



HAL
open science

Synthèse et mise en oeuvre de nouveaux catalyseurs d'oxydation énantiosélectifs non métalliques

Malek Nechab

► **To cite this version:**

Malek Nechab. Synthèse et mise en oeuvre de nouveaux catalyseurs d'oxydation énantiosélectifs non métalliques. Autre. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2006. Français. NNT: . tel-00107090

HAL Id: tel-00107090

<https://theses.hal.science/tel-00107090>

Submitted on 17 Oct 2006

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.



THESE

Présentée Par

Malek NECHAB

Arrêtés ministériels du 5 juillet 1984 et du 30 mars 1992

Pour obtenir le titre de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
GRENOBLE 1**

Spécialité Chimie Organique

Synthèse et mise en œuvre de nouveaux catalyseurs d'oxydation énantiosélectifs non métalliques

Soutenue le 13 Octobre 2006 devant la commission d'examen composée de :

Pr. Henri KAGAN	Université Paris-Sud (Orsay)	Rapporteur
Pr. Michèle BERTRAND	Université Paul Cézanne (Marseille)	Rapporteur
Pr. István E. MARKO	Université Catholique de Louvain (Belgique)	Examineur
Pr. Jean-Louis PIERRE	Université de Joseph Fourier (Grenoble)	Examineur
Dr. Jacques EINHORN	Université de Joseph Fourier (Grenoble)	Examineur

Thèse préparée au sein du L.E.D.S.S-UMR 5616
(Laboratoire d'Etudes Dynamiques et Structurales de la Sélectivité)

Remerciements

Je remercie, tout particulièrement **Jacques Einhorn**, directeur de recherche au CNRS, pour m'avoir permis de rejoindre son équipe et d'effectuer mes travaux de thèse dans d'excellentes conditions. **Jacques**, je te remercie de m'avoir proposé un sujet de thèse original et passionnant, pour la confiance que tu m'as accordée, pour ta disponibilité, ta modestie, tes qualités humaines, tes compétences scientifiques et pédagogiques indéniables, pour la patience dont tu as si souvent fait preuve, de m'avoir encouragé et soutenu sur un plan personnel.

Je remercie sincèrement **Cathy Einhorn**, Maître de Conférence à l'UJF pour avoir suivi mon travail durant toute cette thèse. Sa disponibilité ainsi que son enthousiasme ont été d'une grande importance dans le déroulement de ce travail. **Cathy**, je te remercie de la patience dont tu as fait preuve tout au long de la rédaction de cette thèse.

Je tiens également à remercier Monsieur **Henri Kagan**, Professeur émérite de l'université d'Orsay (Paris Sud) et Madame **Michèle Bertrand**, Professeur à l'université Paul Cézanne (Marseille) pour m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail et accepté de participer à mon jury de thèse. Je remercie également le professeur **István Markò**, Professeur de l'université de Louvain (Belgique) pour avoir accepté de juger ce travail et qui a fait un long et pénible aller-retour de Bruxelles à Grenoble le même jour.

Je voudrai remercier Le professeur **Jean-Louis Pierre** d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse et de m'avoir accepté dans son équipe « Chimie Biomimétique ».

Je remercie Philippe Delaire de m'avoir initié à la HPLC chirale, Andrew Greene pour ses conseils, Pierre-Yves Chavant, Christian Philouze et le service RMN et Masse.

Je voudrai remercier tout les membres du LEDSS2 plus précisément Didier, Gisèle, Marie-Hélène, Amaury, Sylvain, Olivier, Fabrice, Stéphane, Catherine, Nivine pour leur gentillesse sans oublier les voisins du LEDSS3 et LEDSS1.

Enfin, je terminerai par remercier tout particulièrement Ella qui m'a beaucoup aidé et encouragé durant ces trois dernières années.

A la mémoire de mon Père,
A toute ma famille,

Abréviations utilisées

acac : acétylacétonate
a_N : constante de couplage hyperfin en RPE
ATR : attenuated total reflection
BDE : bond dissociation energy
BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BINOL : 2,2'-bishydroxy-1,1'-binaphtyle
Bn : benzyle
Boc : *tert*-butoxycarbonyle
Bz : benzoyle
C : conversion
CAN : cérium ammonium nitrate
Cat : catalyseur
Cat* : catalyseur chiral
CCM : chromatographie sur couche mince
CPG : chromatographie en phase gazeuse
Curox[®] : potassium monoperoxy sulfate
Cy : cyclohexyle
DCC : *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide
DCE : dichloroéthane
DCI : désorption par ionisation chimique
DEAD : diéthylazodicarboxylate
DET : diéthyltartrate
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DME : diméthoxyéthane
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
dba : dibenzylidèneacétone
dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppp : 1,2-bis(diphénylphosphino)propane
ee : excès énantiomérique
eq. (ou équiv.) : équivalent
ESI : electrospray ionisation
GF : groupe fonctionnel
GP : groupe protecteur
HFA : hexafluoroacétone
HPLC : high pressure liquid chromatography
Hz : hertz
IR : infrarouge
L : ligand
L* : ligand chiral
Ln : ligands de nombre n
MCBA : acide *m*-chlorobenzoïque
MHz : mégahertz
mmol : millimole

m.p. : melting point
MS : spectroscopie de masse
Ms : mésyle (méthanesulfonyle)
NAPI : *N*-acétylphtalimide
Napht : naphtyle
nbd : norbornadiène
NDHPI : *N,N'*-dihydroxypyromellitimide
NEP : *N*-éthylpyrrolidone
NHPI : *N*-hydroxyphtalimide
NHTPPI : *N*-hydroxytétraphénylphtalimide
ORTEP : oak ridge thermal ellipsoid plot
PDC : pyridinium dichromate
PINO : phtalimide *N*-oxyle
ppm : partie par million
PRE : persistent radical effect
PTSA : acide *para*-toluène sulfonique
PyBop : benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate
Rdt : rendement
Rf : rapport frontal
RMN (ou NMR) : résonance magnétique nucléaire
RPE : résonance paramagnétique électronique
s : facteur de stéréosélectivité
S-Phos : 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxy-1,1'-biphényl
T.a. : température ambiante
TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyle
TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle
TEMPO : 2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy
Tf : trifluorométhanesulfonyle
TFA : acide trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
THICA : acide 1,3,5-trihydroxyisocyanurique
TIPS : triisopropylsilyle
TLC : thin layer chromatography
TMS : triméthylsilyle ou tétraméthylsilane (référence RMN)
TPM : triphénylméthane
TPPINO : tétraphénylphtalimide *N*-oxyle
Ts : tosyle
 Δ : chauffage
 δ : déplacement chimique

Sommaire

Introduction	4
Chapitre I Bibliographie : A- Le NHPI et ses analogues en catalyse	6
I- Propriétés du radical PINO	7
1- Structure et réactivité des nitroxydes	7
2- Le PINO dans les oxydations.....	8
3- Devenir du radical PINO	10
II- Oxydations catalysées par le NHPI	11
1- Premières utilisations du NHPI en catalyse.....	11
2- Oxydations aérobies directes catalysées par le NHPI.....	13
2-1- Oxydation d'alkylbenzènes en composés carbonylés	13
2-2- Oxydation d'alkylbenzènes en acides.....	16
2-3- Oxydation d'amides en imides	17
2-4- Oxydation d'alcools primaires et secondaires	18
2-5- Oxydation d'acétals et d'éthers	18
3- Autres applications catalytiques du NHPI	19
3-1- Carboxylation d'alcane avec le CO et O ₂	19
3-2- Nitration.....	20
3-3- Réactions sur les oléfines	20
4- Oxydations indirectes via un hydroperoxyde	21
4-1- Oxydation de sulfures en sulfoxydes.....	22
4-2- Epoxydation d'alcènes.....	22
III- Analogues du NHPI	23
1- Analogues achiraux.....	23
2- Analogues chiraux	26
Conclusion	26
B- Les oxydations asymétriques	28
I- Le facteur de stéréosélectivité, <i>s</i>	29
II- Les premières oxydations asymétriques	31
III- Oxydation énantiosélective aérobie d'alcools	32
1- Oxydation aérobie catalysée au Ruthénium.....	32
2- Oxydation aérobie catalysée au Palladium	33
3- Oxydation aérobie catalysée au Vanadium.....	35
IV-Organocatalyse asymétrique	36
Conclusion	39

Chapitre II Optimisation des conditions de réaction	41
Introduction	42
I- Oxydation catalysée par le NHPI : les facteurs déterminants	44
1- Le solvant et l'initiateur	44
2- La pression d'oxygène et la température	46
II- Oxydations catalysées par les analogues du NHPI	46
1- Efficacité des analogues du NHPI	46
2- Stabilité du radical issu du NHTPPI	49
3- Oxydation de composés benzyliques à l'aide de NHTPPI	50
III-Réduction d'échelle	52
Conclusion	53
Chapitre III Synthèse des catalyseurs chiraux	54
I- Obtention du premier catalyseur C₂ symétrique énantio pur	55
1- Optimisation des premières étapes de la synthèse : nouvelle synthèse de 1,3-diarylisobenzofuranes symétriques	55
2- Séparation des deux atropoisomères : isomérisation à l'état solide.....	60
3- Dédoublage des diphénoles trans et détermination de la configuration absolue.....	61
4- Transformation de l'imide en <i>N</i> -hydroxyimide	63
II- Diversification des catalyseurs	65
1- Mise au point de la stratégie de synthèse.....	65
1-1- la protection sélective des fonctions phénols ou <i>N</i> -hydroxyimide	66
1-2- Protections orthogonales des fonctions phénols et <i>N</i> -hydroxyimide.....	67
Le groupement allyl	68
Le groupement benzyl.....	69
2- Application de la stratégie de synthèse.....	70
2-1- Synthèse des biscarbonates.....	70
2-2- Synthèse des esters	72
2-3- Synthèses des éthers d'alkyles.....	73
2-4- Ethers fonctionnalisés.....	74
2-5- Synthèse des carbamates	75
2-6- Formation de liaisons C-C	76
Chapitre IV Synthèse et réactivité des substrats	78
1- Substrats prochiraux dérivés de l'indane	79
2- Substrats prochiraux dérivés de l'azétidine	81
3- Substrats chiraux de type <i>N</i> -acyloxazolidine	84

Chapitre V Catalyse asymétrique	86
1- Oxydation asymétrique de substrats prochiraux	87
2- Dédouplements cinétiques d'oxazolidines.....	89
3- Discussion	94
Conclusion et perspectives	97
Bibliographie	100
Experimental section	104
GENERAL	105
I- Catalysts synthesis	107
1- <i>N</i> -hydroxy-3,4,5,6-tétraphénylphtalimide (NHTPPI) 33	107
2- Precatalysts 50a and 50b	107
3- Chiral NHPI analogues	115
▪ Dicarbonates	116
▪ Diesters	119
▪ Diethers	121
▪ Dicarbamates	129
▪ Triflates	134
II- Substrates synthesis	135
1- Indan derivatives:.....	135
2- Azetidines	140
3- <i>N</i> -Functionalized oxazolidines.....	145
III- General procedure for oxidation	156

Introduction

Le monde vivant a toujours été une source d'inspiration pour les chimistes. Ainsi, les enzymes, de part leur remarquable efficacité et énantiosélectivité, sont des archétypes pour la catalyse asymétrique. Alors que les chimistes utilisent le plus souvent des catalyseurs métalliques, environ la moitié des enzymes connus ne contiennent pas de métal dans leur site actif.

Au cours de ces dernières années, il a été établi que de petites molécules organiques peuvent catalyser avec une très grande efficacité et une remarquable énantiosélectivité toute une variété de transformations fondamentales en chimie fine. L'organocatalyse asymétrique connaît actuellement un développement spectaculaire qui s'explique, non seulement par les performances atteintes par certains organocatalyseurs, mais aussi par la facilité de mise en œuvre des procédés et leur bonne adéquation aux exigences de « la chimie verte ».

Jusqu'à présent, les méthodes d'oxydation efficaces en catalyse asymétrique font largement appel à un catalyseur métallique. Quelques procédés, cités dans la littérature, associent l'oxydant stœchiométrique à un organocatalyseur. Mais, à notre connaissance, l'utilisation conjointe d'un organocatalyseur et de l'oxygène moléculaire n'a pas été décrite pour des oxydations énantiosélectives.

Parmi les oxydations au moyen de l'oxygène moléculaire, l'emploi de quantités catalytiques de *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) ou de ses analogues a conduit à des procédés efficaces dont certains ont été brevetés (notamment l'oxydation aérobie du cyclohexane).

Notre groupe s'est attaché à développer des versions énantiosélectives d'oxydations aérobies catalysées par des analogues chiraux du NHPI. Les premiers travaux ont mis en évidence des reconnaissances chirales modestes mais ces résultats étaient très encourageants dans la mesure où ils validaient le projet.

Pour notre part, nous avons cherché à rendre ces catalyseurs à la fois plus efficaces et plus sélectifs, ce qui nous a amené à mettre au point une nouvelle synthèse aisément modulable d'analogues chiraux C_2 symétriques du NHPI.

Avant de présenter notre démarche et nos résultats nous allons montrer les nombreuses potentialités du NHPI comme catalyseur d'oxydation puis nous ferons le point sur les oxydations asymétriques.

Chapitre I
Bibliographie : A- Le NHPI et ses analogues en catalyse

I- Propriétés du radical PINO

1- Structure et réactivité des nitroxydes

Les nitroxydes sont des radicaux persistants qui possèdent un électron célibataire délocalisé entre l'azote et l'oxygène suivant les formes limites **I** et **II**.

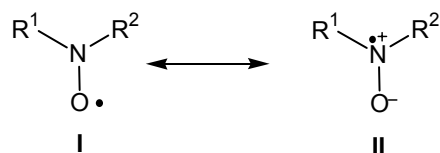


Schéma 1

Ces deux formules de résonance expliquent la stabilité de ces radicaux où trois électrons π sont distribués sur deux centres atomiques. Des calculs¹ ont montré qu'il résulte un gain d'énergie de la délocalisation des trois électrons π sur deux orbitales moléculaires π , obtenues par combinaisons linéaires des deux orbitales atomiques p_z . Deux électrons π occupent l'orbitale liante la plus basse en énergie, le troisième est sur l'orbitale π^* antiliante, ce qui donne une liaison π à trois électrons.

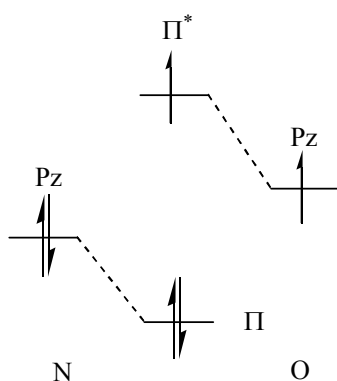


Schéma 2

L'énergie de liaison NO du nitroxyde est environ de 100 kcal/mol. Cette valeur est intermédiaire entre celle d'une simple liaison N-O (53 kcal/mol) et celle d'une double liaison N=O (145 kcal/mol). La dimérisation des nitroxydes est défavorable d'un point de vue énergétique, car le gain d'énergie obtenu dans la création de la liaison O-O ne peut compenser la perte d'énergie de la délocalisation.

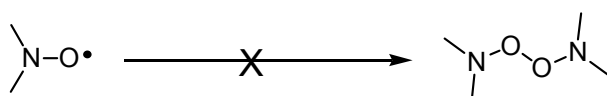


Schéma 3

¹ E. Breuer, H. G. Aurich et A. Nielsen, Nitrones, Nitronates and Nitroxides, Wiley & Sons : New York, **1989**.

On distingue :

- Les radicaux peu réactifs : Ils comportent deux *tert*-alkyl sur l'azote, comme le di-*tert*-butyl nitroxyde ou l'exemple le plus connu de cette famille, le 2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy (TEMPO). Dans ce cas, la forme **II** est prépondérante du fait de la présence de groupements électrodonneurs sur l'azote.

- Les radicaux réactifs : Ils comportent un ou deux groupements électroattracteurs sur l'azote comme dans le cas du radical phthalimide *N*-oxyde (PINO), du sel de Frémy ou du bis(trifluorométhyl)nitroxyde. Comparé au TEMPO, la forme mésomère **I** a une contribution plus forte dans l'hybride de résonance; l'électron célibataire étant plus localisé sur l'oxygène, une réactivité proche de celle des radicaux alkoxyde est observée (arrachement de H').

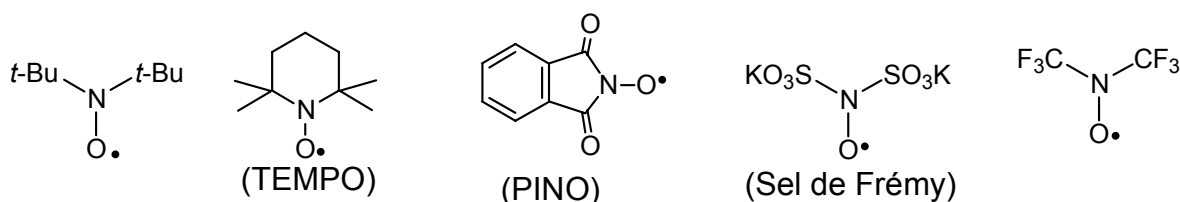


Schéma 4

2- Le PINO dans les oxydations

La différence de réactivité entre le TEMPO et le PINO peut être expliquée par des considérations thermodynamiques : on parlera d'énergie de dissociation de liaison (BDE). La BDE du NHPI² est comprise entre 369 et 375 kJ/mol, celle du TEMPOH³ est de 292 kJ/mol. On peut donc affirmer que l'arrachement d'un hydrogène sur la plupart des substrats organiques, par le radical TEMPO sera très endothermique.

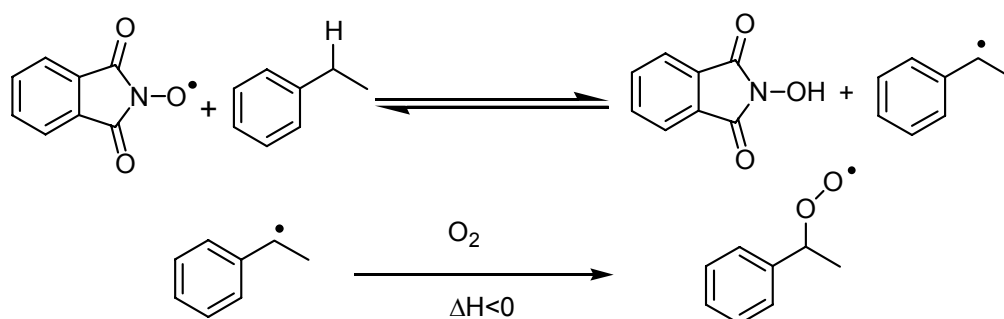


Schéma 5

² R. A. Sheldon et I. W. C. E. Arends, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 1051.

³ L. R. Mahoney, G. D. Mendenhall et K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8610.

Avec le PINO des études théoriques^{2,4} ont effectivement montré que la réaction d'arrachement de l'hydrogène de différents substrats est athermique (ou légèrement exothermique) et réversible. La formation ultérieure du radical peroxy est fortement exothermique ce qui rend le processus irréversible.

L'autoxydation en chaîne d'un substrat RH peut être schématisé comme ci-dessous :

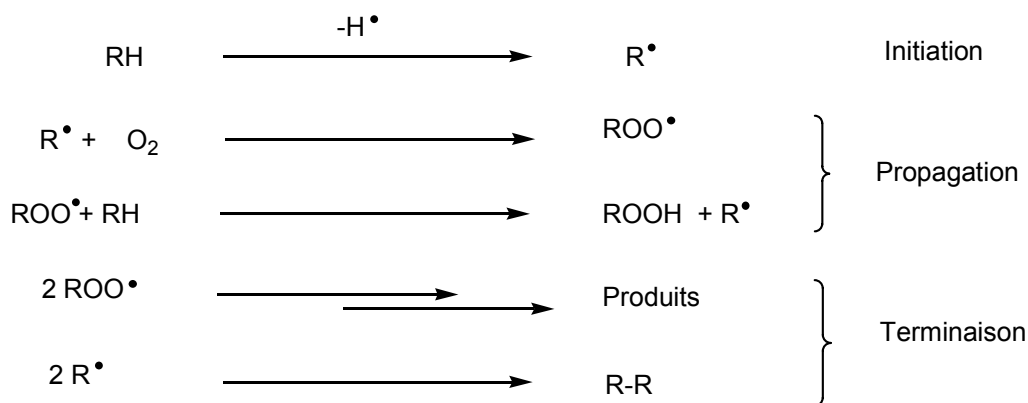


Schéma 6

Si l'oxydation est catalysée par le NHPI le schéma devient :

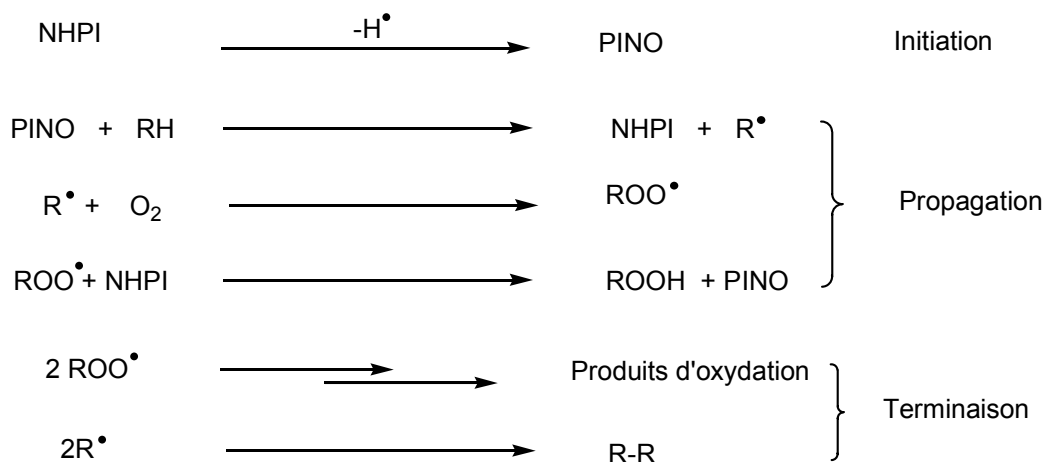


Schéma 7

La vitesse de réaction en chaîne dépend essentiellement du rapport de la vitesse de propagation sur celle de la terminaison⁵ : oxydabilité = $k_p / (2k_t)^{1/2}$

Des études mécanistiques sur les constantes de vitesse d'arrachement d'hydrogène d'un substrat RH ont été menées par plusieurs groupes^{2,4,6} qui ont comparé la réactivité du PINO et du ROO[•]. Le PINO réagit beaucoup plus vite que le ROO[•] avec la plupart des substrats. Cette

⁴ R. Arnaud, A. Milet, C. Adamo, C. Einhorn et J. Einhorn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **2002**, 1967.

⁵ R. A. Sheldon, J. K. Kochi, *Metal catalysed oxidations of organic compounds*, Academic Press, New York, **1981**.

⁶ N. Koshino, Y. Cai et J. Espenson. *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 4262.

réactivité a pour conséquence de rendre la vitesse de propagation plus rapide dans le cas de l'oxydation catalysée par le NHPI que dans le cas de l'autoxydation.

Par ailleurs, l'étape de terminaison par dimérisation du radical R' n'est limitée dans le cas de l'autoxydation que par le seul effet de radical persistant (PRE)² de l'oxygène triplet alors que dans le cas de l'oxydation catalytique, le radical persistant PINO renforce cet effet ce qui contribue à ralentir la terminaison.

3- Devenir du radical PINO

Le radical PINO n'est pas indéfiniment stable d'un point de vue cinétique. La décomposition au cours du temps du radical PINO formé par électrolyse du NHPI dans l'acétonitrile obéit à une cinétique de second ordre.⁷ Masui a proposé un mécanisme de dismutation de deux radicaux PINO suivi d'une ouverture du cation oxoammonium **2**.

Le cation **3** se comporte comme agent acylant vis-à-vis du NHPI et conduit au dérivé **4**. Une attaque nucléophile d'une seconde molécule de NHPI sur **4** mène finalement à **5**.

Le mécanisme de formation du trimère **5** n'a pas été confirmé, cependant ce composé a été isolé (rendement 71%) et caractérisé.

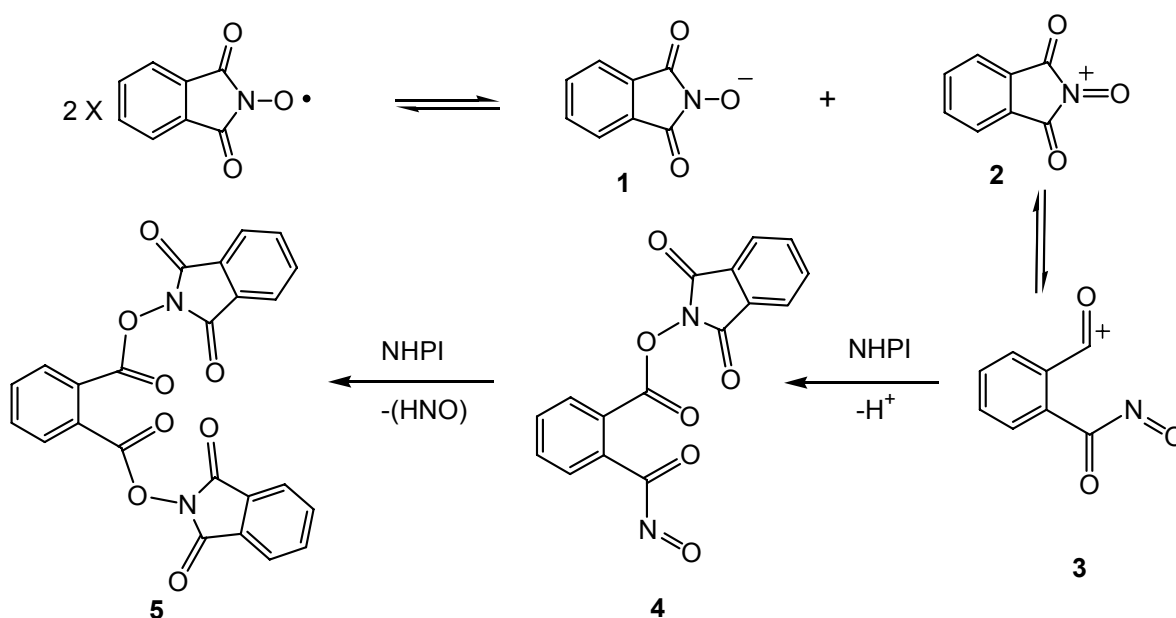


Schéma 8

² R. A. Sheldon et I. W. C. E. Arends, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 1051.

⁷ C.Ueda, M. Noyama, H. Ohmori et M. Masui, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1372.

Dans une autre approche, Espenson⁸ a étudié le comportement du PINO en présence d'un substrat, le *p*-xylène, sous argon. Le radical benzylique formé est capable de se combiner avec un radical PINO pour former un adduit PINO-xylène (PINO-R). Ce couplage déjà connu dans le cas du TEMPO se fait avec une constante de vitesse de l'ordre de $10^7 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Comme la BDE de la liaison O-H du TEMPOH est plus faible que celle du NHPI, la vitesse de couplage du PINO et du radical benzylique sera encore plus rapide, compte tenu que dans ce type de réaction les barrières cinétiques sont généralement faibles. La dimérisation de deux radicaux benzyliques est là encore limitée par effet de radical persistant (PRE).

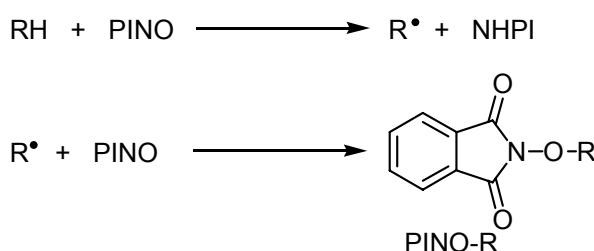


Schéma 9

Pour conclure on peut dire que les deux phénomènes (décomposition et couplage du PINO) peuvent avoir lieu dans la réaction, ce qui rend nécessaire l'utilisation de quantités relativement importantes de NHPI pour une catalyse efficace.

II- Oxydations catalysées par le NHPI

1- Premières utilisations du NHPI en catalyse

Le *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) a été utilisé pour la première fois comme catalyseur par Grochowski⁹ en 1977, dans des additions radicalaires d'éthers sur un azodicarboxylate d'éthyle (DEAD). Le radical PINO est formé en mélangeant le NHPI et le DEAD. Le PINO arrache un radical H[•] sur l'éther permettant de régénérer le NHPI, le radical alkoxyalkyle va se coupler avec le radical DEAD (schéma 10).

⁸ N. Koshino, B. Saha et J. Espenson. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9364.

⁹ E. Grochowski, T. Boleslawska et J. Jurczak, *Synthesis* **1977**, 718.

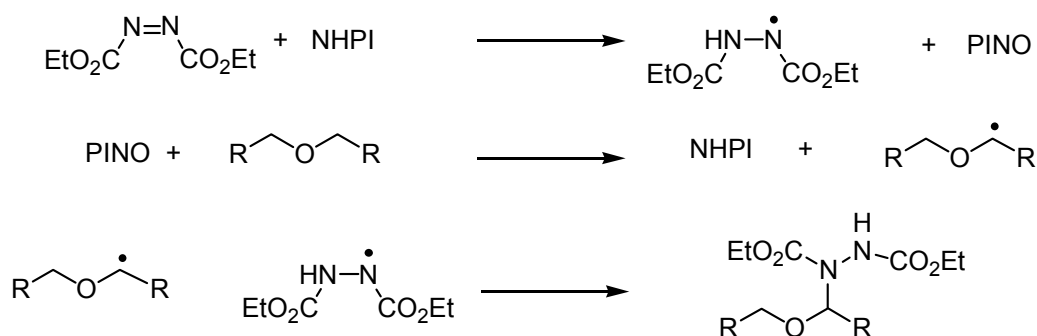


Schéma 10

Le même auteur a aussi décrit l'oxydation du 2-propanol en acétone en présence de 10% de NHPI et de MCBPA.

En 1983 Masui¹⁰ et ses collaborateurs ont réalisé un travail pionnier dans le domaine de l'étude de la réactivité du NHPI. L'oxydation à un électron du NHPI réalisée par voie électrochimique, conduit au radical PINO ; ce dernier est capable d'arracher un hydrogène d'un alcool secondaire. Après consommation de 2 faradays par mole d'alcool la cétone correspondante est obtenue, selon le cycle catalytique suivant proposé par Masui (schéma 11).

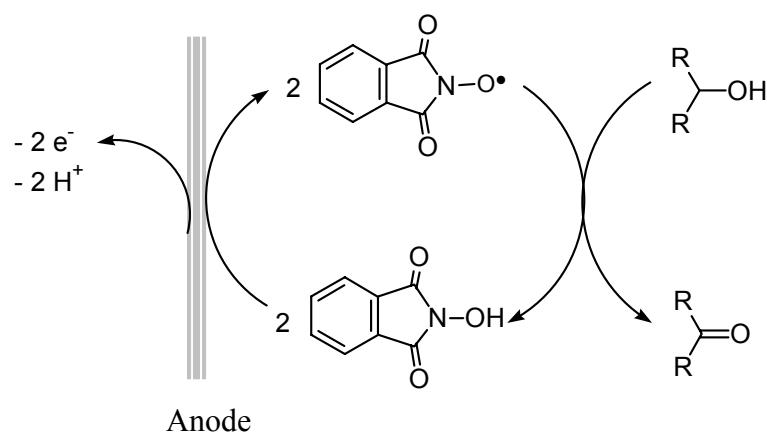


Schéma 11

Les auteurs ont élargi le champ d'application du NHPI en oxydant des composés benzyliques, des oléfines, des amides, des lactames et des acétals.^{11, 12, 13}

¹⁰ M. Masui, T. Ueshima et S. Ozaki, *Chem. Commun.* **1983**, 479.

¹¹ M. Masui, T. Ueshima et S. Ozaki, *Chem. Commun.* **1985**, 1484.

¹² M. Masui, S. Hara, T. Kawaguchi, T. Ueshima et S. Ozaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 4209.

¹³ M. Masui, *Stud. Org. Chem.* **1987**, 30, 137.

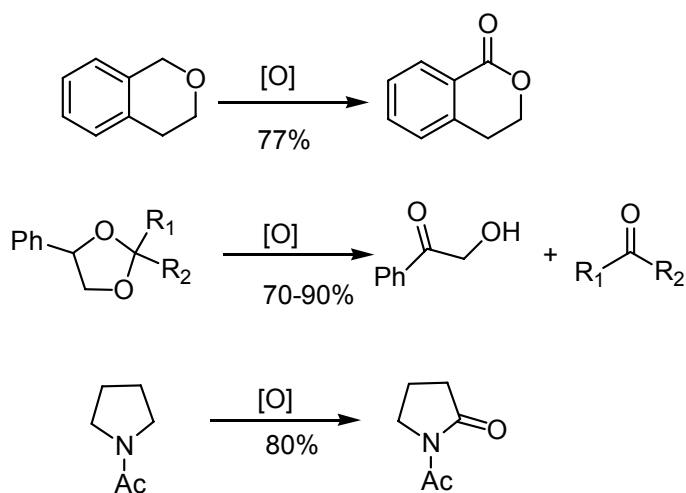


Schéma 12

Dans certains cas les rendements sont intéressants, toutefois la méthode nécessite l'emploi de grande quantité de NHPI (20%), et de plus des produits de décomposition de PINO ont été identifiés.

2- Oxydations aérobies directes catalysées par le NHPI

2-1- Oxydation d'alkylbenzènes en composés carbonylés

Dans le but de s'affranchir de l'électrochimie, Ishii a étudié l'oxydation du fluorène en fluorénone en présence de différents *N*-hydroxyimides utilisés en quantité catalytique.¹⁴

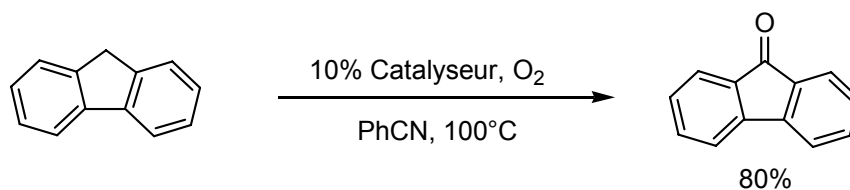


Schéma 13

En présence d'oxygène et à 100°C, le NHPI catalyse l'oxydation du fluorène en position benzylique avec 80% de rendement, alors que le *N*-hydroxysuccinimide et le *N*-hydroxymaléimide sont beaucoup moins performants. Une solution de NHPI chauffée dans le benzonitrile à 80°C pendant une heure sous une atmosphère d'oxygène présente en RPE un spectre caractéristique du PINO qui confirme l'hypothèse d'une catalyse radicalaire (schéma 14).

¹⁴ Y. Ishii, K. Nakayama, M. Takeno, S. Sakagushi, T. Iwahama et Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3934.

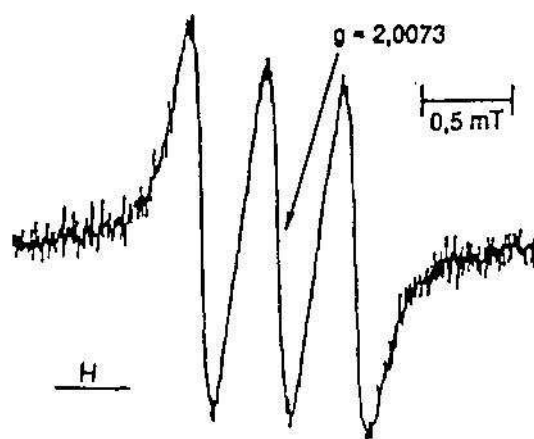


Schéma 14

De nombreux substrats benzyliques sont oxydés de cette façon avec des rendements satisfaisants (tableau 1). Ce procédé est efficace, mais présente néanmoins l'inconvénient d'exiger une quantité importante de catalyseur (10%) et une température élevée.

Notre équipe a mis au point un système permettant de travailler dans des conditions douces de température dans l'espoir d'éviter la décomposition du radical PINO formé. Cette méthode utilise comme cooxydant l'acétaldéhyde¹⁵ : en présence d'oxygène moléculaire l'autoxydation de l'acétaldéhyde donne un radical acétylperoxy qui oxyde à son tour le NHPI en PINO (schéma 15).

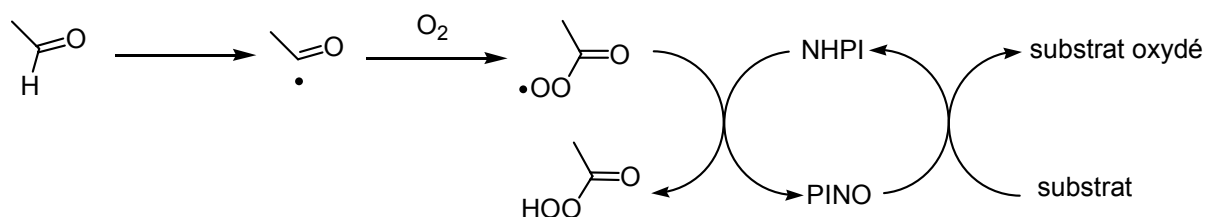
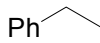
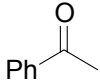
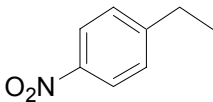
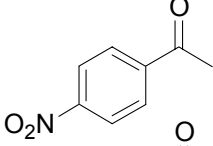
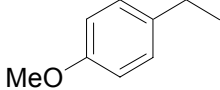
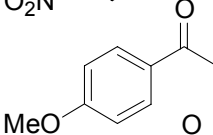
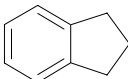
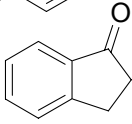
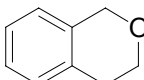
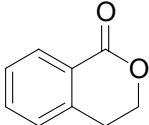
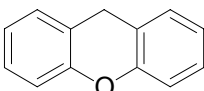
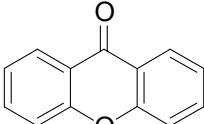


Schéma 15

Ce système présente l'avantage de fonctionner à température ambiante et en l'absence de métaux de transition. Ainsi de nombreux dérivés benzyliques ont été oxydés, le tableau 1 permet de comparer quelques résultats obtenus par cette méthode à ceux décrits par Ishii précédemment.

¹⁵ C. Einhorn, J. Einhorn, C. Marcadal et J.-L. Pierre, *Chem. Commun.* **1997**, 447.

Tableau 1

Substrat	Produit	Rendement (%)	Rendement d'Ishii (%)
		66	64
		22	-
		90	-
		94	42
		99	83
		70	99

En examinant ce tableau, on remarque l'effet des substituants du cycle aromatique sur l'oxydation : un groupement électroattracteur désactive la position benzylique, le nitroéthylbenzène donne seulement 22% de rendement alors qu'un groupement donneur l'active, le méthoxy-éthylbenzène fournit un rendement nettement supérieur (90%). Ceci peut être expliqué par l'état de transition lors de l'arrachement du radical H' par le PINO proposé par Nolte¹⁶ (en se basant sur les travaux d'Huysen) : un groupement électrodonneur contribue à stabiliser la charge partielle positive qui apparaît sur le substrat (schéma 16).

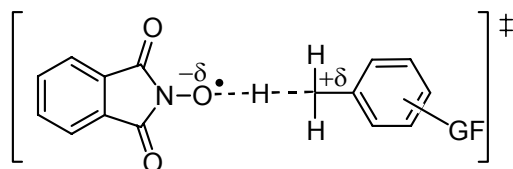


Schéma 16

¹⁶ (a) B. Wentzel, M. P. J. Donners, P. L. Alsters, M. C. Feitersa et R. J. Nolte, *Tetrahedron* **2000**, 56, 7797.
 (b) E. S. Huysen, *Free-Radical Chain Reactions*, Wiley Interscience, New York, **1970**.

2-2- Oxydation d'alkylbenzènes en acides

Parallèlement au travail de notre équipe, Ishii s'est lui aussi efforcé de rendre sa méthode plus douce et plus efficace. Il a développé un nouveau système associant du $\text{Co}(\text{OAc})_2$ au NHPI,¹⁷ ce qui permet d'oxyder des dérivés du toluène en acides carboxyliques correspondants.

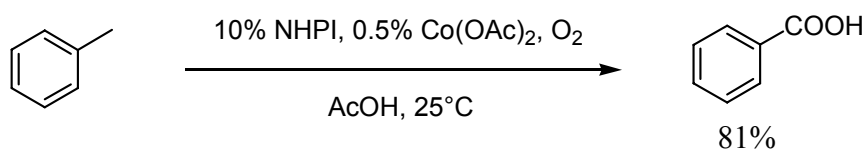


Schéma 17

A température ambiante et sous 1 atmosphère d'oxygène, une solution de NHPI et de toluène dans l'acétonitrile ne donne aucun signal RPE, preuve de l'absence de radicaux dans le milieu. Dès l'ajout d'acétate de cobalt, un signal RPE caractéristique du radical PINO apparaît. L'auteur a proposé le cycle catalytique suivant :

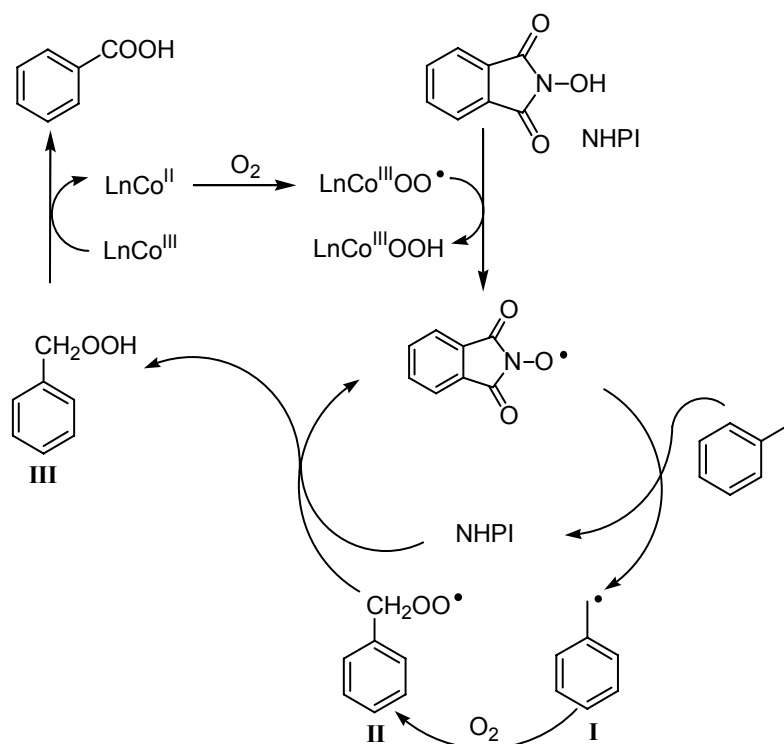


Schéma 18

¹⁷ (a) Y. Yoshino, Y. Hayashi, T. Iwahama, S. Sakagushi et Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6810.
 (b) N. Tatsuya et Y. Ishii, *Eur. Pat. Appl.* **1998**, EP 858835.

Le Co^{II} s'oxyde en présence d'oxygène pour donner un complexe superoxo Co^{III} qui peut oxyder le NHPI en PINO. Ce dernier va arracher un hydrogène au toluène pour former un radical benzylique **I** aussitôt piégé par l'oxygène sous forme de peroxybenzyle **II**, ce dernier arrache un H^{\bullet} au NHPI et rend le système catalytique. L'hydroperoxyde benzylique **III** formé, en présence de Co^{III} , se décompose en acide carboxylique.

Des hétérocycles aromatiques peuvent être oxydés en acides carboxyliques¹⁸ à 100°C comme le montre l'exemple de la 3-méthylpyridine qui est oxydée en acide nicotinique avec un rendement de 92%.

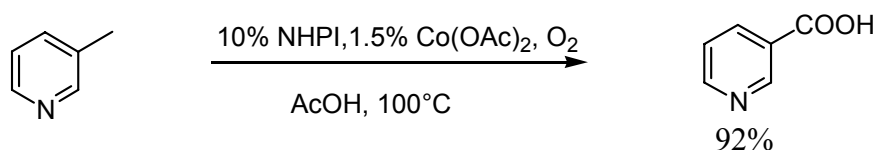


Schéma 19

2-3- Oxydation d'amides en imides

Les amines, étant nucléophiles, désactivent le catalyseur NHPI par réaction sur sa fonction imide. Pour oxyder les amines une solution passe par leur protection sous forme d'amides,¹⁹ ainsi, les oxydations des *N*-alkylamides avec le NHPI, O_2 et Co^{II} ont été réalisées dans des conditions douces. Dans l'exemple de la *N*-acétyl tétrahydroisoquinoline, un rendement de 87% est obtenu à 80°C au bout de 4h, l'ajout d'acide *m*-chlorobenzoïque (MCBA) permet de réaliser ces oxydations plus vite et surtout de travailler à température ambiante. L'auteur explique ce résultat par une meilleure solubilité du sel de Cobalt en présence du MCBA, rôle controversé par Ishii (§ suivant).

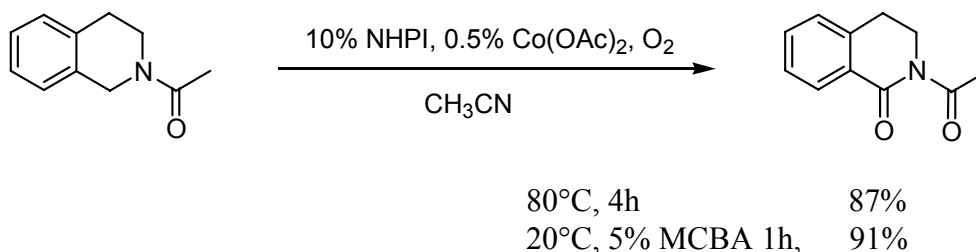


Schéma 20

¹⁸ A. Shibamoto, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Org. Proc. Res. & Dev.* **2000**, 4, 505.

¹⁹ F. Minisci, C. Punta, F. Recupero, F. Fontana et G. F. Pedulli, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2671.

2-4- Oxydation d'alcools primaires et secondaires

A 100°C, Ishii a réussi des oxydations de nombreux alcools primaires et secondaires en acides carboxyliques et cétones respectivement.¹⁴ Par la suite, l'ajout d'acide *m*-chlorobenzoïque a permis de réaliser ces oxydations à température ambiante avec de très bons rendements.²⁰ Cette amélioration est attribuée ici à une décomposition plus rapide, en présence de MCBA, de l'hydroperoxyde **III** qui donne le composé carbonylé (voir le cycle catalytique § 2-2).

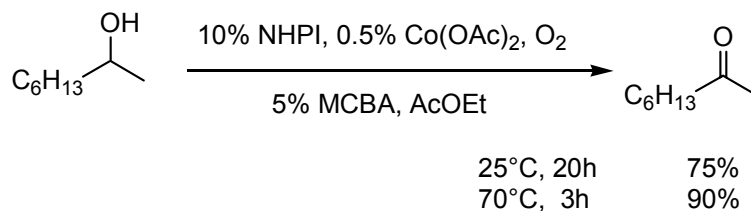


Schéma 21

Par cette méthode, des oxydations de diols ont été aussi réalisées de manière efficace.

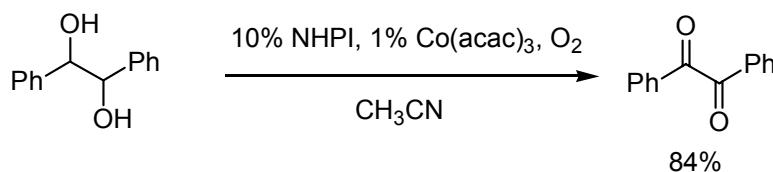


Schéma 22

Une variante²¹ associant au NHPI un complexe de vanadium a permis de réduire les quantités de NHPI à 5%.

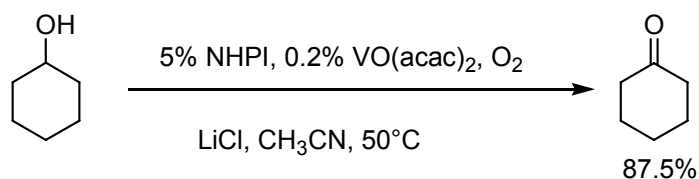


Schéma 23

2-5- Oxydation d'acétals et d'éthers

Une déprotection oxydative d'acétals en ester a été décrite par Karimi.²² Elle repose sur un mécanisme d'arrachement d'hydrogène qui se fait sur la position acétalique. L'hydroperoxyde acétal se décompose en β-hydroxybenzoate.

¹⁴ Y. Ishii, K. Nakayama, M. Takeno, S. Sakagushi, T. Iwahama et Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3934.

²⁰ T. Iwahama, Y. Yoshino, T. Keitoku, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6502.

²¹ P. J. Figiel, J. M. Sobczak et J. Ziolkowski, *Chem. Commun.* **2004**, 244.

²²(a) B. Karimi et J. Rajab, *Synthesis* **2003**, *15*, 2373.

(b) B. Karimi et J. Rajab, *J. Mol. Cat. A* **2005**, *226*, 165.

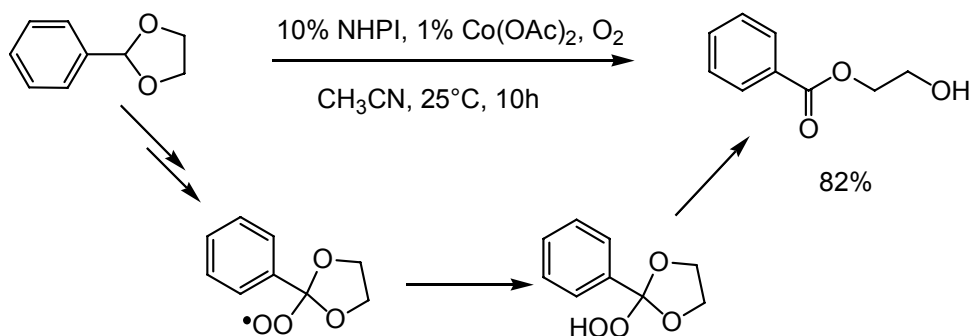


Schéma 24

Le même auteur a décrit l'oxydation d'éthers silylés²³ en aldéhyde, contrairement aux alcools qui donnent des acides.

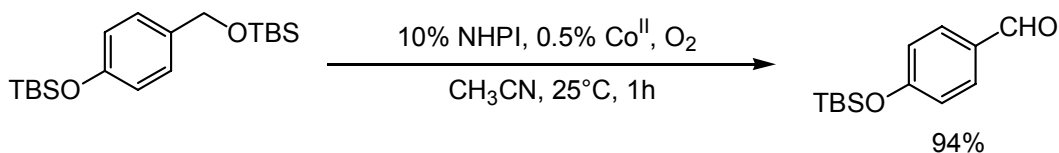


Schéma 25

3- Autres applications catalytiques du NHPI

L'idée est de piéger les radicaux formés dans le milieu pour fonctionnaliser les alcanes.

3-1- Carboxylation d'alcanes avec le CO et O₂

Le radical R[•] formé par le PINO est piégé par le CO sous forme d'un radical acyle qui, en présence d'oxygène conduit à l'acide carboxylique correspondant.²⁴

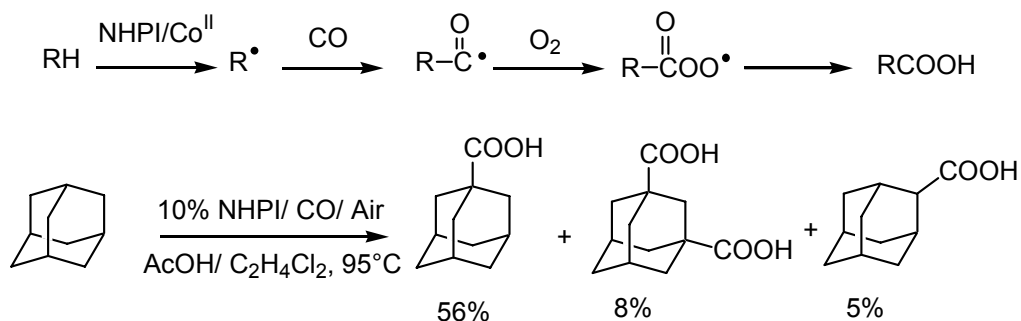


Schéma 26

²³ B. Karimi et J. Rajab, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2841.

²⁴ S. Kato, T. Iwahama, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 222.

3-2- Nitration

Une nitration catalytique du cyclohexane en présence d'air, de NO₂ et de NHPI sans solvant²⁵ a été réalisée avec un rendement de 70%.

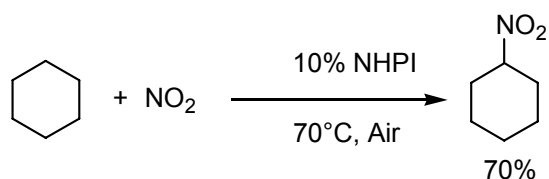


Schéma 27

Le dioxyde d'azote joue le rôle d'oxydant du NHPI, en effet, le signal caractéristique du PINO a été observé en RPE en ajoutant du NO₂ au NHPI dans le benzène.

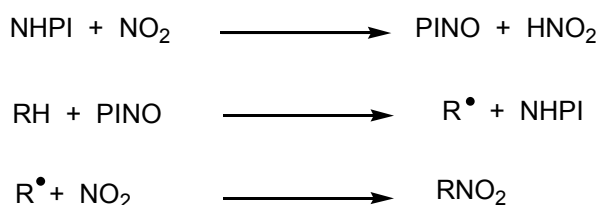


Schéma 28

L'emploi d'acide nitrique²⁶ plus simple à employer que le NO₂ est possible.

Ces deux méthodes ont été protégées par un brevet.²⁷

3-3- Réactions sur les oléfines

Un radical R[•] issu d'un alcane peut s'additionner sur un alcène activé. En présence d'oxygène dans le milieu, l'adduit radicalaire formé est piégé sous forme d'un hydroperoxyde qui conduit à un mélange d'alcool et de cétone, on parle alors d'oxyalkylation.

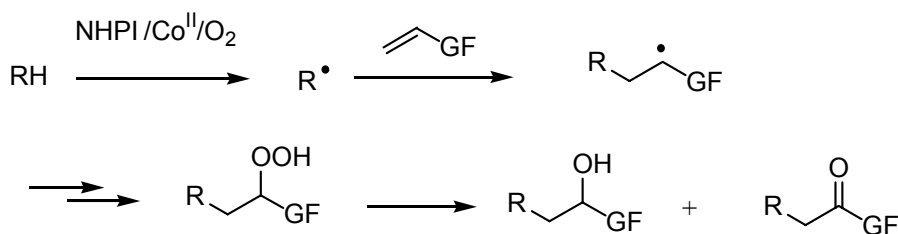


Schéma 29

²⁵ S. Sakaguchi, Y. Nishiwaki, T. Kitamura et Y. Ishii, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 222.

²⁶ S. Isozaki, Y. Nishiwaki, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Chem. Commun.* **2001**, 1352

²⁷ Y. Ishii, T. Nakano et S. Sakaguchi, **1998**, WO9830329.

Cette réaction est réalisée avec un rendement de 92% avec l'acrylate de méthyle et le diméthyladamantane. Une sélectivité de 7/3 en faveur de l'alcool a été observée.²⁸

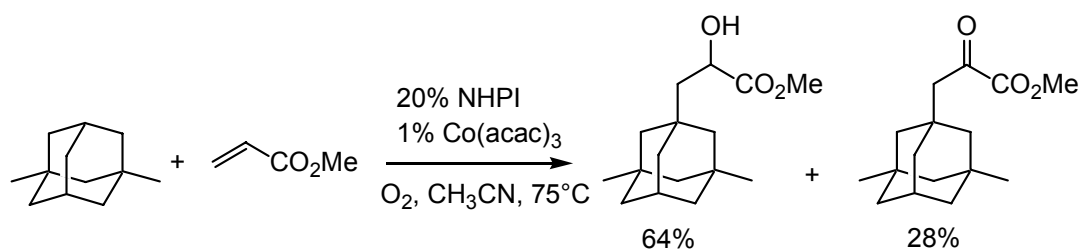


Schéma 30

Une des applications de cette méthode est la synthèse très simple et efficace d' α -hydroxy- γ -lactones.²⁹

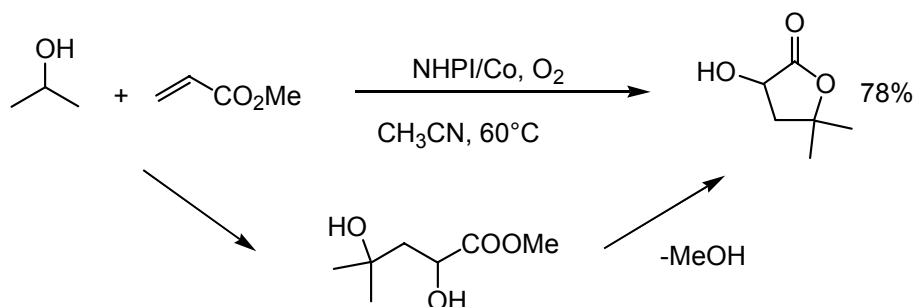


Schéma 31

Cette idée a été aussi exploitée dans des réactions d'hydroxyacylation. Les radicaux issus des acétals donnent de la même manière des additions radicalaires sur des alcènes activés.^{29, 30}

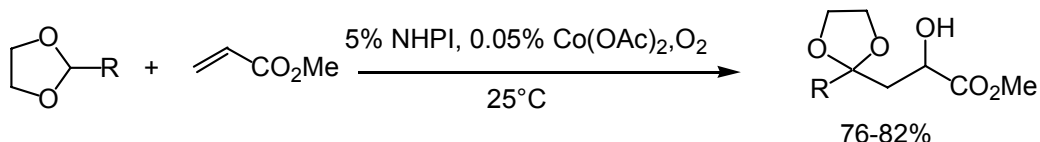


Schéma 32

4- Oxydations indirectes via un hydroperoxyde

L'oxydation des alcools secondaires passant par un α -hydroxyhydroperoxyde (qui est le précurseur de la cétone), l'idée est de se servir de l'hydroperoxyde formé *in situ* comme oxydant « doux ».

²⁸ T. Hara, T. Iwahama, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6425.

²⁹ (a) T. Iwahama, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Chem. Commun.* **2000**, 613.

(b) K. Hirano, T. Iwahama, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Chem. Commun.* **2000**, 2457.

³⁰ (a) K. Hirano, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3617.

(b) T. Kagayama, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3687.

4-1- Oxydation de sulfures en sulfoxydes

Ainsi, au cours de l'oxydation du cyclohexanol en cyclohexanone, différents sulfures ont été oxydés en sulfoxydes avec de bons rendements.³¹

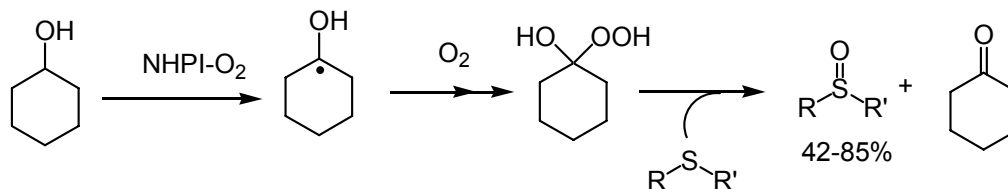
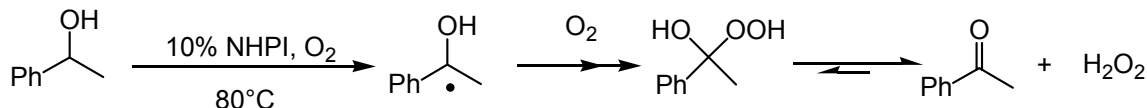


Schéma 33

4-2- Epoxydation d'alcènes

Ganem³² et Sheldon³³ ont réalisé des époxydations d'alcènes au moyen d'hydroperoxyde, formé *in situ* par réaction d'hexafluoroacétone (HFA) avec l'eau oxygénée. Ishii³⁴ utilise l'eau oxygénée formée lors de l'oxydation d'un alcool catalysé par le NHPI pour former l'hydroperoxyde de HFA qui époxyde l'alcène.

1^{ère} étape



2^{ème} étape

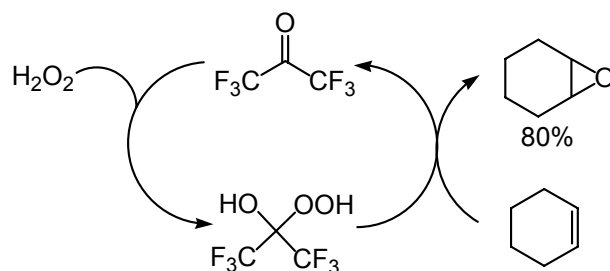


Schéma 34

³¹ T. Iwahama, S. Skaguchi et Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9059.

³² (a) B. Ganem, R. P. Heggs, A. J. Biloski et D. R. Schwartz, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 685.

(b) B. Ganem, A. J. Biloski et R. P. Heggs, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 689.

(c) R. P. Heggs et B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2484.

³³ M. C. A. van Vliet, I. W. C. E. Arends et R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **1999**, 263.

³⁴ (a) T. Iwahama S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Chem. Commun.* **1999**, 727.

(b) T. Iwahama S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Heterocycles* **2000**, 52, 693.

Une variante de cette réaction consiste à époxyder le 2-octène lors de l'oxydation de l'éthylbenzène par le NHPI.³⁵

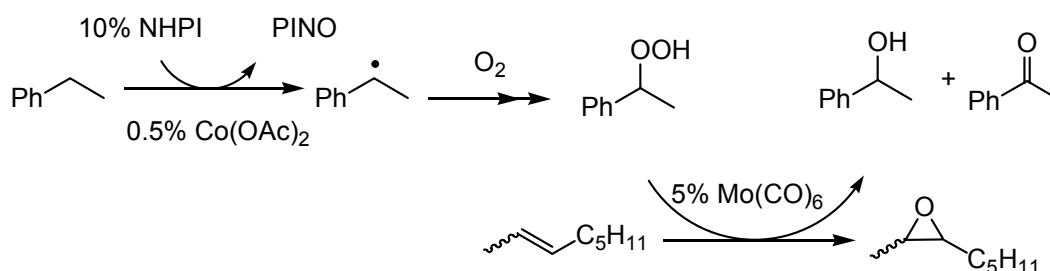


Schéma 35

III- Analogues du NHPI

1- Analogues achiraux

Au cours des investigations sur les propriétés oxydantes du *N*-hydroxyimides, il a été montré que les catalyseurs comme le *N*-hydroxysuccinimide et *N*-hydroxymaléimide sont moins performants que le NHPI.¹⁴ Il semble nécessaire de garder la totalité du motif NHPI pour obtenir une activité catalytique satisfaisante.

Différentes modifications du NHPI ont été envisagées pour augmenter son efficacité, la plupart d'entre elles ont consisté à introduire des substituants électrodonneurs ou électroattracteurs sur le noyau aromatique, des analogues pyridiniques et naphthaléniques ont également été préparés (schéma 36).

Ces différents analogues ont été testés par notre équipe dans les conditions suivantes : oxydation de l'éthylbenzène en utilisant 10% de catalyseur en présence d'un équivalent d'acétaldéhyde ou 10% de CuCl à température ambiante. Aucune amélioration des rendements n'a été observée quels que soient les analogues étudiés.³⁶

³⁵ T. Iwahama, G. Hatta, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Chem. Commun.* **2000**, 163.

¹⁴ Y. Ishii, K. Nakayama, M. Takeno, S. Sakagushi, T. Iwahama et Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3934.

³⁶ (a) C. Einhorn, J. Einhorn et C. Marcadal-Abadi, *Synth. Commun.* **2001**, 741.

(b) Céline Marcadal-Abadi, Thèse Université Joseph Fourier, Grenoble, Décembre **1998**.

(c) K. Corgy, J.-C. Leprêtre, E. Saint-Aman, C. Marcadal, C. Einhorn, J. Einhorn et J.-L. Pierre, *Electrochimica Acta* **1998**, *44*, 385.

