 3 mL of CH₂Cl₂ stirred for 14h. After purification by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂, **47** was isolated as a yellow solid (127 mg, 94%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.62 (bs, 2H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.20-7.18 (m, 4H), 7.08 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 6.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.08 (s, 6H).

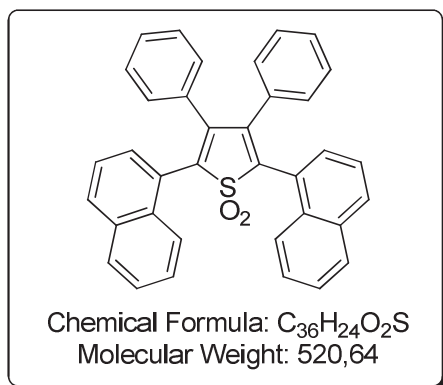
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : 139.34, 138.83, 138.81, 132.05, 131.65, 130.98, 130.08, 129.77, 129.10, 128.25, 126.76, 126.38, 20.26.

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 488.93 (M+C₃H₅⁺, 5), 476.98 (M+C₂H₅⁺, 15), 449.01 (M+H⁺, 100), 400.40 (22).

m. p. = 207.6-209.4°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 691, 707, 728, 751, 773, 782, 809, 919, 999, 1027, 1076, 1138, 1289, 1443, 1456, 1487, 1574, 1597, 1734, 2851, 2922, 3021, 3080.

2,5-Di(naphthalen-1-yl)-3,4-diphenylthiophene-S,S-dioxide (48) was isolated using general procedure C starting from 140 mg of thiophene **26** (0.3 mmol) and 291 mg of *m*-CPBA (70-75 wt %, 1.3 mmol) in 3 mL of CH₂Cl₂ stirred for 24h. After purification by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂, **48** was isolated as a pale yellow solid (109 mg, 70%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.09 (bs, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.76 (ps, 2H), 7.52-7.45 (m, 6H), 7.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.95 (t, 7.7 Hz, 4H), 6.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H).

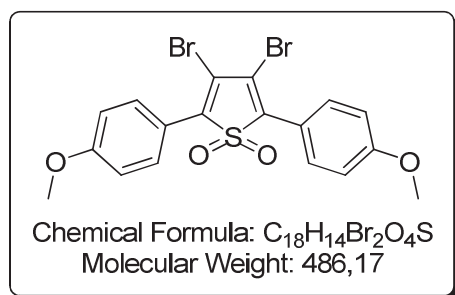
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 140.94, 138.06, 134.08, 132.57, 131.95, 130.67, 130.44, 129.63, 129.10, 128.70, 128.18, 127.22, 126.62, 126.19, 125.72, 125.29.

MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 581.02 (M+C₃H₅⁺, 3), 548.81 (M+C₂H₅⁺, 20), 520.95 (M+H⁺, 100), 500.26 (8), 472.26 (45).

m. p. = 329.4-330.6°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 692, 701, 737, 765, 773, 797, 817, 1001, 1015, 1135, 1157, 1260, 1290, 1393, 1442, 1488, 1505, 1588, 2852, 2922, 3054.

3,4-Dibromo-2,5-bis(4-methoxyphenyl)thiophene-S,S-dioxide (49) was isolated following modified general procedure C starting from 50 mg of thiophene **3** (0.11 mmol) and 76 mg of *m*-CPBA (50-60 wt %, 0.24 mmol) in 1 mL of CH₂Cl₂ stirred for 70h (0.24 mmol of *m*-CPBA were added after 7.5h of stirring). After purification by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂, **49** was isolated as a yellow solid (48 mg, 89%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H), 7.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H), 3.87 (s, 6H).

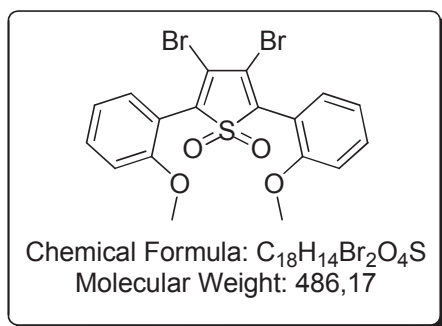
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 161.89, 138.08, 130.79, 122.46, 118.71, 114.89, 55.74.

MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 488.76 (M+H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 51), 486.84 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 100), 484.90 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 47), 407.98 (M-Br+H⁺, [⁸¹Br], 51), 405.99 (M-Br+H⁺, [⁷⁹Br], 49).

m. p. = 184.1-187.9°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 801, 835, 993, 1023, 1115, 1146, 1176, 1252, 1300, 1417, 1440, 1458, 1505, 1567, 1603, 1722, 2840, 2927, 2955.

3,4-Dibromo-2,5-bis(2-methoxyphenyl)thiophene-S,S-oxide (50) was isolated following modified general procedure C starting from 179 mg of thiophene **5** (0.3 mmol) and 276 mg of *m*-CPBA (50-60 wt %, 0.88 mmol) in 4 mL of CH₂Cl₂ stirred for 43h (0.44 mmol of *m*-CPBA were added after 19h stirring). After purification by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂, **50** was isolated as a yellow solid (175 mg, 90%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.03 (m, 4H), 3.88 (s, 6H).

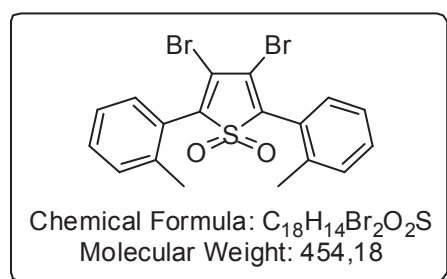
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 158.28, 137.83, 132.79, 131.12, 127.16, 121.17, 115.24, 112.16, 56.16.

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 488.73 (M+H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 50), 486.75 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 90), 484.78 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 42), 424.91 (M-SO₂+H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 40), 422.91 (M-SO₂+H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 92), 420.91 (M-SO₂+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 50), 344.12 (M-Br-SO₂+H⁺, [⁸¹Br], 92), 342.15 (M-Br-SO₂+H⁺, [⁷⁹Br], 100).

m. p. = 331.3-339.3°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 749, 799, 1017, 1049, 1122, 1139, 1167, 1180, 1230, 1256, 1283, 1308, 1432, 1463, 1487, 1577, 1591, 1623, 2837, 2930, 2961.

3,4-Dibromo-2,5-di-*o*-tolylthiophene-S,S-dioxide (51) was isolated following modified general procedure C starting from 150 mg of thiophene **10** (0.35 mmol) and 245 mg of *m*-CPBA (50-60 wt %, 0.78 mmol) in 5 mL of CH₂Cl₂ stirred for 66h (0.78 mmol of *m*-CPBA were added after 21h and 48h of stirring). After 3 purifications by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂, **50** was isolated as a yellow solid (103 mg, 65%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.46 – 7.39 (m, 4H), 7.39 – 7.28 (m, 4H), 2.45 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 141.64, 138.96, 131.21, 131.21, 130.32, 126.69, 126.07, 125.63, 20.08.

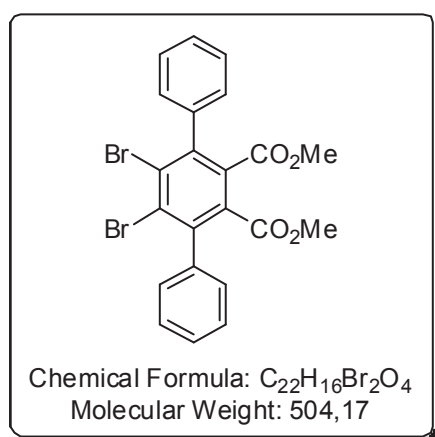
MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 456.87 (M+H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 60), 454.86 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 100), 452.91 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 61).

m. p. = 222.4°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 704, 720, 736, 769, 796, 806, 910, 1001, 1046, 1115, 1142, 1199, 1234, 1307, 1381, 1454, 1487, 1589, 1615, 2854, 2923, 3024.

VI. Cycloadditions employing thiophene-S-oxides and aromatisation of the adducts

Dimethyl 4,5-dibromo-3,6-diphenylphthalate (35) : a solution of 20 mg of **31** (0.05 mmol) and 12 μ L of DMAD (0.1 mmol) in 1 mL of 1,2-dichloroethane was heated at 140°C using microwaves irradiation for 20min. Purification by silica gel chromatography of the crude product gave **35** as a grey solid (12 mg, 49%)



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.46 – 7.40 (m, 6H), 7.29 – 7.24 (m, 4H), 3.43 (s, 6H).

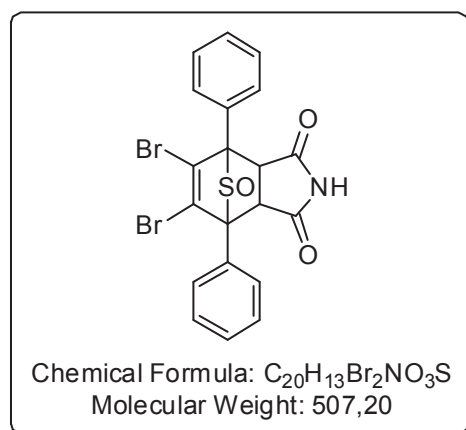
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 167.26, 142.66, 139.87, 132.98, 130.62, 129.35, 128.74, 128.41, 52.77.

MS (ESI⁺) m/z (%) : 528.9 (M+Na⁺, [^{81}Br , ^{81}Br], 56), 526.9 (M+Na⁺, [^{79}Br , ^{81}Br], 100), 524.8 (M+Na⁺, [^{79}Br , ^{79}Br], 54).

m. p. = 255.0-255.1°C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 703, 760, 773, 828, 987, 1029, 1073, 1113, 1142, 1174, 1244, 1290, 1440, 1459, 1483, 1505, 1543, 1570, 1602, 2835, 2930, 2951, 3025, 3055.

5,6-Dibromo-4,7-diphenyl-4,7-sulfoxo-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (36) : to a stirred solution of 100 mg thiophene-S-oxide **31** (0.24 mmol) in 3 mL of 1,2-dichloroethane was added 23 mg of maleimide (0.24 mmol). After 40h of reaction, the precipitate was filtered over fritte, washed with solvent and dried to yield **36** as a white solid (113 mg, 91%).



1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 11.80 (s, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 4H), 7.63 – 7.50 (m, 6H), 4.88 (s, 2H).

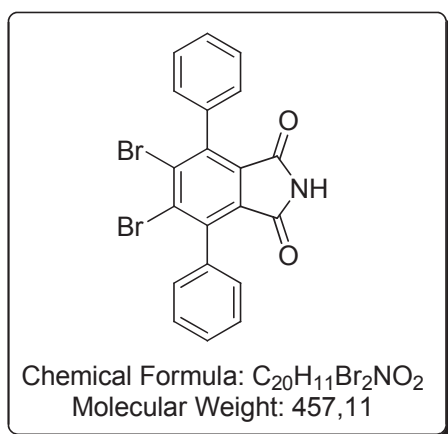
^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 175.24, 131.78, 131.24, 130.15, 129.54, 125.89, 82.74, 50.13.

MS (ESI⁻) m/z (%) : 507.7 (M-H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 45), 505.7 (M-H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 100), 503.7 (M-H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 46).

m. p. = 278.3-278.4°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 691, 805, 1033, 1061, 1083, 1091, 1145, 1160, 1178, 1265, 1327, 1448, 1495, 1557, 1721, 1772, 3028, 3079, 3139.

5,6-Dibromo-4,7-diphenylisoindoline-1,3-dione (37) : to a stirred solution of 100 mg of **36** (0.2 mmol) in 50 mL of acetone were added 30 mg of KMnO₄ (0.2 mmol). After 21h of stirring, the mixture was heated to reflux and 30 mg of KMnO₄ were added. After 25h of stirring, the solution was cooled to room temperature, filtered over celite and the solvent was removed under vacuum. Purification by silica gel chromatography using CH₂Cl₂ and AcOEt, **37** was eluted first (white solid, 68 mg, 74%) followed by unreacted starting material (white solid, 27 mg, 26% recovered).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.55 – 7.48 (m, 6H), 7.36 (s, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 165.32, 142.61, 136.87, 135.92, 129.35, 129.30, 129.05, 128.62.

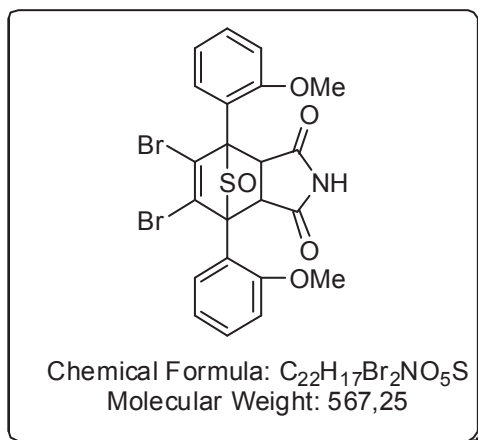
MS (ESI⁺) m/z (%) : 459.9 (M+H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 48), 457.9 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 100), 455.9 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 61). (M-SO+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 53), 440.40 (M-Br-SO+H⁺, [⁸¹Br], 51), 438.40 (M-Br-SO+H⁺, [⁷⁹Br], 61).

m. p. = 292.2-292.3°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 691, 766, 1025, 1103, 1247, 1272, 1307, 1348, 1361, 1401, 1443, 1713, 1783, 2852, 2922, 3061, 3180.

5,6-Dibromo-4,7-bis(2-methoxyphenyl)-4,7-sulfoxo-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (38) : a stirred solution of 47 mg thiophene-S-oxide **34** (0.1 mmol) and 10 mg of maleimide (0.1 mmol) in 2 mL of 1,2-dichloroethane was refluxed for 70h. The mixture was then cooled and

the solvent was removed under vacuum. After purification by silica gel chromatography using CH₂Cl₂ and AcOEt, **38** was isolated as a white solid (41 mg, 71%).



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 11.63 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 1.4, 7.6 Hz, 2H), 7.49 (dt, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.86 (s, 6H).

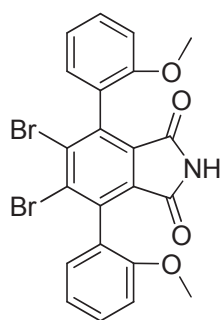
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 175.94, 158.69, 133.62, 132.48, 124.72, 121.46, 120.11, 112.78, 80.51, 56.98, 49.33.

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 521.31 (M-SO+H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 50), 519.29 (M-SO+H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 100), 517.30 (M-SO+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 53), 440.40 (M-Br-SO+H⁺, [⁸¹Br], 51), 438.40 (M-Br-SO+H⁺, 61).

m. p. = 250.3-250.4°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 743, 794, 1017, 1043, 1089, 1132, 1193, 1254, 1344, 1437, 1464, 1495, 1562, 1584, 1600, 1708, 1771, 2841, 2962, 3063, 3156.

5,6-Dibromo-4,7-bis(2-methoxyphenyl)isoindoline-1,3-dione (39) : to a stirred solution of 32 mg of **38** (0.06 mmol) in 4 mL of acetone were added 19 mg of KMnO₄ (0.12 mmol) and the mixture was heated to reflux. 19 mg of KMnO₄ were added after 65h of reflux. After 70h of stirring, the solution was cooled to room temperature, saturated aqueous Na₂S₂O₃ was added and the mixture was filtered over celite. The organic layer was collected and the aqueous one was extracted with AcOEt. The organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvents were removed. Purification by silica gel chromatography using CH₂Cl₂ and AcOEt, gave **39** as a white solid (7 mg, 23%) along with unreacted starting material (4 mg, 11% recovered).



Chemical Formula: $C_{22}H_{15}Br_2NO_4$
Molecular Weight: 517,17

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.22 – 7.07 (m, 6H), 3.80 and 3.79 (bs, in a 47 : 53 ratio, 6H).

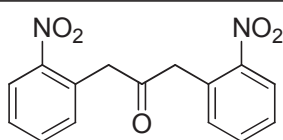
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 165.56, 156.81, 156.73, 139.27, 139.14, 136.18, 130.94, 130.48, 130.46, 130.06, 126.05, 126.02, 120.88, 120.84, 111.40, 111.38, 56.05, 56.04. (Some signals are splitted due to atropoisomerism).

MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 547.80 ($M+C_2H_5^+$, [^{81}Br , ^{81}Br], 8), 545.78 ($M+C_2H_5^+$, [^{79}Br , ^{81}Br], 17), 543.79 ($M+C_2H_5^+$, [^{79}Br , ^{79}Br], 9). 519.82 ($M+H^+$, [^{81}Br , ^{81}Br], 50), 517.86 ($M+H^+$, [^{79}Br , ^{81}Br], 100), 515.93 ($M+H^+$, [^{79}Br , ^{79}Br], 53).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 751, 803, 1019, 1054, 1089, 1126, 1227, 1252, 1310, 1367, 1402, 1432, 1462, 1493, 1583, 1602, 1722, 1741, 1774, 2851, 2920, 2960, 3280.

VII. Preparation of substituted dibenzylketones

1,3-Bis(2-nitrophenyl)propan-2-one (57) : to a stirred solution of DCC (6.00 g, 29 mmol) and DMAP (1.00 g, 8.18 mmol) in 50 mL of anhydrous THF was added dropwise a solution of 2-nitrophenylacetic acid in 50 mL of anhydrous THF and the mixture was then refluxed for 3.5h. The resulting suspension was then filtered. After evaporation of the filtrate, 9.29 g of a red solid were obtained which gave after recrystallisation (EtOH/AcOEt 5:1) 3.06 g of **57** as a white solid (74%).



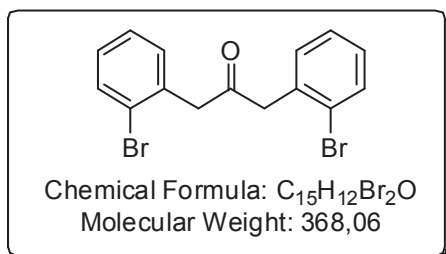
Chemical Formula: $C_{15}H_{12}N_2O_5$
Molecular Weight: 300,27

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 8.12 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 2H), 7.61 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 2H), 4.30 (s, 4H).

m.p. = 135.9-136.0°C (litt.¹⁶⁰ = 138-139°C).

1,3-Bis(2-bromophenyl)propan-2-one (58) : to a stirred solution of 5.13 g of DCC (24.9 mmol) and 0.764 g of DMAP (6.2 mmol) in 50 mL of anhydrous CH_2Cl_2 was added dropwise a solution of

5.375 g of 2-bromophenylacetic acid (25 mmol) in 50 mL of anhydrous CH₂Cl₂ and the mixture was stirred for 24h. The resulting suspension was then filtered. After evaporation of the filtrate, 7.73 g of a yellow solid were obtained which gave after 2 recrystallisations, using ethanol, 2.25 g of **58** as a white solid (49%).



¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 2H), 7.31-7.20 (m, 4H), 7.17-7.11 (m, 2H), 3.96 (s, 4H).

m. p. = 124.8-124.9°C (litt.¹⁷⁹ = 125-127°C).

General procedure D : Synthesis of substituted dibenzylketones starting from TosMIC

Dibenzylketones were obtained according to a procedure developed by Van Leusen *and coll.*^{140,164,166} using TosMIC (toluenesulfonylmethyl isocyanide) and substituted benzylbromides in phase transfer catalysis conditions.

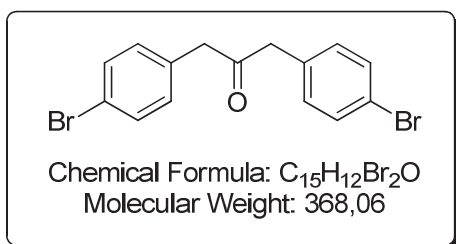
TosMIC, benzyl bromide and TBAI (tetrabutylammonium iodide) were stirred vigorously in CH₂Cl₂ for 10 min before aqueous NaOH (40 wt %) was added. Vigorous stirring was carried on for the indicated time. The mixture was then neutralized with HCl (10 wt %) and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted 3 times with CH₂Cl₂ and the organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. Evaporation of the solvent gave the crude dialkylated isocyanide which was eventually dissolved in CH₂Cl₂, HCl (37 wt %) was added and vigorously stirred for the indicated time at room temperature. The mixture was neutralized with saturated NaHCO₃. The organic layer was collected, the aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂ and the organic layers were dried over Na₂SO₄; removal of the solvent under vacuum gave a crude product which was purified by silica gel chromatography using the indicated solvents to yield the desired dibenzylketone.

1,3-Bis(4-bromophenyl)propan-2-one (59) was synthesized using the general procedure D starting from 0.980 g of TosMIC (5 mmol), 2.499 g of 4-bromobenzylbromide (10 mmol), 0.420 g

¹⁷⁹ M. A. Bennett, H. Neumann, *Austr. J. Chem.* **1980**, 33, 1251-1259.

(22 mole %) of TBAI in 120 mL of CH₂Cl₂ and 50 mL of NaOH (40 wt %) vigorously stirred during 4h. Hydrolysis of the dialkylated isocyanide was carried out in 50 mL of CH₂Cl₂ and 5 mL of HCl (37 wt %) stirred during 4h. The crude red oil was purified by silica gel chromatography using CH₂Cl₂ to give 1.130 g of an oily white solid (61%).

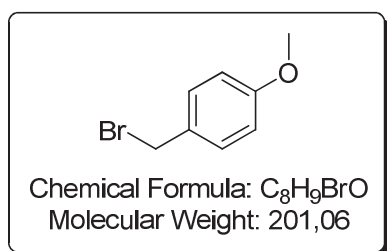
Ketone **59** can also be prepared starting from 4-bromophenylacetic acid : to a stirred solution of 10.24 g of DCC (49.7 mmol) and 1.523 g of DMAP (12.5 mmol) in 100 mL of anhydrous CH₂Cl₂ was added dropwise a solution of 10.75 g of 4-bromophenylacetic acid (50 mmol) in 100 mL of anhydrous CH₂Cl₂ and the mixture was stirred for 24h. The resulting suspension was then filtered. After evaporation of the filtrate, 14.70 g of a yellow solid were obtained which gave after recrystallisation, using ethanol, 6.420 g of **59** as a white solid (70%).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 3.68 (s, 4H).¹⁴⁵

m. p. = 119°C (litt.¹⁸⁰ = 116°C)

1-Bromomethyl-4-methoxybenzene was synthesized using a procedure described by Maier *and coll.*¹⁸¹ To a solution of 254 μL of PBr₃ (731 mg, 2.7 mmol) in 5 mL of Et₂O was added dropwise a solution of 690 mg of (4-methoxyphenyl)methanol (5 mmol) in 1 mL of Et₂O. The mixture was stirred at room temperature for 2h. The solution was poured on ice. The organic layer was then collected and treated with saturated NaHCO₃, washed with water and brine before being dried over Na₂SO₄. Evaporation of solvent gave 940 mg of the desired product as pale yellow oil (95%) used directly without further purification in the following reaction.

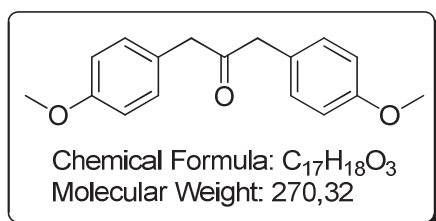


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).¹⁸¹

¹⁸⁰ S. Ito, M. Wehmeier, J. Diedrich Brand, C. Kübel, R. Epsch, J. P. Rabe, K. Müllen, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 4327-4342.

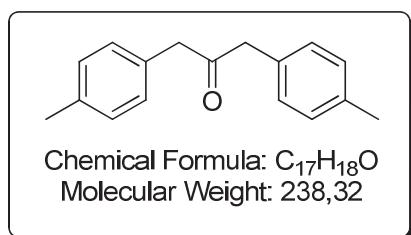
¹⁸¹ A. Khartulyari; M. Kapur, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5833-5836.

1,3-Bis(4-methoxyphenyl)propan-2-one (60) was synthesized using the general procedure D starting from 980 mg of TosMIC (5 mmol), 2.200 g of 1-bromomethyl-4-methoxybenzene (10.1 mmol.) and 0.220 g of TBAI (12 mole %) vigorously stirred during 1h. Hydrolysis of the dialkylated isocyanide was carried out in 50 mL of CH₂Cl₂ and 5 mL of HCl (37 wt %) stirred during 15 min. The crude red solid was purified by silica gel chromatography using CH₂Cl₂ and pentane to give 0.811 g of **60** as a white solid (60%).



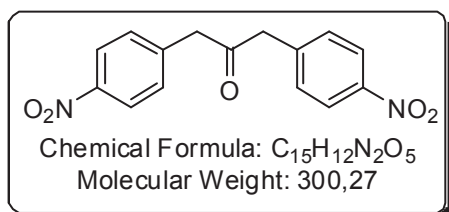
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 3.80 (s, 6H), 3.64 (s, 4H).¹⁴⁵

1,3-Di-*p*-tolylpropan-2-one (61) was synthesized using another procedure developed by Van Leusen *and coll.*¹⁶⁴ To a stirred suspension of 0.440 g of NaH (60 wt %, 10 mmol) in 2 mL of dry DMSO and 8 mL of dry Et₂O, under argon, was added dropwise 0.980 g of TosMIC (5 mmol) in 8 mL of dry Et₂O. After 10min, 1.851 g of 4-methylbenzylbromide (10 mmol) in 8 mL of dry Et₂O was added. After 4h, stirring was stopped and the organic layer was washed six times with water, brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvents under vacuum gave the dialkylated isocyanide which was dissolved in 50 mL of CH₂Cl₂ and 5 mL of HCl (37 % wt); the solution was then vigorously stirred at room temperature. After 2.5h, the mixture was neutralized with saturated NaHCO₃ and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂ and the organic layers were dried over Na₂SO₄. Removal of the solvents under vacuum gave a solid that was purified by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂ to give 0.660 g of **61** as an oily solid (60%).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.66 (s, 4H), 2.33 (s, 6H).¹⁴⁵

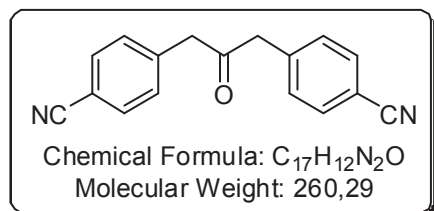
1,3-Bis(4-nitrophenyl)propan-2-one (62) was synthesized using the general procedure D starting from 0.980 g of TosMIC (5 mmol), 2.161 g of 4-nitrobenzylbromide (10 mmol), 0.420 g (22 mole %) of TBAI in 120 mL of CH₂Cl₂ and 50 mL of NaOH (40 wt %) vigorously stirred during 4.5h. Hydrolysis of the dialkylated isocyanide was carried out in 50 mL of CH₂Cl₂ and 5 mL of HCl (37 wt %) stirred during 3.30h. The crude product was purified by silica gel chromatography using pentane and CH₂Cl₂ to give 0.825 g of **62** as a white solid (55%).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 3.92 (s, 4H).

m. p. = 176.7-176.8°C (litt.¹⁴⁰ = 178-179°C).

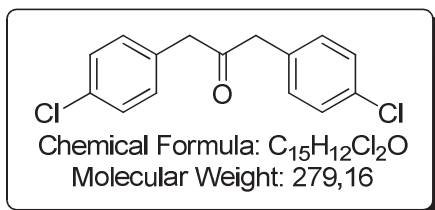
4,4'-(2-Oxopropane-1,3-diyl)dibenzonitrile (63) was obtained using the general procedure D starting from 0.586 g of TosMIC (3 mmol), 1.176 g of 4-bromomethylbenzonitrile (6 mmol) and 0.244 g of TBAI (22 mol %) in 70 mL of CH₂Cl₂ and 30 mL of aqueous NaOH (40 wt %) vigorously stirred during 1h. Hydrolysis of the dialkylated isocyanide was carried out in 30 mL of CH₂Cl₂ and 3 mL of HCl (37 wt %) stirred during 10min. The crude orange solid was purified by silica gel chromatography to give 503 mg of **63** as a white solid (64%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.87 (s, 4H).

m.p. = 142.8-142.9°C (litt¹⁸² = 150.0-150.5°C).

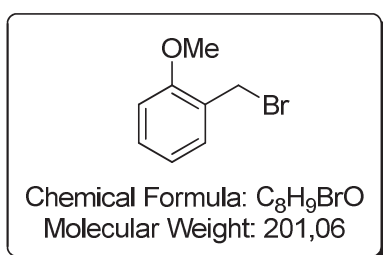
1,3-Bis(4-chlorophenyl)propan-2-one (64) was obtained using the general procedure D starting from 0.760 g of TosMIC (4 mmol), 1.640 g of 4-chlorobenzylbromide (8 mmol) and 0.325 g of TBAI (22 mole %) in 100 mL of CH₂Cl₂ and 30 mL of aqueous NaOH (40 wt %) vigorously stirred during 1h. Hydrolysis of the dialkylated isocyanide was carried out in 40 mL of CH₂Cl₂ and 4 mL of HCl (37 wt %) stirred during 1.5h. The red crude solid was purified by silica gel chromatography to give 485 mg of **64** as a white oily solid (43%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.29 (d, J = 8.41 Hz, 4H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 3.69 (s, 4H).¹⁴¹

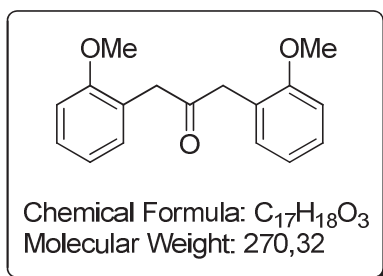
m. p. = 114.1-114.2°C (litt¹⁴¹ = 97°C).

1-Bromomethyl-2-methoxybenzene : to a stirred solution of 2-methoxybenzyl alcohol (2.76 g, 20 mmol) in 25 mL of toluene was added PBr_3 (5.38 mL, 57 mmol) at 40°C in 4 times. The solution was then heated to 100°C for 10min before being cooled to room temperature and washed 3 times with water and brine. The solvent was then removed under reduce pressure and the oily crude product was dissolved in Et_2O and washed 2 times with water and brine to give an oily colorless product. Due to difficulties to remove residual salts, a NMR yield was calculated using triphenylmethane as internal reference (85%). The product was immediately used in the following step without further purification.



