



HAL
open science

Synthèse et propriétés de nouveaux N-hydroxyimides polyaromatiques

Jerome Jacq

► **To cite this version:**

Jerome Jacq. Synthèse et propriétés de nouveaux N-hydroxyimides polyaromatiques. Chimie. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2009. Français. NNT : . tel-00436396

HAL Id: tel-00436396

<https://theses.hal.science/tel-00436396v1>

Submitted on 26 Nov 2009

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

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

Université Joseph Fourier – Grenoble I

THESE

Présentée et soutenue publiquement par

Jérôme JACQ

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER-GRENOBLE I

Spécialité : **CHIMIE ORGANIQUE**

Synthèse et propriétés de nouveaux N-hydroxyimides polyaromatiques

Soutenue le 22 Octobre 2009 devant la commission d'examen composée de

Pr. Olivier BAUDOIN	Université Claude Bernard, Lyon 1	Rapporteur
Dr. Jean-Claude FLORENT	Institut Curie, Paris	Rapporteur
Pr. Ahcène BOUMENDJEL	Université Joseph Fourier, Grenoble	Examineur
Dr. Jacques EINHORN	Université Joseph Fourier, Grenoble	Examineur

Thèse préparée au sein du D.C.M.
Département de Chimie Moléculaire

Université Joseph Fourier – Grenoble I

THESE

Présentée et soutenue publiquement par

Jérôme JACQ

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER-GRENOBLE I

Spécialité : **CHIMIE ORGANIQUE**

Synthèse et propriétés de nouveaux N-hydroxyimides polyaromatiques

Soutenue le 22 Octobre 2009 devant la commission d'examen composée de

Pr. Olivier BAUDOIN	Université Claude Bernard, Lyon 1	Rapporteur
Dr. Jean-Claude FLORENT	Institut Curie, Paris	Rapporteur
Pr. Ahcène BOUMENDJEL	Université Joseph Fourier, Grenoble	Examineur
Dr. Jacques EINHORN	Université Joseph Fourier, Grenoble	Examineur

Thèse préparée au sein du D.C.M.
Département de Chimie Moléculaire

Merci...

Pour commencer, je tiens à remercier le Professeur Olivier Baudoin et le Docteur Jean-Claude Florent d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce travail. Je remercie également le professeur Ahcène Boumendjel d'avoir bien voulu présider mon jury de thèse. Merci pour le temps que vous avez consacré à mon travail ainsi que pour toutes vos remarques pertinentes.

Je remercie le professeur Pascal Dumy de m'avoir accueilli au sein du département de Chimie Moléculaire.

Je dois bien évidemment beaucoup au docteur Andrew E. Greene, tout d'abord pour avoir accepté de regarder mon dossier de candidature alors que celui-ci était parvenu après la « deadline », mais aussi pour l'aide et les conseils qu'il m'a donnés, notamment pour les post-docs, merci beaucoup.

Cathy et Jacques, merci, merci encore de m'avoir accordé un entretien un jour férié, et d'avoir finalement accueilli positivement mon dossier. Je vous suis reconnaissant de m'avoir permis de réaliser cette thèse dans les meilleures conditions. Je tiens vraiment à vous remercier pour votre disponibilité, et aussi votre gentillesse et votre patience. Merci également pour ce sujet de thèse qui m'a passionné et surtout pour la volonté que vous avez toujours eue de ne pas se limiter à la synthèse d'analogues mais d'avoir axé le travail sur une recherche toujours intéressante et innovante.

Bien sûr, ce travail, ne se limite pas à la synthèse réalisée au cœur de l'équipe du SERCO, mais il a impliqué de nombreuses collaborations. Je pense notamment au docteur Claude Cochet, au docteur Beatrice Laudet, Renaud Prudent et aux autres membres de l'équipe du CEA. Sans eux je n'aurais jamais pu appréhender les aspects biologiques de ce projet. Merci aussi au Professeur Frédérique Loiseau, au docteur Damien Jouvenot et à Svetlana de l'équipe CIRE pour les études photophysiques réalisées et pour les explications que vous m'avez fournies. Je pense aussi au docteur Hélène Jamet et au docteur Marius Retegan pour les travaux de chimie théorique.