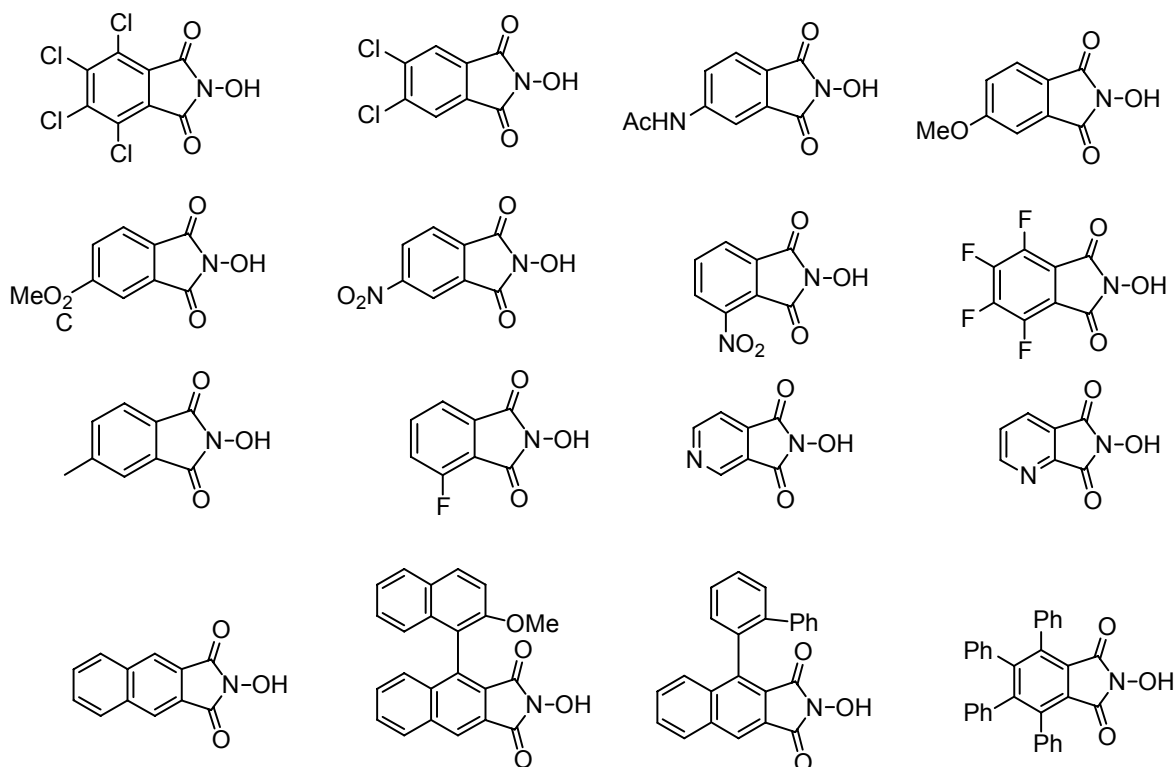


Schéma 36

Par contre, Nolte et ses collaborateurs¹⁶ ont observé un effet de substituant, dans des conditions différentes : à 80°C en présence d'acétate de cobalt, une meilleure catalyse est obtenue avec le fluoro-NHPI alors que le méthoxy-NHPI est moins performant que le NHPI. Ces résultats sont en accord avec l'état de transition polaire d'arrachement d'hydrogène proposé par Nolte. Le nitro-NHPI s'est avéré le moins actif de tous les catalyseurs testés car, d'après les auteurs, le groupe nitro piège les radicaux. Curieusement, ils n'ont pas signalé de diminution d'activité avec le méthyl-NHPI, alors que le groupement méthyle comporte un hydrogène benzylique labile (autodestruction du catalyseur), ce phénomène a été rapporté dernièrement par Espenson.³⁷ Il a montré, d'autre part, qu'un groupement électroattracteur sur le NHPI accélère l'arrachement de l'hydrogène contrairement à un substituant électrodonneur. Le fait de changer la position du groupement sur le noyau aromatique ne semble pas influencer sur la réactivité des catalyseurs.

Pour mettre en évidence les effets des substituants sur le NHPI, Lucarini et coll.³⁸ se sont appuyés sur des déterminations de BDE par RPE. Les radicaux sont formés par photolyse dans l'acétonitrile, les constantes de couplage hyperfin, a_N , obtenues sont en corrélation avec les BDE. Les groupements électroattracteurs ont pour effet d'accroître les BDE et de décroître

¹⁶ B. B. Wentzel, M. P. J. Donners, P. L. Alsters, M. C. Feitersa et R. J. Nolte, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7797.

³⁷ Y. Cai, N. Koshino, B. Saha et J. Espenson. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 238.

³⁸ C. Annunziatini, M. F. Gerini, O. Lanzalunga et M. Lucarini, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3431.

les a_N . Ceci peut être expliqué par les formes mésomères des nitroxydes, en effet plus le radical est stable, plus la forme **II** (ou l'électron célibataire est localisé sur l'azote) est prépondérante et par conséquent, un radical contenant un substituant donneur correspondra à une BDE plus petite et sera moins réactif.

Ces calculs ont été vérifiés dans le cas d'oxydation du 1-(4-méthoxyphényl)éthanol avec différents analogues du NHPI, l'efficacité des catalyseurs varie avec les groupements portés par le noyau aromatique selon l'ordre : $CO_2Me > F > H > Me \gg OMe$.

Une autre manière de rendre le NHPI plus performant consiste à protéger la fonction *N*-hydroxyimide par un acétyl pour obtenir le NAPI (*N*-Acétylphtalimide).^{39,40}

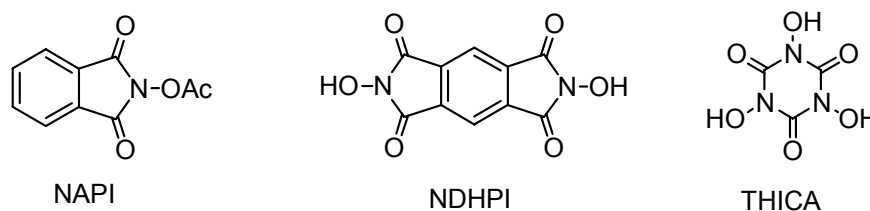


Schéma 37

La fonction *N*-hydroxyimide est libérée progressivement en cours de réaction par hydrolyse (grâce à l'eau que contient le solvant et à celle formée dans l'oxydation), ce qui diminue la concentration du PINO dans le milieu réactionnel et limite le couplage de ce dernier avec le radical R^\bullet issu du substrat RH. Par cette méthode, le rendement d'oxydation du *p*-xylène est augmenté de 20%.

Une troisième manière d'augmenter l'efficacité du catalyseur consiste à multiplier le nombre de sites actifs dans la molécule. Avec Le *N,N'*-dihydroxypyromellitimide (NDHPI) le gain d'activité varie de 30% à un facteur 3 selon les oxydations envisagées.^{40,41} De même que les rendements sont nettement améliorés, en utilisant l'acide 1,3,5-trihydroxyisocyanurique (THICA)⁴² à la place du NHPI, dans l'oxydation du *p*-méthoxytoluène et du 2-méthylnaphtalène.

Ces nouveaux catalyseurs sont plus performants que le NHPI, cependant, ils ont une faible solubilité dans les solvants usuels et il faut travailler à des températures relativement élevées. Ils n'ont pas été repris pour des travaux ultérieurs.

³⁹ Y. Tashiro, T. Iwahama, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 393.

⁴⁰ B. Saha, N. Koshino et J. H. Espenson, *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 425.

⁴¹ A. Shibamoto, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8859.

⁴² N. Hirai, T. Kagayama, Y. Tatsukawa, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8277.

2- Analogues chiraux

A notre connaissance, notre équipe est la seule à avoir abordé cette thématique. Les premiers composés synthétisés dérivent de l'anhydride camphorique **A** et de l'anhydride dinaphtoïque optiquement pur **B**.

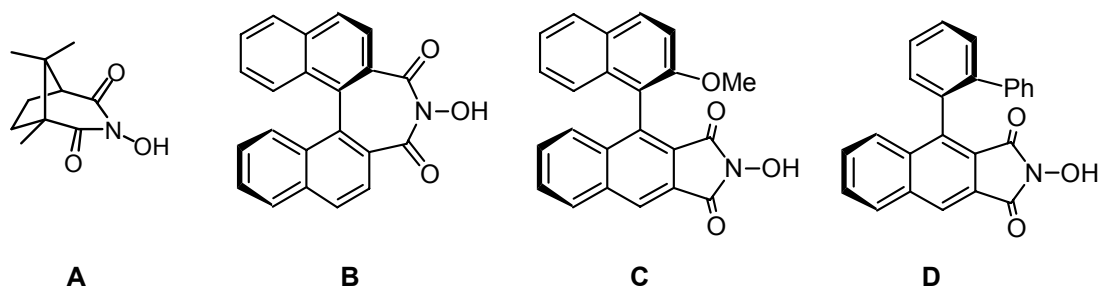


Schéma 38

Le **1^{er}** présente des activités catalytiques négligeables qui sont à rapprocher de celles qui sont observées avec le *N*-hydroxysuccinimide.¹⁴ Le second est instable : il réagit avec l'eau ce qui provoque l'ouverture du cycle de l'imide.^{36b}

Deux autres analogues ont été synthétisés par la suite, comportant la sous structure NHPI et un axe de chiralité (**C** et **D**). Ces deux composés présentent des activités catalytiques inférieures à celles du NHPI, mais qui restent acceptables, ce qui a permis de les utiliser comme catalyseurs dans les premiers essais d'oxydations énantiosélectives qui ont conduit à des résultats modestes mais néanmoins prometteurs.⁴³ Ces résultats seront analysés dans le chapitre suivant.

Conclusion

L'utilisation du NHPI comme catalyseur permet de nombreuses oxydations aérobie. Des substrats variés ont pu être fonctionnalisés et transformés en acides carboxyliques, cétones, amides, esters, époxydes...etc., comme le montre le schéma ci-dessous. L'utilisation du NHPI a connu un développement fulgurant cette dernière décennie et il est désormais reconnu comme un outil efficace en synthèse. Ishii a largement contribué à la promotion du

¹⁴ Y. Ishii, K. Nakayama, M. Takeno, S. Sakagushi, T. Iwahama et Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3934.

^{36b} Céline Marcadal-Abadi, Thèse Université Joseph Fourier, Grenoble, Décembre **1998**.

⁴³ C. Einhorn, J. Einhorn, C. Marcadal et J.-L. Pierre, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4542.

NHPI en montrant l'étendue des potentialités de ce catalyseur aussi bien dans l'oxydation que dans la transformation fonctionnelle de substrats variés.

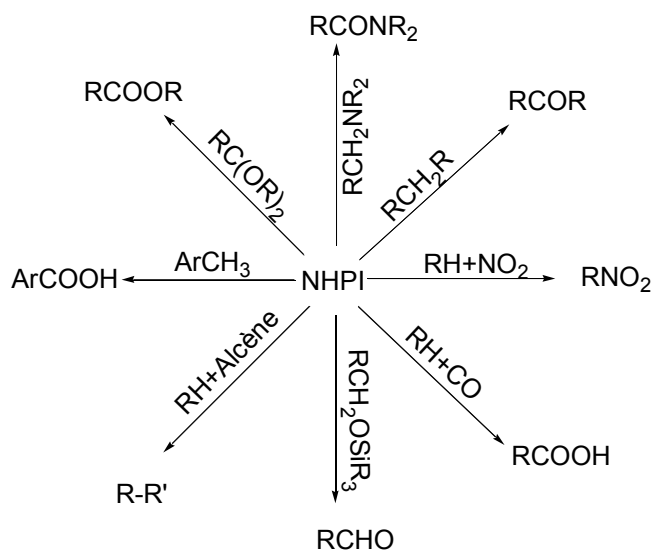


Schéma 39

D'autre part, la stéréosélectivité des réactions d'oxydation n'a été abordée que par notre équipe. Développer une stratégie de synthèse d'analogues chiraux, faciles d'accès et véritablement efficaces apparaît donc comme une idée séduisante.

Chapitre I

Bibliographie : B- Les oxydations asymétriques

I- Le facteur de stéréosélectivité, *s*

Avant de faire le point sur les versions asymétriques des oxydations décrites dans la littérature il nous paraît important de revenir sur la notion du facteur de stéréosélectivité qui caractérise l'efficacité d'un dédoublement cinétique.

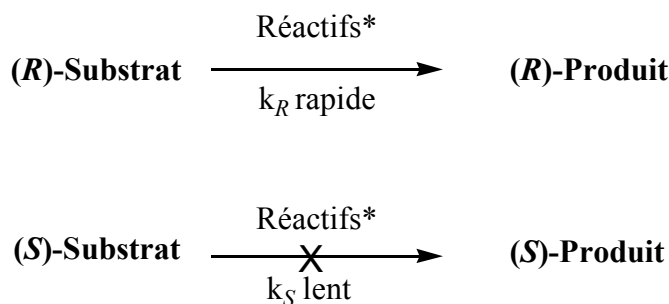


Schéma 40

Un dédoublement cinétique est une réaction chimique d'un produit racémique avec un réactif ou un catalyseur chiral non racémique dans laquelle l'un des énantiomères réagit plus rapidement que l'autre. La différence de vitesse découle d'une différence entre les énergies d'activation requises pour atteindre les états de transition respectifs des énantiomères du substrat de la réaction.

En cours de réaction, le milieu réactionnel s'enrichit progressivement en énantiomère le moins réactif. En pratique, il est essentiel d'arrêter la réaction avant qu'elle ne soit totale, en contrôlant le temps de réaction ou en ajustant la stœchiométrie de l'agent chiral de dédoublement. Ce dernier doit être d'une haute pureté optique pour réaliser des dédoublements efficaces, il peut être présent en quantité stœchiométrique ou catalytique. L'efficacité des dédoublements cinétiques⁴⁴ dépend donc du taux de conversion ($0 < C < 1$) et des constantes de vitesses des deux réactions en compétition, k_R , k_S . D'une façon plus précise, cette efficacité est gouvernée par la vitesse relative des réactions des deux énantiomères, le facteur de stéréosélectivité est $k_R/k_S = s$.

$$s = \frac{\text{Ln}[(1-C)(1-ee)]}{\text{Ln}[(1-C)(1+ee)]}$$

C: taux de conversion.
 ee: excès énantiomérique du substrat restant après dédoublement.

⁴⁴ (a) H. B.Kagan et J.C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, 18, 249.

(b) J. M. Keit, J. F. Larow et E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343.

(c) E. L. Eliel et S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, **1994**, 395.

(d) Site internet : <http://www.ch.cam.ac.uk/magnus/KinRes.html>

Cette équation conduit à un réseau de courbes pour différents facteurs s .

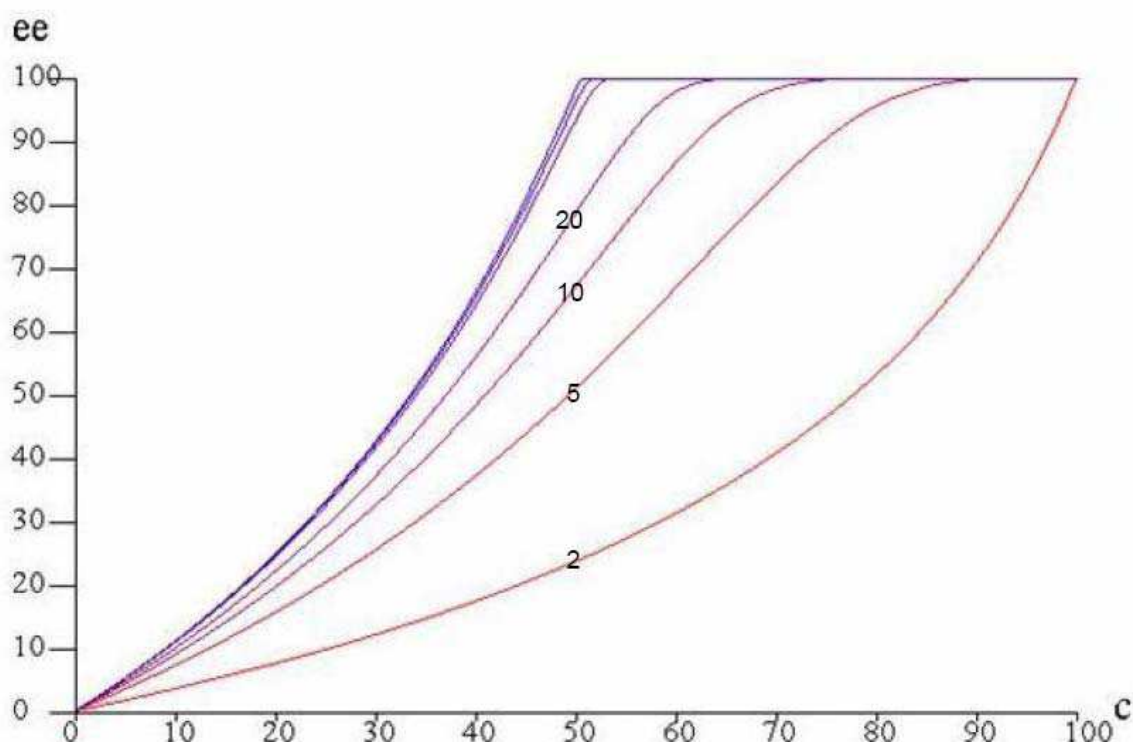


Schéma 41

L'évolution du produit enrichi qui résulte d'un dédoublement cinétique peut facilement être appréciée à l'aide de ces courbes. Pour des facteurs s supérieurs à 10 on peut réaliser des résolutions intéressantes. En d'autres termes, si l'on veut obtenir un ee de 99% pour un $s = 10$ il faut mener la conversion à 72% ; le rendement du produit qui n'a pas réagi sera de 28% (sachant que le rendement maximal est de 50%).

La précision des méthodes analytiques ne permet pas d'apprécier convenablement les facteurs de stéréosélectivité supérieurs à 50. L'exemple qui suit montre cette limite :

C	ee	s
50,0	99,5	2393
50,5	99,5	478

Pour une erreur de 0.5% sur la conversion, on passe d'un s de 2393 à 478 ! Il devient donc courant de ne pas préciser la valeur des facteurs $s > 50$.

II- Les premières oxydations asymétriques

La première oxydation asymétrique a été réalisée en 1907 par McKenzie et Wren, ils ont obtenu l'acide tartrique par dihydroxylation du fumarate de (-)-menthyle.⁴⁵

Une cinquantaine d'années plus tard, la première oxydation asymétrique à l'aide d'un oxydant chiral (l'acide monoperoxykamphorique) de sulfure en sulfoxyde est effectuée.⁴⁶

Ce n'est qu'au début des années 80 que des oxydations énantiosélectives et catalytiques sont décrites : Sharpless⁴⁷ a mis au point le premier système d'époxydation asymétrique conduisant à des hautes énantiosélectivités, qui s'est révélé extrêmement utile dans la synthèse d'époxydes et d'alcools allyliques chiraux. La réaction fait intervenir un alcoolate de titane, un hydroperoxyde et le tartrate de diéthyle comme ligand chiral. Ce travail a beaucoup contribué à la montée en puissance de la chimie fine asymétrique, notamment dans l'industrie.

La dihydroxylation asymétrique d'alcènes a aussi attiré l'attention des chercheurs ces dernières années. Là encore Sharpless a beaucoup contribué au développement de cette méthode, il a rendu le système catalytique en opérant en présence d'un réoxydant ($K_3Fe(CN)_6$), d'une quantité catalytique de OsO_4 et d'un ligand dérivé de la dihydroquinidine ou de la dihydroquinine.⁴⁸

La réaction catalytique d'aminohydroxylation vient clore la "trilogie" de Sharpless. Elle est décrite pour la première fois en 1996 sur le taxol.⁴⁹ A l'aide d'un catalyseur à base d'osmium (VIII) et de dérivés d'alcaloïdes, une fonction amine tosylée et une fonction hydroxyle sont directement greffées, en une étape, de manière diastéréo- et énantiosélective sur un alcène. Cette réaction s'apparente au travail effectué sur la dihydroxylation par la même équipe.

Une autre réaction d'oxydation asymétrique intéressante à signaler est l'oxydation de sulfure en sulfoxyde, des excès tout à fait remarquables sont obtenus par Kagan⁵⁰ avec le système de Sharpless ($Ti(OiPr)_4$ / DET/*i*PrOH 1:4:4).

⁴⁵ A. McKenzie et H. J. Wren, *J. Chem. Soc.* **1907**, 9, 1907.

⁴⁶ (a) K. Bakenovic, N. Bregant et D. Francetic, *Tetrahedron Lett.* **1960**, 6, 20.

(b) A. Mayr, F. Montanari et M. Tramontini, *Gazz. Chim. Ita.* **1960**, 90, 739.

⁴⁷ T. Katsuki et K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974.

⁴⁸ (a) E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroder et K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1968.

(b) E. N. Jacobsen, I. Marko, M. B. France, J. S. Svendsen et K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 110, 737.

(c) J. S. M. Wai, I. Marko, J. S. Svendsen, M. G. Finn, E. N. Jacobsen et K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1123.

⁴⁹ G. Li, H.T. Chang et K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 451.

⁵⁰ J. M. Brunel et H. B. Kagan, *Synlett* **1996**, 404.

Plus récemment, des méthodes originales utilisant l'oxygène moléculaire abondant et peu coûteux ont été développées

III- Oxydation énantiosélective aérobie d'alcools

L'utilisation d'oxygène moléculaire dans son état triplet pour oxyder des molécules organiques nécessite son activation, qui peut être réalisée par association avec des métaux de transition.⁵¹ Parmi les molécules oxydables par ce système, on trouve les alcools,⁵² intermédiaires réactionnels de nombreux composés naturels.

1- Oxydation aérobie catalysée au Ruthénium

Des alcools secondaires ont pu être dédoublés par oxydation réalisée en irradiant un complexe Ru-NO-Salen à l'aide d'une lampe à halogène en présence d'oxygène. Les facteurs de stéréosélectivité sont compris entre 11 et 20.⁵³

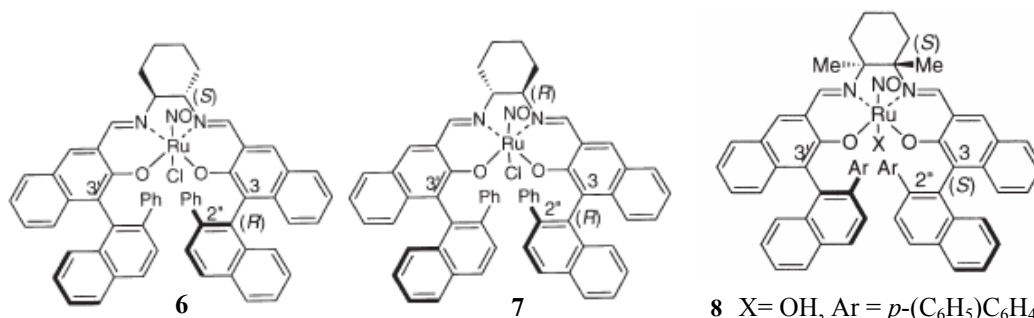
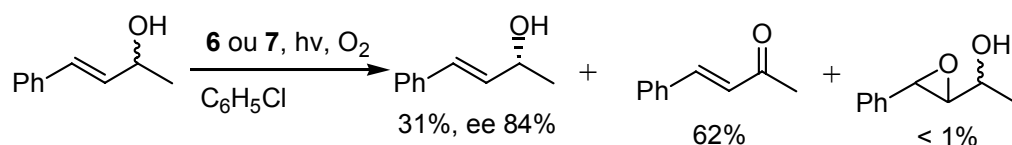


Schéma 42

Le mécanisme proposé par Katsuki n'est toujours pas démontré. Il n'empêche que le système Ru-Salen est efficace, la preuve en est son application dans les dissymétrisations de diols méso par oxydation en lactols.⁵⁴

⁵¹ R. Irie et T. Katsuki, *The Chemistry Record* **2004**, 4, 96.

⁵² (a) G.-J. T. Brink, I. W. C. E. Arends et R. A. Sheldon, *Science* **2000**, 1636.

(b) J. Muzart, *Tetrahedron* **2003**, 59, 5789.

⁵³ K. Masutani, T. Uchida, R. Irie et T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5119.

⁵⁴ H. Shimuzu, K. Nakata et T. Katsuki, *Chem. Lett.* **2002**, 1080.

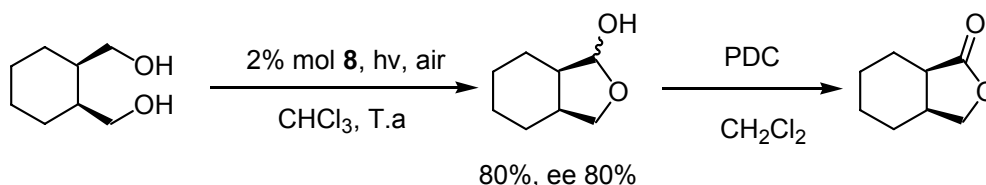


Schéma 43

Une oxydation sélective sur une seule position permet l'obtention de lactols avec de bons ee, la suroxydation en lactones ne peut avoir lieu dans les mêmes conditions, il faut utiliser du PDC. Une autre application de cette méthode est le couplage oxydant de deux naphhtols,⁵⁵ ce qui permet l'obtention du (*R*)-Binaphtol.

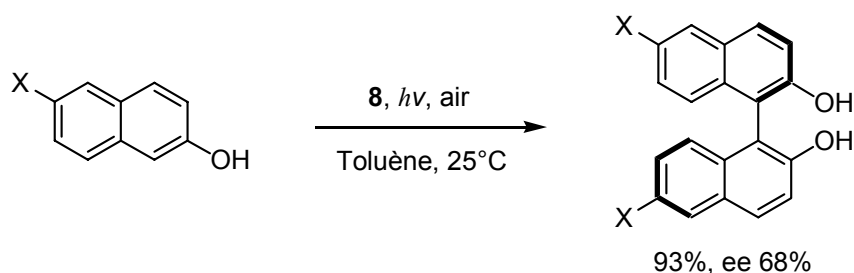


Schéma 44

2- Oxydation aérobie catalysée au Palladium

S'inspirant des travaux de Larock⁵⁶ sur les oxydations aérobiees d'alcools allyliques et benzyliques utilisant le Pd comme catalyseur, Sigman⁵⁷ et Stoltz⁵⁸ ont développé, indépendamment, des versions asymétriques en associant le Palladium à un ligand chiral. Lors d'un criblage de différents ligands dans la résolution d'alcools, Sigman a observé que seule la spartéine se démarquait : un facteur de stéréosélectivité de 2.6 est obtenu pour la résolution du 1-phényléthanol réalisée par oxydation en présence d'oxygène et du Pd(OAc)₂ dans le toluène. Il est possible d'atteindre des facteurs *s* de 13 à 17, notamment en utilisant du Pd(CH₃CN)₂Cl₂ et le dichloroéthane comme solvant. Ainsi de nombreux alcools benzyliques ont pu être dédoublés avec de très bonnes sélectivités.

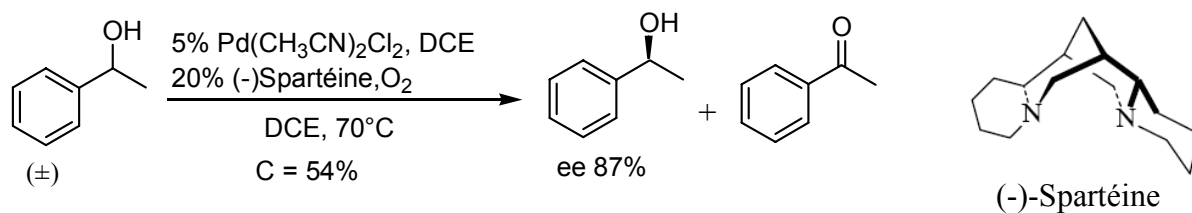
⁵⁵ R. Irie, K. Masutani et T. Katsuki, *Synlett* **2000**, 1433.

⁵⁶ K. P. Peterson et R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3185.

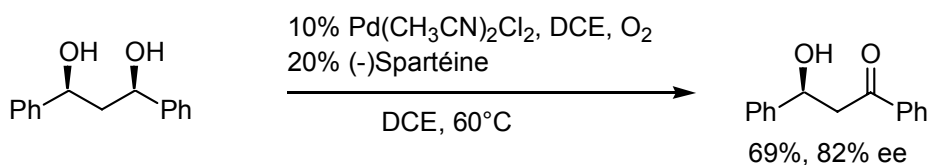
⁵⁷ (a) D. R. Jenson, J. S. Pugsley et M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7475.

(b) Revue : M.S. Sigman et D. R. Jenson, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 221.

⁵⁸ E. M. Ferreira et B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7725.



Dans le même article, l'auteur a décrit une réaction de dissymétrisation de diols avec un ee de 82%.



Au même moment Stoltz a publié des résultats similaires utilisant du Pd(nbd)Cl₂⁵⁹, la (-)-spartéine et l'oxygène moléculaire pour réaliser les mêmes dédoublements cinétiques d'alcools avec des facteurs de sélectivité meilleurs.

Un tableau comparatif de ces travaux montre que le système Pd(nbd)Cl₂/(-)-spartéine est plus efficace : pour le 1-phényléthanol un *s* de 23 est obtenu avec ce système alors que Sigman obtient 17,5. La différence est encore plus marquée pour le 1-naphtalèn-2-yl-éthanol (47 contre 10).

Tableau 2

Alcool	<i>s</i> (Sigman)	<i>s</i> (Stoltz)
1-Phényléthanol	17,5	23,1
1-Phénylpropan-1-ol	8,7	14,8
1- <i>p</i> -Tolyléthanol	14	13,1
1-Naphtalèn-2-yl-éthanol	10,1	47,1
1- <i>p</i> -F-Phényléthanol	12,2	14,4
1- <i>p</i> -OMe-Phényléthanol	14	12,3

De plus, des alcools allyliques ont été dédoublés avec la même efficacité.

⁵⁹ nbd = Norbornadiène.

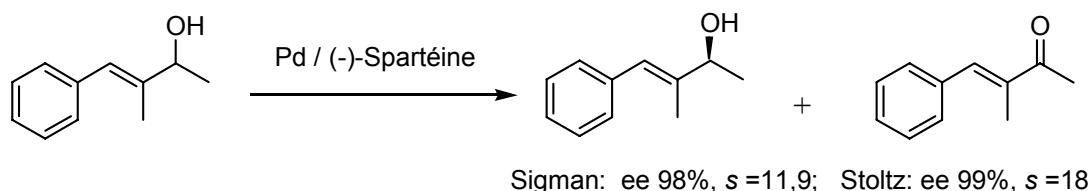


Schéma 47

A la suite de ces travaux, les deux auteurs se sont efforcés de généraliser la méthode à de nombreux alcools (benzyliques, allyliques et aliphatiques) et surtout de réduire les quantités de spartéine en ajoutant des bases (Cs_2CO_3 , Na_2CO_3).^{60,61,62}

Récemment, Stoltz⁶³ a développé une méthode stéréosélective de cyclisation oxydante, de type Wacker, basée sur le système Pd/spartéine/ O_2 .

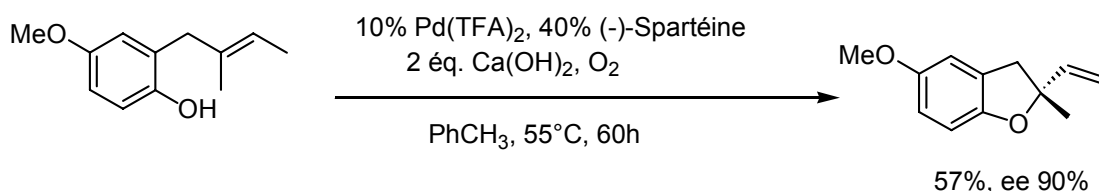


Schéma 48

Même si de bons excès sont obtenus, l'emploi d'importantes quantités de spartéine et de Pd(TFA)_2 est nécessaire pour mener à bien ces oxydations. De plus, seule la spartéine naturelle est disponible ce qui limite les applications du procédé.

3- Oxydation aérobie catalysée au Vanadium

Cette méthode met en jeu des α -hydroxyesters, du vanadium et des ligands tridentates (O,N,O) chiraux. L'oxydation a lieu en présence d'oxygène à température ambiante dans l'acétone. Les alcools activés sont dédoublés avec des excès énantiomériques excellents, de plus il est possible d'accéder aux deux énantiomères en choisissant le ligand adapté.⁶⁴

⁶⁰ (a) J. T. Bagdanoff, E. M. Ferreira et B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2003**, 5, 835.

(b) J. T. Bagdanoff et B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 353.

⁶¹ (a) D. R. Jensen et M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2003**, 5, 63.

(b) S. K. Mandal, D. R. Jensen, J. S. Pugsley et M. S. Sigman, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4600.

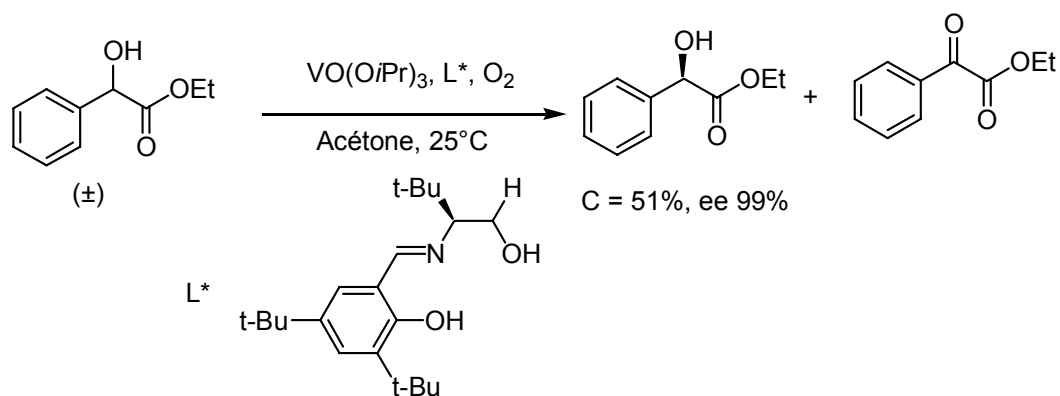
(c) S. K. Mandal et M. S. Sigman, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7535.

⁶² (a) J. A. Mueller et M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7005.

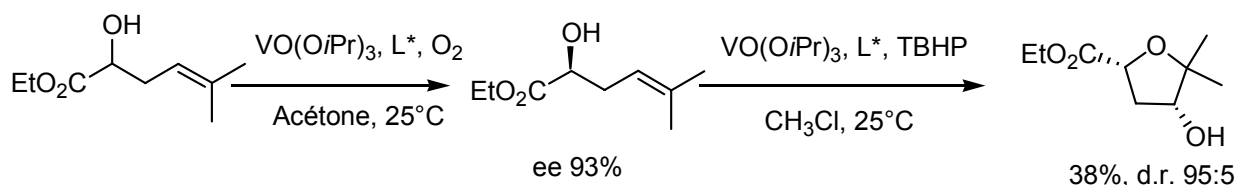
(b) J. A. Mueller, A. Cowell, B. D. Chandler et M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14817.

⁶³ R. M. Trend, Y. K. Ramtohul, E. M. Ferreira et B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2892.

⁶⁴ A. T. Radosevich, C. Musich et F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1090.



Il semble que l'oxygène ne joue qu'un rôle d'oxydant du vanadium (IV) en vanadium (V), qui est l'espèce catalytique. L'emploi de sels autres que le $\text{VO}(\text{O}i\text{Pr})_3$ ne permet pas de réaliser ces oxydations. Tout récemment le même groupe a développé une belle voie d'accès aux éthers cycliques, basée sur le dédoublement d' α -hydroxyesters : des tétrahydrofuranes ou tétrahydropyranes optiquement purs sont obtenus par une séquence dédoublement/cyclisation oxydante d' α -hydroxyesters homoallyliques.⁶⁵



Cette méthode est certainement appelée à se développer.

IV-Organocatalyse asymétrique⁶⁶

Longtemps la catalyse asymétrique est restée la chasse gardée des enzymes (biocatalyse) et des métaux de transition au travers des ligands chiraux.

Une troisième approche a émergé ces dernières années, il s'agit de l'organocatalyse asymétrique, elle consiste à produire des composés énantiomériquement enrichis en n'utilisant que des molécules purement organiques, en absence de tout métal.

⁶⁵ A. Blanc et F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2096.

⁶⁶ Revues : (a) N° spécial, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *8*.

(b) P. I. Dalko et L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *40*, 5138.

(c) P. I. Dalko et L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726.

Cette notion d'organocatalyse n'est pas nouvelle puisque le premier exemple d'addition de HCN sur le benzaldéhyde catalysée par les alcaloïdes avait été décrit en 1912 par Bredig et Fiske⁶⁷ et cette réaction est souvent citée comme la première réaction de catalyse asymétrique non enzymatique. Parmi les organocatalyseurs les plus répandus actuellement se trouve la proline **9**. Un certain nombre de réactions d'aldolisation, de Michael, de Mannich mais encore l'annélation de Robinson peuvent être effectuées en présence de la proline elle-même ou de ses dérivés.⁶⁸ Cette dernière a été remise au goût du jour, grâce aux travaux de List et Barbas⁶⁹ qui ont réalisé des aldolisations intermoléculaires d'acétone et d'aldéhydes avec de très bons excès énantiomériques.

Par ailleurs, les alcaloïdes du groupe de la quinine **10** ou de la quinidine sont utilisés comme bases chirales par Wynberg⁷⁰ et Kagan.⁷¹ Leurs sels d'ammonium quaternaires **11** ont servi comme catalyseurs de transfert de phase dans des réactions d'alkylation très énantiosélectives d'imines dont l'utilisation a été reportée par O'Donnell⁷² et Corey.⁷³

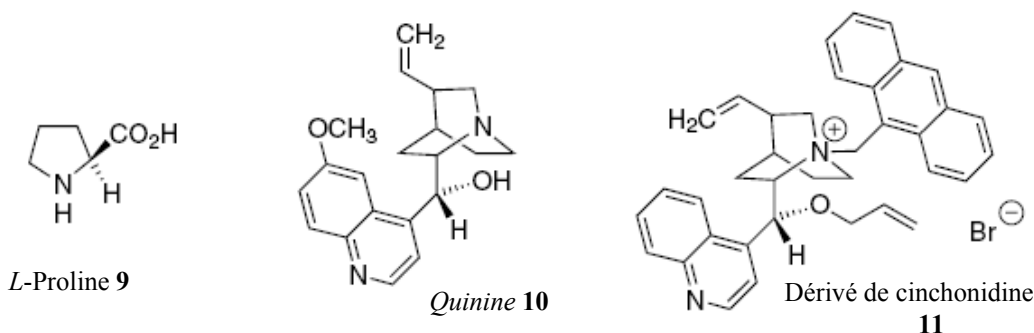


Schéma 51

Fu⁷⁴ a introduit des analogues ferrocéniques du DMAP à chiralité plane **12** extrêmement sélectifs dans différentes réactions nucléophiles ; bien que ce catalyseur comporte un métal, le fer, on admet que le « site actif » du catalyseur est l'azote de la pyridine. La réaction de Diels-Alder d'aldéhydes α,β -insaturés sur les diènes catalysée par des dérivés d'acides aminés de type oxazolidinones **13** est aussi un exemple marquant de

⁶⁷ G. Bredig et W. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, 7.

⁶⁸ W. Notz, F. Tanaka et C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580.

⁶⁹ B. List, R. A. Lerner et C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.

⁷⁰ H. Wynberg et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 166.

⁷¹ O. Riant et H. B. Kagan, *Tetrahedron* **1989**, 30, 7403.

⁷² (a) M. J. O'Donnell et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2353.

(b) M. J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 506.

⁷³ E. J. Corey, Y. Bo et J. Busch-Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13000.

⁷⁴ G.C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 412.

l'organocatalyse asymétrique.⁷⁵ Un autre exemple est la thio-urée **14** utilisée dans les hydrocyanations d'imines par Jacobsen.⁷⁶

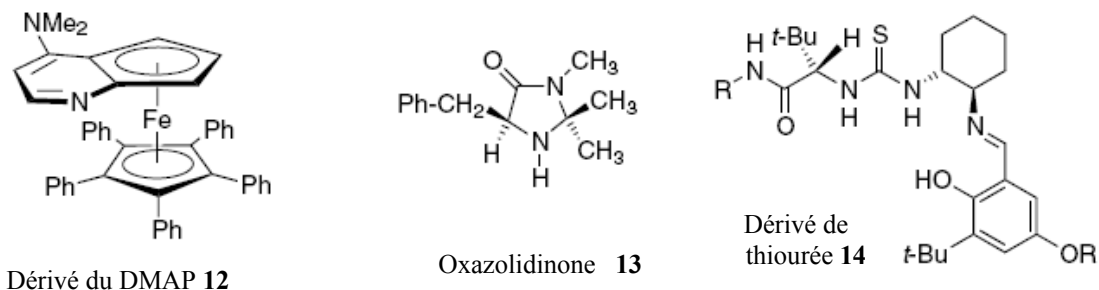


Schéma 52

Des oligo-L-leucines **15** catalysent l'époxydation asymétrique de type Julia-Colonna.⁷⁷ Le pentapeptide de type **16** a été utilisé par Miller⁷⁸ dans des dédoublements d'alcools très sélectifs par acylation. De même que des résultats remarquables ont été obtenus par Shi⁷⁹ pour l'époxydation de divers alcènes à l'aide de dérivés du D-fructose **17**.

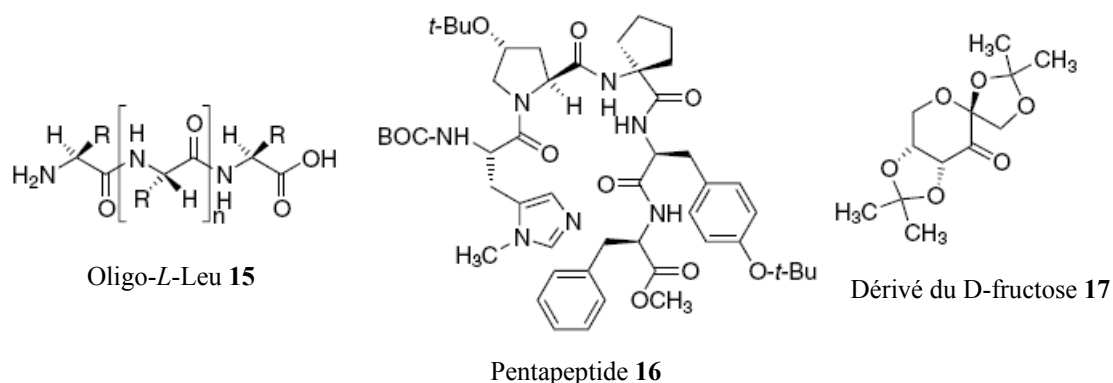


Schéma 53

A notre connaissance, mis à part l'époxydation, peu de choses ont été réalisées dans le domaine de l'oxydation asymétrique basée sur l'organocatalyse. On signalera les tentatives d'oxydations de sulfures en sulfoxydes catalysées avec des sulfonylimines **18**, où des excès

⁷⁵ Mc Millan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.

⁷⁶ (a) M. S. Sigman et E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.

(b) M. S. Sigman, P. Vachal et E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279.

⁷⁷ (a) S. Julia, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata et H. Molinari, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 1317.

(b) S. Julia, J. Masana et J. C. Vega, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 929.

⁷⁸ (a) E. R. Jarvo, C. A. Evans, G. T. Copeland et S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5522.

(b) S. J. Miller, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 601.

⁷⁹ (a) M. Frohn, X. Zhou, J.-R. Zhang, Y. Tang et Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7718.

(b) Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488.

énantiomériques modestes (14%) ont été obtenus par Page.⁸⁰ Kita quant à lui utilise l'iodosylbenzène comme oxydant en présence de 10% d'acide bis(2-méthoxybenzoyl)tartrique pour réaliser des sulfoxydations avec des excès énantiomériques de l'ordre de 70%.⁸¹

Des résultats intéressants sont à noter dans la réaction de Baeyer-Villiger utilisant la bisflavine **19** comme catalyseur pour oxyder de la 3-arylcyclobutanone (ee 70%).⁸²

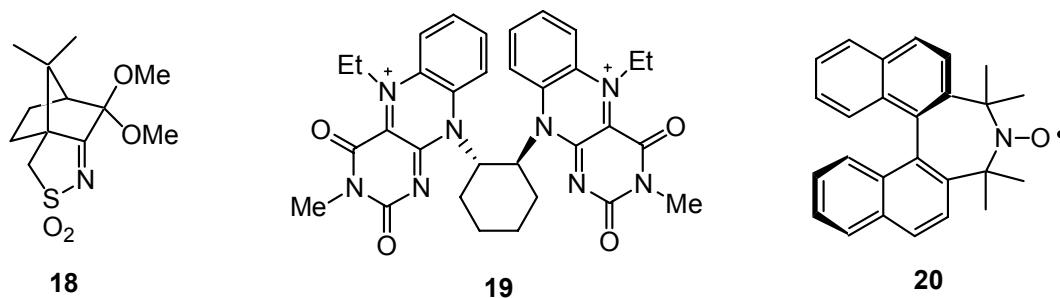


Schéma 54

Citons pour terminer les oxydations d'alcools. Rychnovsky a réalisé des dédoublements cinétiques d'alcools racémiques catalysés par un analogue de TEMPO à chiralité axiale **20**. Le facteur de stéréosélectivité atteint 7 (conversion 87%, ee 98%) dans le cas de l'oxydation du phényléthanol.⁸³ Le dérivé du fructose **17** a aussi été utilisé en présence de Curox[®] pour dédoubler des diols racémiques.⁸⁴

Conclusion

Des méthodes efficaces d'oxydation asymétriques et aérobie d'alcools ont été mises au point récemment qui font appel à des complexes de métaux de transition (Ru, Pd, V). Cependant la catalyse par les dérivés métalliques est souvent source d'inconvénients tels que : coût élevé, toxicité, pollution, traitement des déchets ou contamination des produits. L'utilisation de catalyseurs non métalliques qui permet de s'affranchir d'un certain nombre de ces inconvénients, connaît un développement important à l'heure actuelle. Pourtant peu d'oxydations asymétriques faisant appel à l'organocatalyse sont décrites pour le moment. Les

⁸⁰ D. Bethell, P. C. B. Page et H. Vahedi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6756.

⁸¹ H. Tohma, S. Takizawa, H. Watanabe, T. Maegawa et Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3519.

⁸² S. I. Murahashi, S. Ono et Y. Imada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2366.

⁸³ S. D. Rychnovsky, T. L. McLernon et H. Rajapakse, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1194.

⁸⁴ W. Adam, C. R. Saha-Möller et C.-G. Zhao, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7492.

organocatalyseurs utilisés actuellement présentent de nombreux avantages : ils sont robustes, peu coûteux, aisément disponibles et ils ne sont pas toxiques. De plus leur très faible sensibilité à l'humidité et à l'air permet de travailler dans des conditions « normales ».⁸⁵

Les seules méthodes combinant organocatalyse asymétrique et oxydation aérobie concernent les résultats de notre équipe obtenus avec les analogues chiraux du NHPI. Il nous a semblé intéressant de poursuivre dans cette voie en recherchant de nouveaux catalyseurs chiraux plus efficaces et plus sélectifs.

⁸⁵ A. Berkessel et H. Groger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, 2005.

Chapitre II

Optimisation des conditions de réaction

Introduction

Les deux premiers catalyseurs chiraux **21** et **22** synthétisés par notre équipe⁴² ont montré des propriétés de reconnaissance chirales modestes mais significatives, notamment le catalyseur **22** qui a permis d'effectuer des dédoublements cinétiques avec des facteurs de stéréosélectivité allant jusqu'à 2.

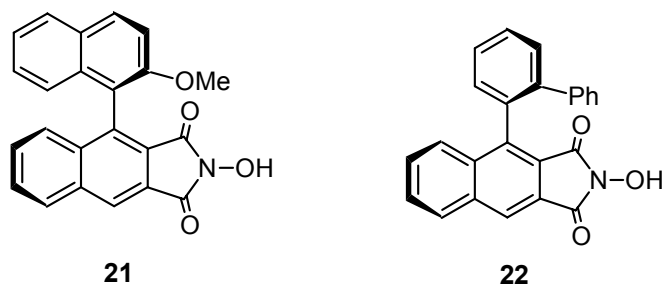


Schéma 56

Ces résultats démontrent clairement que les radicaux imidoxyle sont directement impliqués dans la première étape des réactions d'oxydation, étape où la reconnaissance chirale peut avoir lieu. Dans le but de mieux comprendre cette étape clé, des calculs ont été réalisés sur la réactivité d'une série de nitroxydes vis à vis de l'éthylbenzène en présence ou en l'absence d'oxygène moléculaire triplet.⁴ Ce travail a notamment montré que l'électron célibataire du radical PINO se trouve dans une orbitale de type π dont le plan nodal est perpendiculaire au plan moyen du motif phtalimide. La détermination de l'état de transition de la réaction d'arrachement d'hydrogène met en évidence une approche faciale de l'éthylbenzène.

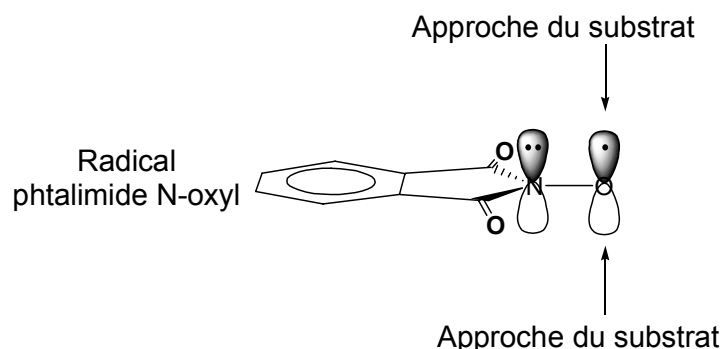


Schéma 57

Par conséquent, pour le radical phtalimide *N*-oxyle (PINO), les deux faces sont identiques et l'approche du substrat peut se faire indifféremment par l'une ou l'autre face.

⁴²C. Einhorn, J. Einhorn, C. Marcadal et J.-L. Pierre, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4542.

⁴ R. Arnaud, A. Milet, C. Adamo, C. Einhorn et J. Einhorn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **2002**, 1967.

Dans le cas du radical dérivé du catalyseur **22**, il n'en est plus de même. L'énantiosélectivité manifestée par celui-ci peut alors s'expliquer sur le schéma ci-dessous :

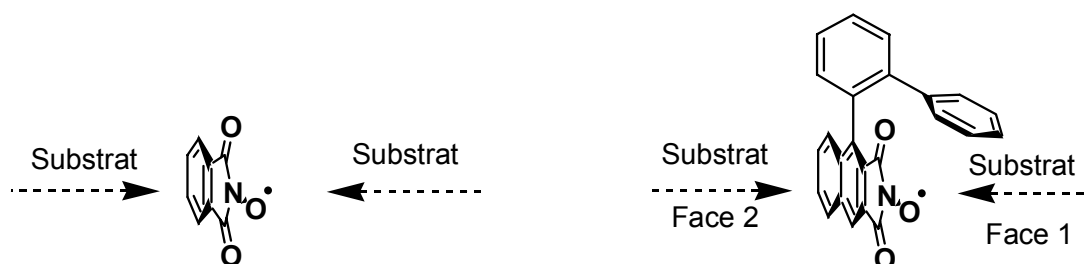


Schéma 58

Un substrat s'approchant par la face 1 devra se positionner dans une « cavité chirale » induite par la présence du substituant phényle, entraînant des phénomènes de reconnaissances chirales. Mais le substrat peut également s'approcher par la face 2. Celle-ci est très dégagée, et les phénomènes de reconnaissances chirales devraient être négligeables. Ce qui implique que des catalyseurs de type **22** comportant un axe de chiralité, ne devraient avoir au mieux que des performances moyennes en catalyse asymétrique.

Il paraît beaucoup plus prometteur d'aller vers des catalyseurs de type **23**, comportant deux axes de chiralités et un axe C_2 de symétrie. Les deux faces des radicaux dérivés seront identiques. D'un point de vue stratégique, il serait également intéressant de pouvoir choisir à volonté les substituants R. Ceux-ci imposeront des caractéristiques stéréoélectroniques des cavités chirales où devront se positionner les substrats et devraient avoir un effet déterminant sur l'énantiosélectivité des catalyseurs correspondants.

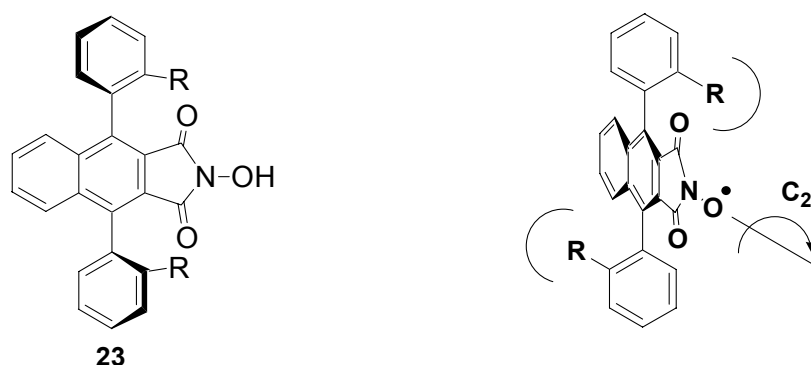


Schéma 59

Aucun composé comportant un squelette moléculaire de type **23** n'était connu dans la littérature. Un certain nombre de points clés conditionnaient donc la réalisation de ce projet.

Il fallait principalement :

- Mettre au point une approche synthétique rapide et efficace du squelette de base.
- Maîtriser un problème de stéréochimie relative des deux axes de chiralité.
- Maîtriser un problème de stéréochimie absolue.
- S'assurer de la stabilité configurationnelle des stéréoisomères.
- Pouvoir introduire les substituants R variés, afin de moduler les caractéristiques stéréoélectroniques des cavités chirales identiques présentes sur les faces des catalyseurs.
- Introduire la fonction *N*-hydroxyimide nécessaire à la catalyse, à un stade de la synthèse judicieusement choisi.

Il était également essentiel d'optimiser les paramètres de la réaction d'oxydation (quantité de catalyseur, solvant, température...etc) d'une part, et d'autre part de disposer d'une méthode d'analyse des résultats simple, rapide et fiable permettant de gérer au mieux les stocks des catalyseurs qui seront préparés.

I- Oxydation catalysée par le NHPI : les facteurs déterminants

Les oxydations avaient été réalisées jusque là avec 10% de NHPI, quantité standard utilisée par Ishii. L'utilisation, en chimie fine, de 10% de NHPI peu coûteux n'est pas un facteur limitant. S'il s'agit d'un catalyseur optiquement pur à haute valeur ajoutée, il devient important de diminuer les quantités employées. Pour cela, une bonne maîtrise des conditions opératoires s'imposait.

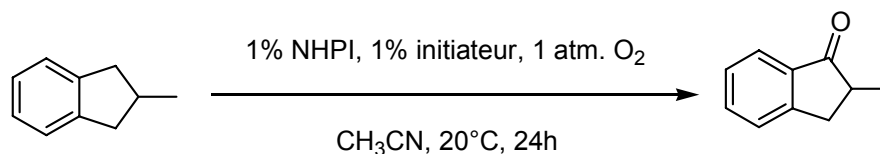
Nous avons fait varier les paramètres de la réaction en n'utilisant qu'1% de catalyseur, quantité couramment utilisée en catalyse asymétrique.

1- Le solvant et l'initiateur

Quelques solvants utilisés par Ishii, en l'occurrence, le trifluorotoluène, le benzonitrile, l'acide acétique et l'acétate d'éthyle, ont été testés dans les conditions suivantes : 2-méthylindane (0.1M), 1% CuCl, 1% NHPI, O₂. Ils donnent des rendements beaucoup plus faibles que l'acétonitrile que nous avons conservé pour la suite de ce travail.

Nous avons associé au NHPI différents initiateurs efficaces décrits dans la littérature après les études menées par Céline Marcadal.^{36b} Différents sels de cobalt, de manganèse, de vanadium ont été comparés au CuCl (Schéma 46).

^{36b} Céline Marcadal-Abadi, Thèse Université Joseph Fourier, Grenoble Décembre 1998.



initiateur: Co(acac)₂, Co(acac)₃, Co(acac)₂. 4H₂O, Mn(acac)₂, Mn(acac)₃,
 Mn(OAc)₂. 4H₂O, Mn(OAc)₃. 2H₂O, V(acac)₂, V(acac)₃, CuCl.

Schéma 60

Tous les initiateurs se sont montrés inefficaces à l'exception du chlorure de cuivre. En fait ces sels métalliques n'activent pas l'oxygène à 20°C. Ceci peut être expliqué, en partie, par leur faible solubilité dans l'acétonitrile. Par contre, Maumy a montré que des solutions de chlorure de cuivre dans l'acétonitrile absorbent l'oxygène moléculaire à 20°C. Le complexe formé, de formule brute Cu₄Cl₂O₂(CH₃CN)₃, réagit sur les phénols pour donner les radicaux phénoxyyles par oxydation monoélectronique.⁸⁶ Il est raisonnable de penser que ce complexe a le même type de comportement vis à vis du NHPI ce qui conduit au PINO.

Pour observer l'influence de la quantité du chlorure de cuivre, nous avons choisi l'indane, qui réagit plus rapidement que le 2-méthylindane, et une durée moyenne de réaction de 6h.

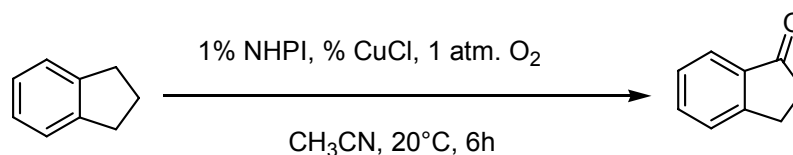


Schéma 61.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3

% CuCl	Rendement CPG (%)
0	0
0.1	14
0.2	21
0.5	30
1	36
2	35
5	45
10	33

⁸⁶ (a) P. Capdeville et M. Maumy, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5611.

(b) M. Maumy et P. Capdeville, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 734.

Ils montrent une très nette influence de la proportion de CuCl sur les rendements de l'oxydation, la quantité optimale se situe à 5%.

Bien que des études antérieures aient mis en évidence un effet bénéfique d'additif, l'ajout d'un co-catalyseur (Mn^{II} , Co^{II} , V^{IV}) au CuCl n'a montré aucune accélération de l'oxydation.

2- La pression d'oxygène et la température

L'augmentation des pressions d'oxygène à 4, 8 et 10 atm. n'a pas amélioré les résultats obtenus sous 1 atmosphère. Ce qui montre que la solubilité de l'oxygène dans le milieu n'est pas le facteur limitant de la réaction.

Nous avons retenu les conditions suivantes : oxydation de l'indane dans l'acétonitrile en présence de 1% de NHPI, 5% de CuCl sous 1atm. d' O_2 pour étudier l'effet de la température.

A 20°C l'oxydation de l'indane fournit 47% d'indanone après 17h de réaction et il n'y a pratiquement pas d'évolution ultérieure. Si la température est abaissée, la réaction est considérablement ralentie et on n'observe plus la formation de l'indanone à -20°C. Par contre à 35°C la réaction est plus rapide et on atteint 60% de rendement en 6h. Dès 50°C le rendement tombe à 37% et la réaction s'arrête après 3h (elle est terminée en 1h à 80°C avec un rendement de 32%). Il semble donc qu'à 35°C se trouve un bon compromis entre la cinétique de l'oxydation et la vitesse de la décomposition du radical. L'effet de la température sera détaillé un peu plus loin dans le cas d'un analogue du NHPI.

En conclusion, les conditions retenues pour les oxydations au NHPI sont : 1% de NHPI, 5% de CuCl, 35°C, concentration 0.1M en substrat dans l'acétonitrile, 1 atm. d' O_2 et 6h de réaction.

II- Oxydations catalysées par les analogues du NHPI

1- Efficacité des analogues du NHPI

Pour aboutir aux catalyseurs chiraux de type **23**, des modifications importantes du squelette moléculaire du NHPI vont être apportées. Dans un premier temps nous avons voulu déterminer quelles étaient les conséquences sur le comportement du catalyseur de modifications simples de ce squelette. Pour cela nous avons comparé l'efficacité des

II- Optimisation des conditions de réaction

analogues **21**, **22** et **24** à **33**, déjà synthétisés au laboratoire, dans l'oxydation de l'indane en utilisant les nouvelles conditions mises au point pour le NHPI.

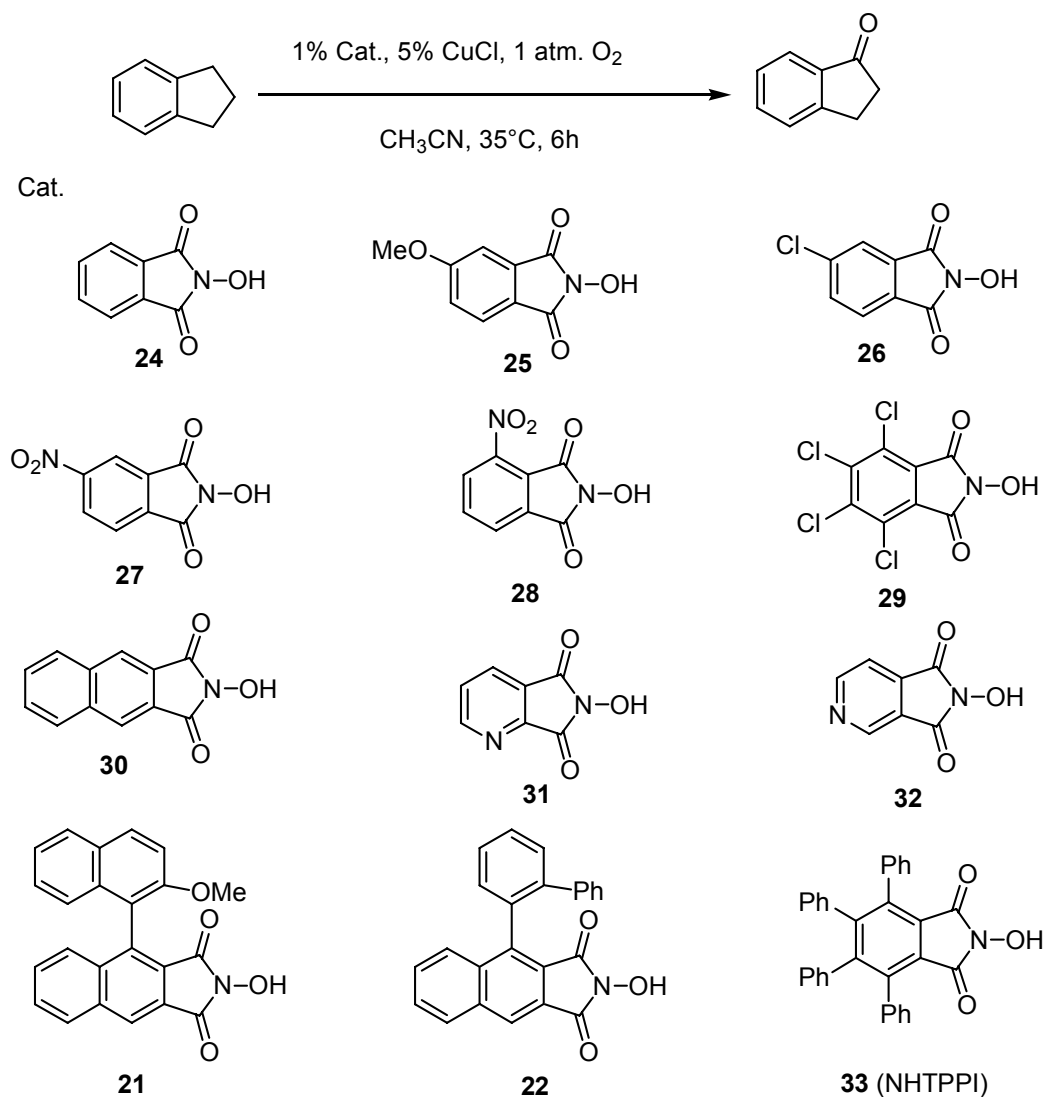


Schéma 62

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4

Catalyseur	Rendement ^[a] (%)	Catalyseur	Rendement ^[a] (%)
21	38	28	11
22	15	29	34
24	62	30	48
25	45	31	53
26	46	32	49
27	30	33	80

[a] Déterminé par CPG après 6h de réaction

Ces résultats ne mettent pas en évidence de relation simple entre les performances du catalyseur et les effets électroniques des substituants R portés par le noyau aromatique (catalyseurs **25** à **29**). Dans tous les cas l'efficacité des analogues est plus faible que celle du NHPI à l'exception du *N*-hydroxy-3,4,5,6-tétraphénylphtalimide (NHTPPI, catalyseur **33**) nettement plus performant.

L'activité du catalyseur résulte de la vitesse de dégradation du radical imidoxyle et de la vitesse de réaction de ce radical sur le substrat. Chacun de ces paramètres a été examiné en fonction de la nature du groupe R.

La décroissance du signal caractéristique en RPE des radicaux imidoxyle a été observée par notre équipe.⁸⁷ A 20°C pour des solutions de 10⁻²M de catalyseur dans CH₃CN, elle montre que la durée de vie augmente quand le noyau aromatique est substitué par des groupes R électrodonneurs (temps de demi-vie de 2h si R= 4-AcNH) et qu'elle diminue avec des groupes électroattracteurs (45mn avec R= 4-NO₂). Pour le NHPI, le temps de demi-vie est de 1h, il passe à 2h avec le catalyseur chiral **22** et tombe à 3mn avec le catalyseur chiral **21**. On peut donc s'attendre à des variations importantes de la stabilité des imidoxyls issus des structures de type **23**.