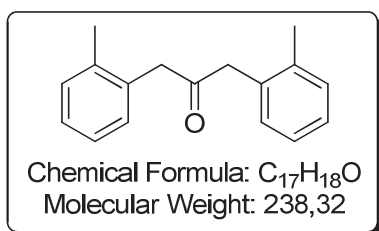
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.36 – 7.27 (4, 1H), 6.98 – 6.85 (4, 1H), 4.58 (s, 4H), 3.90 (s, 6H).

1,3-Bis(2-methoxyphenyl)propan-2-one (65) was obtained using general procedure D starting from 1.58 g (8.1 mmol) of TosMIC, 17 mmol of freshly prepared benzyl bromide and 0.66 g of TBAI (22 wt %) in 160 mL of CH_2Cl_2 and 63 mL of aqueous NaOH (40 wt %) vigorously stirred for 2h. Hydrolysis of the dialkylated isocyanide was carried out in 80 mL of dichloromethane and 8 mL of HCl (37 wt %) vigorously stirred for 10min. The red crude product was purified by silica gel chromatography to yield 1.70 g of **65** as a pale yellow oil (78%).



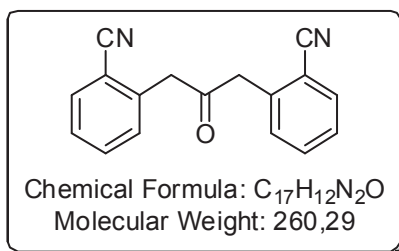
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.23 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.71 (s, 4H).

1,3-Di-*o*-tolylpropan-2-one (66) was obtained using general procedure D starting from 0.980 g of TosMIC (5 mmol), 1.850 g of 1-bromo-2-methylbenzene (10 mmol) and 0.420 g (22 mole %) in 120 mL of dichloromethane and 50 mL of NaOH (40 wt %) vigorously stirred for 1h. Hydrolysis of the dialkylated isocyanide was carried out in 50 mL of dichloromethane with 5 mL of HCl (37 wt %) vigorously stirred for 45min. Purification of the crude red product by silica gel chromatography yielded **66** along with an unseparable impurity. Yield was therefore determined by NMR using triphenylmethane as internal reference (60%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.20 – 7.12 (m, 4H), 7.10 – 7.04 (m, 4H), 3.73 (s, 4H), 2.17 (s, 6H).

2,2'-(2-Oxopropane-1,3-diyl)dibenzonitrile (67) was obtained using the general procedure D starting from 1.372 g of TosMIC (7 mmol), 2.744 g of 2-bromomethylbenzonitrile (14 mmol) and 0.517 g of TBAI (22 mol %) in 170 mL of CH₂Cl₂ and 70 mL of aqueous NaOH (40 wt %) vigorously stirred during 1h. Hydrolysis of the dialkylated isocyanide was carried out in 70 mL of CH₂Cl₂ and 7 mL of HCl (37 wt %) stirred during 1h. The dark crude oil was purified by silica gel chromatography to give 833 mg of **37** as a white solid (43%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.67 (dd, *J* = 7.6, 0.7 Hz, 2H), 7.58 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.14 (s, 4H).

m. p. = 145.5-145.6 (litt.¹⁸² = 144-145°C).

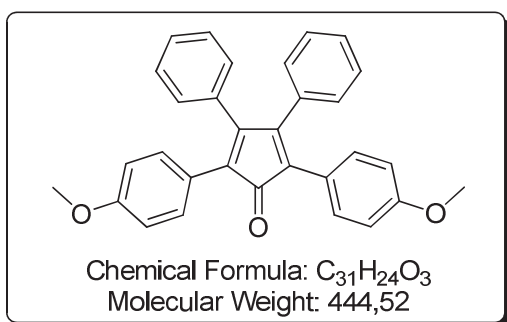
¹⁸² S. Inaba, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1373-1381.

VIII. Preparation of tetracyclones and acecyclones

General procedure E : transformation of dibenzylketones to tetracyclones and acecyclones.

Tetracyclones and acecyclones were synthesized using typical Knoevenagel condensation between substituted dibenzylketones and substituted 1,2-diaryldiketones or acenaphthenequinone in an absolute ethanolic solution of KOH refluxed for indicated time. The solution was then cooled to room temperature. If the product precipitates from the mixture it was eventually filtered and washed with absolute ethanol. Otherwise, ethanol was removed under vacuum before water and CH₂Cl₂ were added. The organic layer was collected while the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were then dried over Na₂SO₄ and solvents were removed under vacuum to give a crude product which was purified by silica gel chromatography using the indicated solvents to yield the desired tetracyclone or acecyclone.

2,5-Bis(4-methoxyphenyl)-3,4-diphenylcyclopenta-2,4-dienone (68) was synthesized using the general procedure E starting from 270 mg of 1,3-bis(4-methoxyphenyl)propan-2-one (1 mmol), 231 mg of benzile (1.1 mmol) and 56 mg of KOH (1 mmol) in 5 mL of refluxing ethanol for 2h. After filtration and purification over silica gel of the filtrate using CH₂Cl₂ and pentane, **68** was isolated as a dark purple solid (214 mg, 48%).



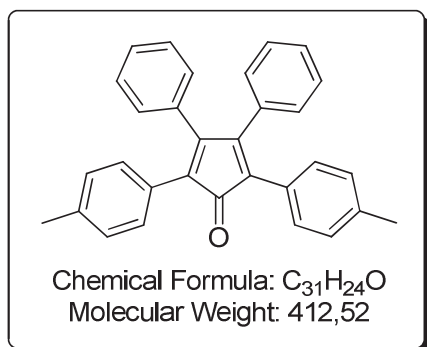
¹H NMR (CDCl₃, 300.13 MHz) δ (ppm) : 7.25-7.16 (m, 10H), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 6.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H).

m.p. = 182.1-182.2°C (litt.¹⁸³ 192-193°C).

3,4-Diphenyl-2,5-di-*p*-tolylcyclopenta-2,4-dienone (69) was synthesized using the general procedure E starting from 220 mg of 1,3-di-*p*-tolylpropan-2-one (1 mmol), 592 mg of benzile (2.8 mmol) and 61 mg of KOH (1.1 mmol) in 3 mL of refluxing ethanol during 2.5h. After removal of the ethanol and work up followed by silica gel chromatography

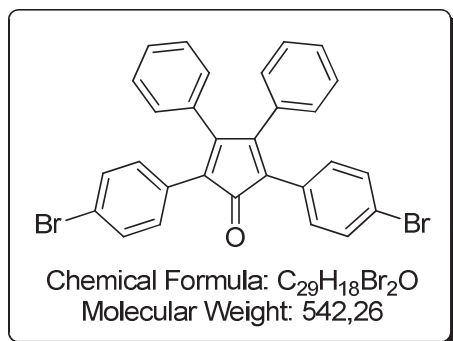
¹⁸³ L. Mehr, E. I. Becker, P. E. Spoerri *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 984-989.

using CH₂Cl₂ and pentane, a dark purple solid was isolated (106 mg of a 47:53 mixture of **69**:residual benzile, the yield was calculated by ¹H NMR : 17%).



¹H NMR (CDCl₃, 300.13 MHz) δ (ppm) : 7.25-7.09 (m, 10H), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H), 2.31 (s, 6H).¹⁴⁵

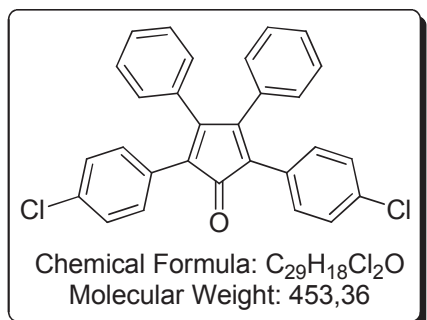
2,5-Bis(4-bromophenyl)-3,4-diphenylcyclopenta-2,4-dienone (70) was synthesized using the general procedure E starting from 1.472 g of 1,3-bis(4-bromophenyl)propan-2-one (4 mmol), 0.841 g of benzile (4 mmol) and 0.224 mg of KOH (4 mmol) in 10 mL of refluxing ethanol during 0.5h. After filtration, **70** was isolated as a dark purple solid (1.914 g, 88%).



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 4H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 6.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H).¹⁸⁴

m.p. = 246.8-246.9°C (litt.¹⁴³ 249.5-250.0°C).

2,5-Bis(4-chlorophenyl)-3,4-diphenylcyclopenta-2,4-dienone (71) was synthesized using the general procedure E starting from 222 mg of 1,3-bis(4-chlorophenyl)propan-2-one (0.8 mmol), 168 mg of benzile (0.8 mmol) and 45 mg of KOH (0.8 mmol) in 4 mL of refluxing ethanol during 1.5h. After filtration, **71** was isolated as a dark purple solid (195 mg, 54%).

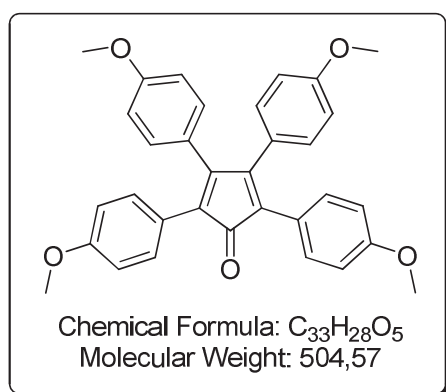


¹H NMR (CDCl₃, 300.13 MHz) δ (ppm) : 7.29-7.17 (m, 14H), 6.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H).

m.p. = 235.1-235.2°C (litt.¹⁸⁶ 239-240°C).

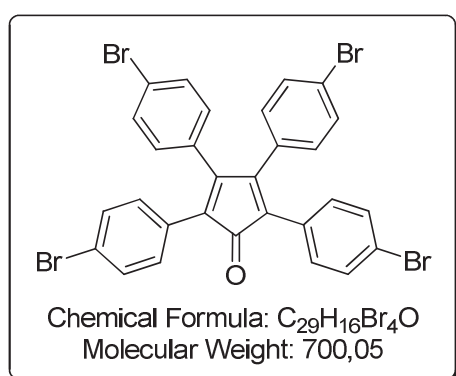
¹⁸⁴ S. Watanabee, J. Kido, *Chem. Lett.* **2007**, 36, 1187-1190.

2,3,4,5-Tetrakis(4-methoxyphenyl)cyclopenta-2,4-dienone (72) was synthesized using the general procedure E starting from 270 mg of 1,3-bis(4-methoxyphenyl)propan-2-one (1 mmol), 297 mg of 1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethane-1,2-dione (1.1 mmol) and 56 mg of KOH (1 mmol) in 5 mL of refluxing ethanol during 1h. After filtration, a dark purple solid was isolated (381 mg of a 90:10 mixture of **72**:residual 1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethane-1,2-dione, the yield was calculated by ^1H NMR : 75%).



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) : 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 3.81 (s, 12H).¹⁸⁵

2,3,4,5-Tetrakis(4-bromophenyl)cyclopenta-2,4-dienone (73) was synthesized using the general procedure E starting from 1.472 g of 1,3-bis(4-bromophenyl)propan-2-one (4 mmol), 1.472 g of 1,2-bis(4-bromophenyl)ethane-1,2-dione (4 mmol) and 0.224 g of KOH (4 mmol) in 10 mL of refluxing ethanol during 1h. After filtration, **73** was isolated as a dark purple solid (2.249 g, 80%).



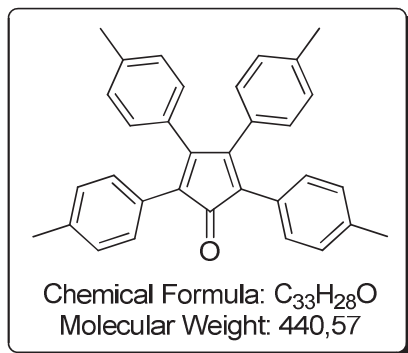
^1H NMR (CDCl_3 , 300.13 MHz) δ (ppm) : 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 4H).¹⁸⁶

m.p. = 311.5-312.2°C (litt.¹⁴³ 312.5-313.5°C).

¹⁸⁵ M. A. J. Veld, K. Hult, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5416-5421.

¹⁸⁶ G. Vives, G. Rapenne, *Tetrahedron* **2008**, 64, 11462-11468.

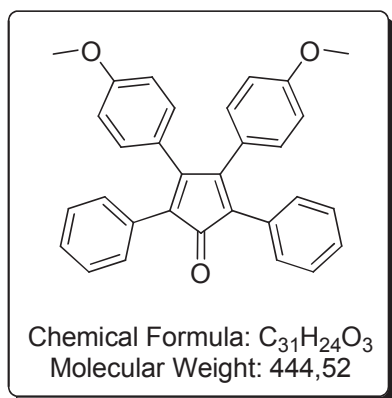
2,3,4,5-Tetra-*p*-tolylcyclopenta-2,4-dienone (74) was synthesized using the general procedure E starting from 220 mg of 1,3-di-*p*-tolylpropan-2-one (1 mmol), 477 mg of 1,2-di-*p*-tolylethane-1,2-dione (2 mmol) and 61 mg of KOH (1.1 mmol) in 3 mL of refluxing ethanol during 4h. After removal of the ethanol and work up followed by purification by silica gel chromatography using CH₂Cl₂ and pentane, **74** was isolated as a dark purple solid (163 mg, 39%).



¹H NMR (CDCl₃, 300.13 MHz) δ (ppm) : 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 6.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 6.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 2.31 (s, 12H).

m.p. = 246.1-246.2°C (lit.¹⁴³ 250.4-251.4°C).

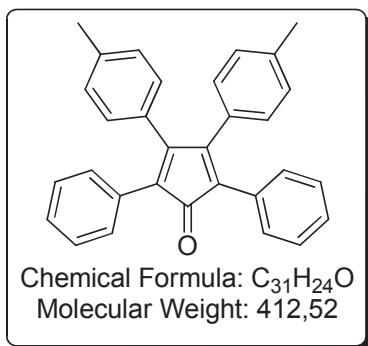
3,4-Bis(4-methoxyphenyl)-2,5-diphenylcyclopenta-2,4-dienone (75) was synthesized using the general procedure E starting from 1.050 g of dibenzylketone (5 mmol), 1.350 g of 1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethane-1,2-dione (5 mmol) and 0.280 g of KOH (5 mmol) in 25 mL of refluxing ethanol during 3h. After filtration, **75** was isolated as a dark purple solid (1.801 g, 81%).



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 7.25-7.20 (m, 10H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 3.79 (s, 6H).¹⁴⁴

m.p. = 238.0-238.1°C (litt.¹⁴³ 226.8-227.2°C).

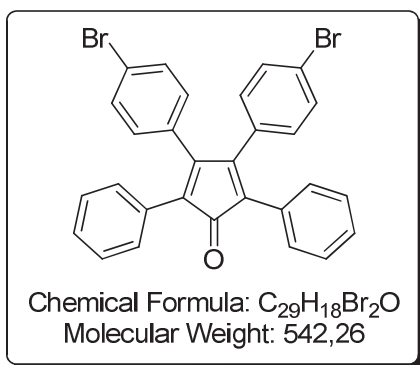
2,5-Diphenyl-3,4-di-*p*-tolylcyclopenta-2,4-dienone (76) was synthesized using the general procedure E starting from 1.051 g of dibenzylketone (5 mmol), 1.191 g of 1,2-di-*p*-tolylethane-1,2-dione (5 mmol) and 0.280 g of KOH (5 mmol) in 25 mL of refluxing ethanol during 2.5h. After filtration, **76** was isolated as a dark purple solid (1.600 g, 78%).



1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ (ppm) : 7.25-7.19 (m, 10H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 2.31 (s, 6H).¹⁸⁷

m.p. = 231.7-231.8°C (litt.¹⁴³ 221.8-226.6°C).

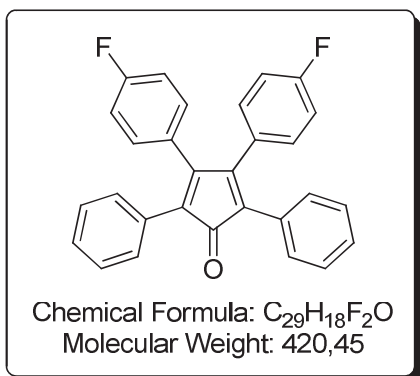
3,4-Bis(4-bromophenyl)-2,5-diphenylcyclopenta-2,4-dienone (77) was synthesized using the general procedure E starting from 1.051 g of dibenzylketone (5 mmol), 1.840 g of 1,2-bis(4-bromophenyl)ethane-1,2-dione (5 mmol) and 0.280 g of KOH (5 mmol) in 13 mL of refluxing ethanol for 3h. After filtration, **77** was isolated as a dark purple solid (2.193 g, 81%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.28-7.26 (m, 6H), 7.21-7.18 (m, 4H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 4H).¹⁸⁸

m.p. = 315.3-330.5°C (litt.¹⁴³ 249.0-249.5°C).

3,4-Bis(4-fluorophenyl)-2,5-diphenylcyclopenta-2,4-dienone (78) was synthesized using the general procedure E starting from 420 mg of dibenzylketone (2 mmol), 492 mg of 1,2-bis(4-fluorophenyl)ethane-1,2-dione (2 mmol) and 112 mg of KOH (2 mmol) in 10 mL of refluxing ethanol during 4h. After filtration, **78** was isolated as a dark purple solid (246 mg, 29%).



1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) : 7.29-7.24 (m, 6H), 7.22-7.20 (m, 4H), 6.90 (d, J = 7.0 Hz, 8H).

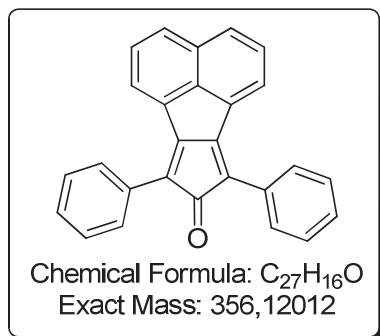
m.p. = 235.8-235.9°C (litt.¹⁸⁹ 211-213°C).

¹⁸⁷ B. Martín-Matute, M. Edin, K. Bogár, F. Betül Kaynak, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8817–8825.

¹⁸⁸ K. E. Maly, E. Gagnon, T. Maris, J. D. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4306-4322.

¹⁸⁹ M. M. Bursey, R. D. Rieke, T. A. Elwood, L. R. Dusold, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 1557-1560.

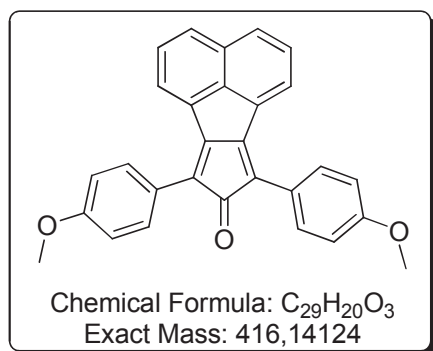
7,9-Diphenyl-8H-cyclopenta[a]acenaphthylen-8-one (89) was synthesized using the general procedure starting from 0.911 g of acenaphthenequinone (5 mmol), 1.050 g of dibenzylketone (5 mmol) and 0.280 g of KOH (5 mmol) in 25 mL of refluxing ethanol during 3h. After filtration, **89** was isolated as a dark blue solid (1.580 g, 89%).



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 8.02-7.99 (m, 2H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 4H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.57-7.44 (m, 4H), 7.36-7.32 (m, 2H).¹⁵³

m.p. = 288.9-295.3°C (litt.¹⁹⁰ = 289.0°C).

7,9-Bis(4-methoxyphenyl)-8H-cyclopenta[a]acenaphthylen-8-one (90) was synthesized using the general procedure E starting from 200 mg of acenaphthenequinone (1.1 mmol), 270 mg of 1,3-bis(4-methoxyphenyl)propan-2-one (1 mmol) and 56 mg of KOH (1 mmol) in 7 mL of refluxing ethanol during 1h. After filtration, **90** was isolated as a dark green solid (396 mg, 95%).



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 8.04-8.02 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 3.90 (s, 6H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) : 203.09, 160.01, 153.10, 144.95, 132.56, 132.25, 130.77, 128.71, 127.63, 124.44, 121.57, 120.80, 114.50, 55.73.

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 444.88 (M+C₂H₅⁺, 14), 416.99 (M+H⁺, 100).

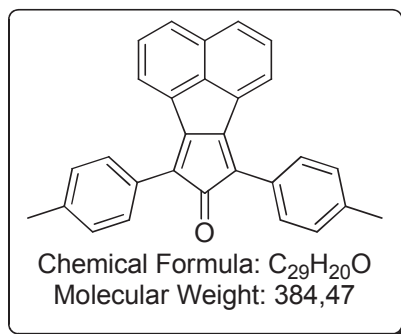
m.p. = 108.1-108.2°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 773, 821, 1036, 1110, 1122, 1172, 1250, 1301, 1510, 1609, 1702, 2359, 2829, 2993, 3036.

HRMS (M+Na⁺, ESI) *m/z* calcd for C₂₉H₂₀O₃ : 439.1305 ; found : 439.1304.

¹⁹⁰ B. Bossenbroek, D. C. Sanders, H. M. Curry, H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 371-379.

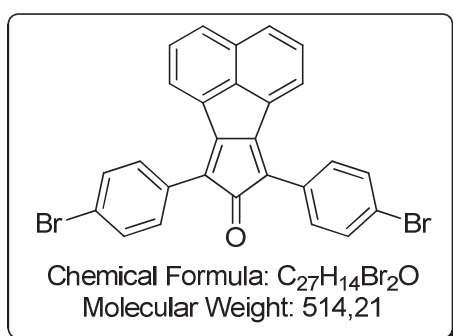
7,9-Di-*p*-tolyl-8H-cyclopenta[*a*]acenaphthylen-8-one (91) was synthesized using the general procedure E starting from 273 mg of acenaphthenequinone (1.5 mmol), 238 mg of 1,3-di-*p*-tolylpropan-2-one (1 mmol) and 56 mg of KOH (1 mmol) in 5 mL of refluxing ethanol during 2h. After filtration, **91** was isolated as a dark blue solid (263 mg, 61%).



¹H NMR (CDCl₃, 300.13 MHz) δ (ppm) : 8.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.58 (dd, *J* = 8.1, 7.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 2.44 (s, 6H).

m.p. = 322.4-322.5°C (litt.¹⁹¹ 225.0°C).

7,9-Bis(4-bromophenyl)-8H-cyclopenta[*a*]acenaphthylen-8-one (93) was synthesized using the general procedure E starting from 0.766 g of acenaphthenequinone (4 mmol), 1.472 mg of 1,3-bis(4-bromophenyl)propan-2-one (4 mmol) and 0.224 mg of KOH (4 mmol) in 20 mL of refluxing ethanol during 1h. After filtration, **93** was isolated as a dark blue solid (1.779 mg, 86%).

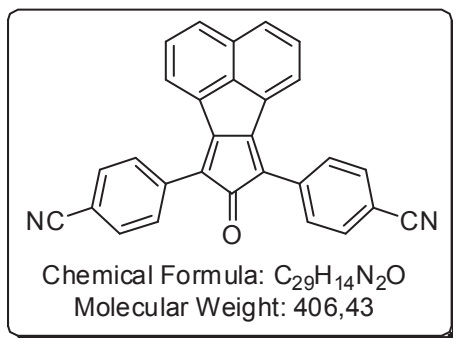


Spectroscopic data couldn't be collected due to low solubility of the product in usual NMR solvents. **Erreur ! Signet non défini.**

m.p. = 264.2-265.3°C.

4,4'-(8-Oxo-8H-cyclopenta[*a*]acenaphthylene-7,9-diyl)dibenzonitrile (94) was synthesized using the general procedure E starting from 268 g of acenaphthenequinone (1.4 mmol), 364 mg of 4,4'-(2-oxopropane-1,3-diyl)dibenzonitrile (1.4 mmol) and 56 mg of NaOH (1.4 mmol) in 15 mL of MeOH stirred at room temperature for 2h. After filtration, **94** was isolated as a dark green solid (558 mg, 98%).

¹⁹¹ G. Bhattacharya, *J. Ind. Chem. Soc.* **1956**, 33, 39-40.

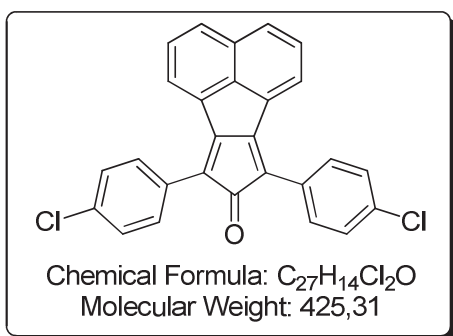


Spectroscopic data couldn't be collected due to low solubility of the product in usual NMR solvents.¹⁹²

m. p. > 380°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 782, 826, 849, 1122, 1178, 1298, 1409, 1484, 1502, 1579, 1595, 1601, 1622, 1684, 1701, 2226, 2360.

7,9-Bis(4-chlorophenyl)-8H-cyclopenta[a]acenaphthylen-8-one (95) was synthesized using the general procedure E starting from 146 mg of acenaphthenequinone (0.8 mmol), 222 mg of 1,3-bis(4-chlorophenyl)propan-2-one (0.8 mmol) and 45 mg of KOH (0.8 mmol) in 4 mL of refluxing ethanol during 1h. After filtration, **95** was isolated as a dark blue solid (284 mg, 84%).

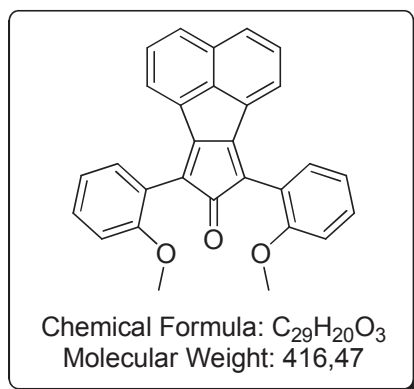


Spectroscopic data couldn't be collected due to low solubility of the product in usual NMR solvents.¹⁹²

m.p. = 268.2-268.3°C.

7,9-Bis(2-methoxyphenyl)-8H-cyclopenta[a]acenaphthylen-8-one (96) was obtained using general procedure E starting from 1.431 g of 1,3-bis(2-methoxyphenyl)propan-2-one (5.3 mmol) and 1.015 g of acenaphthenequinone (5.3 mmol), 0.297 g of KOH (5.3 mmol) in 53 mL of ethanol stirred at room temperature for 50min. After filtration over silica gel using mixture of pentane and dichloromethane, **96** was isolated as a dark blue solid (2.191 g, 99%).

¹⁹² Reported synthesis : B. F. Plummer, L. K. Steffen, T. L. Braley, W. G. Reese, K. Zych, G. Van Dyke, B. Tulley, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11542-11551. W. Diltthey, S. Henkels, *J. Prakt. Chem.* **1937**, 85, 85-97.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 7.88 – 7.76 (m, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 4H), 7.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.13 – 7.02 (m, 4H), 3.85 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 202.00, 158.34, 155.79, 145.24, 132.64, 131.98, 131.90, 129.79, 128.47, 127.12, 123.17, 121.07, 120.80, 118.51, 111.29, 55.70.

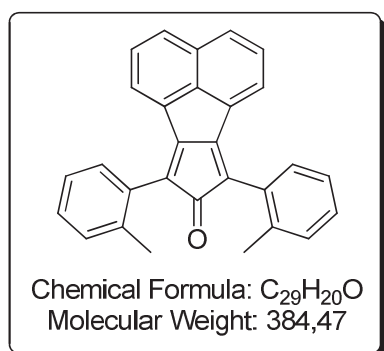
MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 444.89 (M+C₂H₅⁺, 14), 416.98 (M+H⁺, 100).

m. p. = 210.4-210.5°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 719, 732, 755, 764, 776, 806, 825, 956, 1017, 1027, 1042, 1090, 1118, 1132, 1166, 1243, 1270, 1291, 1429, 1457, 1485, 1574, 1595, 1705, 2825, 2931, 3063.

HRMS (M+Na⁺, ESI) *m/z* calcd for C₂₉H₂₀O₃Na : 439.1305 ; found : 439.1302.

7,9-Di-*o*-tolyl-8H-cyclopenta[a]acenaphthylen-8-one (97) was obtained using general procedure E starting from 1.310 g of a mixture of 1,3-dio-tolylpropan-2-one (3 mmol) and Ph₃CH (1 mmol, used as internal reference to determine previous reaction yield), 0.557 mg of acenaphthenequinone (3.01 mmol) and 0.168 g of KOH (3 mmol) in 15 mL of refluxing ethanol stirred for 1.5h. After purification over silica gel using mixtures of CH₂Cl₂ and pentane, **97** was isolated as a dark blue solid (0.906 g, 79%).



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 7.90 – 7.78 (m, 2H), 7.60 – 7.43 (m, 6H), 7.38 – 7.27 (m, 6H), 2.39 (s, 6H).

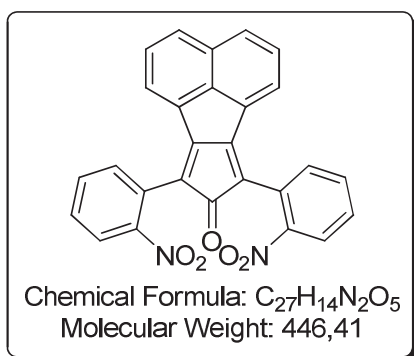
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 201.81, 155.26, 145.23, 137.81, 132.30, 131.95, 131.39, 130.98, 130.31, 128.81, 128.80, 127.74, 126.03, 123.16, 121.86, 20.92.

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 412.96 (M+C₂H₅⁺, 16), 385.07 (M+H⁺, 100).

m. p. = 161.5-179.7°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 705, 726, 741, 752, 781, 797, 819, 828, 943, 952, 1104, 1129, 1281, 1296, 1349, 1382, 1408, 1417, 1450, 1483, 1597, 1705, 1742, 2924, 3052.