Enfin, je dois également remercier Bernard et Leo tant pour le travail réalisé sur les propriétés oxydantes de nos produits, les conversations riches et leur disponibilités que pour d'autres conversations peut-être moins riches.

Sommaire

Pour ce qui est du travail, je dois bien évidemment beaucoup à Gisèle, à Gisou, à Goesig et à Stéphane qui m'ont supporté (même si certains ont craqué avant la fin des 3 ans) au laboratoire pendant tout ce temps, merci pour tout ! Merci également à toute l'équipe du CIRE 2 pour l'accueil et merci Didier de m'avoir permis de faire de l'enseignement (une expérience inoubliable).

Il ne faut pas oublier tous les collègues avec qui j'ai passé une, deux ou trois années à Grenoble, merci ! Ils m'ont supporté (ce qui est déjà énorme), donné des conseils indispensables... pour le ski comme pour le travail. Ensemble nous avons affronté ces trois années de labeur et d'apéros plus ou moins improvisés et justifiés. En bref, ils m'ont tous permis de passer trois superbes années sur Grenoble.

Merci Julie, de m'avoir accueilli chaleureusement pour diverses discussions autour d'un verre (que je laissais trainer plus ou moins volontairement), et merci Alan pour m'avoir supporté sans broncher.

Emilie de Mazamet (enfin pas vraiment de Mazamet mais bon), je suis bien content que tu aies laissé tomber cette carrière d'éleveur de moutons qui t'était destinée pour faire de la chimie, parce qu'on a vraiment bien rigolé pendant ces trois ans. Et je pense que ça aurait été bien plus dur sans tes délicieux tiramisus.

Je pense bien sûr à Christophe, notre vahiné à nous qui coule de beaux jours à Hawaï, après nous avoir accompagnés pendant deux années.

Pascal, merci pour tout ! Tu n'es pas vraiment un collègue, mais très certainement un exceptionnel ami, toujours prêt (comme les scouts), et dont les jeux de mots ravageurs font la réputation. Je pense aussi à toi Florence, courage pour supporter ces jeux de mots.

J'ai essayé de rédiger une thèse assez courte, je vais tenter de faire de même ici. Je retranscris pêle-mêle :

Merci beaucoup à Tatiana Tatou, Marie, Pierre Guy Gilou je suis vraiment content d'avoir bossé avec vous.

Je pense également à Bibi et Laure, Seb (merci pour le coup de main pour le post-doc), Damien et Fabrice, Olga, Jaime, Marie-Laure, Maryse, Pascale, Jeff et Fred, Sandrine, Pierre-Yves, Florian...

Pour finir, je voudrais remercier énormément ma famille et mes parents de m'avoir toujours suivi dans mes choix, et Ludy de m'avoir supporté pendant ces trois ans, je sais bien que ce n'était pas toujours facile, merci beaucoup.

Merci à tous en espérant vous revoir très bientôt.

Sommaire

Sommaire

Merci	1
Sommaire	1
Abréviations utilisées	7
Introduction	9
1 Contexte et positionnement du sujet	9
2 Démarche adoptée	11
Chap.1 Les <i>N</i>-hydroxyimides et la protéine kinase CK2	13
1 La synthèse des <i>N</i>-hydroxyimides	13
2 La fonction <i>N</i>-hydroxyimide en synthèse organique	14
2.1 Les esters de <i>N</i> -hydroxyimides pour le couplage peptidique.....	14
2.2 La synthèse d'amides.....	15
2.3 Les <i>N</i> -hydroxyimides pour la synthèse de thiocarbonates.....	15
2.4 Réductions d'esters de <i>N</i> -hydroxyimides.....	16
2.5 La synthèse d'hydroxylamines <i>O</i> -substituées	16
3 Les <i>N</i>-hydroxyimides en catalyse	19
3.1 Les radicaux nitroxydes et la catalyse d'oxydation.....	19
3.2 Génération du radical nitroxyde	21
3.3 Exemples de catalyse aérobie d'oxydation par le NHPI	22
3.4 Autres exemples de réactions catalysées par le NHPI	23
3.5 Les analogues du NHPI en catalyse.....	24
4 Conclusion	26
5 Les protéines kinases et la protéine CK2	27