Par ailleurs Espenson a montré que des groupes électroattracteurs R accélèrent l'arrachement de l'hydrogène et rendent donc l'imidoxyl plus réactif alors que des groupes électrodonneurs diminuent la réactivité du radical. Quelques expériences rapides réalisées par notre équipe⁸⁷ ont confirmé ces calculs : une solution de radical est préparée par action d'un équivalent de Cérium Ammonium Nitrate (CAN) sur chaque analogue du NHPI. Les solutions ont des couleurs variant du jaune-vert (R= 4-NO₂) au rouge (R= 4-OMe). L'addition du toluène provoque la décoloration de ces solutions rapidement si R est électroattracteur (quelques secondes avec R= 4-NO₂) plus lentement quand R est un électrodonneur (quelques dizaines de secondes pour R= 4-OMe). Ces observations qualitatives demanderaient des études plus poussées en cinétique rapide. Mais, comme les effets des groupements R sont antagonistes (un électrodonneur augmente la durée de vie et diminue la réactivité, et inversement pour un électroattracteur), l'efficacité résultante d'un catalyseur donné paraît difficile à anticiper.

Etant donné les performances du NHTPPI, nous avons cherché le meilleur compromis possible entre la vitesse de décomposition du radical correspondant et la vitesse de réaction.

⁸⁷ Travaux non publiés

2- Stabilité du radical issu du NHTPPI

La stabilité du radical dérivé du NHTPPI (TPPINO) a été comparée à celle du PINO. Pour ce faire, nous avons réalisé des études cinétiques de décomposition par UV-Visible similaires à celles d'Espenson.³⁷

Les radicaux ont été formés en l'absence de substrat, par réaction de NHPI ou NHTPPI avec 1 équivalent de CAN dans l'acétonitrile à 35°C. Une bande d'absorbance caractéristique du radical formé est observée à une longueur d'onde de 425 nm pour le NHTPPI et de 380 nm pour le NHPI. On observe la décroissance de l'absorbance de chaque radical en fonction du temps. Les résultats sont reportés sur le schéma 63 :

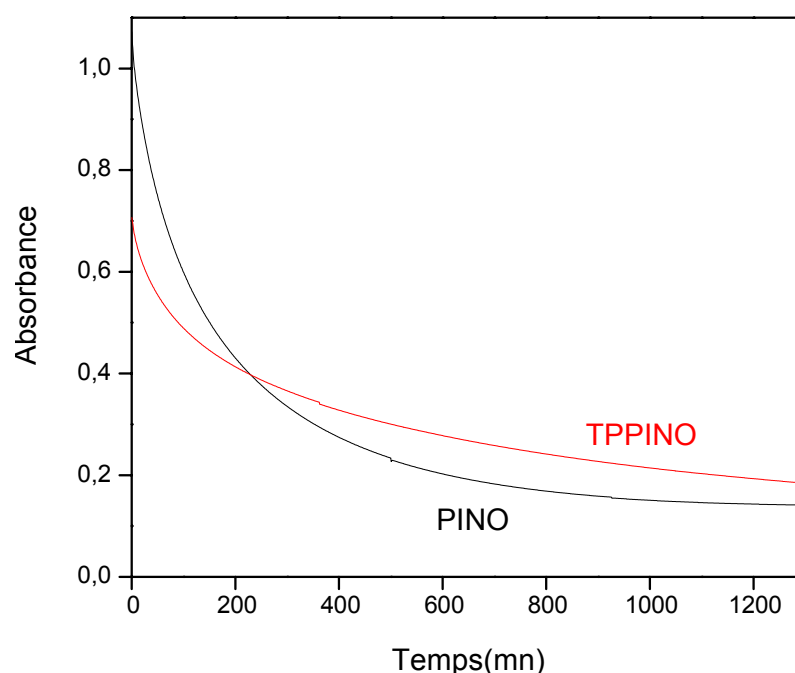


Schéma 63

La décomposition des radicaux suit une cinétique de second ordre comme l'a déjà montré Espenson – $dC = k [C]^2$. La constante de décomposition qui découle de cette loi est $k_d = 0,777 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ pour le radical PINO et $k_d = 0,162 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ pour TPPINO ce qui donne des temps de demi-vie de $t_{1/2} = 43 \text{ mn}$ pour le premier et de 205 mn pour le second à une concentration initiale de $0,5 \text{ mM L}^{-1}$.

Cette expérience montre que le radical dérivé du NHTPPI est 4,7 fois plus stable que le PINO ce qui a pour conséquence de donner au catalyseur la possibilité de faire un nombre de tours plus grand que le NHPI dans le cycle catalytique. La meilleure performance du NHTPPI reflète une décomposition plus lente du radical qui en découle.

³⁷ Y. Cai, N. Koshino, B. Saha et J. Espenson. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 238.

II- Optimisation des conditions de réaction

Après avoir vérifié que les conditions retenues pour le NHPI sont également optimales pour le NHTPPI, nous avons fait varier la température dans le cas de l'oxydation de l'indane. Les courbes suivantes résument nos observations :

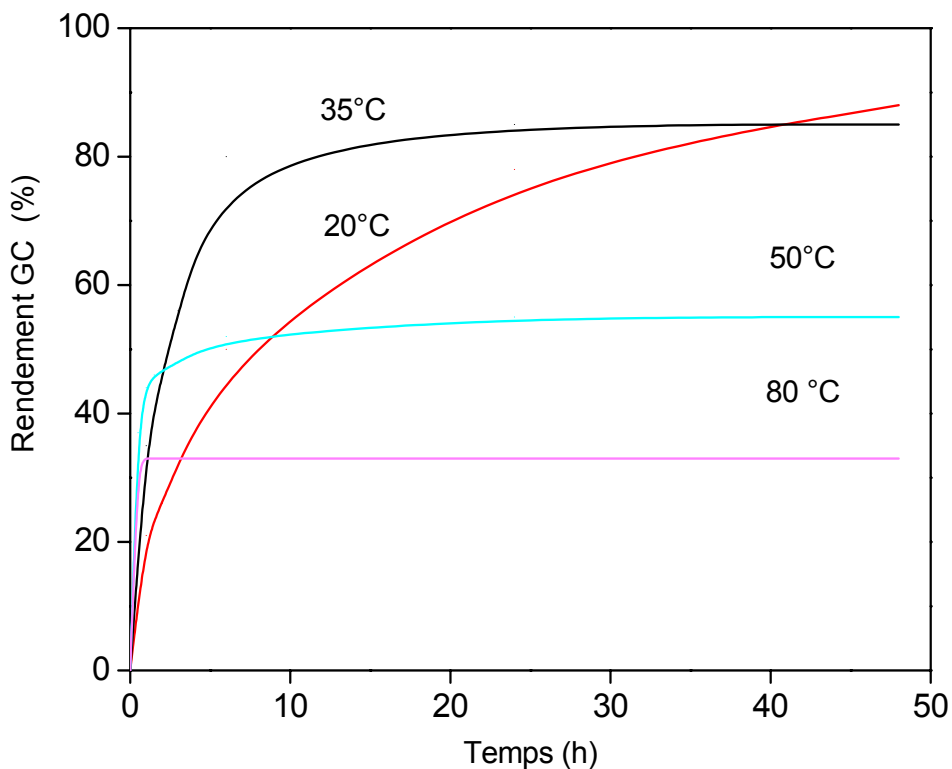


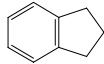
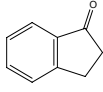
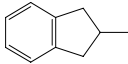
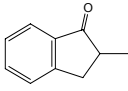
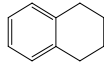
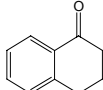
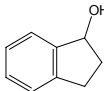
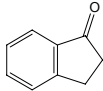
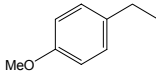
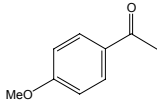
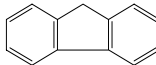
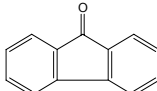
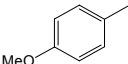
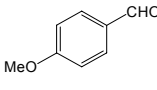
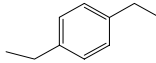
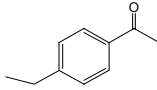
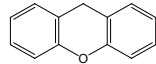
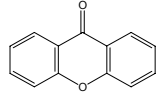
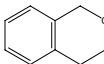
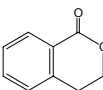
Schéma 64

La réaction à 20°C est très lente, il faut 24h pour atteindre un rendement de 78% alors qu'à 35°C, on obtient 80% d'oxydation après 6h seulement sans noter une évolution ultérieure significative. A 50°C la réaction s'arrête à 55% de rendement en moins de 6h, à 80°C elle s'arrête à 33% de rendement en 1h. Ces résultats indiquent clairement que la catalyse par le NHTPPI est plus rapide à haute température mais le nombre de cycles catalytiques est plus grand à plus basse température. Autrement dit pour une même quantité de catalyseur il sera plus intéressant de conduire la réaction à basse température. Le compromis choisi est 35°C.

3- Oxydation de composés benzyliques à l'aide de NHTPPI

L'efficacité du NHTPPI a été illustrée par l'oxydation de substrats benzyliques variés en utilisant 1 à 2% de catalyseur et 5% de CuCl à 35°C dans l'acétonitrile. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5^[a]

Entrée	Substrat	Temps (h)	Conversion ^[b] (%)	Produit	Rendement ^[c] (%)
1		6	83		77 (93)
2		27	73		65 (90)
3		18	84		74 (88)
4		24	15		15(100)
5		23	79		70 (88) ^[d]
6		48	84		79 (94) ^[d]
7		48	34		25(70) ^[e]
8		8	69		52 (75)
9		18	98		96 (98)
10		7	93		86 (92)

[a] Conditions opératoires : 1 mmol de substrat, 0,01mmol de NHTPPI, 0,05 mmol de CuCl dans 10 mL d'acétonitrile sous pression atmosphérique d'O₂ et à 35 °C. [b] Déterminé par CPG. [c] Rendement isolé. Les nombres entre parenthèses représentent le rendement en se basant sur la quantité du substrat ayant réagi. [d] 0,02 mmol de NHTPPI. [e] 9% d'acide anisique est formé.

L'indan-1-one et la 2-méthylindan-1-one sont isolées avec un rendement de 77% et 65% ce qui correspond à un rendement supérieur à 90% basé sur la quantité du substrat transformé (entrées 1 et 2). De même la tétraline est oxydée en tétralone avec 74% de rendement isolé (entrée 3). Dans les mêmes conditions, l'oxydation de l'indan-1-ol (entrée 4) est très lente et ne conduit qu'à 15% d'indan-1-one en 24h. Par conséquent, il est fort probable que le chemin réactionnel mène directement de l'indane à l'indan-1-one. Des

conversions plus faibles sont observées dans l'oxydation du 4-méthoxy-1-éthylbenzène et du fluorène (60 et 42% respectivement), mais l'ajout de 1% supplémentaire de catalyseur permet d'isoler 70% de 4-méthoxyacétophénone et 79% de fluorénone (entrées 5 et 6). L'oxydation sur un méthyle est moins efficace : le 4-méthylanisole (entrée 7) donne seulement 25% d'anisaldéhyde en 48h et il se forme 9% d'acide anisique. On note l'oxydation sélective sur un seul groupe éthyle dans le 1,4-diéthylbenzène conduisant à 52% de 4-éthylacétophénone, ce qui met en évidence la désactivation de la deuxième position benzylique oxydable par un groupement carbonyle électroattracteur (entrée 8). Enfin, d'excellents rendements sont à noter dans les oxydations du xanthène et de l'isochromane (entrées 9 et 10). De manière générale l'oxydation des différents substrats benzyliques est très sélective : à côté du produit principal d'oxydation on détecte seulement 1 à 2% de l'alcool correspondant.

Ce travail a fait l'objet d'une communication dans *Chemical Communication*.⁸⁸

III- Réduction d'échelle

Au début de cette étude, nous avons mené tous nos essais de catalyse suivant la procédure « traditionnelle », également utilisée dans les autres laboratoires travaillant dans le même domaine : la réaction est effectuée sur 1 mmole de substrat à oxyder, en solution dans 10 mL d'acétonitrile, en présence de 1 à 10 mol% de catalyseur et de 1 à 10 mol% de CuCl. Ces quantités peuvent représenter jusqu'à 50 mg de *N*-hydroxyimide énantiopur. Le réacteur est un ballon de verre de 25 mL fermé par un septum, auquel est adapté un ballon de baudruche rempli d'oxygène. Une agitation magnétique vigoureuse assure un bon contact entre la phase liquide et gazeuse. La réaction est suivie par prélèvement d'aliqots qui sont analysés par chromatographie en phase gazeuse. Le produit d'oxydation (ou le substrat restant dans le cas d'un dédoublement cinétique) est ensuite isolé sur colonne et sa pureté optique déterminée par polarimétrie.

La nouvelle procédure que nous avons mise au point et que nous utilisons maintenant de façon routinière permet la réduction d'échelle d'un facteur 100 : la réaction est effectuée dans un tube cylindrique de 2 mL, contenant 100 μ L d'une solution, dans l'acétonitrile, de 10 μ moles de substrat (typiquement 2-3 mg), 0,1 à 1 μ mole de catalyseur (typiquement 0,05 à 0,5 mg) et la quantité nécessaire de CuCl. Le tube est purgé à l'oxygène et fermé par un septum. On introduit 1 mL d'oxygène gazeux au moyen d'une seringue, ce

⁸⁸ M. Nechab, C. Einhorn et J. Einhorn, *Chem. Commun.* **2004**, 1500.

qui représente plus de 4 fois la quantité nécessaire à la réaction (l'oxydation totale de 10 μ moles de substrat consomme 10 μ moles soit 0,224 mL d'oxygène gazeux). La réaction est suivie par prélèvement de 0,2 μ L de mélange réactionnel au moyen d'une seringue, injectés directement en CPG et /ou analysés par CCM. A la fin de la réaction, le brut réactionnel est déposé sur une plaque semi-préparative de silicagel sur verre. Après élution, le produit d'oxydation (ou le substrat restant) est récupéré par grattage de la silice, extraction à l'acétate d'éthyle et évaporation. On en récupère typiquement 1-2 mg, quantité suffisante pour la détermination de la pureté énantiomérique par HPLC sur colonne chirale.

Nous avons vérifié que cette procédure donne des résultats parfaitement reproductibles. Elle donne également des résultats identiques, en termes de vitesses de réactions, rendements et inductions asymétriques, à ceux obtenus par la procédure « traditionnelle ». En revanche, les avantages des « micromanips » sont évidents : gestion optimale des catalyseurs énantiopurs disponibles (50 mg de catalyseur peuvent permettre d'effectuer de 100 à 1000 essais d'oxydations !), moindre consommation de réactifs et de solvants, gain en temps de manipulation substantiel (plusieurs réactions peuvent très facilement être menées et traitées en parallèle).

Conclusion

L'optimisation des conditions opératoires nous permet de catalyser l'oxydation sélective de composés benzyliques en utilisant seulement 1% de catalyseur associé au CuCl à 35°C, en présence d'oxygène moléculaire.

L'efficacité d'un analogue donné du NHPI résulte de la durée de vie du radical et de sa réactivité qui dépendent des effets antagonistes des groupes placés sur le motif NHPI. Il semble difficile dans ces conditions de prévoir "*a priori*" les performances de ces catalyseurs, et l'expérience reste alors le meilleur critère de sélection (d'où l'intérêt des essais à échelle réduite). Toutefois, des modifications apportées au motif NHPI sont compatibles avec une bonne efficacité du catalyseur, le NHTPPI qui se place parmi les *N*-hydroxyimides les plus performants de la littérature, en est la preuve.

Chapitre III

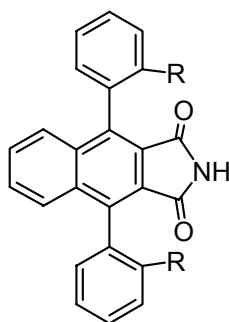
Synthèse des catalyseurs chiraux

I- Obtention du premier catalyseur C_2 symétrique énantiopur

Un certain nombre de points clés évoqués dans le « cahier des charges » à remplir pour accéder aux catalyseurs de type **23** avaient été examinés lorsque nous avons débuté ce travail.

- L'approche synthétique du squelette moléculaire basée sur une réaction de Diels-Alder entre un isobenzofurane et un maléimide permettait déjà de préparer un composé de type **34** de façon satisfaisante. Toutefois un accès plus simple était souhaitable pour des préparations de routine.

- La maîtrise de la stéréochimie relative des deux axes de chiralité était acquise.
- Le problème de la stéréochimie absolue restait à résoudre.
- Il fallait mettre au point des méthodes efficaces pour introduire facilement des groupements R variés et la fonction *N*-hydroxyimide sur le squelette de base **34**.



34

Pour plus de clarté dans l'exposé nous allons reprendre les différentes étapes dans l'ordre de déroulement de la synthèse du premier catalyseur. Ainsi nous rappellerons brièvement les points déjà acquis et nous développerons davantage ceux que nous avons mis au point tout au long de ce chemin.

1- Optimisation des premières étapes de la synthèse : nouvelle synthèse de 1,3-diarylisobenzofuranes symétriques

Pour la première synthèse du composé **34a**, l'isobenzofurane **38a** de départ a été préparé de façon classique en deux étapes : tout d'abord la réaction du 2-carboxybenzaldéhyde **35b** avec deux équivalents de bromure de 2-méthoxyphénylmagnésium⁸⁹ **36a** fournit le phtalide **37a**. Dans une seconde étape, le phtalide

⁸⁹ C. Einhorn, A. Durif, M.-T. Averbuch, J. Einhorn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1926.

37a réagit avec le même organométallique pour donner l'isobenzofurane **38a** après traitement acide.⁹⁰

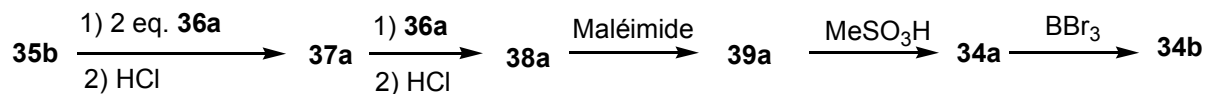


Schéma 55

Ensuite l'action du maléimide sur **38a** mène à l'adduit de Diels-Alder **39a**. La déshydratation de ce dernier conduit au dérivé aromatique **34a**. La déméthylation de **34a** libère le diphenol **34b**.

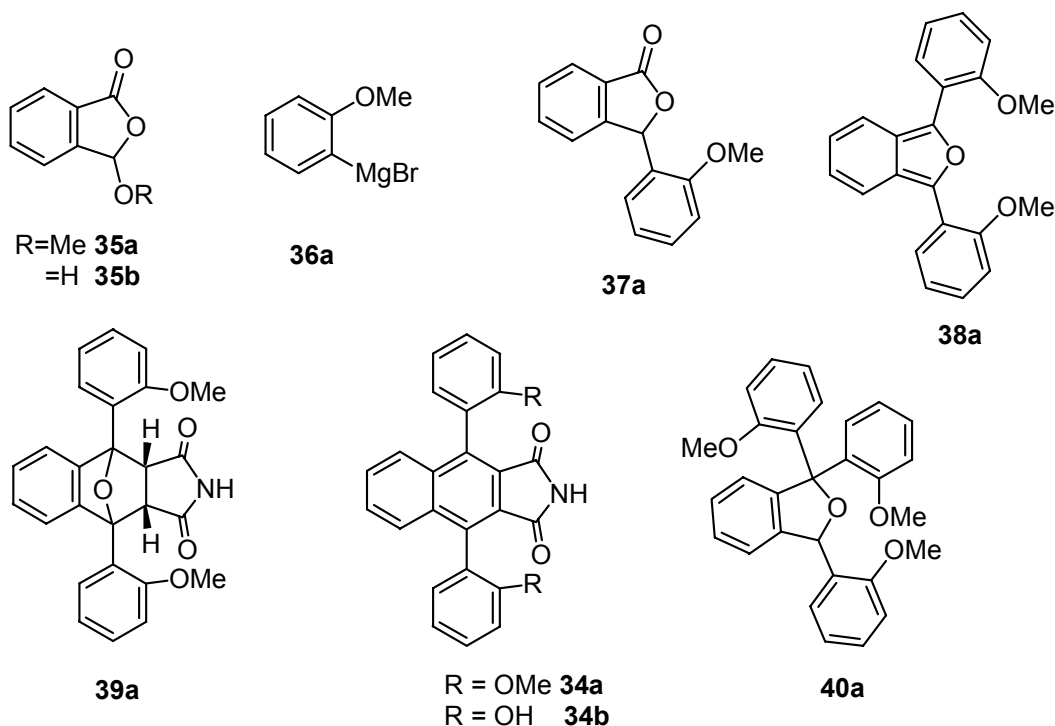


Schéma 56

Cette stratégie est efficace : à partir de l'isobenzofurane les différentes étapes sont quasiment quantitatives. L'isobenzofurane **38a** préparé en deux étapes est obtenu avec un rendement global satisfaisant (60%) mais cette méthode consomme trois équivalents de réactif de Grignard ; une synthèse plus courte et moins gourmande en organométallique était souhaitable pour des utilisations à plus grande échelle.

La préparation du 1,3-diphénylisobenzofurane en une étape avait été décrite⁹¹ à partir d'un phénylmagnésien et de benzocyclobutadiène quinone,^{91a} d'anhydride monothiophthalique^{91b} ou

⁹⁰ M. S. Newman, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2630.

⁹¹ (a) M. P. Cava, D. R. Napier, R. J. Pohl, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2076.

(b) R. H. Schlessinger, I. S. Ponticello, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 1013.

(c) F. F. Blicke, R. A. Patelski, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 559.

(d) M. Renson, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1961**, 70, 77.

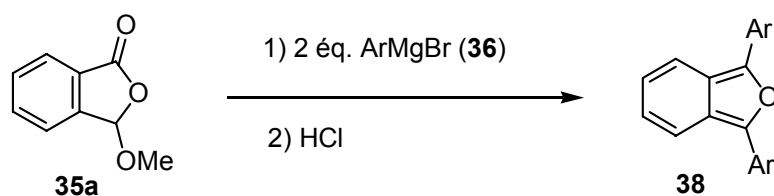
(e) L. Lepage, Y. Lepage, *Synthesis* **1983**, 1018.

de 2-cyanobenzaldéhyde,^{91c} mais ces réactions sont difficilement envisageables à des fins préparatives (faibles rendements, produits de départ peu accessibles etc...). Une synthèse du 1,3-diphénylisobenzofurane en une étape à partir d'un réactif de Grignard et du 3-chlorophtalide d'accès facile a également été publiée,^{91d} de même que celle du 4,7-méthoxy-1,3-diphénylisobenzofurane à partir du 3-bromo-4,7-diméthoxyphtalide, cependant les rendements sont médiocres (respectivement 48 et 39%). Dans notre cas cette méthode a fourni, à partir du 3-chlorophtalide et du magnésien **36a**, 20 à 30% de l'isobenzofurane attendu séparé d'un mélange complexe de produits.

Nous avons mis au point une nouvelle synthèse de 1,3-diarylisobenzofuranes symétriques par réaction du 3-méthoxyphtalide **35a** avec deux équivalents d'arylmagnésien suivie d'un traitement acide. Le phtalide **35a** est obtenu très simplement et de façon quantitative en portant une nuit au reflux le 2-carboxybenzaldéhyde **35b** dans le méthanol sans catalyseur.⁹²

L'addition de deux équivalents du réactif de Grignard **36a** à 0°C sur le 3-méthoxyphtalide **35a** fournit directement 90% de l'isobenzofurane **38a**. A 0°C l'ordre d'addition est crucial : quand **35a** est ajouté à l'organométallique **36a** on obtient seulement 35 à 40% d'isobenzofurane **38a**, à côté de 35% du composé **40a**, 5 à 10% de phtalide **37a** et de faibles quantités de produit de départ **35a**. Un bon rendement (85%) en isobenzofurane est retrouvé si l'addition de **35a** sur l'organométallique est conduite à -78°C.

Nous avons illustré cette méthode par une série d'exemples.



36a Ar = 2-MeOPh	36f Ar = 2-MePh	36k Ar = 1-Pyrényl
36b Ar = 3-MeOPh	36g Ar = 4-MePh	36l Ar = 2-Pyridinyl
36c Ar = 4-MeOPh	36h Ar = 2-PhPh	36m Ar = PerfluoroPh
36d Ar = 3,4,5-tris-MeOPh	36i Ar = 4-PhPh	36n Ar = 4-CF ₃ -Ph
36e Ar = Ph	36j Ar = 1-Naphtyl	36o Ar = 2-Thiényl

Schéma 57

⁹² T. M. Cresp, R. G. F. Giles, M. V. Sargent, C. Brown et D. O'N. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1974**, 2435.

Tableau 6

ArMgBr	Méthode ^[a]	Rendement en 38 (%) ^[b]	ArMgBr	Méthode ^[a]	Rendement en 38 (%) ^[b]
36a	A (B)	90 (85)	36i	B	73
36b	A	95	36j	A	77
36c	A	99	36k	A	69
36d	A	78	36l	A	-
36e	A	65	36m	A	-
36f	A	83	36n	A	47
36g	A	73	36o	A	85
36h	B	43			

[a] Méthode A : addition du Grignard sur une solution de **35a** à 0°C ; méthode B : addition de **35a** à une solution du Grignard à -78°C. [b] Rendement en produit isolé.

Les trois régioisomères du bis méthoxyphénylisobenzofurane sont préparés avec un excellent rendement (**36a, b, c**). De bons rendements sont obtenus dans le cas de groupes OMe multiples (**36d**) ou Ar variés (**36e, f, g**). Dans le cas des analogues biphényles le dérivé ortho est obtenu avec un rendement plus faible (43%) que le composé para (73%) probablement à cause de l'encombrement stérique (**36h, i**). Les réactifs de Grignard polycycliques réagissent bien (**36j, k**) alors que les organométalliques moins nucléophiles sont peu, voire pas, réactifs (**36l, m, n**). Enfin un organométallique comportant un hétérocycle riche en électrons (**36o**) est très performant.

Nous avons essayé de généraliser cette méthode à la préparation de 1,3-diarylisobenzofuranes dissymétriques par addition séquentielle de deux réactifs de Grignard différents « one pot », sans succès. Quand un équivalent de magnésien **36a** est ajouté au 3-méthoxyphthalide **35a**, 48% d'isobenzofurane **38a** et 19% de phthalide **37a** sont récupérés à côté de 33% de produit de départ. L'addition de 1, 2 ou 3 équivalents d'organométallique sur **35a** peut être schématisé comme suit :

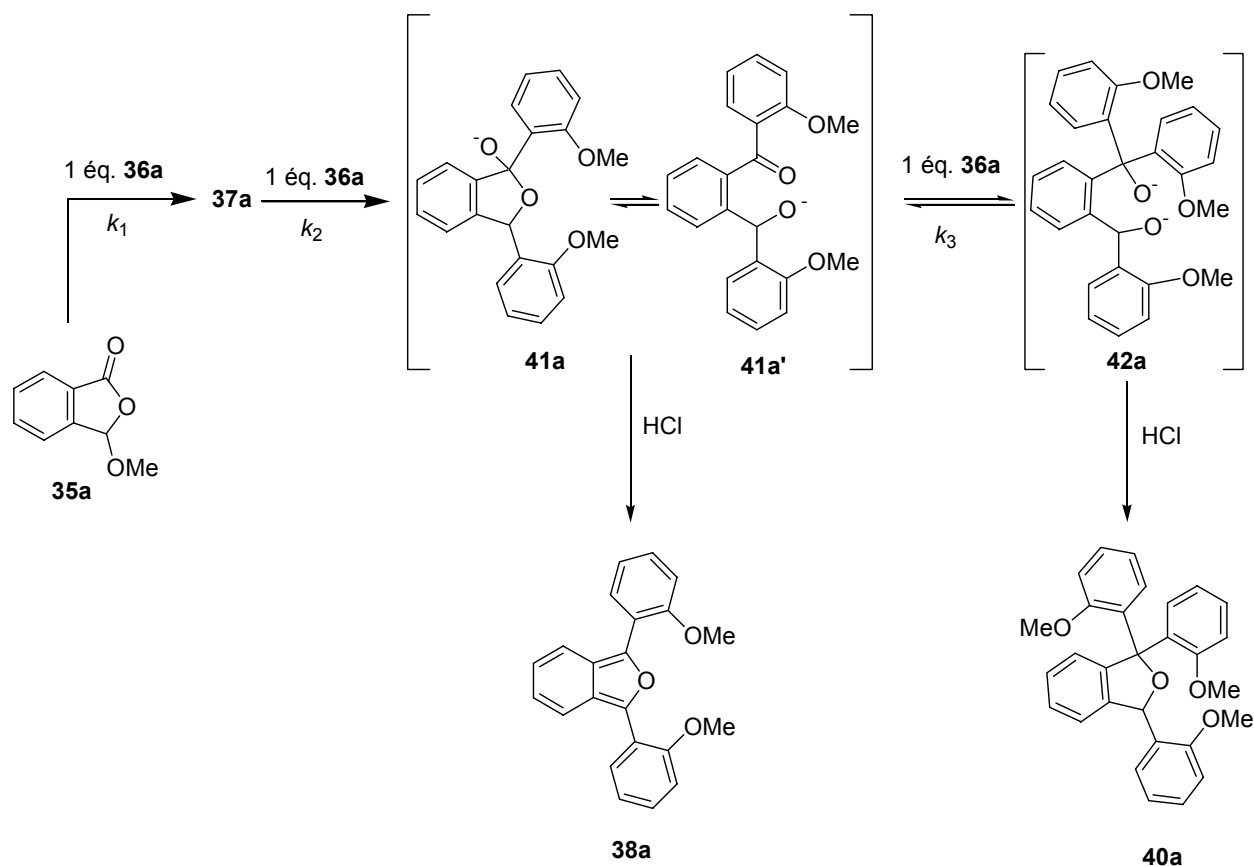


Schéma 58

La substitution nucléophile du groupe OMe de **35a** par un équivalent de magnésien **36a** fournit **37a** avec une constante de vitesse k_1 . L'addition nucléophile de **36a** sur le carbonyle de la lactone mène à l'intermédiaire **41a** avec une constante de vitesse k_2 . Finalement la réaction du 3^{ème} équivalent de **36a** sur **41a** (ou sa forme tautomère **41a'**) conduit à **42a** avec une constante k_3 . Ces constantes de vitesse semblent être dans l'ordre $k_2 > k_1 \gg k_3$: même si un seul équivalent d'organométallique est utilisé, le phthalide **37a** ne s'accumule pas dans le milieu mais réagit très vite avec une seconde molécule de **36a** pour donner **41a**. Par contre ce dernier s'accumule dans le milieu jusqu'à consommation complète des deux équivalents de magnésien **36a** et donne l'isobenzofurane **38a** par hydrolyse acide. L'intermédiaire **42a** (qui libère **40a** par traitement acide) n'est pas formé sauf si **35a** est soumis à un large excès de magnésien **36a** comme c'est le cas s'il est additionné à **36a** à 0°C.

Dans ces conditions, la synthèse des 1,3-diarylisobenzofuranes dissymétriques par une réaction « one pot » n'est pas envisageable. Toutefois cette nouvelle méthode permet d'obtenir en une seule étape des 1,3-diarylisobenzofuranes à partir du 3-méthoxyphthalide d'accès facile et de 2 équivalents de réactifs de Grignard alors que la méthode classique en nécessite 3. Cette synthèse « one pot » fournit les isobenzofuranes avec de très bons rendements dans la plupart des cas. Certains de ces produits sont assez sensibles à l'air et une

réaction d'oxydation au cours de la phase de purification peut diminuer le rendement. Pour éviter ce problème la réaction de Diels-Alder sur le maléimide peut être effectuée sur l'isobenzofurane brut (sans purification chromatographique) ce qui mène à l'adduit **39a** avec un rendement de 96%.

Grâce à cette méthode nous sommes maintenant capables de préparer le composé **34b** sur des quantités de l'ordre de 20 g en 4 étapes au départ du 3-méthoxyphthalide **35a**. Après purification par chromatographie (la seule de toute la séquence) à l'issue de l'étape finale, le diphénol **34b** est obtenu avec 84% de rendement global ce qui correspond à un rendement moyen de 96% par étape.

2- Séparation des deux atropoisomères : isomérisation à l'état solide

Nous rappelons ici la méthode de diastéréosélection qui avait été déjà mise au point par notre équipe⁸⁸ pour maîtriser la stéréochimie relative des deux axes de chiralité.

La molécule **34a** est obtenue sous forme d'un mélange de diastéréomères *cis* et *trans* qui ont été séparés. L'attribution de la stéréochimie relative *cis* ou *trans* a été faite sur colonne chirale HPLC : les isomères chiraux *trans* sont séparés en leurs énantiomères et 2 pics de même intensité (et des spectres UV identiques) sont obtenus alors que l'isomère *cis* ne donne qu'un seul pic. Ces différents stéréoisomères présentent une bonne stabilité configurationnelle à température ambiante. Il n'en est plus de même à température plus élevée : le chauffage d'une solution de *cis*-**34a** dans le toluène à reflux entraîne son isomérisation en *trans*-**34a** jusqu'à l'équilibre thermodynamique qui s'établit dans un rapport *cis-trans* 45:55.

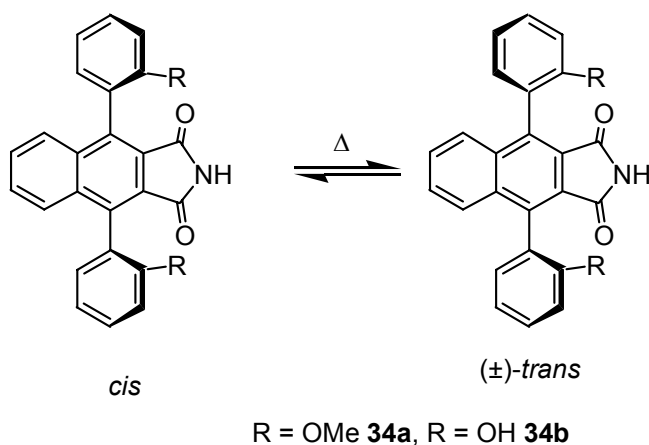


Schéma 59

⁸⁸ C. Einhorn, A. Durif, M.-T. Averbuch, J. Einhorn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1926.

Cette isomérisation peut également être effectuée à l'état solide (les composés ont des points de fusion $\geq 250^\circ\text{C}$) mais cette fois les résultats sont très différents de l'isomérisation en solution. Après chauffage à 180°C pendant 48h du composé *cis*-**34a** sous forme d'une poudre microcristalline on obtient un rapport *cis:trans* de 1:99. Il en est de même lorsqu'on chauffe un mélange en proportions quelconques des diastéréoisomères **34a** : l'isomère *cis* tend à disparaître au profit de l'isomère *trans*. Il faut noter ici qu'aucun changement macroscopique de l'échantillon n'est observable durant l'expérience. Cette isomérisation a été interprétée en termes de transformations polymorphiques : la sélection se fait en fonction de la stabilité relative des formes cristallines et non plus suivant la stabilité relative des espèces moléculaires.

Nous avons, pour notre part, appliqué cette méthode à une vingtaine de grammes du mélange *cis:trans* **34a** : chauffé à 240°C , ce mélange nous a fourni le produit *trans*-**34a** en deux heures, nous évitant ainsi une séparation fastidieuse sur colonne et surtout la perte de 50% de produit. L'étape de déméthylation réalisée à basse température n'a pas d'influence sur la stéréochimie et le diphenol **34b** est obtenu dans le même rapport diastéréomérique que **34a** (*cis:trans* 1:99).

3- Dédoublage des diphenols *trans* et détermination de la configuration absolue

L'obtention des isomères *trans* sous forme énantiomériquement pure était cruciale pour la suite de notre projet. La séparation chromatographique directe par HPLC sur colonne chirale est efficace à l'échelle analytique mais difficilement envisageable à l'échelle préparative, notamment à cause de la très faible solubilité des produits dans la plupart des solvants utilisables sur ce type de colonne (mélanges hexane:isopropanol). Au laboratoire, des travaux préliminaires avaient permis de fixer des copules chirales sur la fonction imide du *trans*-**34a** mais la séparation des deux diastéréomères obtenus s'était révélée peu efficace (par chromatographie ou cristallisation fractionnée).

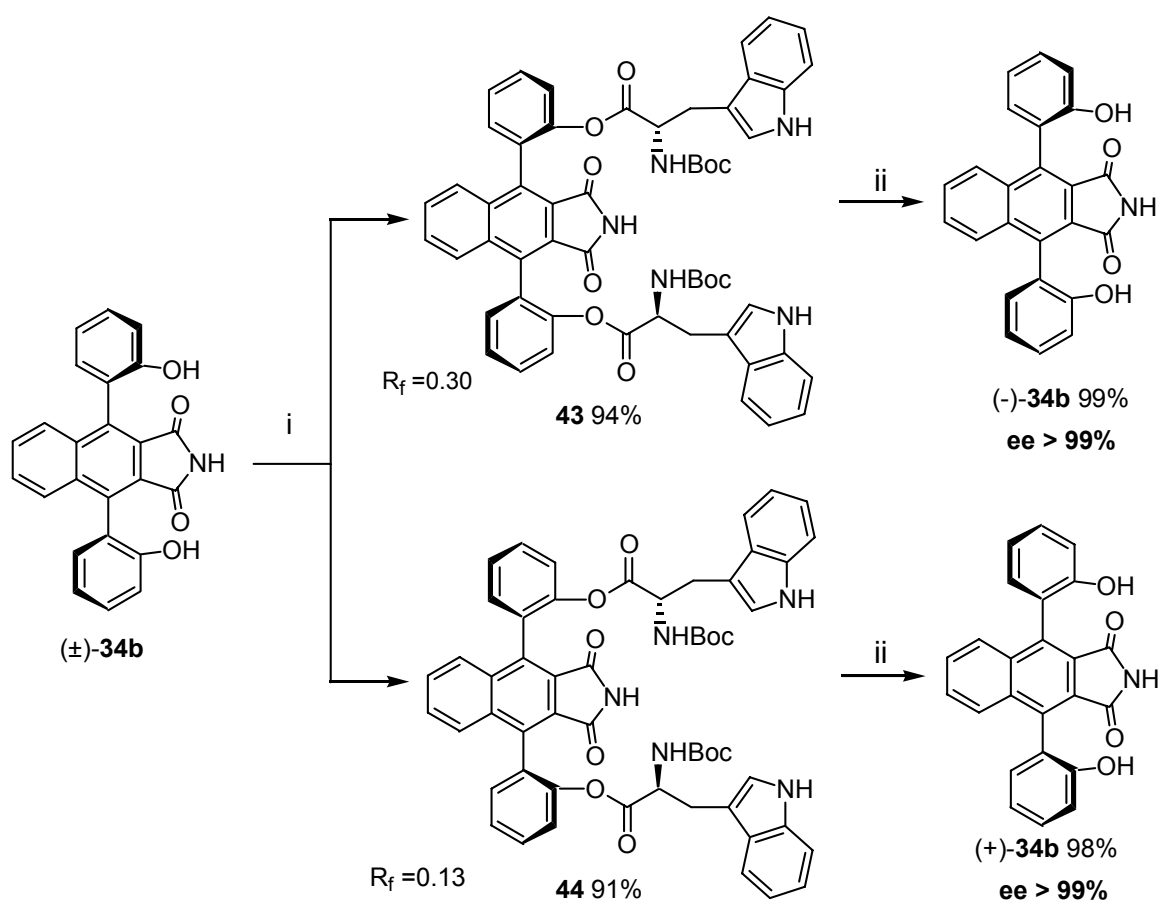
Une autre approche consiste à fixer des copules chirales sur les fonctions phénols du *trans*-**34b**. Notre équipe avait montré que l'estérification du BINOL racémique par le *N*-(α)-Boc-tryptophane fournit des mono ou diesters diastéréomères aisément séparables.⁹³

Dans notre cas le composé **34b** possède trois fonctions réactives (les deux phénols et l'imide) ce qui pose des problèmes de régiosélectivité. Contrairement au BINOL, nous n'avons pu mener à bien la transformation du diphenol en monoester : des mélanges de diphenol de

⁹³ B. M. Panchal, C. Einhorn, J. Einhorn, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9245.

départ, de mono et du diesters ont toujours été obtenus. Par contre nous avons réalisé facilement la diestérification sans altérer la fonction imide libre. Cette fois encore des facteurs de séparation exceptionnellement élevés sont obtenus avec le dérivé du tryptophane : le R_f d'un diastéréomère ($R_f = 0,3$ pour **43**) est le double de celui de l'autre ($R_f = 0,13$ pour **44**).

Par cette méthode nous avons pu séparer une dizaine de grammes de diesters sur une simple colonne de gel de silice (200 g) en utilisant un gradient d'éluant CH_2Cl_2 : Et_2O allant de 9:1 à 1:1.



i : (a) DCC, 10% DMAP, *N*-(α)-Boc-L-tryptophane, CH_2Cl_2 (b) colonne chromatographique
 ii : (a) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, MeOH (b) TFA.

Schéma 60

Le premier ester élué est obtenu avec 94% de rendement sous forme d'un solide blanc microcristallin. Les différentes tentatives pour obtenir un monocristal utilisable en diffraction RX ont échoué. Le second ester élué est obtenu avec 91% de rendement sous forme d'une gomme jaune qui cristallise par agitation dans un mélange hexane : acétate d'éthyle. Un monocristal utilisable en RX a été obtenu par diffusion lente d'hexane dans une solution de

l'ester dans l'acétate d'éthyle. Le diagramme ORTEP de ce deuxième ester élué est représenté ci-dessous.

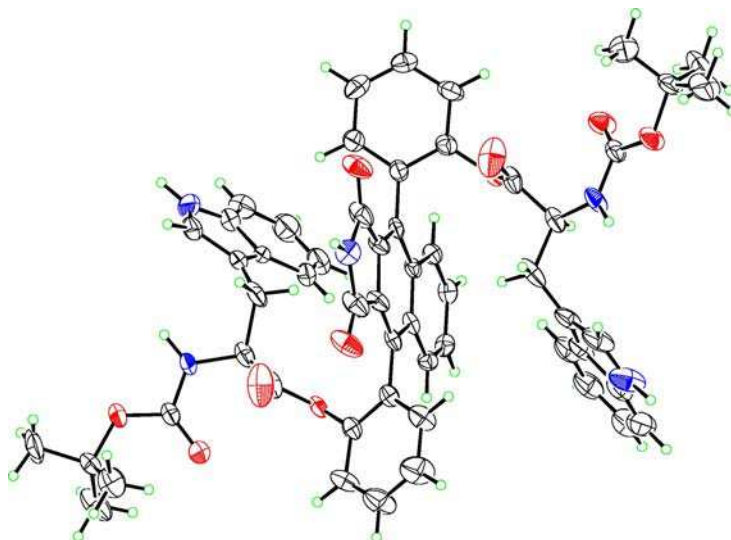


Schéma 61

Sur ce diagramme la configuration absolue (*aS,aS*) des axes de chiralité de **44** est déduite de la stéréochimie (*S*) du centre asymétrique du tryptophane naturel. La configuration absolue des axes de chiralité de **43** est donc (*aR,aR*).

Il nous restait à couper les copules chirales pour isoler les deux énantiomères du diphénol *trans*-**34b**. Nous avons repris les conditions d'hydrolyse à température ambiante qui avait été mises au point pour le BINOL (LiOH dans le méthanol). La réaction est instantanée et une acidification par l'acide trifluoroacétique suivie d'une chromatographie sur colonne donne le diphénol (-)-**34b** de configuration (*aR,aR*) avec 99% de rendement et un *ee* > 99%. De même le diphénol (+)-**34b** de configuration (*aS,aS*) est obtenu avec un rendement de 98% et un *ee* > 99%.

4- Transformation de l'imide en *N*-hydroxyimide

L'introduction du motif *N*-hydroxyimide, très polaire et très réactif, a volontairement été repoussée à un stade tardif de la synthèse. L'azote peu basique de la fonction imide ne peut être oxydé directement et une méthode originale de transformation d'imide en *N*-hydroxyimide en deux étapes *via* le dérivé *N-tert*-butoxycarbonyl (*N*-Boc) avait été développée dans le laboratoire.^{36a} Le déplacement du *N-tert*-butylcarbamate peut être schématisé comme ci-dessous.

^{36a} C. Marcadal, C. Einhorn, J. Einhorn, *Synth. Commun.* **2001**, 741.

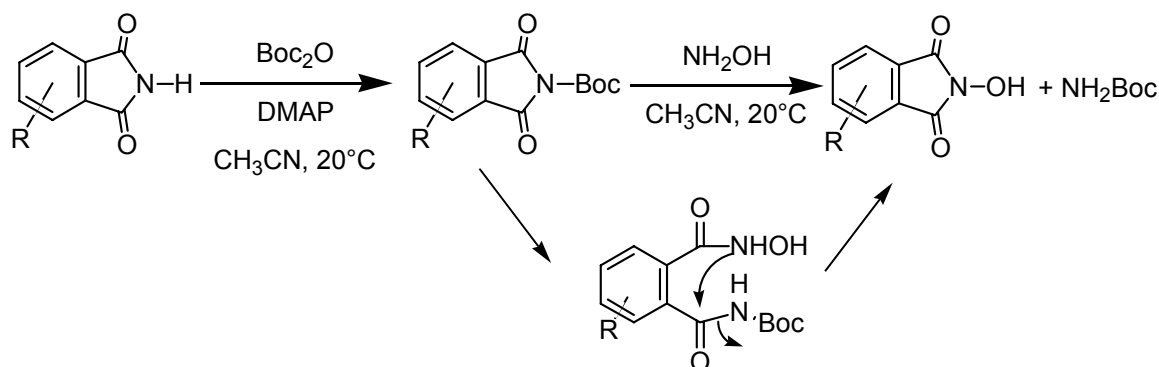


Schéma 62

Nous avons appliqué cette méthodologie au diphenol (+)-**34b** en utilisant trois équivalents de di-*tert*-butyldicarbonate (Boc_2O) ce qui introduit trois substituants Boc en une étape. Dans la seconde étape un équivalent d'hydroxylamine réagit sélectivement sur la fonction imide de **45** et l'on obtient le *N*-hydroxyimide (+)-**46a** ayant une pureté optique identique à celle du produit de départ avec un rendement⁹⁴ de 96% sur les deux étapes.

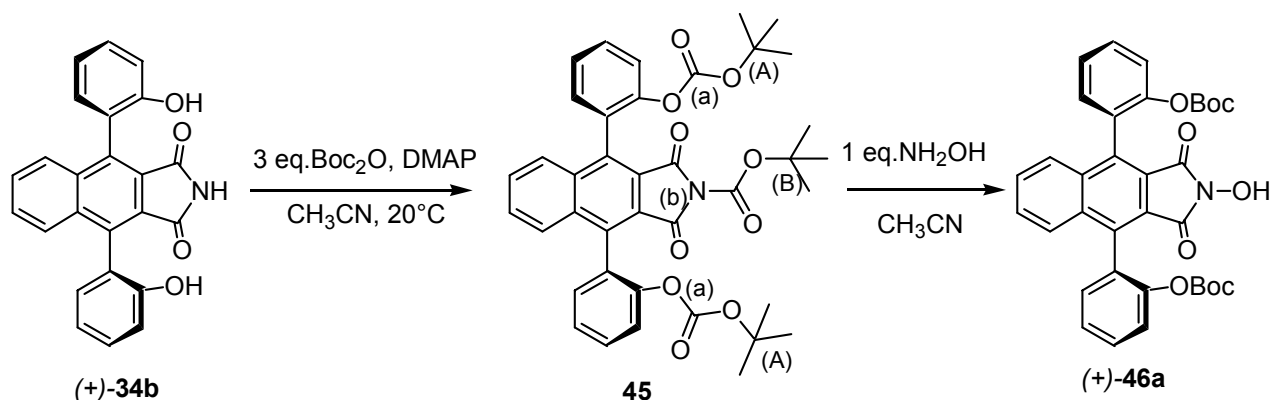


Schéma 63

La régiosélectivité de l'attaque de l'hydroxylamine peut s'expliquer en considérant que sur le composé **45** les carbonyles (a) des fonctions *tert*-butylcarbonates sont très encombrés par le groupe *tert*-butyle voisin (A) alors que le carbonyle (b) de la fonction imide, plus éloigné du *tert*-butyle (B) reste plus accessible.

A ce stade nous disposons du 1^{er} catalyseur optiquement pur. Il a été préparé en 7 étapes à partir de **35a** avec un rendement global de 75%, soit en moyenne 96,5% par étape. La déprotection de (+)-**46a** en milieu acide mène sans difficulté au diphenol **46b**, second *N*-hydroxyimide C_2 symétrique énantio pur.

⁹⁴ Le produit brut est utilisé pour la suite de la synthèse.

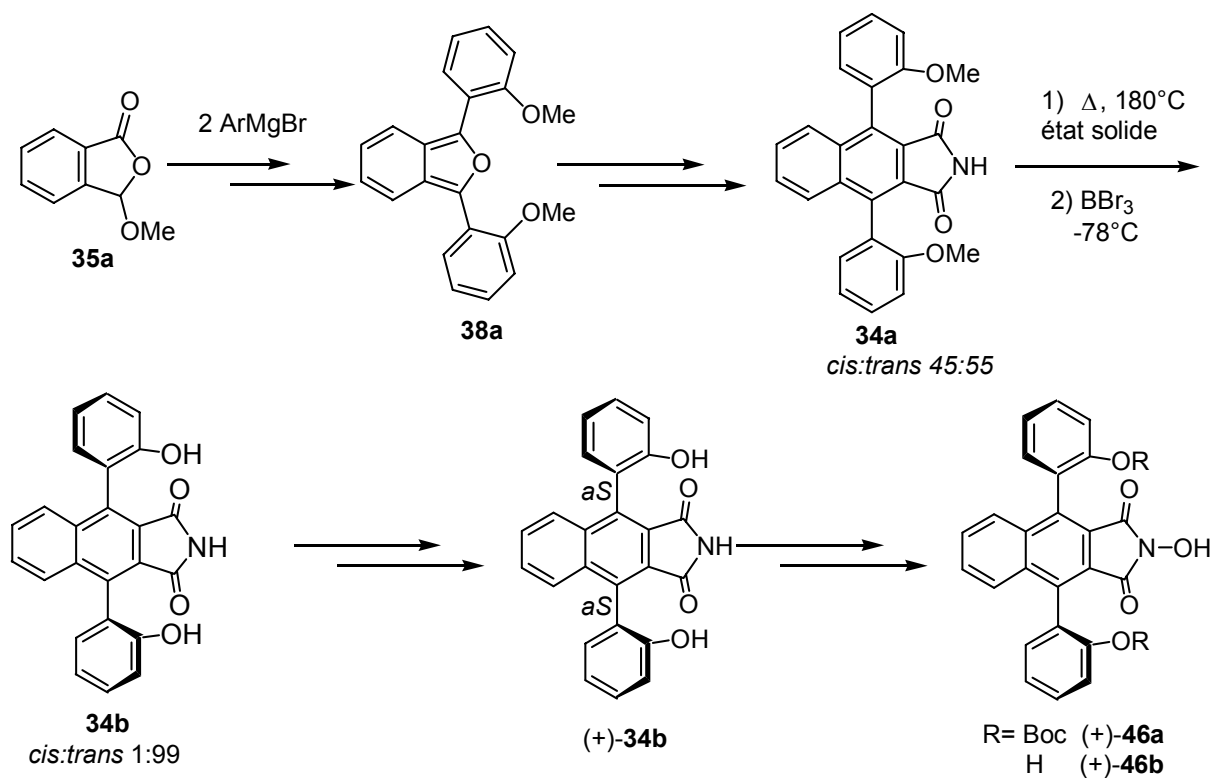


Schéma 64

II- Diversification des catalyseurs

1- Mise au point de la stratégie de synthèse

Les premiers essais d'oxydations énantiosélectives effectuées avec les catalyseurs énantio-purs disponibles sont encourageants, maintenant notre objectif est d'obtenir des catalyseurs de type **23** optiquement purs comportant des groupements R aussi divers que possible. Etant donné que l'accès aux deux énantiomères *trans*-**34b** est aisé et que la fonction imide est facilement transformée en *N*-hydroxyimide, ce diphenol a été choisi dans un premier temps comme précurseur commun de tous nos catalyseurs de type **23**, par exemple :

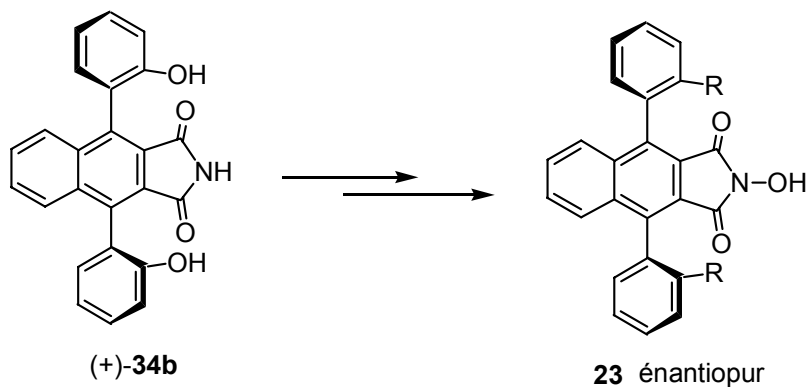


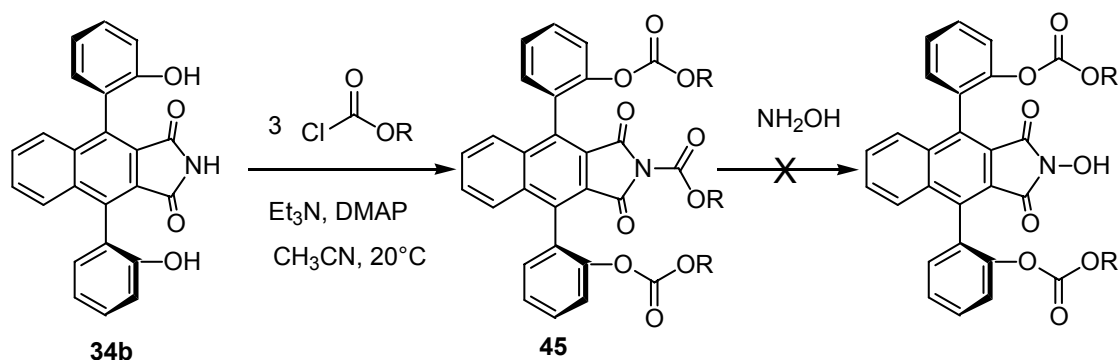
Schéma 65

Parallèlement à notre travail, plusieurs approches ont été explorées dans l'équipe pour varier les groupements R du catalyseur. Nous les résumons ici brièvement :

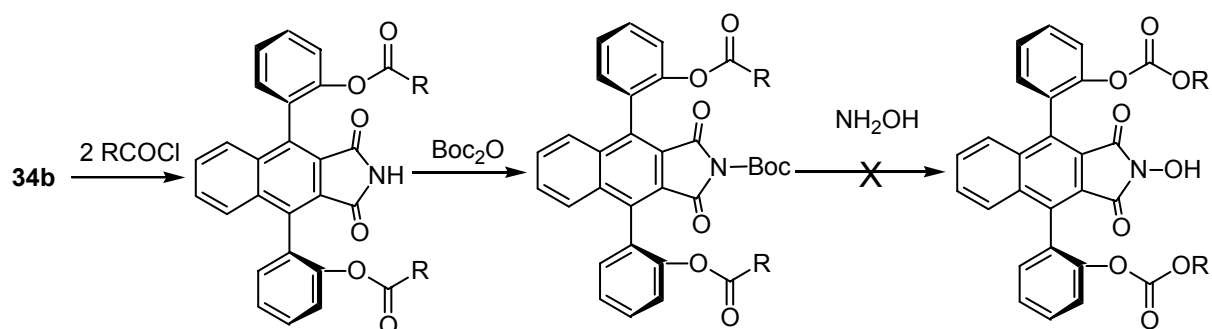
1-1- la protection sélective des fonctions phénols ou *N*-hydroxyimide

La généralisation de la séquence menant du précurseur **34b** à des *N*-hydroxyimides comportant des fonctions carbonates est problématique.

- La réaction du composé **34b** avec le chloroformiate de méthyle fournit le dérivé trifonctionnalisé de type **45**, mais l'attaque d'un équivalent d'hydroxylamine conduit à un mélange de produit de départ et de plusieurs composés diversement déprotégés et/ou *N*-hydroxylés. Il en a été de même avec d'autres chloroformiates. De manière générale, la forte nucléophilie de l'hydroxylamine mène à des réactions concurrentes entre les différents sites électrophiles présents dans les molécules de type **45**.



- La séquence suivante, qui met en jeu des diesters formés sélectivement à partir de *trans*-**34b** n'a pas abouti pour les mêmes raisons.



- Par contre, les fonctions sulfonates sont plus résistantes et la séquence a été menée à son terme avec des rendements moyens à partir du (-)-**34b**.

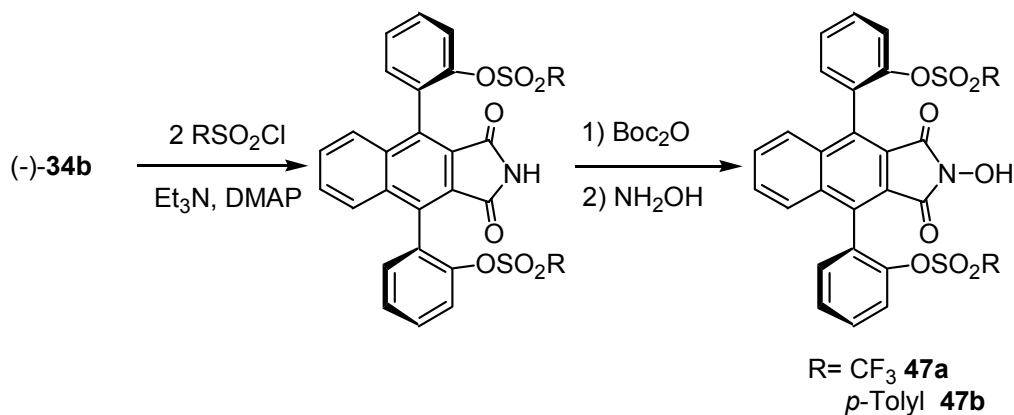


Schéma 68

▪ Une autre stratégie consiste à protéger la fonction *N*-hydroxyimide pour effectuer les transformations fonctionnelles sur les phénols et à obtenir la fonction *N*-hydroxyimide en fin de synthèse. La protection sélective de la fonction *N*-hydroxyimide du catalyseur **46b** par des groupes volumineux est réalisable car la fonction NOH est beaucoup plus accessible que les fonctions phénols.

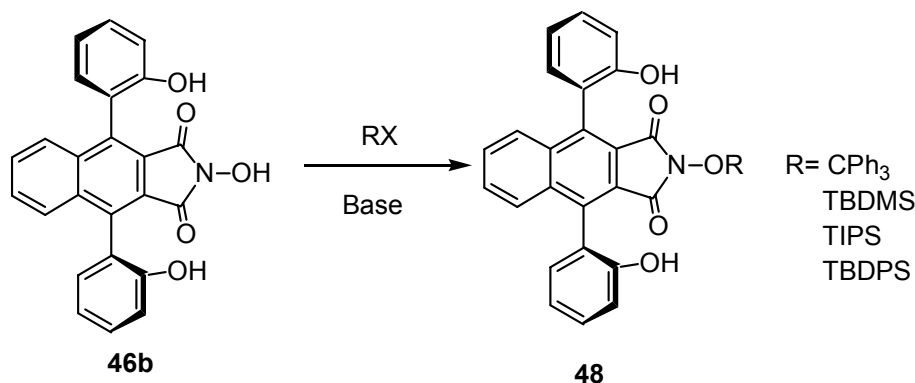


Schéma 69

Des groupes silyle ou trityle ont été mis en place mais ces groupements protecteurs résistent mal à une purification chromatographique sur silice. Cette approche n'a donc pas été retenue et, à ce stade des investigations, une méthodologie basée sur des protections orthogonales des fonctions phénols et hydroxyimide a été envisagée.

Pour notre part, nous avons exploré cette stratégie qui nous a permis d'atteindre notre but.

1-2- Protections orthogonales des fonctions phénols et *N*-hydroxyimide

Nous avons mis à profit le fait que la protection des phénols est déjà en place sur le catalyseur **46a** et nous avons bloqué la fonction *N*-hydroxyimide par un groupe protecteur qui ne sera pas affecté par la déprotection en milieu acide des phénols. Les groupements allyle et benzyle sont particulièrement intéressants.

Le groupement allyle

La protection de la fonction NOH est effectuée à température ambiante par le bromure d'allyle en présence de carbonate de potassium, la réaction est quantitative (**49a**). Les groupements phénols sont déprotégés quantitativement par l'acide trifluoroacétique, sans altérer la fonction NOH protégée (**50a**). Les phénols peuvent ensuite être fonctionnalisés. Comme illustration de la méthode nous les avons transformés en méthyl carbonates, afin de préparer le catalyseur **52a** qui n'avait pas pu être synthétisé antérieurement. La dernière étape de déprotection de la fonction NOH, par transfert d'allyle sur un carboxylate de sodium, catalysé par un complexe de palladium [0], respecte les fonctions méthyl carbonates qui ont été mises en place. A notre connaissance la protection/déprotection allylique d'une fonction *N*-hydroxyimide n'était pas décrite dans la littérature.

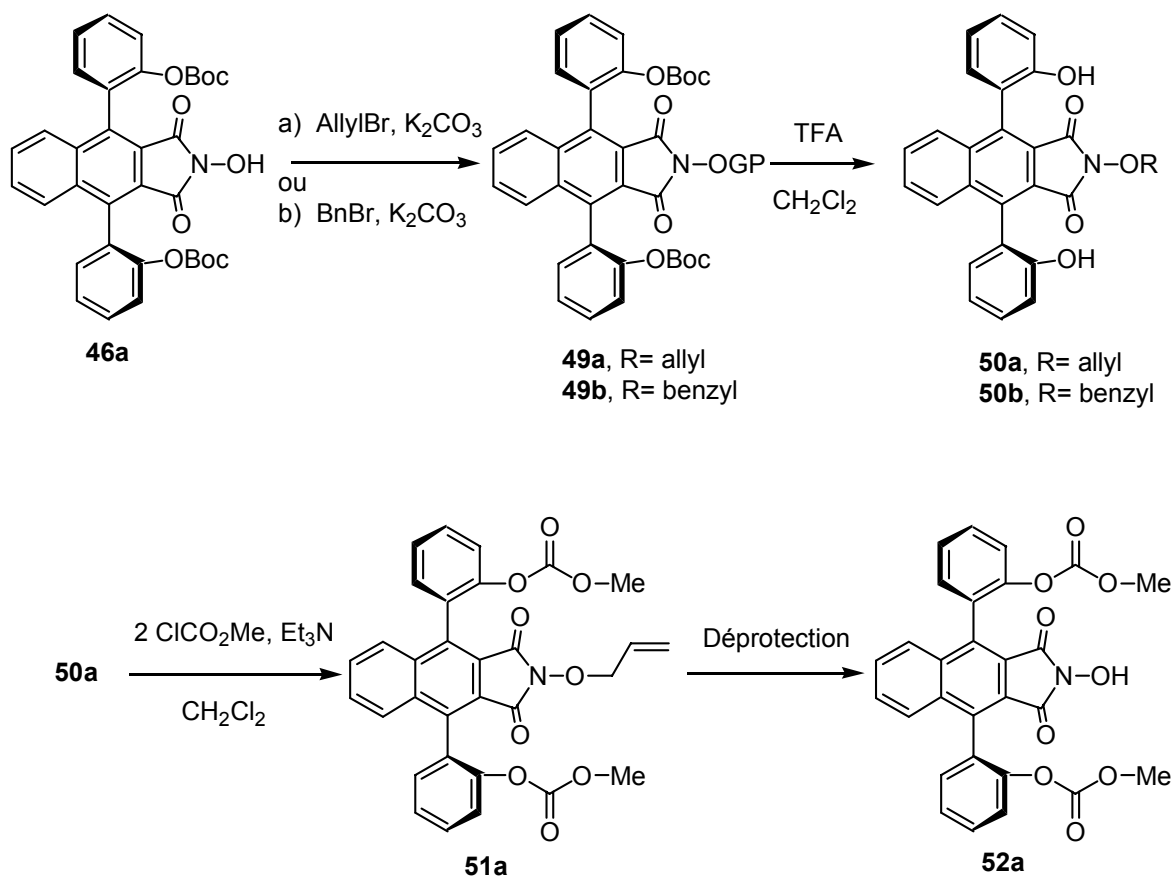


Schéma 70

Le groupement benzyl

La séquence réactionnelle est semblable à celle qui précède. Cependant la déprotection finale est réalisée par hydrogénation catalytique sur charbon palladié, ce qui permet d'isoler le *N*-hydroxyimide après simple filtration et évaporation du solvant. Cette approche a permis de mettre en place sur les phénols, des groupements fonctionnels tels que les carbamates, moins compatibles avec les conditions de déprotections allyliques décrites auparavant.