7,9-Bis(2-nitrophenyl)-8H-cyclopenta[a]acenaphthylen-8-one (98) was obtained using general procedure E starting from 3.057 g (10.19 mmol) of (2-nitrophenyl)propan-2-one, 2.148 g of acenaphthenequinone (11.21 mmol) and 0.628 g of KOH (11.21 mmol) in 50 mL of ethanol stirred at room temperature for 1h. After filtration, a green dark solid was isolated (4.907 g of a 1:1 mixture of **98**:residual CH₂Cl₂ used to wash the fritte, yield was determined by ¹H NMR : 91%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 4H), 7.75 - 7.54 (m, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 197.76, 155.10, 149.11, 145.29, 135.29, 132.63, 132.29, 131.31, 130.30, 130.09, 130.00, 126.19, 125.92, 122.89, 120.88.

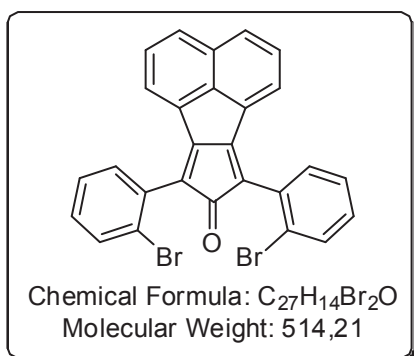
MS (ESI⁺) *m/z* (%) : 484.9 (M+K⁺, 100), 468.9 (M+Na⁺, 80).

m. p. = 249.2-249.3°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 686, 698, 720, 734, 774, 786, 827, 851, 960, 1116, 1260, 1312, 1347, 1415, 1439, 1473, 1514, 1527, 1569, 1630, 1705.

HRMS (M+Na⁺, ESI) *m/z* calcd for C₂₇H₁₄O₅N₂Na : 469.0795 ; **found :** 469.0788.

7,9-Bis(2-bromophenyl)-8H-cyclopenta[a]acenaphthylen-8-one (99) was obtained using general procedure E starting from 2.208 g (6 mmol) of 2-(bromophenyl)propan-2-one, 1.208 g of acenaphthenequinone (6.3 mmol) and 0.240 g (6 mmol) of NaOH in 40 mL of ethanol stirred at room temperature overnight. After filtration, **99** was isolated as a dark purple solid (3.109 g, 98%).

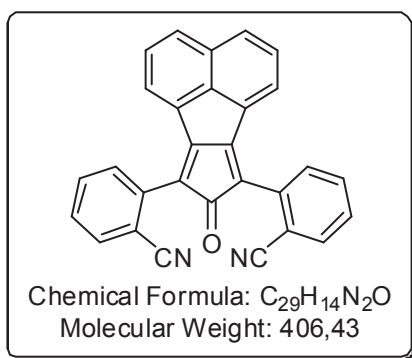


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.62 - 7.39 (m, 8H), 7.33 - 7.27 (m, 2H).

m. p. = 254.7-256.0°C (litt.¹⁹³ 238-239°C).

2,2'-(8-Oxo-8H-cyclopenta[a]acenaphthylene-7,9-diyl)dibenzonitrile (100) was obtained using general procedure E starting from 312 mg (1.2 mmol) of 2,2'-(2-oxopropane-1,3-diyl)dibenzonitrile, 240 mg of acenaphthenequinone (1.2 mmol) and 48 mg of NaOH (1.2 mmol) in 10 mL of methanol stirred at room temperature for 4h. After filtration, spirodiamide **101** was obtained as a yellow solid (161 mg, 32%). The usual work-up was carried on the filtrate and after purification by silica gel chromatography **100** was isolated as a dark green solid (151 mg, 31%).

100 :



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.79 – 7.66 (m, 6H), 7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H).

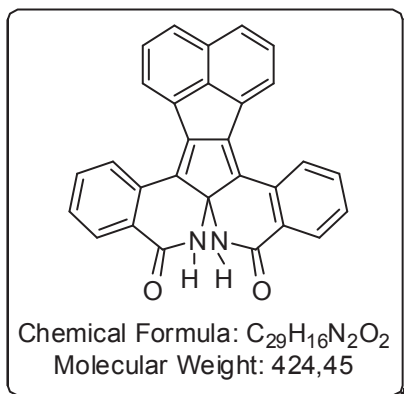
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 198.73, 157.96, 145.73, 135.26, 133.95, 133.05, 132.24, 131.57, 130.84, 129.24, 129.08, 128.82, 123.36, 119.04, 118.67, 113.13.

MS (ESI) *m/z* (%) : 429.0 (M+Na⁺, 50), 424.1 (M+NH₄⁺, 100), 407.1 (M+H⁺, 33).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 759, 766, 785, 830, 1125, 1231, 1282, 1298, 1436, 1482, 1582, 1591, 1627, 1642, 1684, 1696, 1717, 1733, 2226, 2919.

HRMS (M+Na⁺, ESI) *m/z* calcd for C₂₉H₁₄ON₂Na : 429.0998 ; found : 429.0995.

101 :



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 9.58 (s, 2H), 8.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 8.08-8.04 (m, 6H), 7.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.78 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 Mhz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 166.53, 145.58, 144.49, 134.03, 132.96, 132.36, 130.68, 130.31, 129.52, 129.30, 129.30, 128.25, 127.66, 127.16, 121.84, 86.72.

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 452.97 (M+C₂H₅⁺, 18), 424.91 (M+H⁺, 100).

¹⁹³M. D. Clayton, P. W. Rabideau, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 741-744.

m. p. > 380°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 736, 773, 827, 1037, 1127, 1180, 1299, 1341, 1479, 1598, 1639, 1660, 3183, 3383.

HRMS (M+Na⁺, ESI) m/z calcd for C₂₉H₁₆O₂N₂Na : 447.1104 ; found : 447.1103.

IX. Synthesis of polyarylated phthalimides starting from cyclopentadienones

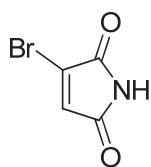
General procedure F : [4+2] cycloaddition of tetracyclones and acacyclones with 2-bromomaleimide.

A suspension of tetracyclone or acacyclone and 2-bromomaleimide was refluxed in bromobenzene for the indicated time. The reaction was followed by TLC. After complete conversion of the starting material the mixture was cooled to room temperature. If the product precipitates it was eventually filtered and washed with pentane before being dried under vacuum. Otherwise, the mixture was directly put on a flash chromatographic column and eluted first with pentane to remove bromobenzene and then with the indicated solvents.

2-Bromomaleimide (40) was synthesized using a modified procedure, as first described by Baker *and coll.*¹²⁸

To a stirred solution of 1.940 g of maleimide (20 mmol) in 16 mL of chloroform was added a solution of 1.02 mL of bromine (3.196 g, 20 mmol) in 16 mL of chloroform; the mixture was then refluxed for 1h. The obtained suspension was then cooled to room temperature and the white solid was filtered, washed with chloroform and dried to yield 2.532 g of crude 2,3-dibromosuccinimide (49%).

Crude 2,3-dibromosuccinimide (9.86 mmol) was dissolved in 16 mL of THF, 828 mg of NaHCO₃ (9.86 mmol) and 1 mL of water were added. The mixture was then refluxed for 2h before being cooled to room temperature. The mixture was then extracted with AcOEt; the organic layer was washed with water (x3), brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. Evaporation under vacuum of the solvents yielded 1.584 g of 2-bromomaleimide (45%) as a pale yellow solid.



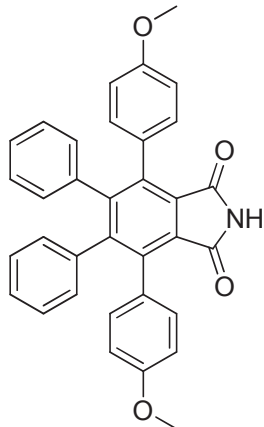
Chemical Formula: $C_4H_2BrNO_2$
Molecular Weight: 175,97

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.54 (bs, 1H), 6.88 (s, 1H).

m.p. = 146.6-150.6°C (litt.¹⁹⁴ 148-151°C).

4,7-Bis(4-methoxyphenyl)-5,6-diphenylisoindoline-1,3-dione (55)

was synthesized using a modified general procedure F starting from 133 mg of tetracyclone **68** (0.30 mmol) and 54 mg of bromomaleimide (0.31 mmol) (0.5 eq. of bromomaleimide were added after 24h of reaction) heated in 3 mL of bromobenzene during 72h. After filtration, **55** was isolated as a yellow solid (133 mg, 87%).



Chemical Formula: $C_{34}H_{25}NO_4$
Molecular Weight: 511,57

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.52 (bs, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 6.91-6.89 (m, 6H), 6.74-6.71 (m, 8H), 3.75 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 167.18, 159.06, 148.75, 139.69, 138.58, 131.53, 131.09, 129.08, 127.92, 127.38, 126.57, 113.17, 55.37.

MS (ESI⁺) m/z (%) : 1045.2 (2M+Na⁺, 32), 534.1 (M+Na⁺, 100), 512.0 (M+H⁺, 18).

m.p. = 277.2-281.9°C.

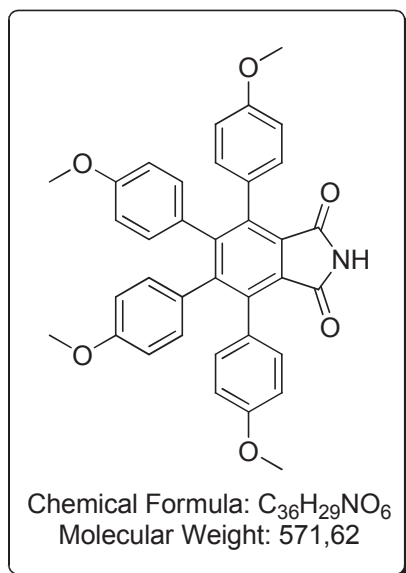
IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 697, 747, 825, 847, 1025, 1104, 1175, 1250, 1290, 1350, 1406, 1515, 1610, 1716, 1770, 2838, 3055, 3185, 3415, 3468.

HRMS (M+Na⁺, ESI) m/z calcd for $C_{34}H_{25}NO_4Na$: 534.1676 ; found

: 534.1669.

4,5,6,7-Tetrakis(4-methoxyphenyl)isoindoline-1,3-dione (56) was synthesized using a modified general procedure F starting from 203 mg of of tetracyclone **72** (0.40 mmol, polluted by 0.08 mmol of residual 1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethane-1,2-dione) and 78 mg of bromomaleimide (0.44 mmol) (0.5 eq. of bromomaleimide were added after 10h) heated in 4 mL of bromobenzene during 24h. After purification over silica gel using CH_2Cl_2 /AcOEt, **56** was isolated as a yellow solid (207 mg, 91%).

¹⁹⁴ B. Bossenbroek, D. C. Sanders, H. M. Curry, H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91,371-379.



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.41 (bs, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.61 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 3.77 (s, 6H), 3.64 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 167.25, 158.97, 157.98, 148.73, 139.95, 132.25, 131.54, 131.06, 128.87, 128.23, 113.21, 112.98, 55.40, 55.30.

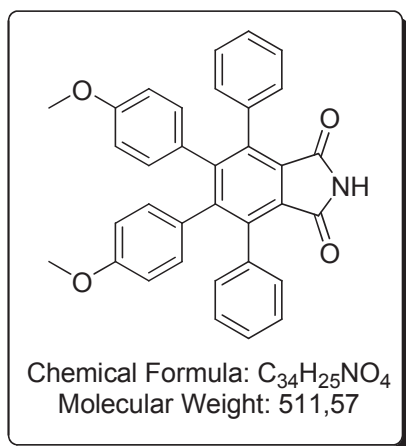
MS (ESI⁺) m/z (%) : 594.1 ($M+Na^+$, 30), 572.1 ($M+H^+$, 100).

m.p. = 325.2-325.3°C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 768, 804, 831, 1030, 1058, 1102, 1174, 1245, 1288, 1350, 1515, 1609, 1715, 1771, 2833, 3069, 3176.

Anal. Calcd for $C_{36}H_{29}NO_6$: C, 75.65 ; H, 5.12 ; N, 2.46. Found : C, 75.92, H, 5.12, N, 2.47.

5,6-Bis(4-methoxyphenyl)-4,7-diphenylisoindoline-1,3-dione (80) was synthesized using the general procedure F starting from 222 mg of tetracyclone **75** (0.50 mmol) and 92 mg of bromomaleimide (0.53 mmol) heated in 3 mL of bromobenzene for 24h. After filtration, **80** was isolated as a pale yellow solid (195 mg, 76%).



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.36 (bs, 1H), 7.24-7.21 (m, 6H), 7.12-7.08 (m, 4H), 6.63 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 6.44 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 3.63 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 167.05, 158.06, 148.49, 140.30, 136.07, 132.23, 130.78, 130.22, 128.79, 127.71, 127.65, 112.93, 55.28.

MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 552.36 ($M+C_3H_5^+$, 3), 540.20 ($M+C_2H_5^+$, 23), 512.19 ($M+H^+$, 100).

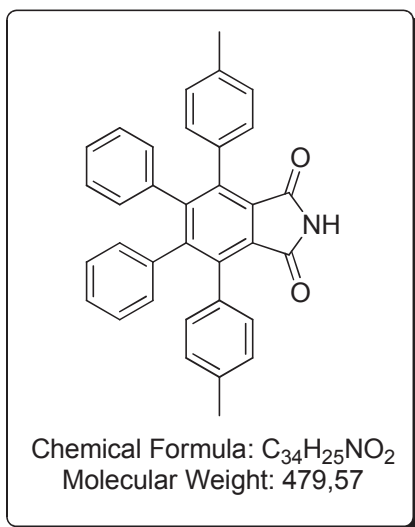
m.p. = 347.1-347.2°C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 699, 740, 839, 1031, 1055, 1102, 1173, 1243, 1291, 1350, 1403, 1441, 1464, 1513, 1607, 1710, 1755, 1770, 3060, 3183.

HRMS ($M+Na^+$, ESI) m/z calcd for $C_{34}H_{25}NO_4Na$: 534.1676 ; found : 534.1670.

5,6-Diphenyl-4,7-di-*p*-tolylisoindoline-1,3-dione (81) was synthesized using the general procedure F starting from 215 mg tetracyclone **69** (0.33 mmol, polluted by 0.37 mmol of residual

benzyl) and 65 mg of bromomaleimide (0.36 mmol) heated in 2 mL of bromobenzene during 20h. After purification over silica gel using CH₂Cl₂/AcOEt, **81** was isolated as a beige solid (121 mg, 77%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.37 (bs, 1H), 6.99 (bs, 8H), 6.90-6.88 (m, 6H), 6.74-6.73 (m, 4H), 2.28 (s, 6H).

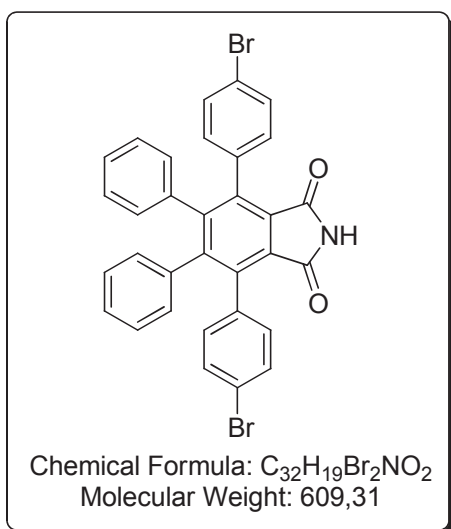
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 167.10, 148.57, 140.02, 138.54, 137.27, 132.75, 131.09, 130.12, 129.09, 128.42, 127.29, 126.53, 21.65.

m.p. = 295.7-295.8°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 699, 744, 818, 1055, 1105, 1186, 1253, 1353, 1413, 1715, 1770, 3190, 3055.

HRMS (M+Na⁺, ESI) *m/z* calcd for C₃₄H₂₅NO₂Na : 502.1777 ; **found :** 502.1771.

4,7-Bis(4-bromophenyl)-5,6-diphenylisoindoline-1,3-dione (82) was synthesized using a modified general procedure F starting from 163 mg of tetracyclone **70** (0.30 mmol) and 55 mg of bromomaleimide (0.32 mmol), (0.24 mmol of bromomaleimide were added after 16h of reaction), heated in 3 mL of bromobenzene. After purification over silica gel using AcOEt and CH₂Cl₂, **82** was isolated as a white solid (121 mg, 66%).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.42 (bs, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 6.94-6.91 (m, 6H), 6.72-6.69 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 166.37, 148.29, 138.65, 137.44, 134.18, 131.53, 130.63, 130.57, 128.68, 127.29, 126.71, 121.93.

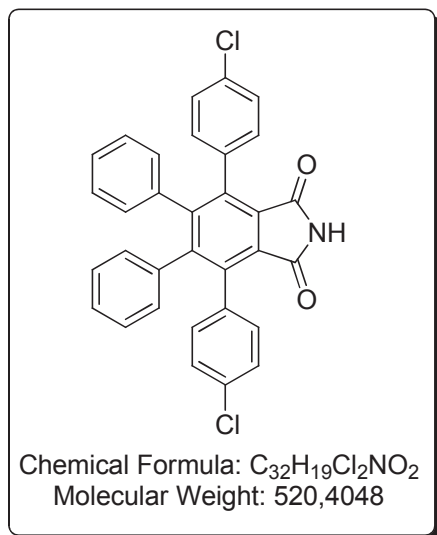
MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 637.72 (M+C₂H₅⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 20), 611.74 (M+H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 54), 609.75 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 100), 607.79 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 54).

m.p. = 345.8-349.1°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 700, 741, 817, 1009, 1055, 1070, 1181, 1355, 1407, 1492, 1573, 1716, 1769, 2296, 2383, 3054, 3168.

HRMS (M+Na⁺, ESI) *m/z* calcd for C₃₂H₁₉⁷⁹Br⁸¹BrNO₂Na : 631.9653 ; **found :** 631.9654.

4,7-Bis(4-chlorophenyl)-5,6-diphenylisoindoline-1,3-dione (83) was synthesized using a modified general procedure F starting from 181 mg of tetracyclone **71** (0.40 mmol) and 73 mg of bromomaleimide (0.41 mmol), (0.2 eq of bromomaleimide were added after 30h of reaction), heated in 4 mL of bromobenzene. After filtration, **83** was isolated as a beige solid (161 mg, 77%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.43 (bs, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 6.95-6.90 (m, 6H), 6.74-6.69 (m, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 166.71 148.70, 139.02, 137.83, 134.05, 133.98, 131.59, 130.92, 129.08, 128.06, 127.62, 127.03.

MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 559.94 (M+C₃H₅⁺, [³⁵Cl, ³⁵Cl], 7), 549.94 (M+C₂H₅⁺, [³⁵Cl, ³⁷Cl], 20), 547.90 (M+C₂H₅⁺, [³⁵Cl, ³⁵Cl], 24), 521.96 (M+H⁺, [³⁵Cl, ³⁷Cl], 78), 520.01 (M+H⁺, [³⁵Cl, ³⁵Cl],

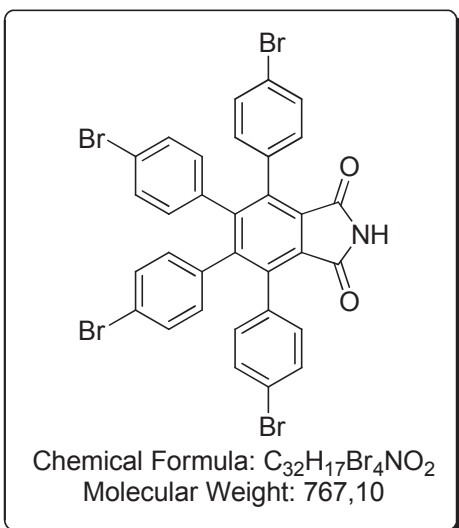
100).

m. p. = 365.0-365.1°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 741, 837, 1014, 1052, 1088, 1189, 1350, 1397, 1495, 1714, 1770, 3177, 3054.

HRMS (M+Na⁺, ESI) *m/z* calcd for C₃₂H₁₉³⁵Cl₂NO₂Na : 542.0685 ; **found :** 542.0680.

4,5,6,7-Tetrakis(4-bromophenyl)isoindoline-1,3-dione (84) was synthesized using a modified general procedure F starting from 350 mg of tetracyclone **73** (0.50 mmol) and 89 mg of bromomaleimide (0.51 mmol), (0.5 eq. of bromomaleimide were added after 24h of reaction), heated in 5 mL of bromobenzene during 38h. After filtration, **84** was isolated as a grey solid (361 mg, 94%).



1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 11.33 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 168.38, 146.51, 137.99, 137.68, 135.46, 133.41, 132.85, 131.07, 131.00, 129.98, 121.68, 120.96.

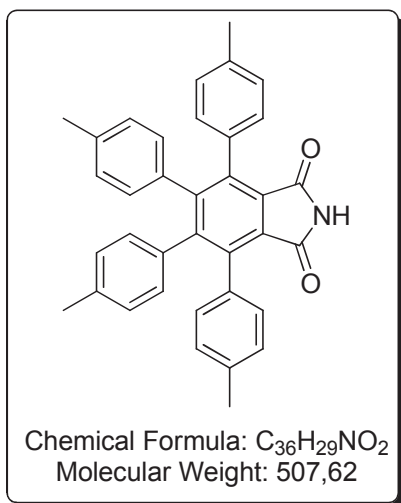
MS (ESI⁻) m/z (%) : 767.7 (M-H⁺, [^{79}Br , ^{81}Br , ^{81}Br , ^{81}Br], 60), 765.7 (M-H⁺, [^{79}Br , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{81}Br], 100), 763.7 (M-H⁺, [^{79}Br , ^{79}Br , ^{79}Br , ^{81}Br], 80).

m.p. > 380°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 763, 826, 855, 1009, 1050, 1071, 1350, 1422, 1491, 1714, 1772, 2757, 3064, 3166.

HRMS (M+Na⁺, ESI) m/z calcd for $C_{32}H_{17}^{81}Br_2^{79}Br_2NO_2Na$: 789.7848 ; found : 789.7840.

4,5,6,7-Tetra-*p*-tolylisoindoline-1,3-dione (85) was synthesized using the general procedure F starting from 132 mg of tetracyclone **74** (0.30 mmol) and 53 mg of bromomaleimide (0.31 mmol) heated in 3 mL of bromobenzene. After purification over silica gel using CH₂Cl₂/AcOEt, **85** was isolated as a beige solid (123 mg, 81%).



1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.31 (bs, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 6.69 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.12 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) : 167.15, 148.77, 140.17, 137.11, 135.90, 135.58, 133.01, 130.94, 130.11, 128.88, 128.40, 128.01, 21.69, 21.43.

MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 536.07 (M+C₂H₅⁺, 17), 508.09 (M+H⁺, 100).

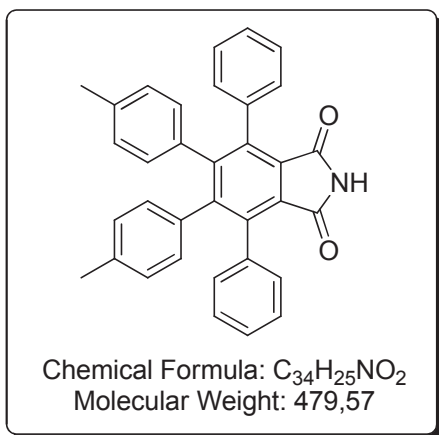
m.p. = 346.0-346.1°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 759, 828, 848, 1018, 1052, 1101, 1181, 1253, 1350, 1416, 1714, 1771, 3198.

HRMS (M+Na⁺, ESI) m/z calcd for $C_{36}H_{29}NO_2Na$: 530.2090 ; found : 530.2086.

4,7-Diphenyl-5,6-di-*p*-tolylisoindoline-1,3-dione (86) was synthesized using the general procedure F starting from 206 mg of tetracyclone **76** (0.50 mmol) and 92 mg of bromomaleimide

(0.53 mmol) heated in 5 mL of bromobenzene during 40h. After purification over silica gel using CH₂Cl₂/ AcOEt, **86** was isolated as a pale yellow solid (239 mg, 99%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.37 (bs, 1H), 7.21-7.19 (m, 6H), 7.11-7.09 (m, 4H), 6.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 6.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 2.10 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 167.03, 148.70, 140.16, 136.05, 136.04, 135.33, 130.91, 130.22, 128.79, 128.04, 127.63, 127.60, 21.42.

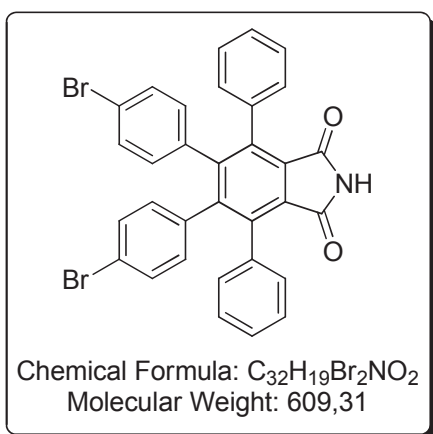
MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 520.01 (M+C₃H₅⁺, 6), 508.04 (M+C₂H₅⁺, 22), 480.15 (M+H⁺, 100).

m.p. = 368.9-369.0 °C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 697, 736, 832, 1020, 1053, 1104, 1182, 1353, 1421, 1445, 1514, 1712, 1772, 3064, 3189.

HRMS (M+Na⁺, ESI) *m/z* calcd for C₃₄H₂₅NO₂Na : 502.1777 ; **found** : 502.1773.

5,6-Bis(4-bromophenyl)-4,7-diphenylisoindoline-1,3-dione (87) was synthesized using the general procedure F starting from 271 mg of tetracyclone **77** (0.50 mmol) and 92 mg of bromomaleimide (0.53 mmol) heated in bromobenzene during 23h. After filtration, **87** was isolated as a white solid (265 mg, 87%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.43 (bs, 1H), 7.25-7.21 (m, 6H), 7.09-7.06 (m, 4H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 166.17, 146.66, 139.74, 136.67, 134.90, 132.20, 130.52, 129.72, 129.05, 127.77, 127.60, 121.01.

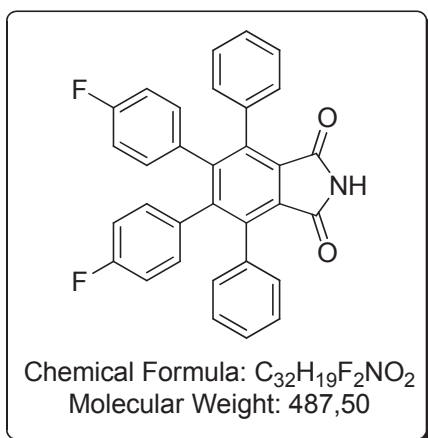
MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 639.70 (M+C₂H₅⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 12), 637.70 (M+C₂H₅⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 30), 635.70 (M+C₂H₅⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 18), 611.81 (M+H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 29), 609.82 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 100), 607.82 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 41).

m.p. > 380°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 699, 738, 764, 841, 1008, 1072, 1057, 1100, 1355, 1417, 1446, 1488, 1711, 1769, 3060, 3160.

Anal. Calcd for $C_{32}H_{19}Br_2NO_2$ C, 63.08; H, 3.15; N, 2.30. **Found** : C, 62.84; H, 2.81; N, 2.37.

5,6-Bis(4-fluorophenyl)-4,7-diphenylisoindoline-1,3-dione (88) was synthesized using the general procedure F starting from 168 mg of tetracyclone **78** (0.40 mmol) and 73 mg of bromomaleimide (0.42 mmol) heated in 3 mL of bromobenzene during 22h. After filtration, **88** was isolated as a grey solid (161 mg, 83%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.45 (bs, 1H), 7.24-7.23 (m, 6H), 7.10-7.08 (m, 4H), 6.71-6.67 (m, 4H), 6.65-6.60 (m, 4H).

^{19}F NMR (375 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : -115.35 (s, 2F).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 162.81, 161.72 (d, J = 275.8 Hz), 147.60, 140.26, 135.15, 133.97 (d, J = 3.5 Hz), 132.57 (d, J = 8.1 Hz), 130.11, 128.10, 127.93, 125.68, 114.78 (d, J = 21.7 Hz).

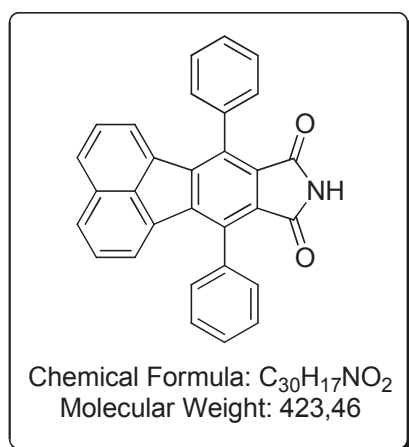
MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 527.86 ($M+C_3H_5^+$, 6), 515.93 ($M+C_2H_5^+$, 35), 487.94 ($M+H^+$, 100).

m.p. = 309.0-309.1°C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 697, 740, 768, 802, 846, 1015, 1055, 1095, 1106, 1158, 1222, 1355, 1508, 1602, 1712, 1773, 3071, 3177, 3507, 3661.

HRMS ($M+Na^+$, ESI) m/z calcd for : $C_{32}H_{19}F_2NO_2Na$: 510.1276 ; **found** : 510.1270.

7,11-Diphenyl-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (102) was synthesized using the general procedure F starting from 178 mg of acetylclone **89** (0.50 mmol) and 91 mg of bromomaleimide (0.53 mmol) heated in 4 mL of bromobenzene during 20h. After filtration and purification over silica gel using AcOEt, **102** was isolated as a yellow solid (164 mg, 78%).



1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 11.14 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64-7.62 (m, 6H), 7.57-7.55 (m, 4H), 7.48 (dd, J = 7.8, 7.5 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 7.2 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 173.86, 147.83, 141.36, 140.82, 139.71, 138.20, 135.24, 134.74, 134.67, 134.61, 134.53, 134.38, 134.11, 130.62.

MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 500.44 ($M+C_3H_5^+$, 6), 452.04

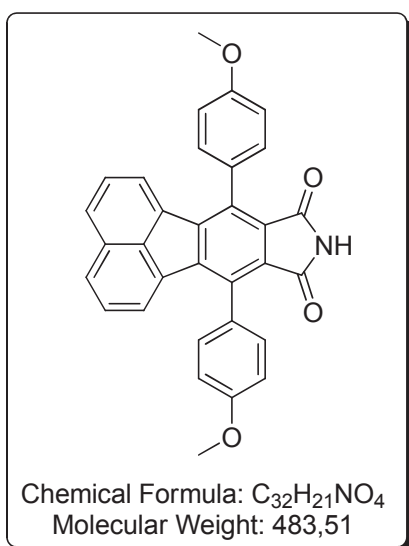
($M+C_2H_5^+$, 24), 424.09 ($M+H^+$, 100).

m.p. = 343.3-343.4°C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 693, 759, 767, 826, 1024, 1115, 1302, 1315, 1360, 1425, 1442, 1706, 1762, 3058, 3194.

HRMS ($M+Na^+$, ESI) m/z calcd for $C_{30}H_{17}NO_2Na$: 446.1152 ; **found** : 446.1149.

7,11-Bis(4-methoxyphenyl)-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (103) was synthesized using the general procedure F starting from 166 mg of acetylclone **90** (0.40 mmol) and 72 mg of bromomaleimide (0.41 mmol) heated in 3 mL of bromobenzene during 23h. After purification over silica gel using CH_2Cl_2 /AcOEt, **103** was isolated as a yellow solid (191 mg, 98%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 167.45, 160.21, 143.99, 136.03, 134.96, 133.60, 130.43, 129.95, 129.07, 128.82, 128.38, 127.82, 125.88, 114.57, 55.67.

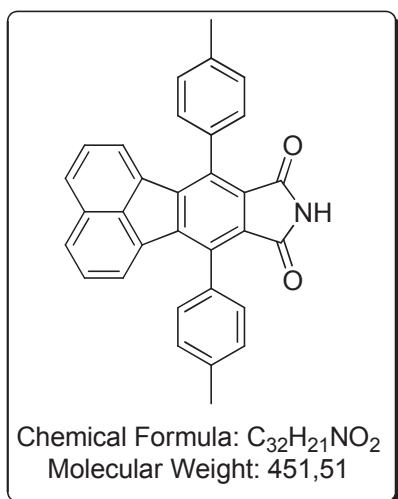
MS (DCI^+ , Methane) m/z (%) : 523.93 ($M+C_3H_5^+$, 2), 512.09 ($M+C_2H_5^+$, 14), 484.18 ($M+H^+$, 100).

m.p. = 321.0-321.1°C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 763, 826, 1026, 1115, 1171, 1287, 1318, 1358, 1426, 1437, 1524, 1609, 1708, 1763, 2835, 3062, 3190, 3637.

HRMS ($M+Na^+$, ESI) m/z calcd for $C_{32}H_{21}NO_4Na$: 506.1363 ; **found** : 506.1358.

7,11-Di-*p*-tolyl-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (104) was synthesized using the general procedure F starting from 115 mg of acetylclone **91** (0.30 mmol) and 54 mg of bromomaleimide (0.31 mmol) heated in 3 mL of bromobenzene during 23h. After purification over silica gel using CH₂Cl₂/ AcOEt, **104** was isolated as a yellow solid (119 mg, 85%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.46-7.39 (m, 10H), 7.30 (bs, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 167.41, 143.74, 138.71, 136.32, 134.92, 134.91, 133.61, 132.73, 129.91, 129.87, 128.96, 128.79, 128.36, 125.89, 21.98.

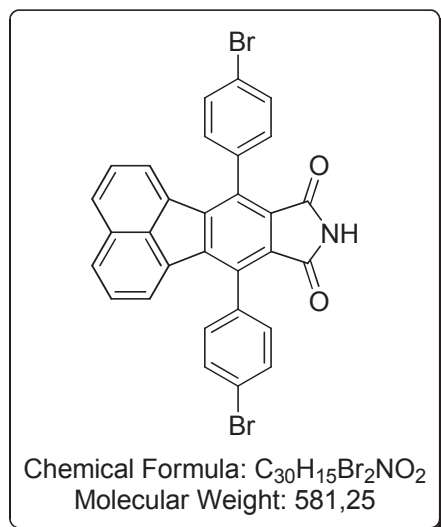
MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 492.03 (M+C₃H₅⁺, 4), 480.01 (M+C₂H₅⁺, 16), 452.06 (M+H⁺, 100).

m.p. = 315.0-315.1°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 721, 762, 812, 1021, 1044, 1113, 1317, 1358, 1425, 1708, 1768, 2980, 3057, 3194.

HRMS (M+Na⁺, ESI) *m/z* calcd for C₃₂H₂₁NO₂Na : 474.1465 ; found : 474.1461.

7,11-Bis(4-bromophenyl)-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (105) was synthesized using the general procedure F starting from 154 mg of acetylclone **93** (0.30 mmol) and 54 mg of bromomaleimide (0.31 mmol) heated in 3 mL of bromobenzene during 24h. After purification over silica gel using CH₂Cl₂/ AcOEt, **105** was isolated as a yellow solid (176 mg, quant.).



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 11.24 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.63 (dd, *J* = 7.9, 7.5 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 6.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 168.81, 142.61, 135.44, 134.61, 134.44, 133.20, 132.59, 132.01, 130.35, 129.91, 129.88, 129.36, 125.71, 122.93.

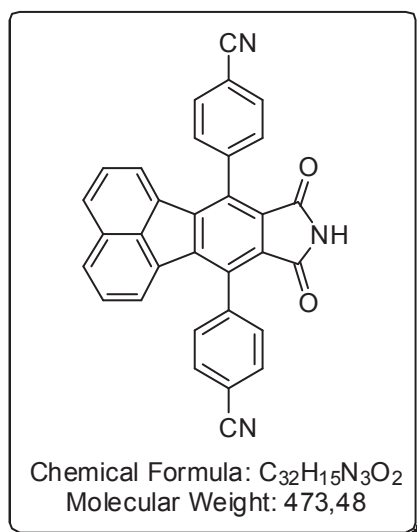
MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 612.14 ($M+C_2H_5^+$, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 13), 610.14 ($M+C_2H_5^+$, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 28), 608.10 ($M+C_2H_5^+$, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 18), 584.21 ($M+H^+$, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 49), 582.26 ($M+H^+$, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 100), 580.34 ($M+H^+$, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 53).

Decomposition occurred above 350°C before melting.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 760, 772, 814, 829, 1010, 1039, 1068, 1113, 1317, 1357, 1426, 1591, 1707, 1764, 2922, 3054, 3167.

HRMS ($M+Na^+$, ESI) m/z calcd for $C_{30}H_{15}^{79}Br^{81}BrNO_2Na$: 603.9344 ; **found :** 603.9342.

4,4'-(8,10-Dioxo-9,10-dihydro-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-7,11-diyl)dibenzonitrile (106) was synthesized using the general procedure F starting from 203 mg of acetylclone **93** (0.5 mmol) and 98 mg of bromomaleimide (0.55 mmol) heated in 3 mL of bromobenzene during 56h. After purification over silica gel using CH₂Cl₂/ AcOEt, **106** was isolated as a yellow solid (211 mg, 89%).



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 11.31 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 7.1 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 168.79, 142.38, 141.34, 134.29, 134.09, 133.64, 133.24, 131.08, 130.42, 130.18, 129.81, 129.55, 125.94, 119.86, 112.56.

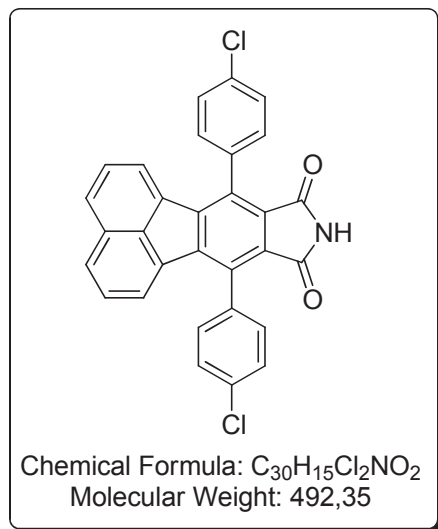
MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 513.77 ($M+C_3H_5^+$, 3), 501.91 ($M+C_2H_5^+$, 18), 473.92 ($M+H^+$, 100).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 718, 745, 762, 774, 825, 831, 896, 1011, 1021, 1036, 1047, 1112, 1124, 1318, 1360, 1386, 1431, 1479, 1607, 1710, 1761, 2192, 2222, 3061, 3182.

m. p. > 380°C.

7,11-Bis(4-chlorophenyl)-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (107) was synthesized using the general procedure F starting from 213 mg of acetylclone **95** (0.50 mmol) and 91 mg of

bromomaleimide (0.51 mmol) heated in 5 mL of bromobenzene during 21h. After filtration, **107** was isolated as a yellow solid (220 mg, 89%).



1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 11.23 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.63-7.60 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 168.84, 142.71, 135.07, 134.64, 134.47, 134.30, 133.22, 131.74, 130.37, 129.94, 129.92, 129.70, 129.37, 125.73.

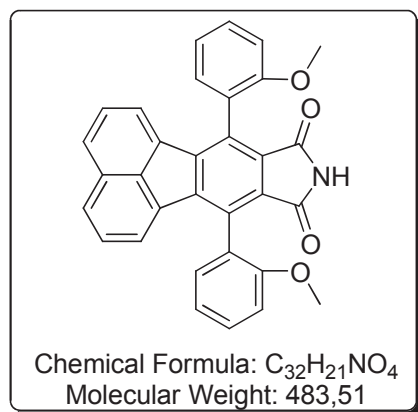
MS (ESI-) *m/z* (%) : 491.9 (M-H⁺, [³⁵Cl, ³⁷Cl], 83), 489.9 (M-H⁺, [³⁵Cl, ³⁵Cl], 100).

m.p. = 365.0-365.1°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 760, 815, 829, 1013, 1081, 1096, 1114, 1317, 1359, 1428, 1475, 1598, 1707, 1767, 3057, 3165.

HRMS (M+Na⁺, ESI) *m/z* calcd for $C_{30}H_{15}^{35}Cl_2NO_2$: 514.0372 ; found : 514.0370.

7,11-Bis(2-methoxyphenyl)-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (108) was synthesized using a modified general procedure F starting from 333 mg of tetracyclone **96** (0.80 mmol) and 157 mg of bromomaleimide (0.88 mmol) (0.08 mmol of bromomaleimide were added after 62h of reaction) heated in 5 mL of bromobenzene during 86h. After purification over silica gel using CH₂Cl₂/ AcOEt, **108** was isolated as a yellow solid (383 mg, 98%).



1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.43 and 7.39 (2 dd in a 56 : 44 ratio, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 2H), 7.30 and 7.29 (2 d in a 44 : 56 ratio, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.19 and 7.18 (2 t in a 56 : 44 ratio, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.83 and 6.82 (2 d in a 56 : 44 ratio, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.68 and 3.65 (2 s in a 44 : 56 ratio, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 167.93 and 167.90 (splitted signals of atropoisomers), 156.70, 142.33, 134.08, 132.19, 131.27 and 131.23 (splitted signals

of atropoisomers), 130.22, 130.09 and 130.04 (splitted signals of atropoisomers), 129.52 and 129.48 (splitted signals of atropoisomers), 129.28, 128.57, 128.24, 123.92, 123.84, 120.78, 111.54, 55.48 and 55.40 (splitted signals of atropoisomers).

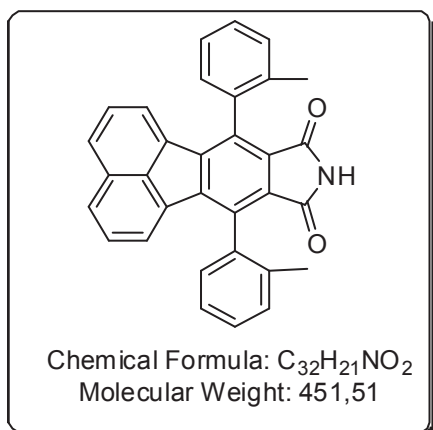
MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 523.99 (M+C₃H₅⁺, 5), 511.93 (M+C₂H₅⁺, 18), 483.96 (M+H⁺, 100).

m. p. = 364.4-364.5°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 756, 1022, 1047, 1108, 1127, 1239, 1270, 1318, 1362, 1384, 1426, 1459, 1477, 1491, 1582, 1601, 1706, 1759, 3058, 3202.

HRMS (M+Na⁺, ESI) m/z calcd for C₃₂H₂₁O₄NNa : 506.1363 ; **found :** 506.1354.

7,11-Di-*o*-tolyl-8H-acenaphtho[1,2-*f*]isoindole-8,10(9H)-dione (109) was synthesized using a modified general procedure F starting from 384 mg of acecyclone **97** (1 mmol) and 196 mg of bromomaleimide (1.1 mmol), (1 mmol of bromomaleimide were added after 30h of reaction), heated in 10 mL of bromobenzene during 78h. After purification over silica gel using CH₂Cl₂/AcOEt, 624 mg of a 48:52 mixture of **109**:residual bromomaleimide was isolated. To a stirred solution of this product in 10 mL of MeOH were added 227 mg of AcONa (3.15 mmol) and 200 mg L-cysteine (1.65 mmol). After 1.5 h, water and CH₂Cl₂ were added, the organic layer was collected and the aqueous one was extracted several times with CH₂Cl₂. The organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and solvents were removed under vacuum. Filtration of the crude product over silica gel using CH₂Cl₂/AcOEt gave **109** free of bromomaleimide as a yellow solid (436 mg, 97%).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 – 7.37 (m, 11H), 6.74 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 167.56, 143.64, 136.31 and 136.21 (splitted signals of atropoisomers), 135.39, 135.32 and 135.30 (splitted signals of atropoisomers), 134.95, 133.50, 130.73 and 130.70 (splitted signals of atropoisomers), 129.88, 129.20, 129.14, 128.91, 128.86, 128.63, 126.72 and 126.70 (splitted signals of

atropoisomers), 125.31 and 125.29 (splitted signals of atropoisomers), 20.22 and 20.13 (splitted signals of atropoisomers).

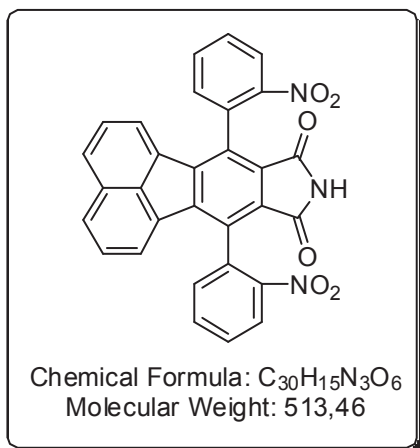
MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 492.07 ($M+C_3H_5^+$, 6), 479.98 ($M+C_2H_5^+$, 21), 452.01 ($M+H^+$, 100).

m. p. = 285.9 – 292.0°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 727, 762, 776, 828, 1025, 1033, 1112, 1127, 1317, 1362, 1383, 1428, 1714, 1766, 2918, 3198.

HRMS ($M+Na^+$, ESI) m/z calcd for $C_{32}H_{21}O_2NNa$: 474.1465 ; **found :** 474.1457.

7,11-Bis(2-nitrophenyl)-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (110) was synthesized using a modified general procedure F starting from 2.655 g of acetylclonidine (solvated with 1 molecule of CH_2Cl_2) **98** (5 mmol) and 0.968 g of bromomaleimide (5.5 mmol) (2.5 mmol of bromomaleimide were added after 4 days of reaction and additional 3.5 mmol after 7 days) heated in 13 mL of bromobenzene during 12 days. After purification over silica gel using CH_2Cl_2 /AcOEt, 2.210 g of a 76:24 mixture of **110**:residual bromomaleimide was isolated. To a stirred solution of this product in 150 mL of CH_2Cl_2 /MeOH in a 1:1 ratio were added 0.356 g of AcONa (4.34 mmol) and 0.263 g L-cysteine (2.17 mmol). After 1 h, water and CH_2Cl_2 were added, the organic layer was collected and the aqueous one was extracted several times with CH_2Cl_2 . The organic layers were washed 3 times with water and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Removal of the solvents under vacuum yielded **111** free of bromomaleimide as a yellow solid (2.326 g, 90%).



¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 8.49-8.46 and 8.45-8.43 (2 m in a 38 : 62 ratio, 2H), 7.93 – 7.81 (m, 6H), 7.71 and 7.64 (2 dd in a 62 : 38 ratio, J = 7.4, 1.5 Hz, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.37 (bs, 1H), 6.76 and 6.75 (2 d in a 38 : 62 ratio, J = 7.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 169.14 and 169.07 (splitted signals of atropoisomers), 148.80, 142.59 and 142.57 (splitted signals of atropoisomers), 135.79 and 135.75 (splitted signals of atropoisomers), 134.25 and 134.19 (splitted signals of

atropoisomers), 133.29 and 133.27 (splitted signals of atropoisomers), 133.02 and 132.86 (splitted signals of atropoisomers), 131.80 and 131.77 (splitted signals of atropoisomers), 131.64 and 131.61 (splitted signals of atropoisomers), 131.17 and 131.05 (splitted signals of atropoisomers), 130.56 and 130.55 (splitted signals of atropoisomers), 130.34 and 130.29 (splitted signals of

atropoisomers), 129.68, 129.46 and 129.42 (splitted signals of atropoisomers), 126.13 and 126.10 (splitted signals of atropoisomers), 125.28 and 125.20 (splitted signals of atropoisomers).

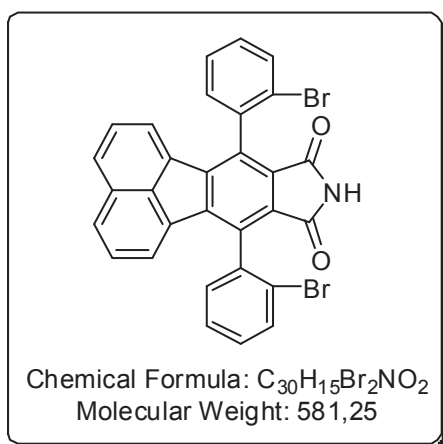
MS (DCI⁺, Methane) *m/z* (%) : 553.95 (M+C₃H₅⁺, 5), 541.85 (M+C₂H₅⁺, 14), 513.91 (M+H⁺, 100).

m. p. = 325.8-329.3°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 668, 702, 712, 730, 753, 764, 774, 824, 850, 1113, 1340, 1427, 1489, 1517, 1573, 1704, 1763, 3202.

HRMS (M+Na⁺, ESI) *m/z* calcd for C₃₅H₁₅O₆N₃Na : 536.0853 ; **found :** 536.0846.

7,11-Bis(2-bromophenyl)-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (111) was synthesized using a modified general procedure F starting from 822 mg of acecyclone **99** (1.60 mmol) and 313 mg of bromomaleimide (1.76 mmol) (0.8 mmol of bromomaleimide were added after 62h of reaction) heated in 2 mL of bromobenzene during 86h. After purification over silica gel using CH₂Cl₂/AcOEt, 1158 mg of a 80:20 mixture of **109**:residual bromomaleimide was isolated. To a stirred solution of this product in 80 mL of CH₂Cl₂/MeOH in a 1:1 ratio were added 83 mg of AcONa (1 mmol) and 69 mg L-cysteine (0.57 mmol). After 2h, water and CH₂Cl₂ were added, the organic layer was collected and the aqueous one was extracted several times with CH₂Cl₂. The organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and solvents were removed under vacuum. Filtration of the crude product over silica gel using CH₂Cl₂/AcOEt gave **111** free of bromomaleimide as a yellow solid (827 mg, 89%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.02 – 7.81 (m, 4H), 7.62 – 7.38 (m, 9H), 6.84 and 6.83 (2 d in a 27 : 73 ratio, *J* = 7.1 Hz, 2H).

¹H NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 11.30 and 11.26 (2 s in a 27 : 73 ratio, 1H), 8.06 and 8.05 (2 d in a 27 : 73 ratio, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.72 – 7.48 (m, 8H), 6.72 and 6.71 (2 d in a 27 : 73 ratio, *J* = 7.1 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 168.80 and 168.74

(splitted signals of atropoisomers) , 143.02 and 143.00 (splitted signals of atropoisomers), 137.22 and 137.10 (splitted signals of atropoisomers), 134.53 and 134.46 (splitted signals of atropoisomers), 134.39 and 134.31 (splitted signals of atropoisomers), 133.76, 133.25 and 133.23 (splitted signals of atropoisomers), 131.86 and 131.83 (splitted signals of atropoisomers), 131.61

and 131.54 (splitted signals of atropoisomers), 130.46, 130.24 and 130.16 (splitted signals of atropoisomers), 130.13 and 130.04 (splitted signals of atropoisomers), 129.61, 129.42 and 129.37 (splitted signals of atropoisomers), 125.28 and 125.20 (splitted signals of atropoisomers), 123.48 and 123.44 (splitted signals of atropoisomers).

MS (ESI⁺) m/z (%) : 583.9 (M+H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 41), 582.0 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 100), 580.0 (M+H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 43).

m. p. = 283.9-305.8°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 686, 697, 729, 759, 827, 1004, 1028, 1044, 1113, 1267, 1306, 1320, 1339, 1364, 1385, 1424, 1714, 1762, 3249.

HRMS (M+Na⁺, ESI) m/z calcd for C₃₀H₁₅O₂N⁷⁹Br⁸¹Br : 603.9341 ; **found :** 603.9333.

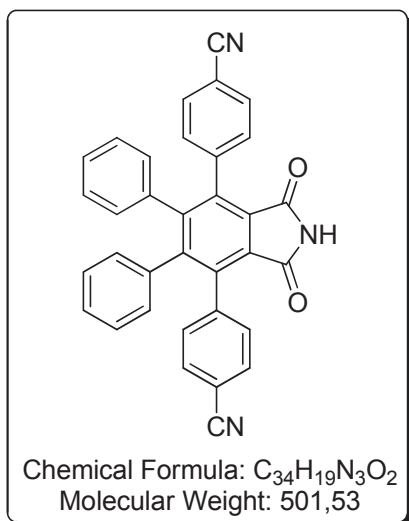
X. Transformations of phtalimides

1) Cyanations

General procedure G : von Braun-Rosenmund cyanation of brominated phtalimides

A stirred solution of brominated phtalimide and CuCN in anhydrous DMF was refluxed for the indicated time under argon. The mixture was then allowed to cool to room temperature and poured in a mixture of CHCl₃ and aqueous NH₄OH (30 wt %) which was vigorously stirred for several minutes. Filtration was carried out to remove insoluble salts. The organic layer, isolated from the filtrate, was washed several times with water and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvents under vacuum gave a crude solid. Purification by silica gel chormatography using CH₂Cl₂/AcOEt yielded the cyanated product.

4,4'-(1,3-Dioxo-5,6-diphenylisoindoline-4,7-diyl)dibenzonitrile (112) was synthesized using general procedure G starting from 0.913 mg of 4,7-bis(4-bromophenyl)-5,6-diphenylisoindoline-1,3-dione (1.5 mmol) and 1.074 g of CuCN (6 mmol) in 6 mL of anhydrous DMF refluxed during 15.5h under argon. After purification by silica gel chromatography **112** was isolated as a white solid (689 g, 90%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.52 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 6.97 – 6.89 (m, 6H), 6.71-6.69 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 166.40, 148.57, 140.44, 138.60, 137.05, 131.58, 131.02, 130.74, 128.98, 127.86, 127.50, 118.96, 111.93.

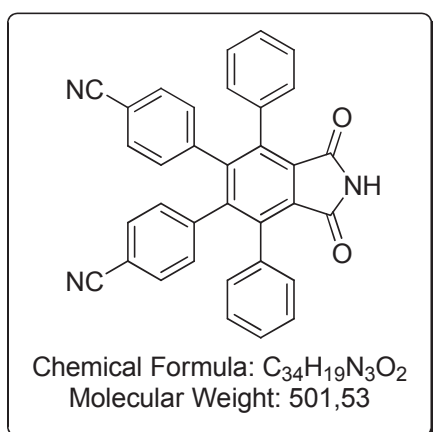
MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 541.90 ($M+C_3H_5^+$, 6), 529.93 ($M+C_2H_5^+$, 18), 502.06 ($M+H^+$, 100).

m. p. = 364.7-364.8°C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 699, 713, 763, 847, 1018, 1051, 1355, 1608, 1684, 1718, 1768, 2228, 3220.

HRMS ($M+Na^+$, ESI) m/z calcd for $C_{34}H_{19}O_2N_3Na$: 524.1370 ; found : 1362.

4,4'-(1,3-Dioxo-4,7-diphenylisoindoline-5,6-diyl)dibenzonitrile (113) was synthesized using general procedure G starting from 0.913 mg of 5,6-bis(4-bromophenyl)-4,7-diphenylisoindoline-1,3-dione (1.5 mmol) and 1.074 g of CuCN (6 mmol) in 6 mL of anhydrous DMF refluxed during 15.5h under argon. After purification by silica gel chromatography **113** was isolated as a white solid (689 g, 90%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.50 (s, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 10H), 7.08-7.05 (m, 4H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 166.12, 145.97, 142.76, 139.95, 134.48, 131.63, 131.54, 130.00, 129.95, 128.55, 128.17, 118.42, 111.44.

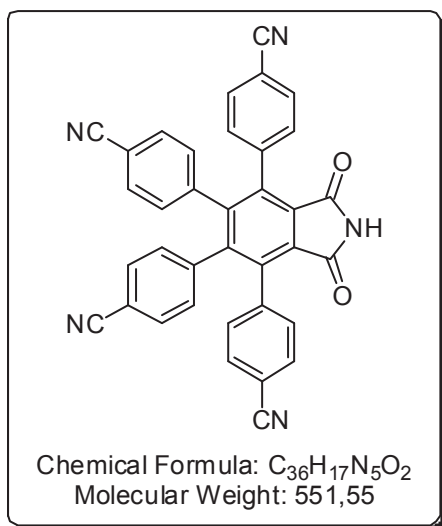
MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 541.86 ($M+C_3H_5^+$, 8), 529.90 ($M+C_2H_5^+$, 24), 501.95 ($M+H^+$, 100).

m. p. = 378.5-378.6°C

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 698, 736, 756, 773, 858, 1017, 1025, 1045, 1098, 1252, 1298, 1346, 1397, 1429, 1444, 1505, 1606, 1724, 1772, 2227, 2242, 3052, 3287.

HRMS ($\text{M}+\text{Na}^+$, ESI) m/z calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_3\text{Na}$: 524.1370 ; **found :** 524.1362.

4,4',4'',4'''-(1,3-Dioxoisindoline-4,5,6,7-tetrayl)tetrabenzonitrile (114) was synthesized using general procedure G starting from 2.350 g of 4,5,6,7-tetrakis(4-bromophenyl)isoindoline-1,3-dione (3 mmol) and 4.300 g of CuCN (24 mmol) in 15 mL of anhydrous DMF refluxed overnight under argon. After purification by silica gel chromatography was isolated as a white solid (0.931 g of a 42:28:30 mixture of **114**: CH_2Cl_2 and residual DMF, yield was determined by ^1H NMR : 49%).



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 165.40, 146.02, 141.36, 138.97, 138.53, 132.05, 132.03, 131.32, 130.75, 130.08, 118.40, 117.87, 113.00, 112.49.

MS (DCI^+ , Methane) m/z : 591.81 ($\text{M}+\text{C}_3\text{H}_5^+$, 2), 579.86 ($\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5^+$, 22), 552.01 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

m. p. > 380°C

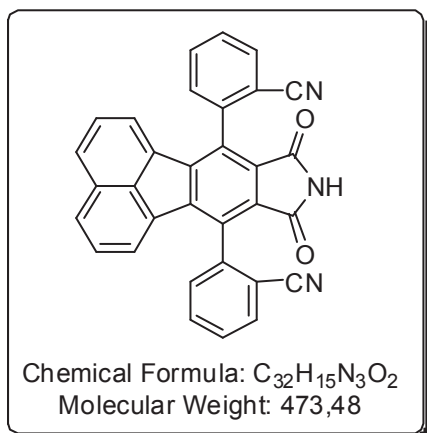
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 668, 733, 764, 846, 869, 1015, 1031, 1255, 1273, 1311, 1356, 1401, 1607, 1683, 1722, 1738, 1778, 2225, 3355.

HRMS ($\text{M}+\text{Na}^+$, ESI) m/z calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_5\text{Na}$: 574.1275 ; **found :** 574.1270.

2,2'-(8,10-Dioxo-9,10-dihydro-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-7,11-diyl)dibenzonitrile (115) : a mixture of 290 mg of **111** (0.5 mmol) and 358 mg of CuCN (2 mmol) in 1 mL of NMP was heated at 200°C by microwaves irradiation for 2.5h. CH_2Cl_2 was then added and the mixture was filtered over celite. The filtrate was washed 3 times with a 30 wt % aqueous solution of NH_4OH and then 4 times with water. The organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 before removal of the

solvent. After purification by silica gel chromatography using CH₂Cl₂ and AcOEt **115** was isolated in a diastereomeric ratio of 53 : 47 of **115-dia1** and **115-dia2** (named after the elution order) as a yellow solid (137 mg, 72%).

115-dia1



R_f = 0.26 (AcOEt : CH₂Cl₂ 5 : 95)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 11.56 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.99 – 7.87 (m, 4H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 168.55, 143.16, 139.47, 134.78, 134.29, 133.71, 133.19, 132.10, 131.24, 130.89, 130.57, 130.48, 130.12, 129.65, 125.51, 118.48, 112.69.

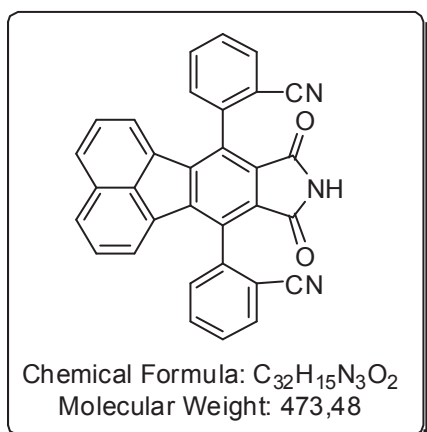
MS (ESI⁺) *m/z* (%) : 471.9 (M+H⁺, 100).

m. p. = 349.7-351.6°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 762, 799, 1027, 1110, 1259, 1309, 1323, 1365, 1387, 1429, 1653, 1684, 1717, 1762, 2229, 2924, 2960, 3069, 3258.