Sommaire

5.1	Les protéines kinases.....	27
5.1.1	<i>Des régulateurs de la vie cellulaire</i>	27
5.1.2	<i>Fonction des protéines kinases</i>	27
5.2	La protéine CK2.....	28
5.2.1	<i>Découverte et importance de la CK2</i>	28
5.2.2	<i>Rôle de la CK2</i>	28
5.2.3	<i>La CK2 et le cancer</i>	29
5.2.4	<i>Intérêt thérapeutique de l'inhibition de CK2</i>	30
5.2.5	<i>Les inhibiteurs chimiques existants</i>	31
5.2.6	<i>Structure de la protéine kinase CK2</i>	32
5.2.6.a	Les sous-unités.....	32
5.2.6.b	Le complexe tétramérique	33
Chap. 2 Travaux préliminaires.....		37
1	Petit intermède de nomenclature.....	37
2	Situation de départ.....	38
3	Nature du cycle central.....	41
4	Tentatives de diversifications tardives	42
4.1	Réactions sur l'imide q.....	43
4.1.1	<i>Réactions d'halogénations</i>	43
4.1.2	<i>Nitration</i>	44
4.1.3	<i>Acylation</i>	44
4.2	Réactions sur des analogues ou des précurseurs de q.....	45
Chap. 3 Les 1,3-diarylisobenzofuranes		47
1	Généralités	47
2	Réactivité des 1,3-diarylisobenzofuranes	48
2.1	Cycloadditions [4 + 2], réactions de Diels-Alder	49
2.2	Autres types de cycloaddition.....	51
2.3	Réaction avec l'oxygène singulet	52

3	Voies d'accès connues aux 1,3-diarylisobenzofuranes	53
3.1	Synthèse à partir de 3-arylphtalides	53
3.2	Réduction ménagée de o-diaroylbenzènes.....	53
3.3	Synthèse de 1,3-diarylisobenzofuranes symétriques	54
3.4	Préparation à partir des imines de benzophénones.....	55
3.5	Autres voies d'accès.....	56
4	Limitations de la synthèse <i>via</i> les phtalides.....	58
5	Stratégie alternative <i>via</i> un aroylbenzaldéhyde	60
5.1	Synthèse des o-aroylbenzaldéhydes : état des lieux.....	61
5.2	La réaction de Kotali	62
6	Nouvelle stratégie <i>via</i> la réaction de Kotali	65
6.1	Synthèse des hydrazones	65
6.2	Synthèses des o-acylbenzaldéhydes.....	68
6.2.1	<i>Mise au point des conditions réactionnelles.....</i>	<i>68</i>
6.2.2	<i>Compatibilités fonctionnelles.....</i>	<i>71</i>
6.3	Synthèse des 1,3-diarylisobenzofuranes.....	73
6.3.1	<i>Accès via les magnésiens.....</i>	<i>73</i>
6.3.2	<i>Accès via les acides boroniques.....</i>	<i>77</i>
6.3.2.a	<i>Généralités – Systèmes catalytiques étudiés</i>	<i>77</i>
6.3.2.b	<i>Résultats obtenus.....</i>	<i>78</i>
6.3.2.c	<i>Cas particulier.....</i>	<i>83</i>
7	Propriétés photophysiques des isobenzofuranes.....	84
7.1	Généralités	84
7.2	Résultats obtenus	85
7.2.1	<i>Les spectres d'absorption.....</i>	<i>87</i>
7.2.2	<i>Caractérisation de l'émission.....</i>	<i>87</i>
7.2.3	<i>Le transfert de charge intramoléculaire twisté</i>	<i>89</i>
8	Conclusion	90