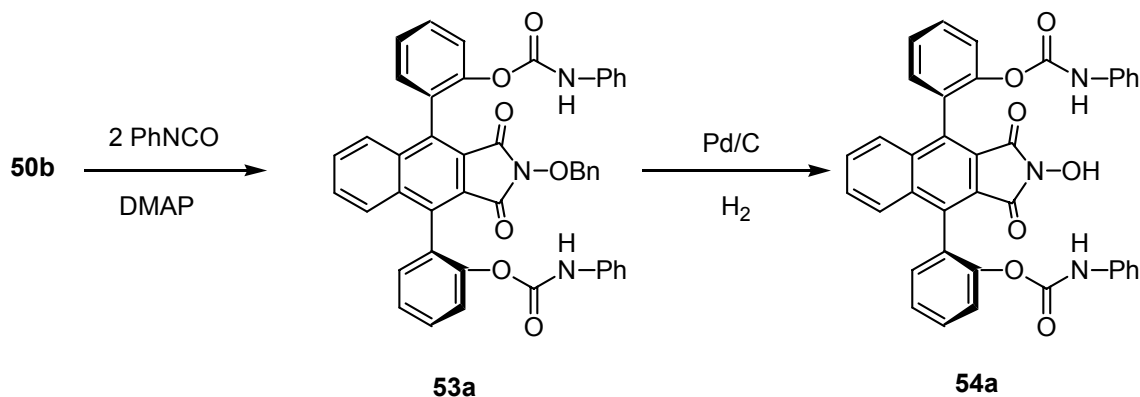


Schéma 71

A ce stade, nous disposons d'une méthode efficace pour préparer deux « pré-catalyseurs » (**50a** et **50b**) qui devraient nous permettre d'accéder à des catalyseurs variés par transformation des fonctions phénols.

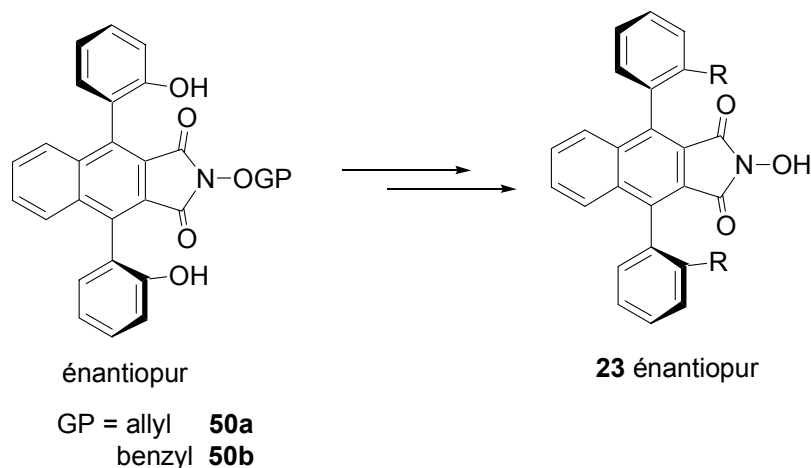


Schéma 72

Le schéma ci-dessous, non exhaustif, donne une idée des nombreuses possibilités existantes.

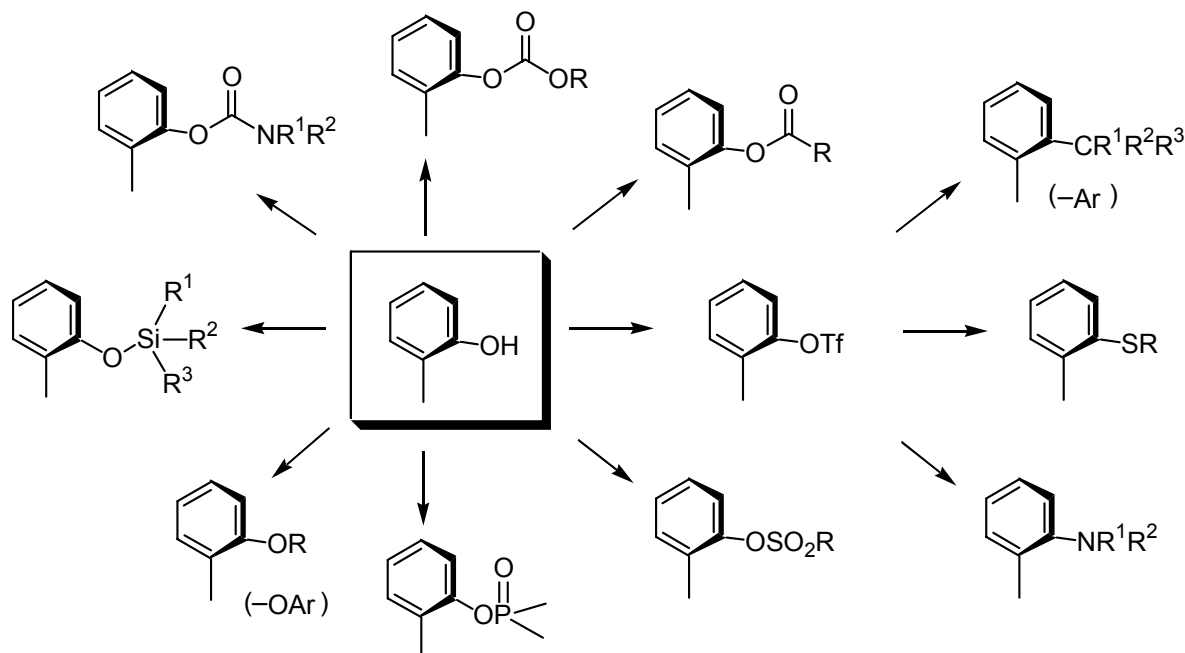


Schéma 73

A priori, toute transformation non racémisante, c'est-à-dire n'impliquant pas des températures réactionnelles trop élevées, peut convenir. Les transformations chimiques conservant les liaisons carbone-oxygène phénoliques semblent les plus simples à mettre en œuvre et nous avons, pour un premier criblage, préparé des catalyseurs énantio-purs comportant des fonctions carbonates, esters, éthers, carbamates, sulfonates...etc.

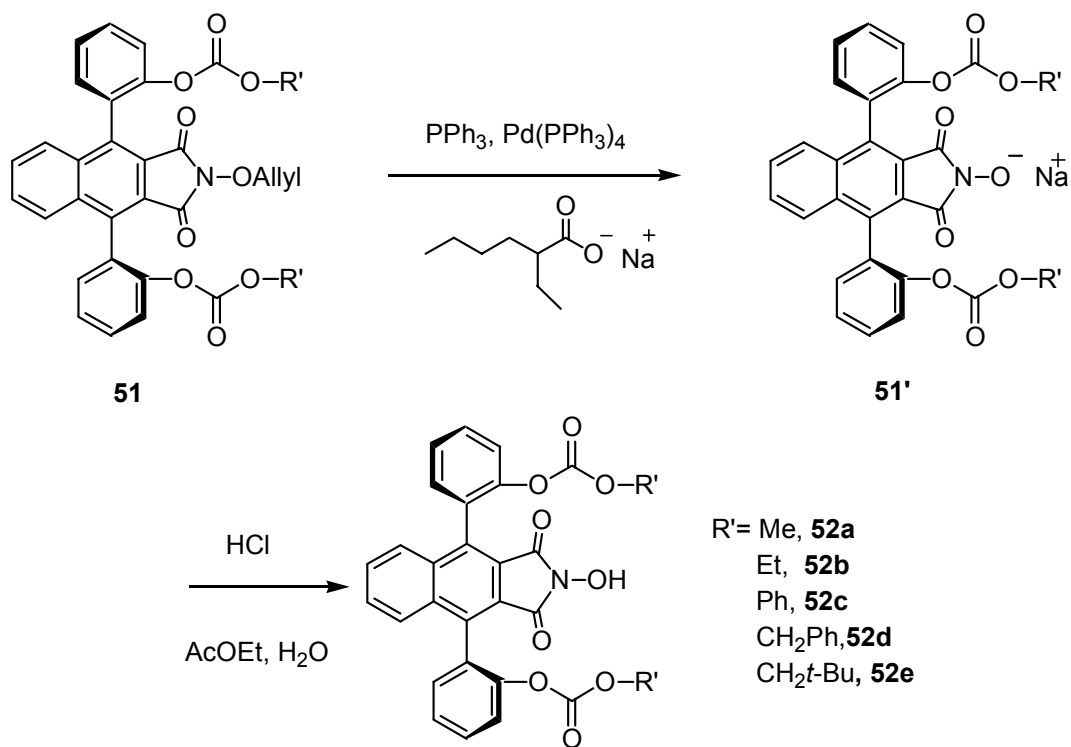
Nous avons appliqué aux deux précatalyseurs **50a** et **50b** des méthodes de transformations fonctionnelles décrites dans la littérature, réalisables dans des conditions douces. A cette phase du travail, l'objectif étant de tester l'efficacité des nouveaux catalyseurs chiraux, nous n'avons pas cherché à optimiser la synthèse dès le moment qu'une quantité suffisante était disponible pour effectuer les tests.

2- Application de la stratégie de synthèse

2-1- Synthèse des bicarbonates

Nous avons appliqué la méthode mise au point sur le carbonate de méthyle à d'autres analogues. Un procédé classique pour obtenir des carbonates fait intervenir un chloroformiate en présence d'une base sur le phénol. En absence de DMAP ces réactions sont lentes avec **50a** et le produit majoritaire est le monocarbonate. En présence de DMAP (5%) les réactions sont totales en quelques minutes. Le produit brut **51** est ensuite déprotégé sans purification

préalable. Nous avons employé une méthodologie décrite par Mc Combie⁹⁵ qui permet de travailler dans des conditions douces. La fonction NOH est déprotégée à l'aide du complexe Pd(PPh₃)₄, d'un accepteur d'allyle (le 2-éthylhexanoate de sodium) et de PPh₃.



R' = Me, **52a**
 Et, **52b**
 Ph, **52c**
 CH₂Ph, **52d**
 CH₂*t*-Bu, **52e**

Schéma 74

Le sel **51'** précipite dans le milieu et les sous-produits restent en solution. Le sel séparé par simple filtration, est ensuite traité par une solution de HCl dilué ou d'acide acétique pour libérer le catalyseur **52** (avec un rendement allant de 33 à 70% selon les cas) après purification sur colonne.

Cette méthode de déprotection⁹⁵ est d'autant plus efficace que le sel **51'** cristallise dans le milieu, ce qui déplace l'équilibre en sa faveur, et simplifie la purification (schéma 75). Par contre, si le sel **51'** ne précipite pas on atteint l'équilibre en solution et le rendement est moindre. De plus après acidification, le mélange réactionnel contient le *N*-hydroximide attendu, du produit de départ non déprotégé et des sous-produits (oxyde de triphénylphosphine et acide 2-éthylhexanoïque) ce qui rend la purification très délicate et contribue à diminuer encore le rendement.

⁹⁵ P. D. Jeffrey, S.W. Mc Combie, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 587.

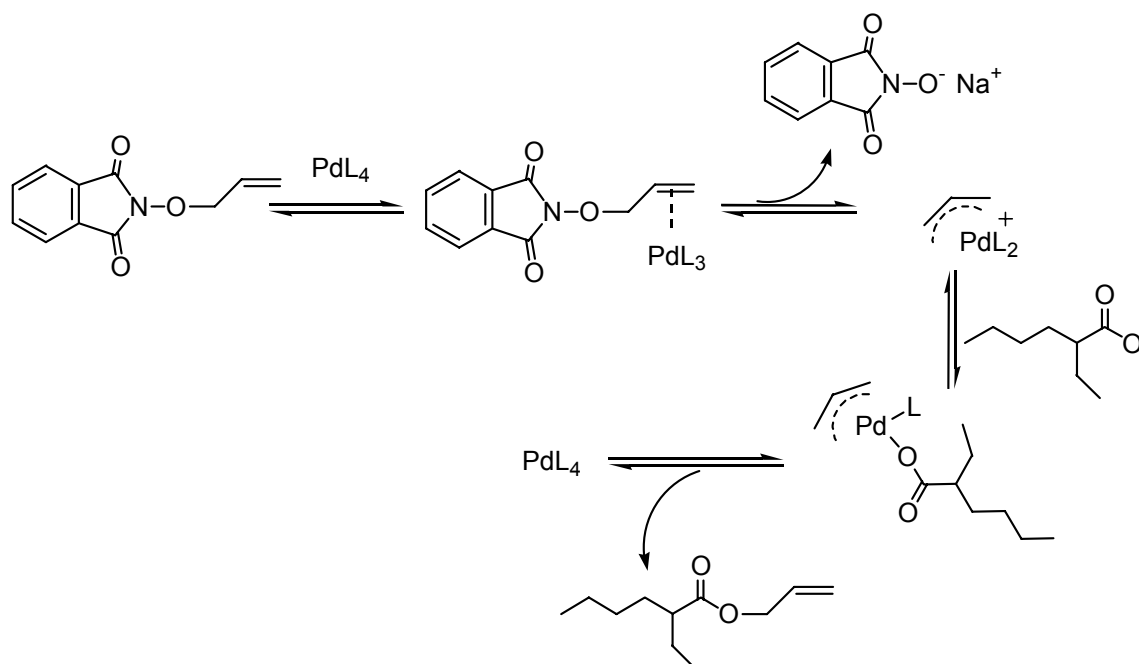


Schéma 75

2-2- Synthèse des esters

L'estérification du diphéhol **50a** est effectuée par un chlorure d'acide, en présence de quantités catalytiques de DMAP et de triéthylamine. Les rendements en diesters N-O-allylés purifiés sont quasi quantitatifs (92-98%) mais la désallylation s'est révélée problématique du fait de la solubilité dans le milieu du sel de *N*-hydroxyimide.

Pour nous affranchir de ce problème nous avons fait appel au précatalyseur N-O-benzylé **50b** qui permet d'utiliser une autre méthode de déprotection.

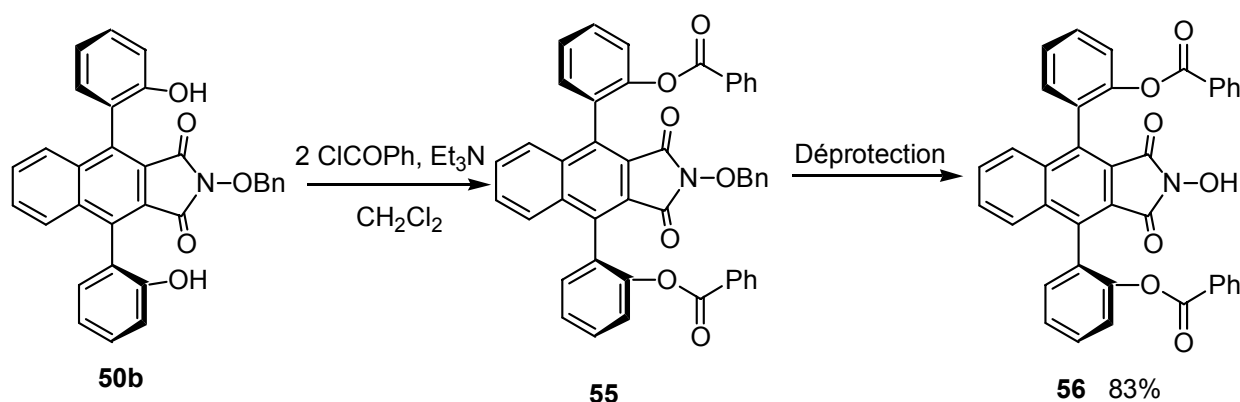


Schéma 76

Ainsi, le catalyseur **56** est obtenu sans problème avec un rendement sur les deux étapes (estérification et hydrogénolyse) de 83%.

2-3- Synthèses des éthers d'alkyles

- Ether de méthyle

Par action de l'iodure de méthyle sur le diphenol, nous récupérons 20% de produit dialkylé, le produit majoritaire étant le composé monométhylé. Une légère augmentation du rendement a été obtenue en utilisant le DMSO comme solvant. Le remplacement de MeI par Me₂SO₄ n'a pas permis d'améliorer les résultats.

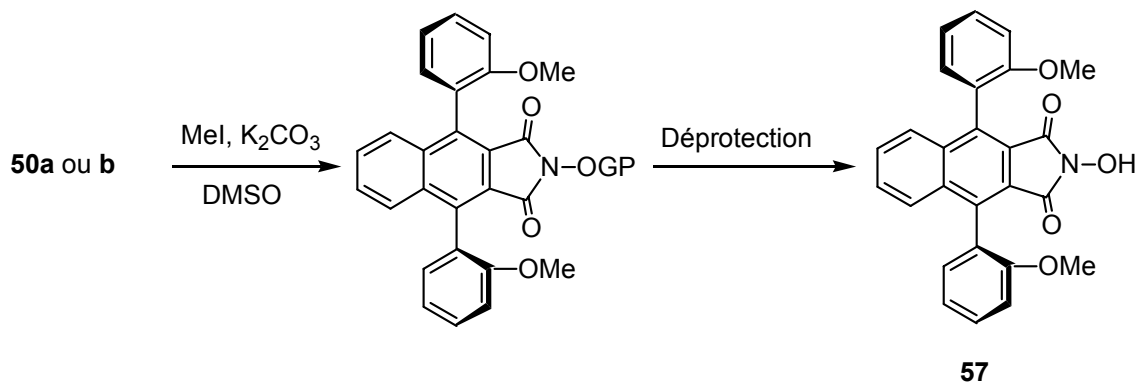


Schéma 77

- Ether de propyle

Les chaînes propyle ont été introduites par réaction de bromure d'allyle sur le diphenol N-O-benzylé 50b. Dans la seconde étape, l'hydrogénolyse du groupe benzyle et l'hydrogénation des groupements allyles sont simultanées. Un rendement de 50% sur les deux étapes est obtenu.

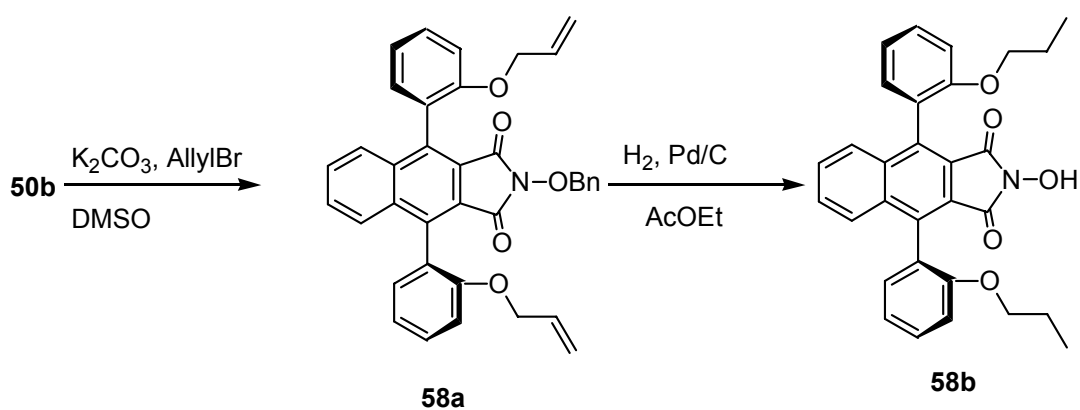


Schéma 78

2-4- Ethers fonctionnalisés

La réaction d'alkylation de **50a** avec le bromoacétate de *tert*-butyle fournit un rendement de 90% en produit attendu. Lors de la désallylation dans les conditions de McCombie on n'observe pas la précipitation du sel ce qui rend la purification délicate.

Par contre le produit **59** est obtenu avec un rendement non optimisé de 80% à partir de **50b**. La déprotection conduit quantitativement au catalyseur **60**.

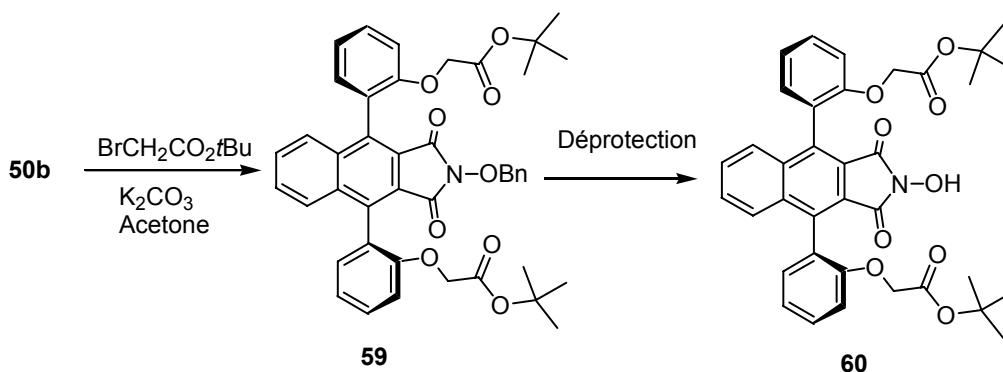


Schéma 79

Cet éther fonctionnalisé peut à son tour subir différentes transformations et conduire à d'autres catalyseurs. L'hydrolyse de **59** par un mélange TFA/ CH_2Cl_2 donne le diacide **61** qui s'est montré peu soluble dans de nombreux solvants. Par hydrogénolyse on obtient un composé, probablement le dérivé **62**, qui n'est soluble dans aucun des solvants usuels et n'a pas été caractérisé.

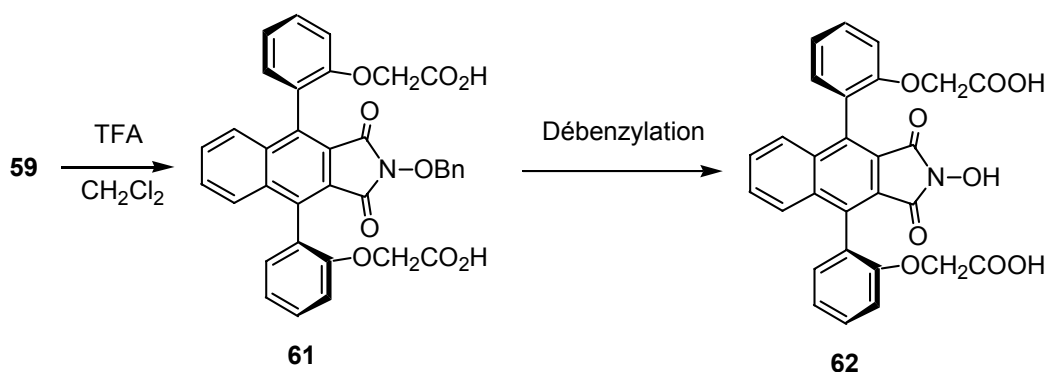


Schéma 80

En revanche la transformation du diacide **61** en diamide **63** est possible. L'amide est obtenu selon une méthode utilisée pour les couplages peptidiques :⁹⁶ l'aniline réagit sur **61** en

⁹⁶ D. R. Haines, R. W. Fuller, S. Ahmad, D. T. Vistica et V. E. Marquez, *J. Med. Chem.* **1987**, 536.

présence de PyBop et de DCC. Après déprotection de la fonction NOH, le catalyseur **63** est obtenu avec un rendement global de 60% à partir de **59**.

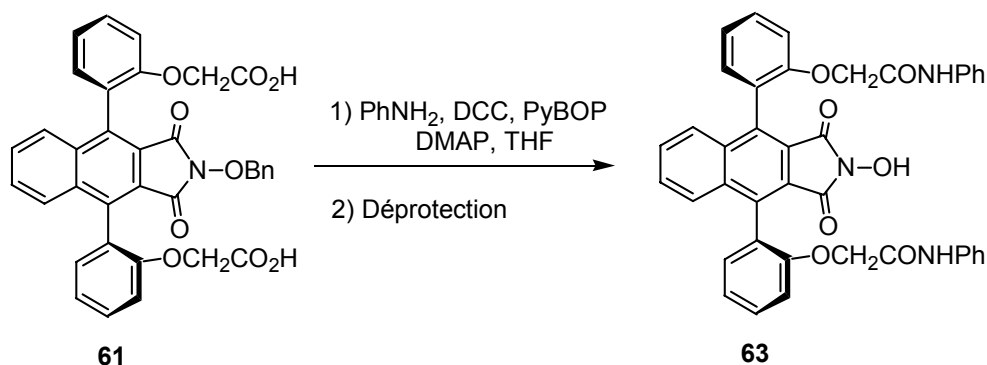


Schéma 81

- Ethers silylés

Ces éthers ont été préparés dans les conditions classiques : par réaction entre le diphenol **50b** et un chlorure de trialkylsilyle (TBDMSCl ou TIPSCl) en présence d'imidazole. L'hydrogénolyse mène aisément aux catalyseurs **65a** et **65b**.

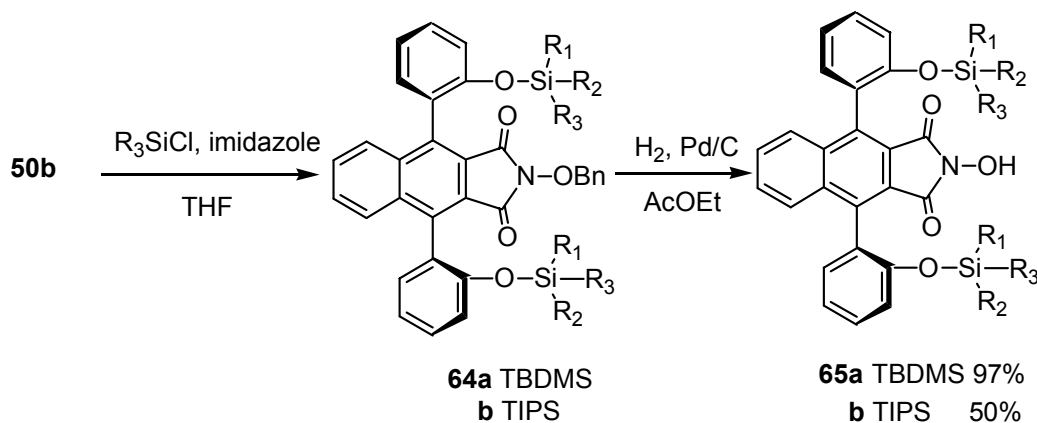


Schéma 82

2-5- Synthèse des carbamates

L'introduction des fonctions carbamates sur les phénols est réalisée par réaction d'isocyanates avec **50a** ou **50b** en présence de DMAP (20 à 40% par fonction phénol). La déprotection de la fonction *N*-hydroxyimide par hydrogénolyse ou désallylation fournit les catalyseurs **54** sans problème.

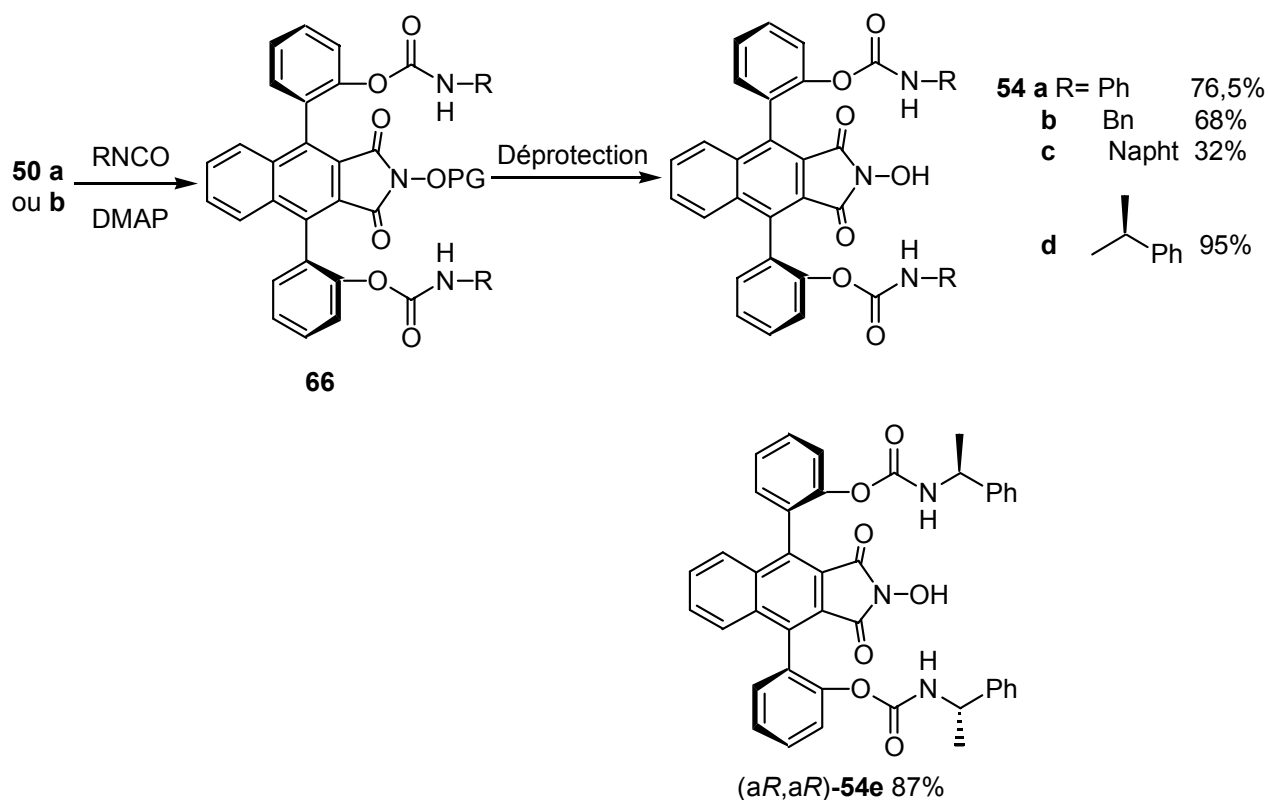


Schéma 83

La réaction de l'isocyanate de la *S*-(α)-méthylbenzylamine sur l'énantiomère (*aR,aR*) du pré-catalyseur **50a** nous a conduit après déprotection à 87% de catalyseur **54e** (*aR,aR,S,S*) diastéréomère de **54d** (*aS,aS,S,S*). En optimisant les conditions opératoires dans le cas du catalyseur **54d**, nous avons amené le rendement à 95% sur les deux étapes.

2-6- Formation de liaisons C-C

Par ailleurs, d'autres transformations, où les liaisons carbone-oxygène phénoliques seraient remplacées par des liaisons carbone-carbone ou carbone-soufre ont été envisagées. Les réactions de couplage, catalysées par des complexes de métaux de transition (Pd, Ni, Fe) entre les triflates des phénols et des acides boroniques, des magnésiens, des zinciques... se sont révélées plus difficiles à réaliser que prévu. Nous avons mené une étude exploratoire sur ce projet au cours de notre stage dans le laboratoire du Professeur P. Knochel à Munich mais ni les couplages de type Suzuki,⁹⁷ Neigishi⁹⁸ ni des réactions « maison » de ce laboratoire n'ont abouti pour le moment.

⁹⁷ (a) A. F. Littke, C. Dai et G. C Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.

(b) A. F. Littke et G. C Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387.

(c) S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, et S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871.

⁹⁸ J. E. Milne et S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028.

Le tableau 7 résume nos tentatives pour réaliser ces couplages.

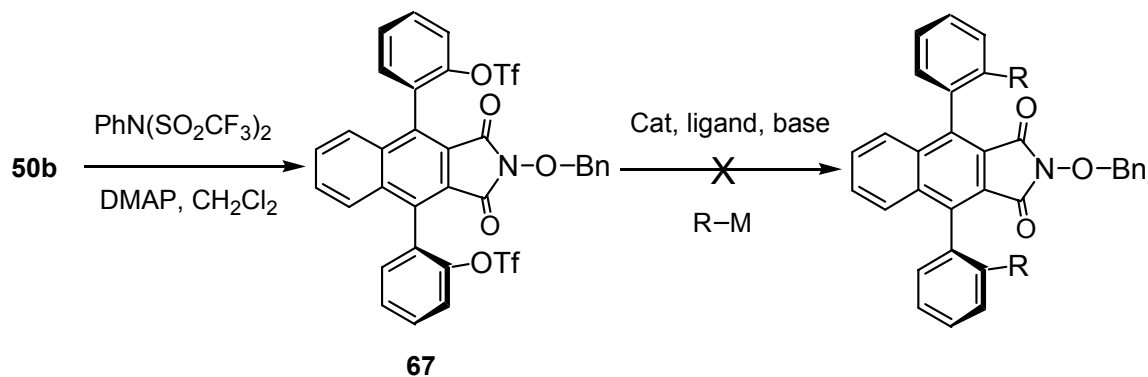


Schéma 84

Tableau 7

Catalyseur	Ligand	Solvant	R-M	base	T °C
1% Pd ₂ (dba) ₃	2% S-Phos	THF	PhB(OH) ₂	K ₃ PO ₄	T.a
				CsF	60
2% Pd(OAc) ₂	5% S-Phos	THF	PhB(OH) ₂	K ₃ PO ₄ + LiBr	T.a
"	"	"	"	"	60
2% Pd(OAc) ₂	5% PCy ₃	THF	PhB(OH) ₂	KF	T.a
"	"	DMF	"	"	Reflux
"	"	Dioxane	"	"	Reflux
2% Pd(PPh ₃) ₄	5% PPh ₃	Dioxane	PhB(OH) ₂	K ₃ PO ₄	Reflux
5% Ni(acac) ₂	25% PPh ₃	THF/NEP (5/1)	PhZnCl		T.a
"	"	"	"		60
3% Ni(acac) ₂	(EtO) ₂ P(O)H/ DMAP	THF/NEP (5/1)	PhZnCl		T.a
10% PdCl ₂	dppp/LiBr	THF	PhMgCl		T.a
"	"	"	"		0
"	"	"	"		-40
10% Ni(dppp)Cl ₂		THF	(Me) ₂ SiZnBr		T.a

Chapitre IV

Synthèse et réactivité des substrats

La grande variété de substrats oxydables décrits dans le premier chapitre a montré l'étendue des possibilités d'applications en catalyse asymétrique. Notre choix s'est porté sur les substrats benzyliques et acétaliques. Des premiers tests réalisés dans l'équipe avaient montré que ces substrats possèdent des hydrogènes facilement arrachés par le PINO dans nos conditions de catalyse. De plus, ces substrats doivent être prochiraux ou chiraux racémiques car nous souhaitons tester les catalyseurs dans des réactions de dissymétrisation ou des dédoublements cinétiques.

1- Substrats prochiraux dérivés de l'indane

Nous nous sommes intéressés aux dérivés de l'indane qui présentent des positions benzyliques, facilement oxydables, et deux groupements méthylènes énantiotopes qui peuvent être différenciés lors d'une oxydation asymétrique.

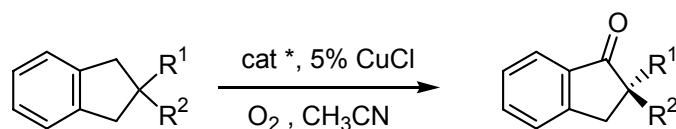


Schéma 85

La préparation de la plupart de ces substrats est simple et rapide par des transformations classiques à partir de précurseurs commerciaux.

Le 2-éthylindane⁹⁹ est obtenu par une double réduction de la 2-éthylindan-1-one commerciale avec NaBH₄ puis par une hydrogénation catalytique. Cette séquence avait été aussi utilisée précédemment au laboratoire pour synthétiser le 2-méthylindane.

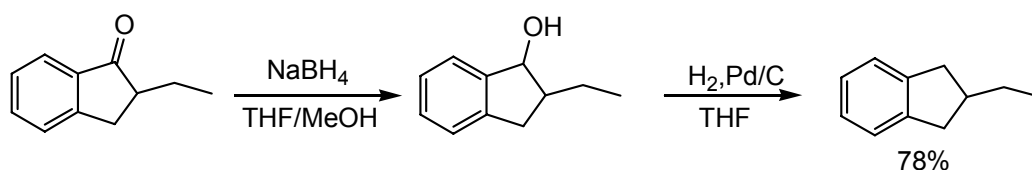


Schéma 86

Nous avons préparé l'isopropylindane par addition de l'éther d'énol de l'indan-1-one¹⁰⁰ sur l'acétone (catalysée par TiCl₄) suivie d'une déshydratation. L'isopropylidène-2-indan-1-one¹⁰¹ formée est réduite en 3 étapes en produit désiré avec un rendement de 49% pour l'ensemble de la séquence (schéma 87).

⁹⁹ R. B Mitra, G. H. Kulkarni, P. N. Khanna, *Synthesis* **1977**, 415.

¹⁰⁰ S. Dayan, J. Almog, O. Khodzhaev, S. Rozen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2752.

¹⁰¹ R. B. Mitra, Z. Muljiani, G.B Reddy, *Synthetic Communications* **1986**, *16*, 1099.

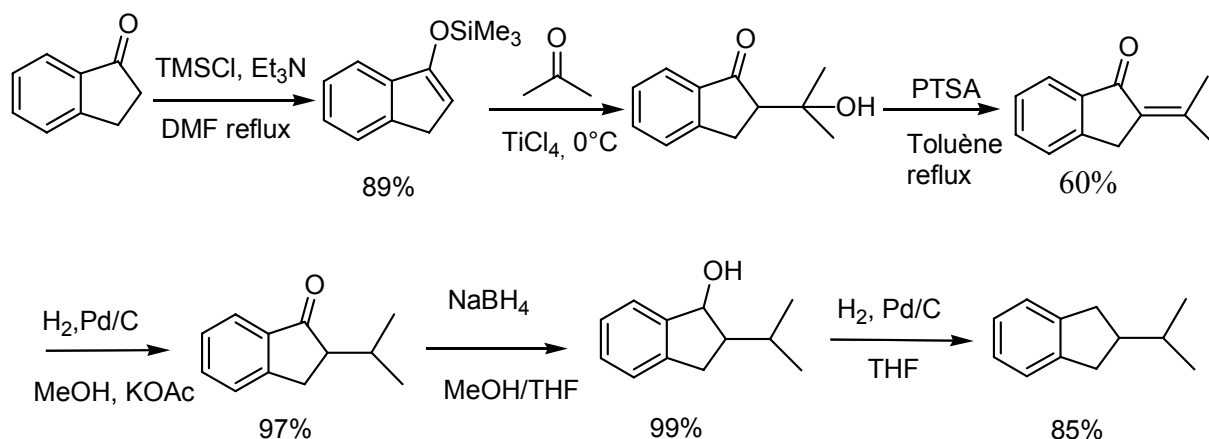


Schéma 87

Nous avons accédé aux alkylindanes fonctionnalisés par réaction de couplage entre le 2-iodoindane et différents acrylates en présence de zinc et d'iodure de cuivre.¹⁰²

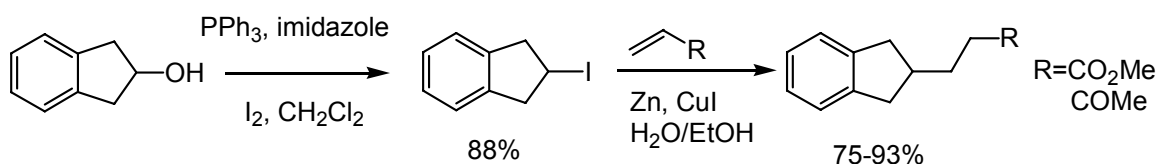


Schéma 88

Le *N*-Boc-2-aminoindane a été synthétisé à partir de chlorhydrate de 2-aminoindane et de *tert*-butyldicarbonate (Boc₂O) avec un rendement de 90%.

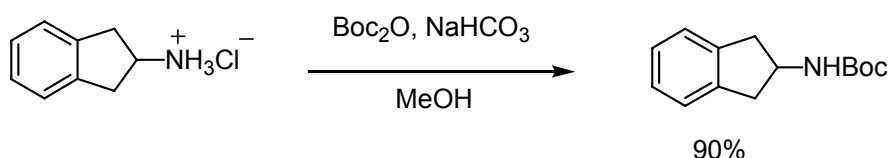


Schéma 89

Les substrats dérivés du 2-indanol ont été préparés antérieurement dans notre équipe par des réactions de protections classiques.

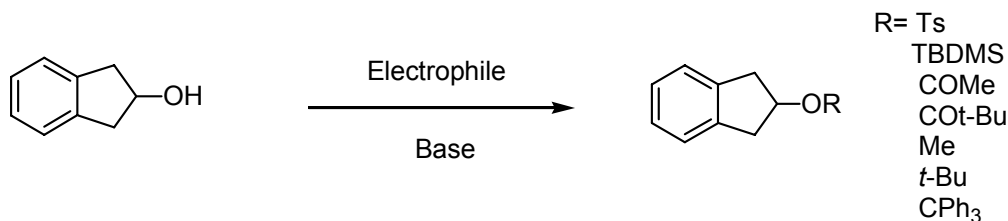


Schéma 90

¹⁰² (a) J. L. Luche, C. Allavena, C. Petrier, C. Dupuy, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5373.

(b) C. Dupuy, C. Petrier, L. A. Sarandeses, J. L. Luche, *Synth. Commun.* **1991**, 21, 643.

Avant de tester ces substrats en catalyse asymétrique, nous avons évalué leur réactivité dans nos conditions d'oxydation en utilisant un catalyseur achiral (NHPI ou NHTPPI).

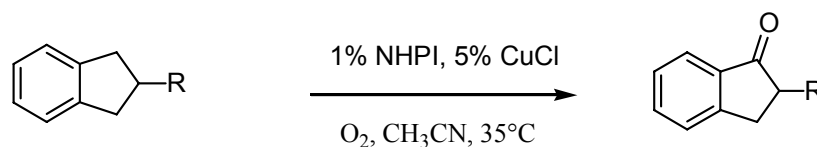


Schéma 91

La plupart des dérivés de l'indane ont montré une réactivité comparable à celle du 2-méthylindane. Ils seront utilisés en catalyse asymétrique.

2- Substrats prochiraux dérivés de l'azétidine

Nous nous sommes intéressés aux azétidines qui, par simple oxydation, conduiraient à des β -lactames comptant parmi eux de nombreux composés biologiquement actifs.

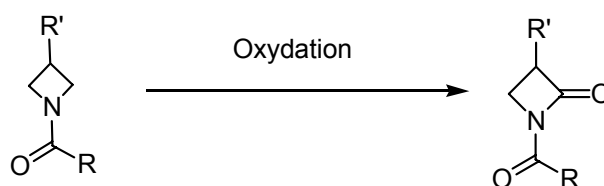


Schéma 92

Des oxydations similaires sur des analogues pipéridines et pyrrolidines ont été déjà rapportées par Minisci¹⁹ et Masui¹³; à notre connaissance aucun travail concernant ces cycles à 4 n'a été effectué.

Nous avons facilement préparé les *N*-acylazétidines ($R' = H$) par acylation du chlorhydrate d'azétidine commercial.¹⁰³ Des rendements tout à fait satisfaisants sont obtenus pour ces réactions comme le montre le tableau 8.

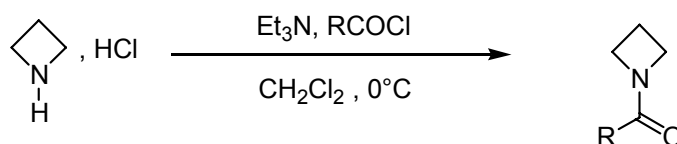


Schéma 93

¹⁹ F. Minisci, C. Punta, F. Recupero, F. Fontana et G. F. Pedulli, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2671.

¹³ M. Masui, *Stud. Org. Chem.* **1987**, *30*, 137.

¹⁰³ Yu Otani, O. Nagae, Y. Naruse et Coll., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15191.

Tableau 8

R	Temps	Rendement (%)
Ph	2h	69
<i>p</i> -Tolyl	2h	65
<i>p</i> -OMe-Ph	1 nuit	80
<i>p</i> -NO ₂ -Ph	1 nuit	86

La *N*-Boc-azétidine est formée par réaction du chlorhydrate d'azétidine avec l'anhydride du Boc en présence de bicarbonate de sodium avec un rendement de 70%.

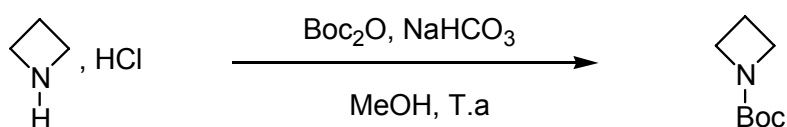


Schéma 93

Pour synthétiser des substrats fonctionnalisés en β de l'azote nous avons utilisé un brevet japonais¹⁰⁴ décrivant la synthèse de *N*-méthylbenzylazétidin-3-ol en une étape à partir de l'épichlorhydrine et la phényléthylamine.

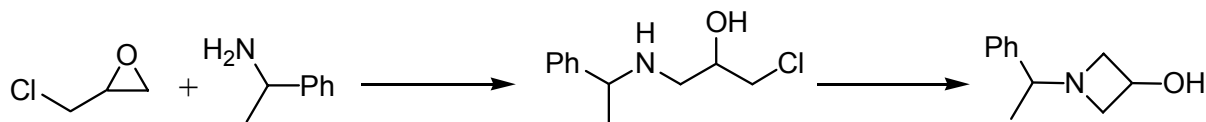


Schéma 94

Par hydrogénolyse en présence de Boc₂O, le *N*-Boc-azétidin-3-ol est obtenu avec un rendement de 60%.¹⁰⁵

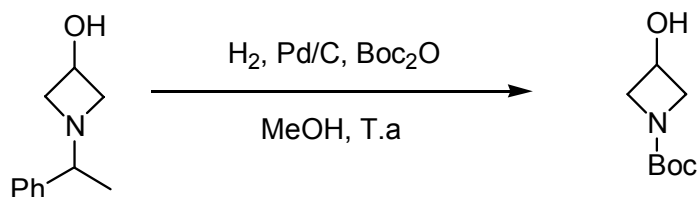


Schéma 95

Parmi les substrats faciles d'accès à partir de l'azétidinol on peut citer les esters, les éthers silylés et les sulfonates.

¹⁰⁴ T. Kuniaki, M. Naoto, O. Tokiya, I. Takashi, **2000**, JP2000143622.

¹⁰⁵ P. Karoyan, J. Quancard, J. Vaissermann et G. Chassaing, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2256.

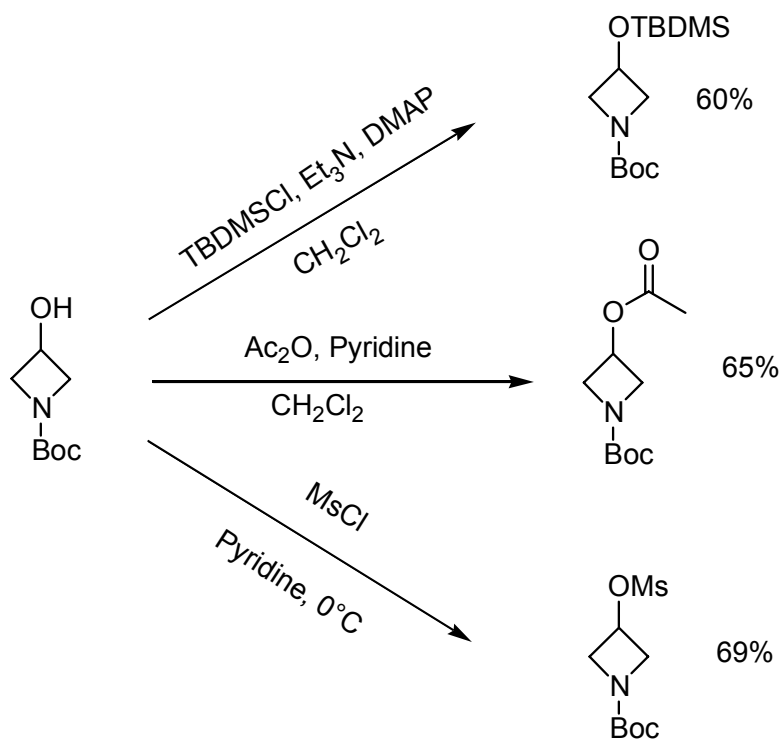


Schéma 96

Bien qu'ils ne soient pas optimisés, les rendements obtenus lors de ces réactions sont satisfaisants.

Nous avons testé ces substrats dans les conditions d'oxydation standard en employant comme catalyseur le NHTPPI.

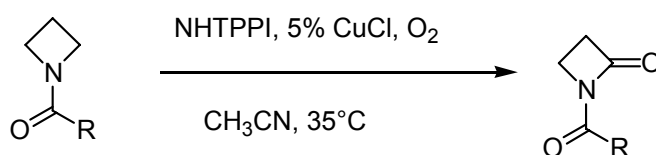


Schéma 97

Ces substrats se sont avérés plus difficilement oxydables que les composés benzyliques. Il est nécessaire d'utiliser 10% de NHTPPI pour arriver à des taux de conversion compris entre 30 et 70% en 48h selon les cas. De plus, le rendement en azétidinone ne dépasse pas 30% et on observe une quantité importante d'acide issu de l'hydrolyse du produit d'oxydation (schéma 98).

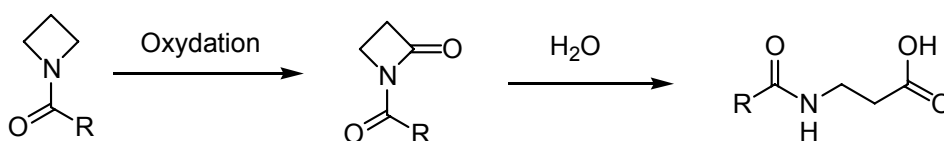


Schéma 98

Ce comportement semble assez général, il avait été signalé par Minisci¹⁹ dans le cas d'oxydations de pyrrolidines en pipéridines.

Les azétidines substituées en β de l'azote sont quant à elles inertes dans nos conditions d'oxydation.

3- Substrats chiraux de type *N*-acyloxazolidine

Cette classe de substrats va permettre de tester des dédoublements cinétiques par oxydation sélective d'un des énantiomères. Les dioxolanes ont été oxydés par Karimi²² de manière très efficace (voir chapitre 1). Bien que l'oxydation des analogues en série oxazolidine ne soit pas signalée dans la littérature, on peut espérer une bonne réactivité de tels substrats.

Nous avons synthétisé ces oxazolidines par réaction d'éthanolamine sur un aldéhyde.¹⁰⁶ Il est connu que ces oxazolidines se trouvent majoritairement sous leur forme tautomère imine.¹⁰⁷

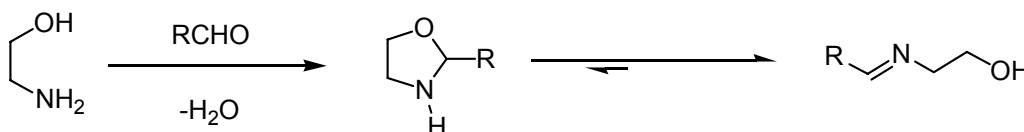


Schéma 99

La fonctionnalisation sur l'azote par exemple par réaction d'acylation, en présence de pyridine, permet l'obtention d'oxazolidines désirées avec des rendements satisfaisants comme le montre le tableau 9.

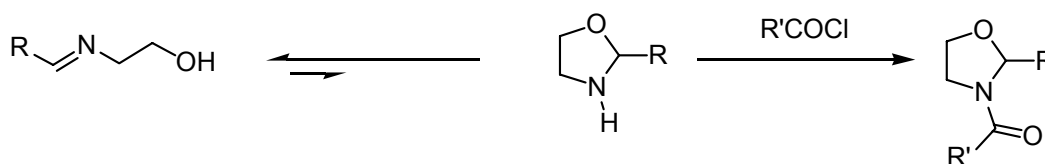


Schéma 100

¹⁹ F. Minisci, C. Punta, F. Recupero, F. Fontana et G. F. Pedulli, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2671.

²² (a) B. Karimi et J. Rajab, *Synthesis* **2003**, 15, 2373.

(b) B. Karimi et J. Rajab, *J. Mol. Cat. A* **2005**, 226, 165.

¹⁰⁶ (a) S. G. Kon'kova, A. E. Badasyan, O. S. Attaryan et Coll., *Khimicheskii Zhurnal Armenii* **1997**, 50, 161.

(b) G.G. King, J.S. Babiec Jr. et J. V. Karabinos, *Journal of Heterocycle Chemistry* **1968**, 5, 587.

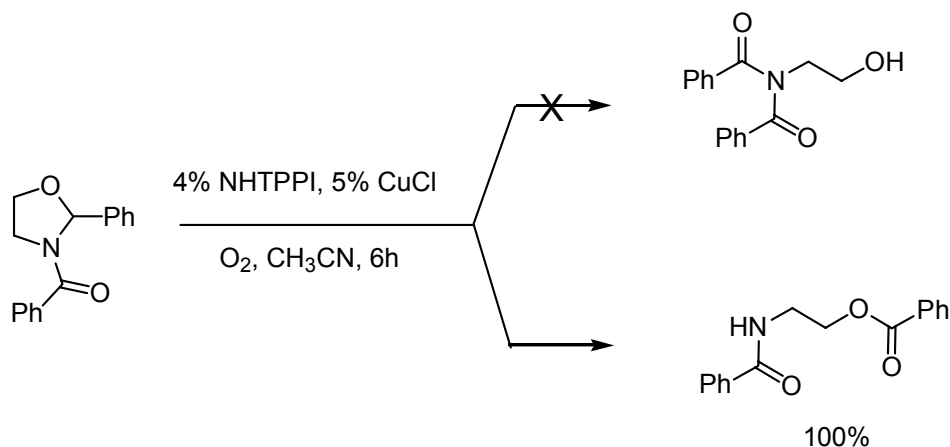
¹⁰⁷ (a) M. V. A. Astudillo, N. C. J. Chokotho, T. C. Jarvis et Coll., *Tetrahedron* **1985**, 41, 5919.

(b) F. Fulop, K. Pihlaja, K. Neuvonen et Coll., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1967.

Tableau 9

R	R'	Rdt (%)	R	R'	Rdt (%)
Ph	Ph	87	2-furyl	Ph	55
Ph	<i>t</i> Bu	75	Me	<i>p</i> -OMe-Ph	40
Ph	Bn	75	<i>i</i> Pr	<i>p</i> -OMe-Ph	68
Ph	Me	80	<i>t</i> Bu	<i>p</i> -OMe-Ph	72
Ph	1-Naphtyl	69	CH ₂ Br	<i>p</i> -OMe-Ph	53
Ph	<i>p</i> -OMe-Ph	66	CH ₂ OCOPh	<i>p</i> -OMe-Ph	63
Ph	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	77	<i>o</i> -Me	<i>p</i> -OMe-Ph	92
Ph	<i>Ot</i> Bu	90	<i>o</i> -F-Ph	<i>p</i> -OMe-Ph	96
Ph	NHPh	82	<i>o</i> -Cl-Ph	<i>p</i> -OMe-Ph	96
Me	Ph	40	<i>o</i> -Br-Ph	<i>p</i> -OMe-Ph	93
<i>i</i> Pr	Ph	60	<i>p</i> -Br-Ph	<i>p</i> -OMe-Ph	60
<i>t</i> Bu	Ph	65	<i>o</i> -I-Ph	<i>p</i> -OMe-Ph	88

Nous avons synthétisé une vingtaine de substrats que nous avons testés dans l'oxydation catalysée au NHTPPI. Lors de l'oxydation, deux ouvertures sont possibles qui fourniraient deux produits différents. Nous avons observé une régiosélectivité totale.



Le produit obtenu est identique au composé authentique qui a été décrit dans la littérature.¹⁰⁸

La plupart de ces composés ont montré une bonne réactivité dans nos conditions d'oxydations catalysées par le NHTPPI et ils seront utilisés en catalyse asymétrique.

¹⁰⁸ H. Stamm, T. Mall, R. Falkenstein, J. Werry et D. Speth, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1603.

Chapitre V

Catalyse asymétrique

1- Oxydation asymétrique de substrats prochiraux

Pour comparer l'efficacité des catalyseurs énantiopurs synthétisés, nous avons choisi comme réaction modèle l'oxydation du 2-méthylindane à une concentration de 10^{-1} M dans l'acétonitrile en présence de 1% de catalyseur, 5% de CuCl et d'oxygène moléculaire. Les expériences sont menées sur des petites quantités (10 μ moles) comme décrit dans le chapitre 2. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

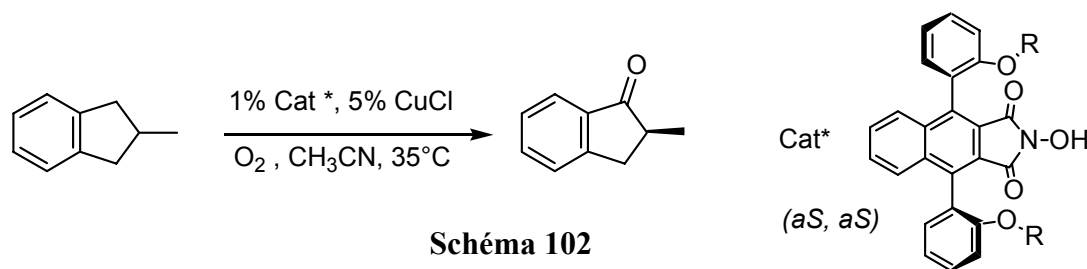


Tableau 10

Entrée	Cat* Nature de R	Temps (h)	Rendement en indanone(%) ^[a]	ee ^[b]	Configuration de la 2-Me-indanone ^[c]
1	CO ₂ Me	16	50	10	S
2	CO ₂ Et	16	32	9	S
3	CO ₂ <i>t</i> -Bu	16	30	10	S
4	CO ₂ Bn	16	31	10	S
5	CO ₂ Ph	16	36	9	S
6	CO ₂ Néopentyl	16	10	6	S
7	CO ₂ Menthyl ^[d]	16	41	8	S
8	CO ₂ Menthyl ^{[d][e]}	24	36	7,5	R
10	TBDMS	24	60	1	S
11	TIPS	24	50	1	S
12	Me	24	20	10	S
13	CH ₂ CO ₂ <i>t</i> -Bu	24	10	6	S
14	COPh	24	40	4	S
15	Tf ^{[d][e][f]}	23	47	10	R
16	Ts ^{[d][f]}	5j	48	5	S

[a]: déterminé par CPG; [b]: déterminé par HPLC sur colonne Chiralpak AS; [c]: attribuée par comparaison avec le pouvoir rotatoire de la littérature : $[\alpha]_D = -42$ (c = 1,72, dioxane)¹⁰⁹; [d]: catalyseurs préparés antérieurement au laboratoire; [e]: configuration du catalyseur (*aR*, *aR*); [f]: 2% de catalyseur

¹⁰⁹ G. Jaouen et A. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *16*, 4667.

Ces résultats montrent que :

- Les catalyseurs possèdent pour la plupart une activité catalytique intéressante. Le diméthylcarbonate et les diéthers silylés (entrées 1, 10 et 11) se sont révélés les meilleurs : des rendements en cétone ont atteint 50 à 60% avec seulement 1% de catalyseur. Dans le cas des disulfonates (entrées 15 et 16) 2% de catalyseur sont nécessaires et la réaction est lente. Rappelons que les catalyseurs comportant 1 seul axe de chiralité sont nettement moins performants puisque 10 mole % de catalyseur sont nécessaires pour obtenir un taux de conversion comparable du substrat.
- Les excès énantiomériques sont modestes mais néanmoins encourageants et dépendent effectivement de la nature des groupements R variables du catalyseur.
- Une induction asymétrique pratiquement opposée résulte des oxydations catalysées par les diastéréomères des entrées 7 et 8. Ces catalyseurs diffèrent par le sens de leur chiralité axiale (*aS,aS*) pour l'entrée 7 et (*aR,aR*) pour l'entrée 8 mais comportent des copules chirales identiques (les carbonates de menthyle dérivent du menthol naturel (1*R*,2*S*,5*R*). Ces résultats suggèrent un rôle prépondérant de la chiralité axiale sur le sens de l'induction asymétrique.

Nous avons ensuite examiné l'oxydation de différents substrats prochiraux dérivés de l'indane substitués en position 2 par des groupements variés. En utilisant 1% du catalyseur le plus performant dont nous disposions à ce moment là (le diméthylcarbonate (*aS,aS*) ci-dessous), les résultats obtenus sont reportés sur le tableau 11.

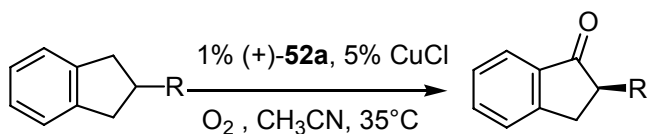
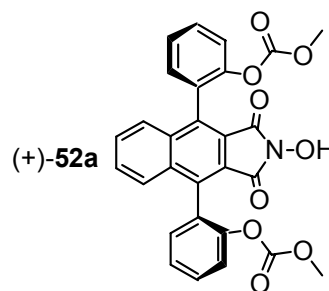


Schéma 103



Les variations de la nature des substituants en position 2 de l'indane n'ont pas permis d'améliorer les inductions asymétriques qui sont très modestes. Il semble qu'il y ait une influence des groupements R en position 2 de l'indane. Cette étude serait à reprendre avec d'autres catalyseurs énantio-purs qui ont été synthétisés par la suite et qui se sont révélés plus performants.

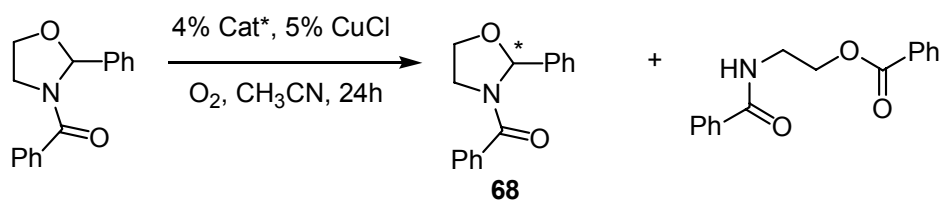
Tableau 11 oxydation des dérivés de l'indane 2-substitués

Entrée	R =	Temps (h)	Rdt en cétone ^[a]	ee ^[b]
1	Et	24	60	11
2	<i>i</i> Pr	13j	51	7
3	CH ₂ CH ₂ COMe	16	40	6,5
4 ^[c]	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	20	70	3
5 ^[c]	OCOMe	40	20	3
6 ^[c]	OCOPh	48	22	1
7 ^[c]	OCO <i>t</i> Bu	48	21	1
8 ^[c]	OTs	20	50	0
9 ^[d]	O <i>t</i> Bu	48	40	4
10 ^[d]	OMe	26	35	2
11 ^[c]	OTBDMS	72	20	0 ^[e]
12 ^[c]	NHBoc	20	50	1
13 ^[c]	Cl	48	30	0

[a] : déterminé par CPG ; [b] : déterminé par HPLC sur colonne Chiralpak AS ; [c] : 2% de catalyseur ; [d] : 5% de catalyseur ; [e] : déterminé par HPLC sur colonne Chiralcel AD-H

2- Dédoubléments cinétiques d'oxazolidines

Nous avons commencé notre étude par l'oxydation de la *N*-benzoyl-2-phényloxazolidine avec les différents catalyseurs testés précédemment dans les mêmes conditions que le NHTPPI (4% de catalyseur, 5% de CuCl, concentration de substrat 10⁻²M dans l'acétonitrile à 35°C). Pour évaluer la réactivité des catalyseurs nous avons déterminé, la conversion (par CPG) et les excès énantiomériques du substrat restant (par HPLC sur colonne chirale après séparation sur CCM préparative) après 24h de réaction.