HRMS (M+Na⁺, ESI) *m/z* calcd for C₃₂H₁₅O₂N₃Na : 496.1057 ; found : 496.1048.

115-dia2



R_f = 0.16 (AcOEt : CH₂Cl₂ 5 : 95)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 11.53 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.97 – 7.85 (m, 4H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 168.59, 143.11, 139.60, 134.73, 134.27, 133.77, 133.20, 132.07, 131.01, 130.86, 130.54, 130.51, 130.16, 129.66, 125.46, 118.28, 112.78.

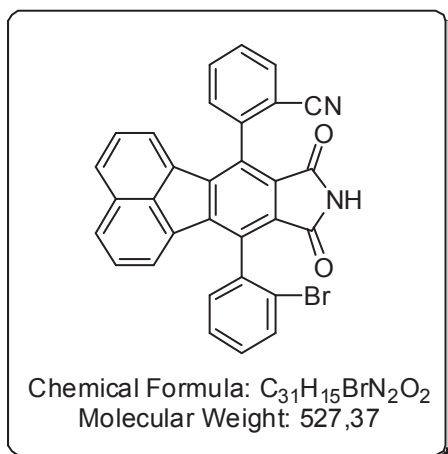
MS (ESI⁺) *m/z* (%) : 471.9 (M+H⁺, 100)

m. p. = 328.4-328.5°C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 758, 773, 811, 824, 1006, 1025, 1097, 1108, 1320, 1365, 1387, 1429, 1472, 1684, 1722, 1769, 2222, 3358.

HRMS ($\text{M}+\text{Na}^+$, ESI) m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_3\text{Na}$: 496.1057 ; **found :** 496.1048.

2-(11-(2-Bromophenyl)-8,10-dioxo-9,10-dihydro-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindol-7-yl)benzonitrile (116) : this product was isolated when the second cyanation reaction was not complete.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.99 (dd, $J = 6.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.95 – 7.83 (m, 4H), 7.80 – 7.68 (m, 2H), 7.62 – 7.39 (m, 6H), 6.85 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 168.74, 168.68, 168.54, 168.50, 143.19, 143.17, 142.96, 142.92, 139.85, 139.70, 134.82, 134.73, 134.71, 134.23, 134.21, 134.17, 134.15, 133.94, 133.92, 133.16, 133.09, 133.07, 133.03, 132.96, 131.70, 131.57, 131.54, 131.23, 131.04, 130.77, 130.58, 130.54, 130.41, 130.35, 130.32,

130.29, 130.23, 130.16, 130.12, 129.63, 129.51, 128.76, 128.74, 125.33, 125.29, 125.24, 125.22, 118.51, 118.41, 112.79, 112.73. (Some signals are splitted due to atropoisomerism).

MS (DCI, Methane) m/z (%) : 528.81 ($\text{M}+\text{H}^+$, [^{81}Br], 100), 526.85 ($\text{M}+\text{H}^+$, [^{79}Br], 95), 411.03 ($\text{M}-\text{Br}+\text{H}^+$, 71).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 758, 1027, 1111, 1305, 1321, 1363, 1386, 1427, 1684, 1711, 1764, 2223, 2852, 2922, 2953, 3061, 3196.

m. p. = 314.6-320.8°C.

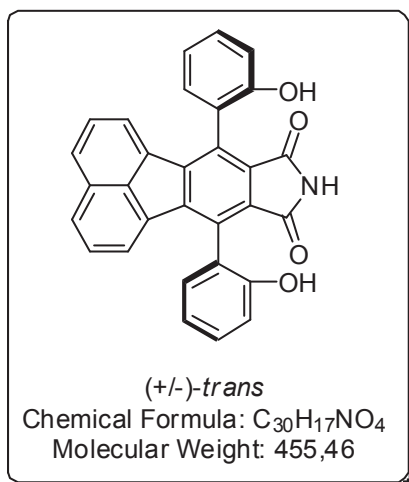
HRMS ($\text{M}+\text{Na}^+$, ESI) m/z calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_2^{79}\text{BrNa}$: 549.0209 ; **found :** 549.0203.

2) Synthesis of enantiopur *trans-ortho*-biphenols

Formation of biphenols by demethylation : to a stirred solution of 2.352 g of **108** (4.87 mmol in 30 mL of anhydrous CH_2Cl_2 were added, at -78°C , 2.40 mL of pure BBr_3 (16.6 mmol), the temperature was then raised to 25°C and the solution was stirred overnight. MeOH was then added at 0°C and solvents were removed under vacuum. This process was repeated 3 times. Purification of the

crude product by silica gel chromatography using Et₂O and CH₂Cl₂ gave first **119-trans** and second **119-cis** as yellow solids in a global yield of 92% (*trans/cis* ratio = 55 : 45).

***trans*-7,11-Bis(2-hydroxyphenyl)-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (*trans* 119)**



R_f = 0.40 (AcOEt : CH₂Cl₂ 30 : 70).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 11.05 (s, 1H), 9.47 (s, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 169.03, 155.70, 143.40, 135.33, 133.18, 132.65, 130.92, 130.69, 130.60, 130.14, 129.35, 129.15, 125.06, 123.35, 120.19, 116.68.

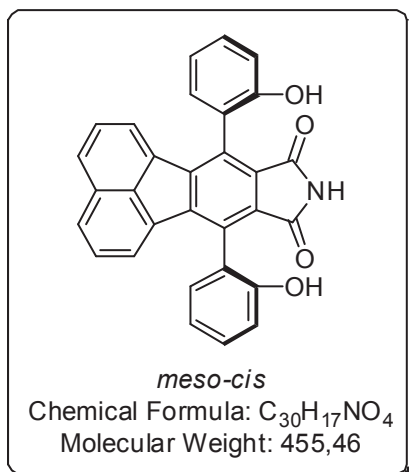
MS (ESI) *m/z* (%) : 454.0 (M-H⁺, 100).

m. p. = 364.4-364.8°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 745, 763, 773, 825, 1029, 1113, 1292, 1319, 1363, 1428, 1454, 1684, 1704, 1762, 3349, 3419.

HRMS (M+Na⁺, ESI) *m/z* calcd for C₃₀H₁₇O₄NNa : 478.1050 ; found : 478.1043.

***cis*-7,11-Bis(2-hydroxyphenyl)-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (*cis*-119)**



R_f = 0.14 (AcOEt : CH₂Cl₂ 30 : 70)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 11.03 (s, 1H), 9.57 (s, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 169.06, 155.77, 143.36, 135.37, 133.20, 132.75, 131.06, 130.65, 130.59, 130.13, 129.31, 129.13, 125.04, 123.38, 120.13, 116.61.

MS (ESI-) m/z (%) : 454.0 (M-H⁺, 100).

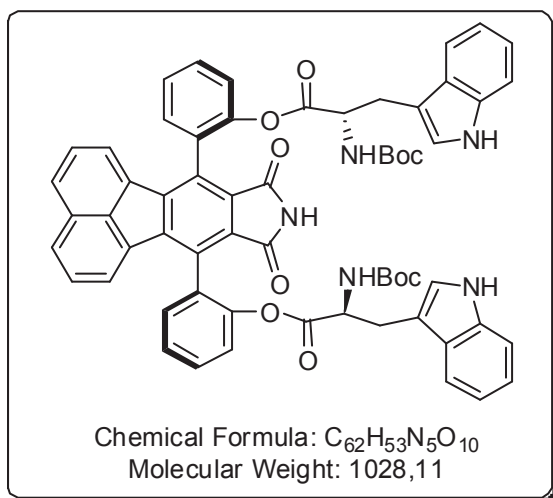
m. p. = 351.5-351.6°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 744, 763, 776, 815, 828, 1027, 1100, 1111, 1281, 1319, 1363, 1426, 1452, 1589, 1609, 1684, 1706, 1756, 3244, 3435.

HRMS (M+Na⁺, ESI) m/z calcd for C₃₂H₁₇O₄NNa : 478.1050 ; found : 478.1042.

Formation of diastereomeric bisesters of trans-biphenol : to a stirred solution of 454 mg of ($\pm$)-*trans*-**119** (1 mmol) in 30 mL of CH₂Cl₂ were added 412 mg of DCC (2 mmol), 609 mg of *N*-(α)-Boc-L-tryptophane (2 mmol) and 12 mg of DMAP (0.1 mmol). The resulting solution was stirred for 5h before being filtered over frit. Removal of the solvent under vacuum gave a crude product which was purified by silica gel chromatography. A yellow solid was eluted first (594 mg of a 60 : 40 mixture of **120** : DCU, yield was calculated by ¹H NMR : 96%). followed by **121** as another yellow solid (454 mg, 88%).

(2*S*,2'*S*)-2,2'-((7*R*,11*R*)-8,10-Dioxo-9,10-dihydro-8*H*-acenaphtho[1,2-*f*]isoindole-7,11-diyl)bis(2,1-phenylene)-bis(2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(1*H*-indol-3-yl)propanoate) (**120**)



R_f = 0.51 (AcOEt : CH₂Cl₂ 30 : 70)

$[\alpha]_{\text{Na}}^{20} = -16.0$ (c = 0.8, THF).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 11.36 and 11.29 (2 s in a 24 : 76 ratio, 1H), 10.79 and 10.76 (2 s in a 24 : 76 ratio, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.77 – 7.63 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.37 – 7.22 (m, 4H), 7.10 – 6.97 (m, 6H), 6.97 – 6.86 (m, 6H), 6.86 – 6.73 (m, 2H), 4.07 – 3.87 (m, 2H), 2.38 – 2.10 (m, 4H),

1.21 (s, 14H), 1.13 (s, 4H).

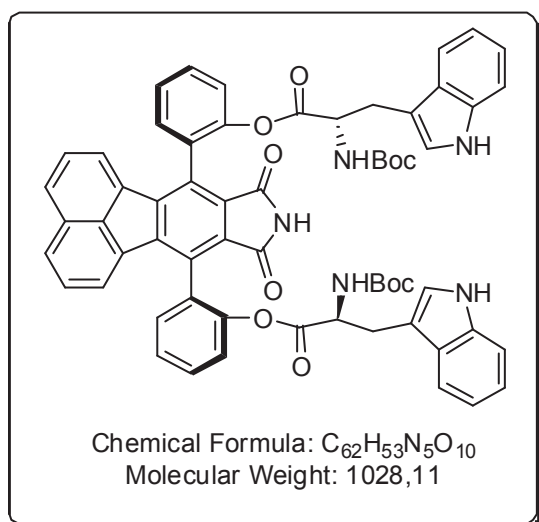
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 171.58, 168.47, 156.25, 148.96, 143.59, 136.90, 134.27, 133.48, 131.05, 130.99, 130.51, 130.31, 130.17, 129.77, 129.22, 129.00, 127.37, 127.09, 126.03, 124.48, 123.77, 121.87, 119.38, 118.02, 112.38, 110.25, 79.12, 55.11, 28.91, 25.38.

MS (ESI-) m/z (%) : 1026 (M-2H⁺, 100).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 1158, 1309, 1365, 1489, 1506, 1521, 1539, 1558, 1569, 1576, 1623, 1653, 1684, 1700, 1717, 1733, 1761, 1771, 2850, 2928, 3324, 3396.

HRMS (M+Na⁺, ESI) m/z calcd for C₆₂H₅₃O₁₀N₅Na : 1050.3685 ; **found :** 1050.3674.

(2*S*,2'*S*)-2,2'-((7*S*,11*S*)-8,10-Dioxo-9,10-dihydro-8*H*-acenaphtho[1,2-*f*]isoindole-7,11-diyl)bis(2,1-phenylene)-bis(2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(1*H*-indol-3-yl)propanoate) (121)



R_f = 0.12 (AcOEt : CH₂Cl₂ 30 : 70)

$[\alpha]_{\text{Na}}^{20}$ = -32.1 (c = 1.1, THF)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 11.22 and 11.16 (2 s in a ratio 20 : 80 ratio, 1H), 10.76 and 10.74 (2 s in a 20 : 80 ratio, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.77 – 7.60 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.43 and 7.38 (2 d in a 20 : 80 ratio, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35-7.21 (m, 4H), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.04 – 6.89 (m, 4H), 6.81 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.52 – 6.26 (m, 4H), 3.98 – 3.76 (m, 2H), 2.52 – 2.23

(m, 4H), 1.15 (s, 15H), 0.99 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 171.34, 168.45, 156.22, 149.02, 143.67, 136.77, 134.65, 134.54, 133.58, 131.31, 130.96, 130.46, 130.30, 129.72, 129.28, 129.03, 127.25, 126.92, 125.53, 124.35, 123.52, 121.70, 119.03, 117.94, 112.22, 110.34, 79.12, 55.31, 28.81, 26.28.

MS (ESI-) m/z (%) : 1026.2 (M-2H⁺, 100).

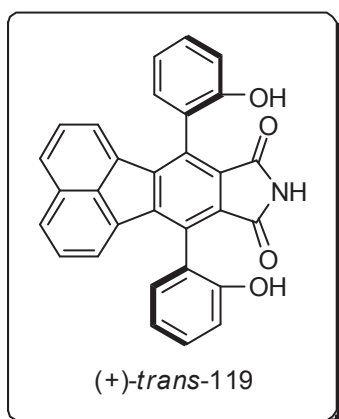
m. p. = 183.9-185.9°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 1155, 1191, 1308, 1323, 1363, 1457, 1489, 1506, 1653, 1684, 1700, 1717, 1767, 3325, 3397.

HRMS (M+Na⁺, ESI) m/z calcd for C₆₂H₅₃O₁₀N₅Na : 1050.3685 ; **found** : 1050.3687.

Saponification of bisester 120 : to a stirred solution of 1261 mg of **120** (1.1 mmol, contaminated by DCU) in 20 mL of MeOH, were added 2.2 mL of a methanolic solution of LiOH (1M). After 15min of stirring, TFA was added (2.2 mmol) and solvents were removed under vacuum. Purification by silica gel chromatography using Et₂O and CH₂Cl₂ (from 5 : 95 to 20 : 80) gave a yellow solid (720 mg of a mixture of **(+)-trans-119**, CH₂Cl₂, DCU and 4-hydroxy-4-methylpentan-2-one formed by aldolisation of acetone¹⁹⁵ in a 43 : 7 : 14 : 36 ratio, yield was calculated by ¹H NMR : 100%).

(7R,11R)-7,11-Bis(2-hydroxyphenyl)-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione



$[\alpha]_D^{20} = +19.1$ (c = 0.8, MeOH)

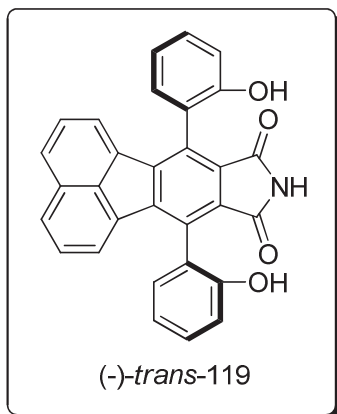
ee > 99% (Chirak HLPC, Chiralpal AS, $R_t = 6.06$ min,

Eluant : Hexane/*i*PrOH 6 : 4, 1 mL.min⁻¹.

Saponification of bisester 121 : to a stirred solution of 1130 mg of **121** (1.1 mmol) in 20 mL of MeOH, were added 2.2 mL of a methanolic solution of LiOH (1M). After 15min of stirring, TFA was added (2.2 mmol) and solvents were removed under vacuum. Purification by silica gel chromatography using Et₂O and CH₂Cl₂ (from 5 : 95 to 20 : 80) gave a yellow solid (687 mg of a mixture of **(-)-trans-119**, CH₂Cl₂ and 4-hydroxy-4-methylpentan-2-one formed by aldolisation of acetone¹⁹⁵ in a 38 : 26 : 36 ratio, yield was calculated by ¹H NMR : 100%)

¹⁹⁵ Glass bottles used to recuperate the column fractions seem to have not be correctly dried after being washed explaining thus the formation of that product.

(7S,11S)-7,11-Bis(2-hydroxyphenyl)-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione



$[\alpha]_D^{20} = -23.0$ ($c = 0.8$, MeOH).

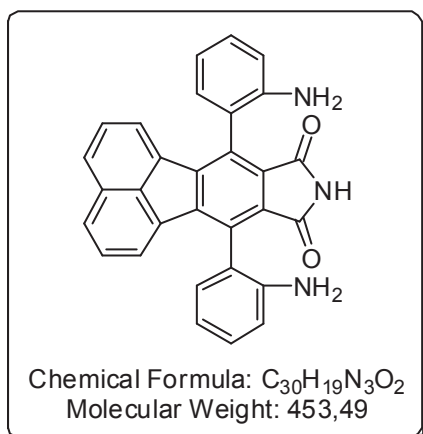
ee > 99% (Chiral HPLC, Chiralpak AS, $R_t = 8.75$ min,

Eluant : Hexane/ *i*PrOH 6 : 4, 1 mL.min⁻¹.

3) Catalytic hydrogenation

7,11-Bis(2-aminophenyl)-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (117) : a mixture of 256 mg of **110** (0.5 mmol) and 52 mg of Pd/C (10 wt %, 0.05 mmol) in 8 mL of ethanol was heated to 70°C under an atmosphere of H₂ for 4h. The mixture was cooled to room temperature, silica was added and the solvent was removed under vacuum. Purification by chromatography over silica gel using CH₂Cl₂ and AcOEt gave **117-dia1** and **117-dia2** (named after the elution order) as orange solids in a global yield of 93%).

117-dia1



$R_f = 0.48$ (AcOEt : CH₂Cl₂ 30 : 70)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm) : 10.97 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 15.6, 7.9$ Hz, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.12 (dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 2H), 6.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 6.84 – 6.76 (m, 2H), 4.76 (s, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 169.37, 146.90, 144.01, 135.59, 133.29, 133.08, 131.74, 130.10, 130.07, 130.04, 129.25, 129.17,

125.20, 121.05, 117.31, 115.91.

MS (ESI-) m/z (%) : 452.0 (M-H⁺, 100).

HRMS (M+Na⁺, ESI) *m/z* calcd for C₃₀H₂₀O₂N₃: 454.1550; found: 454.1552.

117-*dia2*

R_f = 0.06 (AcOEt : CH₂Cl₂ 30 : 70).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.20, 145.80, 143.13, 134.50, 132.28, 132.18, 130.69, 129.07, 129.07, 128.85, 128.28, 128.16, 124.13, 119.52, 116.00, 114.50.

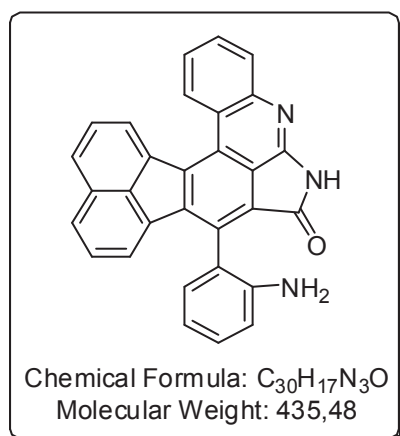
MS (ESI-) m/z (%) : 451.9 (M-H⁺, 100)

m. p. $> 380^{\circ}\text{C}$

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 1116, 1318, 1362, 1425, 1452, 1490, 1558, 1569, 1576, 1617, 1653, 1684, 1700, 1710, 1734, 1751, 2922, 3031, 3336, 3397.

HRMS (M⁺, ESI) *m/z* calcd for C₃₀H₂₀O₂N₃: 454.1550 ; **found** : 454.1550.

8-(2-Aminophenyl)acenaphtho[1,2-k]pyrrolo[2,3,4-gh]phenanthridin-7(6H)-one (118): this product was sometimes formed by dehydration of **117** during purification by silica gel chromatography.



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 11.40 (s, 1H), 9.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 9.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.93 – 7.75 (m, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H).

= 6.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 168.96, 156.42, 147.80, 144.58, 139.68, 135.76, 135.29, 132.52, 130.49, 130.48, 130.41, 130.33, 130.22, 129.94, 129.63, 129.27, 129.26, 127.29, 127.09, 126.75, 126.27, 126.26, 125.88, 125.75, 123.60, 123.58, 122.85, 120.25, 117.26, 115.92.

MS (DCI, Methane) m/z (%) : 476.02 ($\text{M}+\text{C}_3\text{H}_5^+$, 4), 464.03 ($\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5^+$, 19), 436.07 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

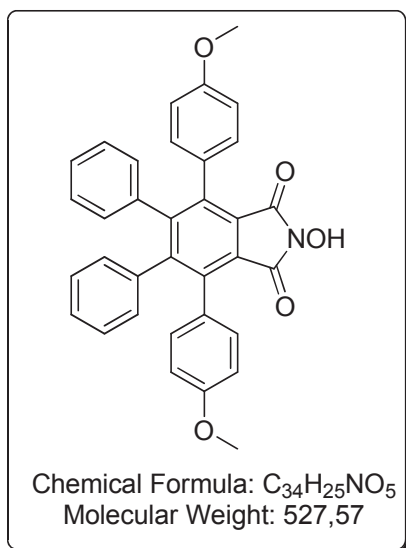
m. p. > 380°C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 678, 725, 757, 797, 821, 1259, 1299, 1415, 1447, 1456, 1616, 1653, 1684, 1717, 2753, 2959, 3052, 3361.

HRMS (M^+ , ESI) m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{18}\text{ON}_3$: 436.1444 ; found : 436.1440.

XI. Formation of *N*-hydroxyimides starting from corresponding phthalimides

2-Hydroxy-4,7-bis(4-methoxyphenyl)-5,6-diphenylisoindoline-1,3-dione (122) : to a stirred solution of 125 mg 4,7-bis(4-methoxyphenyl)-5,6-diphenylisoindoline-1,3-dione (0.24 mmol) in 4 mL of CH_3CN were added 68 mg of Boc_2O (0.31 mmol) and 6 mg of DMAP (0.05 mmol). After 30min of stirring, 18 μL of NH_2OH (50 wt %) (0.29 mmol) was added. After 3h at all, TFA was added before solvent was removed under vacuum. Purification by chromatography over silica gel of the crude product using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ gave **122** as a pale yellow solid (110 mg, 88%).



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.91-6.89 (m, 6H), 6.72-6.70 (m, 4H), 3.76 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 163.45, 159.22, 148.75, 139.80, 138.43, 131.57, 131.07, 127.62, 127.43, 126.65, 125.54, 113.24, 55.42.

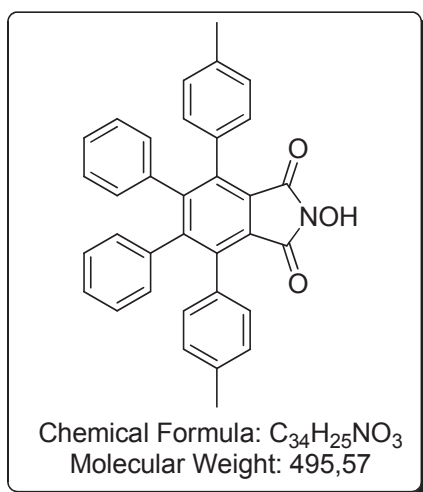
MS (DCI $^+$, Methane) m/z (%) : 568.17 ($\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5^+$, 6), 556.04 ($\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5^+$, 22), 528.07 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

m. p. = 252.6-252.7°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 698, 765, 833, 987, 1026, 1080, 1141, 1175, 1243, 1288, 1419, 1443, 1461, 1514, 1609, 1715, 1775, 2850, 2922.

HRMS (M+Na⁺, ESI) m/z calcd for C₃₄H₂₅O₅NNa : 550.1625 ; **found** : 550.1618.

2-Hydroxy-5,6-diphenyl-4,7-di-*p*-tolylisoindoline-1,3-dione (123) : to a stirred solution of 121 mg of 5,6-diphenyl-4,7-di-*p*-tolylisoindoline-1,3-dione (0.25 mmol) in 6 mL of MeCN were added 72 mg of Boc₂O (0.33 mmol) and 6 mg of DMAP (0.05 mmol). After 1h of stirring, 18 μ L of aqueous NH₂OH (50 wt %, 0.30 mmol) were added. To achieve conversion of *N*-Boc product, additional NH₂OH was added after 3h of stirring (0.30 mmol). After 20h at all, TFA was added and solvent was removed under vacuum. Purification of the crude product by silica gel chromatography using CH₂Cl₂/ AcOEt gave **123** as a grey solid (78 mg, 63%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 6.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 6.92 – 6.83 (m, 6H), 6.77 – 6.62 (m, 4H), 2.28 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 163.52, 148.51, 140.05, 138.40, 137.43, 132.45, 131.06, 130.14, 128.44, 127.33, 126.60, 125.56, 21.63.

MS (ESI⁻) m/z (%) : 989.0 (2M-H⁺, 5), 494.0 (M-H⁺, 100).

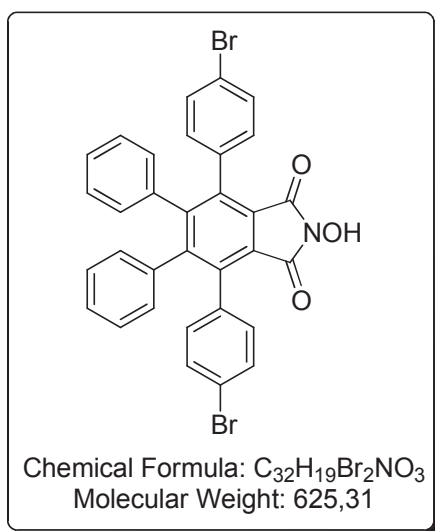
m. p. = 234.2-234.3°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 696, 734, 767, 814, 989, 1030, 1079, 1144, 1419, 1447, 1457, 1464, 1506, 1539, 1558, 1653, 1669, 1684, 1700, 1733, 1789, 3244.

HRMS (M+Na⁺, ESI) m/z calcd for C₃₄H₂₅O₃NNa : 518.1727 ; **found** : 518.1718.

4,7-Bis(4-bromophenyl)-2-hydroxy-5,6-diphenylisoindoline-1,3-dione (124) : to a stirred solution of 304 mg of 4,7-bis(4-bromophenyl)-5,6-diphenylisoindoline-1,3-dione (0.50 mmol) in 8 mL of MeCN were added 142 mg of Boc_2O (0.65 mmol) and 12 mg of DMAP (0.10 mmol). After 40 min of stirring, 40 μL of aqueous NH_2OH (50 wt %, 0.60 mmol) were added. After 3 h at all, TFA was added and solvent was removed. Purification of the crude product by silica gel chromatography using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ gave **124** as a white solid (272 mg, 87%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 6.95 – 6.89 (m, 6H), 6.77 – 6.65 (m, 4H).



^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 162.56, 148.46, 138.90, 137.41, 133.99, 131.67, 130.84, 130.68, 127.49, 126.95, 125.31, 122.26.

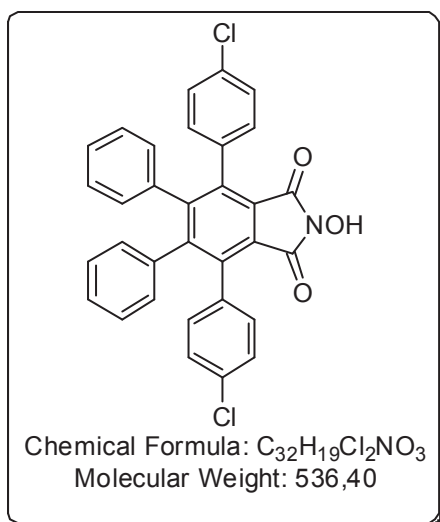
MS (ESI $^-$) m/z (%): 625.9 (M-H^+ , [^{81}Br , ^{81}Br], 47), 623.9 (M-H^+ , [^{79}Br , ^{81}Br], 100), 621.9 (M-H^+ , [^{79}Br , ^{79}Br], 44).

m. p. = 303.9-304.0 $^\circ\text{C}$

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 680, 695, 734, 747, 754, 762, 819, 937, 988, 1010, 1028, 1066, 1080, 1090, 1143, 1186, 1361, 1389, 1418, 1447, 1471, 1489, 1706, 1786, 3213.

Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{NO}_3$: C, 61.47 ; H, 3.07 ; N, 2.24. Found : C, 61.44, H, 3.11, N, 2.30.

4,7-bis(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-5,6-diphenylisoindoline-1,3-dione (125) : to a stirred suspension of 114 mg of 5,6-bis(4-fluorophenyl)-4,7-diphenylisoindoline-1,3-dione (0.22 mmol) in 3 mL of MeCN were added 62 mg of Boc_2O (0.29 mmol) and 5 mg of DMAP (0.04 mmol) ; the mixture became homogeneous. After 1 h of stirring, 16 μL of aqueous NH_2OH (50 wt %, 0.26 mmol) were added. After 3 h at all, TFA was added and solvent was removed under vacuum. Purification of the crude product by silica gel chromatography using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ gave **125** as a white solid (110 mg, 93%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 2.05 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 1.89 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 1.91 – 1.75 (m, 6H), 1.65 – 1.50 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 163.15, 148.72, 139.09, 137.65, 134.11, 133.71, 131.61, 130.89, 128.08, 127.67, 127.11, 125.51.

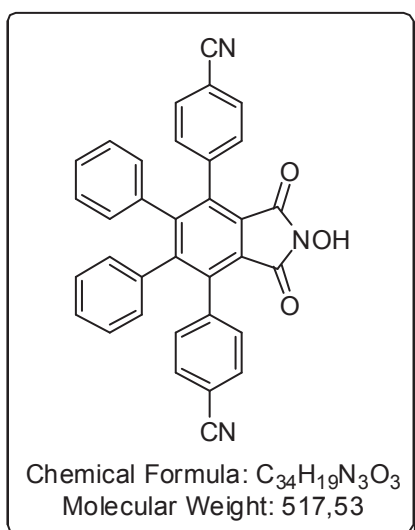
MS (ESI $^-$) m/z (%) : 533.9 (M-H $^+$, [^{35}Cl , ^{35}Cl], 100), 535.9 (M-H $^+$, [^{35}Cl , ^{37}Cl], 74%), 538.0 (M-H $^+$, [^{37}Cl , ^{37}Cl], 18).

m. p. = 262.9-263.0°C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 697, 736, 746, 763, 819, 834, 939, 988, 1013, 1027, 1082, 1105, 1145, 1189, 1372, 1395, 1411, 1445, 1496, 1577, 1596, 1718, 1775, 3152.