Chap. 4 Synthèse d'analogues structuraux du NHPI	91
1 Méthodologies pour la synthèse des N-hydroxyimides	91
2 Résultats obtenus	92
2.1 Formation de l'adduit de Diels-Alder	92
2.2 Aromatisation	93
2.3 Formation du N-hydroxyimide	94
3 Réactions sans protection de la fonction N-hydroxyimide	95
3.1 Essai de synthèse d'un analogue boré	95
3.2 Essai de formation d'un analogue magnésien	97
3.3 Formation d'un analogue stanylé	98
3.4 Réactions de couplage	98
3.5 Hydrogénations sélectives.....	101
3.6 Réactions d'amidation	102
Chap. 5 Propriétés des N-hydroxyimides	105
1 Propriétés biologiques	105
1.1 Inhibition de l'interaction CK2 α /CK2 β	106
1.1.1 Test in vitro d'inhibition de l'interaction protéine/protéine.....	106
1.1.2 Test in vivo sur des cellules entières	109
1.2 Inhibition de l'activité de CK2 α	110
1.2.1 Tests in vitro pour l'inhibition de la protéine.....	110
1.2.2 Test in vivo sur des cellules entières	113
2 Propriétés catalytiques	115
Conclusions et perspectives	119
Annexe : Synthèse de produits marqués	121
1 Stratégie générale	121
2 Essais de marquage au carbone	122
3 Essais de marquage au tritium	123

Experimental data	131
1 Tools, reagents and solvents	131
2 General procedures	132
3 Description of the products	137
4 General procedure for oxidation	213
5 Photophysic experimental data.....	211

Abréviations utilisées

Abréviations utilisées

acac	acétylacétonate
ADP	adénosine diphosphate
AIBN	azobisisobutyronitrile
AMP	adénosine monophosphate
APTS	acide para-toluènesulfonique
ATP	adénosine triphosphate
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Boc ₂ O	di- <i>tert</i> -butylcarbamate
cat	catalyseur
CEA	commissariat à l'énergie atomique
CK2	casein kinase 2
Conv	conversion
CPG	chromatographie en phase gazeuse
Δ	chauffage
dba	dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC	dicyclohexylcarbonyldiimide
DCI	désorption par ionisation chimique
DCM	département de chimie moléculaire
DEAD	diéthylazodicarboxylate
DIAD	diisopropylazodicarboxylate
DIPEA	diisopropyléthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppf	1,3-bis(diphénylphosphino)-ferrocène
éq. (ou equiv.)	équivalent
ESI	electrospray ionisation
hν	irradiation

Abréviations utilisées

Hz	hertz
IBF	isobenzofurane
IC ₅₀	concentration correspondant à l'inhibition de 50 % du phénomène
IR	infrarouge
LEDSS	laboratoire d'études dynamiques et structurales et de la sélectivité
MCBA	acide <i>m</i> -chlorobenzoïque
MOM	méthoxyméthyle
MP	matière première
mp	melting point
MS	spectroscopie de masse
NHPI	<i>N</i> -hydroxyphthalimide
NHS	<i>N</i> -hydroxysuccinimide
NHTTPI	<i>N</i> -hydroxytétraphénylphthalimide
OMS	organisation mondiale de la santé
PCC	pyridium chlorochromate
PDC	pyridium dichromate
PINO	phthalimide <i>N</i> -oxyle
ppm	partie par million
py	pyridine
Rdt	rendement
RMN ou (NMR)	résonance magnétique nucléaire
RPE	résonance paramagnétique nucléaire
S-phos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxy-1,1'-biphényl
ta	température ambiante
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TEMPO	2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TLC	thin layer chromatography
TMS	triméthylsilyle ou triméthylsilane (référence en RMN)
Ts	tosyle
UMR	unité mixte de recherche
YFP	yellow fluorescent protein