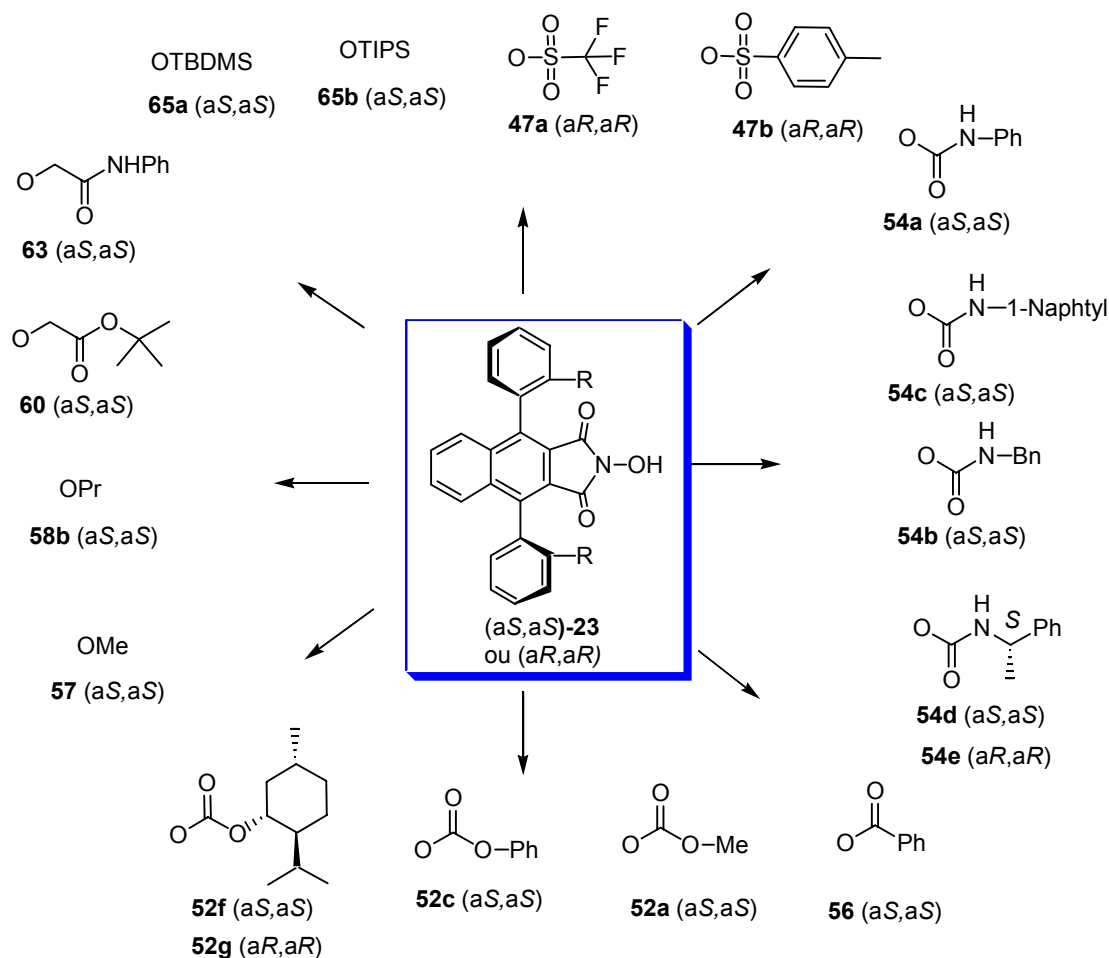


Schéma 104

L'efficacité du dédoublement cinétique dépend très nettement du catalyseur comme le montre le tableau 12.

La configuration absolue des énantiomères de l'oxazolidine **68** n'est pas connue. L'énantiomère majoritaire restant après dédoublement cinétique est repéré dans le tableau en considérant son ordre d'élution sur colonne HPLC. Avec les catalyseurs ayant des axes de chiralité de configuration (aS,aS) l'énantiomère majoritaire (1) restant est toujours élué en premier. Lorsque le catalyseur est de configuration (aR,aR), c'est le second énantiomère élué qui est l'énantiomère majoritaire (2) (entrées 5, 12, 13 et 21).

Avec le catalyseur **56** comportant des fonctions benzoates les résultats sont modestes, l'excès est de 23% pour une conversion de 52% ce qui correspond à un facteur de stéréosélectivité de 1,9 (entrée 1). Les dicarbonates **52a** et **52c** donnent des conversions plus faibles (38 et 37% respectivement), en revanche leurs sélectivités sont un peu meilleures (entrées 2 et 3). Les diastéréomères **52f** et **52g** ont des réactivités différentes vis-à-vis du substrat mais les facteurs de sélectivité sont comparables (entrées 4 et 5).

Tableau 12 dédoublement cinétique de la *N*-benzoyl-2-phényloxazolidine

Entrée	Catalyseur	Conversion (%) ^[b]	ee (%) ^[c]	<i>s</i>
1	56	52	23	1,9
2	52a	38	22	2,6
3	52c	37	20	2,4
4	52f	60	26	2,25
5	52g ^[a]	35	12 ^[d]	2,1
6	57	40	5	1,2
7	58b	43,5	4	1,15
8	60	75	28	1,5
9	63	30	10,5	1,8
10	65a	47	20	1,9
11	65b	64,5	30	1,8
12	47a ^[a]	53	28 ^[d]	2
13	47b ^[a]	50	4 ^[d]	1,1
14	54a	53	50	4,1
15	54a ^[e]	84	93,5	4,4
16	54c	25	22	6
17	54c	52 ^[f]	58	5,8
18	54b	50 ^[f]	65	9
19	54d	70	91	6,5
20	54d	80 ^[f]	99	6,5
21	54e ^[a]	27 ^[f]	20 ^[d]	4
22	22	75	28 ^[d]	1,5 ^[g]

[a] : configuration (*aR,aR*) du catalyseur ; [b] : déterminées par CPG ; [c] : déterminé par HPLC sur une colonne Chiralpak AS ; [d] : énantiomère restant (2) majoritaire ; [e] : 8% de catalyseur ; [f] : la concentration est de 10⁻¹M ; [g] : 6% de catalyseur.

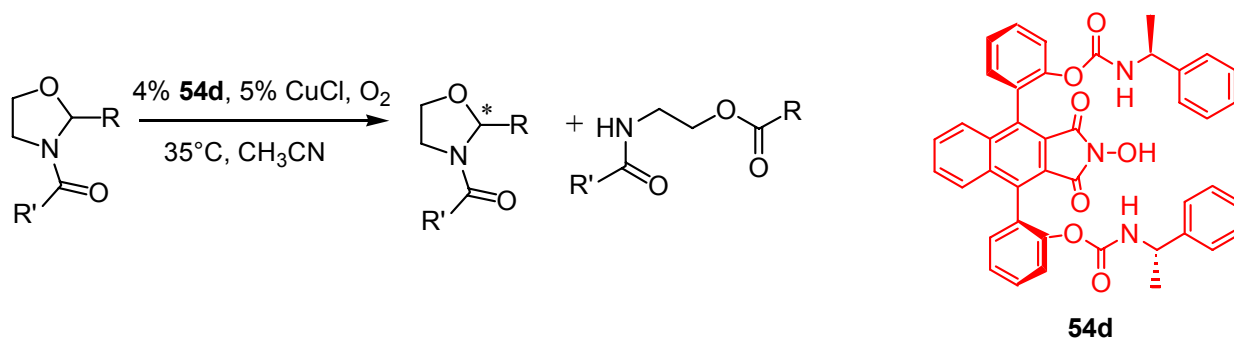
Les catalyseurs porteurs de fonctions éthers ont de faibles facteurs de stéréosélectivité (entrées 6 à 9) qui augmentent légèrement dans le cas des éthers silylés (entrées 10 et 11). La stéréosélectivité des sulfonates est également modeste (entrées 12 et 13).

Par contre, les dédoublements cinétiques de l'oxazolidine avec les biscarbamates sont plus remarquables, en effet nous avons obtenu avec **54a** un excès énantiomérique de 50% à 53% de conversion ce qui représente un facteur *s* de 4,1 (entrée 14). En utilisant 8% de ce catalyseur nous avons atteint 84% de conversion et le substrat restant possède un ee de 93,5% (entrée 15). Passer d'un phényle à un naphtylcarbamate **54c** (entrée 16) permet l'amélioration du facteur de stéréosélectivité (*s* = 6) mais le taux de conversion est plus faible. Néanmoins il est possible, en utilisant une solution plus concentrée (10⁻¹M) de substrat d'atteindre 52% de conversion et un ee de 58% (entrée 17). Un facteur *s* de 9 est observé avec le benzylcarbamate **54b** (concentration du substrat 10⁻¹M), c'est le plus sélectif de la série, cependant il a une

réactivité modeste (conversion de l'ordre de 50%). Les deux diastéréomères **54d** et **54e** ont montré des stéréosélectivités et des réactivités différentes. Le premier (entrée 19) présente à la fois une bonne réactivité et une bonne sélectivité, un ee de 91% du substrat restant est obtenu pour une conversion de 70% soit un s de 6,5. Si la concentration en produit de départ est amenée à 10^{-1} M, la conversion passe à 80% et l'excès énantiomérique de l'oxazolidine **68** est de 99% (entrée 20). Par contre, le diastéréomère **54e** a une réactivité modeste et une sélectivité inférieure, avec un s de 4.

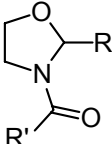
Par comparaison, nous avons testé le catalyseur de première génération à un axe de chiralité **22** pour oxyder l'oxazolidine dans nos conditions standard. Il est nettement moins sélectif que les carbamates avec un facteur de stéréosélectivité de 1,5 (entrée 22).

Pour son efficacité en termes de réactivité et de sélectivité, nous avons choisi le catalyseur **54d** pour poursuivre notre étude. Elle a consisté à réaliser des dédoublements cinétiques avec différentes oxazolidines *N*-acylées en solution 10^{-1} M dans l'acétonitrile dans les conditions standard (schéma 105). Les résultats sont résumés dans le tableau 13.



Nous avons tout d'abord fait varier la nature du groupement R en gardant le motif benzoyle sur l'azote de l'oxazolidine. Les oxydations sont rapides (sauf si R = Me) et les facteurs de sélectivité, compris entre 5 et 6,5, commencent à être intéressants, ils ne varient pas de façon très significative d'un groupe alkyle à l'autre (entrées 2 à 4).

Ensuite nous avons modifié le groupe R' de l'acyle porté par l'azote de la phényloxazolidine. Dans les cas où R' est un alkyle (entrées 5 à 7) les facteurs de sélectivité sont nettement plus faibles qu'avec R' = phényle. Le facteur de sélectivité reste modeste pour la 1-naphtoyloxazolidine (entrée 8). Si l'acyle est le *para*-nitrobenzoyle on observe à la fois une moins bonne réactivité du substrat (il est nécessaire de mener l'oxydation durant 24h pour obtenir une conversion de 50%) et une moins bonne sélectivité de la réaction : $s = 4$.

Tableau 13 : oxydation de  avec le catalyseur **54d**

Entrée	R	R'	Conversion (%) ^[a]	Temps (h)	ee (%) ^[b]	s
1	Ph	Ph	80	24	99	6,5
2	Me	Ph	67	16	80	5,2 ^[c]
3	<i>i</i> -Pr	Ph	72	2	89	5,4
4	<i>t</i> -Bu	Ph	71	2	85	5
5	Ph	Bn	55	5	4.2	1,1
6	Ph	Me	50	16	25 ^[d]	2,1
7	Ph	<i>t</i> -Bu	50	4	26 ^[d]	2,2
8	Ph	1-Naphtyl	75	2	50	2,1
9	Ph	<i>p</i> -NO ₂ Ph	50	24	45	4
10	Ph	<i>p</i> -OMePh	52	0.8	67	8,7
11	Ph	<i>p</i> -OMePh	75	1.2	>99	8,7
12	Ph	<i>p</i> -OMePh	52.5	2	70	9,1 ^[e]
13	Me	<i>p</i> -OMePh	43	1,5	36.4	4
14	<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -OMePh	59	1,2	80	8,2
15	<i>t</i> -Bu	<i>p</i> -OMePh	76	1,5	76	4,9
16	CH ₂ OBz	<i>p</i> -OMePh	59.5	3,3	60.6	4,3
17	<i>o</i> -FPh	<i>p</i> -OMePh	51.6	1	84	21
18	<i>o</i> -ClPh	<i>p</i> -OMePh	50.5	2	89	41
19	<i>o</i> -BrPh	<i>p</i> -OMePh	40.5	3,2	60	24
20	<i>p</i> -BrPh	<i>p</i> -OMePh	67	0,6	90 ^[f]	7
21	<i>o</i> -IPh	<i>p</i> -OMePh	39	2.3	60	>50

[a] déterminées par CPG ou RMN (en utilisant le triphénylméthane comme référence, entrées 9 à 21) ;
 [b] : déterminé par HPLC sur une colonne Chiralpak AS ; [c] : réaction effectuée à 20°C ;
 [d] : énantiomère restant (2) majoritaire ; [e] : 1% de catalyseur ; [f] : déterminé par HPLC sur une colonne Chiralcel OD-H.

Par contre, si l'acyle est un groupe *para*-méthoxybenzoyle (entrée 10) l'oxydation est non seulement accélérée (52% de conversion du substrat en 50 minutes) mais la sélectivité est aussi augmentée ($s = 9$ avec un ee de 67%). Quand la réaction est arrêtée après 1,2h, la conversion est de 75% et le substrat restant présente un ee de 99% (entrée 11). Nous avons réduit la quantité de catalyseur à 1 mole % (entrée 12) : après 2h d'oxydation le taux de conversion est de 52,5% sans changement significatif du facteur de stéréosélectivité.

Nous avons aussi réussi, en gardant le *para*-méthoxybenzoyle sur l'azote de l'oxazolidine, à départager nettement les substituants R de ces substrats. Le facteur de sélectivité est moyen si R est un alkyle (entrées 13 à 16). Quand les groupes R sont des phényles substitués par des halogènes les facteurs s deviennent tout à fait remarquables. La vitesse d'oxydation du dérivé *ortho*-fluoré (entrée 17) est comparable à celle de l'analogue non halogéné (entrée 10) mais le facteur de sélectivité est nettement plus élevé : nous obtenons 51,5% de conversion en 1h et un excès énantiomérique de 84% du substrat restant soit $s = 21$. Le cas du composé chloré

(entrée 18) est encore plus impressionnant : le facteur de sélectivité atteint 40 et la vitesse de réaction reste rapide. Alors que le dérivé *ortho*-bromé (entrée 19) réagit plutôt lentement, l'isomère *para*-bromé (entrée 20) s'oxyde très vite, mais le facteur s décroît. Enfin la vitesse d'oxydation de l'*ortho*-iodophényloxazolidine (entrée 21) est assez lente (39% de conversion en 2,3h) mais l'excès énantiomérique du substrat restant est de 60% ce qui représente un facteur de sélectivité $s > 50$!

3- Discussion

Il serait intéressant de comprendre pourquoi les catalyseurs de type biscarbamates permettent d'atteindre des facteurs de stéréosélectivité beaucoup plus élevés que tous les autres catalyseurs testés. Des études effectuées en modélisation moléculaire, en utilisant le logiciel Chem3D, permettent d'avancer quelques hypothèses.

Les composés à chiralité axiale, comme le BINOL ou le BINAP par exemple peuvent présenter deux conformations privilégiées¹¹⁰ suivant la valeur de l'angle dièdre entre les systèmes aromatiques : une conformation de type *cissoïde*, avec un angle dièdre voisin de 60°, et une conformation *transoïde* avec un angle voisin de 120°.

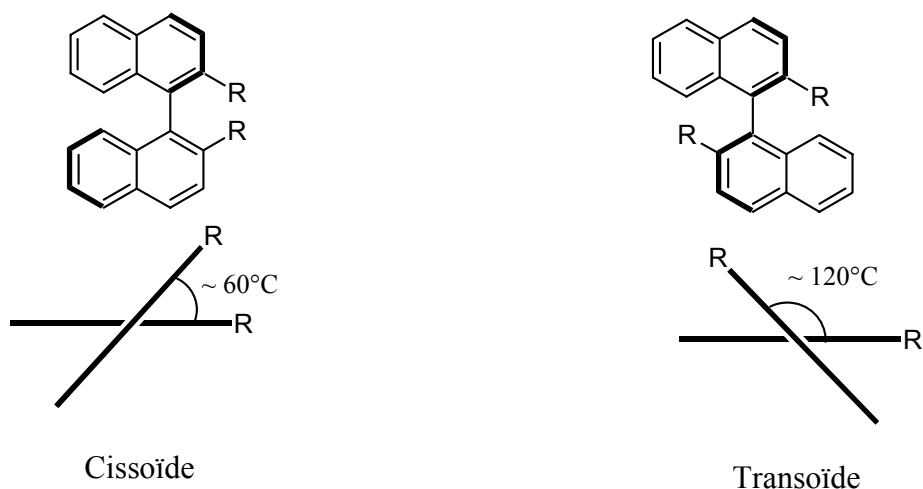
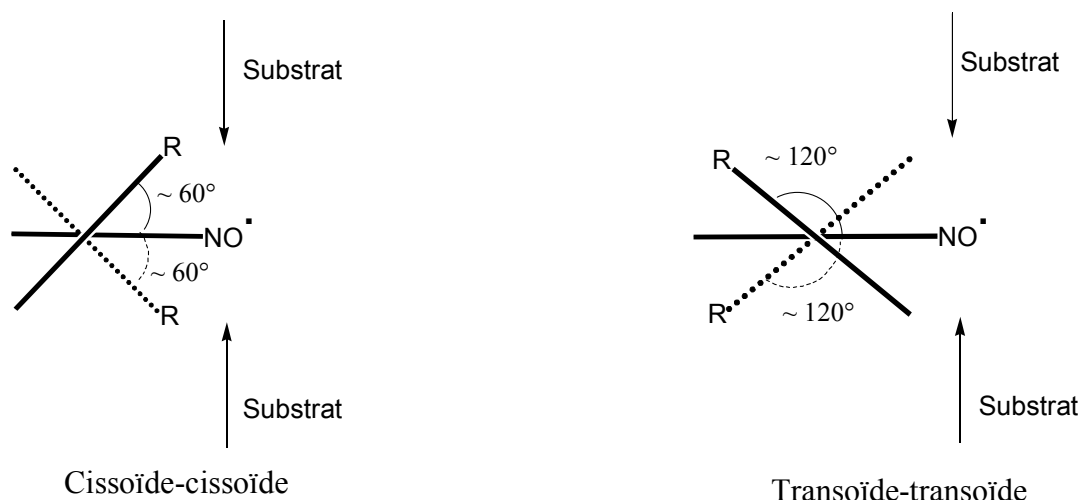


Schéma 106

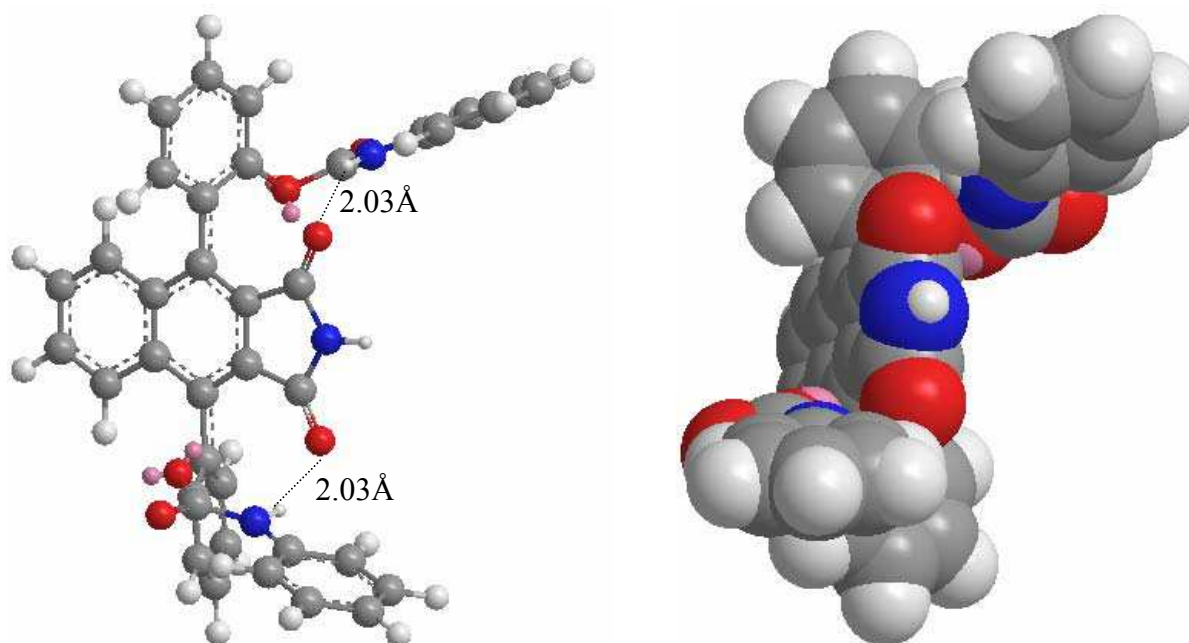
Dans le cas général de nos catalyseurs de type **23**, ces conformères doivent être envisagés pour chacun des deux axes de chiralité : les situations extrêmes sont représentées sur le schéma 107.

Lors de l'arrachement d'un atome d'hydrogène d'un substrat, les interactions de celui-ci avec les groupements R variables du catalyseur seront plus importantes pour un conformère *cissoïde-cissoïde* que pour un conformère *transoïde-transoïde*.

¹¹⁰ Lin Pu, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2405.

**Schéma 107**

Une ébauche d'analyse conformationnelle de nos catalyseurs a été tentée en utilisant le logiciel Chem3D. Cependant, les radicaux libres n'étant pas pris en compte par ce logiciel, les minimisations ont été effectuées sur des analogues où le groupement N-O• a été remplacé par NH. Pour les catalyseurs donnant de faibles stéréosélectivités, c'est-à-dire tous les cas hormis les bis-carbamates, plusieurs conformères d'énergie comparable peuvent être trouvés, la différence d'énergie entre les formes cissoïdes et transoïdes étant faibles. Le cas des biscarbamates est différent : un conformère d'énergie beaucoup plus basse que tous les autres peut être trouvé. Dans celui-ci des liaisons hydrogènes s'établissent entre le groupement NH du carbamate et les carbonyles de l'imide. Au minimum d'énergie, la distance H...O est de 2.03Å pour l'exemple du phénylcarbamate ci-dessous :

**Schéma 108**

Pour un conformère de ce type, la notion de cavité chirale prend tout son sens.

Cependant, ces résultats sont à prendre avec précautions :

- Il faudrait pouvoir mener à bien le même type de minimisations avec les véritables radicaux imidoxylys.
- Les effets de solvants seraient éventuellement à prendre en compte.
- Des études comparatives seraient à entreprendre en utilisant d'autres logiciels de modélisation.

Par ailleurs il serait intéressant de mettre en évidence l'existence de conformères stabilisés par liaisons hydrogènes de façon expérimentale. Différents outils peuvent être envisagés :

- La RMN et l'IR.
- La cristallographie.
- Le dichroïsme circulaire.

Cette dernière technique est particulièrement intéressante : il a été montré que l'allure du spectre de dichroïsme circulaire de composés à chiralité axiale était profondément influencée par la prédominance de conformères cissoïdes ou transoïdes. De plus, cette technique est la seule à pouvoir être envisagée sur des radicaux imidoxyle eux-mêmes. Même si, dans l'état actuel des choses, ces études en sont à un stade très préliminaire, les premiers résultats obtenus par modélisation offrent des pistes pour aller vers une meilleure compréhension des phénomènes observés.

Conclusion et perspectives

Au cours de ce travail nous avons montré que des analogues du NHPI sont capables de catalyser très efficacement l'oxydation aérobie de substrats variés dans des conditions douces. Pour développer une version asymétrique de cette réaction nous avons mis au point une synthèse aisément modulable d'analogues chiraux C_2 symétriques du NHPI.

Chaque énantiomère des précatalyseurs a été obtenu en 11 étapes avec un rendement global de 65%, ce qui représente un rendement moyen de 95% par étape. Deux étapes supplémentaires nous ont permis de les transformer en une grande diversité de catalyseurs énantiomériquement purs (avec 95% de rendement sur deux étapes dans le cas d'une séquence optimisée).

Certains de ces catalyseurs ont été utilisés pour l'oxydation asymétrique d'indanes substitués en position 2 : les inductions observées sont faibles mais il faudrait poursuivre cette étude avec les derniers catalyseurs préparés.

En revanche les résultats obtenus dans le cas du dédoublement cinétique des *N*-acyloxazolidines sont beaucoup plus intéressants. Les catalyseurs portant des fonctions carbamates se sont nettement démarqués de tous leurs analogues. Des facteurs de stéréosélectivité supérieurs à 5 ont régulièrement été observés, le record dépassant 50. A notre connaissance, il s'agit de la plus haute valeur jamais observée dans le cas d'une réaction radicalaire. Ainsi des oxazolidines ont pu être enrichies avec des excès énantiomériques dépassant 99% en 1 à 2 heures en utilisant 4% de catalyseur et l'oxygène moléculaire comme oxydant stœchiométrique, à 35°C.

La suite de ce travail consistera :

- A varier les substrats qui sont opposés aux catalyseurs disponibles.
- A synthétiser d'autres catalyseurs comportant des motifs carbamates afin d'optimiser leurs performances (réactivité/ énantiosélectivité).

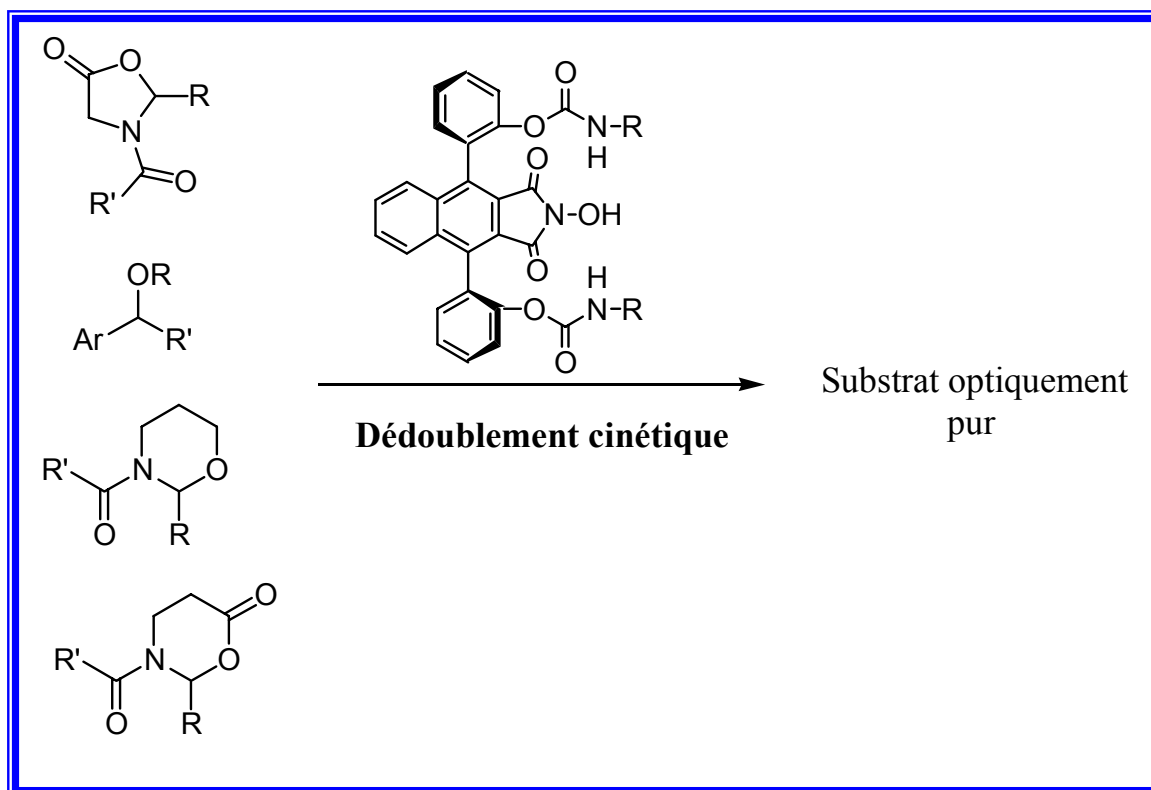


Schéma 109

- A tenter de déterminer l'origine de l'efficacité des ces catalyseurs, sachant que la "conception rationnelle des catalyseurs reste, dans la plupart des cas, un rêve".^{65c}

Notons par ailleurs que le NHTPPI a montré, dans le cadre des criblages systématiques de la chimiothèque du LEDSS, une forte activité inhibitrice de la protéine-kinase CK2 qui est une cible particulièrement intéressante pour la découverte de nouveaux agents anticancéreux. Ainsi la synthèse d'analogues structuraux de ce catalyseur d'oxydation très efficace va nous amener, très rapidement, à explorer ce nouveau champ d'applications biologiques.

^{65c} P. I. Dalko et L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 43, 5138.

Bibliographie

- [1] E. Breuer, H. G. Aurich, A. Nielsen, Nitrones, Nitronates and Nitroxides, Wiley & Sons : New York, **1989**.
- [2] R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 1051.
- [3] L. R. Mahoney, G. D. Mendenhall, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8610.
- [4] R. Arnaud, A. Milet, C. Adamo, C. Einhorn et J. Einhorn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **2002**, 1967.
- [5] R. A. Sheldon, J. K. Kochi, Metal catalysed oxidations of organic compounds, Academic Press, New York, **1981**.
- [6] N. Koshino, Y. Cai et J. Espenson. *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 4262.
- [7] Ueda, C.; Noyama, M.; Ohmori, H.; Masui, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1372.
- [8] N. Koshino, B. Saha et J. Espenson. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9364.
- [9] E. Grochowski, T. Boleslawska, J. Jurczak, *Synthesis* **1977**, 718.
- [10] M. Masui, T. Ueshima, S. Ozaki, *Chem. Commun.* **1983**, 479.
- [11] M. Masui, T. Ueshima, S. Ozaki, *Chem. Commun.* **1985**, 1484.
- [12] M. Masui, S. Hara, T. Kawaguchi, T. Ueshima, S. Ozaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 4209.
- [13] M. Masui, *Stud. Org. Chem.* **1987**, 30, 137.
- [14] Y. Ishii, K. Nakayama, M. Takeno, S. Sakaguchi, T. Iwahama et Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3934.
- [15] C. Einhorn, J. Einhorn, C. Marcadal, J.-L. Pierre, *Chem. Commun.* **1997**, 447.
- [16] (a) B. Wentzel, M. P. J. Donners, P. L. Alsters, M. C. Feiters et R. J. Nolte, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 7797 (b) E. S. Huyser, *Free-Radical Chain Reactions*, Wiley Interscience, New York, **1970**.
- [17] (a) Y. Yoshino, Y. Hayashi, T. Iwahama, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6810, (b) N. Tatsuya, Y. Ishii, *Eur. Pat. Appl.* **1998**, EP 858835.
- [18] A. Shibamoto, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Org. Proc. Res. & Dev.* **2000**, 4, 505.
- [19] F. Minisci, C. Punta, F. Recupero, F. Fontana et G. F. Pedulli, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2671.
- [20] T. Iwahama, Y. Yoshino, T. Keitoku, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6502.
- [21] P. J. Figiel, J. M. Sobczak et J. Ziolkowski, *Chem. Commun.* **2004**, 244.
- [22] (a) B. Karimi et J. Rajab, *Synthesis* **2003**, 15, 2373 ; (b) B. Karimi et J. Rajab, *J. Mol. Cat. A* **2005**, 226, 165.
- [23] B. Karimi et J. Rajab, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2841.
- [24] S. Kato, T. Iwahama, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 222.
- [25] S. Sakaguchi, Y. Nishiwaki, T. Kitamura et Y. Ishii, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 222.
- [26] S. Isozaki, Y. Nishiwaki, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Chem. Commun.* **2001**, 1352.
- [27] Y. Ishii, T. Nakano, S. Sakaguchi, **1998**, WO9830329.
- [28] T. Hara, T. Iwahama, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6425.
- [29] K. Hirano, T. Iwahama, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Chem. Commun.* **2000**, 2457.
- [30] a) K. Hirano, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3617; b) T. Kagayama, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3687.
- [31] T. Iwahama, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9059.
- [32] (a) B. Ganem, R. P. Heggs, A. J. Biloski et D. R. Schwartz, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 685; (b) B. Ganem, A. J. Biloski et R. P. Heggs, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 689; (c) R. P. Heggs, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2484.
- [33] M. C. A. van Vliet, I. W. C. E. Arends et R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **1999**, 263.
- [34] (a) T. Iwahama, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Chem. Commun.* **1999**, 727; (b) T. Iwahama, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Heterocycles* **2000**, 52, 693.
- [35] T. Iwahama, G. Hatta, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Chem. Commun.* **2000**, 163.
- [36] (a) C. Marcadal, C. Einhorn, J. Einhorn, *Synth. Commun.* **2001**, 741; (b) Céline Marcadal-Abadi, Thèse Université Joseph Fourier, **1998**; (c) K. Corgy, J.-C. Lepretre, E. Saint-Amant, C. Marcadal, C. Einhorn, J. Einhorn, J.-L. Pierre, *Electrochimica Acta* **1998**, 44, 385.
- [37] Y. Cai, N. Koshino, B. Saha et J. Espenson. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 238.

- [38] C. Annunziatini, M. F. Gerini, O. Lanzalunga et M. Lucarini, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3431.
- [39] Y. Tashiro, T. Iwahama, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, *343*, 393.
- [40] B. Saha, N. Koshino et J. H. Espenson, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 425.
- [41] A. Shibamoto, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8859.
- [42] N. Hirai, T. Kagayama, Y. Tatsukawa, S. Sakaguchi et Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8277.
- [43] C. Einhorn, J. Einhorn, C. Marcadal, J.-L. Pierre, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4542.
- [44] (a) H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249; (b) J. M. Keit, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*; (c) Eliel, *Stereochemistry of Organic Compounds* **1994**, 395; (d) Site internet : <http://www.ch.cam.ac.uk/magnus/KinRes.html>
- [45] A. McKenzie, H. J. Wren, *J. Chem. Soc.* **1907**, *9*, 1907.
- [46] (a) K. Bakenovic, N. Bregant, D. Francetic, *Tetrahedron Lett.* **1960**, *6*, 20; (b) A. Mayr, F. Montanari, M. Tramontini, *Gazz. Chim. Ita.* **1960**, *90*, 739.
- [47] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- [48] E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroder, K. B. Sharpless. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968 .
- [49] G. Li, H. T. Chang, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 451.
- [50] J. M. Brunel, H. B. Kagan, *Synlett* **1996**, 404.
- [51] R. Irie et T. Katsuki, *The Chemistry Record* **2004**, *4*, 96.
- [52] (a) G.-J. T. Brink, I. W. C. E. Arends et R. A. Sheldon, *Science* **2000**, 1636; (b) J. Muzart, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5789.
- [53] K. Masutani, T. Uchida, R. Irie et T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5119.
- [54] H. Shimizu, K. Nakata et T. Katsuki, *Chem. Lett.* **2002**, 1080.
- [55] R. Irie, K. Masutani et T. Katsuki, *Synlett* **2000**, 1433.
- [56] K. P. Peterson et R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3185.
- [57] (a) D. R. Jenson, J. S. Pugsley et M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7475; (b) Revue : M. S. Sigman et D. R. Jenson, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 221.
- [58] E. M. Ferreira et B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7725.
- [59] nbd : norbornadiène.
- [60] J. T. Bagdanoff et E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 835; (b) J. T. Bagdanoff et B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 353.
- [61] (a) D. R. Jensen et M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 63; (b) S. K. Mandal, D. R. Jensen, J. S. Pugsley et M. S. Sigman *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4600; (c) S. K. Mandal et M. S. Sigman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7535.
- [62] (a) J. A. Mueller et M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7005; (b) J. A. Mueller, A. Cowell, B. D. Chandler et M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14817.
- [63] R. M. Trend, Y. K. Ramtohl, E. M. Ferreira et B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2892.
- [64] A. T. Radosevich, C. Musich et F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1090.
- [65] A. Blanc et F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2096.
- [66] *Acc. Chem. Res.* **2004**, *8* N° spécial ; P. I. Dalko et L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *40*, 3726 ; P. I. Dalko et L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *43*, 5138.
- [67] G. Bredig, W. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, *7*.
- [68] W. Notz, F. Tanaka et C. F. Barbas, III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580.
- [69] B. List, R. A. Lerner et C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- [70] Wynberg, H. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166.
- [71] O. Riant et H. B. Kagan, *Tetrahedron* **1989**, *30*, 7403.
- [72] (a) O'Donnell, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353; (b) M. J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506.
- [73] E. J. Corey, Y. Bo et J. Busch-Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13000.
- [74] G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412.
- [75] Mc Millan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- [76] (a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901; (b) M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279.

- [77] a) S. Julia, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata, H. Molinari, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1317; b) S. Julia, J. Masana, J. C. Vega, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 929.
- [78] (a) E. R. Jarvo, C. A. Evans, G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5522; (b) S. J. Miller, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 601.
- [79] (a) M. Frohn, X. Zhou, J.-R Zhang, Y. Tang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7718 (b) Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488.
- [80] D. Bethell, P. C. B. Page et H. Vahedi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6756.
- [81] H. Tohma, S. Takizawa, H. Watanabe, T. Maegawa et Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3519.
- [82] S. I. Murahashi, S. Ono et Y. Imada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2366.
- [83] S. D. Rychnovsky, T. L. McLernon, H. Rajapakse, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1194.
- [84] W. Adam, C. R. Saha-Möllner, C.-G. Zhao, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7492.
- [85] A. Berkessel et H. Groger, *Asymmetric Organocatalysis* Wiley-VCH, **2005**.
- [86] (a) P. Capdeville et M. Maumy, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5611; (b) M. Maumy et P. Capdeville, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 734.
- [87] Travaux non publiés.
- [88] M. Nechab, C. Einhorn et J. Einhorn, *Chem. Commun.* **2004**, 1500.
- [89] C. Einhorn, A. Durif, M.-T. Averbuch, J. Einhorn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1926
- [90] M. S. Newman, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2630.
- [91] (a) M. P. Cava, D. R. Napier, R. J. Pohl, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2076; (b) R. H. Schlessinger, I. S. Ponticello, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 1013; (c) F. F. Blicke, R. A. Patelski, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 559; (d) M. Renson, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1961**, *70*, 77 ; (e) L. Lepage, Y. Lepage, *Synthesis* **1983**, 1018.
- [92] T. M. Cresp, R. G. F. Giles, M. V. Sargent, C. Brown, D. O'N. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1974**, 2435.
- [93] B. M. Panchal, C. Einhorn, J. Einhorn, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9245-9248.
- [94]
- [95] P. D. Jeffrey, S.W. McCombie, *J. Org. Chem.* **1982**, 587.
- [96] D. R. Haines, R. W. Fuller, S. Ahmad, D. T. Vistica et V. E. Marquez, *J. Med. Chem.* **1987**, 536.
- [97] (a) A. F. Littke, C. Dai et G. C Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020; (b) A. F. Littke et G. C Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387; (c) S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, et S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871.
- [98] J. E. Milne et S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028.
- [99] R. B Mitra, G. H. Kulkarni, P. N. Khanna, *Synthesis* **1977**, 415.
- [100] S. Dayan, J. Almog, O. Khodzhaev, S. Rozen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2752.
- [101] R. B. Mitra, Z. Muljiani, G. B. Reddy, *Synth. Commun* **1986**, *16*, 1099.
- [102] (a) J. L. Luche, C. Petrier, C. Dupuy, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5373 ; (b) C. Dupuy, C. Petrier, L. A. Sarandeses, J. L. Luche, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 643.
- [103] Yu Otani, O. Nagae, Y. Naruse et Coll., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15191.
- [104] T. Kuniaki, M. Naoto, O. Tokiya, I. Takashi, **2000**, JP2000143622.
- [105] P. Karoyan, J. Quancard, J. Vaissermann et G. Chassaing, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2256.
- [106] (a) S. G. Kon'kova, A. E. Badasyan, O. S. Attaryan et Coll., *Khimicheskii Zhurnal Armenii* **1997**, *50*, 161; (b) G. G. King, J. S. Babiec Jr., J. V. Karabinos, *Journal of Heterocycle Chemistry* **1968**, *5*, 587.
- [107] (a) M. V. A. Astudillo, N. C. J. Chokotho, T. C. Jarvis et Coll., *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5919; (b) F. Fulop, K. Pihlaja, K. Neuvonen et Coll. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1967.
- [108] H. Stamm, T. Mall, R. Falkenstein, J. Werry et D. Speth, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1603
- [109] G. Jaouen et A. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *16*, 4667.
- [110] Lin Pu, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405.

Experimental section

GENERAL

Physical Data and Spectroscopic Measurements

Melting points (m.p.) were determined on a Buchi Melting Point B-530 apparatus.

¹H NMR spectra were recorded on a BRUKER AC 300 (300 MHz) instrument. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) referenced to TMS (0 ppm) when CDCl₃ was used as solvent or to DMSO (2.50 ppm). Data are reported as follows: δ , chemical shift; multiplicity (recorded as b, broad; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; quint, quintuplet; hex, hexuplet; hept, heptuplet; oct, octuplet and m, multiplet), coupling constants (J in Hertz, Hz), integration, and assignment (aromatic, ar).

¹³C NMR spectra were recorded on the same instrument at 75 MHz. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), reported from the central peak of deuteriochloroform (77.16 ppm) or to DMSO (39.52 ppm).

Infrared spectra (IR) were obtained on a Magna -IR 550 spectrometer using either NaBr disks or a (attenuated total reflection: ATR) and are reported in terms of frequency of absorption (ν , cm⁻¹).

Mass spectra (MS) were obtained on a Thermo Quest Finnigan spectrometer (DCI, ionization was obtained by chemical ionization with ammonia NH₃ or NH₃⁺ isobutane) or Bruker Esquire 3000 (ESI). Mass spectral data are reported as m/z .

Microanalyses were performed in the Service de Microanalyse, LEDSS University of Grenoble

The **HRMS** was performed by the Laboratoire de Chimie Organique Structurale, Université Pierre et Marie Curie, 5 place Jussieu, 75232 Paris Cedex.

Optical rotations were measured on a Perkin Elmer 341 polarimeter at 25°C in a 1 dm cellule.

X-ray data were collected with a Bruker Nonius kappa CCD diffractometer using graphite-monochromated Mo-K α radiation.

UV-Vis data were measured on Perkin Elmer Lambda 2 spectrometer at 35°C.

Chromatography

Thin layer chromatography. All reactions were monitored by thin layer chromatography carried out on Merck silica gel plates (60 F₂₅₄). Visualization was accomplished with UV light, and/or phosphomolibdic acid (10% in ethanol) solution.

Flash chromatography. Column chromatography was carried out on silica gel Merck 60 F254 (70-230 mesh).

Gas chromatography (GC) was performed on a Shimadzu GC-17A apparatus equipped with a 30 meters BPx5 capillary column (diameter 0.25 mm).

Solvent distillation

Tetrahydrofuran (THF) was distilled from sodium-benzophenone. Dichloromethane (CH_2Cl_2) was distilled from calcium hydride.

Reagent and purification

Reagents were purchased from Acros, Aldrich and Avocado and used without any purification unless otherwise stated.

General procedures

All air and/or water sensitive reactions were carried out under a nitrogen or argon atmosphere with dry, freshly distilled solvents using standard syringe-cannula/septa techniques. All corresponding glassware was oven dried (110°C) and/or carefully dried in line with a flameless heat gun.

Yields refer to chromatographically and spectroscopically homogeneous materials.

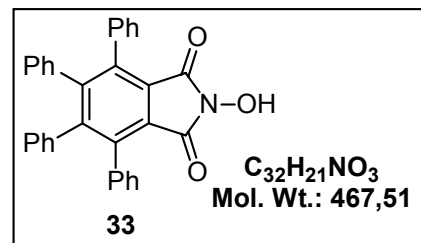
Nomenclature

IUPAC nomenclature, generated from Chem Draw 10.1, was used for all compounds.

I- Catalysts synthesis

1- N-hydroxy-3,4,5,6-tetraphenylphthalimide (NHTPPI) 33:

Tetraphenylphthalic anhydride (2.03 g, 4.5 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (0.35 g, 5 mmol) were dissolved in anhydrous pyridine (20 mL). After stirring at room temperature for 2 hours, the reaction mixture was heated at 95°C for 4h. Pyridine was next evaporated at



reduced pressure. Hydrochloric acid (2 M) was added to the crude reaction mixture until it becomes acidic (pH 2-3). The yellow precipitate was filtered, washed with water and dried under vacuum. Recrystallisation from ethanol gave pure NHTPPI (1.51 g) in 72% yield.

R_f = 0.3 (CH₂Cl₂:AcOEt, 4:1)

m.p. = 295-296.5 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.8 (bs, 1H), 6.69-6.74 (m, 4H), 6.87-6.90 (m, 6H), 7.07-7.19 (m, 10H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 125.1, 126.3, 126.9, 127.2, 127.3, 129.8, 130.6, 135.1, 137.8, 139.5, 147.9, 163.4.

IR (KBr Pellet) ν (cm⁻¹): 3255, 3061, 1777, 1731, 1693, 1602, 1494, 1444, 1371, 1268, 1186, 1137, 1092, 1027, 986, 738, 695.

MS (DCI⁺, NH₃ + isobutane) m/z = 469 (68), 452 (100).

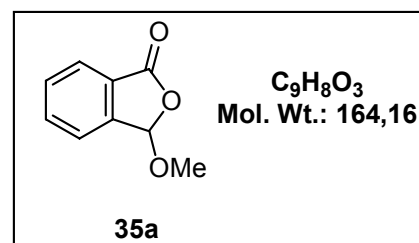
2- Precatalysts 50a and 50b

3-Methoxy-3H-isobenzofuran-1-one (pseudo ester) 35a

15 g, 100 mmol of 2-carboxybenzaldehyde was refluxed in 350 mL of methanol overnight. TLC indicated no remaining starting material. Solvent was removed under reduced pressure to give a white solid (16 g, 97% yield)

m.p. = 42-43°C, lit⁹²: 43-44°C.

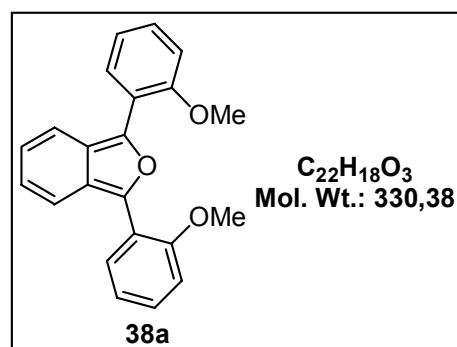
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.63 (s, 3H), 6.31 (s, 1H), 7.56 -7.69 (m, 2H), 7.86-7.9 (m, 2H).



⁹² T. M. M. Creps, R. G. F. Gilles, M.V. Sargent, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1974**, 2435.

1,3-Bis(2-methoxyphenyl)isobenzofurane **38a**

A dry and argon-flushed 500 mL three-necked flask, equipped with magnetic stirrer, was charged with 9.1 g, 55.5 mmol of pseudo-ester and 40 mL of anhydrous THF. The Grignard reagent (145 mL of a 0.7M solution in THF) was added slowly at 0°C, during 2h, the resulting mixture was stirred at room temperature for 24h. A solution of 60 mL of 4M HCl



was added slowly at 0°C the mixture was warmed to room temperature and stirred for 1h then quenched with water and extracted with ether. The organic phase was washed with brine and dried over MgSO₄ and concentrated in vacuum to give 17.9 g of a fluorescent yellow glassy solid.

R_f = 0.88 (Hexane:AcOEt, 2:1)

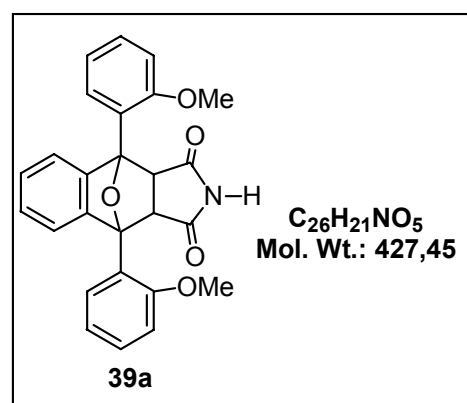
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.91 (s, 6H), 6.87-6.93 (m, 2H), 7.01-7.10 (m, 4H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.72-7.76 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 55.7, 111.7, 121.1, 121.4, 121.5, 123.3, 123.7, 128.8, 129.8, 142.6, 156.0.

MS (DCI⁺, NH₃): m/z (%): 331 (100), 223 (15).

4,9-Bis-(2-methoxy-phenyl)-benzo[f]isoindole-1,3-dione **39a**

To a stirred solution of isobenzofuran **38a** (17.9 g, 54.2 mmol) in toluene (200 mL) was added maleimide (5.26 g, 54.2 mmol) under argon. The yellow color of **38a** faded progressively and the Diels-Alder adduct **39a** crystallized from the reaction medium. After stirring at room temperature for 6h, the white solid was filtered, washed with 50 mL of toluene and dried, giving 22.4 g of pure **39a** (96% yield).

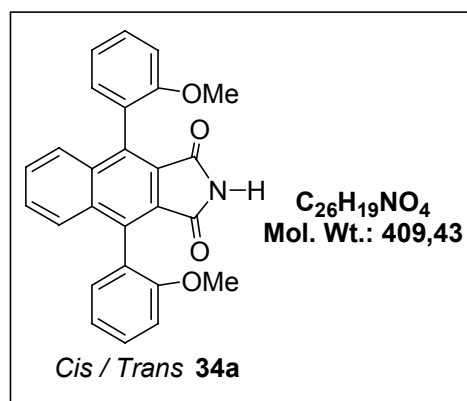


R_f = 0.25 (Hexane:AcOEt, 2:1)

¹H NMR (DMSO D₆, 300 MHz) δ (ppm): 3.79 (s, 2 H), 3.97 (s, 6H), 6.94-7.53 (m, 12 H), 10.84 (s, 1H).

4,9-Bis-(2-methoxy-phenyl)-benzo[f]isoindole-1,3-dione

A solution of **39a** (22.4 g, 52 mmol) in CH₂Cl₂ (300 mL) was cooled to 0°C, and a solution of methanesulfonic acid (21 mL, 6 eq.) in CH₂Cl₂ (200 mL) was added. After stirring at room temperature for 15h, water (200 mL) was added, followed by solid NaHCO₃ up to the end of CO₂ evolution. Water wash and extraction gave quantitatively (21.4 g) of pure **34a** as a 45:55 mixture of *cis:trans* diastereomers.



Separation of a sample of the diastereomers of 34a: Separation by column chromatography failed in this case but has been achieved by selective crystallization. 2.4 g of **34a** was dissolved in a mixture of ethanol (100 mL) and chloroform (35 mL). After one week in the freezer (-25°C) crystals had formed. Filtration and air-drying gave 400 mg of pure *trans*-**34a**. The mother liquors were evaporated, the residue redissolved in CH₂Cl₂ (30 mL). This solution was concentrated to a volume of about 7 mL. Fast crystallization of small crystals occurred, followed by slow crystallization of larger crystals.

After one week, 20 mL of an 80:20 mixture of hexane: ethyl acetate were added and the two types of crystals separated making use of the difference of their sedimentation rates. The smaller crystals (0.8 g) had an average *cis:trans* ratio of 10:90, the larger (1.2 g) a ratio of 95:5. The last sample was redissolved in CH₂Cl₂ (20 mL). Slow evaporation of the solvent up to a final volume of 5 mL furnished pure *trans*-**34a** as the first eluted isomer, followed by pure *cis*-**34a**.

trans-**34a**: colorless crystals

R_f = 0.62 (hexane:AcOEt, 1:1)

m.p. > 270°C (Kofler hot bench)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.72 (s, 6H), 7.10-7.18 (m, 4H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.49-7.56 (m, 4H), 7.65 (bs, 1H), 7.75-7.80 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 55.79, 111.27, 120.67, 123.81, 125.32, 128.47, 128.65, 130.26, 131.44, 135.83, 136.41, 157.53, 166.93

IR (KBr pellet) ν (cm⁻¹): 3377, 3077, 3056, 3023, 2934, 2835, 1772, 1762, 1741, 1727, 1609, 1596, 1577, 1516, 1493, 1462, 1435, 1380, 1366, 1343, 1319, 1295, 1276, 1241, 1187, 1119, 1098, 1048, 1013, 809, 763, 753.

cis-**34a**: colorless crystals

R_f = 0.62 (hexane:AcOEt, 1:1)

m.p. = 250-252°C (Kofler hot bench)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.73 (s, 6H), 7.10-7.18 (m, 4H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.49-7.56 (m, 4H), 7.65 (bs, 1H), 7.75-7.80 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 55.84, 111.27, 120.62, 123.86, 125.32, 128.47, 128.63, 130.26, 131.41, 135.86, 136.54, 157.62, 166.93.

IR (KBr pellet) ν (cm⁻¹): 3288, 3074, 3033, 2975, 2838, 1762, 1722, 1595, 1582, 1518, 1490, 1457, 1434, 1375, 1363, 1339, 1299, 1256, 1231, 1179, 1162, 1122, 1112, 1099, 1049, 1045, 1016, 1011, 811, 786, 758, 751.

Isomerization of *cis*-**34a** to *trans*-**34a**:

14.2 g of microcrystalline powder of 45:55 *cis:trans*-**34a** was heated 2h at 240 °C in an oven, a 1:99 of *cis:trans* mixture was obtained after this isomerization

4,9-Bis-(2-hydroxy-phenyl)-benzo[f]isoindole-1,3-dione **34b**

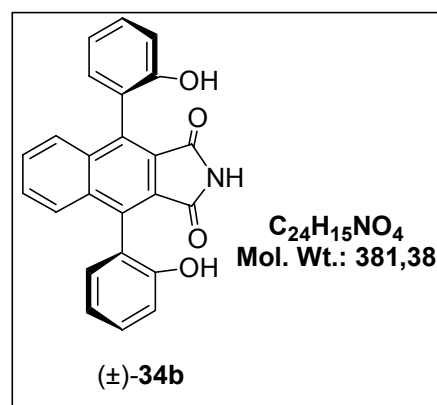
A solution of **34a** (14.2 g, 34.7 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (250 mL) was cooled to -78°C. Pure BBr₃ (9.8 mL, 104 mmol) was added via a syringe. The temperature was progressively raised to room temperature and stirring maintained overnight. Methanol (50 mL) was added and the mixture evaporated at reduced pressure. This operation was repeated twice giving a dark red residue which was purified by column chromatography (CH₂Cl₂:AcOEt, 4:1), giving pure amorphous solid *trans*-**34b** (12.4 g, 94% yield).

¹H NMR (DMSO D₆, 300 MHz) δ (ppm): 6.93-7.03 (m, 4H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.60-7.69 (m, 4H), 9.35 (br s, 2H), 11.18 (br s, 1H).

¹³C NMR (DMSO D₆, 75 MHz) δ (ppm): 115.46, 118.71, 121.79, 125.39, 127.81, 128.36, 129.37, 131.02, 134.88, 135.61, 154.96, 167.69.

IR (KBr pellet) ν (cm⁻¹): 3400, 3073, 2975, 2893, 1752, 1712, 1617, 1601, 1591, 1506, 1451, 1379, 1345, 1288, 1221, 1121, 1093, 1021, 837, 761.

MS (DCI⁺, NH₃⁺ isobutane) *m/z* (%): 382 (54), 399 (100).



Synthesis and separation of diesters 43 and 44

Racemic diphenol **34b** (3.8 g, 10 mmol), DCC (4.56 g, 22 mmol), DMAP (0.124 g, 1 mmol) and *N*(α)-Boc-*L*-tryptophan (6.7 g, 22 mmol) were dissolved in anhydrous dichloromethane (300 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 2h. After filtration of 1,3-dicyclohexylurea, the solvent was removed at reduced pressure. The residue was chromatographed over silica gel (400 g) using a 9:1 mixture of dichloromethane: ether for the elution. The proportion of ether was progressively raised to 50%. Diester **43** was eluted first (4.46 g, 94% yield), followed by diester **44** (4.32 g, 91% yield).

(a*R*,a*R*)-4,9-Bis(phenyl-2-yl)-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione[(2*S*)-2-*tert*-butoxy-carbonyl amino-3-(1*H*-indol-3-yl)]dipropionate 43

White crystalline solid

R_f = 0.30 (CH₂Cl₂: Et₂O, 4:1)

m.p. = 195°C

[α]_D²⁰ = -4.6 (c = 1.01, THF).

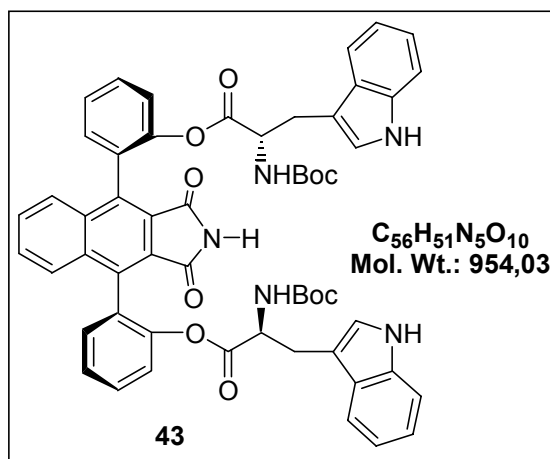
¹H NMR (DMSO D₆, 300 MHz) δ (ppm): 1.13 and 1.23 (2 br s in a 0.2:1 ratio, 18H), 1.76-2.14 (m, 4H), 3.79-3.87 (m, 2H), 6.65-7.09 (m, 12H), 7.16-7.36 (m, 6H), 7.53-7.60 (m, 4H), 7.65-7.70 (m, 2H), 10.65 (br s, 2H), 11.48 (br s, 1H).

¹³C NMR (DMSO D₆, 75 MHz) δ (ppm): 25.07, 28.03, 54.18, 78.28, 109.32, 111.50, 117.20, 118.48, 121.02, 122.50, 123.59, 125.52, 125.62, 126.45, 127.56, 127.67, 129.05, 129.05, 129.74, 131.02, 133.54, 134.52, 136.00, 148.19, 155.32, 167.18, 170.65.

IR (KBr pellet) ν (cm⁻¹): 3404, 3061, 2980, 2931, 1771, 1722, 1494, 1471, 1167, 743.

MS (DCI, NH₃+ isobutane) *m/z* (%): 953 (84), 853 (100), 753 (31), 667 (10), 567 (3).

Anal. Calcd for C₅₆H₅₁N₅O₁₀: C, 70.50; H, 5.39; N, 7.34. Found: C, 69.85; H, 5.38; N, 7.47.



(a*S*,a*S*)-4,9-Bis(phenyl-2-yl)-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione[(2*S*)-2-*tert*-butoxy-carbonyl amino-3-(1*H*-indol-3-yl)]dipropionate, 44

Yellowish crystals

R_f = 0.13 (CH₂Cl₂:Et₂O, 4:1)

m.p. = 217°C (from hexane:ethyl acetate).

[α]_D²⁰ = -10.2 (c = 1.09, THF).

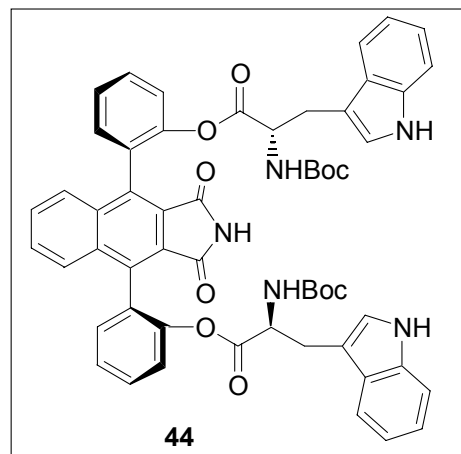
¹H NMR (DMSO D₆, 300 MHz) δ (ppm): 1.07 and 1.21 (2 br s in a 0.2:1 ratio, 18H), 1.92-2.50 (m, 4H), 4.01-4.09 (m, 2H), 6.77-7.30 (m, 12H), 7.39-7.55 (m, 6H), 7.72-7.79 (m, 4H), 7.86-7.91 (m, 2H), 10.94 (br s, 2H), 11.55 (br s, 1H).

¹³C NMR (DMSO D₆, 75 MHz) δ (ppm): 25.18, 27.99, 54.43, 78.25, 109.28, 111.40, 117.34, 118.36, 120.92, 122.28, 123.59, 125.53, 125.63, 126.40, 127.65, 127.77, 129.02, 129.76, 131.28, 133.60, 134.57, 135.94, 148.31, 155.29, 167.08, 170.38.

IR (KBr pellet) ν (cm⁻¹): 3404, 3061, 2980, 2931, 1771, 1722, 1494, 1167, 743.

MS (DCI, NH₃⁺ isobutane) m/z (%): 953 (33), 853 (100), 753 (79), 667 (17), 567 (9).

Anal. Calcd for C₅₆H₅₁N₅O₁₀: C, 70.50; H, 5.39; N, 7.34. **Found:** C, 70.65; H, 5.46; N, 7.50.



(aR,aR)-4,9-Bis(2-hydroxyphenyl)-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione, (-)-34b****

To a solution of diester **43** (4.44 g, 4.6 mmol) in methanol (80 mL) was added a 1M solution of LiOH.H₂O in methanol (9.2 mL, 9.2 mmol). The yellow solution was stirred for 5 min at room temperature. After cooling to 0°C, trifluoroacetic acid (0.72 mL, 9.2 mmol) was added, giving a nearly colorless solution. Solvent was next removed at reduced pressure. The residue was chromatographed over silica gel (200 g) using mixtures of dichloromethane:ether (95:5 to 4:1) as eluent. *N*(α)-Boc-*L*-tryptophan methyl ester was eluted first (98% recovery), followed by (-)-**34b** (1.75 g, 99% yield): slightly yellow amorphous solid.

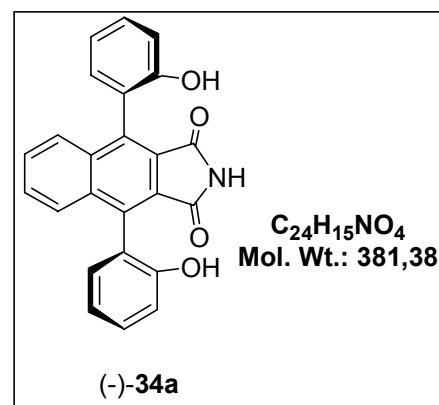
R_f = 0.3 (CH₂Cl₂:Et₂O, 4:1)

[α]_D²⁰ = -13.25 (c = 0.93, THF).

ee > 99% (Chiralpak AS column, elution hexane:*i*PrOH, 6:4, 1 mL.min⁻¹, R_t = 5.03 min).

¹H NMR (DMSO D₆, 300 MHz) δ (ppm): 6.93-7.03 (m, 4H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.60-7.69 (m, 4H), 9.35 (br s, 2H), 11.18 (br s, 1H).

¹³C NMR (DMSO D₆, 75 MHz) δ (ppm): 115.46, 118.71, 121.79, 125.39, 127.81, 128.36, 129.37, 131.02, 134.88, 135.61, 154.96, 167.69.



IR (KBr pellet) ν (cm^{-1}): 3400, 3073, 2975, 2893, 1752, 1712, 1617, 1601, 1591, 1506, 1451, 1379, 1345, 1288, 1221, 1121, 1093, 1021, 837, 761.

MS (DCI⁺, NH₃+isobutane) m/z (%): 382 (54), 399 (100).

Anal. (determined on the ethyl acetate solvate) **Calcd for C₅₂H₃₈N₂O₁₀:** C, 73.40; H, 4.50; N, 3.29. **Found:** C, 72.49; H, 4.56; N, 3.46.

(a*S*,a*S*)-4,9-Bis(2-hydroxyphenyl)-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione, (+)-34b

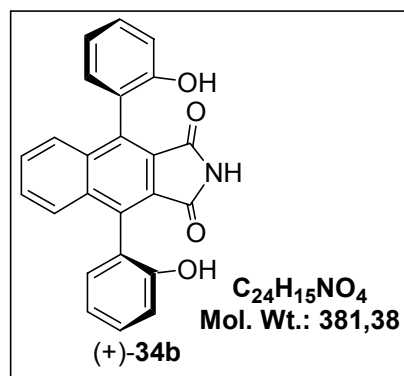
The same procedure as above was applied to diester **44** (3.96 g, 4.14 mmol). It gave diphenol (+)-**34b** (1.54 g, 98% yield): slightly yellow amorphous solid.

R_f = 0.3 (CH₂Cl₂: Et₂O, 4:1).

[α]_D²⁰ = +13.86 (c = 0.94, THF).

ee > 99% (Chiral HPLC on a Chiralpak AS column, elution hexane:*i*-PrOH, 6:4, 1 mL·min⁻¹, R_t = 7.89 min).

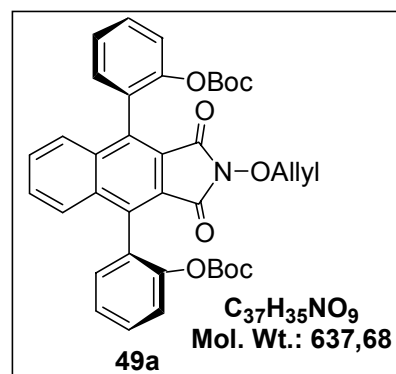
Anal. (determined on the ethyl acetate solvate). **Calcd for C₅₂H₃₈N₂O₁₀:** C, 73.40; H, 4.50; N, 3.29. **Found:** C, 72.76; H, 4.56; N, 3.49.



(a*S*,a*S*)-2,2'-(2-(allyloxy)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) *tert*-butyl dicarbonate 49a

To a suspension of (+)-**34b** (1.33 g, 3.5 mmol) in 30 mL of anhydrous acetonitrile at room temperature, were added di-*tert*-butyl dicarbonate (Boc₂O, 2.3 g, 10.5 mmol), followed by DMAP (50 mg, 10 mol %). Fast CO₂ evolution was accompanied by progressive dissolution of starting material. After 30 min TLC indicated no remaining starting material, then 0.23 mL of aqueous solution of hydroxylamine (50 wt %, 3.6 mmol) was added, the mixture was stirred overnight at room temperature and concentrated under reduced pressure to afford crude **46** which was dissolved in 30 mL of acetone; 1.06 g (2.2 eq.) of K₂CO₃ was added followed by an addition of 664 μ L (2.1 eq.) of allyl bromide, the reaction was stirred for 6h then filtered, solvent was evaporated and the residue was crystallized by stirring in hexane:AcOEt, 9:1 overnight. After filtration and drying we obtain 2.2 g (96% from diphenol **34b**) of **49a** as a white solid.