HRMS (M+Na $^+$, ESI) m/z calcd for $C_{32}H_{19}O_3^{35}Cl_2Na$: 558.0634 ; found : 558.0627.

4,4'-(2-Hydroxy-1,3-dioxo-5,6-diphenylisoindoline-4,7-diyl)dibenzonitrile (126) : to a stirred suspension of 291 mg of 4,4'-(1,3-dioxo-5,6-diphenylisoindoline-4,7-diyl)dibenzonitrile (0.58 mmol) in 6 mL of DMF were added 158 mg of Boc_2O (0.75 mmol) and 14 mg of DMAP (0.14 mmol), the mixture became homogeneous. After 2h of stirring, 20 μ L of aqueous NH_2OH (50 wt %, 0.70 mmol) was added to the mixture. After 5.5h at all, TFA and AcOEt were added to the mixture which was washed several times with water. The organic layer was then dried over Na_2SO_4 . Removal of the solvents gave crude product which was recrystallised using ethanol to give **126** as a white solid. (150 mg, 50%)



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.05 – 6.82 (m, 6H), 6.69 (d, J = 7.9 Hz, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 163.48, 147.70, 141.53, 137.83, 137.83, 131.95, 131.83, 131.20, 128.00, 127.67, 126.01, 119.56, 110.99.

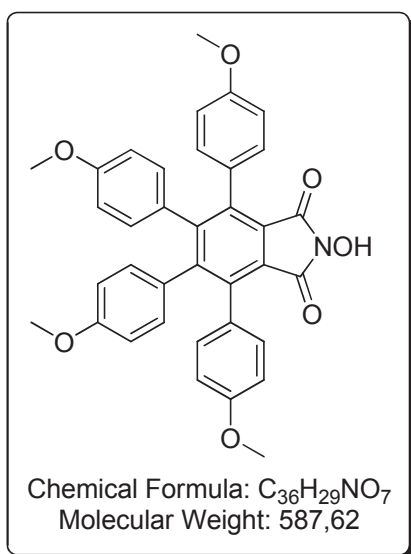
MS (ESI $^-$) m/z (%) : 1033.1 (2M-H $^+$, 17), 516.0 (M-H $^+$, 100).

m. p. = 345.7-345.8°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 699, 713, 747, 764, 777, 838, 854, 988, 1027, 1084, 1143, 1176, 1189, 1366, 1419, 1489, 1606, 1720, 1777, 2227, 2237, 3244.

HRMS (M+Na⁺, ESI) m/z calcd for C₃₄H₁₉O₃N₃Na : 540.1319 ; **found** : 540.1313.

2-Hydroxy-4,5,6,7-tetrakis(4-methoxyphenyl)isoindoline-1,3-dione (127) : To a stirred solution of 182 mg of 4,5,6,7-tetrakis(4-methoxyphenyl)isoindoline-1,3-dione (0.32 mmol) in 8 mL of CH₃CN were added 90 mg of Boc₂O (0.41 mmol) and 8 mg of DMAP (0.06 mmol). After 35min stirring, 24 μ L of aqueous NH₂OH (50 wt %, 0.38 mmol) were added leading to solubilisation of the precipitate. After 2h at all, TFA was added before solvent was removed under vacuum. Chromatography over silica gel of the crude product using CH₂Cl₂/AcOEt gave **127** as a yellow solid after trituration in ether (168 mg, 89%).



¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 6.60 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 6.45 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 3.78 (s, 6H), 3.65 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 163.34, 159.12, 158.05, 148.73, 140.09, 132.24, 131.56, 130.88, 127.90, 125.29, 113.27, 113.03, 55.43, 55.31.

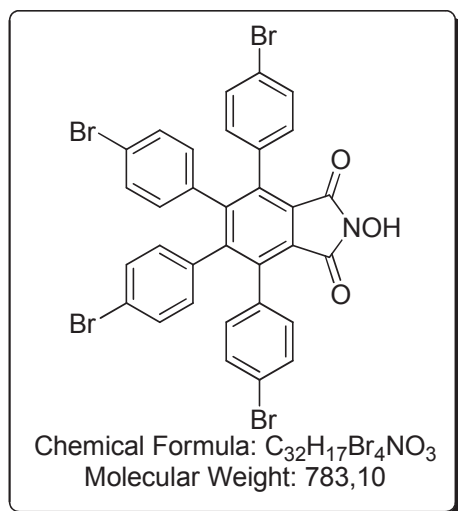
MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 628.02 (M+C₃H₅⁺, 5), 616.06 (M+C₂H₅⁺, 18), 588.09 (M+H⁺, 100).

m. p. = 269.0-269.1°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 749, 780, 799, 830, 852, 988, 1027, 1080, 1111, 1136, 1174, 1244, 1287, 1378, 1402, 1423, 1456, 1515, 1608, 1722, 2836, 2934.

HRMS (M+Na⁺, ESI) m/z calcd for C₃₆H₂₉O₇NNa : 610.1836 ; **found** : 610.1829.

4,5,6,7-Tetrakis(4-bromophenyl)-2-hydroxyisoindoline-1,3-dione (128) : to a stirred suspension of 307 mg (0.40 mmol) of 4,5,6,7-tetrakis(4-bromophenyl)isoindoline-1,3-dione in 4 mL of DMF were added 113 mg of Boc₂O (0.52 mmol) and 10 mg of DMAP (0.08 mmol), the mixture became homogeneous. After 2h stirring, 16 μ L of aqueous NH₂OH (50 wt %, 0.48 mmol) was added to the mixture. After 17h at all, TFA and AcOEt were added to the mixture which was washed several times with water. The organic layer was then dried over Na₂SO₄. Removal of the solvents gave crude product which, after purification over silica gel using CH₂Cl₂/ AcOEt gave **128** as a white solid. (209 mg, 67%)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 10.77 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 6.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163.44, 146.57, 137.98, 137.52, 135.26, 133.38, 132.82, 131.18, 131.07, 126.35, 121.88, 121.07.

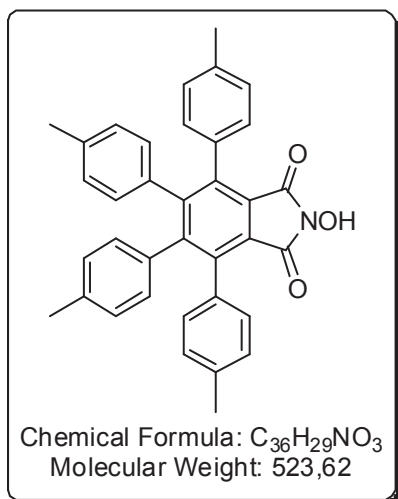
MS (ESI) *m/z* (%) : 785.6 (M-H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br, ⁸¹Br, ⁸¹Br], 13), 783.6 (M-H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br, ⁸¹Br, ⁸¹Br], 65), 781.6 (M-H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br, ⁸¹Br, ⁸¹Br], 100), 779.5 (M-H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br, ⁷⁹Br, ⁸¹Br], 67), 777.6 (M-H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br, ⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 20),

m. p. > 380°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 750, 794, 824, 988, 1009, 1070, 1080, 1368, 1386, 1490, 1720, 1772, 2864, 2973, 3094.

HRMS (M+Na⁺, ESI) *m/z* calcd for C₃₂H₁₇⁷⁹Br₂⁸¹Br₂NO₃Na : 805.7798 ; found : 805.7793.

2-Hydroxy-4,5,6,7-tetra-*p*-tolylisoindoline-1,3-dione (129) : to a stirred solution of 83 mg of 4,5,6,7-tetra-*p*-tolylisoindoline-1,3-dione (0.16 mmol) in 3 mL of MeCN were added 45 mg of Boc₂O (0.21 mmol) and 4 mg of DMAP (0.03 mmol). After 2h stirring, 6 μ L of aqueous NH₂OH (50 wt %, 0.19 mmol) were added. After 5h at all, TFA was added and solvent was removed. Purification of the crude product by silica gel chromatography using CH₂Cl₂/ AcOEt gave **129** as a white solid (60 mg, 72%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 6.69 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 2.27 (s, 6H), 2.11 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 163.56, 148.63, 140.13, 137.22, 135.95, 135.45, 132.73, 130.90, 130.13, 128.39, 128.02, 125.39, 21.66, 21.42.

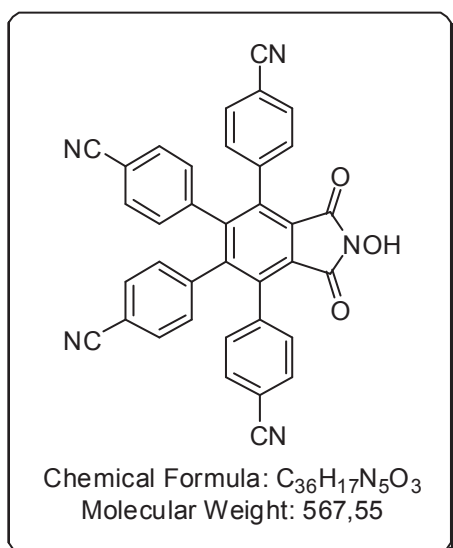
MS (ESI-) m/z (%) : 1045.2 (2M- H^+ , 7), 522.1 (M- H^+ , 100).

m. p. = 344.9-349.2°C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 723, 747, 775, 798, 989, 1021, 1079, 1111, 1134, 1185, 1260, 1365, 1420, 1455, 1516, 1711, 1776, 2920, 2964, 3302.

HRMS (M+ Na^+ , ESI) m/z calcd for $C_{36}H_{29}O_3NNa$: 546.2040 ; found : 546.2032.

4,4',4'',4'''-(2-Hydroxy-1,3-dioxoisindoline-4,5,6,7-tetrayl)tetrabenzonitrile (130) : to a stirred solution of 638 mg of 4,4',4'',4'''-(1,3-dioxoisindoline-4,5,6,7-tetrayl)tetrabenzonitrile (contaminated by residual solvents, 1 mmol) in 8 mL of DMF were added 283 mg of Boc_2O (1.3 mmol) and 24 mg of DMAP (0.2 mmol), the mixture became homogeneous. After 1h stirring, 70 μL of aqueous NH_2OH (50 wt %, 1.2 mmol) were added to the mixture. After 3.5h at all, TFA and AcOEt were added to the mixture which was washed several times with water. The organic layer was then dried over Na_2SO_4 . Removal of the solvents gave crude product which, after recrystallisation using ethanol gave **130** as a white solid. (374 mg, 66%)



1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 10.92 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 4H).

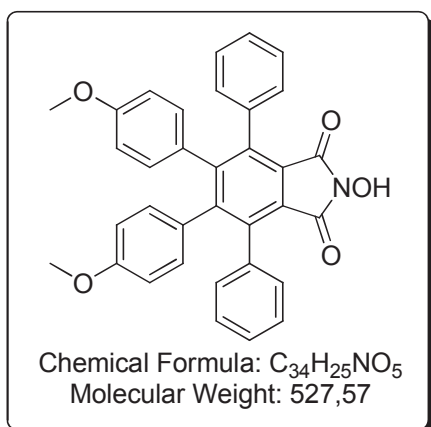
^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 163.15, 145.67, 142.59, 140.54, 137.45, 132.31, 132.26, 132.15, 131.75, 126.69, 119.42, 119.13, 111.51, 110.90.

MS (ESI-) m/z (%) : 566.0 (M-H⁺, 100).

m. p. = 374.3-377.0°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 805, 843, 991, 1019, 1083, 1143, 1373, 1399, 1607, 1720, 1778, 2228, 3233.

2-Hydroxy-5,6-bis(4-methoxyphenyl)-4,7-diphenylisoindoline-1,3-dione (131) : to a stirred suspension of 102 mg of 5,6-bis(4-methoxyphenyl)-4,7-diphenylisoindoline-1,3-dione (0.20 mmol) in 4 mL of MeCN, were added 61 mg of Boc₂O (0.28 mmol) and 4 mg of DMAP (0.03 mmol) ; the mixture became homogeneous. After, 30min of stirring, 7 μ L of aqueous NH₂OH (50 wt %, 0.24 mmol) were added. After 3.5h at all, TFA was added and solvent was removed under vacuum. After two purifications by silica gel chromatography of the crude product using CH₂Cl₂/AcOEt **131** was isolated as a pale yellow solid (101 mg, 96%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.22-7.20 (m, 6H), 7.08-7.06 (m, 4H), 6.61 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 6.44 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 3.63 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 163.44, 158.11, 148.40, 140.29, 135.79, 132.22, 130.66, 130.25, 127.73, 127.72, 125.29, 112.97, 55.29.

MS (ESI-) m/z (%) : 526.0 (M-H⁺, 100).

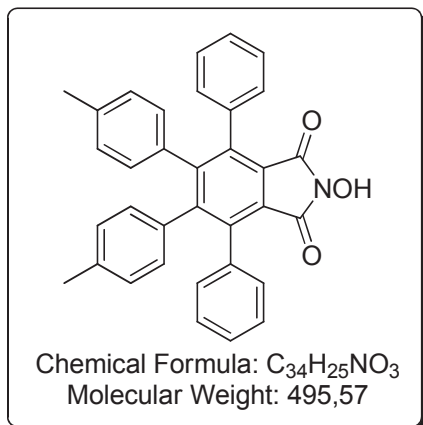
m. p. = 284.1-284.2°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 697, 808, 986, 1024, 1085, 1175, 1244, 1286, 1374, 1399, 1423, 1443, 1457, 1514, 1558, 1576, 1607, 1684, 1717, 1772, 3362.

HRMS (M+Na⁺, ESI) m/z calcd for C₃₄H₂₅O₅NNa : 550.1625 ; found : 550.1618.

2-Hydroxy-4,7-diphenyl-5,6-di-*p*-tolylisoindoline-1,3-dione (132) : to a suspension of 144 mg of 4,7-diphenyl-5,6-di-*p*-tolylisoindoline-1,3-dione (0.30 mmol) in 6 mL of MeCN were added 92 mg of Boc₂O (0.42 mmol) and 5 mg of DMPA (0.05 mmol), the mixture became homogeneous. After

30min of stirring, 22 μ L of aqueous NH_2OH (50 wt %, 0.36 mmol) were added. To achieve the conversion of *N*-Boc product additionnal NH_2OH (50 wt %, 0.36 mmol) were added after 4h. After 60h at all of stirring, TFA was added and solvent was removed under vacuum. Purification of the crude product by silica gel chromatography using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ gave **132** as a white solid (132 mg, 89%).



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.21-7.17 (m, 6H), 7.09-7.07 (m, 4H), 6.69 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 2.10 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 163.16, 148.68, 140.23, 136.17, 135.75, 135.20, 130.89, 130.23, 128.09, 127.74, 127.67, 125.29, 21.40.

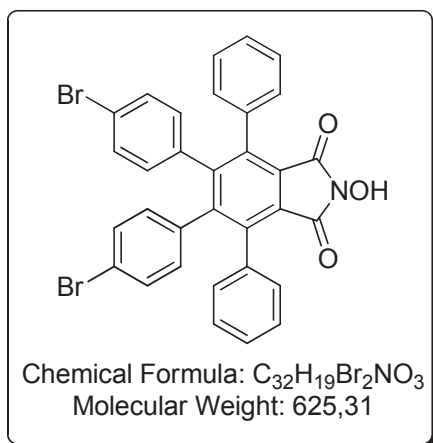
MS (ESI $^+$) m/z (%) : 1013.3 (2M+Na $^+$, 24), 518.2 (M+Na $^+$, 33), 496.2 (M+H $^+$, 100).

m. p. = 297.2-297.3°C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 665, 698, 707, 723, 741, 748, 759, 800, 843, 987, 1022, 1084, 1134, 1185, 1368, 1419, 1445, 1472, 1513, 1708, 1781, 3272.

HRMS (M+Na $^+$, ESI) m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{NNa}$: 522.1312 ; found : 522.1312.

5,6-Bis(4-bromophenyl)-2-hydroxy-4,7-diphenylisoindoline-1,3-dione (133) : to a suspension of 183 mg of 5,6-bis(4-bromophenyl)-4,7-diphenylisoindoline-1,3-dione (0.30 mmol) in 6 mL of MeCN were added 92 mg of Boc_2O (0.42 mmol) and 6 mg of DMAP (0.05 mmol), the mixture became homogeneous. After 4h of stirring, 12 μ L of aqueous NH_2OH (50 wt %, 0.36 mmol). To achieve the total conversion of *N*-Boc product, NH_2OH (0.36 mmol) was added after 7h. After 70h at all, TFA was added and solvent was removed under vacuum. Purification of the crude product by silica gel chromatography using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ gave **133** as a white solid (149 mg, 79%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.19 – 7.10 (m, 6H), 7.04 – 6.93 (m, 8H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 162.68, 147.05, 140.14, 136.82, 134.90, 132.50, 130.94, 130.07, 128.27, 128.02, 125.86, 121.47.

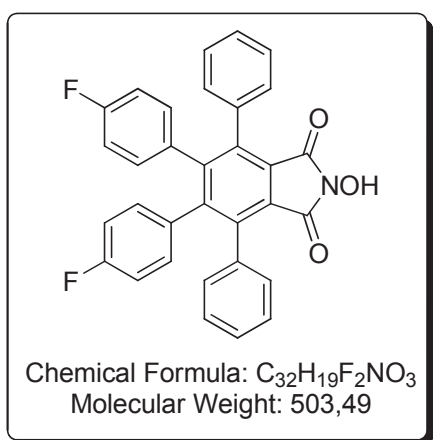
MS (ESI⁺) m/z (%) : 628.0 ($M+H^+$, [^{81}Br , ^{81}Br], 50), 626.0 ($M+H^+$, [^{79}Br , ^{81}Br], 100), 624.0 ($M+H^+$, [^{79}Br , ^{79}Br], 54).

m. p. > 380°C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 695, 724, 731, 770, 802, 844, 986, 1012, 1083, 1133, 1182, 1387, 1417, 1444, 1470, 1489, 1711, 1776, 3287.

HRMS ($M+Na^+$, ESI) m/z calcd for $C_{32}H_{19}O_3N^{79}Br^{81}BrNa$: 647.9603 ; found : 647.9604.

5,6-Bis(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-4,7-diphenylisoindoline-1,3-dione (134) : to a stirred solution of 146 mg of 5,6-bis(4-fluorophenyl)-4,7-diphenylisoindoline-1,3-dione (0.30 mmol) in 6 mL of MeCN were added 92 mg of Boc_2O (0.42 mmol) and 5 mg of DMAP (0.05 mmol). After 1h of stirring, 22 μ L of aqueous NH_2OH (50 wt %, 0.36 mmol) were added. After 3h at all, TFA was added and solvent was removed under vacuum. Purification of the crude product by silica gel chromatography using CH_2Cl_2 /AcOEt gave **134** as a white solid (134 mg, 89%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.26 – 7.18 (m, 6H), 7.12 – 7.02 (m, 4H), 6.77 – 6.56 (m, 8H).

^{19}F NMR (375 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : -115.19 (s, 2F).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 163.09, 162.81 and 160.35 (d, J = 247.5 Hz), 147.60, 140.27, 135.15, 133.99, 132.61 and 132.53 (d, J = 8.06 Hz), 130.11, 128.10, 127.93, 125.68, 114.89 and 114.67 (d, J = 21.6 Hz).

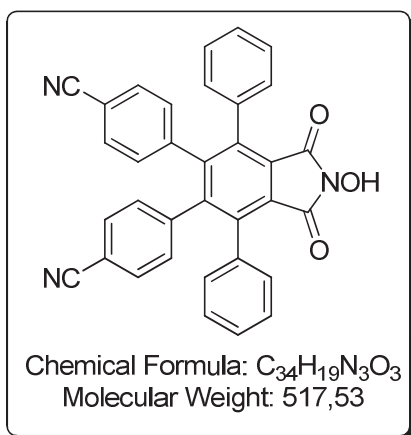
MS (DCI⁺, Methane) m/z (%) : 531.92 ($M+C_2H_5^+$, 29), 503.98 ($M+H^+$, 100).

m. p. = 266.8-266.9°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 697, 745, 762, 815, 843, 855, 988, 1004, 1016, 1082, 1097, 1139, 1156, 1187, 1213, 1374, 1399, 1421, 1444, 1508, 1601, 1723, 1778, 2883, 2969, 3311, 3526.

HRMS (M+Na⁺, ESI) m/z calcd for C₃₂H₁₉O₃NF₂Na : 526.1225 ; **found** : 526.1216.

4,4'-(2-Hydroxy-1,3-dioxo-4,7-diphenylisoindoline-5,6-diyl)dibenzonitrile (135) to a stirred solution of 250 mg of 4,4'-(1,3-dioxo-4,7-diphenylisoindoline-5,6-diyl)dibenzonitrile (0.5 mmol) in 5 mL of DMF were added 136 mg of Boc₂O (0.65 mmol) and 12 mg of DMAP (0.01 mmol). After 30min of stirring, 37 μ L of aqueous NH₂OH (50 wt %, 0.6 mmol) were added to the mixture. After 1h at all, TFA and AcOEt were added to the mixture which was washed several times with water. The organic layer was then dried over Na₂SO₄. Removal of the solvents gave crude product which, after purification by silica gel chromatography using CH₂Cl₂/AcOEt gave **135** as a white solid. (143 mg, 55%)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.30 – 7.20 (m, 10H), 7.08 – 7.03 (m, 4H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 145.96, 142.59, 139.87, 134.23, 131.60, 129.98, 129.85, 128.66, 128.22, 126.60, 125.18, 118.39, 111.51.

MS (ESI⁻) m/z (%) : 1033.1 (2M-H⁺, 22), 516.0 (M-H⁺, 100).

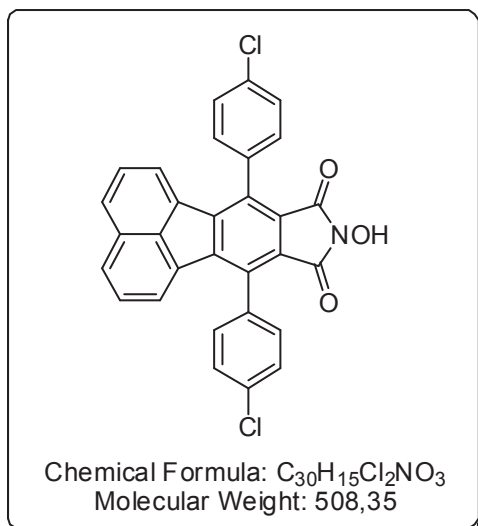
m. p. = 256.2-257.6°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 666, 699, 731, 754, 814, 860, 984, 1018, 1072, 1084, 1119, 1175, 1395, 1424, 1443, 1456, 1505, 1605, 1720, 1771, 2225, 2248, 3052, 3177.

HRMS (M+Na⁺, ESI) m/z calcd for C₃₄H₁₉O₃N₃Na : 540.1319 ; **found** : 540.1312.

7,11-Bis(4-chlorophenyl)-9-hydroxy-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (136) : to a stirred solution of 98 mg of 7,11-bis(4-chlorophenyl)-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-

dione (0.20 mmol) in 4 mL of MeCN were added 61 mg of Boc₂O (0.28 mmol) and 5 mg of DMAP (0.04 mmol). After 6h of stirring, 15 μ L of aqueous NH₂OH (50 wt %, 0.24 mmol) were added. Additionnal 0.24 mmol of NH₂OH was added after 7.5h. After 65h at all, TFA was added and solvent was remove under vacuum. Purification over silica gel using CH₂Cl₂/AcOEt gave recovered starting material (47 mg, 48%) eluted first followed by **136** as a yellow solid (75 mg, 46%).



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 10.72 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.63 – 7.59 (m, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163.96, 142.54, 134.81, 134.63, 134.44, 134.42, 132.83, 131.71, 130.31, 130.08, 129.74, 129.40, 126.05, 125.91.

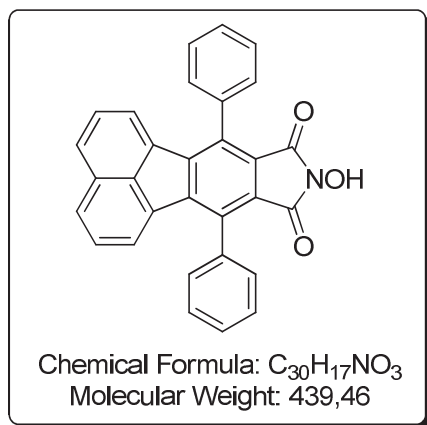
MS (ESI⁻) *m/z* (%) : 507.9 (M-H⁺, [³⁵Cl, ³⁷Cl], 52), 505.9 (M-H⁺, [³⁵Cl, ³⁵Cl], 100).

m. p. = 349.9-352.9°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 719, 748, 772, 792, 827, 849, 915, 1012, 1094, 1134, 1193, 1289, 1396, 1425, 1704, 1771, 3290.

HRMS (M+Na⁺, ESI) *m/z* calcd for C₃₀H₁₅O₃N³⁵Cl₂ : 530.0321 ; **found** : 530.0322.

9-Hydroxy-7,11-diphenyl-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (137) : to a stirred solution of 365 mg of 7,11-diphenyl-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (0.86 mmol) in 18 mL of THF were added 262 mg of Boc₂O (1.20 mmol) and 21 mg of DMAP (0.17 mmol). After 2h of stirring, 60 μ L of aqueous NH₂OH (50 wt %, 1.03 mmol) were added. To achieve the conversion of *N*-Boc product additionnal NH₂OH (1.03 mmol) was added after 5h of stirring. After 17h at all, TFA was added and solvent was removed under vacuum. Purification by silica gel chormatography gave **137** as a yellow solid (254 mg, 67%).



1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 10.66 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74 – 7.57 (m, 10H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 7.0 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 164.01, 142.73, 136.12, 135.89, 134.69, 132.87, 130.22, 129.88, 129.61, 129.61, 129.57, 129.15, 125.86, 125.84.

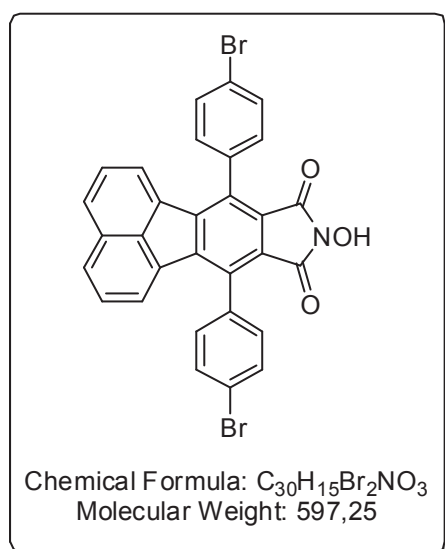
MS (ESI⁺) m/z (%) : 462.1 ($M+Na^+$, 6), 440.1 ($M+H^+$, 100).

m. p. = 283.5-283.6.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 669, 699, 737, 760, 774, 785, 828, 845, 918, 1013, 1045, 1133, 1144, 1159, 1192, 1286, 1423, 1438, 1489, 1698, 1768, 3187.

HRMS ($M+Na^+$, ESI) m/z calcd for $C_{30}H_{17}O_3NNa$: 462.1101 ; found : 462.1103.

7,11-Bis(4-bromophenyl)-9-hydroxy-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (138) : to a stirred solution of 233 mg of 7,11-bis(4-bromophenyl)-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (0.4 mmol) in 8 mL of THF were added 113 mg of Boc_2O (0.52 mmol) and 10 mg of DMAP (0.08 mmol). After 1 h of stirring, 16 μ L of aqueous NH_2OH (50 wt %, 0.48 mmol) were added. To achieve the conversion of *N*-Boc product, 0.18 mmol of NH_2OH were added after 2h. After 4h at all, TFA was added and solvent was remove under vacuum. Purification over silica gel using CH_2Cl_2 / AcOEt gave **138** as a yellow solid (234 mg, 98%).



1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 10.71 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.70 – 7.52 (m, 6H), 6.93 (d, J = 7.2 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO$) δ (ppm) : 163.94, 142.46, 135.18, 134.63, 134.40, 132.83, 132.64, 131.99, 130.31, 130.09, 129.40, 125.99, 125.91, 123.10.

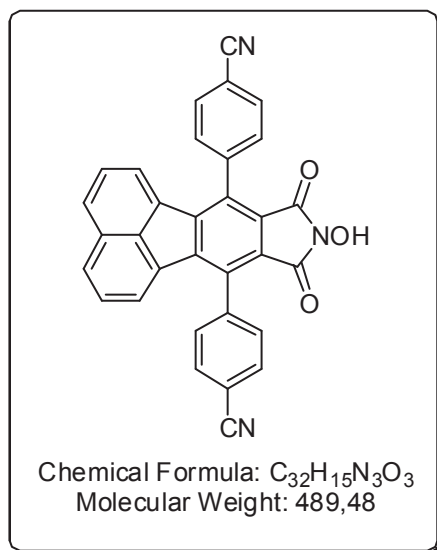
MS (ESI⁺) m/z (%) : 597.8 (M-H⁺, [⁸¹Br, ⁸¹Br], 49), 595.8 (M-H⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br], 100), 593.8 (M-H⁺, [⁷⁹Br, ⁷⁹Br], 55).

m. p. = 337.9-338.3°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 734, 747, 773, 781, 791, 815, 825, 916, 1008, 1064, 1134, 1290, 1425, 1440, 1704, 1769, 3305.

HRMS (M+Na⁺, ESI) m/z calcd for C₃₀H₁₅⁷⁹Br⁸¹BrNO₃Na : 619.9290 ; **found :** 619.9293.