Introduction

Introduction

1 Contexte et positionnement du sujet

Le cancer est un terme général pour un grand nombre de maladies qui touchent l'ensemble de l'organisme. Elles sont caractérisées par une prolifération rapide et « anarchique » de cellules malignes. Ces cellules, au-delà de leur prolifération rapide, ont aussi la capacité de contaminer d'autres organes et de générer ainsi des métastases qui sont la principale cause des décès dus au cancer.

En 2004, le cancer est à l'origine de 13 % de la mortalité mondiale. De plus l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) prévoit une augmentation de 45 % des décès directement causés par le cancer entre 2007 et 2030. Dans la plupart des pays développés le cancer est la 2^{ème} cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires. L'évolution tend vers le même résultat dans les pays en développement.¹ Le cancer est donc un enjeu de santé mondial. En 2007, l'OMS a lancé l'organisation d'un plan mondial d'action contre le cancer.

La découverte de nouveaux traitements pour lutter contre le cancer est primordiale, afin de guérir les patients mais aussi de prolonger leur durée de vie ou d'améliorer leur condition de vie. Des efforts importants sont réalisés sur ces points et les projets de recherche se multiplient que ce soit en chirurgie, en radiothérapie ou en chimiothérapie.

La recherche de nouvelles molécules actives contre le cancer est un point crucial. L'identification de têtes de séries est l'objectif premier. Par la suite, des analogues sont étudiés afin de trouver le produit le plus actif ou le plus efficace chez l'Homme. Grâce au développement des techniques de criblages haut-débit et à la multiplication des chimiothèques, les tests à « l'aveugle » s'amplifient et la probabilité de trouver des têtes de séries augmente également.

Ce projet est un exemple de valorisation d'une chimiothèque et de criblages haut-débit. En 2001, à partir d'une volonté commune des chimistes et des biologistes de Grenoble, la chimiothèque du LEDSS est créée. Elle a pour but de faciliter et d'augmenter les collaborations entre les 2 parties ainsi que de valoriser au maximum le travail de synthèse réalisé par les chimistes.

A Grenoble, la chimiothèque rassemble les produits et les intermédiaires de synthèse qui sont obtenus au cours des différents programmes de recherche de l'unité. La grande variété de

¹ Chiffres de l'Organisation Mondiale de la Santé

Introduction

thématiques étudiées au sein de l'UMR, a permis de constituer rapidement une collection importante et diversifiée de molécules aux structures plus ou moins complexes. En juillet 2005, 1 267 molécules sont référencées dans la chimiothèque.

Les produits sont mis à disposition des biologistes grenoblois et autres demandeurs. Plusieurs campagnes de criblage ont été réalisées. Le principe des campagnes de criblage est de tester des produits (regroupés par plaques de 96 produits) sur une cible biologique particulière. Ces tests sont automatisés et permettent d'identifier rapidement des têtes de séries. En particulier, l'équipe de Claude COCHET du laboratoire de transduction du signal a réalisé un criblage haut débit avec pour cible la protéine kinase CK2. Sur les 960 produits testés, une touche intéressante est ressortie: le NHTPPI ou *N*-hydroxytétraphénylphtalimide.

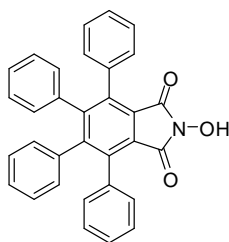


Figure 1: NHTPPI, *N*-hydroxytétraphénylphtalimide

En effet, le NHTPPI a montré une activité inhibitrice importante de l'activité de la protéine kinase CK2. Ce produit et ses analogues sont étudiés au sein de notre groupe sans « *a priori* biologique ». Sans la réalisation de ce criblage, l'activité des *N*-hydroxyimides vis-à-vis de CK2 serait encore probablement inconnue.