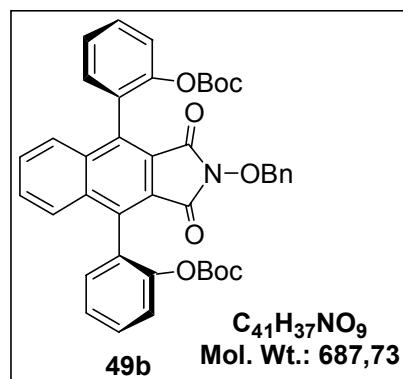
R_f = 0.56 (Hexane: AcOEt, 2:1)



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.14 (s, 18H), 4.61 (d, $J = 6.66$ Hz, 2H), 5.25- 5.37 (m, 2H), 5.91-6.09 (m, 1H), 7.39-7.80 (m, 12H).

(a*S*,a*S*)-2,2'-(2-(benzyloxy)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) tert-butyl dicarbonate 49b

Crude **46** (2.2 g), obtained as described for the synthesis of **49a**, was dissolved in 30 mL of DMSO, 1.5 g (3 equiv) of K_2CO_3 was added followed by 0.452 mL (1.05 equiv) of benzyl bromide, the reaction was stirred for 2h then poured into water (30 mL) and extracted with AcOEt (3 x 30 mL). The organic layer was washed with water (2 x 30 mL) and brine (30 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. After evaporation of solvent, the residue was used with no more purification for the next step.



$R_f = 0.55$ (Hexane: AcOEt, 2:1)

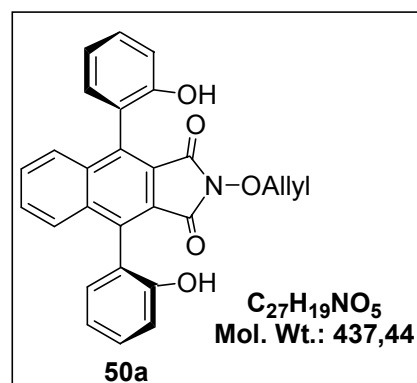
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.14 (s, 18H), 5.10 (s, 2H), 7.30-7.80 (m, 17H).

MS (DCI^+ , NH_3 + isobutane) m/z (%): 705 (70), 605 (100), 505 (85).

(a*S*,a*S*)-2-Allyloxy-4,9-bis-(2-hydroxy-phenyl)-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione 50a

General procedure of deprotection of Boc group:

49a was dissolved in 10 mL of dichloromethane and 5 mL of TFA were added dropwise at 0°C , temperature was raised to 25°C and the reaction was stirred for 2h. After completion (TLC control), the solvent was removed under reduce pressure. Flash chromatography (elution: hexane: Et_2O 4:1) gave 1.26 g (90% yield from 3.2 mmol of diphenol **34b**, 4 steps)



$R_f = 0.21$ (Hexane:AcOEt, 2:1)

m.p. = $179-180^\circ\text{C}$ (from AcOEt).

$[\alpha]_D^{25} = +111$ ($c = 1$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO } \text{D}_6$, 300 MHz) δ (ppm): 4.59 (d, 2H, $J = 6.5$ Hz), 5.31-5.38 (m, 2H), 5.90-6.10 (m, 1H), 6.98-7.67 (m, 12H), 9.44 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 78.65, 116.45, 120.61, 121.25, 121.53, 122.18, 128.66, 129.43, 130.46, 131.13, 131.31, 135.75, 136.41, 153.69, 163.10.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3359, 3069, 2924, 2839, 1767, 1711, 1590, 1502, 1448, 1372, 1286, 1222, 1143, 1103, 1046, 1019, 943, 840, 744.

MS (ESI⁺) m/z (%): 476 (M+39, 72), 460 (M+23, 100), 438 (M+1, 24).

Anal. (determined on the ether solvate) Calcd for C₃₁H₂₉NO₆: C, 72.78; H, 5.71; N, 2.74

Found: C, 72.39; H, 5.26, N, 2.9.

HRMS (MH⁺, ESI): m/z calcd for C₂₇H₂₀NO₅: 438.1336; **found:** 438.1334.

(a*S*,a*S*)-2-Benzyloxy-4,9-bis-(2-hydroxy-phenyl)-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione **50b**

The same procedure as for **50a** was followed. The residue was purified on silica gel column (eluent: hexane:AcOEt, 2:1) to give **50b** as a white solid (1.20 g, 88% yield from 3.2 mmol of diphenol **34b**, 4 steps).

R_f = 0.35 (CH₂Cl₂: AcOEt, 95:5).

R_f = 0.22 (Hexane: AcOEt, 2:1).

m.p. = 194-195°C (from DMSO).

[α]_D²⁵ = +107 (c = 0.85, CHCl₃).

¹H NMR (DMSO D₆, 300 MHz) δ (ppm): 5.07 (d, 1H, J = 10 Hz), 5.10 (d, 1H, J = 10 Hz), 6.96-7.68 (m, 17H), 9.48 (s, 2H).

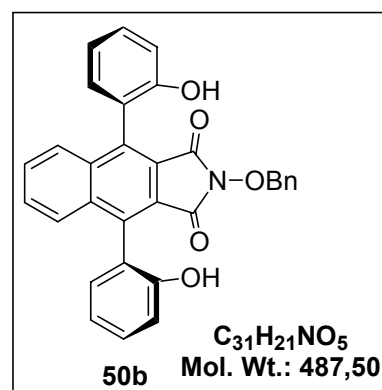
¹³C NMR (DMSO D₆, 75 MHz) δ (ppm): 79.9, 115.57, 118.85, 121.20, 121.29, 128.04, 128.41, 128.93, 128.99, 129.41, 129.72, 131.07, 134.10, 134.83, 136.47, 154.97, 161.58.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3148, 2868, 2712, 1771, 1726, 1597, 1517, 1490, 1449, 1378, 1285, 1222, 1141, 1101, 1047, 1020, 988, 942, 837, 742, 700.

MS (DCI⁺, NH₃+ isobutane) m/z (%): 505 (M+18, 100), 488 (M+1, 50).

Anal. (determined on the DMSO solvate) Calcd for C₃₃H₂₇NO₆S: C, 70.07; H, 4.81; N, 2.48. **Found:** C, 70.09; H, 4.86; N, 2.67.

HRMS (MH⁺, ESI): m/z calcd for C₃₁H₂₂NO₅: 488.1492; **found:** 488.1480.



3- Chiral NHPI analogues

General procedure for the deallylation:

Allyl protected compound (0.1 mmol) was dissolved in 0.5 mL of CH₂Cl₂, 0.3 mL of a 0.5M solution in AcOEt of sodium 2-ethylhexanoate (1.5 equiv) was added, followed by 6 mg of PPh₃ (10 mol %) and 2.5 mg (2 mol %) of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), the

mixture was stirred for 1h, 2 mL of acetone was added and the red precipitate formed was filtered. It was next treated by 1 mL of a 0.1M solution of acetic acid and the aqueous phase was extracted with AcOEt. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and the solvent removed under vacuum. Pure product was obtained without further purification. Alternatively, if no precipitation occurs after the addition of acetone, the reaction medium was treated by 2 mL of a 0.1M solution of acetic acid and extracted with AcOEt. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and the solvent removed under vacuum. The crude product was purified by column chromatography over silica gel.

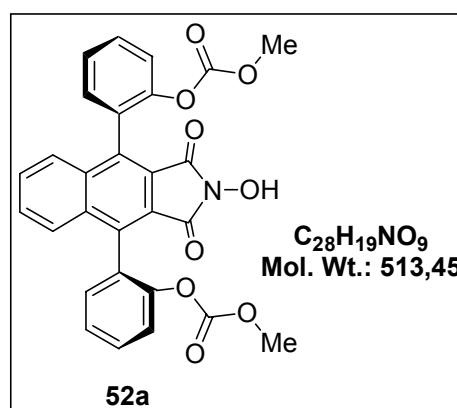
General procedure of Hydrogenolysis

Benzyl protected compound (0.1 mmol) was dissolved in 5 mL of AcOEt. Palladium on carbon (10 wt % Pd/C, 25 mg) was added. The mixture was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere (balloon) until completion (TLC monitoring). The catalyst was removed by filtration over Celite. The solvent was removed under vacuum. Condensation of the filtrate afforded the crude product is used with no more purification or purified by a flash column chromatography

▪ Dicarbonates

Dimethyl (a*S*,a*S*)-2,2'-(2-hydroxy-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl) bis(2,1-phenylene) dicarbonate **52a**

To a well-stirred solution of diphenol **50a** (44 mg, 0.1 mmol), triethylamine (0.5 mL, 0.22 mmol) and DMAP (0.6 mg, 5 mol %), in anhydrous dichloromethane (3 mL), at 0 °C, was added dropwise methyl chloroformate (17 μL, 0.22 mmol). The reaction mixture was stirred a few minutes at room temperature until completion of the reaction (TLC monitoring). It was next washed with water, extracted with CH₂Cl₂.



The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ then evaporated under reduced pressure. The crude was desallylated using general procedure. Catalyst **52a** has been obtained as a yellowish powder (36 mg, 70 % overall yield).

R_f = 0.22 (CH₂Cl₂:AcOEt, 4:1)

$[\alpha]_D^{25} = +23.4$ ($c = 0.7$, THF)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 3.45 (s, 6H), 7.14 (bs, 1H), 7.20-7.8 (m, 12H).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO } D_6$, 300 MHz) δ (ppm): 3.47 (s, 6H), 7.48-7.71 (m, 12H). 10.8 (bs, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 55.32, 121.52, 122.42, 126.27, 126.9, 128.44, 129.46, 130.60, 131.58, 134.78, 135.0, 149.20, 153.4, 162.05.

$^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO } D_6$, 75MHz) δ (ppm): 55.30, 121.72, 122.16, 126.02, 126.57, 127.56, 129.38, 130.19, 131.66, 133.21, 134.10, 148.59, 152.69, 162.00.

MS (DCI^+ , NH_3 +Isobutane) m/z (%): 531 (M^+ +18, 100), 264 (30).

Diethyl (a*S*,a*S*)-2,2'-(2-hydroxy-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) dicarbonate 52b

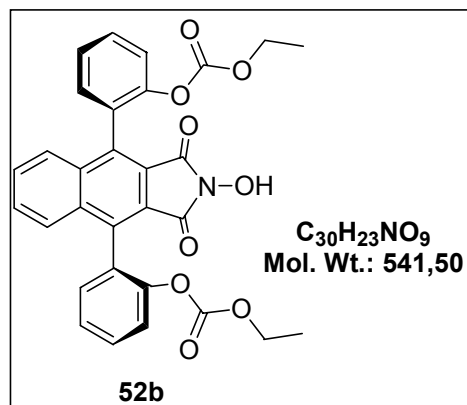
The same procedure used for the synthesis of **52a**, replacing methyl chloroformate by ethyl chloroformate (10 μL , 0.11 mmol, 2.2 eq.), gave catalyst (*aS,aS*)-**52b** as a yellow amorphous solid (18 mg, 67% overall yield).

$R_f = 0.23$ (CH_2Cl_2 :AcOEt, 4:1)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.00 (t, 6H, $J = 7.05$ Hz), 3.6 (bs, 1H), 3.98 (q, 4H, $J = 7.05$ Hz), 7.39-7.79 (m, 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 14.26, 64.99, 122.42, 122.7, 126.35, 127.29, 128.62, 129.60, 130.67, 131.67, 134.98, 135.47, 149.46, 153.18, 162.44.

MS (DCI^+ , NH_3 +Isobutane) m/z (%): 542 (100), 525 (79), 452 (15).

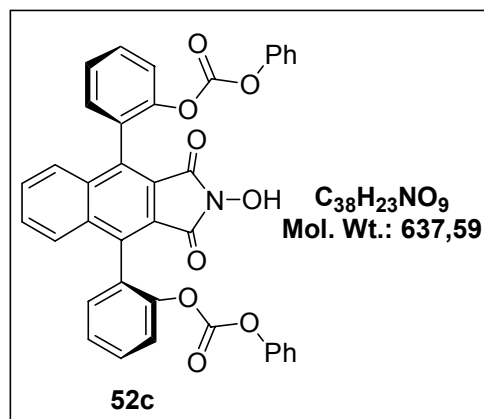


Diphenyl (a*S*,a*S*)-2,2'-(2-hydroxy-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) dicarbonate 52c

The same procedure used for the synthesis of **52a**, replacing methyl chloroformate by phenyl chloroformate (28 μL , 0.22 mmol, 2.2 eq.), gave catalyst (*aS,aS*)-**52c** as a yellow powder (45 mg, 71 % overall yield).

$R_f = 0.22$ (CH_2Cl_2 :AcOEt, 4:1)

$[\alpha]_D^{25} = +24.2$ ($c = 0.45$, THF)



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 6.67 (m, 4H), 7.41-7.81 (m, 19H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 120.61, 121.96, 122.31, 126.37, 126.54, 128.46, 129.51, 129.72, 130.68, 131.67, 134.60, 135.11, 149.02, 150.77, 151.16, 158.86, 161.85

MS (ESI^+) m/z (%): 676 (M+39, 57), 660 (M+23,100), 638 (M+1).

Dibenzyl (a*S*,a*S*)-2,2'-(2-hydroxy-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) dicarbonate 52d

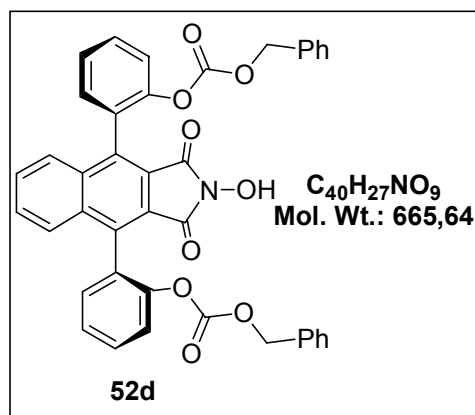
The same procedure used for the synthesis of **52a**, replacing methyl chloroformate by benzyl chloroformate (18.5 μL , 0.11 mmol, 2.2 eq.), gave catalyst (*aS,aS*)-**52d** as a yellow powder (30 mg, 45% overall yield).

R_f = 0.24 (CH_2Cl_2 :AcOEt 4:1)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 5.22 (s, 4H), 7.09-7.71 (m, 22H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 70.00, 121.63, 122.37, 126.11, 126.98, 127.92, 128.13, 128.19, 128.53, 128.65, 129.31, 130.36, 131.69, 134.59, 135.02, 149.05, 153.06, 162.01.

MS (ESI^+) m/z (%): 704 (M+39, 41), 688 (M+23, 33), 578 (60), 557 (100).



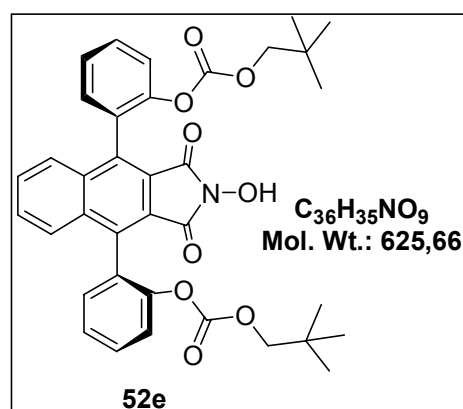
Dineopentyl (a*S*,a*S*)-2,2'-(2-hydroxy-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) dicarbonate 52e

The same procedure used for the synthesis of **52a**, replacing methyl chloroformate by neopentyl chloroformate (3.5 μL , 0.011 mmol, 2.2 eq.), gave catalyst (*aS,aS*)-**52e** as a yellow solid (4.5 mg, 55% overall yield)

R_f = 0.25 (CH_2Cl_2 : AcOEt, 4:1)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.89 (s, 18H), 3.81 (s, 4H), 7.35-7.85 (m, 12H).

MS (ESI^+) m/z (%): 664 (M+39, 78), 648 (M+23, 100).



Ditert-butyl (a*S*,a*S*)-2,2'-(2-hydroxy-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl) bis(2,1-phenylene) dicarbonate 46a

Dicarbonate **46a** has been obtained in 96% yield from **34b** as an intermediate of the synthesis of **49a** or **49b**.

R_f = 0.18 (Hexane:AcOEt, 2:1)

m.p. = (decomposition, Boc removal).

$[\alpha]_D^{25} = +54.4$ (*c* = 1, THF).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.08 (s, 18H), 7.36-7.82 (m, 13H).

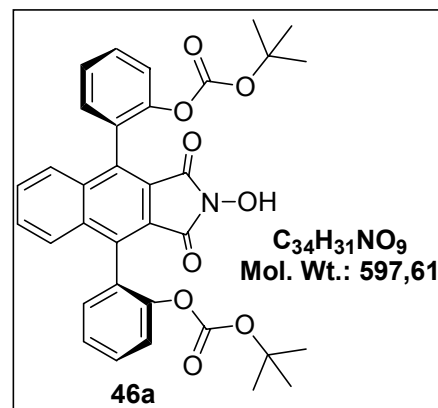
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 27.29, 83.63,

121.99, 122.78, 126.07, 127.35, 128.49, 129.26, 130.44, 131.39, 134.96, 135.0, 149.11, 151.20, 162.24.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3315, 2972, 2931, 1773, 1765, 1722, 1520, 1490, 1455, 1371, 1296, 1245, 1223, 1142, 1104, 1049, 1022, 954, 890, 826, 782.

MS (DCI⁺, NH₃+ isobutane) *m/z* (%): 415 (M+18-2Boc, 100), 398 (28), 365 (12).

HRMS (MNa⁺, ESI): *m/z* calcd for C₃₄H₃₁NO₉Na: 620.1891; found: 620.1889.



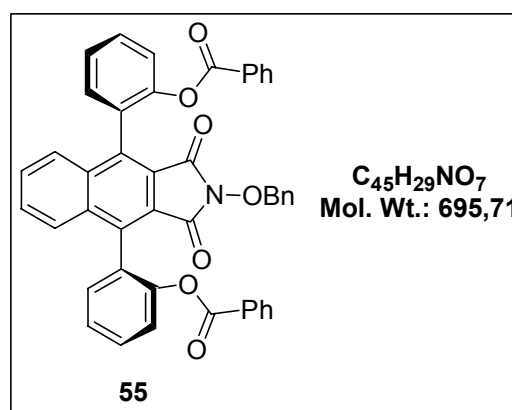
▪ **Diesters**

(a*S*,a*S*)-2,2'-(2-(Benzyloxy)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) dibenzoate 55

To a solution of diphenol **50b** (25 mg, 0.05 mmol), triethylamine (0.25 mL, 0.11 mmol) and 1.2 mg (20 mol %) of DMAP in anhydrous dichloromethane (3 mL), was added dropwise benzoyl chloride (0.11 mmol, 2.2 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature until completion of the reaction (few minutes as shown by TLC). The solvent was removed under reduced pressure, then the residue was purified by flash column chromatography using CH₂Cl₂:AcOEt 99:1 as an eluent to give the product **55** as a white solid (33 mg, 97% yield).

R_f = 0.87 (CH₂Cl₂:AcOEt, 95:5)

m.p. = 188-189°C



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 5.08 (s, 2H), 7.21- 7.83 (m, 27H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 79.76, 121.9, 121.95, 125.91, 127.42, 128.48 (2x C, intense), 128.59, 129.07, 129.26, 129.45, 129.76, 129.91, 130.39, 131.46, 133.58, 133.85, 135.17, 135.25, 149.22, 162.00, 164.33.

MS (DCI^+ , NH_3 +isobutane) m/z (%): 713 (100)

(a*S*,a*S*)-2,2'-(2-Hydroxy-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) dibenzoate **56**

From 20 mg (0.028 mmol) of **55**, following the general procedure of hydrogenolysis, 15 mg (86% yield) of **56** was obtained as a white solid (used with no more purification).

R_f = 0.3 (CH_2Cl_2 :AcOEt, 4:1)

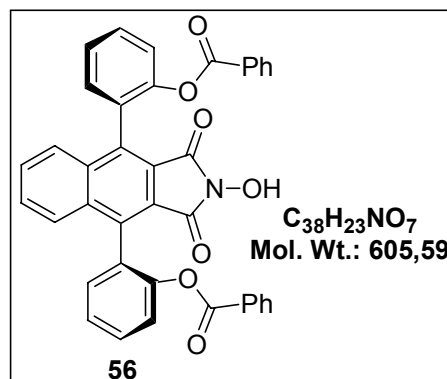
m.p. = 151-152°C

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.17-7.22 (m, 6H), 7.37-7.48 (m, 6H), 7.52-7.63 (m, 8H), 7.75-7.80 (m, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 121.53, 122.93, 125.95, 127.36, 128.48 (2x C, intense), 128.93, 129.48, 129.81, 130.43, 131.51, 133.58, 135.07, 135.27, 149.18, 162.01, 164.60.

MS (ESI^+) m/z (%): 644 (M+39, 46), 628 (M+23,100).

HRMS (MNa^+ , ESI): m/z calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{Na}$: 628.1366; found: 628.1361.



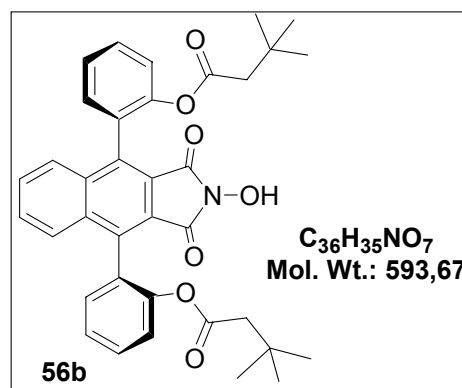
(a*S*,a*S*)-2,2'-(2-Hydroxy-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) bis(3,3-dimethylbutanoate) **56b**

From 21 mg of **50a** (0.05 mmol), following the procedure described for **55** (ester formation) using 15 mg of *tert*-butylacetyl chloride followed by the general procedure of deallylation, 13 mg (45% yield) of **56b** was obtained as a white solid.

R_f = 0.25 (CH_2Cl_2 :AcOEt, 4:1)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.57 (s, 18H), 2.00 (s, 4H), 7.29-7.78 (m, 13H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 29.08, 30.50, 47.48, 122.09, 123.17, 126.01, 127.76, 128.60, 129.51, 130.31, 131.59, 134.36, 135.52, 149.06, 162.16, 170.15.



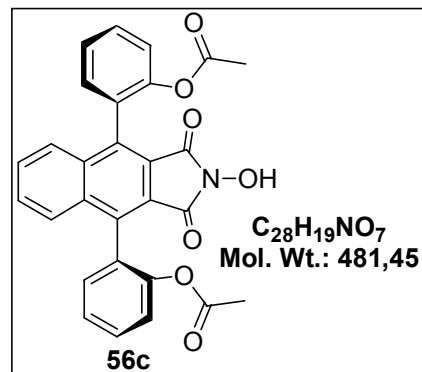
(a*S*,a*S*)-2,2'-(2-Hydroxy-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) diacetate

From 21 mg of **50a** (0.05 mmol), following the procedure described for **55** using 9 mg of acetyl chloride and general procedure of deallylation, 12 mg (50 % yield) of **56c** was obtained as a white solid.

R_f = 0.24 (CH₂Cl₂:AcOEt, 4:1)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.77 (s, 6H), 7.35-7.81 (m, 13H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 20.68, 121.91, 123.01, 125.97, 127.31, 128.50, 129.50, 130.37, 131.56, 135.10, 135.23, 148.9, 162.19, 168.73.



- **Diethers**

(a*S*,a*S*)-2-(Allyloxy)-4,9-bis2-(methoxyphenyl)-1*H*-benzo[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-dione

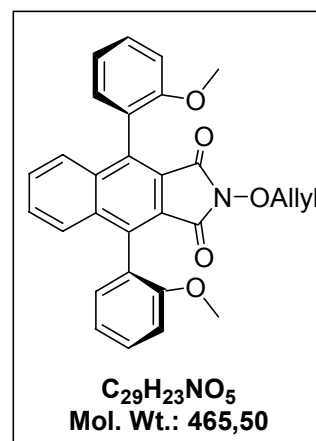
A 10 mL round-bottomed flask is charged with diphenol **50a** (30 mg, 0.07 mmol), 100 mg (0.7 mmol) of potassium carbonate (K₂CO₃), and 1 mL of DMSO. To this mixture is added 43 μL (0.7 mmol) of methyl iodide (MeI). The reaction mixture is stirred for 24h, then poured into water (10 mL) and extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The organic layer was washed with water (2 x 10 mL) and brine (10 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent is concentrated under reduced pressure and the crude chromatographed using CH₂Cl₂: AcOEt 98:2 as an eluent to give 8 mg (25%) of N-O-Allyl **57**.

R_f = 0.75 (CH₂Cl₂:AcOEt, 95:5)

m.p. = 165-166°C

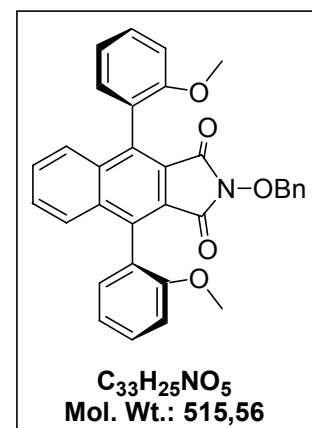
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.73 (s, 6H), 4.6 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 5.24-5.34 (m, 2H), 5.98-6.07 (m, 1H), 7.10-7.80 (m, 12H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 55.79, 78.50, 111.22, 120.65, 121.63, 121.80, 123.45, 128.45, 128.78, 130.37, 131.49, 131.70, 135.79, 136.37, 157.43, 162.76.



(a*S*,a*S*)-2-(Benzyloxy)-4,9-bis(-2-methoxyphenyl)-1*H*-benzo[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-dione

A 10 mL round-bottomed flask is charged with diphenol **50b** 30 (34 mg, 0.07 mmol), 100 mg (0.7 mmol) of potassium carbonate (K_2CO_3), and 1 mL of DMSO. To this mixture is added 43 μ L (0.7 mmol) of methyl iodide. The reaction mixture is stirred for 24h, then poured into water (10 mL) and extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The organic layer was washed with water (2 x 10 mL) and brine (10 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent is concentrated under reduced pressure and the crude chromatographed using CH_2Cl_2 :AcOEt 98:2 as an eluent to give 9 mg (25%) of N-O-Benzyl **57**.



1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 3.71 (s, 6H), 5.11 (s, 2H), 7.13-7.79 (m, 17H).

(a*S*,a*S*)-2-hydroxy-4,9-bis(2-methoxyphenyl)-1*H*-benzo[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-dione **57**

Because of the non precipitation of sodium salt of **57**, the deallylation was less efficient.

Hydrogenolysis of 9 mg (0.017 mmol) of previously obtained benzyl protected diether following the general procedure, gave 7 mg (94% yield) of **57** as a yellow solid (used with no more purification).

R_f = 0.22 (CH_2Cl_2 :AcOEt, 2:1)

m.p. > 250°C

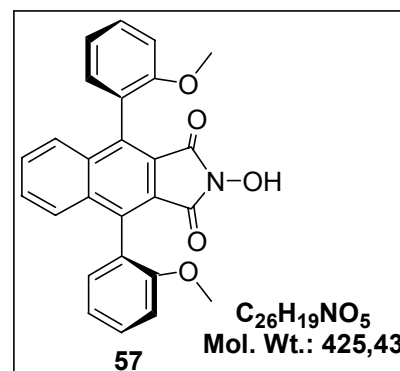
1H NMR (DMSO D_6 , 300 MHz) δ (ppm): 3.65 (s, 6H), 7.13-7.30 (m, 6H), 7.52-7.62 (m, 6H).

^{13}C NMR (DMSO D_6 , 75 MHz) δ (ppm): 55.41, 111.32, 120.34, 121.56, 123.01, 127.68, 128.93, 130.09 131.03, 134.69, 135.21, 156.94, 162.44.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3202, 2934, 2834, 1777, 1705, 1596, 1578, 1492, 1461, 1366, 1275, 1241, 1147, 1108, 1044, 1018, 953, 744.

MS (ESI^+) m/z (%): 464 (M+39, 46), 448 (M+23, 67), 295 (100).

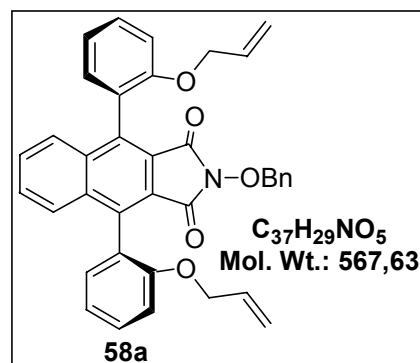
HRMS (MNa^+ , ESI): m/z calcd for $C_{26}H_{19}NO_5Na$: 448.1155; found: 448.1158.



(aS,aS)-4,9-bis(2-allyloxy)phenyl)-2-(benzyloxy)-1H-benzo[f]isoindole-1,3(2H)-dione 58a

Diphenol **50b** (20 mg, 0.04 mmol) was dissolved in 2 mL of DMSO; 170 mg (30 eq.) of K_2CO_3 was added followed by 8 μ L (2.2 eq.) of allyl bromide, the reaction was stirred for 6h then filtered. Water was added, the reaction mixture was extracted with AcOEt (3x 10 mL), the organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 , solvent was evaporated and the residue was purified on silica gel column using CH_2Cl_2 : AcOEt 98:2 as an eluent to afford 13 mg of the desired product (55% yield).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 4.47-4.51 (m, 4H), 4.93-5.07 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 5.69-5.76 (m, 2H), 7.08-7.83 (m, 17H).

**2-hydroxy-4,9-bis((aS)-2-propoxyphenyl)-1H-benzo[f]isoindole-1,3(2H)-dione 58b**

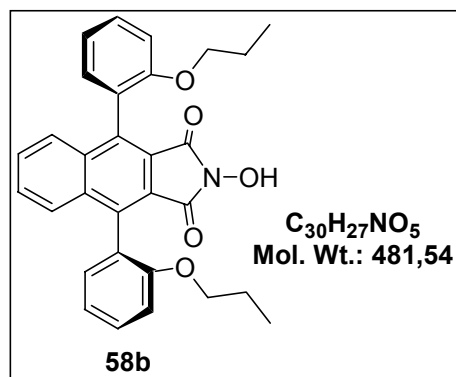
Hydrogenolysis and allyl reduction of 13 mg of **58a** under the general procedure conditions afford 10 mg of yellow amorphous solid **58b** (90% yield, used with no more purification).

R_f = 0.25 (CH_2Cl_2 : AcOEt, 4:1)

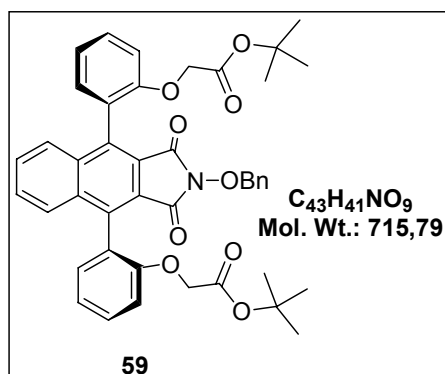
1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 0.56-0.64 (m, 6H), 1.42-1.48 (m, 4H), 3.82-3.90 (m, 4H), 7.05-7.79 (m, 13H).

MS (ESI $^+$) m/z (%): 520 (M+39, 99), 504 (M+23, 100), 482 (M+1, 22).

HRMS (MNa $^+$, ESI): m/z calcd for $C_{30}H_{27}NO_5Na$: 504.1781; found: 504.1777.

**(aS,aS)-tert-Butyl -2,2'-(2-(benzyloxy)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-benzo[f]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene)bis(oxy)diacetate 59**

A 10 mL round-bottomed flask is charged with diphenol **50b** (200 mg, 0.4 mmol), 1.5 g (12 mmol) of potassium carbonate (K_2CO_3), and 15 mL of acetone. To this mixture is added 0.466 mL (3.2 mmol) of *tert*-butyl bromoacetate. The reaction mixture is stirred for 48 h. The reaction is filtered through a Celite pad, and the



filter cake is washed with ethyl acetate. The filtrate is concentrated under reduced pressure and chromatographed (hexane:AcOEt, 2:1) to give 229 mg of **59** as a white solid (80% yield).

R_f = 0.5 (Hexane:AcOEt, 2:1)

m.p. = 77-78°C

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.39 (s, 18H), 4.39 (d, 2H, J = 16 Hz), 4.47 (d, 2H, J = 16 Hz), 5.12 (s, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 7H), 7.48-7.54 (m, 6H), 7.86-7.90 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 28.06, 66.62, 79.52, 82.15, 112.29, 121.45, 121.69, 123.93, 128.44, 128.66, 128.75, 129.00, 129.72, 130.18, 131.68, 135.72, 135.99, 156.16, 156.19, 162.64, 167.97.

MS (DCI⁺, NH₃+isobutane) m/z (%): 733 (95), 676 (48), 620 (98), 419 (37), 279 (100), 222 (48).

(*aS,aS*)-tert-Butyl-2,2'-(2-hydroxy-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene)bis(oxy)diacetate **60**

From 40 mg (0.028 mmol) of **59**, following the general procedure of hydrogenolysis, the residue was chromatographed using CH₂Cl₂:AcOEt 4:1 as an eluent to give 34 mg (98% yield) of **60** as a white solid.

R_f = 0.35 (CH₂Cl₂: AcOEt, 4:1)

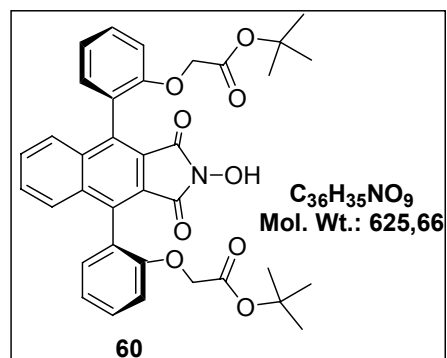
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.37 (s, 18H), 4.38 (d, 2H, J = 24.1 Hz), 4.45 (d, 2H, J = 24.1 Hz), 6.90-7.86 (m, 13H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 28.17, 66.62, 82.18, 112.27, 121.35, 121.71, 124.03, 128.44, 128.79, 130.22, 131.68, 135.99, 156.18, 156.23, 162.66, 167.90.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3442, 2953, 1772, 1718, 1635, 1500, 1420, 1370, 1218, 1154, 1103, 1042, 1022, 996, 744.

MS (ESI⁺) m/z (%): 664 (M+39, 61), 648 (M+23,100).

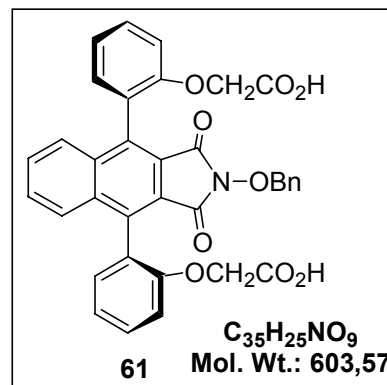
HRMS (MNa⁺, ESI): m/z calcd for C₃₆H₃₅NO₉Na: 648.2204; found: 648.2201.



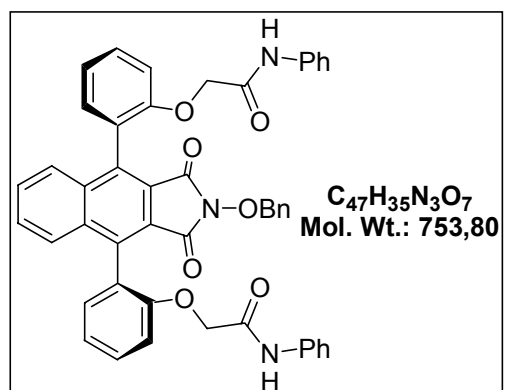
(a*S*,a*S*)-2,2'-(2-(Benzyloxy)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis (2,1-phenylene)bis(oxy)diacetic acid **61**

Diester **59** (110 mg, 0.15 mmol) was dissolved in 10 mL of dichloromethane and 5 mL of TFA were added dropwise at 0°C. The temperature was raised to 25°C and the reaction was stirred overnight. After completion (TLC control), the solvent was removed under reduce pressure and the crude was allowed to react in the next step with no purification.

¹H NMR (DMSO D₆, 300 MHz) δ (ppm): 4.35-4.5 (m, 4H), 5.00 (s, 2H), 6.98-7.77 (m, 17H)

**(a*S*,a*S*)-2,2'-(2-(Benzyloxy)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis (2,1-phenylene)bis(oxy)bis(N-phenylacetamide)**1st procedure

A flame-dried, 10 mL, round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar is charged with 40 mg (0.066 mmol) of crude diacid **61** and 4 mL of tetrahydrofuran. The flask is placed in a water bath at room temperature, and to the stirred solution, 20 μL (0.14 mmol) of triethylamine is added solution is allowed to stir for 10 min., and ethyl chloroformate (14 μL 2.2 eq.) was added. The



mixture was stirred for 1h. To the formed anhydride is added 18 μl of aniline and stirred for an additional 30 min, the reaction solution is acidified by the addition of 5 mL of HCl 10 %. The biphasic mixture is extracted with three portions of ethyl acetate. The combined organic extracts are dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure, the residue was chromatographed using CH₂Cl₂: AcOEt (98:2 to 90:10) as an eluent to afford 25 mg (50%) of a white solid.

2nd procedure⁹⁶

A flame-dried, 10 mL, round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar is charged with 18.6 mg (0.03 mmol) of crude diacid **61**, 6.5 μ L of aniline and 3 mL of tetrahydrofuran. To the stirred solution was added a slight excess of PyBOP (37.4 mg, 0.07 mmol) followed by a slight excess of dicyclohexylcarbodiimide (DCC, 15 mg, 0.07 mmol). After stirring at room temperature for 48 h, the resulting mixture was filtered and the filtrate washed with saturated aqueous NaHCO₃. The organic phase was dried (MgSO₄) and the concentrated residue was then purified by chromatography on silica gel to give 14 mg of the desired product (60% yield).

R_f = 0.65 (CH₂Cl₂:AcOEt, 95:5)

m.p. = 196-197°C

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 4.57 (d, 2H, J = 15.8 Hz), 4.62 (d, 2H, J = 15.8 Hz), 4.98 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 5.01 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 7.07-7.11 (m, 4H), 7.21-7.31 (m, 13H), 7.53-7.58 (m, 6H), 7.64-7.95 (m, 4H), 8.39 (s, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 68.05, 79.88, 112.00, 120.13, 121.46, 122.08, 123.01, 124.71, 128.62, 128.76, 129.02, 129.38, 129.79, 129.81, 131.05, 132.10, 133.36, 136.05, 136.08, 137.48, 155.25, 163.65, 166.55.

MS (DCI⁺, NH₃+isobutane) *m/z* (%): 771 (M+18, 64), 754 (11), 423 (100), 332 (68).

(a*S*,a*S*)-2,2'-(2-Hydroxy-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene)bis(oxy)bis(N-phenylacetamide) **63**

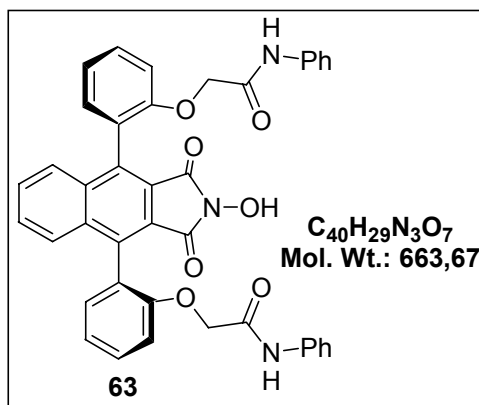
From 20 mg (0.026 mmol) of benzyl protected compound obtained above, following the general procedure of hydrogenolysis, 16 mg (93%) of **63** was obtained as a white solid (used with no more purification).

R_f = 0.23 (CH₂Cl₂:AcOEt, 4:1)

m.p. = 224-225°C (from CH₃CN)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4.54 (d, 2H, J = 16 Hz), 4.58 (d, 2H, J = 16 Hz), 7.04-7.9 (m, 23H), 8.30 (bs, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 68.07, 112.0, 120.15, 121.51, 122.08, 123.04, 124.77, 128.82, 129.38, 129.79, 131.05, 132.10, 133.36, 136.04, 136.07, 155.25, 163.65, 166.55.



⁹⁶ D. R. Haines, R. W. Fuller, S. Ahmad, D. T. Vistica and V. E. Marquez, *J. Med. Chem.* **1987**, 536.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3438, 3330, 2922, 2873, 1763, 1714, 1687, 1655, 1548, 1493, 1446.

MS (ESI⁺) m/z (%): 702 (M+39, 3), 648 (M+23, 9), 585 (14), 304 (100).

HRMS (MNa⁺, ESI): m/z calcd for C₄₀H₂₉N₃O₇Na: 686.1897; **found:** 686.1892.

(*aS,aS*)-2-(Benzyloxy)-4,9-bis(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)-1H-benzo[f]isoindole-1,3 (2H)-dione **64a**

TBDMSCl (216 mg, 1.43 mmol) was added to a mixture of **50b** (140 mg, 0.28 mmol) and imidazole (100 mg, 1.43 mmol) in THF (3 mL).¹¹¹ The mixture was stirred at room temperature overnight, then water (250 mL) was added and the organic materials were extracted with 200 mL of AcOEt. The organic layer was separated, washed with brine (250 mL), and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography using hexane:AcOEt (9:1) as an eluent to give **64** as a white solid (200 mg, 97% yield).

*R*_f = 0.72 (Hexane:AcOEt, 4:1)

m.p. = 112-114°C.

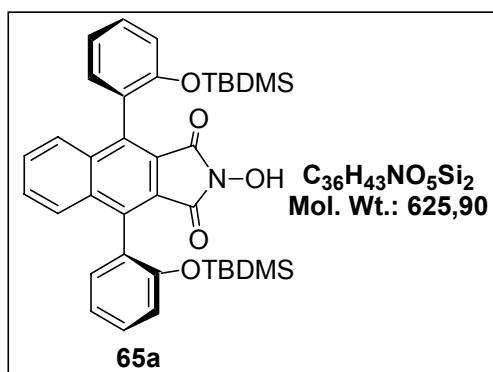
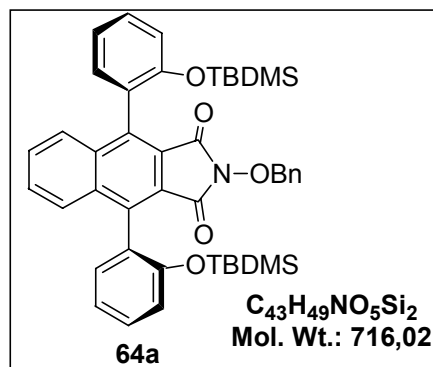
$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ = +26 (*c* = 1, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): -0.05 (s, 6H), -0.049 (s, 6H), 0.39 (s, 18H), 5.09 (s, 2H), 7.00-7.77 (m, 17H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): -4.47, -4.29, 17.60, 25.00, 79.64, 119.28, 121.28, 121.49, 126.40, 128.55, 128.68, 128.78, 129.18, 129.91, 130.22, 131.36, 134.04, 135.59, 137.62, 153.37, 162.46.

(*aS,aS*)-4,9-bis(-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenyl)-2-hydroxy-1H-benzo[f]isoindole-1,3(2H)-dione **65a**

Hydrogenolysis of 110 mg (0.15 mmol) of **64a**, was performed following the general procedure. Flash column chromatography using pentane: AcOEt 4:1 as an eluent gave 95 mg (100% yield) of **65a** as a white solid.



¹¹¹ M. Kawamura and Kazuaki Kudo, *Chirality* **2002**, *14*, 727.

R_f = 0.27 (Hexane:AcOEt, 4:1)

m.p. = 223-224°C

[α]²⁵_D = +18.5 (*c* = 1, MeOH).

¹H NMR (DMSO D₆, 300 MHz) δ (ppm): -0.06 (2s, 6H), -0.05 (s, 6H), 0.33 (s, 18H), 7.03-7.66 (m, 12H), 10.74 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO D₆, 75 MHz) δ (ppm): -4.9, -4.65, 17.04, 24.55, 118.87, 121.17, 121.37, 126.07, 127.73, 128.87, 130.04, 130.82, 134.67, 135.93, 152.63, 162.36.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3129, 3064, 2925, 2852, 1776, 1707, 1598, 1577, 1489, 1452, 1365, 1277, 1249, 1145, 1103, 1051, 1024, 915, 835, 747.

MS (ESI⁺) *m/z* (%): 727 (M+102, 100), 664 (M+39, 78), 648 (M+23, 95), 626 (M+1, 48), 550 (35), 534 (32).

HRMS (MH⁺, ESI): *m/z* calcd for C₃₆H₄₄NO₅Si₂: 626.2752; **found:** 626.2731.

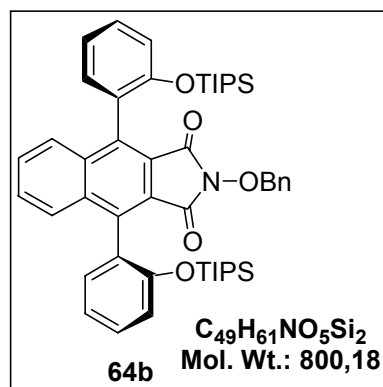
(*aS,aS*)-2-(Benzyloxy)-4,9-bis(-2-(triisopropylsilyloxy)phenyl)-1H-benzo[*f*]isoindole-1,3(2H)-dione 64b

The procedure described for **64a** was followed, starting from **50b** (96 mg, 0.2 mmol) and TIPSCl (315 mg, 1 mmol). Disilyl ether was obtained as a white solid (88 mg),

m.p. = 203-205°C

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.72-0.76 (m, 36H), 0.94-1.05 (m, 6H), 5.07 (2d, 2H, 2 x J = 9.3 Hz), 7.01 (m, 2H), 7.11-7.51 (m, 13H), 7.74-7.77 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 12.77, 17.71, 17.75, 79.60, 118.34, 120.72, 121.50, 125.91, 128.53, 128.59, 128.64, 129.13, 129.89, 130.07, 131.22, 134.12, 135.67, 138.79, 153.63, 162.33.



(*aS,aS*)-2-Hydroxy-4,9-bis(-2-(triisopropylsilyloxy)phenyl)-1H-benzo[*f*]isoindole-1,3(2H)-dione 65b

Following the general hydrogenolysis procedure of **64b** (88 mg, 0.11 mmol) gave 70 mg (50 % overall yield from **50b**) of **65b** as a white solid, after flash column chromatography using hexane:EtOAc 9:1 to 2:1, as an eluent.

R_f = 0.29 (Hexane:AcOEt, 4:1)

m.p. = 193-195°C

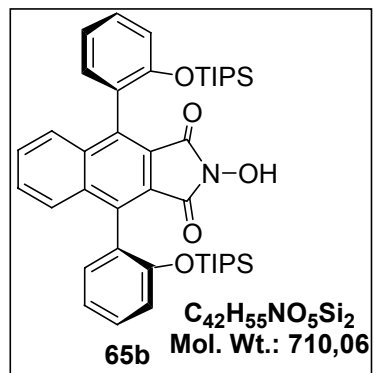
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.72-0.76 (m, 36H), 0.94-1.04 (m, 6H), 6.97- 7.75 (m, 13H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 12.77, 17.74, 118.34, 120.70, 121.34, 125.69, 128.68, 128.73, 130.15, 131.22, 135.57, 138.01, 153.62, 162.18.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3432, 3067, 2941, 2864, 1773, 1730, 1597, 1575, 1491, 1453, 1366, 1281, 1256, 1140, 1104, 1047, 1019, 918, 881, 826, 740.

MS (ESI⁺) m/z (%): 749 (M+39, 100), 733 (M+23, 95)

HRMS (MH⁺, ESI): m/z calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{NO}_5\text{Si}_2$: 710.3691; **found:** 710.3696.



▪ Dicarbamates

General procedure for the synthesis of N-O-protected dicarbamates 66

To the diphenol **50a** or **b** (50-100 mg, 0.1-0.2 mmol) and DMAP (5-10 mg, 40-80 mol %) in anhydrous dichloromethane (2 mL), was added dropwise the corresponding isocyanate (0.11-0.22 mmol, 2.2 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature until completion of the reaction (1 to 2 days, shown by TLC). The solvent was removed under reduced pressure; the residue was purified by flash column chromatography using CH_2Cl_2 :AcOEt 98:2 as an eluent to give the product **66**.

(a*S*,a*S*)-2,2'-(2-(Benzyloxy)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) bis(phenylcarbamate) **66a**

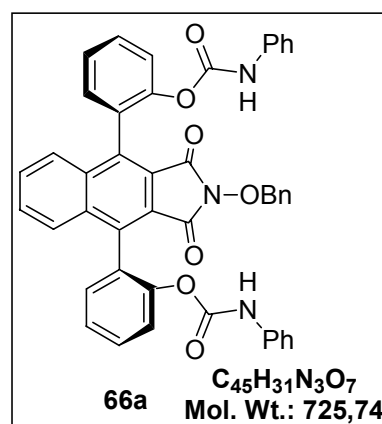
The general procedure described above (dicarbamate formation) was applied, starting from **50b** (49 mg, 0.1 mmol), phenyl isocyanate (24 μL , 0.22 mmol), DMAP (5 mg, 40 mol %). **66a** was obtained as a white solid. (58 mg, 82% yield).

R_f = 0.35 (Hexane: AcOEt, 2:1).

m.p. = 138-139°C

$[\alpha]_D^{25} = +108.5$ ($c = 2$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 5.05 (s, 2H), 6.63 (bs, 2H), 7.23-7.82 (m, 27H).



¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 79.73, 118.86, 121.40, 122.94, 124.06, 125.70, 127.30, 128.53, 128.57, 129.06, 129.16, 129.62, 129.74, 130.32, 131.47, 133.92, 135.27, 135.47, 137.07, 148.72, 152.3, 162.27.

HRMS (MNa⁺, ESI): m/z calcd for C₄₅H₃₁N₃O₇Na: 748.2054; found: 748.2050.

(a*S*,a*S*)-2,2'-(2-(Allyloxy)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) bis(benzylcarbamate) 66b

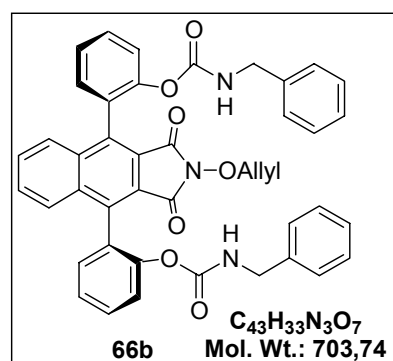
The general procedure described above (dicarbamate formation) was applied, starting from **50b** (44 mg, 0.1 mmol), benzyl isocyanate (0.27 μL, 0.22 mmol) DMAP (5 mg, 40 mol %), **66b** was obtained as a white solid (56 mg, 80% yield).

R_f = 0.33 (CH₂Cl₂: AcOEt, 95:5).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm): 4.09-4.16 (m, 4H), 4.54 (d, 2H, J = 6.27 Hz), 4.90 (bs, 2H), 5.14-5.24 (m, 2H), 5.91-6.01 (m, 1H), 6.72-7.88 (m, 22H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 45.02, 78.54, 121.32, 121.65, 123.14, 125.50, 127.23, 127.45, 127.60, 128.66, 128.75, 129.52, 130.31, 131.48, 131.62, 135.25, 135.62, 137.92, 149.08, 153.99, 162.36.

MS (ESI⁺) m/z (%): 742 (M+39, 92), 726 (M+23, 100).



(a*S*,a*S*)-2,2'-(2-(Benzyloxy)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) bis(naphthalen-1-ylcarbamate) 66c

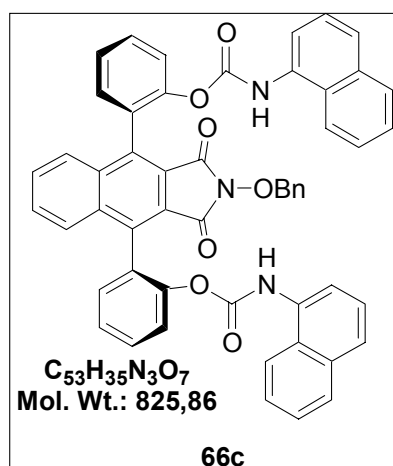
The general procedure described above (dicarbamate formation) was applied, starting from **50b** (70 mg, 0.14 mmol), naphthyl isocyanate (0.74 μL, 0.5 mmol) DMAP (10 mg, 80 mol %), **66c** was obtained as a white solid (45 mg, 38% yield).

R_f = 0.66 (CH₂Cl₂: AcOEt, 95:5).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4.95 (bs, 2H), 6.72 (bs, 2H), 7.17-7.84 (m, 31H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 79.57, 120.55, 121.52, 123.01, 125.54, 125.60, 125.76, 126.05, 126.20, 126.57, 127.4, 128.49, 128.61, 128.68, 129.11, 129.61, 129.77, 130.4, 131.52, 131.54, 131.60, 133.95, 134.02, 135.18, 135.39, 148.9, 152.04, 162.27.

MS (ESI⁺) m/z (%): 927 (M+102, 41), 764 (M-62, 100).



(a*S*,a*S*)-2,2'-(2-(Benzyloxy)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) bis((*S*)-1-phenylethylcarbamate) 66d

The general procedure described above (dicarbamate formation) was applied, starting from **50b** (97.5 mg, 0.2 mmol), (*S*)-1-phenylethyl isocyanate (0.61 μ L, 0.44 mmol) DMAP (16 mg, 80 mol %), **66d** was obtained as a white solid (150 mg, 96% yield).

R_f = 0.40 (CH₂Cl₂: AcOEt, 95:5).

¹H NMR (DMSO D₆, 300 MHz) δ (ppm): 1.19 (d, 6H, *J* = 7.02 Hz), 4.38-4.43 (pt, 2H, *J* = 7.02 Hz), 5.06-5.11 (2d, 2H, *J* = 9.4 Hz), 6.74-7.76 (m, 27H).

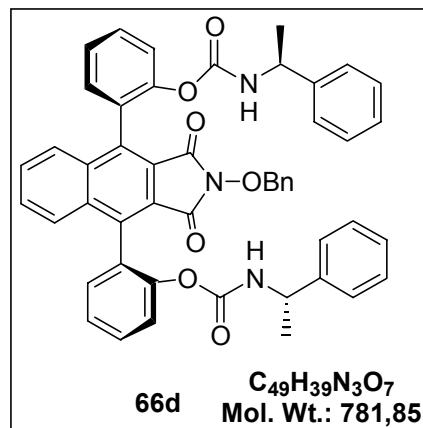
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.31 (d, 6H, *J* = 6.78 Hz), 4.55-4.60 (m, 2H), 4.77-4.79 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.67-7.78 (m, 27H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 21.66, 50.35, 79.55, 121.22, 123.20, 125.43, 125.66 (2x C, intense), 127.28, 127.47, 128.48, 128.59, 129.08, 129.52, 129.74, 130.24, 131.40, 134.00, 135.07, 135.66, 142.53, 149.02, 153.00, 162.27.

MS (ESI⁺) *m/z* (%): 820 (M+39, 65), 804 (M+23,100).

Anal. Calcd for C₄₉H₃₉N₃O₇: C, 75.28; H, 5.03; N, 5.38. Found: C, 75.49; H, 5.01; N, 5.43.

HRMS (MNa⁺, ESI): *m/z* calcd for C₄₉H₃₉N₃O₇Na: 804.2680; found: 804.2669.



(a*R*,a*R*)-2,2'-(2-(Allyloxy)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) bis((*S*)-1-phenylethylcarbamate) 66e

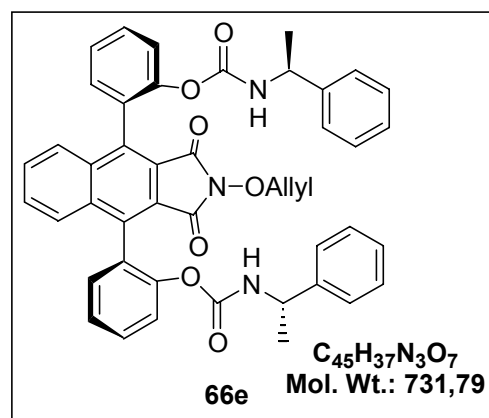
The general procedure described above (dicarbamate formation) was applied, starting from (*aR,aR*)-**50a** (67 mg, 0.15 mmol), (*S*)-1-phenylethyl isocyanate (0.45 μ L, 0.33 mmol) DMAP (14 mg, 80 mol %), **66e** was obtained as a white solid (99 mg, 90% yield).

R_f = 0.45 (CH₂Cl₂:AcOEt, 95:5)

m.p. = 195-196°C

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm): 1.09 (d, 6H, *J* = 6.27 Hz), 4.51-4.84 (m, 6H), 5.15-5.27 (m, 2H), 5.91-6.02 (m, 1H), 7.07-7.83 (m, 22H).

¹H NMR (DMSO D₆, 300 MHz) δ (ppm): 0.89 (d, 6H, *J* = 6.78 Hz), 4.27-4.29 (pt, 2H, *J* = 6.78 Hz), 4.42 (d, 2H), 5.25 (m, 2H), 5.75-6.00 (m, 1H), 7.08-7.69 (m, 24H).



^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 21.77, 50.62, 78.46, 121.28, 121.50, 123.07, 125.40, 125.84, 127.51, 128.61, 128.70 (2x C, intense), 129.34, 130.21, 131.28, 131.64, 135.17, 142.57, 149.14, 152.90, 162.25.

MS (ESI^+) m/z (%): 770 ($M+39$, 100), 754 ($M+23$, 89), 732 ($M+1$, 65).

Anal. Calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7$: C, 73.86; H, 5.10; N, 5.74. Found: C, 73.64; H, 5.16; N, 5.73.

(a*S*,a*S*)-2,2'-(2-Hydroxy-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) bis(phenylcarbamate) 54a

The general hydrogenolysis procedure of 45 mg of **66a** afforded 36.5 mg (93% yield) of **54a** as a white solid

R_f = 0.20 (CH_2Cl_2 :AcOEt, 4:1).

m.p. = 165-166°C

$[\alpha]_D^{25}$ = +200 (c = 0.85, CHCl_3).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 6.95-7.57 (m, 23H), 7.80 (bs, 2H).

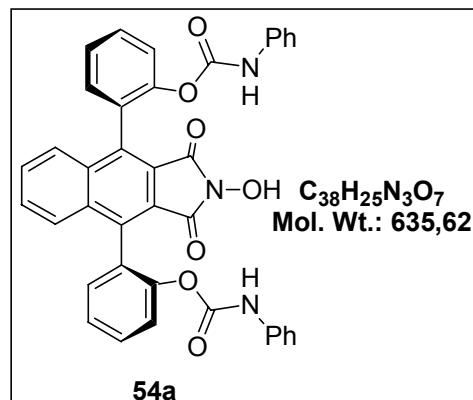
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 118.94, 121.54, 122.68, 123.77, 125.52, 127.35, 128.71, 128.89, 129.69, 130.12, 131.56, 133.84, 135.28, 137.39, 148.78, 152.37, 162.18.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3372, 2912, 1771, 1717, 1594, 1539, 1449, 1378, 1316, 1194, 1048, 1020, 825, 780.

MS (DCI^+ , NH_3 + isobutane) m/z (%): 653 (31), 534 (100), 414 (48).

MS (ESI^+) m/z (%): 674 ($M+39$, 100), 658 ($M+23$, 75).

HRMS (MNa^+ , ESI): m/z calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$: 658.1584; found: 658.1582.



(a*S*,a*S*)-2,2'-(2-Hydroxy-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) bis(benzylcarbamate) 54b

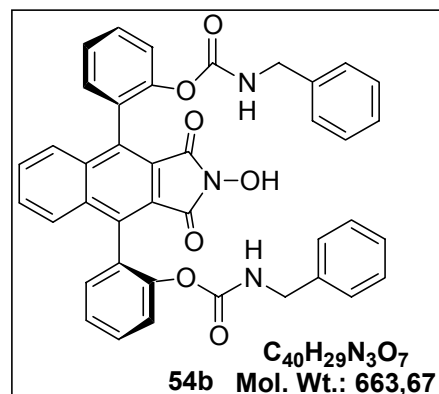
The general procedure of deallylation of **66b** (50 mg) afforded 40 mg (85% yield) of **54b** as a yellowish solid.

R_f = 0.22 (CH_2Cl_2 :AcOEt 4:1).

m.p. = 130-131°C

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 3.60-4.10 (bm, 4H), 5.85 (bs, 1H), 6.74-7.70 (m, 24H).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3339, 2922, 1773, 1721, 1599, 1539, 1486, 1451, 1384, 1217, 1198.



MS (DCI⁺, NH₃+isobutane) m/z (%): 681 (42), 548 (100), 414 (55), 315 (64).

HRMS (MNa⁺, ESI): m/z calcd for C₄₀H₂₉N₃O₇Na: 686.1897; found: 686.1892.

(a*S*,a*S*)-2,2'-(2-Hydroxy-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) bis(naphthalen-1-ylcarbamate) 54c

The general hydrogenolysis procedure of 40 mg of **66c** afforded 30 mg (84% yield) of **54c** as a yellow solid

R_f = 0.26 (CH₂Cl₂:AcOEt, 4:1).

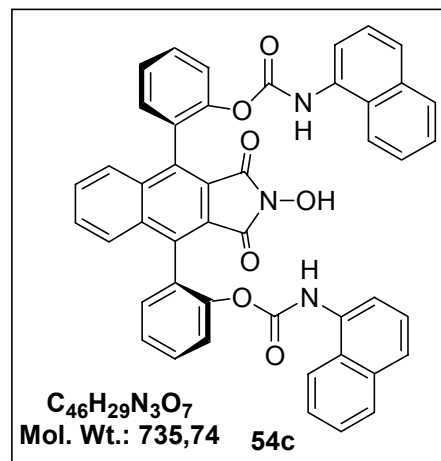
m.p. = 179-180°C

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.05-7.83 (m, 27H).

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3446, 3059 2910, 1772, 1717, 1540, 1488, 1215, 1193, 1051, 1021.

MS (ESI⁺) m/z (%): 775 (M+39, 61), 758 (M+23, 100).

HRMS (MNa⁺, ESI): m/z calcd for C₄₆H₂₉N₃O₇Na: 758.1897; found: 758.1894.



(a*S*,a*S*)-2,2'-(2-Hydroxy-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) bis((*S*)-1-phenylethylcarbamate) 54d

The general procedure of hydrogenolysis of 150 mg **66d** afford 132 mg (white solid, 99% Yield) of **54d**

R_f = 0.27 (CH₂Cl₂:AcOEt, 4:1).

m.p. = 136-137°C

[α]_D²⁵ = -30.8 (c = 1, CHCl₃).

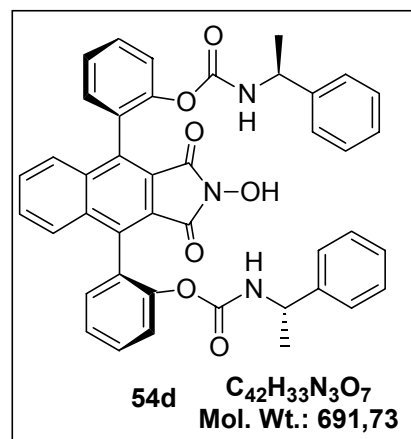
¹H NMR (DMSO D₆, 300 MHz) δ (ppm): 1.19 (d, 6H, J = 7.02 Hz), 4.39-4.44 (m, 2H), 6.71-7.74 (m, 24H), 10.78 (bs, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 21.87, 50.45, 121.22,

122.56, 123.04, 125.25, 125.66, 127.06, 127.46, 128.46, 129.5, 130.04, 131.56, 134.90, 135.62, 142.83, 149.02, 153.22, 163.12.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3322, 3063, 2972, 2927, 1771, 1712, 1602, 1519, 1485, 1444, 1363, 1214, 1194, 1147, 1100, 1068, 1050, 1021, 955, 906.

MS (ESI) m/z (%): 764 (M+73, 13), 730 (M+39, 57), 714 (M+23, 100).



Anal. Calcd for C₄₂H₃₅N₃O₈ (H₂O solvate): C, 71.07; H, 4.97; N, 5.92. **Found:** C, 71.73; H, 5.07; N, 5.91.

HRMS (MNa⁺, ESI): m/z calcd for C₄₂H₃₃N₃O₇Na: 714.2210; **found:** 714.2204.

(a*R*,a*R*)-2,2'-(2-Hydroxy-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) bis((*S*)-1-phenylethylcarbamate) 54e

The general procedure of deallylation of 20 mg of **66e** afforded 18 mg (96% Yield) of **54e** as a yellow solid.