4,4'-(9-Hydroxy-8,10-dioxo-9,10-dihydro-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-7,11-diyl)dibenzonitrile (139) : to a stirred solution of 190 mg of 4,4'-(8,10-dioxo-9,10-dihydro-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-7,11-diyl)dibenzonitrile (0.4 mmol) in 15 mL of THF were added 113 mg of Boc₂O (0.52 mmol) and 10 mg of DMAP (0.08 mmol). After 40min of stirring, 16 μ L of aqueous NH₂OH (50 wt %, 0.48 mmol) were added. After 3h at all, TFA was added and solvent was remove under vacuum. Purification over silica gel using CH₂Cl₂/AcOEt gave **139** as a yellow solid (158 mg, 80%).



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 10.79 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163.87, 142.18, 141.03, 134.26, 134.04, 133.66, 132.83, 131.03, 130.32, 129.56, 126.11, 125.89, 119.79, 112.69.

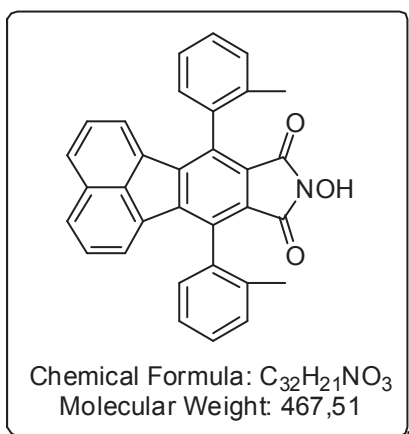
MS (ESI⁻) m/z (%) : 977.0 (2M-H⁺, 7), 488 (M-H⁺, 100).

m. p. > 380°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 743, 774, 829, 919, 1017, 1135, 1151, 1290, 1427, 1480, 1605, 1717, 1776, 2224, 2232, 3250.

HRMS (M+Na⁺, ESI) m/z calcd for C₃₂H₁₅N₃O₃Na : 512.1006 ; **found :** 512.0998.

9-Hydroxy-7,11-di-*o*-tolyl-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (140): to a stirred solution of 182 mg of 7,11-di-*o*-tolyl-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (0.4 mmol) in 4 mL of MeCN were added 192 mg of Boc₂O (0.88 mmol) and 10 mg of DMAP (0.08 mmol). After 2h of stirring, 17 μ L of aqueous NH₂OH (50 wt %, 0.52 mmol) were added. After 17h at all, TFA was added and solvent was remove under vacuum. Purification over silica gel using CH₂Cl₂/AcOEt gave **140** as a yellow solid (165 mg, 88%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.54 – 7.43 (m, 4H), 7.43-7.32 (m, 6H), 6.74 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.15 (bs, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163.97, 143.43, 136.35, 136.31, 135.35 and 135.34 (splitted signals of atropoisomers), 135.12, 134.93 and 134.92 (splitted signals of atropoisomers), 133.14, 130.73 and 130.72 (splitted signals of atropoisomers), 129.84, 129.27, 129.00, 128.94, 128.64, 126.68, 125.46 and 125.44 (splitted signals of atropoisomers), 20.19 and 20.10 (splitted signals of atropoisomers).

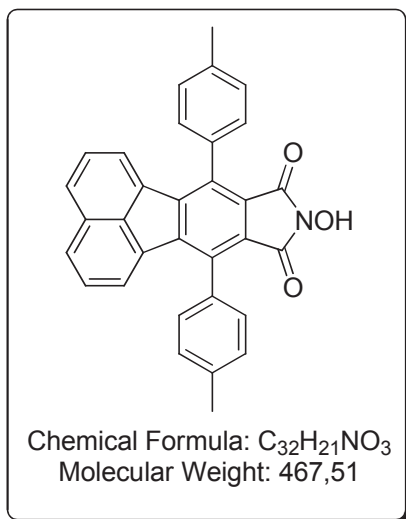
MS (ESI) *m/z* (%): 466.0 (M-H⁺, 100).

m. p. = 261.9-262.0°C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 664, 687, 725, 743, 760, 775, 828, 851, 918, 1017, 1044, 1137, 1155, 1192, 1290, 1367, 1386, 1425, 1446, 1479, 1712, 1771, 2857, 2921, 2955, 3271.

HRMS (M+Na⁺, ESI) *m/z* calcd for C₃₂H₂₁O₃NNa: 490.1414 ; **found**: 490.1406.

9-Hydroxy-7,11-di-*p*-tolyl-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (141): to a stirred solution of 68 mg 7,11-di-*p*-tolyl-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (0.15 mmol) in 3 mL of MeCN were added 46 mg of Boc₂O (0.21 mmol) and 3 mg of DMAP (0.02 mmol). After 1 h of stirring, 6 μ L of aqueous NH₂OH (50 wt %, 0.18 mmol) were added. To achieve the conversion of N-Boc product, 0.18 mmol of NH₂OH was added after 3h. After 4h at all, TFA was added and solvent was remove under vacuum. Purification over silica gel using CH₂Cl₂/AcOEt gave **141** as a yellow solid (70 mg, 99%).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.52 – 7.36 (m, 10H), 6.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 163.31, 143.56, 138.90, 136.44, 136.42, 134.89, 133.27, 132.40, 129.86, 129.02, 128.97, 128.39, 126.08, 125.27, 21.97.

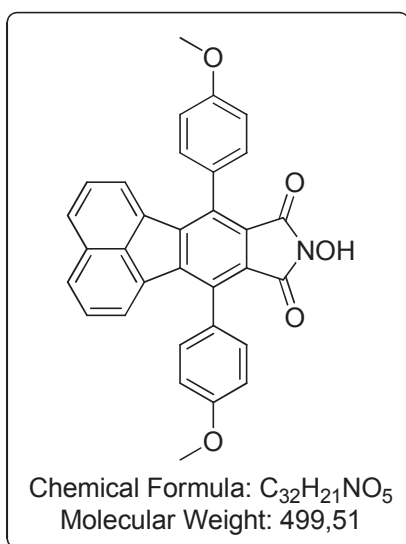
MS (ESI[−]) *m/z* (%) : 465.9 (M-H⁺, 100).

m. p. = 308.1-308.3°C.

IR (ATR) ν (cm^{−1}) : 720, 733, 749, 772, 780, 788, 812, 823, 915, 1009, 1111, 1134, 1192, 1290, 1425, 1456, 1702, 1770, 3220.

HRMS (M+Na⁺, ESI) *m/z* calcd for C₃₂H₂₁O₃NNa : 490.1414 ; found : 490.1407.

9-Hydroxy-7,11-bis(4-methoxyphenyl)-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (142) : to a suspension of 97 mg of 7,11-bis(4-methoxyphenyl)-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (0.20 mmol) in 5 mL of MeCN were added 61 mg of Boc₂O (0.28 mmol) and 4 mg of DMAP (0.03 mmol), the mixture homogeneised. After 45min of stirring, 15 μL of aqueous NH₂OH (50 wt %, 0.24 mmol) were added. To achieve the conversion of *N*-Boc product, 0.24 mmol of NH₂OH was added after 4.75h of stirring. After 5.75h at all, TFA was added and solvent was removed under vacuum. Purification by silica gel chromatography using CH₂Cl₂/AcOEt gave **142** as a yellow solid (98 mg, 98%).



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 10.61 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 6.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 164.09, 160.36, 143.05, 135.76, 134.92, 132.85, 131.01, 130.23, 129.76, 129.21, 128.00, 126.10, 125.88, 114.97, 56.13.

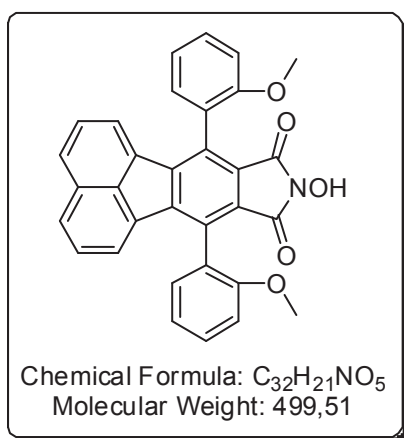
MS (ESI⁺) *m/z* (%) : 500.2 (M+H⁺, 100).

m. p. = 275.6-276.5°C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 660, 680, 742, 775, 798, 826, 917, 1019, 1106, 1134, 1153, 1170, 1248, 1287, 1302, 1427, 1437, 1462, 1480, 1495, 1523, 1569, 1608, 1712, 1771, 2837, 3240.

HRMS ($\text{M}+\text{Na}^+$, ESI) m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{NNa}$: 522.1312 ; **found : 522.1311.**

9-Hydroxy-7,11-bis(2-methoxyphenyl)-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (143) : to a stirred solution of 233 mg of 7,11-bis(2-methoxyphenyl)-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (0.28 mmol) in 3 mL of MeCN were added 76 mg of Boc_2O (0.36 mmol) and 7 mg of DMAP (0.06 mmol). To achieve the conversion of starting material, 0.36 mmol of Boc_2O was added after 2.5h of stirring. After 4h of stirring, 11 μL of aqueous NH_2OH (50 wt %, 0.34 mmol) were added. After 6.5h at all, TFA was added and solvent was remove under vacuum. Purification over silica gel using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ gave a yellow solid after trituration in Et_2O (234 mg of a 75 : 25 mixture of **143** : residual Et_2O , yield was determinated by ^1H NMR : 89%).



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 4H), 7.15 – 7.05 (m, 4H), 6.94 and 6.93 (2 d in a 56 : 44 ratio, J = 7.1 Hz, 2H), 3.67 and 3.66 (2 s in a 44 : 56 ratio, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 163.46, 157.16, 143.54, 134.90, 133.01, 132.06, 131.95, 130.44 and 130.35 (splitted signals of atropoisomers), 129.54, 128.34, 128.04, 125.69 and 125.66 (splitted signals of atropoisomers), 124.82, 123.94, 120.94 and 120.90 (splitted signals of atropoisomers), 111.37, 55.77 and 55.70 (splitted signals of atropoisomers).

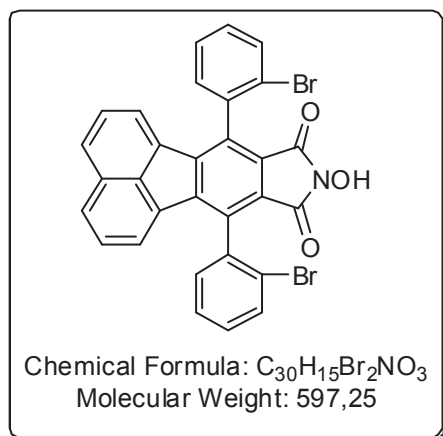
MS (ESI-) m/z (%) : 498.0 ($\text{M}-\text{H}^+$, 100).

m. p. = 267.1-267.3°C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 663, 689, 744, 803, 825, 851, 917, 1017, 1044, 1124, 1137, 1192, 1239, 1269, 1290, 1366, 1385, 1425, 1459, 1480, 1489, 1582, 1603, 1722, 1772, 2834, 2976, 3130.

HRMS ($\text{M}+\text{Na}^+$, ESI) m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{NNa}$: 522.1312 ; **found : 522.1301.**

7,11-Bis(2-bromophenyl)-9-hydroxy-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (144) : to a stirred solution of 291 mg of 7,11-bis(2-bromophenyl)-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-8,10(9H)-dione (0.5 mmol) in 6 mL of THF were added 153 mg of Boc_2O (0.7 mmol) and 12 mg of DMAP (0.1 mmol). After 3h of stirring, 37 μL of aqueous NH_2OH (50 wt %, 0.6 mmol) were added. After 5h at all, TFA was added and solvent was remove under vacuum. Purification over silica gel using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ gave **144** as a yellow solid (183 mg, 63%).



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 11.22 and 11.19 (2 s in a 18 : 82 ratio, 1H), 8.50 and 8.49 (2 d in a 18 : 82 ratio, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.13 – 8.01 (m, 6H), 7.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.13 and 7.12 (2 d in a 18 : 82 ratio, $J = 7.1$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 163.82 and 163.75 (splitted signals of atropoisomers), 142.81 and 142.78 (splitted signals of atropoisomers), 136.84 and 136.72 (splitted signals of atropoisomers), 134.38 and 134.33 (splitted signals of atropoisomers),

134.31 and 134.25 (splitted signals of atropoisomers), 133.70, 132.78, 131.88, 131.55 and 131.45 (splitted signals of atropoisomers), 130.32, 130.24, 129.55, 129.31, 126.10 and 126.00 (splitted signals of atropoisomers), 125.38 and 125.30 (splitted signals of atropoisomers), 123.35 and 123.30 (splitted signals of atropoisomers).

MS (ESI $^-$) m/z (%) : 597.7 ($\text{M}-\text{H}^+$, [^{81}Br , ^{81}Br], 56), 595.7 ($\text{M}-\text{H}^+$, [^{79}Br , ^{81}Br], 100), 593.7 ($\text{M}-\text{H}^+$, [^{79}Br , ^{79}Br], 56).

m. p. = 324.7-325.2°C.

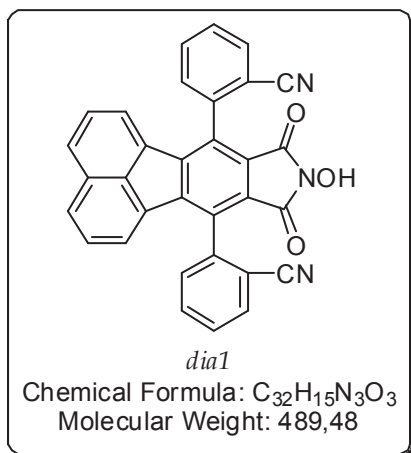
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 658, 679, 724, 741, 762, 825, 847, 918, 945, 998, 1020, 1045, 1137, 1194, 1292, 1366, 1387, 1425, 1467, 1561, 1716, 1770, 2972, 3291.

HRMS ($\text{M}+\text{Na}^+$, ESI) m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{15}\text{O}_3^{79}\text{Br}^{81}\text{BrNa}$: 619.9290 ; found : 619.9278.

2,2'-(9-Hydroxy-8,10-dioxo-9,10-dihydro-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-7,11-

diyl)dibenzonitrile-*dia1* (145-*dia1*) : to a stirred solution of 104 mg of 2,2'-(8,10-dioxo-9,10-dihydro-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-7,11-diyl)dibenzonitrile-*dia1* (0.22 mmol) in 10 mL of THF

were added 62 mg of Boc₂O (0.29 mmol) and 5 mg of DMAP (0.04 mmol). After 1.5h of stirring, 10 μ L of aqueous NH₂OH (50 wt %, 0.2 mmol) were added. After 3.5h at all, TFA was added and solvent was remove under vacuum. Purification over silica gel using CH₂Cl₂/AcOEt gave a yellow solid (108 mg of a 1:1 mixture of **145-dia1**:residual CH₂Cl₂, yield was determinated by ¹H NMR : 86%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 2H), 7.84 – 7.72 (m, 4H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 163.65, 142.99, 139.14, 134.84, 134.34, 133.68, 132.81, 132.12, 131.29, 131.06, 130.79, 130.46, 129.71, 126.20, 125.72, 118.40, 112.64.

MS (ESI-) *m/z* (%) : 487.9 (M-H⁺, 100).

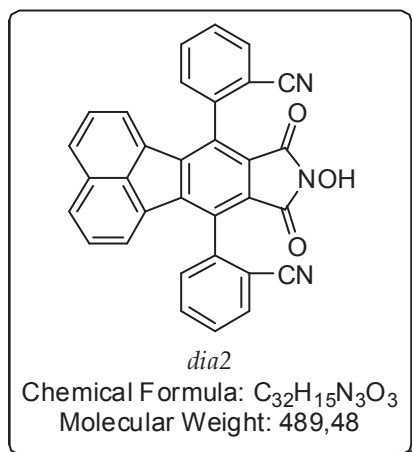
m. p. = 333.5-334.5°C

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 661, 742, 755, 764, 776, 828, 1017, 1118, 1137, 1197, 1289, 1367, 1386, 1427, 1476, 1596, 1718, 1773, 2227, 2960, 3249.

HRMS (M+Na⁺, ESI) *m/z* calcd for C₃₂H₁₅O₃N₃Na : 512.1006 ; **found** : 512.0999.

2,2'-(9-Hydroxy-8,10-dioxo-9,10-dihydro-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-7,11-

diyl)dibenzonitrile-dia2 (145-dia2) : to a stirred solution of 110 mg of 2,2'-(8,10-dioxo-9,10-dihydro-8H-acenaphtho[1,2-f]isoindole-7,11-diyl)dibenzonitrile-*dia2* (0.23 mmol) in 10 mL of THF were added 65 mg of Boc₂O (0.30 mmol) and 6 mg of DMAP (0.05 mmol). After 1h of stirring, 10 μ L of aqueous NH₂OH (50 wt %, 0.2 mmol) were added. After 3h at all, TFA was added and solvent was remove under vacuum. Purification over silica gel using CH₂Cl₂/AcOEt gave **145-dia2** as a yellow solid (93 mg, 83%).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 8.00 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.86 (dt, $J = 7.8, 3.9$ Hz, 2H), 7.78 (dt, $J = 8.9, 4.4$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 163.72, 142.94, 139.29, 134.80, 134.31, 133.72, 132.81, 132.08, 131.04, 131.02, 130.74, 130.47, 129.71, 126.24, 125.68, 118.22, 112.73.

MS (ESI-) m/z (%) : 488.0 ($M-H^+$, 100).

m. p. = 325.8-333.5°C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 736, 754, 773, 825, 917, 1021, 1099, 1138, 1199, 1292, 1367, 1385, 1428, 1444, 1717, 1774, 2221, 3368.

HRMS ($M+Na^+$, ESI) m/z calcd for $C_{32}H_{15}O_3N_3Na$: 512.1006 ; found : 512.0995.

XII. Aerobic oxidations of indan to indanol and indanon catalysed by *N*-hydroxyimides

To a solution of 0.01 mmol of catalyst in 10 mL of MeCN (HPLC grade) under oxygen atmosphere were added 125 μ L of indan (1 mmol) and 100 μ L of a freshly prepared solution of CuCl (0.25 mol.L⁻¹ in MeCN). The resulting mixture was then stirred for 6 h at 35°C. MeCN was then removed under vacuum and CHI_3 was added (between 150.0 mg and 160.0 mg) to the crude product. Deuterated chloroform was added until total solubilization of the organic compounds and the mixture was filtered over cotton to remove the copper salts. Yields in indanol, indanon as well as conversion of indan were determined by 1H NMR.

Références

Références

- ¹ J. Emsley, "Oxygen". *Nature's Building Blocks: An A-Z Guide to the Elements*. Oxford University Press, Oxford, **2001**.
- ² M. Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS, Washington D. C., **1990**.
- ³ J. W. Verhoeven, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 2223-2286.
- ⁴ C. F. Wilcox, Jr., M. P. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1258-1262.
- ⁵ S. D. Burke, R. Danheiser, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis – Oxidizing and Reducing Agents*, John Wiley & Sons, Chichester, **1999**.
- ⁶ J.E. Bäckvall, *Modern Oxidation Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- ⁷ J. Pieran J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3506-3523.
- ⁸ D. H. R. Barton, D. Doller, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 504-512. D. H. R. Barton, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5805-5817. P. Stravropoulos, R. Celenligil-Cetin, A. E. Tapper, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 745-752.
- ⁹ D. H. R. Barton, J. Boivin, M. Gastiger, J. Morzycki, R. S. Hay-Motherwell, W. B. Motherwell, N. Ozbalik, K. M. Schwatzentruber, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 947-955.
- ¹⁰ U. Schuchardt, W. A. Carvalho, E. V. Spinacé, *Synlett* **1993**, 713-718.
- ¹¹ I. Tabushi, N. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6456-6458.
- ¹² P. Battioni, J.-F. Bartoli, P. Leduc, M. Fontecave, D. Mansuy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 791-792.
- ¹³ C. Liu, D.-M. Shen, Q.-Y. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2703-2706. J. Leroy, A. Bondon, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 417-433.
- ¹⁴ J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba, *Free Radicals in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Paris, **1995**.
- ¹⁵ B. M. Trost, I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis Vol. 7*, Pergamon Press, Oxford, **1991**.
- ¹⁶ M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry 6th Editions*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, **2007**.
- ¹⁷ A. E. Shilov, G. B. Shul'pin *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879-2932.
- ¹⁸ P. Renaud, M. P. Sibi, *Radicals in Organic Synthesis, Vol.2 : Applications*, Wiley-VCH, Wienheim, **2001**.
- ¹⁹ F. Recupero, C. Punta, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3800-3842.
- ²⁰ Y. Ishii, S. Sakagushi, *Catalysis Today* **2006**, 117, 105-113.
- ²¹ R. Amorati, M. Lucarini, M. Mugnaini, G. F. Pedulli, F. Minisci, F. Recupero, F. Fontana, P. Astolfi, L. Greci, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1747-1754.
- ²² R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1051-1071.
- ²³ E. Grochowski, T. Boleslawska, J. Jurczak, *Synthesis*, **1977**, 718-720.
- ²⁴ L'existence du radical PINO avait déjà été démontrée à l'époque : A. Mackor, Th. A. J. W. Wajer, Th. De Boer, *Tetrahedron* **1968**, 24, 1623.
- ²⁵ M. Masui, T. Ueshima, S. Ozaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 479-480.
- ²⁶ M. Masui, S. Hara, S. Ozaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 975-979.
- ²⁷ M. Masui, T. Kawaguchi, S. Yoshida, S. Ozaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 1837-1839
- ²⁸ M. Masui, T. Kawaguchi, S. Ozaki, *Chem. Commun.* **1985**, 1484-1485.
- ²⁹ M. Masui, K. Hosomi, K. Tsuchida, S. Ozaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 4798-4802.
- ³⁰ M. Masui, S. Hara, T. Ueshima, T. Kawaguchi, S. Ozaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 4209-4211.
- ³¹ J. Foricher, C. Fürbringer, K. Pfoertner, EP198351, **1986**.
- ³² Y. Ishii, K. Nakayama, M. Takeno, S. Sakaguchi, T. Iwahama, Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3934-3935.
- ³³ F. Minisci, F. Recupero, A. Cecchetto, C. Gambarotti, C. Punta, R. Faletti, R. Paganelli, G. F. Pedulli, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 109-119.

- ³⁴ C. Ueda, M. Noyama, H. Ohmori, M. Masui, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1372-1377.
- ³⁵ N. Koshino, B. Saha, J. H. Espenson *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9364-9370. E. Baciocchi, M. F. Gerini, O. Lanzalunga, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8963-8966.
- ³⁶ Y. Yoshino, Y. Hayashi, T. Iwahama, S. Sakagushi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6810-6813.
- ³⁷ B. B. Wentzel, M. P. J. Donners, P. L. Alsters, M. C. Feiters, R. J. M. Nolte, *Tetrahedron* **2000**, 56, 7797-7803.
- ³⁸ N. Taha, Y. Sasson, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 701-704.
- ³⁹ Y. Ishii, T. Iwahama, S. Sakaguchi, K. Nakayama, Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4520-4526.
- ⁴⁰ F. Minisci, F. Recupero, A. Cecchetto, C. Gambarotti, C. Punta, R. Paganelli, *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, 8, 163-168.
- ⁴¹ B. Olińska, *Tetrahedron* **2010**, 51, 4100-4102.
- ⁴² S. Coseri, *Catal. Rev.* **2009**, 51, 218-292.
- ⁴³ J. Jiang, Y. Jing, Y. Zhang, N. Zhang, J. Jiao, W. Zhu, H. Xue, Y. Zong, G. Yang, *Chem. Lett.* **2011**, 141, 544-548.
- ⁴⁴ P. J. Figiel, J. M. Sobczak, *New. J. Chem.* **2007**, 31, 1668-1673.
- ⁴⁵ M. Nechab, C. Einhorn, J. Einhorn, *Chem. Commun.* **2004**, 1500-1501.
- ⁴⁶ C. Einhorn, J. Einhorn, C. Marcadal, J.-L. Pierre, *Chem. Commun.* **1997**, 447-448.
- ⁴⁷ L. Melone, C. Gambarotti, S. Prosperini, N. Pastori, F. Recupero, C. Punta, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 147-154.
- ⁴⁸ Y. Ishii, T. Iwahama, S. Sakagushi, K. Nakayama, Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4520-4526.
- ⁴⁹ T. Nakano, Y. Ishii, USP5981420, **1999**.
- ⁵⁰ Y. Ishii, S. Kato, T. Iwahama, S. Sakaguchi, *Tetrahedron. Lett.* **1996**, 37, 4993-4996.
- ⁵¹ T. Iwahama, Y. Yoshiro, T. Keitoku, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6502-6507.
- ⁵² F. Minisci, C. Punta, F. Recupero, F. Fontana and G. Pedulli, *Chem. Commun.* **2002**, 688-689.
- ⁵³ C. Wang, G. Wand, J. Mao, Z. Yao, H. Li, *Catal. Commun.* **2010**, 11, 758-762.
- ⁵⁴ T. Iwahama, G. Hatta, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Chem. Commun.* **2000**, 1633-164.
- ⁵⁵ F. Minisci, C. Gambarotti, M. Pierini, O. Porta, C. Punta, F. Recupero, M. Lucarini, V. Mugnaini, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1421-1424.
- ⁵⁶ B. Karimi, J. Rajabi, *Synthesis* **2003**, 2373-2377.
- ⁵⁷ F. Minisci, C. Punta, F. Recupero, F. Fontana, G. F. Pedulli, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2671-2676.
- ⁵⁸ A. Shibamoto, S. Sakagushi, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8859-8861.
- ⁵⁹ N. Hirai, N. Sawatari, N. Nakamura, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6587-6590. N. Hirai, T. Kagayaman, Y. Tatsukawa, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8277-8280. N. Hirai, Y. Tatsukawa, M. Kameda, S. Sakagushi, Y. Ishii, *Tetrahedron* **2006**, 62, 6695-6699.
- ⁶⁰ K. Wang, Z. Zhou, J. Song, L. Bi, N. Shen, Y. Wu, F. Chen, H. Wen, *J. Hazard. Mater.* **2010**, 184, 400-405.
- ⁶¹ Y. Tashiro, T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 220-225.
- ⁶² C. Marcadal-Abadi, *Radicaux Organique et Catalyse : Nouveaux Systèmes d'Oxydation d'Alcanes Actives – Synthèse et Mise en Œuvre de N-Hydroxyimides Chiraux*, Thèse Université Joseph Fourier, Grenoble **1998**.
- ⁶³ X. Baucherel, I. W. C. E. Arends, S. Ellwood, R. A. Sheldon, *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, 7, 426-428.
- ⁶⁴ N. Sawatari, T. Toyoka, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7889-7891.
- ⁶⁵ S. K. Guha, Y. Obora, D. Ishihara, H. Matsubara, I. Ryu, Y. Ishii, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1323-1330.
- ⁶⁶ Q. Thang, C. Chen, J. Xu, F. Wang, J. Gao, C. Xia, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 226-230.
- ⁶⁷ M. Nechab, *Synthèse et Mise en Œuvre de Nouveaux Catalyseurs d'Oxydation Énantiosélectifs non Métalliques*, Thèse Université Joseph Fourier, Grenoble **2006**.
- ⁶⁸ J. Jacq, B. Bessières, C. Einhorn, J. Einhorn *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4927-4933.
- ⁶⁹ J. Jacq, *Synthèse et Propriétés de Nouveaux N-Hydroxyimides Polyaromatiques*, Thèse Université Joseph Fourier, Grenoble **2009**.

- ⁷⁰ C. Einhorn, J. Einhorn, C. Marcadal-Abbadì *Synth. Commun.* **2001**, 31, 741-748.
- ⁷¹ F. Benderradji, M. Nechab, C. Einhorn, J. Einhorn *Synlett* **2006**, 2035-2038.
- ⁷² J. Jacq, C. Einhorn, J. Einhorn *Org. Lett.* **2008**, 10, 3757-3760.
- ⁷³ A. R. Katritzky, P. A. Harris, A. J. Kotali *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5049-5051.
- ⁷⁴ L. X. Alvarez, B. Bessièrès, J. Einhorn, *Synlett* **2008**, 1376-1380
- ⁷⁵ L. X. Alvarez, *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*, Thèse Université Joseph Fourier, **2009**.
- ⁷⁶ C. Einhorn, J. Einhorn, C. Marcadal-Abbadì, J.-L. Pierre, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4542-4546.
- ⁷⁷ R. Arnaud, A. Millet, C. Adamo, C. Einhorn, J. Einhorn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1967-1972.
- ⁷⁸ C. Einhorn, A. Durif, M.-T. Averbuch, J. Einhorn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1926-1929.
- ⁷⁹ M. Nechab, B. M. Panchal, C. Philouze, C. Einhorn, J. Einhorn, *Tetrahedron : Asym.* **2005**, 16, 1681-1684.
- ⁸⁰ M. Nechab, D. N. Kumar, C. Philouze, C. Einhorn, J. Einhorn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3080-3083.
- ⁸¹ J. Shen, C.-H. Tan, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 4096-4098.
- ⁸² T. Thiemann, D. J. Walton, A. O. Brett, J. Iniesta, F. Marken, Y.-Q. Li, *ARKIVOC* **2009**, 96-113. T. Thiemann, K. G. Dongol, *J. Chem. Res.* **2002**, 303-308.
- ⁸³ J. Nakayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 1-17.
- ⁸⁴ A. M. Moiseev, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko, *Russ. Chem. Rev.* **2006**, 75, 1015-1048.
- ⁸⁵ T. T. Dang, N. Rasool, T. T. Dang, H. Reinke, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 845-847.
- ⁸⁶ M. A. Ogliaruso, M. G. Romanelli, E. I. Becker, *Chem. Rev.* **1965**, 65, 261-367.
- ⁸⁷ R. Milcent, *Chimie Organique Hétérocyclique* EDP Sciences, Les Ulis, **2003**.
- ⁸⁸ J. L. Melles, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1952**, 71, 869-878.
- ⁸⁹ A. R. M. O'Donovan, M. K. Shepard, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4425-4428.
- ⁹¹ J. Nakayama, S. Yamaoka, T. Nakanishi, M. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6598-6599. J. Nakayama, R. Hasemi, K. Yoshimura, S. Yamahoka, N. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4912-4924.
- ⁹² J. L. Melles, H. J. Backer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1953**, 72, 314-328.
- ⁹³ W. J. M. Tilborg, *Synth. Commun.* **1976**, 6, 583-589.
- ⁹⁴ V. G. Nenajdenko, A. M. Moiseev, E. S. Balenkova, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2004**, 53, 2241-2247.
- ⁹⁴ Y. Miyahara, T. Inazu, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5955-5958.
- ⁹⁵ C. G. Overberger, S. P. Ligthelm, E. A. Swire, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2856-2859.
- ⁹⁶ Première synthèse du dioxyde de tétraphénylthiophène : O. Hinsberg, *Ber.* **1915**, 48, 1611-1614.
- ⁹⁷ W. L. Mock, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7610-7612.
- ⁹⁸ K. Torssell, *Acta. Chem. Scand.* **1976**, 30, 353-357.
- ⁹⁹ M. Naperstkov, J. B. Macaulay, M. J. Newlands, A. G. Fallis, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5077-5080.
- ¹⁰⁰ Y.-Q. Yu, T. Thiemann, T. Sawada, M. Tashiro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2323-2329.
- ¹⁰¹ P. J. Fagan, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2310-2312. P. J. Fagan, W. A. Nugent, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1880-1889.
- ¹⁰² B. Jiang, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9744-9745.
- ¹⁰³ N. Furukawa, S. Zhang, S. Sato, M. Higaki, *Heterocycles* **1997**, 44, 61-66.
- ¹⁰⁴ Y. Li, M. Matsuda, T. Thiemann, T. Sawada, S. Mataka, M. Tashiro, *Synlett* **1996**, 461-463.
- ¹⁰⁵ Y. Li, T. Thiemann, T. Sawada, S. Mataka, M. Tashiro, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7926-7936.
- ¹⁰⁶ J. Nakayama, T. Yu, Y. Sugihara, A. Ishii, *Chem. Lett.* **1997**, 499-500.