Par la suite, des analogues disponibles au laboratoire ont été testés sur la protéine CK2. Ces tests ont permis de confirmer l'existence d'une série d'inhibiteurs potentiels de CK2 ; 3 produits ce sont montrés intéressants (Figure 2).² Dès lors, une collaboration a été mise en place entre notre équipe et celle de Claude Cochet du CEA de Grenoble.

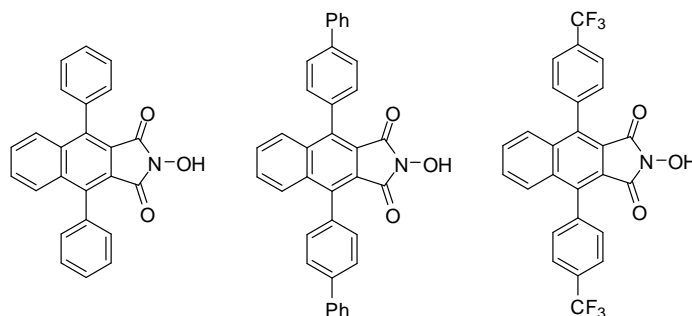


Figure 2

² Prudent, R.; Moucadel, V.; López-Ramos, M.; Aci, S.; Laudet, B.; Mouawad, L.; Barette, C.; Einhorn, J.; Einhorn, C.; Denis, J.-N.; Bisson, G.; Schmidt, F.; Roy, S.; Lafanechere, L.; Florent, J.-C.; Cochet, C. *Mol. Cell. Biochem.* **2008**, 316, 71-85.

Afin d'exploiter ces premiers résultats, un projet de thèse a été proposé et financé par la région Rhône-Alpes *via* le Cluster chimie durable et chimie pour la santé.

2 Démarche adoptée

Le but premier de la thèse est la synthèse d'analogues structuraux des produits qui ont montré une activité intéressante sur la protéine kinase CK2. Il s'agit de *N*-hydroxyimides polycycliques.

Ces produits sont étudiés depuis une quinzaine d'années au sein de l'équipe comme catalyseurs non-métalliques d'oxydation aérobie. Des analogues particuliers sont toujours en développement, deux autres thèses sont en cours sur ces sujets de catalyse. Il existe donc, au sein de l'équipe, un véritable savoir-faire pour la synthèse de ces structures. Néanmoins, les produits jusqu'alors étudiés, n'ont jamais été élaborés à des fins biologiques. Le développement de nouvelles méthodologies de synthèse ou/et de diversification a été indispensable pour l'obtention d'analogues actifs.

Les produits obtenus par ces méthodes ont été systématiquement testés vis-à-vis de la protéine kinase CK2. Par la suite, une relation structure-activité a été étudiée.

Un autre point important de la collaboration avec l'équipe du CEA de Grenoble est la détermination du mécanisme d'action des *N*-hydroxyimides sur la protéine kinase. Dans ce but, des molécules particulières ont été étudiées afin de fournir les outils nécessaires aux biologistes pour élucider ce mécanisme.

Avant de présenter nos résultats, nous allons montrer les potentialités des *N*-hydroxyimides comme réactifs et comme catalyseurs, puis nous ferons le point sur l'activité, les inhibiteurs et la structure de la protéine CK2.

Chap. 1 Les N-hydroxyimides et la protéine kinase CK2

Chap.1 Les *N*-hydroxyimides et la protéine kinase CK2

Les *N*-hydroxyimides sont des réactifs polyvalents en chimie organique. Ils trouvent des applications dans des domaines allant de la synthèse peptidique à la catalyse, en passant par la protection d'hydroxylamines *O*-substituées. Dans ce chapitre, nous aborderons les diverses voies d'accès à ces produits, nous verrons également plusieurs exemples de leur diversité réactionnelle.