R_f = 0.27 (CH₂Cl₂: AcOEt, 4:1).

m.p. = 131-132°C

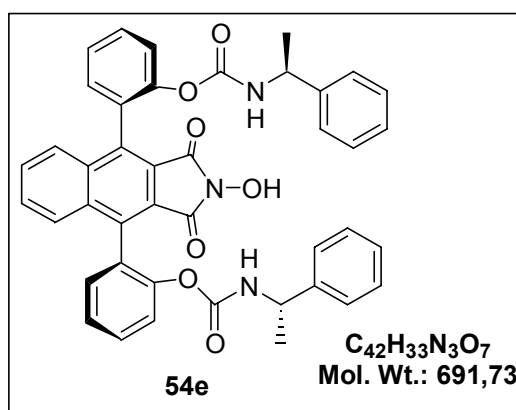
[α]_D²⁵ = -84 (c = 0.5, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.94 (d, 6H, J= 6.3 Hz), 4.37-4.42 (m, 2H), 6.82 (bs, 2H), 7.09-7.81 (m, 24H), 8.45 (bs, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 21.96, 50.77, 121.94, 122.97, 125.20, 126.04, 127.30, 128.60, 128.75, 129.22, 130.02, 131.37, 132.20, 132.33, 134.97, 142.94, 149.37, 153.33, (one carbonyl is missing).

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3322, 3063, 2972, 2927, 1771, 1712, 1602, 1519, 1485, 1444, 1363, 1214, 1194, 1147, 1100, 1068, 1050, 1021, 955, 906.

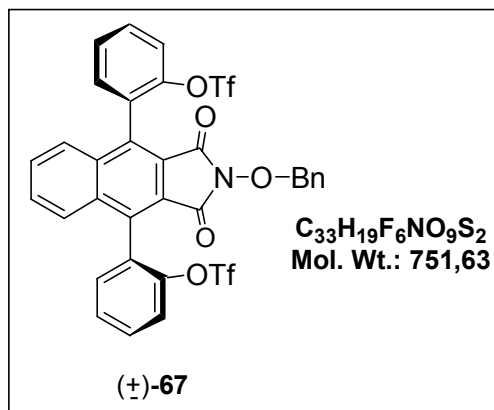
MS (ESI) m/z (%): 764 (13), 730 (M+39, 57), 714 (M+23, 100).



▪ **Triflates**

(±)-2,2'-(2-(Benzyloxy)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]isoindole-4,9-diyl)bis(2,1-phenylene) bis(trifluoromethanesulfonate) 67

The racemic diphenol (±)-**50b** (3.9 g, 8 mmol) (prepared from (±)-**34b**, DMAP (2,342 g, 19.2 mmol) *N*-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (6,859 g, 19.2 mmol) and 100 mL of CH₃CN were mixed in a flask. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24h. The solvent was removed under reduced pressure; the residue was



purified by flash column chromatography using CH₂Cl₂:EtOAc 95:5 as an eluent to give 4.8g (80% yield) of (±)-**67** as a white solid.

R_f = 0.58 (Hexane/ AcOEt 2/1).

m.p. = 178-179°C

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 5.14 (s, 2H), 7.34-7.77 (m, 17H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 80.13, 122.15, 122.36, 128.41, 128.48, 128.72, 128.83, 129.55, 130.11, 130.28, 131.53, 133.08, 133.54, 133.90, 135.34, 147.86, 161.99.

¹⁹F NMR (C₆F₆, 282.39 MHz) δ (ppm): 87.57 (s).

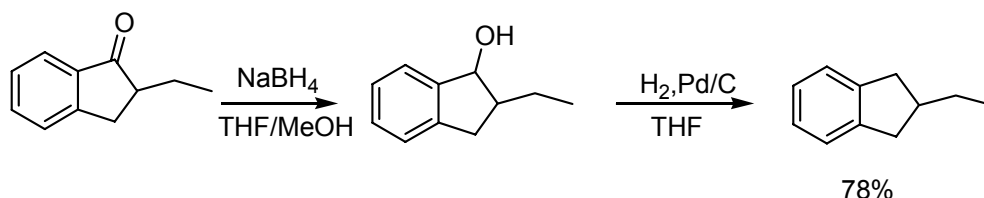
IR (KBr, Pellet) ν (cm⁻¹): 3547, 3481, 3413, 3072, 2963, 2898, 1785, 1730, 1622, 1524, 1487, 1419, 1379, 1248, 1212, 1147, 1049, 1016.

MS (DCI⁺, NH₃ + isobutane) *m/z* (%): 769 (11), 663 (5), 496 (12), 424 (100).

II- Substrates synthesis

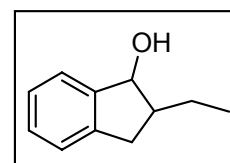
Some substrates, giving poor oxidation results, have not been characterized completely

1- Indan derivatives:



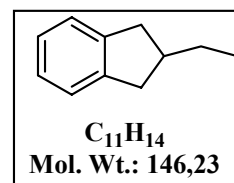
2-Ethylindan-1-ol

A 100 mL, round-bottomed flask, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with 3.2 g (20 mmol) of 2-ethylindan-1-one, 20 mL of DMF and 10 mL of methanol. To the stirred solution, at 0°C, was added 1.11 g (30 mmol) of sodium borohydride in 10 portions; the mixture was allowed to warm to room temperature; after stirring at this temperature for 30 min, 30 mL of 6 N HCl was added to the solution and it was extracted with ether. The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and then concentrated by rotary evaporation, the crude (2.23 g) obtained was used with no more purification.



2-Ethylindan⁹⁹

2-Ethylindan-1-ol was dissolved in 50 mL of THF and 500 mg of 10% Pd/C were added, the mixture was stirred under atmospheric pressure of hydrogen for 6 h. the reaction was filtered through a bed of celite, the filtrate was concentrated under reduced pressure and a flash chromatography (elution with hexane) afforded 1.75 g (60% over 2 steps) of 2-ethylindan as a colorless liquid.



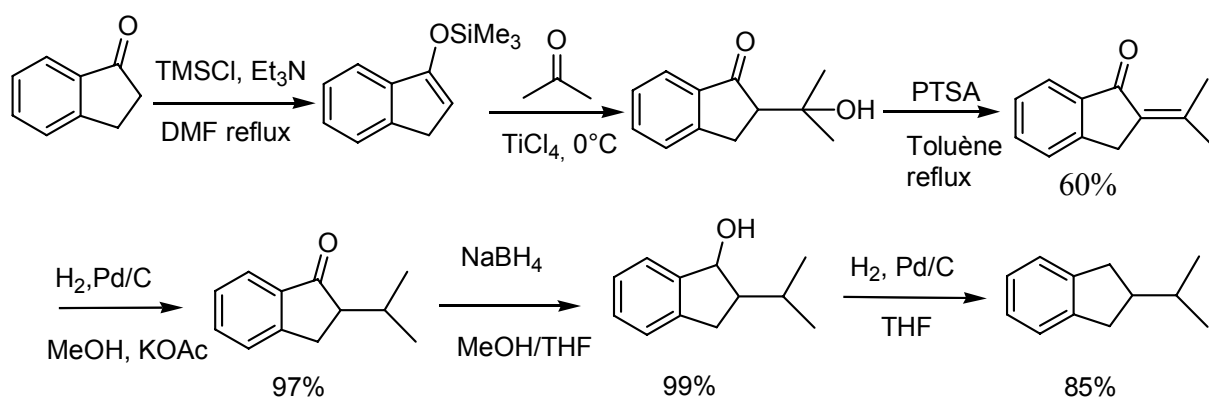
¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 0.89 (t, 3H, J = 7.54 Hz), 1.45 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.48 (m, 2 H), 2.96 (m, 2H), 7.2 (m, 4 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm): : 12.80, 28.65, 39.19, 42.11, 124.54, 126.19, 143.83.

MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z = 164 (M+18,100).

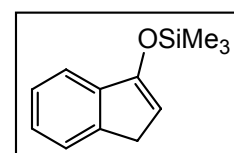
GC (Conditions: 150°C): R_t = 4.5 min.

2-Isopropylindan



Trimethylsilyl enol ether¹⁰⁰

To a stirred mixture of indan-1-one (7.92 g, 60 mmol), dissolved in 90 mL DMF:Et₃N 2:1, was added chlorotrimethylsilane (19 mL, 150 mmol) under nitrogen. The reaction mixture was refluxed for 5h, after which time it was allowed to cool to room temperature. Pentane was then added, the organic layer was washed with saturated bicarbonate solution and dried, the solvent was evaporated, and the desired trimethylsilyl enol ether of indan-1-one was used without further purification.



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.23 (s, 9H), 2.44 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 5.36 (m, 1H), 7.10-7.51 (m, 4H).

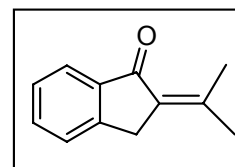
MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z = 204 (M+1, 100), 164, 147, 133.

⁹⁹ R. B. Mitra, G. H. Kulkarni, P. N. Khanna, *Synthesis* **1977**, 415.

¹⁰⁰ S. Dayan, J. Almog, O. Khodzhaev et S. Rozen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2752.

2-Isopropylideneindan-1-one¹⁰¹

To a solution of acetone (0.852 g, 15 mmol) in 12 mL CH₂Cl₂, at 0°C was added titanium chloride (2.85 g, 15 mmol) *via* a syringe under N₂. To this mixture was added, dropwise, the silylenol ether (11 mmol, 2.4 g) in 10 mL methylene chloride. The reaction was stirred for four hours and quenched with water. Extraction with AcOEt gave yellow oil.

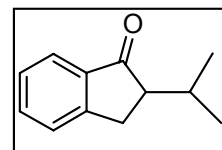


The crude was dissolved in 30 mL of toluene, a small amount of PTSA was added and the solution was reflux of toluene for 2.5h. After solvent evaporation at reduced pressure, purification on silica gel (elution: hexane:AcOEt, 9:1) gave 1.1 g of 2-isopropylideneindan-1-one (60 % yield over 2 steps).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2.01 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 7.33-7.82 (m, 4H).

2-Isopropylindanone

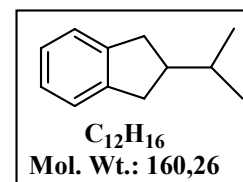
510 mg (3 mmol) of 2-isopropylideneindan-1-one were dissolved in 20 mL of MeOH, 500 mg of AcOK and 50 mg of 10 % Pd/C were added, the reaction was stirred under an atmospheric pressure of hydrogen for 1h. The reaction was filtered through a Celite bed; the filtrate was concentrated under reduced pressure affording 500 mg of a white solid accounting for 97% yield.



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.79 (d, 3H), 1.05 (d, 3H), 2.33-2.5 (m, 1H), 2.62-2.7 (m, 1H), 2.87-3.21 (m, 2H) 7.31-7.76 (m, 4H).

2-Isopropylindan:

The same procedure as ethylindane (reduction of ketone with NaBH₄ followed with a hydrogenolysis) was followed on 375 mg (2.15 mmol) on 2-Isopropylidene-indanone to give colorless liquid, 292 mg (1.82 mmol, 84 % yields).

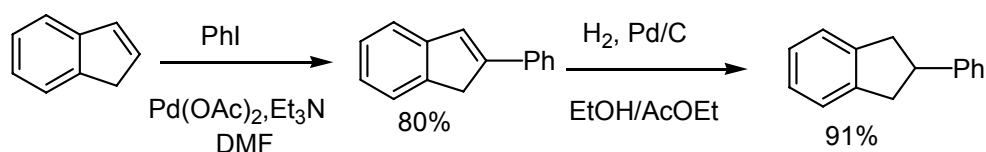


¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 0.99 (d, 6H), 1.66 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 7.06-7.31 (m, 4H).

MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z = 192 (M+18,100).

GC (Conditions: 150°C): R_t = 5.5 min.

¹⁰¹ R. B. Mitra, Z. Muljiani et G. B Reddy, *Synthetic Communications* **1986**, *16*, 1099.

2-Phenylindan


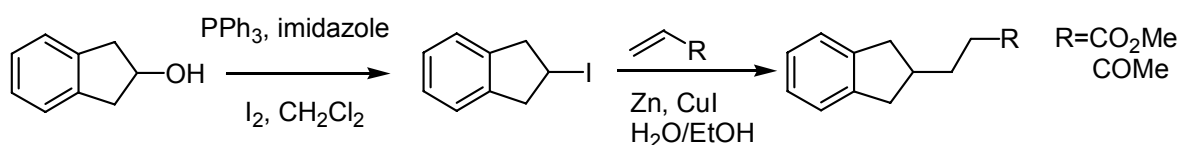
In 60 mL of DMF, 9 mL of triethylamine, 6.4 g (55 mmol) of indene, 0.4 g (3 mol %) of Pd(OAc)₂ and 60 mmol of iodobenzene were stirred under reflux and N₂ for 6 days after which triethylamine and DMF were removed under reduced pressure. The residue was treated with a mixture of dichloromethane (100 mL) and water (100 mL). The organic layer was separated, washed twice with water, dried over Na₂SO₄. Dichloromethane was removed and the residue was recrystallized from 60 mL of ethanol to give 8.43 g (80% yield) of 2-phenyl-1H-indene.

1.5g of 2-Phenyl-1H-indene were dissolved in mixture of 50 mL of EtOH and 15 mL of AcOEt and 230 mg (1 mol %) of 10% Pd/C were stirred under atmospheric pressure of hydrogen for 4 h. the reaction was filtered through a bed of celite, the filtrate was concentrated under reduced pressure and a flash chromatography (hexane:AcOEt, 95:5) afford 1.38 g (91% yield) of 2-phenylindan.

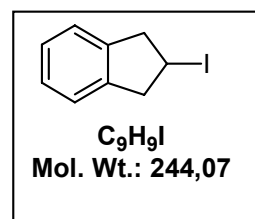
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm: 3.14 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 7.15-7.31 (m, 9H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): 40.93, 45.50, 124.32, 126.20, 126.48, 127.05, 128.46, 142.94, 145.46.

GC (Conditions: 150°C, 2 min, 10 °C/min to 250°C, 10 min): R_t = 12 min.

Functionalized indans:

2-Iodoindan¹¹²

To dry dichloromethane (8 mL) are added in order: PPh₃ (6.24 g, 24 mmol), imidazole (1.6 g, 24 mmol) and iodine (6.1 g, 24 mmol). A solution of indanol in 1 mL CH₂Cl₂ is added and the mixture is stirred at room temperature under argon for 1h. The solvent is removed under vacuum and purification through a column affords 4.77 g (88% yield) as white solid.



¹¹² R. M. Bowman, J. J. McCullough and J. S. Swenton, *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 4503

$R_f = 0.29$ (Hexane).

m.p. = 53-54°C, lit.¹¹²: 52-53°C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 3.37 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.17-7.33 (m, 4 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ ppm: 23.15, 46.01, 123.7, 126.37, 140.9

MS (DCI, NH_3 + isobutane) m/z = 262 (M+18, 100).

GC (Conditions: 150°C, 6 min, 10°C/min to 250°C, 10 min): $R_t = 8.3$ min.

General procedure of iodoindan coupling

To a stirred mixture of CuI (356 mg) and zinc powder (500 mg) in 6 mL of EtOH: H_2O (2:1), was added methylacrylate or but-3-en-2-one (1.5 mmol) under nitrogen followed by 2-iodoindane (1 mmol). The reaction mixture was stirred under nitrogen for 5h, after which time it was filtered through a Celite bed. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography on silica gel.

4-Indan-2-yl-butan-2-one

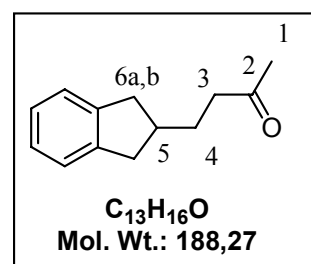
Following the general procedure described above 158 mg of 4-indan-2-yl-butan-2-one as a colourless liquid, (85% yield).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.79 (pseudo q, 2H₄, J = 7.63 Hz), 2.15 (s, 3H₁), 2.36-2.49 (m, 1H₅), 2.50 (t, 2H₃, J = 7.65 Hz), 2.58 (dd, 2H_{6a}, J = 7.95 and 15.25 Hz), 3.03 (dd, 2H_{6b}, J = 7.95 and 15.36 Hz), 7.09-7.18 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 29.22, 29.56, 38.77, 39.31, 42.20, 124.07, 125.86, 142.79, 208.44.

MS (DCI, NH_3 + isobutane) m/z = 206 (M+18, 100), 171 (15), 129 (25).

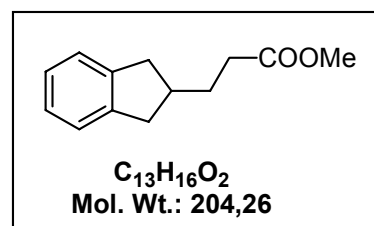
GC (Conditions: 150°C, 6 min, 10 °C/min to 250°C, 10 min): $R_t = 11.5$ min.



3-Indan-2-yl-propionic acid methyl ester

Following the general procedure described above 163 mg of 3-indan-2-yl-propionic acid methyl ester as a colourless liquid, (80% yield).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): same attribution as above: 1.85 (pseudo q, 2H, J = 8 Hz), 2.40 (t, 2H, J = 8 Hz),



2.43-2.52 (m, 1H), 2.59 (dd, 2H, J= 7.54 and 15.25 Hz), 3.05 (dd, 2H, J= 7.54 and 15.45 Hz), 3.67 (s, 3H), 7.09-7.19 (m, 4H).

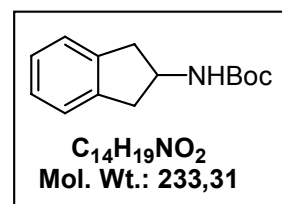
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 30.88, 33.13, 39.10, 39.78, 51.66, 124.52, 126.30, 143.21, 174.17.

MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z = 222 (M+18, 100).

GC (Conditions: 150 °C, 6 min, 10 °C/min to 250 °C, 10 min): R_t = 11.9 min.

***N*-Boc-2-aminoindane:**

2-Aminoindan hydrochloride (169 mg, 1 mmol) was dissolved in 10 mL of MeOH, NaHCO₃ (252 mg, 3 mmol) and Boc₂O (218 mg, 1 mmol) were added. The mixture was stirred overnight then poured into water, extracted with 3 portions of AcOEt. Flash chromatography afforded 210 mg (90% yield) as a white solid.



m.p. = 140-141°C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.45 (s, 9H), 2.78 (dd, 2 H, J = 7.96 and 15.99 Hz), 3.27 (dd, 2H J = 8.00 and 16.02 Hz), 4.54 (bs, 1H), 4.74 (bs, 1H), 7.17-7.24 (m, 4 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 28.53, 40.42, 52.00 (broad), 79.35 (broad), 124.85, 126.78, 141.07, 155.64.

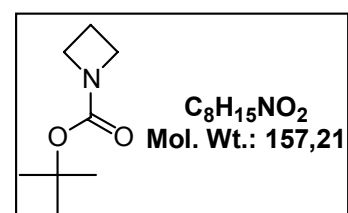
MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z = 251 (M+18, 100).

GC (Conditions: 150°C, 2 min, 10°C/min to 250°C, 10 min): R_t = 7.1 min.

2- Azetidines

***N*-Boc-azetidine**

To a solution of azetidine hydrochloride (187.12 mg, 2 mmol) in 10 mL of methanol, NaHCO₃ (504 mg, 6 mmol) was added at room temperature, and di-*tert*-butyldicarbonate (436 mg, 2 mmol) was added slowly. The mixture was stirred for 26h then poured into water, extracted with AcOEt. The organic layer was washed with diluted HCl and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to give a residue, which was flash chromatographed (hexane:AcOEt, 4:1) to give a colorless oil (217 mg, 70% yield).



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.4 (s, 9H), 2.17 (quint, 2H, J = 7.68 Hz), 3.93 (t, 4H, J = 7.68 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 28.18, 38.19, 56.4, 67.39, 80.14, 155.78.

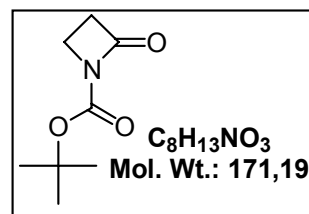
GC (Conditions: 150°C): $R_t = 3.5$ min.

***N*-Boc-azetidin-1-one**

General oxidation procedure of *N*-Boc-azetidine described in page 155 was followed.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 2.99 (t, 2H, $J = 5.25$ Hz), 3.56 (t, 2H, $J = 5.25$ Hz).

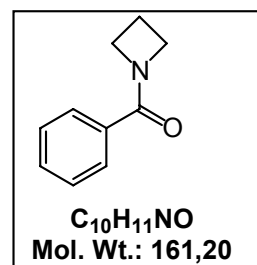
MS (DCI, NH_3 + isobutane) $m/z = 189$ ($M+18$, 100), 133 (57), 79 (28).



General procedure for the synthesis of *N*-acylazetidine :

Example : *N*-benzoylazetidine¹⁰³

To a solution of azetidine hydrochloride (100.9 mg, 1.08 mmol) in 2 mL of CH_2Cl_2 , triethylamine (237 mg, 2.34 mmol) was added at 0°C a solution of benzoyl chloride (164.6 mg, 1.17 mmol) in 1.5 mL of CH_2Cl_2 . The mixture was stirred at 0°C for 2h and then poured into water. The organic layer was washed with 0.5N aqueous HCl, 0.5N aqueous NaHCO_3 and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to give a residue, which was chromatographed (hexane:AcOEt, 1:4 then 2:1) to give *N*-benzoylazetidine (110 mg, 69 %).



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 2.33 (quint, 2H, $J = 7.68$ Hz), 4.20-4.31 (bm, 4H), 7.36-7.64 (m, 5H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 16.14, 48.98, 53.45, 127.89, 128.37, 130.90, 133.39, 170.35.

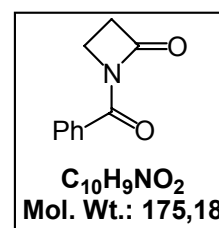
GC (Conditions: 180°C): $R_t = 7.5$ min.

***N*-Benzoylazetidin-1-one¹¹³**

General oxidation procedure of *N*-Benzoyl-azetidine was followed (P 155)

Colorless oil

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 3.10 (t, 2H, $J = 8.25$ Hz), 3.77 (t, 2H, $J = 8.25$ Hz), 7.42-7.99 (m, 5H).



¹⁰³ Y. Otani, O. Nagae, Y. Naruse et Coll., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15191.

¹¹³ F. F. Tanaka, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Chem. Commun.* 1999, 1383.

GC (Conditions: 180°C): $R_t = 7.75$ min.

N-p-Toluoylazetidide¹⁰³,

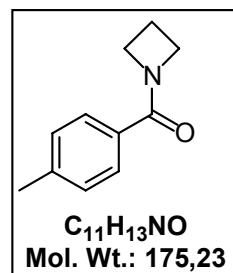
Following the general procedure for the azetidide synthesis, 114 mg (65%) of *N-p*-toluoylazetidide was obtained as a white solid.

m.p. = 84-85°C, lit¹⁰³: 86-87°C

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2.32 (quint, 2H, $J = 7.89$ Hz), 2.37 (s, 3H), 4.22-4.29 (bm, 4H), 7.19 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.53 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 16.03, 21.38, 48.80, 53.40, 127.84, 128.89, 130.43, 141.05, 170.19.

GC (Conditions: 180°C): $R_t = 10.8$ min.



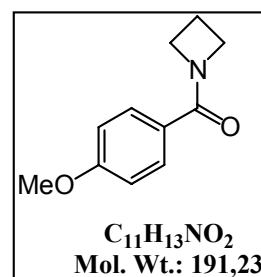
N-p-Anisoylazetidide¹⁰³,

Following the general procedure for the azetidide synthesis, 153 mg (80%) of *N-p*-anisoylazetidide was obtained as a white solid.

m.p. = 65-66°C, lit¹⁰³: 66-67°C

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 2.33 (quint, 2H, $J = 7.86$ Hz), 3.83 (s, 3H), 4.26 (bs, 4H), 6.90 (d, 2H, $J = 13.4$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J = 14.1$ Hz).

GC (Conditions: 180°C): $R_t = 11.3$ min.



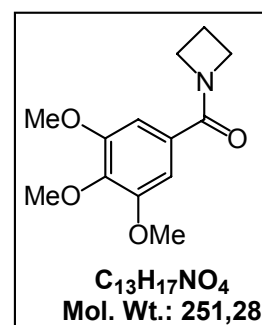
N-3,4,5-Trimethoxybenzoylazetidide,

Following the general procedure for the azetidide synthesis, 150 mg (60%) of *N-3,4,5*-trimethoxybenzoylazetidide was obtained as a white solid.

m.p. = 66-67°C

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2.35 (m, 2H), 3.85 (s, 9H), 4.15-4.31 (bm, 4H), 6.87 (s, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 16.08, 48.80 (broad peak), 53.58 (broad peak), 56.16, 60.75, 105.31, 128.38, 140.27, 152.91, 169.89, (presence of rotamers).



¹⁰³ Y. Otani, O. Nagae, Y. Naruse et Coll., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15191.

***N-p*-Nitrobenzoylazétidine¹⁰³,**

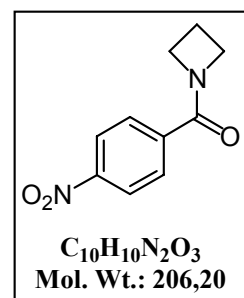
Following the general procedure for the azetidine synthesis, 177 mg (86%) of *N-p*-nitrobenzoylazetidine was obtained as a white solid.

m.p. = 119-120°C, lit¹⁰³: 122-123°C

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2.40 (quint, 2H, J = 7.8 Hz), 4.23- 4.34 (bm, 4H), 7.79 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 8.27 (d, 2H, J = 10.7 Hz)

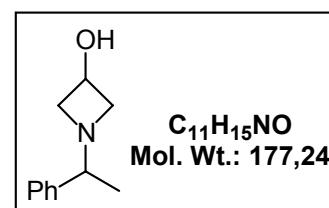
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 16.06, 49.15, 53.27, 123.57, 128.87, 130.90, 139.18, 149.04, 167.77 (presence of rotamers).

GC (Conditions: 220 °C): R_t = 10.3 min.



1-(1-Phenyl-ethyl)-azetidín-3-ol¹⁰⁴

To a solution of 1-Phenyl-ethylamine (48.49 g, 0.40 mol) in isopropyl alcohol (280 mL), was added dropwise epichlorohydrin and NaHCO₃ (54.4 g, 0.6 mol). The resulting mixture was allowed to react at reflux overnight then concentrated under reduced pressure; the residue was dissolved in 160 mL of AcOEt and



washed with 160 mL of saturated brine. After extraction, the organic phase was concentrated to give a viscous yellow oil which is used with no more purification.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.20 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.05 (s, 1H), 2.81-2.93 (m, 2 H), 3.28-3.33 (m, 2H), 3.65-3.79 (m, 1H) 4.32-4.40 (m, 1H), 7.17-7.33 (m, 5 H).

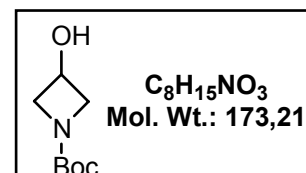
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 20.54, 60.49, 62.57, 62.76, 68.76, 126.97, 127.14, 142.41.

MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z = 178 (M+1, 100).

GC (Conditions: 150°C): R_t = 9.7 min.

***N*-Boc-Azétidin-3-ol,**

A mixture of 1-(1-Phenyl-ethyl)-azetidín-3-ol (8.65 g, 50 mmol), 10% Pd/C (7.50 g) and Boc₂O (11 g, 50 mmol) in MeOH (400 mL) was stirred overnight at room temperature under hydrogen.¹⁰⁵ After



filtration over a Celite pad and concentration, the crude material was purified by flash chromatography (hexane:AcOEt, 2:1) leaving 5.20 g (60% yield) of a colorless oil.

¹⁰⁴ T. Kuniaki, M. Naoto, O. Tokiya, I. Takashi, **2000**, JP2000143622.

¹⁰⁵ P. Karoyan, J. Quancard, J. Vaissermann et G. Chassaing, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2256.

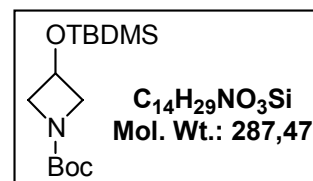
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.43 (s, 9H), 3.03 (bs, 1H), 3.8 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 4.53- 4.60 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 28.23, 58.78 (broad peak), 60.78, 79.62, 156.49.

GC (Conditions: column T°C =150 = Constant): R_t = 6.2 min.

***N*-Boc-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-azetidine**, 344 mg, 60 %

TBDMSCl (315 mg, 2 mmol) was added to a mixture of 1-(1-Phenyl-ethyl)-azetidin-3-ol (346 mg, 2 mmol) Et₃N (0.3 mL, 2.1 mmol) and DMAP (14 mg, 5 mol %) in CH₂Cl₂ (3 mL). The mixture was stirred



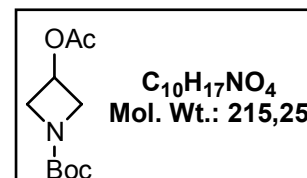
at room temperature overnight, then water (250 mL) was added and the organic materials were extracted with AcOEt. The organic layer was separated, washed with brine (250 mL), and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography to give the product as a white solid (344 mg, 60% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.66 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.84 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.54- 4.62 (m, 1H).

GC (Conditions: 150 °C, 2 min, 10 °C/min to 250 °C, 10 min): R_t = 8.9 min.

***N*-Boc-3-Acetoxyazetidine**

A solution of 1-(1-Phenyl-ethyl)-azetidin-3-ol (173 mg, 1 mmol), anhydride acetic (0.15 mL) and pyridine (50 μL) in CH₂Cl₂ (5 mL) was stirred at room temperature overnight. After concentration, the crude material was purified by flash chromatography (hexane:AcOEt, 9:1) to give 140 mg (65% yield) of a colorless oil.

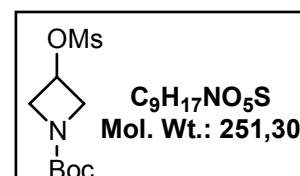


¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.44 (s, 9H), 2.09 (s, 3H), 3.89 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 5.08- 5.18 (m, 1H).

GC (Conditions: 150°C, 2 min, 10°C/min to 250°C, 10 min): R_t = 8 min.

***N*-Boc-3-Methanesulfonyloxyazetidine**

To a stirred solution of 1-(1-phenylethyl)-azetidin-3-ol (502 mg, 2.9 mmol) and triethylamine (0.83 mL, 6 mmol) in CH₂Cl₂ (70 mL), was added dropwise methanesulfonyl chloride (0.33 mL, 4.3 mmol) at 0°C for 1h. The mixture was then poured into ice and treated with



HCl (0.5N), NaHCO₃ then brine. After extraction, the organic layer was reduced. The crude material was purified by flash chromatography to afford 500 mg (69% yield) of a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.44 (s, 9H), 3.06 (s, 3H), 4.09 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 5.15- 5.23 (m, 1H).

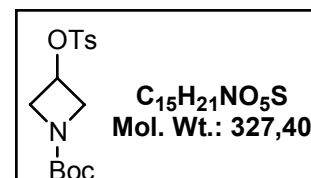
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 28.07, 38.02, 56.30 (broad), 67.37, 79.98, 155.68.

GC (Conditions: 150 °C, 2 min, 10 °C/min to 250 °C, 10 min): R_t = 9.8 min.

***N*-Boc-3-*p*-Toluenesulfonyloxyazetidide**, 567 mg, 72 % yield

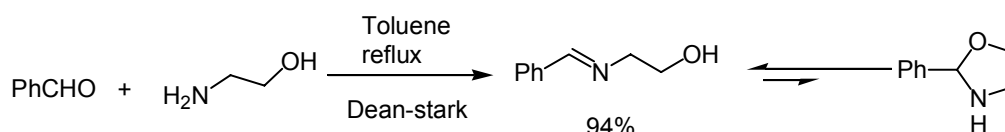
The same procedure as the mesylate was followed.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.43 (s, 9H), 2.54 (s, 3H), 4.12 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 5.12- 5.27 (m, 1H), 7.3-8.05 (m, 4H).



3- *N*-Functionalized oxazolidines

N-benzoyl-2-phenyloxazolidine **68**



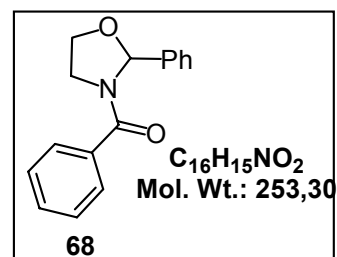
A solution of benzaldehyde (3.4 mL, 33 mmol) and ethanolamine (2.1 mL, 35 mmol) in toluene (200 mL) was refluxed in Dean-Stark apparatus for 6h. The solvent was evaporated to give 2-(benzylideneamino)ethanol as a yellow oil (4.62 g, 93% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2.94 (bs, 1H), 3.72 (t, 2H, J = 5.1 Hz), 3.89 (t, 2H, J = 5.1 Hz), 7.37-7.39 (m, 3H), 7.66-7.69 (m, 2H), 8.26 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 62.31, 63.45, 128.28, 128.66, 130.90, 135.89, 163.29.

1.38 g (9.2 mmol) of 2-(benzylideneamino)ethanol and 1.56 g (20 mmol) of pyridine were dissolved in 50 mL of AcOEt. To the stirred mixture, 1.4 g (10 mmol) of benzoyl chloride was added; the reaction was complete after 2.5h. The solution was filtered and the solvent was removed. Flash chromatography afforded 2 g (87% yield) of a viscous oil.

R_f = 0.55 (hexane: AcOEt, 1:1)



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 3.80-4.15 (bm, 4H), 6.47 (bs, 1H), 7.34-7.50 (bm, 10H).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz, 80°C) δ (ppm): 3.76-4.16 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 7.32-7.40 (m, 10H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 48.48 (broad peak), 66.7 (broad peak), 89.54 (broad peak), 126.80, 127.59, 128.41, 128.91, 130.09, 130.80, 135.92, 138.69, 169.73.

IR (KBr Disks) ν (cm^{-1}): 3506, 3061, 3034, 2985, 2943, 2886, 1717, 1640, 1578, 1491, 1448, 1406, 1368, 1218, 1194, 1067, 1027, 938, 946, 784, 756, 718, 698.

MS (DCI, NH_3 + isobutane) m/z = 254 (100), 149 (13).

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C, 75.87; H, 5.97; N, 5.53. Found: C, 75.86; H, 6.04; N, 5.47.

N-Benzoyl-2-methyloxazolidine

The same procedure used for the synthesis of **68**, replacing benzaldehyde and by acetaldehyde (566 μL , 10 mmol), furnishing a colorless liquid (764 mg, 40% yield).

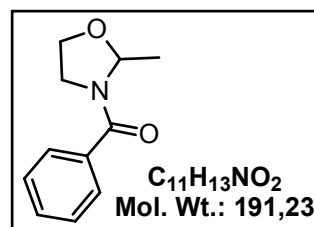
R_f = 0.40 (hexane: AcOEt, 1:1)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.51 (bs, 3H), 3.66-4.12 (bm, 4H), 5.54 (bs, 1H), 7.41-8.07 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 18.98 (broad), 46.96 (broad), 65.22, 85.69, 126.50, 127.55, 129.45, 135.37, 167.93.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3479, 3056, 2983, 2930, 2884, 1716, 1622, 1575, 1447, 1409, 1378, 1201, 1114, 1057, 1013, 883, 790, 698, 663.

MS (DCI, NH_3 + isobutane) m/z = 192(100).



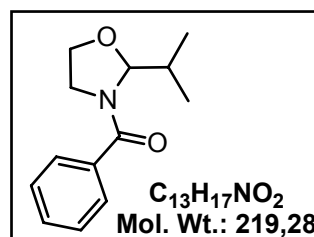
N-Benzoyl-2-iso-propyloxazolidine

The same procedure used for the synthesis of **68**, replacing benzaldehyde by isobutyraldehyde (456 μL , 5 mmol), furnishing a colorless liquid (657 mg, 60% yield).

R_f = 0.57 (hexane: AcOEt, 1:1)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.94 (bd, 6H), 3.51-4.12 (bm, 5H), 5.48 (bs, 1H), 7.41-7.59 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 19.87 (broad), 47.81 (broad), 66.05 (broad), 86.79, 127.42, 128.41, 130.61, 136.24, 169.07, (one carbon is missing).



IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3460, 3061, 2962, 2923, 2874, 1720, 1629, 1577, 1447, 1408, 1384, 1202, 1110, 1064, 1026, 940, 903, 779, 698, 670.

MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z = 220 (100).

***N*-Benzoyl-2-*tert*-butyloxazolidine**

The same procedure used for the synthesis of **68**, replacing benzaldehyde by pivaldehyde (555 μ L, 5 mmol), furnishing a colorless liquid (757 mg, 65% yield)

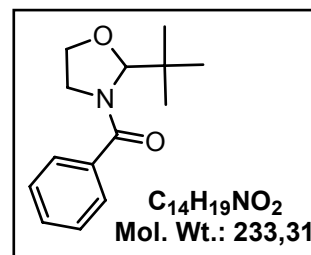
R_f = 0.66 (hexane: AcOEt, 1:1)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.01 (s, 9H), 3.67-3.69 (m, 3H), 4.01-4.03 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 7.38-7.63 (m, 5H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 25.4, 37.97, 49.87, 66.51, 94.13, 128.10, 128.40, 131.00, 136.36, 171.73.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3507, 3061, 2957, 2899, 2869, 1717, 1642, 1578, 1447, 1409, 1379, 1364, 1296, 1183, 1079, 1030, 947, 782, 697, 670.

MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z = 234 (100).



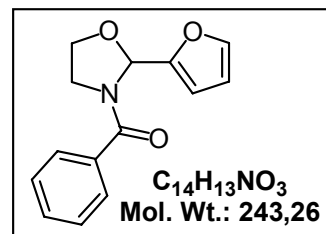
***N*-Benzoyl-2-furyloxazolidine**

The same procedure used for the synthesis of **68**, replacing benzaldehyde by 2-furaldehyde (165 μ L, 2 mmol), furnishing a yellow liquid (267 mg, 55% yield).

R_f = 0.35 (hexane: AcOEt, 1:1)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.83-3.22 (m, 4H), 6.30-6.46 (bs, 3H), 7.36-7.53 (m, 6H).

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3318, 3063, 2938, 2899, 2876, 1720, 1632, 1537, 1488, 1294, 1176, 1066, 1030, 905, 693.

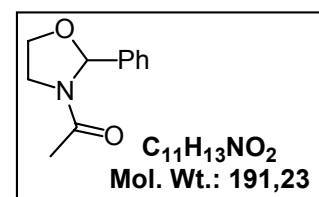


***N*-Acetyl-2-phenyloxazolidine**

The same procedure used for the synthesis of **68**, replacing benzoyl chloride by acetyl chloride (776 μ L, 10 mmol), furnishing a yellow liquid (1.52 g, 80% yield).

R_f = 0.36 (hexane: AcOEt, 1:1)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.85 (s, 1.7H, 1st rotamer)



2.16 (s, 1.3H, 2nd rotamer), 3.62-4.15 (m, 4H), 6.07 (s, 0.42H, 1st rotamer), 6.38 (s, 0.58H, 2nd rotamer), 7.30-7.41 (m, 5H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 22.64, 45.83, 64.69, 89.55, 126.47, 128.70, 129.41, 132.93, 168.14.

IR (KBr Disks) ν (cm⁻¹): 3315, 3064, 3034, 2955, 2888, 1718, 1652, 1558, 1450, 1419, 1370, 1273, 1238, 1177, 1087, 1049, 1027, 989, 945, 759, 716, 619.

MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z = 192 (100), 150 (12).

N-Phenylacetyl-2-phenyloxazolidine

The same procedure used for the synthesis of **68**, replacing benzoyl chloride by phenylacetyl chloride (1.33 mL, 10 mmol), furnishing a yellow liquid (2 g, 75% yield).

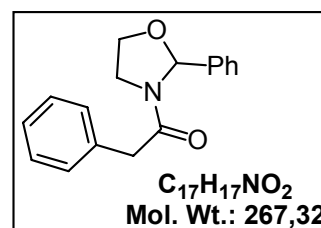
R_f = 0.40 (hexane: AcOEt, 1:1)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.38-4.05 (m, 6H), 6.10 (s, 0.5H, 1st Rotamer), 6.38 (s, 0.5H, 2nd Rotamer), 7.06-7.48 (bm, 10H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 41.02, 45.32, 65.6, 89.12, 126.36, 126.85, 128.34, 128.48, 128.87, 129.42, 133.8, 138.30, 169.10.

IR (KBr Disks) ν (cm⁻¹): 3062, 3030, 2950, 2888, 1725, 1652, 1583, 1495, 1454, 1419, 1367, 1221, 1170, 1070, 1030, 945, 757, 719, 698.

MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z = 268 (100), 150 (6).



N-Pivaloyl-2-phenyloxazolidine

The same procedure used for the synthesis of **68**, replacing benzoyl chloride by pivaloyl chloride (123 μ L, 1 mmol), furnishing a colorless liquid (175 mg, 75% yield).

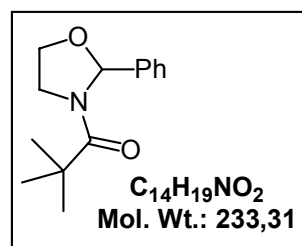
R_f = 0.40 (hexane: AcOEt, 1:1)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.24 (s, 9H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.92-4.04 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 26.95, 38.76, 45.78, 65.70, 90.10, 126.05, 127.94, 138.88, 175.35.

IR (KBr Disks) ν (cm⁻¹): 3373, 3055, 3033, 2967, 2877, 1720, 1632, 1529, 1480, 1407, 1363, 1208, 1159, 1071, 1028, 938, 950, 757, 699.

MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z = 234 (100), 128 (7).



N-Naphthoyl-2-phenyloxazolidine

The same procedure used for the synthesis of **68**, replacing benzoyl chloride by 1-naphthoyl chloride (190 mg, 1 mmol), furnishing an amorphous solid (209 mg, 69% yield).

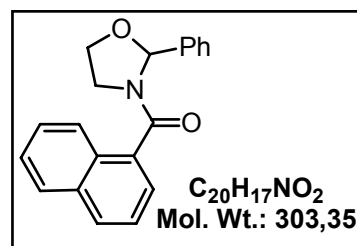
R_f = 0.49 (hexane: AcOEt, 1:1)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.87-4.16 (bm, 4H), 5.70 (bs, 1H), 7.41-7.60 (bm, 12H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 47.09, 66.17, 88.98, 124.49, 125.40, 126.47, 126.60, 127.21, 128.04, 128.48, 128.77, 129.53, 129.89, 133.50, 134.00, 138.81, 168.82.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3290, 3055, 2944, 2884, 1714, 1633, 1585, 1508, 1461, 1418, 1365, 1215, 1176, 1064, 912, 782, 754, 698.

MS (DCI, NH₃ + isobutane) *m/z* = 321 (M+18, 20), 304 (100), 155 (5).



N-*p*-Methoxybenzoyl-2-phenyloxazolidine

The same procedure used for the synthesis of **68**, replacing benzoyl chloride by *p*-methoxybenzoyl chloride (1.35 mL, 10 mmol), furnishing a white solid, (1.86 g, 66% yield).

R_f = 0.40 (hexane: AcOEt, 1:1)

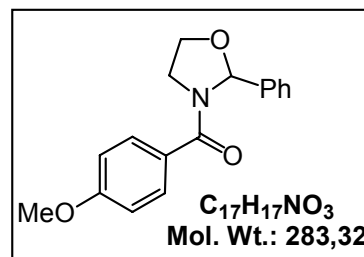
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.78-4.14 (bm, 4H), 3.82 (s, 3H), 6.44 (bs, 1H), 6.86 (bd, 2H), 7.35-7.55 (bm, 7H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 42.86, 55.36, 62.13, 89.86 (broad), 113.60, 126.75, 128.33, 128.96, 129.64, 133.08, 138.67, 161.66, 169.21.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3072, 2951, 2880, 1621, 1605, 1571.

MS (DCI, NH₃ + isobutane) *m/z* = 283 (100), 135 (7).

Anal. Calcd for C₁₇H₁₇NO₃: C, 72.02; H, 6.05; N, 4.95. Found: C, 70.22; H, 6.11; N, 5.05.

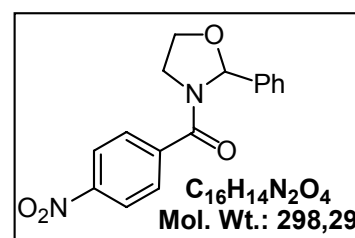


N-*p*-Nitrobenzoyl-2-phenyloxazolidine

The same procedure used for the synthesis of **68**, replacing benzoyl chloride by *p*-nitrobenzoyl chloride (1.85 g, 10 mmol), furnishing a white solid (2.29 g, 77% yield).

R_f = 0.40 (hexane: AcOEt, 1:1)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.65-4.22 (bm, 4H), 5.97 (bs, 0.4H, 1st rotamer), 6.5 (bs, 0.6H, 2nd rotamer), 7.35-8.3 (bm, 9H).



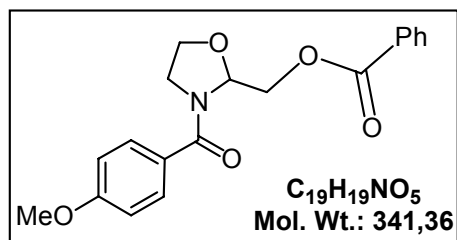
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 123.76, 126.85, 128.75, 129.37, 167.38, (4 carbons are missing).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3111, 3070, 2935, 2894, 1617, 1638, 1597, 1351

MS (DCI, NH_3 + isobutane) m/z = 298 (100), 193 (10), 150 (7).

N-p-Methoxybenzoyl-2-benzoylmethyloxazolidine

The same procedure used for the synthesis of **68**, replacing benzaldehyde and benzoyl chloride by *O*-benzoylacetaldehyde (1.5g, 10 mmol) and *p*-methoxybenzoyl chloride (1.35 mL, 10 mmol), furnishing a white solid (1.72 g, 63% yield).



R_f = 0.38 (hexane: AcOEt, 1:1)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 3.72-4.25 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.62 (d, 2H, J = 3.3 Hz), 5.89 (t, 1H, J = 3.3 Hz), 6.90-8.08 (m, 9H).

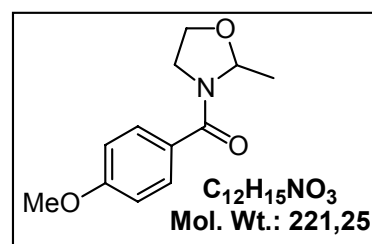
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 47.69 (broad), 55.20, 63.40, 66.57, 86.75, 113.55, 127.51, 128.30, 129.44, 129.50, 129.74, 132.97, 161.54, 165.90, 169.02.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2950, 2882, 1714, 1617, 1630, 1604, 1512.

MS (DCI, NH_3 + isobutane) m/z = 342 (100), 220 (23).

N-p-Methoxybenzoyl-2-methyloxazolidine

The same procedure used for the synthesis of **68**, replacing benzaldehyde and benzoyl chloride by acetaldehyde (170 μL , 3 mmol) and *p*-methoxybenzoyl chloride (400 μL , 3 mmol), furnishing a colorless liquid (265 mg, 40% yield).



R_f = 0.33 (hexane: AcOEt, 1:1)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ (ppm): 1.37 (d, 3H, J = 5.4 Hz), 3.38-4.09 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 5.39 (q, 1H, J = 5.4 Hz), 6.99 (d, 2H), 7.57 (d, 2H).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3067, 2993, 2939, 2882, 2848, 1620, 1604, 1570, 1510, 1419, 1400, 1372, 1302, 1249, 1216, 1184, 1113, 1059, 1015, 967, 884, 844, 762.

MS (DCI, NH_3 + isobutane) m/z = 222 (100), 135 (5).

N-p-Methoxybenzoyl-2-isopropylloxazolidine

The same procedure used for the synthesis of **68**, replacing benzaldehyde and benzoyl chloride by isobutyraldehyde (456 μL , 5 mmol) and *p*-methoxybenzoyl chloride (670 μL , 5 mmol), furnishing a colorless liquid (846 mg, 68% yield).

R_f = 0.52 (hexane: AcOEt, 1:1)

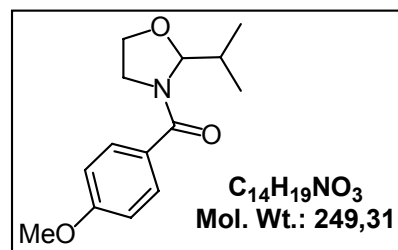
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.86 (d, 3H, 1st rotamer), 0.94 (d, 3H, 2nd rotamer), 2.15 (b peak, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.6-4.04 (m, 4H), 5.27 (d, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.57 (d, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 17.98, 30.87, 55.39, 66.28, 92.85, 113.61, 128.49, 129.66, 161.57, 169.38.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3465, 2962, 2874, 1788, 1727, 1620, 1604, 1573, 1511, 1419, 1402, 1383, 1304, 1252, 1171, 1110, 1065, 1027, 942, 905, 842, 767, 618.

MS (DCI, NH₃ + isobutane) *m/z* = 250 (100), 135 (7).

Anal. Calcd for C₁₄H₁₉NO₃: C, 67.45; H, 7.68; N, 5.62. Found: C, 67.4; H, 7.66; N, 5.43.



N-p-Methoxybenzoyl-2-*tert*-butylloxazolidine

The same procedure used for the synthesis of **68**, replacing benzaldehyde and benzoyl chloride by pivaldehyde (833 μL , 7.5 mmol) and *p*-methoxybenzoyl chloride (1 mL, 7.5 mmol), furnishing a white solid (1.42 g, 72% yield).

R_f = 0.64 (hexane: AcOEt, 1:1)

m.p. = 84-85°C.

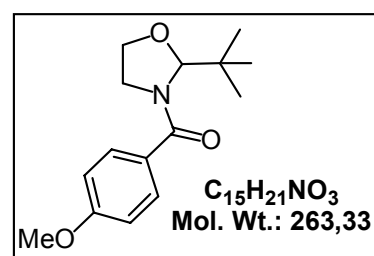
¹H NMR (DMSO *D*₆, 300 MHz) δ (ppm): 0.92 (s, 9H), 3.61-4.00 (m, 4H), 3.82(s, 3H), 5.43(s, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.60 (d, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 25.40, 37.93, 55.45, 66.58, 94.11, 113.65, 128.46, 130.19, 161.87, 171.59.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2966, 2860, 1617, 1640, 1605, 1571.

MS (DCI, NH₃ + isobutane) *m/z* = 264 (100), 135 (7).

Anal. Calcd for C₁₅H₂₁NO₃: C, 68.42; H, 8.04; N, 5.32. Found: C, 68.56; H, 8.08; N, 5.43.



N-p-Methoxybenzoyl-2-*o*-bromophenyloxazolidine

The same procedure used for the synthesis of **68**, replacing benzaldehyde and benzoyl chloride by *o*-bromobenzaldehyde (1.17 mL, 10 mmol) and *p*-methoxybenzoyl chloride (1.35 mL, 10 mmol), furnishing a white solid (3.36 g, 93% yield).

R_f = 0.41 (hexane: AcOEt, 1:1)

m.p. = 117-118°C.

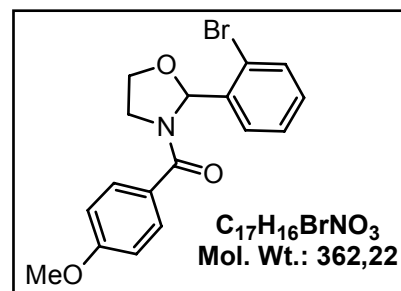
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.54- 4.12 (bm, 7H), 6.58 (bs, 1H), 7.18-7.74 (m, 8H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 42.99, 55.46, 62.49, 90.27, 113.72, 123.38, 126.20, 127.55, 128.31, 128.98, 129.66, 130.55, 133.71, 136.95, 161.78, 169.33.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3309, 2948, 2890, 2839, 1620, 1606, 1569, 1509, 1422, 1402, 1364, 1303, 1252, 1213, 1181, 1068, 1017, 847, 762.

MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z = 362 (100), 282 (24).

Anal. Calcd for C₁₅H₂₁NO₃: C, 56.38; H, 4.46; N, 3.87. **Found:** C, 56.84; H, 4.51; N, 3.63.



N-p-Methoxybenzoyl-2-*p*-bromophenyloxazolidine

The same procedure used for the synthesis of **68**, replacing benzaldehyde and benzoyl chloride by *p*-bromobenzaldehyde (0.925 g, 5 mmol) and *p*-methoxybenzoyl chloride (675 μL, 5 mmol), furnishing a white solid (1.08 g, 60 % yield).

R_f = 0.41 (hexane: AcOEt, 1:1)

m.p. = 81-82°C.

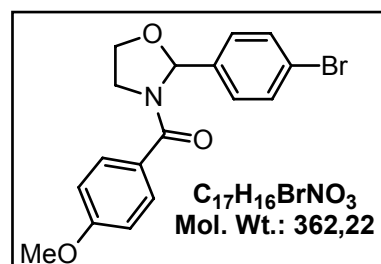
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.75-4.15 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 6.40 (bs, 1H), 6.88 (bd, 2H), 7.361-7.503 (m, 6H).

¹H NMR (DMSO *D*₆): 3.80- 4.12 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 6.24 (bs, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.43(d, 2H), 7.57 (d, 4H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 47.77 (broad), 55.47 (broad), 66.38, 89.29, 113.71, 122.92, 127.75, 128.68, 129.78, 131.66, 138.03, 161.84, 169.52.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3071, 2985, 2959, 2931, 2897, 2838, 1623, 1602, 1570, 1512, 1422, 1393, 1357, 1307, 1255, 1220, 1178, 1075, 1027, 983, 852, 838, 804.

MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z = 362 (100), 282 (27).



N-p-Methoxybenzoyl-2-*o*-chlorophenyloxazolidine

The same procedure used for the synthesis of **68**, replacing benzaldehyde and benzoyl chloride by *o*-chlorobenzaldehyde (1.12 mL, 10 mmol) and *p*-methoxybenzoyl chloride (1.35 mL, 10 mmol), furnishing a white solid (3.05 g, 96 % yield).

R_f = 0.41 (hexane: AcOEt, 1:1)

m.p. = 105-106°C.

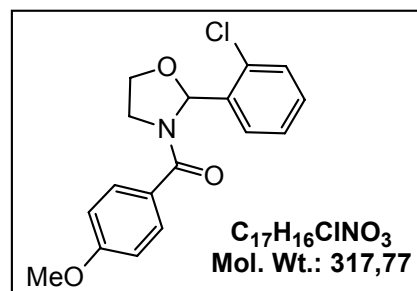
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.79 (s, 3H), 3.94-4.14 (m, 4H), 6.63 (bs, 1H), 6.83-7.44 (m, 8H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 47.8-48.2 (broad), 55.41, 66.1-66.6 (broad), 88.42, 113.66, 126.88, 127.79, 128.29, 129.63, 130.37, 132.10, 133.78, 135.47, 161.72, 169.18.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3068, 2961, 2893, 1620, 1604, 1569, 1511, 1422, 1402, 1364, 1302, 1252, 1213, 1178, 1068, 1017, 984, 843, 755.

MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z = 318 (100), 282 (13), 135 (18).

Anal. Calcd for C₁₇H₁₆ClNO₃: C, 64.26; H, 5.08; N, 4.417. **Found:** C, 64.22; H, 5.06; N, 4.31.



N-p-Methoxybenzoyl-2-*o*-fluorophenylloxazolidine

The same procedure used for the synthesis of **68**, replacing benzaldehyde and benzoyl chloride by *o*-fluorobenzaldehyde (1.06 mL, 10 mmol) and *p*-methoxybenzoyl chloride (1.35 mL, 10 mmol), furnishing a white solid (2.97 g, 96% yield).

R_f = 0.41 (hexane: AcOEt, 1:1)

m.p. = 95-96°C.

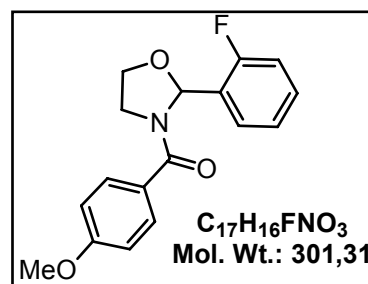
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.77 (s, 3H), 3.91-4.16 (m, 4H), 6.53 (bs, 1H), 6.83-7.51 (m, 8H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 47.8 (broad peak), 55.26, 66.47 (broad peak), 86.37, 113.50, 115.8, 123.90, 125.6, 127.72, 128.77, 129.51, 130.58, 159.27, 161.57, 168.88.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3069, 2985, 2888, 1622, 1602, 1570, 1514, 1423, 1403, 1368, 1307, 1256, 1231, 1183, 1111, 1072, 1020, 983, 855, 757.

MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z = 302 (100), 135 (15).

Anal. Calcd for C₁₇H₁₆FNO₃: C, 67.76; H, 5.35; N, 4.65. **Found:** C, 67.91; H, 5.36; N, 4.66.



N-p-Methoxybenzoyl-2-*o*-iodophenylloxazolidine

The same procedure used for the synthesis of **68**, replacing benzaldehyde and benzoyl chloride by *o*-iodobenzaldehyde (0.46 g, 2 mmol) and *p*-methoxybenzoyl chloride (270 μL, 2 mmol), furnishing a white solid (720 mg, 88% yield).

R_f = 0.41 (hexane: AcOEt, 1:1)

m.p. = 112-113°C.

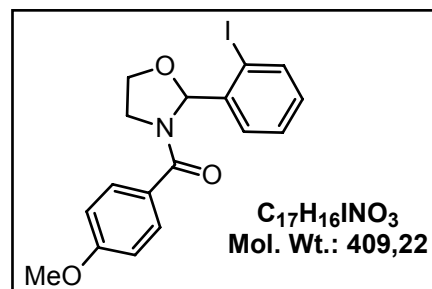
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.82 (s, 3H), 4.04-4.13 (m, 4H), 6.43 (bs, 1H), 7.03-7.88 (m, 8H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 55.43, 93.9, 97.88, 113.73, 127.80, 128.38, 129.00, 129.70, 130.72, 139.72, 140.40, 161.76, 169.32. (2 peaks are missing because of coalescence),

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3317, 3060, 2955, 2884, 1617, 1605, 1568, 1509, 1420, 1399, 1360, 1302, 1252, 1213, 1178, 1065, 1014, 984, 842, 755.

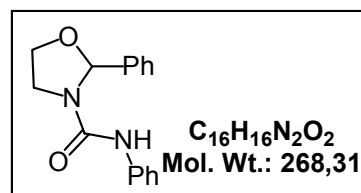
MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z = 310 (100), 282 (50).

Anal. Calcd for C₁₇H₁₆INO₃: C, 49.9; H, 3.95; N, 3.43. **Found:** C, 50.17; H, 4.06; N, 3.42.



N-(*N'*-Phenylcarbamoyl)-2-phenyloxazolidine

To a well stirred boiling ether solution of 2-(benzylidene-amino)-ethanol (0.75 g, 5 mmol) containing 0.1 mL of pyridine, phenylisocyanate (0.6 g, 5 mmol) was added dropwise. The reflux was continued for 1h, cooling the solution



gave a precipitate which was filtered and washed with ether. After a usual work up, a white solid was obtained in 82% yield (1.1 g).

R_f = 0.58 (hexane: AcOEt, 1:1)

m.p. = 109-110°C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.68-4.21 (m, 4H), 6.02 (bs, 1H), 6.10 (s, 1H) 6.99-7.53 (m, 10H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 45.49, 65.98, 89.60, 119.60, 123.32, 127.10, 128.87, 129.12, 129.83, 138.28, 138.39, 153.03.

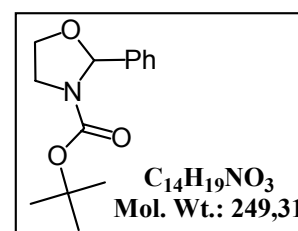
IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3288, 3035, 29985, 2886, 2864, 1635, 1591.

MS (DCI, NH₃ + isobutane) m/z = 269 (100), 150 (66).

Anal. Calcd for C₁₆H₁₆N₂O₂: C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44. **Found:** C, 71.71; H, 5.98; N, 10.49.

N-*tert*-Butoxycarbonyl-2-phenyloxazolidine

2-(Benzylidene-amino)-ethanol (0.75 g, 5 mmol) was dissolved in 20 mL of CH₂Cl₂, Boc anhydride (5.5 mmol) was added dropwise,



the mixture was stirred for 2h at room temperature then the solvent was removed. Flash chromatography afford white solid (1.2 g, 90 %) of *N*-Boc-2-phenyloxazolidine.

R_f = 0.67 (hexane: AcOEt, 1:1)

m.p. = 45-46°C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.33 (s, 9H), 3.51-3.84 (m, 2H), 4.00-4.14 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 5H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 28.27, 45.07, 65.75, 80.04, 89.25, 126.64, 128.26, 128.59, 139.78, 153.24.

IR (KBr Disks) ν (cm⁻¹): 3373, 3055, 3033, 2967, 2877, 1720, 1632, 1529, 1480, 1407, 1363, 1208, 1159, 1071, 1028, 983, 950, 757, 699.

MS (DCI, NH₃ + isobutane) *m/z* = 250 (15), 211 (7), 150 (100), 106 (18).

N,O-Dibenzoyl-2-aminoethanol¹¹⁴

Oxidation product of *N*-benzoyl-2-phenyloxazolidine.

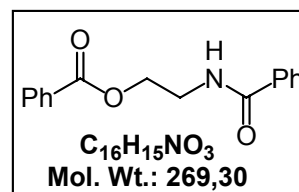
R_f = 0.52 (hexane: AcOEt, 1:1),

m.p. = 83-84°C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.88 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 6.64 (bs, 1H), 7.42-8.07 (m, 10H).

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3385, 3065, 2985, 2939, 2896 1696, 1642, 1602, 1581, 1519, 1484, 1453, 1337, 1281, 1261, 1131, 1071, 1027, 976, 923, 703, 681.

MS (DCI, NH₃ + isobutane) *m/z* = 287 (M+18, 39), 270 (100), 148 (99).



¹¹⁴ H. Stamm, T. Mall, R. Falkenstein, J. Werry et D. Speth, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1603.

III- General procedure for oxidation:

1 mmol scale:

In 50 mL round bottom flask equipped with a stirring bar, 10 mL of acetonitrile, 5 mg (0.05 mmol, 5 mol %) of CuCl, 1 mmol of substrate and 1 to 4 mol % of catalyst were combined. The flask was closed with a septum and flushed with oxygen. A balloon filled with oxygen was then connected with the flask and stirring was maintained at a controlled temperature.



Samples were analyzed using a GC and/or TLC. After reaction, a standard was added and the conversion was measured relative to the standard by GC or NMR. The enantiomeric excess of the product (or the remaining substrate) was determined after purification by column Chromatography.

10 μ mol scale screening:

10 μ L of 1M solution of substrate in acetonitrile, 25 μ L of 0.02M solution of CuCl (5 mol %) in acetonitrile and 10 μ L of 0.01M solution of catalyst (1 to 4 mol %) in acetonitrile, were combined in 2 mL flask. The appropriate volume of acetonitrile was added to adjust the concentration of substrate to 10^{-1} or



10^{-2} M. The flask was closed with a septum, flushed with oxygen and 1 mL of oxygen was added using a syringe. The flask was kept at 35°C without stirring. Samples were analyzed by GC and/or TLC. The reaction was quenched by 1 eq. of hydroquinone and standard was added. Conversions were measured relative to the standard by GC or NMR (internal standard for oxazolidines was triphenylmethane). The enantiomeric excess of the product (or the remaining substrate) was determined after purification semi-preparative TLC.