- ¹⁰⁷ T. Otani, J. Takayama, Y. Sugihara, A. Ishii, J. Nakayama, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8255-8263.
- ¹⁰⁸ T. Thiemann, H. Fujii, D. Ohira, K. Arima, Y. Li, S. Mataka, *New J. Chem.* **2003**, 27, 1377-1384.
- ¹⁰⁹ T. Thiemann, D. Ohira, Y. Li, T. Sawada, S. Mataka, K. Rauch, M. Noltemeyer, A. de Meijere, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2968-2976.
- ¹¹⁰ T. Thiemann, M. L. Sà e Malo, A. S. C. Neves, Y. Li, S. Mataka, M. Tashiro, U. Geißler, D. Walton, *J. Chem. Res.* **1998**, 346-347
- ¹¹¹ K. G. Dongol, S. Mataka, T. Thiemann, *J. Chem. Res.* **2003**, 527-528.
- ¹¹² K. Iguchi, Y. Sugihara, J. Nakayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 304-306.
- ¹¹³ Y. Xing, X. Xu, F. Wang, P. Lu, *Opt. Mater.* **2006**, 29, 407-409.
- ¹¹⁴ Des couplages sélectifs sur le tétrabromothiophène avaient déjà été rapportés auparavant : K. Kishikawa, M. C. Harris, T. M. Swager, *J. Mater. Chem.* **1999**, 11, 867-871.
- ¹¹⁵ Y. Dang, Y. Chen *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 6901-6904.
- ¹¹⁶ M. Nakano, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1851-1854.
- ¹¹⁷ S. Yanagisawa, K. Ueda, H. Sekizawa, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14622-14623.
- ¹¹⁸ R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461-1473.
- ¹¹⁹ M. Jayakannan, J. L. van Dongen, R. A. Janssen, *Macromolecules* **2001**, 34, 5386-5393. J. Frey, S. Proemmel, M. A. Armitage, A. B. Holmes, *Org. Synth.* **2006**, 83, 209-216.
- ¹²⁰ F. M. Piller, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, 11, 445-448.
- ¹²¹ T. T. Dang, N. Rasool, A. Villinger, H. Reinke, C. Fisher, P. Langer, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1595-1609.
- ¹²² J. P. Heiskanen, O. E.O. Hormi, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 65, 518-524.
- ¹²³ H. Hart, *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 27-34. K. Harada, H. Hart, C.-J. F. Du, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3104-3110.
- ¹²⁴ C.-J. F. Du, H. Hart, K.-K. D. Ng, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3162-3165.
- ¹²⁵ K. Harada, H. Hart, C.-J. F. Du, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5524-5528.
- ¹²⁶ M. G. Reinecke, J. G. Newsom, K. A. Almqvist, *Tetrahedron* **1981**, 37, 4151-4157. P. R. Ortiz de Montellano, R. Castillo, W. Vinson, J. S. Wei, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3021-3022.
- ¹²⁷ T. Thiemann, D. Ohira, K. Arima, T. Sawada, S. Mataka, F. Marken, R. G. Compton, S. D. Bull, S. G. Davies, *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, 13, 648-653.
- ¹²⁸ L. M. Tedaldi, M. E. B. Smith, R. I. Nathani, J. R. Baker, *Chem. Commun.* **2009**, 6583-6585.
- ¹²⁹ R. H. Eastman, R. M. Wagner, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 4089-4094.
- ¹³⁰ W. F. Jarvis, M. D. Hoey, A. L. Finocchio, D. C. Dittmer, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5750-5756.
- ¹³¹ J. H. Hoare, P. Yates, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3333-3334.
- ¹³² A. Costa, C. Nàjera, S. M. Sansano, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5216-5225.
- ¹³³ W. H. Puterbaugh, W. S. Gaugh, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 3513-3515.
- ¹³⁴ D. Albanese, D. Landini, A. Maia, M. Penso, *Ind. Eng. Chem. Soc.* **2001**, 40, 2396-2401.
- ¹³⁵ H. Yokoi, T. Nakano, W. Fujita, K. Ishiguro, Y. Sawaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12453-12458.
- ¹³⁶ L. Gottlieb, D. Kellner, H. J. E. Loewenthal, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 2987-2997.
- ¹³⁷ La spectrométrie de masse détecte en plus de la sulfone, un composé contenant un atome d'oxygène supplémentaire.
- ¹³⁸ A. Quenon, *Synthèse de nouveaux N-hydroxyphthalimides et études de leurs propriétés d'oxydation*. Stage Master 1, Université Joseph Fourier, **2010**.
- ¹³⁹ Essais réalisés sur 0.3 à 1 mmol de sulfone.
- ¹⁴⁰ R. G. Potter, T. S. Hughes, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2995-3004.
- ¹⁴¹ R. G. Potter, T. S. Hughes, *Chem. Commun.* **2007**, 4665-4667.

- ¹⁴² K. Tamao, S. Yamaguchi, Y. Ito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 229-230.
- ¹⁴³ S. B. Coan, D. E. Trucker, E. I. Becker, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 60-66.
- ¹⁴⁴ K. R. J. Thomas, M. Velusamy, J. T. Lin, C. H. Chuan, Y.-T. Tao, *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 4453-4459.
- ¹⁴⁵ R. G. Potter, T. S. Hughes, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1187-1190.
- ¹⁴⁶ T. Thiemann, J. Iniesta, D. J. Walton, *J. Chem. Res.* **2008**, 173-180.
- ¹⁴⁷ V. F. D'Agostino, M. J. Dunn, A. E. Ehrlich, E. I. Becker, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1539-1544.
- ¹⁴⁸ E. L. Shapiro, E. I. Becker, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4769-4775.
- ¹⁴⁹ X. Qiao, I. Pelczar, R. A. Pascal, Jr. *Chirality* **1998**, 10, 154-158.
- ¹⁵⁰ R. P. L'Esperance, D. Van Engen, R. Dayal, R. A. Pascal, Jr. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 688-694.
- ¹⁵¹ W. Dithley, S. Henkels, *J. Prakt. Chem.* **1934**, 149, 85-97. B. F. Plummer, L. K. Steffen, T. L. Braley, W. G. Reese, K. Zych, G. Van Dyke, B. Tulley, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11542-11551.
- ¹⁵² K. E. Maly, E. Gagnon, T. Maris, J. D. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4306-4322.
- ¹⁵³ A. C. Grimsdale, K. Müllen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5592-5629. J. Wu, W. Pisula, K. Müllen, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 718-747.
- ¹⁵⁴ O. Grummitt, *Org. Synth.* **1943**, 23, 93.
- ¹⁵⁵ Il est probable que le nitrobenzène joue le rôle d'oxydant au cours de la déshydrogénation.
- ¹⁵⁶ X. Qiao, M. A. Padula, D. M. Ho, N. J. Vogelaar, C. E. Schutt, R. A. Pascal, Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 118, 741-745.
- ¹⁵⁷ L. Ding, H.-Z. Ying, Y. Zhou, T. Lei, J. Pei, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5522-5525.
- ¹⁵⁸ T. Rosen, *Comp. Org. Syn.* **1991**, 2, 395-408.
- ¹⁴⁹ S. Bhandari, S. Ray, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 765-771.
- ¹⁶⁰ T.-L. Ho, D.-G. Jou, *Helv. Chim. Acta.* **2002**, 85, 3823-3827.
- ¹⁶¹ K. J. Kolonko, H. J. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9668-9669.
- ¹⁶² D. Chaudhuri, H. Wettach, K. J. van Schooten, S. L. Sigmund, S. Höger, J. M. Lupton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7714-7717.
- ¹⁶³ G. Tanguy, B. Weinberger, H. des Abbayes, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5529-5532.
- ¹⁶⁴ D. van Leusen, A. M. van Leusen, *Org. React.* **2001**, 57, 419-659.
- ¹⁶⁵ V. K. Tandon, S. Rai, *J. Suflur Chem.* **2003**, 24, 307-385.
- ¹⁶⁶ O. Possel, A. M. van Leusen, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 48, 4229-4232.
- ¹⁶⁷ R. Vanel, F. Berthiol, B. Bessières, C. Einhorn, J. Einhorn, *Synlett* **2011**, 1293-1295.
- ¹⁶⁸ M. Acemoglu, T. Allmendinger, J. Calienni, J. Cercus, O. Loiseleur, G. H. Sedelmeiera, D. Xub, *Tetrahedron* **2004**, 60, 11571-11586.
- ¹⁶⁹ S. Caron, L. Wei, J. Douville, A. Ghosh, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 945-947
- ¹⁷⁰ H.-J. Cristau, A. Ouali, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 2483-2492.
- ¹⁷¹ L. Cai, X. Liu, X. Tao, D. Shen, *Synth. Commun.* **2004**, 34, 1215-1221.
- ¹⁷² J. Jacq, F. Berthiol, C. Einhorn, J. Einhorn, *Synlett* **2010**, 2263-2266.
- ¹⁷³ Travaux en cours, collaboration avec le Dr. Jeanne Crassous.
- ¹⁷⁴ W. Steinkopf, R. Rösler, L. Setzer, *Liebigs Ann.* **1936**, 522, 35-40.
- ¹⁷⁵ A. Henckens, K. Colladet, S. Fourier, T. J. Cleij, L. Lutsen, J. Gelan, D. Vanderzande, *Macromolecules*, **2005**, 38, 19-26.
- ¹⁷⁶ Y. Dang, Y. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5661-5664.
- ¹⁷⁷ K. D. Lewis, D. L. Wenzler, Adam J. Matzger, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2195-2197
- ¹⁷⁸ Y. Miyahara, T. Inazu, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5955-5958.
- ¹⁷⁹ M. A. Bennett, H. Neumann, *Austr. J. Chem.* **1980**, 33, 1251-1259.

- ¹⁸⁰ S. Ito, M. Wehmeier, J. Diedrich Brand, C. Kübel, R. Epsch, J. P. Rabe, K. Müllen, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 4327-4342.
- ¹⁸¹ A. Khartulyari; M. Kapur, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5833-5836.
- ¹⁸² S. Inaba, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1373-1381.
- ¹⁸³ L. Mehr, E. I. Becker, P. E. Spoerri *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 984-989.B.
- ¹⁸⁴ S. Watanabee, J. Kido, *Chem. Lett.* **2007**, 36, 1187-1190.
- ¹⁸⁵ M. A. J. Veld, K. Hult, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5416-5421.
- ¹⁸⁶ G. Vives, G. Rapenne, *Tetrahedron* **2008**, 64, 11462-11468.
- ¹⁸⁷ Martín-Matute, M. Edin, K. Bogár, F. Betül Kaynak, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8817-8825.
- ¹⁸⁸ K. E. Maly, E. Gagnon, T. Maris, J. D. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4306-4322.
- ¹⁸⁹ M. M. Bursey, R. D. Rieke, T. A. Elwood, L. R. Dusold, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 1557-1560.
- ¹⁹⁰ B. Bossenbroek, D. C. Sanders, H. M. Curry, H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 371-379.
- ¹⁹¹ G. Bhattacharya, *J. Ind. Chem. Soc.* **1956**, 33, 39-40.
- ¹⁹² Reported synthesis : B. F. Plummer, L. K. Steffen, T. L. Braley, W. G. Reese, K. Zych, G. Van Dyke, B. Tulley, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11542-11551. W. Diltthey, S. Henkels, *J. Prakt. Chem.* **1937**, 85, 85-97.
- ¹⁹³ M. D. Clayton, P. W. Rabideau *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 741-744.
- ¹⁹⁴ B. Bossenbroek, D. C. Sanders, H. M. Curry, H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 371-379.
- ¹⁹⁵ Glass bottles used to recuperate the column fractions seem to have not be correctly dried after being washed explaining thus the formation of that product.

Efficient Synthesis of Substituted Polyarylpthalimides via Cycloaddition of Cyclopentadienones with 2-Bromomaleimide

Rémi Vanel, Florian Berthiol, Bernard Bessières, Cathy Einhorn, 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)76514836; E-mail: Jacques.Einhorn@ujf-grenoble.fr

Received 16 December 2010

Abstract: Functionalized tetraarylpthalimides or diarylpthalimides fused with an acenaphthene moiety have been prepared in one step from 2-bromomaleimide and tetraarylcyclopentadienones (tetracyclones) or 7,9-diaryl-8*H*-cyclopentacenaphthylene-8-ones (acecycclones). The reaction, involving a cycloaddition–decarbonylation–dehydrobromination sequence, gives high isolated yields and is compatible with the presence of various functional groups.

Key words: arenes, cyclopentadienones, Diels–Alder reaction, elimination, imides

During the last fifteen years, *N*-hydroxyphthalimide (NHPI, **1**) has emerged as a powerful organocatalyst, able to promote aerobic oxidation of a wide range of substrates under mild conditions.¹ Nevertheless, despite having several unique properties, NHPI catalysis often requires quite a high catalyst loading: in many instances up to 10 mol% are necessary to obtain useful conversion of the substrate. Therefore, various NHPI analogues have been designed in order to improve the catalytic properties.² In this context, we have reported the use of *N*-hydroxy-4,5,6,7-tetraphenylphthalimide (NHTPPI, **2**) as a valuable substitute of NHPI, allowing an as low as 1 mol% catalyst loading. The improved catalytic properties of **2** have been related to the increased kinetic stability of the nitroxide-type reactive intermediate **2a** derived from **2**, when compared with the PINO radical **1a** (Figure 1).³ Adding functional groups at selected positions of the phenyl rings of **2** is expected to have an influence on the kinetic stability of the corresponding radicals,⁴ and therefore, may open the way to further improvements in NHPI-type catalysis.

Accordingly, we became interested in a convenient and general access to NHTPPI analogues bearing various functional groups at selected positions of its phenyl rings. A straightforward method to obtain aromatics substituted

by four contiguous aryl rings is the Diels–Alder reaction of dienophiles with tetraarylcyclopentadienones (tetracyclones),⁵ readily available via condensation of aromatic α -diketones (benzils) with dibenzylketones under basic conditions.⁶ The Diels–Alder reaction is accompanied by carbon monoxide extrusion and furnishes directly the tetraaryl aromatic pattern if acetylenic dienophiles are used.^{5,7} With alkenes as dienophiles, according to the reaction conditions and to the alkene used, the bridged carbonyl Diels–Alder adducts may be stable enough to be isolated; it may also lose carbon monoxide to give the corresponding tetraaryl cyclohexadiene pattern; it may also furnish directly fully aromatic compounds by simultaneous loss of carbon monoxide and dehydrogenation, especially if nitrobenzene is used as a solvent.⁵ Cyclohexadiene intermediates can also be aromatized through a further dehydrogenation step.^{5,8} We have previously reported that an unsubstituted imide functional group behaves as a much more convenient precursor of the *N*-hydroxyimide moiety than an anhydride function more classically used for that purpose: indeed, imides survive to a broad range of reaction conditions that would be incompatible with an anhydride function, whereas they can also be transformed into *N*-hydroxyimides in high yields under very mild conditions.^{2k,9} Thus, our synthetic plan was the direct synthesis of functionalized tetraphenylphthalimides via Diels–Alder reaction of tetracyclones with maleimide, followed by their straightforward transformation into the corresponding functionalized *N*-hydroxytetraphenylphthalimides. Alternatively, before the final *N*-hydroxyimide formation, various functional-group interconversions could be also envisaged which would not be possible using an anhydride function as the latent *N*-hydroxyimide moiety.

Tetraphenylphthalimide **4a** itself has already been prepared following this approach, by Diels–Alder reaction of tetraphenylcyclopentadienone (**3a**) with maleimide, either directly using nitrobenzene as the solvent, or via an intermediate dihydrophthalimide (**5a**), which was aromatized in a further bromination–dehydrobromination step (Scheme 1).¹⁰ To our knowledge, only one analogue of **3a** has been synthesized following this approach.¹¹

Thus, we first tried to use the Diels–Alder/nitrobenzene-mediated in situ aromatization strategy with a series of functionalized tetracyclones and maleimide. However, quite erratic results were obtained, partly due to tedious

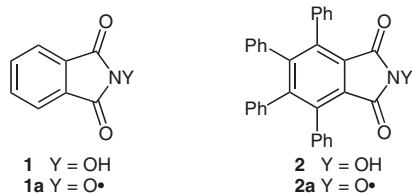
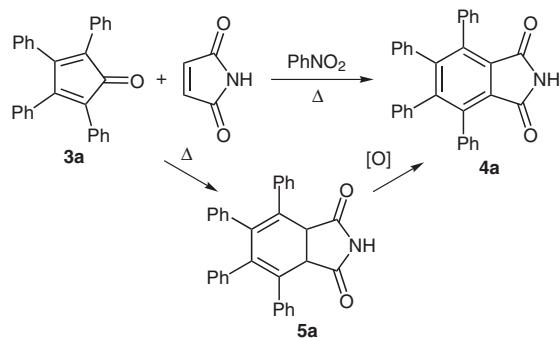


Figure 1



Scheme 1 Literature-reported cycloaddition of maleimide with tetracyclone **3a**¹⁰

purification problems related to the presence of nitrobenzene. We tested next the two-step approach via an intermediate dihydrophthalimide. Thus, functionalized tetracyclones were reacted with maleimide in refluxing bromobenzene. Excesses of maleimide were necessary to drive the reaction to a complete conversion of the tetracyclone, and dihydrotetraarylphthalimides were obtained in conjunction with smaller amounts of the fully aromatized compounds, as inseparable mixtures.¹² A complete aromatization by this process is, however, unpractical, as it would require large excesses of maleimide and prolonged reaction times leading to partial decomposition. Therefore, we searched for a better and more direct alternative to this process.

We report herein that maleimide can be replaced by 2-bromomaleimide as a dienophile, with the advantage that a clean and high yielding Diels–Alder–carbon monoxide extrusion–dehydrobromination sequence directly furnishes the fully aromatic compound.¹³ Readily available 2-bromomaleimide¹⁴ and *N*-substituted 2-bromomaleimides have seldom been used as dienophiles in Diels–Alder reactions.¹⁵ Gratifyingly, when tetracyclone **3b** was reacted with 1.06 equivalents of 2-bromomaleimide in refluxing bromobenzene for 24 hours, 76% of pure phthalimide **4b** was obtained, which crystallized directly out of the reaction medium (Table 1, entry 1).

We next synthesized a series of tetraarylphthalimides from various functionalized tetracyclones and 2-bromomaleimide. Thus, tetraphenylphthalimides bearing functional groups on the phenyl rings remote from the imide moiety (Table 1, entries 1–4), on those adjacent to the imide moiety (Table 1, entries 5–8), or on all of them (Table 1, entries 9–11) have been obtained in good to excellent isolated yields, generally using only a slight excess of 2-bromomaleimide. Furthermore, in many cases, the final product crystallized directly out of the reaction medium in excellent purity.

We have next performed a series of cycloaddition reactions between 2-bromomaleimide and various 7,9-diaryl-8*H*-cyclopentacenaphthylene-8-ones (acecyclo-nes), readily available by condensation of acenaphthenequinone with dibenzylketones under basic conditions.⁵ In all the cases, the corresponding aromatic imides have also been

Table 1 Reaction of 2-Bromomaleimide with Tetracyclones **3**^a

Entry	Tetracyclone 3	Ar ¹	Ar ²	Phthalimide 4	Yield (%) ^b
1	3b	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	4b	76 ^c
2	3c	4-MeC ₆ H ₄	Ph	4c	99
3	3d	4-FC ₆ H ₄	Ph	4d	83 ^c
4	3e	4-BrC ₆ H ₄	Ph	4e	87 ^c
5 ^d	3f	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	4f	87 ^c
6	3g	Ph	4-MeC ₆ H ₄	4g	77
7 ^d	3h	Ph	4-ClC ₆ H ₄	4h	77 ^c
8 ^d	3i	Ph	4-BrC ₆ H ₄	4i	66
9 ^d	3j	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	4j	91
10	3k	4-MeC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	4k	81
11 ^d	3l	4-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4l	94 ^c

^a Reactions were performed on a 0.5 mmol scale of **3**, with 1.06 equiv of 2-bromomaleimide, in refluxing bromobenzene for 24 h.

^b Isolated yield of pure **4**.

^c Pure **7** crystallized directly out of the reaction medium.

^d A supplementary amount of 2-bromomaleimide was added during the reaction, see Supporting Information.

Table 2 Reaction of 2-Bromomaleimide with Acecyclo-nes **6**^a

Entry	Acecyclo-nes 6	Ar	Phthalimide 7	Yield of 7 (%) ^b
1	6a	Ph	7a	78 ^c
2	6b	4-MeOC ₆ H ₄	7b	98
3	6c	4-MeC ₆ H ₄	7c	85
4	6d	4-ClC ₆ H ₄	7d	89 ^c
5	6e	4-BrC ₆ H ₄	7e	100

^a Reactions were performed on a 0.3 mmol scale of **6**, with 1.03 equiv of 2-bromomaleimide, in refluxing bromobenzene for 24 h.

^b Isolated yield of pure **7**.

^c Pure **7** crystallized directly out of the reaction medium.

obtained in very good isolated yields as bright yellow solids (Table 2, entries 1–5). Some preliminary attempts indicate that their straightforward transformation into *N*-

hydroxyimides⁹ furnish a new type of NHPI analogues with quite promising catalytic properties.

In conclusion, we have shown that 2-bromomaleimide is able to replace advantageously maleimide in cycloaddition reactions involving tetracyclones and acetyclones, furnishing directly the aromatic imides in high isolated yields, thus avoiding the use of environment unfriendly nitrobenzene or of a more time-consuming two-step cycloaddition followed by oxidation procedure. The straightforward transformation of the new imides so obtained into *N*-hydroxyimides will give a general access to two classes of functionally diverse NHPI analogues, opening the way to new improvements in the domain of aerobic oxidation organocatalysis.

Supporting Information for this article is available online at <http://www.thieme-connect.com/ejournals/toc/synlett>.

Acknowledgment

Financial support from the CNRS and the Université Joseph Fourier, as well as a fellowship award from the Département de Chimie Moléculaire (UMR 5250, FR-2607) to R. V., are gratefully acknowledged.

References and Notes

- (1) (a) Coseri, S. *Catal. Rev.* **2009**, *51*, 218. (b) Recupero, F.; Punta, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3800. (c) Ishii, Y.; Sakaguchi, S. *Catal. Today* **2006**, *117*, 105. (d) Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *251*, 200. (e) Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1051. (f) Minisci, F.; Recupero, F.; Pedulli, G. F.; Lucarini, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *204-205*, 63. (g) Ishii, Y.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 393.
- (2) (a) Shen, J.; Tan, C.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4096. (b) Zhang, Q.; Chen, C.; Ma, H.; Miao, H.; Zhang, W.; Sun, Z.; Xu, J. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2008**, *83*, 1364. (c) Wang, J.-R.; Liu, L.; Wang, Y.-F.; Zhang, Y.; Deng, W.; Guo, Q.-X. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4647. (d) Saha, B.; Koshino, N.; Espenson, J. H. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 425. (e) Sawatari, N.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2053. (f) Shibamoto, A.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8859. (g) Sawatari, N.; Yokota, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7889. (h) Wentzel, B. B.; Donners, M. P. J.; Alsters, P. L.; Feiters, M. C.; Nolte, R. J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7797. (i) Gorgy, K.; Lepretre, J.-C.; Saint-Aman, E.; Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal, C.; Pierre, J.-L. *Electrochim. Acta* **1998**, *44*, 385. For examples of chiral analogues of NHPI, see: (j) Shen, J.; Tan, C.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4096. (k) Nechab, M.; Kumar, D. N.; Philouze, C.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3080. (l) Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal-Abadi, C.; Pierre, J.-L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4542.
- (3) Nechab, M.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Chem. Commun.* **2004**, 1500.
- (4) Sun, Y.; Zhang, W.; Hu, X.; Li, H. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 4862.
- (5) Ogliaruso, M. A.; Romanelli, M. G.; Becker, E. I. *Chem. Rev.* **1965**, *65*, 261.
- (6) For the synthesis of functionalized dibenzylketones and of the corresponding tetracyclones, see: Potter, R. G.; Hughes, T. S. *J. Org. Chem.* **2007**, *73*, 2995.
- (7) For recent examples, see: Hapke, M.; Gutnov, A.; Weding, N.; Anke Spannenberg, A.; Fischer, C.; Benkhäuser-Schunk, C.; Heller, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 509; and references cited therein.
- (8) Alvarez, L. X.; Bessières, B.; Einhorn, J. *Synlett* **2008**, 1676.
- (9) Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal-Abadi, C.; Pierre, J.-L. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 741.
- (10) (a) Muranaka, A.; Matsushita, O.; Numao, M.; Kobayashi, Y.; Kobayashi, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1856. (b) Harris, F. W.; Norris, S. O. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 1251.
- (11) Qiao, X.; Pelczar, I.; Pascal, R. A. Jr. *Chirality* **1998**, *10*, 154.
- (12) Succinimide has also been evidenced in the reaction mixture and thus aromatization may be attributed, at least partly, to a hydrogen transfer from the dihydro intermediate to maleimide.
- (13) A similar strategy has already been reported to obtain tetraarylpthalic anhydrides from tetracyclones and 2-chloromaleic anhydride, see: (a) Coan, S. B.; Trucker, D. E.; Becker, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 60. (b) Shapiro, E. L.; Becker, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4769.
- (14) Tedaldi, L. M.; Smith, M. E. B.; Nathani, R. I.; Baker, J. R. *Chem. Commun.* **2009**, 6583.
- (15) Mukherjee, S.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 632.

Résumé

Le *N*-hydroxytétraphtalimide (NHTPPI) présente une activité catalytique sensiblement supérieure à celle du *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) dans l'oxydation aérobie de substrats organiques.

Deux nouvelles voies d'accès à des analogues fonctionnalisés du NHTPPI ont été étudiées. La première implique une réaction de Diels-Alder entre des oxydes ou dioxydes de thiophènes polyaromatiques et le maléimide ou l'anhydride maléique. De nombreuses limitations rendent cette approche difficilement généralisable.

Dans la deuxième voie, l'étape clé est une cycloaddition entre des tétracyclones ou des acécyclones et le 2-bromomaléimide qui conduit directement au motif phthalimide par décarbonylation et déshydrobromation de l'adduit de Diels-Alder. Cette méthodologie de synthèse très efficace et tolérante a permis d'introduire des groupements variés sur les cycles aromatiques portés par le noyau benzénique central et d'obtenir de nouveaux analogues du NHTPPI ainsi que des *N*-hydroxydiarylacénaphthophtalimides en seulement trois à cinq étapes. La chiralité axiale a été mise en évidence en série diarylacénaphthophtalimide et la séparation d'énantiomères a été réalisée dans un premier cas, ce qui ouvre la voie vers de nouveaux analogues chiraux du NHPI.

Les nouveaux *N*-hydroxyimides obtenus ont montré d'excellentes performances en catalyse d'oxydation aérobie, dans tous les cas supérieurs à celles du NHPI et, dans certains cas, à celles du NHTPPI.

Mots-clés : cyclones, phthalimides, réaction de Diels-Alder, oxydation aérobie, catalyse, NHPI.

Abstract

N-Hydroxytetraphenylphthalimide (NHTPPI) exhibits a better catalytic activity than *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) in the aerobic oxidation of organic substrates.

Two new routes to functionalized analogs of NHTPPI have been studied. The first one involves a Diels-Alder reaction between polyaromatic thiophene oxides or dioxides and maleimide or maleic anhydride. Several limitations make this approach difficult to generalize.

In the second approach, the key step is a cycloaddition between tetracyclones or accecyclones and 2-bromomaleimide to directly give the phthalimide framework by decarbonylation and deshydrobromation of the Diels-Alder adduct. This versatile and efficient methodology allowed us to introduce various functional groups on the aromatic cycles borne by the central ring, and thus, new NHTPPI analogs, along with *N*-hydroxydiarylacénaphthophtalimides, were obtained in only three to five steps. Axial chirality was underlined in the diarylacénaphthophtalimide family and resolution of enantiomers was carried out in one case, which opens a way to new chiral analogs of NHPI.

The new *N*-hydroxyimides exhibit excellent performances as catalysts in aerobic oxidation, superior to NHPI and, in some cases, to NHTPPI.

Key-words : cyclones, phthalimides, Diels-Alder reaction, aerobic oxidation, catalysis, NHPI.