1 La synthèse des *N*-hydroxyimides

Classiquement, les hydroxylamines (NOH) sont obtenues à partir des amines par oxydation. Dans le cas des imides, la faible basicité de l'azote rend la fonction non-oxydable. Les imides sont donc considérés comme de mauvais précurseurs de *N*-hydroxylamines. Ces dernières sont en général synthétisées par addition d'une molécule d'hydroxylamine sur des anhydrides ou des diesters.

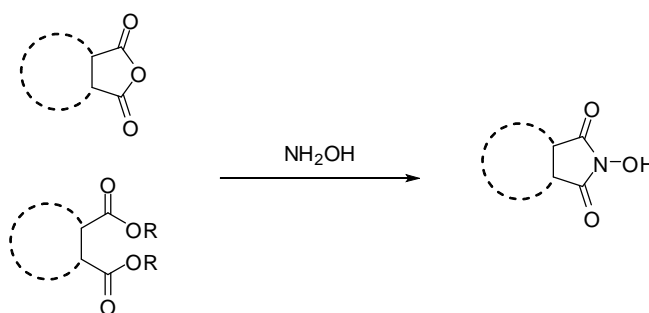


Schéma 1

En 2001, notre groupe décrit une synthèse originale de *N*-hydroxyimides à partir d'imides.³ Cette nouvelle méthodologie est réalisée en deux temps dans des conditions particulièrement douces (Schéma 2).

³ Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal-Abadi, C. l. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 741 - 748.

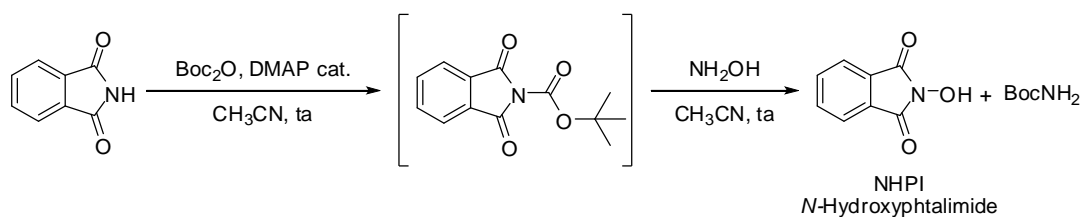


Schéma 2

Dans un premier temps, le phthalimide est transformé en son dérivé *N*-*tert*-butoxycarbonyl, ensuite l'hydroxylamine est ajoutée au milieu réactionnel et entraîne le déplacement de *N*-*tert*-butylcarbamate. Cette nouvelle voie d'accès est générale, peu de limitations fonctionnelles ont été observées jusqu'à présent.

2 La fonction *N*-hydroxyimide en synthèse organique

Les *N*-hydroxyimides présentent une fonction hydroxylamine où l'azote est doublement acylé. Cette forme *N,N*-disubstituée de NH_2OH permet d'exprimer le caractère nucléophile de l'oxygène qui est d'habitude masqué par celui de l'azote dans la plupart des dérivés de l'hydroxylamine.

2.1 Les esters de *N*-hydroxyimides pour le couplage peptidique

La synthèse peptidique est un des premiers domaines d'utilisation de dérivés de *N*-hydroxyimides. L'addition nucléophile de *N*-hydroxyimides sur des acides carboxyliques activés donne des esters de *N*-hydroxyimides. Ces espèces stables et isolables sont particulièrement réactives. Ce sont également de bons groupes partants qui permettent de réaliser des couplages peptidiques sur des acides aminés avec peu de racémisation.⁴

Bien que les premiers travaux datent d'une cinquantaine d'années, les esters de *N*-hydroxysuccinimide sont toujours utilisés en synthèse, comme ci-dessous.⁵

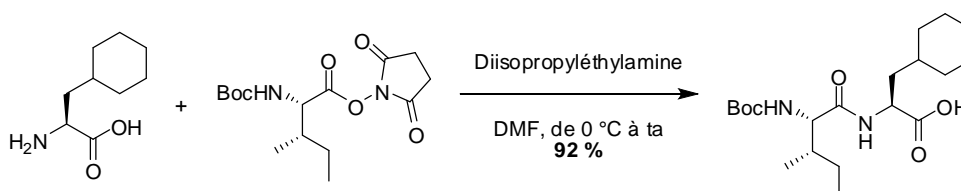


Schéma 3

⁴ Nefkens, G. H. L.; Tesser, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1263-1263.