Determination of the ee of 2-substituted indan-1-ones

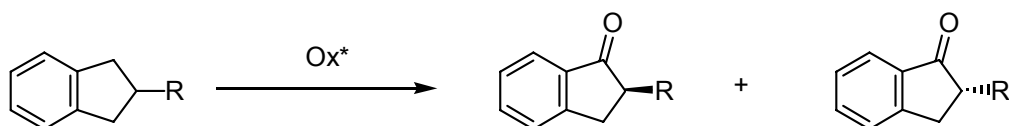
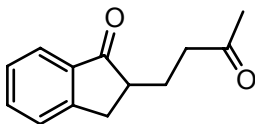
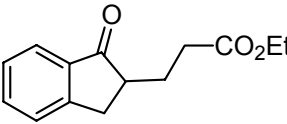
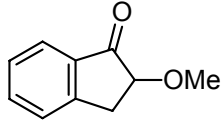
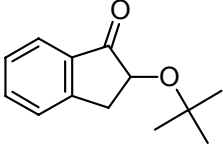
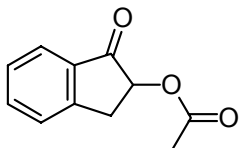
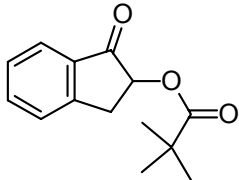
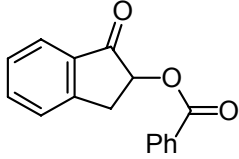
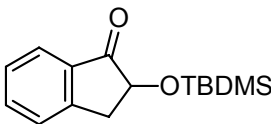
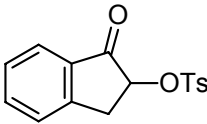
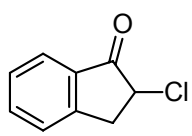


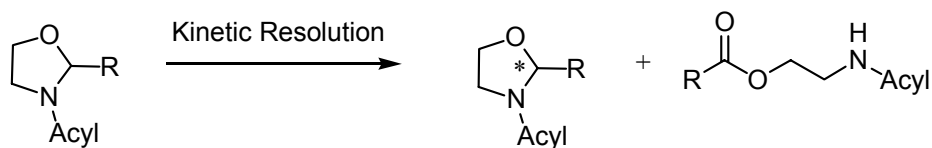
Table. Methods for the determination of the yield and ee of 2-substituted indan-1-ones

Assay	Method	Conditions	Indanone	Retention Time (min)
Yield	GC	150 °C, constant		5.74
ee	HPLC Chiralpak AS	10 % <i>i</i> PrOH/Hexane 0.5 mL/min		12.4 14.7
Yield	GC	150 °C = cste		6.9
ee	HPLC Chiralpak AS	5 % <i>i</i> PrOH/Hexane 0.5 mL/min		6.7 8.1
Yield	GC	150 °C, 2 min 10 °C/min to 250 °C, 10 min		10.5
ee	HPLC Chiralpak AS	10 % <i>i</i> PrOH/Hexane 0.5 mL/min		10.1 11.6
Yield	GC	150 °C, 6 min 10 °C/min to 250 °C, 10 min		15.1
ee	HPLC Chiralpak AS	20 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		10.1 13.9

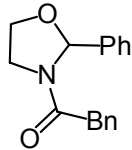
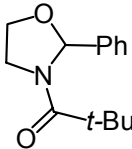
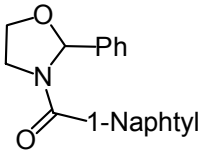
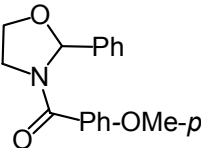
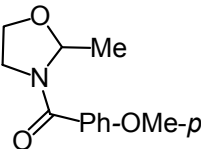
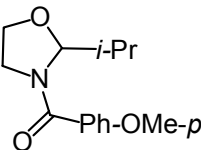
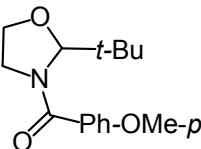
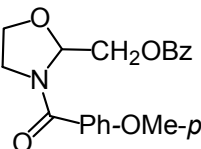
Yield	GC	150 °C, 6 min 10 °C/min to 250 °C, 10 min		14.5
ee	HPLC Chiralpak AS	20 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.5 mL/min		12.2 15.2
Yield	GC	150 °C, 2 min 10 °C/min to 250 °C, 10 min		6.5
ee	HPLC Chiralpak AS	10 % <i>i</i> PrOH/Hexane 0.5 mL/min		7.6 9.5
Yield	GC	150 °C Constant		7.6
ee	HPLC Chiralpak AS	3 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		13.5 15.3
Yield	GC	180 °C, constant		6.5
ee	HPLC ChiralCel AD-H	10 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		10.4 12.5
Yield	GC	180 °C, constant		6.8
ee	HPLC Chiralpak AS	16 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		10.1 12.2
Yield	GC	180 °C, 2 min 10 °C/min to 250 °C, 10 min		7.1
ee	HPLC Chiralpak AS	20 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		5.8 4.7
Yield	GC	180 °C, 2 min 10 °C/min to 250 °C, 10 min		13.7
ee	HPLC Chiralpak AS	20 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		8.5 15.4

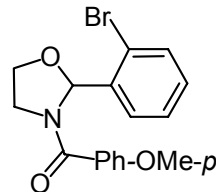
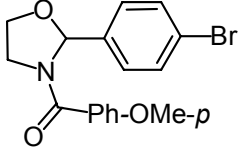
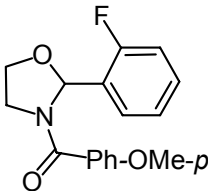
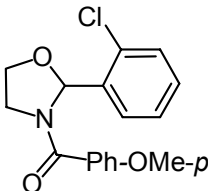
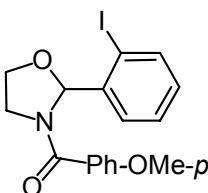
Experimental Section

Yield	GC	180 °C, constant		8.1
ee	HPLC	1 % <i>i</i> PrOH/Hexane		8.4
	ChiralCel AD-H	0.5 mL/min		9.2
Yield	GC	NMR		
ee	HPLC	10 % <i>i</i> PrOH/Hexane		11.5
	Chiralpak AS	1.0 mL/min		15
Yield	GC	180 °C, constant		5.3
ee	HPLC	3 % <i>i</i> PrOH/Hexane		8.4
	Chiralcel - ODH	1.0 mL/min		9.2

Determination of conversion and ee of *N*-acyloxazolidines

Table. Methods for the determination of conversion and ee of *N*-acyloxazolidines.

Assay	Method	Conditions	Oxazolidine	Retention time (min)
Conversion	GC	150 °C, 2 min 20 °C/min to 250 °C, 10 min		9.9
ee	HPLC Chiralpak As	50 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		9.0 13.9
Conversion	GC	150 °C, 2 min 20 °C/min to 250 °C, 10 min		6.6
ee	HPLC Chiralpak AS	50 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		12.3 minor 14.7 major
Conversion	GC	150 °C, 2 min 20 °C/min to 250 °C, 10 min		7.4
ee	HPLC Chiralpak As	33 % <i>i</i> PrOH/Hexane 0.5 mL/min		10 11.4
Conversion	GC	150 °C, 2 min 20 °C/min to 250 °C, 10 min		7.6
ee	HPLC Chiralpak AS	2 % <i>i</i> PrOH/Hexane 0.5 mL/min		21.3 23
Conversion	GC	150 °C, 2 min 20 °C/min to 250 °C, 10 min		7.1
ee	HPLC Chiralpak AS	33 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		14.9 21.52

Conversion	GC	150 °C, 2 min 20 °C/min to 250 °C, 15 min		13.4
ee	HPLC Chiralpak AS	20 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		17.9 31.3
Conversion	GC	150 °C, 2 min 20 °C/min to 250 °C, 10 min		8
ee	HPLC Chiralpak AS	5% <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		13.3 minor 9.1 major
Conversion	GC	150 °C, 2 min 20 °C/min to 280 °C, 15 min		15.3
ee	HPLC Chiralpak AS	50 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		22.3 24.6
Conversion	NMR	Internal reference (TPM) In DMSO		
ee	HPLC Chiralpak AS	50 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		9.8 19.3
Conversion	NMR	Internal reference (TPM) In DMSO		
ee	HPLC Chiralpak AS	20 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		10.3 15.6
Conversion	NMR	Internal reference (TPM) In DMSO		
ee	HPLC Chiralpak AS	10 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		13.4 26.9
Conversion	NMR	Internal reference (TPM) In DMSO		
ee	HPLC Chiralpak AS	10 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		7.0 10.5
Conversion	NMR	Internal reference (TPM) In DMSO		
ee	HPLC Chiralpak AS	20 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		34.6 24.5

Conversion	NMR	Internal reference (TPM)		
		In DMSO		
ee	HPLC Chiralpak AS	50 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		9.0 13.9
Conversion	NMR	Internal reference (TPM)		
		In DMSO		
ee	HPLC Chiralcel - ODH	5% <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		40.7 49.5
Conversion	NMR	Internal reference (TPM)		
		In DMSO		
ee	HPLC Chiralpak AS	50 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		8.4 23.6
Conversion	NMR	Internal reference (TPM)		
		In DMSO		
ee	HPLC Chiralpak AS	50 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		10.6 31.5
Conversion	NMR	Internal reference (TPM)		
		In DMSO		
ee	HPLC Chiralpak AS	50 % <i>i</i> PrOH/Hexane 1.0 mL/min		14.05 34.6

Annexes

New aerobic oxidation of benzylic compounds: efficient catalysis by *N*-hydroxy-3,4,5,6-tetraphenylphthalimide (NHTPPI)/CuCl under mild conditions and low catalyst loading†

Malek Nechab, Cathy Einhorn and Jacques Einhorn*

Laboratoire d'Etudes Dynamiques et Structurales de la Sélectivité/UMR 5616, Université Joseph Fourier, BP 53, 38041 Grenoble, Cedex 9, France. E-mail: Jacques.Einhorn@ujf-grenoble.fr; Fax: (+33) 4 76 51 48 36; Tel: (+33) 4 76 51 48 39

Received (in Cambridge, UK) 27th February 2004, Accepted 28th April 2004

First published as an Advance Article on the web 28th May 2004

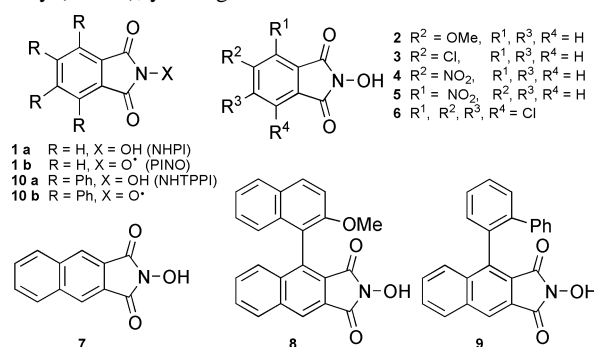
Efficient aerobic oxidation of benzylic compounds using NHTPPI, a new NHPI analogue, as a key catalyst combined with CuCl, have been achieved under mild conditions and using as little as 1 mol% catalyst.

In recent years *N*-hydroxyphthalimide (NHPI, **1a**) has been recognized as a valuable catalyst for the aerobic oxidation of various organic compounds under mild conditions.¹ These oxidations proceed *via* intermediate phthalimide *N*-oxyl (PINO, **1b**) radical, able to abstract a hydrogen atom from the organic substrate.² The newly formed carbon centered radical then readily reacts with dioxygen, to give ultimately oxygenated compounds. PINO, however, is not indefinitely stable: its self-decomposition obeys second-order kinetics and has been studied by Masui³ and, more recently, by Espenson.^{2c,e} Self-decomposition of PINO makes it necessary to use quite large amounts of NHPI (generally 10 mol%) to achieved good conversions in the oxidation processes. Recently, various NHPI analogues have been prepared with the aim of tuning the catalyst performances,^{2e,4} or of developing asymmetric versions.⁵ These analogues, however, have mostly been used at catalyst loading ranging from 5 to 10 mol%.

Herein, we report a new development in NHPI type catalysis, allowing highly efficient benzylic oxidation at mild temperature, with low catalyst loading. In a first series of experiments, we have investigated the aerobic oxidation of indan, chosen as a model substrate, under various experimental conditions but limiting the amount of NHPI to 1 mol%. CuCl†⁶ has been found to be, by far, the most active co-catalyst among a large variety of metal salts tested (Co(acac)₂, Mn(acac)₂, Mn(acac)₃, V(acac)₂, V(acac)₃, Mn(OAc)₃, CoCl₂, MnCl₂, CuCl, CuCl₂): 62% of indan-1-one was obtained in acetonitrile at 35 °C after 6 h, using 5 mol% of CuCl. We have next replaced **1a** by several analogues (Table 1).§

Compared to **1a** (run 1), analogues bearing electron donating or electron withdrawing substituents (**2–5**)^{4b,7} were less effective (runs 2–5). Lower effectiveness was also observed for tetrachloro- and naphthalenic analogues **6** and **7**⁷ (runs 6 and 7). Our previously

described chiral *N*-hydroxyimides **8** and **9**,⁵ both gave poorer results than **1a** (runs 8 and 9). Finally, *N*-hydroxy-3,4,5,6-tetraphenylphthalimide (**10a**, NHTPPI) revealed a very good catalytic activity (run 10), yielding 80% of indan-1-one after 6 h.



To our knowledge NHTPPI has not been described previously. It can be prepared in a single step from commercially available tetraphenylphthalic anhydride (ESI†). It is more soluble than NHPI in most of the classical organic solvents. The main features of the NHTPPI/CuCl catalysed oxidation system are as follows: acetonitrile is the solvent of choice, benzonitrile, trifluoromethylbenzene, acetic acid or ethyl acetate being less appropriate (probably due to a lack of solubility of CuCl). The optimum amount of CuCl has been found to be around 5 mol%. Larger amounts resulted in no improvement of the reaction rate or of the final yield of indan-1-one. Smaller amounts reduce the reaction rate: if the quantity of CuCl was diminished to 0.5 mol%, 45% indan-1-one was formed after 6 h but the reaction then became exceedingly sluggish. The effect of temperature on the oxidation of indan using 1 mol% NHTPPI and 5 mol% CuCl is outlined in Fig. 1.

At 20 °C, 24 h are necessary to get 78% yield of indan-1-one, with a very slow further evolution. At 35 °C a 80% yield was obtained after only 6 h with no further evolution. At 50 °C the

Table 1 Aerobic oxidation of indan using various NHPI analogues (1 mol%) as catalysts in acetonitrile at 35 °C

Run	Catalyst	Yield ^a (%)
1	1a	62
2	2	45
3	3	46
4	4	30
5	5	11
6	6	34
7	7	48
8	8	38
9	9	15
10	10a	80

^a Determined by GC after 6h

† Electronic supplementary information (ESI) available: experimental details. See <http://www.rsc.org/suppdata/cc/b4/b403004d/>

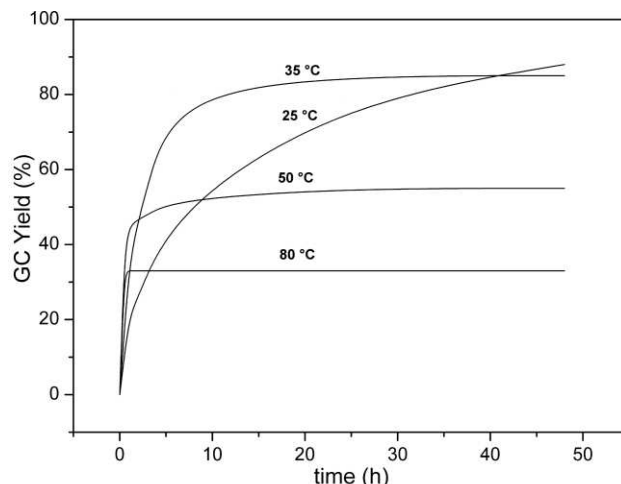


Fig. 1 Oxidation of indan catalysed by NHTPPI (1 mol%)/CuCl (5 mol%) at various temperatures.

reaction stopped at 55% yield in less than 6 h. At 80 °C it stopped at 33% yield in less than 1 h. These results clearly indicate that catalysis by NHTPPI is more rapid at higher temperature, but that better turnover numbers of the catalyst are obtained at lower temperature.

A series of benzylic compounds has next been oxidized using 1 or 2 mol% NHTPPI and 5 mol% CuCl (Table 2). Indan-1-one or 2-methylindan-1-one have been obtained in 77 and 65% isolated yields, which represent more than 90% yields based on indan or 2-methylindan reacted (runs 1 and 2). Tetralin was similarly oxidized to tetralone with 74% isolated yield (run 3). In the same conditions, the oxidation of indan-1-ol was very slow, yielding only 15% of indan-1-one after 24 h. Therefore, a direct pathway leading from indan to indan-1-one seem likely (run 4).⁸ 4-Methoxy-1-ethylbenzene and fluorene gave 60% and 42% conversions after 6 h and 24 h oxidation. An additional 1 mol% NHTPPI raised the conversions to 79 and 84% and allowed isolation of 70% of 4-methoxyacetophenone and of 79% fluorenone (runs 5 and 6). Oxidation of a methyl substituent was less efficient: 4-methylanisol gave 25% of *p*-anisaldehyde, accompanied by 9% of *p*-anisic acid after 48 h reaction (run 7). Selective oxidation of one ethyl group of 1,4-diethylbenzene was observed, resulting in the isolation of 52% 4-ethylacetophenone using 1 mol% NHTPPI (run 8). This results, clearly indicates that a carbonyl substituent deactivates benzylic sites to oxidation. Finally, xanthone and isochromanone were obtained with excellent 96 and 86% isolated yields from xanthone and isochroman with only 1 mol% NHTPPI (run 9 and 10). In each case the main oxidation compound was accompanied by only small amounts (1–3%) of the corresponding alcohol.

To obtain some information on the cause of enhanced catalytic properties of NHTPPI compared to NHPI, we investigated generation and self decomposition of the corresponding radical **10b** in acetonitrile at 35 °C in the absence of substrate, measuring the absorbance changes by UV-vis spectrophotometry. Ammonium hexanitratocerate(IV) (CAN)⁹ has been found to be the most convenient oxidant to generate **10b** in CH₃CN: when CAN was added progressively to a solution of **10a** a new absorption band with a maximum at 425 nm appeared. It increased until 1 equiv. of CAN had been added.

This band has been attributed to radical **10b**, as its fast appearance was followed by slower decreasing accounting for self-

decomposition of the radical. The absorbance change was monitored at 425 nm (ESI[†]). Second-order kinetics fitting^{2c} gave second-order rate constant $k_d = 0.162 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ at 35 °C. For $[\mathbf{10b}]_0 = 0.5 \text{ mmol L}^{-1}$, the half life ($t_{1/2}$) of **10b** is 205 min.

For a comparison, self-decomposition of **1b** (PINO) in the same conditions of temperature and concentration, monitored at 380 nm gave $k_d = 0.777 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ and $t_{1/2} = 43 \text{ min}$ (ESI[†]). So, the half life of **10b** was found to be 4.7 times longer than that of PINO at 35 °C. This result has to be compared with recent results of Espenson: he showed that PINO radicals substituted either by electron donating or by electron withdrawing substituents have lower kinetic stabilities than unsubstituted PINO, accounting for lower efficiency of the corresponding NHPI catalysts.^{2e} In our case indeed, enhanced kinetic stability of the radical species is accompanied by enhanced catalytic activity of NHTPPI.

In conclusion we have developed a new catalytic system for aerobic oxidation using NHTPPI/CuCl. Enhanced kinetic stability of the corresponding radicals allows efficient catalysis with low catalyst loading. Further extension of this approach is underway.

We thank Professor J.-L. Pierre for fruitful discussions.

Notes and references

† To our knowledge the use of CuCl in association with *N*-hydroxyimides for catalytic oxidations has been restricted to our own work on NHPI chiral analogues.⁵ Its precise role has not yet been established. However, this role can tentatively be related to the formation of μ -oxocopper(II) species by reaction of CuCl with dioxygen in acetonitrile.⁶ These species may generate PINO or **10b** radicals from NHPI or NHTPPI. Further investigations concerning this point are underway.

§ Valuable NHPI analogues have been described by Ishii, bearing several *N*-hydroxyimide functionalities in the same molecule,^{4d,f} or a masked *N*-hydroxyimide functionality.^{4e} In the present study, we have restricted our choice to NHPI analogues with a single free *N*-hydroxyimide moiety.

Table 2 Oxidation of various substrate catalysed by NHTPPI/CuCl^a

Run	Substrate	Time/h	Conv. ^b (%)	Yield ^c (%)
1	Indan	6	83	77 (93)
2	2-Methylindan	27	73	65 (90)
3	Tetralin	18	84	74 (88)
4	Indan-1-ol	24	15	15 (100)
5	4-Methoxy-1-ethylbenzene	23	79	70 (88) ^d
6	Fluorene	48	84	79 (94) ^d
7	4-Methylanisol	48	34	25 (70) ^e
8	1,4-Diethylbenzene	8	69	52 (75)
9	Xanthone	18	98	96 (98)
10	Isochroman	7	93	86 (92)

^a Standard procedure: 1 mmol of substrate, 0.01 mmol of NHTPPI, 0.05 mmol of CuCl in 10 ml of acetonitrile with O₂ at atmospheric pressure and at 35 °C. ^b Determined by GC. ^c Yield of pure oxidation product after column chromatographic purification. Numbers in parentheses give the yield based on the substrate reacted. ^d 0.02 mmol of NHTPPI were used. ^e In addition to 25% of *p*-anisaldehyde, 9% of *p*-anisic acid was also obtained.

- Y. Ishii, S. Sakaguchi and T. Iwahama, *Adv. Synth. Catal.*, 2001, **343**, 379.
- (a) R. Arnaud, A. Milet, C. Adamo, C. Einhorn and J. Einhorn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 2002, **2**, 1967; (b) R. Amorati, M. Lucarini, V. Mugnaini, G.-F. Pedulli, F. Minisci, F. Recupero, F. Fontana, P. Astolfi and L. Greci, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 1747; (c) N. Koshino, B. Saha and J. H. Espenson, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 9364; (d) N. Koshino, Y. Cai and J. H. Espenson, *J. Phys. Chem. A*, 2003, **107**, 4262; (e) B. Saha, N. Koshino and J. H. Espenson, *J. Phys. Chem. A*, 2004, **108**, 425.
- C. Ueda, M. Noyama, H. Ohmori and M. Masui, *Chem. Pharm. Bull.*, 1987, **35**, 1372.
- (a) K. Gorgy, J.-C. Lepretre, E. Saint-Aman, C. Einhorn, J. Einhorn, C. Marcadal and J.-L. Pierre, *Electrochem. Acta*, 1998, **44**, 385; (b) B. B. Wentzel, M. P. J. Donners, P. L. Alster, M. C. Feiters and R. J. M. Nolte, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 7797; (c) N. Sawatari, T. Yokota, S. Sakaguchi and Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 7889; (d) A. Shibamoto, S. Sakaguchi and Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 8859; (e) N. Sawatari, S. Sakaguchi and Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 2053; (f) N. Hirai, N. Sawatari, N. Nakamura, S. Sakaguchi and Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 6587.
- C. Einhorn, J. Einhorn, C. Marcadal-Abadi and J.-L. Pierre, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 4542.
- (a) M. Maumy and P. Capdevielle, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1995, **132**, 734; (b) P. Capdevielle and M. Maumy, *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 5611.
- C. Einhorn, J. Einhorn and C. Marcadal-Abadi, *Synth. Commun.*, 2001, **31**, 741.
- For similar observations, see: C. Einhorn, J. Einhorn, C. Marcadal and J.-L. Pierre, *Chem. Commun.*, 1997, 447.
- S. Sakaguchi, T. Hirabayashi and Y. Ishii, *Chem. Commun.*, 2002, 516.

Efficient chromatographic resolution of a configurationally fragile atropisomeric diphenol via its *N*-(α)-Boc-tryptophan diesters

Malek Nechab,^a Bhavesh M. Panchal,^b Christian Philouze,^a
Cathy Einhorn^a and Jacques Einhorn^{a,*}

^aLaboratoire d'études dynamiques et structurales de la sélectivité/UMR 5616, Université Joseph Fourier, BP 53, 38041, Grenoble Cedex 9, France

^bSun Pharma Advanced Research Center, Tandalja, Vadodara 390020, Gujarat, India

Received 2 February 2005; accepted 10 March 2005

Available online 14 April 2005

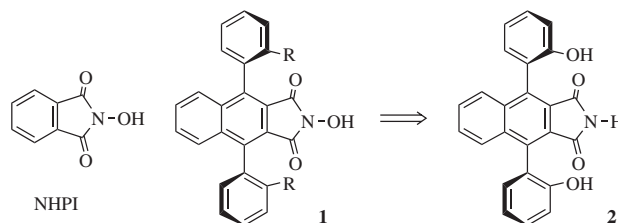
Abstract—Racemic 4,5-bis-(2-hydroxy-phenyl)-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione **2**, an atropisomeric diphenol prone to thermal isomerisation, has been efficiently resolved by conversion into its *N*-(α)-Boc-tryptophan diesters. Easy chromatographic separation of the diastereomeric pair of diesters, followed by ester cleavage under mild conditions gave each enantiomer in good yield and high enantiomeric purity. X-ray diffraction on a single crystal of one of the diastereomeric diesters allowed attribution of the absolute configuration of the stereogenic axes.

© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

N-Hydroxyphthalimide (NHPI) and several of its structural analogues are valuable catalysts for the aerobic oxidation of organic compounds under mild conditions.¹ Room temperature oxidations have even been performed, using NHPI or NHPI-analogues in association with acetaldehyde or CuCl.^{1b,c} We have previously reported the first synthesis of axially chiral *N*-hydroxyimides and their use as catalysts for some representative asymmetric oxidations. They displayed modest but nevertheless encouraging enantioselectivities.² The discovery of more efficient chiral analogues of NHPI is a goal of current interest, due to various potential applications in asymmetric catalysis. Promising candidates are C₂-symmetrical compounds of type **1**, R being a variable substituent. Several catalysts of type **1** have already been prepared in their racemic form starting from racemic **2**,³ which has been obtained previously with a high diastereomeric purity via thermal isomerisation in the solid state.⁴

The availability of the pure enantiomers of **2** is therefore crucial for our project. Direct resolution of (\pm)-**2** on a



chiral HPLC column, although effective on an analytical scale, is impractical on a preparative scale, owing to its low solubility in most of the usual solvents. On the other hand, diphenol **2** is configurationally fragile: though a solution of pure (\pm)-**2** in toluene shows only negligible isomerisation after 24 h at room temperature, its heating at reflux for a few hours resulted in an atropisomerisation of the stereogenic axes and equilibration to a ca. 1:1 mixture of *cis*:(\pm)-**2**.⁴ This thermal lability renders the resolution of (\pm)-**2** particularly challenging. Indeed, many classical methods developed for the resolution of BINOL or other atropisomeric diphenols via covalent linking to a chiral auxiliary, separation of the diastereomeric pair and final cleavage of the auxiliary were ineffective when applied to (\pm)-**2**. Herein we report an efficient resolution of (\pm)-**2** via its *N*-(α)-Boc-L-tryptophan diesters, and the determination of the absolute stereochemistry of the stereogenic axes by X-ray diffraction on a single crystal of one of the diastereomeric diesters.

* Corresponding author. Tel.: +33 4 76 51 48 39; fax: +33 4 76 51 48 36; e-mail: jacques.einhorn@ujf-grenoble.fr

2. Results and discussion

We have previously reported a convenient and efficient chromatographic resolution of BINOL and 6,6'-dibromo-BINOL.⁵ A preliminary screening revealed that esterification of (\pm)-BINOL with various amino acid derivatives gave diastereomeric esters, whose chromatographic separation factors were highly dependent on the amino acid pattern. Unusually high separation factors were observed using *N*-(α)-Boc-L-tryptophan. Both selective mono- and diesterifications have been performed while the diastereomeric pairs of mono- or diesters were efficiently separated by simple column chromatography techniques. We have attempted similar mono- and diesterifications of (\pm)-**2** with several amino acid derivatives, using the standard DCC/DMAP esterification method. In contrast with the case of BINOL and that of 6,6'-dibromo-BINOL, clean conversions of (\pm)-**2** into monoesters were not achieved and intractable mixtures of starting **2**, mono- and diesters were always obtained. Fortunately, clean diesterifications were more easily performed, without any disturbance caused by the free imide functionality. Again, the largest TLC separation factors were observed in the tryptophan series:⁶ TLC of the crude mixture of diesters **3a** and **3b** (Scheme 1) gave two spots with $R_{f1} = 0.56$ and $R_{f2} = 0.46$ ($\alpha = R_{f1}/R_{f2} = 1.2$) with a 1:1 mixture of hexane and ethyl acetate as the eluent. Elution with a 4:1 mixture of dichloromethane and ethyl acetate gave $R_{f1} = 0.41$ and $R_{f2} = 0.21$ ($\alpha = 2$), while a 4:1 mixture of dichloromethane and ether gave $R_{f1} = 0.30$ and $R_{f2} = 0.13$ ($\alpha = 2.3$).

We then undertook the synthesis and separation of **3a** and **3b** on a preparative scale. Diesterification of 5 mmol of (\pm)-**2**, using 2.2 equiv of *N*-(α)-Boc-L-tryptophan,

2.2 equiv of DCC and 10 mol % of DMAP in anhydrous dichloromethane was complete after 2 h at room temperature (TLC monitoring). Column chromatography of the crude reaction mixture was performed on 200 g of silica gel, using mixtures of dichloromethane/ether (9:1 to 1:1) as eluents. The first eluted diester was obtained diastereomerically pure in 94% yield, as a white microcrystalline solid. Numerous attempts to obtain a monocystal suitable for X-ray diffraction failed. The second eluted diester was isolated diastereomerically pure in 91% yield as a yellowish foam, which crystallised after 24 h stirring at room temperature in a 4:1 mixture of hexane/ethyl acetate. A monocystal suitable for X-ray diffraction was obtained by slow diffusion of hexane into an ethyl acetate solution of this compound. Figure 1 shows an ORTEP plot obtained from the X-ray data.⁷

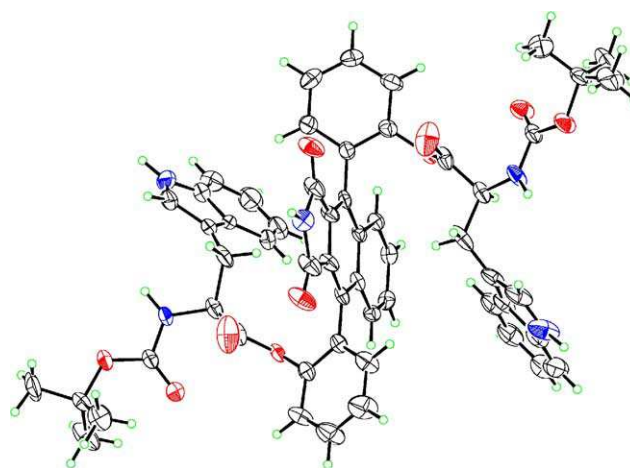
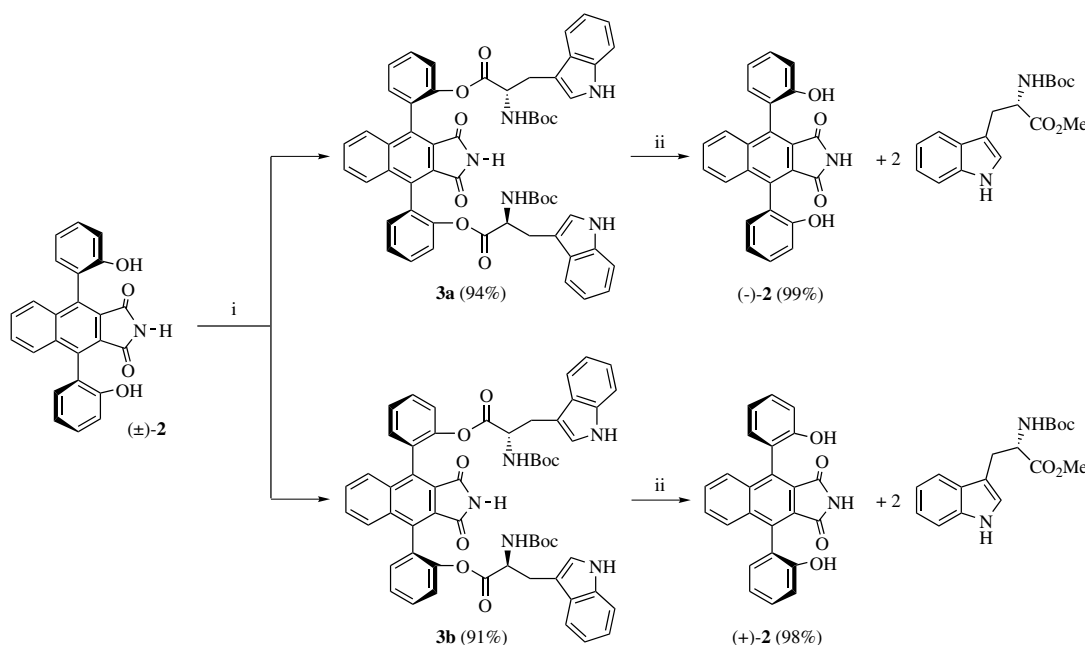


Figure 1. ORTEP plot of the second eluted diastereomer **3b**.



Scheme 1. Resolution of (\pm)-**2** via its *N*-(α)-Boc-L-tryptophan diesters. Reagents and conditions: (i) (a) DCC, DMAP, *N*-(α)-Boc-L-tryptophan, CH_2Cl_2 , rt; (b) column chromatography. (ii) (a) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, MeOH, rt; (b) TFA.

An (a*S*,a*S*) absolute stereochemistry of the stereogenic axes can be deduced from the (*S*) absolute stereochemistry of the stereogenic centres of the amino acid moieties. Consequently, the stereochemistry of the second eluted diester corresponds to formula **3b** (Scheme 1). The stereochemistry of the first eluted diester therefore corresponds to formula **3a**. It is worth mentioning that similar behaviours have been observed for mono- and diesters of BINOL and of 6,6'-dibromo-BINOL with *N*-(α)-Boc-L-tryptophan: in each case, the stereogenic axis of the faster running diastereomer had an (*aR*)-configuration.⁸

As diphenol **2** is prone to thermal atropisomerisation, the ultimate success of the resolution rested on the clean removal of the chiral auxiliary under mild conditions. Classical saponification using aqueous NaOH or KOH gave somewhat erratic results. Gratifyingly, almost instantaneous cleavage occurred at room temperature, by using stoichiometric amounts of LiOH in methanol. Acidification with trifluoroacetic acid, followed by column chromatography, gave resolved **2**,⁹ along with recovered enantiomerically pure *N*-(α)-Boc-L-tryptophan as its methyl ester (Scheme 1).⁵ Thus, **3a** gave 99% yield of pure (*aR*,*aR*)-(–)-**2** (ee >99%).¹⁰ Similarly, **3b** gave 98% yield of pure (*aS*,*aS*)-(+)-**2** (ee >99%).¹⁰

3. Conclusion

Racemic, configurationally fragile diphenol **2** has been converted into its diastereomeric *N*-(α)-Boc-L-tryptophan diesters **3a** and **3b**, which have been easily separated by column chromatography. X-ray diffraction on a monocystal of the second eluted diester allowed the attribution of the absolute configuration of the stereogenic axes. Finally, mild cleavage of the chiral auxiliaries gave each enantiomer of **2** with an ee >99%. The overall yield of the resolution was 93% for (*aR*,*aR*)-(–)-**2**, and 89% for (*aS*,*aS*)-(+)-**2**, when carried out on a 5 mmol scale. The transformation of enantiomerically pure **2** into various enantiomerically pure catalysts of type **1** is now under investigation.¹¹

4. Experimental

4.1. General

Dichloromethane was distilled over calcium hydride before use. Methanol and other chemicals were of commercial grade and used as received. Analytical TLC was performed on Merck silica gel plates (60 F₂₅₄). Column chromatography was carried out on silica gel 60 (70–230 mesh). Chiral HPLC was performed on a Chiralpak AS column. Melting points were measured on a Buchi Melting Point B-545 apparatus and are uncorrected. NMR spectra were recorded on a Bruker AC300 spectrometer. ¹H NMR were recorded at 300 MHz in DMSO-*d*₆ with chemical shifts being reported as δ (ppm), calibrated to the residual solvent signal at $\delta = 2.50$. ¹³C NMR spectra were recorded at 75 MHz in DMSO-*d*₆, calibrated to the solvent signal

at $\delta = 39.52$. Mass spectra were recorded on a Thermo Quest Finnigan spectrometer. Elemental analyses were performed at the Service Central d'Analyses du CNRS. Optical rotations were measured on a Perkin–Elmer 341 polarimeter. IR spectra were recorded as KBr pellets on a Magna-IR 550 spectrometer.

4.2. Synthesis and separation of diesters **3a** and **3b**

Racemic diphenol **2** (1.9 g, 5 mmol), DCC (2.28 g, 11 mmol), DMAP (0.062 g, 0.5 mmol), and *N*-(α)-Boc-L-tryptophan (3.348 g, 11 mmol) were dissolved in anhydrous dichloromethane (150 mL) and the mixture stirred at room temperature for 2 h. After filtration of dicyclohexylurea, the solvent was removed at a reduced pressure. The residue was chromatographed over silica gel (200 g) using a 9:1 mixture of dichloromethane/ether for the elution. The proportion of ether was progressively raised to 50%. Diester **3a** was eluted first (2.23 g, 94% yield), followed by diester **3b** (2.16 g, 91% yield).

4.2.1. (*aR*,*aR*)-4,9-Bis(phenyl-2-yl)-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione [(2*S*)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-3-(1*H*-indol-3-yl)]dipropionate **3a.** White crystalline solid, mp 195 °C (from hexane/ethyl acetate). $[\alpha]_D^{20} = -4.1$ (*c* 1.01, THF). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 1.13 and 1.23 (2br s in a 0.2:1 ratio, 18H), 1.76–2.14 (m, 4H), 3.79–3.87 (m, 2H), 6.65–7.09 (m, 12H), 7.16–7.36 (m, 6H), 7.53–7.60 (m, 4H), 7.65–7.70 (m, 2H), 10.65 (br s, 2H), 11.48 (br s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 25.07, 28.03, 54.18, 78.28, 109.32, 111.50, 117.20, 118.48, 121.02, 122.50, 123.59, 125.52, 125.62, 126.45, 127.56, 127.67, 129.05, 129.05, 129.74, 131.02, 133.54, 134.52, 136.00, 148.19, 155.32, 167.18, 170.65. IR (KBr pellet) ν (cm⁻¹) 3404, 3061, 2980, 2931, 1771, 1722, 1494, 1471, 1167, 743. MS (CI⁻, NH₃+isobutane) *m/z* (%) 953(84), 853(100), 753(31), 667(10), 567(3). Anal. Calcd for C₅₆H₅₁N₅O₁₀: C, 70.50; H, 5.39; N, 7.34. Found: C, 69.85; H, 5.38; N, 7.47.

4.2.2. (*aS*,*aS*)-4,9-Bis(phenyl-2-yl)-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione [(2*S*)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-3-(1*H*-indol-3-yl)]dipropionate, **3b.** Yellowish crystals, mp 217 °C (from hexane/ethyl acetate). $[\alpha]_D^{20} = -10.2$ (*c* 1.09, THF). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 1.07 and 1.21 (2br s in a 0.2:1 ratio, 18H), 1.92–2.50 (m, 4H), 4.01–4.09 (m, 2H), 6.77–7.30 (m, 12H), 7.39–7.55 (m, 6H), 7.72–7.79 (m, 4H), 7.86–7.91 (m, 2H), 10.94 (br s, 2H), 11.55 (br s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 25.18, 27.99, 54.43, 78.25, 109.28, 111.40, 117.34, 118.36, 120.92, 122.28, 123.59, 125.53, 125.63, 126.40, 127.65, 127.77, 129.02, 129.76, 131.28, 133.60, 134.57, 135.94, 148.31, 155.29, 167.08, 170.38. IR (KBr pellet) ν (cm⁻¹) 3404, 3061, 2980, 2931, 1771, 1722, 1494, 1167, 743. MS (CI⁻, NH₃+isobutane) *m/z* (%) 953(33), 853(100), 753(79), 667(17), 567(9). Anal. Calcd for C₅₆H₅₁N₅O₁₀: C, 70.50; H, 5.39; N, 7.34. Found: C, 70.65; H, 5.46; N, 7.50.

4.2.3. (*aR*,*aR*)-4,9-Bis(2-hydroxyphenyl)-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione, (–)-2**.** To a solution of diester **3a** (2.22 g, 2.3 mmol) in methanol (40 mL) was added a 1 M solution of LiOH·H₂O in methanol (4.6 mL,

4.6 mmol). The yellow solution was stirred for 5 min at room temperature. After cooling to 0 °C, trifluoroacetic acid (0.36 mL, 4.6 mmol) was added, giving a nearly colourless solution. The solvent was next removed at reduced pressure.⁹ The residue was chromatographed over silica gel (100 g) using mixtures of dichloromethane/ether (95:5 to 4:1) as eluent. *N*-(α)-Boc-L-tryptophan methyl ester was eluted first⁵ (98% recovery), followed by (–)-**2**⁸ (0.874 g, 99% yield): slightly yellow amorphous solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.25$ (*c* 0.93, THF); ee >99% (Chiral HPLC on a Chiralpack AS column, elution hexane:*i*-PrOH, 6:4, 1 mL min⁻¹, *t*_R = 5.03 min). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 6.93–7.03 (m, 4H), 7.16–7.20 (m, 2H), 7.30–7.37 (m, 2H), 7.60–7.69 (m, 4H), 9.35 (br s, 2H), 11.18 (br s, 1H). ¹³C (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 115.46, 118.71, 121.79, 125.39, 127.81, 128.36, 129.37, 131.02, 134.88, 135.61, 154.96, 167.69. IR (KBr pellet) ν (cm⁻¹) 3400, 3073, 2975, 2893, 1752, 1712, 1617, 1601, 1591, 1506, 1451, 1379, 1345, 1288, 1221, 1121, 1093, 1021, 837, 761 cm⁻¹. MS (CI⁺, NH₃+isobutane) *m/z* (%) 382(54), 399(100). Anal. (determined on the ethyl acetate solvate)¹⁰ Calcd for C₅₂H₃₈N₂O₁₀: C, 73.40; H, 4.50; N, 3.29. Found: C, 72.49; H, 4.56; N, 3.46.

4.2.4. (a*S*,a*S*)-4,9-Bis(2-hydroxyphenyl)-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione, (+)-2**.** The same procedure as above was applied to diester **3b** (1.98 g, 2.07 mmol) and gave diphenol (+)-**2** (0.770 g, 98% yield): slightly yellow amorphous solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.9$ (*c* 0.94, THF); ee >99% (Chiral HPLC on a Chiralpack AS column, elution hexane:*i*-PrOH, 6:4, 1 mL min⁻¹, *t*_R = 7.89 min). Anal. (determined on the ethyl acetate solvate)¹⁰ Calcd for C₅₂H₃₈N₂O₁₀: C, 73.40; H, 4.50; N, 3.29. Found: C, 72.76; H, 4.56; N, 3.49.

Acknowledgements

Financial supports from CNRS and Université Joseph Fourier are gratefully acknowledged.

References

1. For a review, see: (a) Ishii, Y.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 393–427; (b) Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal, C.; Pierre, J.-L. *Chem. Commun.* **1997**, 447–448; (c) Nechab, M.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Chem. Commun.* **2004**, 1500–1501.
2. Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal-Abadi, C.; Pierre, J.-L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4542–4546.
3. Unpublished results.

4. Einhorn, C.; Durif, A.; Averbuch, M.-T.; Einhorn, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1926–1929.
5. Panchal, B. M.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9245–9248.
6. Diesterification has been performed on an analytical scale [10 μ mol of (\pm)-**2**], with the following commercially available *N*-protected-L-amino acids: *N*-Boc-proline, *N*-Boc-valine, *N*-Boc-phenylglycine, *N*-Boc-phenylalanine, *N*-(α)-Boc-tryptophan, *N*-(α)-Cbz-tryptophan, and *N*-(α)-Fmoc-tryptophan. Clearly separated TLC spots were observed only in the phenylalanine, or much better, in the tryptophan series. *N*-(α)-Cbz and -Fmoc derivatives offer no advantages over -Boc derivatives.
7. X-ray data were collected with a Bruker Nonius kappa CCD diffractometer using graphite-monochromated Mo-K α radiation. The structure was solved by direct methods (SIR 92: Altomare A., Cascarano G., Giacovazzo C., Guagliardi A. *J. Appl. Cryst.* **1993**, *26*, 343–350) and refined by full-matrix least-squares techniques against F. Ortep [Johnson CK. (1976). ORTEPII. Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA] was used for structure representations. Crystal data: C₅₆H₅₁N₅O₁₀, *M* = 954.03, trigonal, space group *P*322₁, *a* = 14.476(1), *c* = 21.310(2) Å, γ = 120.0°, *V* = 3867.5(4) Å³, *T* = 293(2) K, μ (Mo-K α) = 0.085 mm⁻¹, *D*_c = 1.229 g cm⁻³, 6614 reflections measured, 3549 were independent of symmetry and 2706 were observed [*I* > 1.20 σ (*I*)], *R*₁ = 0.0734, *wR*₂ = 0.1083, 318 parameters. Crystallographic data (excluding structure factors) have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Center as supplementary publication no. CCDC 260846. Copies of the data can be obtained free of charge on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB21EZ. UK [fax: +44(0) 1223-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk].
8. For similar observations about the resolution of BINOL derivatives via diastereomeric bis(camphorsulfonates), see: Chow, H.-F.; Wan, C.-W.; Ng, M.-K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8712–8714.
9. As diphenol **2** is prone to thermal isomerisation, special care should be taken to avoid excessive heating during its handling, especially during solvent removal.
10. Crystalline solvates formed when amorphous (–)- or (+)-**2** was stirred at room temperature for 24 h in a 4:1 mixture of hexane/ethyl acetate. These crystals contained half a molecule of ethyl acetate per molecule of (–)- or (+)-**2**.
11. The thermal sensitivity of **2** does not preclude application to chiral catalysis: various NHPI type oxidations can be conducted near room temperature,^{1b,c,2} at which no racemisation of **2** occurs. Moreover, several catalysts of type **1** bearing bulky R substituents have already been prepared. Preliminary results indicate that they are much more thermally stable than **2**. This preliminary study has been conducted with racemic catalysts of type **1**, as the absence of *cis/trans* isomerisation in the racemic series will preclude racemisation (via the *cis* form) under the same conditions in the optically active series.

With compliments of the Author

A Single-Step Synthesis of Symmetrical 1,3-Diarylisobenzofurans

Farah Benderradji, Malek Nechab, Cathy Einhorn, Jacques Einhorn*

Laboratoire d'Etudes Dynamiques et Structurales de la Sélectivité/UMR 5616, Université Joseph Fourier, BP 53, 38041 Grenoble Cedex 9, France

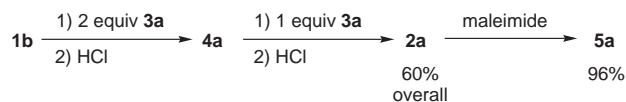
Fax +33(4)76514836; E-mail: Jacques.Einhorn@ujf-grenoble.fr

Received 31 March 2006

Abstract: A convenient single-step synthesis of various symmetrically substituted 1,3-diarylisobenzofurans from readily available 3-methoxy-3*H*-isobenzofuran-1-one (**1a**) and two equivalents of aryl Grignard reagents is described. The title compounds are obtained in medium to high isolated yields. Crude isobenzofuran has also been trapped by maleimide, furnishing pure Diels–Alder adduct almost quantitatively.

Key words: Grignard reactions, Diels–Alder reactions, fused-ring systems, heterocycles, nucleophilic addition

Benzo[*c*]furans or isobenzofurans have found interesting applications in various fields of organic chemistry.¹ Especially, they are highly reactive dienes giving Diels–Alder adducts with a large variety of dienophiles in high yields. Diels–Alder adducts are valuable synthetic intermediates and their use for the synthesis of natural products and of polycyclic aromatic hydrocarbons is well documented.² Particularly, aromatization of Diels–Alder adducts furnishes naphthalenic compounds with substitution patterns that are not easily available otherwise. We have previously reported this type of approach for the synthesis of atropisomeric naphthalenic analogues of *N*-hydroxyphthalimide (NHPI), with the aim of developing new enantioselective oxidation catalysts.³ More promising *C*₂-symmetric compounds with two stereogenic axes are easily available starting from symmetrical diarylisobenzofuran **2a**.⁴ In our first synthesis^{4a} isobenzofuran **2a** has been prepared following a classical two-steps procedure: first, reaction of commercially available 2-carboxybenzaldehyde (**1b**) with two equivalents of 2-methoxyphenylmagnesium bromide (**3a**) gave phthalide **4a**.⁵ In a second step, reaction of phthalide **4a** with the same Grignard reagent **3a** gave isobenzofuran **2a**, after acidic work-up.⁶ Its reaction with maleimide gave Diels–Alder adduct **5a** (Scheme 1), which was next transformed into the targeted *C*₂-symmetric compounds.⁴



Scheme 1 Synthesis of isobenzofuran **2a** by a classical two-step procedure followed by Diels–Alder reaction with maleimide

Although **2a** has been obtained in a satisfactory 60% overall yield, a more convenient one-step synthesis was desirable for its routine preparation. In the literature, 1,3-diphenylisobenzofuran has been obtained in one-step processes⁷ from phenylmagnesium halide and benzocyclobutadienequinone,^{7a} monothiophthalic anhydride^{7b} or 2-cyanobenzaldehyde.^{7c} None of these reactions is well suited for larger-scale preparative purposes. A one-step synthesis of 1,3-diphenylisobenzofuran from phenyl Grignard reagent and readily available 3-chlorophthalide has also been reported.^{7d} Similarly, the synthesis of 4,7-dimethoxy-1,3-diphenylisobenzofuran has been reported starting from 3-bromo-4,7-dimethoxyphthalide.^{7e} In both cases, however, the yields of isobenzofurans were not very high (48 and 39%, respectively). In our hands too, this approach gave a rather poor yield (20–30%) of isobenzofuran **2a**, starting from 3-chlorophthalide and Grignard reagent **3a**.

Herein, we report a straightforward and efficient one-step synthesis of isobenzofuran **2a** and of a series of symmetrically substituted 1,3-diarylisobenzofurans, by reaction of 3-methoxyphthalide (**1a**) with two equivalents of arylmagnesium halide, followed by acidic work-up. Phthalide **1a** is obtained very simply and quantitatively by refluxing 2-carboxybenzaldehyde (**1b**) overnight in methanol, without any catalyst (Figure 1).⁸

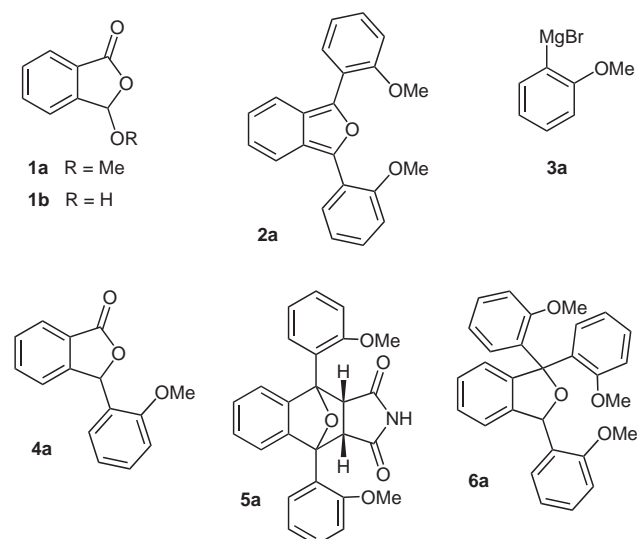
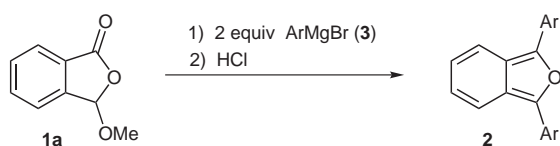


Figure 1

Addition of two equivalents of Grignard reagent **3a**, at 0 °C to a THF solution of 3-methoxyphthalide (**1a**), followed by acidic work-up, furnished isobenzofuran **2a** in 90% isolated yield after column chromatography. At 0 °C, the order of addition is crucial: when **1a** was added to Grignard reagent **3a**, **2a** was obtained in only 35–40% yield, along with about 35% of compound **6a**, 5–10% of phthalide **4a** and small quantities of starting **1a**. A high yield (85%) of **2a** could nevertheless be recovered if addition of **1a** to Grignard reagent **3a** was performed at –78 °C.

This method was found to be fairly general for the synthesis of various symmetrical 1,3-diarylisobenzofurans, by reaction of **1a** with two equivalents of aryl Grignard reagents (Scheme 2).



3a Ar = 2-MeOPh	3i Ar = 4-PhPh
3b Ar = 3-MeOPh	3j Ar = 1-Naphthyl
3c Ar = 4-MeOPh	3k Ar = 1-Pyrenyl
3d Ar = 3,4,5-trisMeOPh	3l Ar = 2-Pyridinyl
3e Ar = Ph	3m Ar = PerfluoroPh
3f Ar = 2-MePh	3n Ar = 4-CF ₃ Ph
3g Ar = 4-MePh	3o Ar = 2-Thienyl
3h Ar = 2-PhPh	

Scheme 2 Synthesis of various 1,3-diarylisobenzofurans from **1a** and 2 equiv Grignard reagent **3**

Our results are summarized in Table 1. Each of the three bis(methoxyphenyl)isobenzofuran regioisomers **2a–c** have been obtained in excellent yields (entries 1–3). A polymethoxylated isobenzofuran **2d** has also been prepared in good yield (entry 4). The parent, commercially available, 1,3-diphenylisobenzofuran (**2e**) has been obtained in a satisfactory 65% yield without optimization (entry 5). Both 2- and 4-tolylmagnesium bromide **3f** and **3g** gave equally good yields of the corresponding **2f** and **2g** (entries 6 and 7). In the case of their biphenyl analogues **3h** and **3i**, the *ortho* derivative gave a lower yield (43% of **2h**) than the *para* regioisomer (73% of **2i**), probably for steric reasons (entries 8 and 9). Polycyclic Grignard reagents **3j** and **3k** reacted well (entries 10 and 11). In contrast, Grignard reagents with lower nucleophilicity failed to react (**3l** and **3m**) with **1a** (entries 12 and 13) or gave only medium yields, as for **3n** (entry 14). At last, an electron-rich heterocyclic Grignard reagent, such as 2-thienylmagnesium bromide **3o**, gave a high yield (85%) of the corresponding valuable isobenzofuran **2o** (entry 15).¹³ Isobenzofurans **2d,e,i–k** crystallized directly from the reaction medium after acidic hydrolysis and have been obtained in high purity by simple filtration.

1,3-Diarylisobenzofurans are stable, yet highly sensitive to oxidation compounds. Air oxidation during work-up and purification may lower the yield of isolated product to

some extent. We have performed Diels–Alder reaction of crude **2a**, obtained after acidic work-up but without chromatographic purification, with maleimide. Gratifyingly, a 96% yield of pure Diels–Alder adduct **5a** crystallized directly out of the reaction medium.

Table 1 One-Step Synthesis of 1,3-Diarylisobenzofurans **2** from **1a** and Two Equivalents of Aryl Grignard Reagents **3**

Entry	ArMgBr	Method ^a	Yield of 2 (%) ^b	Mp (°C) ^c
1	3a	A (B)	90 (85)	–
2	3b	A	95	76–80
3	3c	A	99	124–125 (lit. ⁹ 127–129)
4	3d	A	78	161–164
5	3e	A	65	127 (128–130) ^d
6	3f	A	83	93–94
7	3g	A	73	124–126 (lit. ¹⁰ 125)
8	3h	B	43	159–166
9	3i	B	73	247.5–248.5 (lit. ¹¹ 247–249)
10	3j	A	77	165–167 (lit. ¹² 166)
11	3k	A	69	215–216
12	3l	A	–	
13	3m	A	–	
14	3n	A	47	122–124
15	3o	A	85	110–112 (lit. ¹³ 113–113.5)

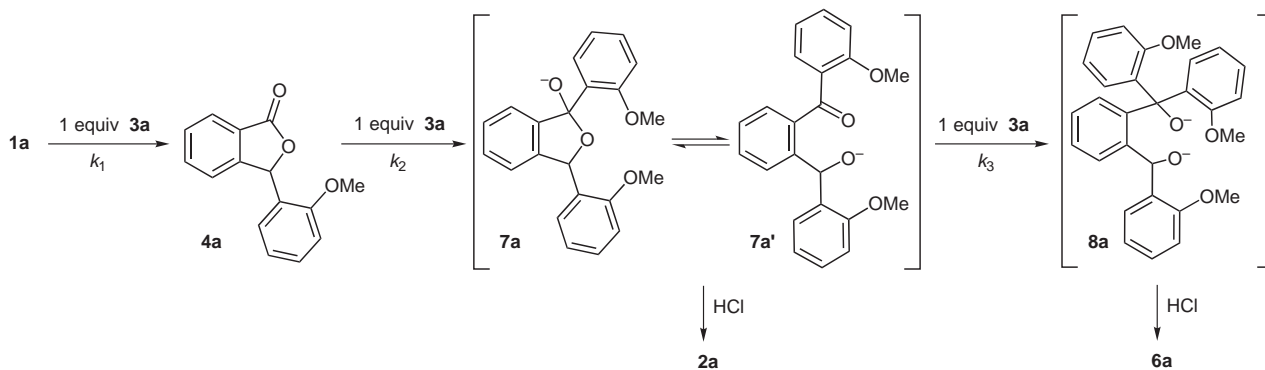
^a Method A: addition of Grignard reagent at 0 °C to a THF solution of **1a**. Method B: addition of a THF solution of **1a** to the Grignard reagent at –78 °C.

^b Isolated yield.

^c All new compounds have been identified by ¹H NMR and ¹³C NMR spectroscopy, and elemental analysis or HRMS.

^d Commercially available.

We have attempted to generalize the present synthesis to the preparation of unsymmetrical 1,3-diarylisobenzofurans, by one-pot sequential addition of two different Grignard reagents to **1a**, but without success. In fact, when only one equivalent of Grignard reagent **3a** was added to **1a**, 48% of isobenzofuran **2a**, 19% of phthalide **4a** along with 33% of unreacted starting material **1a** were obtained. According to this, a stepwise reaction of one, two or three equivalents of **3a** with the nucleophilic sites of **1a** is likely, as depicted in Scheme 3. Nucleophilic displacement of the OMe group of **1a** first generates **4a**, with reaction rate constant k_1 .¹⁴ Nucleophilic addition to the lactone carbonyl group then generates intermediate **7a**, with rate k_2 . Finally, reaction of a third equivalent of **3a**



Scheme 3

with **7a** (or its tautomeric form **7a'**) generates **8a**, with rate k_3 . Reaction rate constants have to be in the order $k_2 > k_1 \gg k_3$: even if Grignard reaction is performed with only one equivalent of **3a**, phthalide **4a** does not accumulate in the reaction medium but is prone to react with a second molecule of **3a** to give **7a**. In contrast, **7a** accumulates in the reaction medium up to the total consumption of two equivalents of **3a**, and gives **2a** after acidic hydrolysis.¹⁵ Intermediate **8a** (generating **6a** by acidic work-up) is not formed, unless **1a** is exposed to a large excess of **3a**, as was the case when **1a** was added to **3a** at 0 °C.

In conclusion, this procedure offers a new and straightforward one-step access to a large variety of symmetrical 1,3-diarylisobenzofurans **2**, from readily available 3-methoxyphthalide (**1a**) and aryl Grignard reagents. In some cases isobenzofurans have been obtained in near quantitative yields. Crude isobenzofuran **2a** has also been trapped very efficiently as its Diels–Alder adducts with maleimide. This procedure may avoid purification of very air-sensitive compounds.

Representative Synthesis of Isobenzofurans by Method A: Synthesis and Selected Data of **2a**

To a solution of **1a** (11 g, 67 mmol) in anhyd THF (50 mL), was added dropwise a THF solution of Grignard reagent **3a** (164 mL, 0.86 M, 2.1 equiv), at 0 °C under argon. The reaction mixture was stirred overnight at r.t. The beige suspension was hydrolyzed by adding dropwise a solution of concd HCl (20 mL) and H₂O (40 mL) at 0 °C. The reaction mixture turned to bright orange with green fluorescence. Stirring was maintained under argon for 1 h. Then, Et₂O (50 mL) was added and the organic phase separated. The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 × 50 mL). The combined organic phases were washed with brine (2 × 50 mL) and sat. NaHCO₃ (50 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure, giving crude **2a** (23.86 g) as a viscous orange oil. A sample (2.43 g) of this crude product was purified by column chromatography on silica gel, with 95:5 hexane–EtOAc as the eluent. The combined chromatographic fractions were concentrated and placed for several hours at 90 °C under high vacuum to remove all remaining solvent. Pure **2a** (2.03 g, 90%) was obtained as a bright-yellow glassy solid (Table 1, entry 1).^{4a} ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.91 (s, 6 H), 6.87–6.93 (m, 2 H), 7.01–7.10 (m, 4 H), 7.29–7.34 (m, 2 H), 7.61–7.66 (m, 2 H), 7.72–7.76 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.7, 111.7, 121.1, 121.4, 121.5, 123.3, 123.7, 128.8, 129.8, 142.6, 156.0 ppm. MS (DCI, NH₃): *m/z* (%) = 331 (100), 223 (15).

Trapping of Crude **2a** as Diels–Alder Adduct **5a**

The remaining part of crude isobenzofuran **2a** obtained as above, corresponding to a 54.2 mmol calculated amount of pure **2a**, was dissolved in toluene (210 mL). Solid maleimide (5.56 g, 54.2 mmol) was added at once under stirring at r.t. The yellow color of the reaction medium faded rapidly and a voluminous precipitate formed. After 6 h the solid was filtered, washed with toluene (70 mL) and dried under vacuum, yielding pure Diels–Alder adduct **5a** (22.36 g, 96%).^{4a}

Representative Synthesis of Isobenzofurans by Method B: Synthesis and Selected Data of **2i**

Grignard reagent **3i** was prepared from 4-bromobiphenyl (17.48 g, 75 mmol) and Mg (1.83 g, 1 equiv) in anhyd THF (75 mL). The semi-crystalline Grignard reagent was cooled to –78 °C and a THF (25 mL) solution of **1a** (5.5 g, 33.5 mmol) was added dropwise under argon. The temperature was raised progressively and the reaction was stirred overnight at r.t. Acidic hydrolysis was performed by adding dropwise a solution of concd HCl (10 mL) and H₂O (20 mL), at 0 °C and under argon. An orange precipitate formed rapidly. After stirring for 1 h, the reaction mixture was filtered. The precipitate was washed with H₂O (100 mL) and EtOH (20 mL). Drying under vacuum gave **2i** (10.3 g, 73%), as an orange powder. An analytically pure sample has been obtained after recrystallization from toluene, mp 247.5–248.5 °C (Lit.¹¹ 247–249 °C). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.06–7.09 (m, 2 H), 7.36–7.40 (m, 2 H), 7.46–7.51 (m, 4 H), 7.66–7.79 (m, 8 H), 7.88–7.92 (m, 2 H), 8.03–8.07 (m, 4 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 120.5, 122.6, 125.3, 125.5, 127.0, 127.6, 127.7, 129.0, 130.7, 139.6, 140.7, 143.9 ppm. MS (DCI, NH₃): *m/z* (%) = 423 (100), 332 (5).

Acknowledgment

Financial support from both CNRS and Université Joseph Fourier – Grenoble I is gratefully acknowledged.

References and Notes

- (1) For reviews, see: (a) Friedrichsen, W. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1980**, *26*, 135. (b) Friedrichsen, W. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1999**, *73*, 1. (c) Steel, P. G. *Science of Synthesis*, Vol. 10; Thomas, E. J., Ed.; Thieme: Stuttgart, **2001**, 87.
- (2) For a review, see: Rodrigo, R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2093.
- (3) Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal-Abadi, C.; Pierre, J.-L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4542.
- (4) (a) Einhorn, C.; Durif, A.; Averbuch, M.-T.; Einhorn, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1926. (b) Nechab, M.; Panchal, B. M.; Philouze, C.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1681.

- (5) Canonne, P.; Plamondon, J.; Akssira, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2903.
- (6) Newman, M. S. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2630.
- (7) (a) Cava, M. P.; Napier, D. R.; Pohl, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2076. (b) Schlessinger, R. H.; Ponticello, I. S. *Chem. Commun.* **1969**, 1013. (c) Blicke, F. F.; Patelski, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 559. (d) Renson, M. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1961**, *70*, 77. (e) Lepage, L.; Lepage, Y. *Synthesis* **1983**, 1018.
- (8) Cresp, T. M.; Giles, R. G. F.; Sargent, M. V.; Brown, C.; Smith, D. O'N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1974**, 2435.
- (9) Al-Hamdany, R.; Ayoub, M. T.; Al-Bayatti, R. *J. Chem. Res., Synop.* **1989**, 82.
- (10) Adams, R.; Wearn, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1233.
- (11) Adams, R.; Gold, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2038.
- (12) Seer, C.; Dischendorfer, D. *Monatsh. Chem.* **1913**, *34*, 1493.
- (13) Bäuerle, P.; Götz, G.; Emele, P.; Port, H. *Adv. Mater.* **1992**, *4*, 564.
- (14) An alternative pathway could be nucleophilic addition of **3a** to the carbonyl group of **1a** as the first step. This seems unlikely, as the sole isolated compound resulting from reaction of **1a** with only one equiv of **3a** was phthalide **4a**.
- (15) Courtot, P.; Sachs, D. H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 2259.