⁵ Han, W.; Hu, Z.; Jiang, X.; Wasserman, Z. R.; Decicco, C. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1111-1114.

2.2 La synthèse d'amides

La même méthodologie peut être mise en place pour synthétiser des amides à partir d'acides activés. On trouve de nombreuses applications dans la littérature. Par exemple, l'ammoniac est associé au *N*-hydroxysuccinimide pour former l'amide d'un dérivé quinoléique.⁶

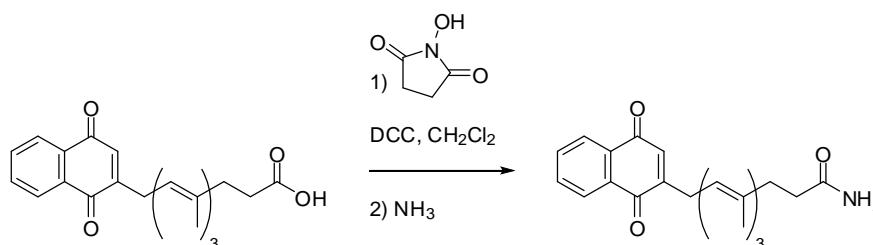


Schéma 4

Des amides secondaires sont également obtenus de cette façon.⁷

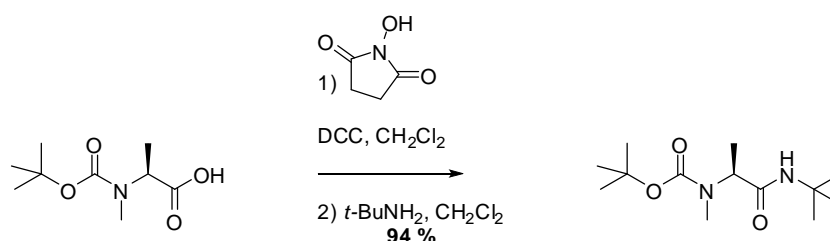


Schéma 5

Cette réaction permet également de protéger une amine secondaire par un carbamate et a été utilisée avec succès dans la synthèse de granatanines.⁸

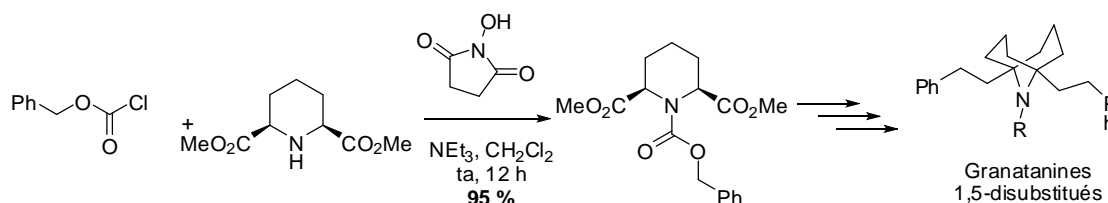


Schéma 6

2.3 Les *N*-hydroxyimides pour la synthèse de thiocarbonates

Le *N*-hydroxysuccinimide est utilisé comme agent activant dans la synthèse de thiocarbonates. En tant que précurseurs de radicaux, les thiocarbonates permettent de réaliser

⁶ Terao, S.; Shiraishi, M.; Kato, K.; Ohkawa, S.; Ashida, Y.; Maki, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2909-2920.

⁷ Miyake, H.; Yoshida, K.; Sugimoto, H.; Tsukube, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6524-6525.

⁸ Vartak, A. P.; Dvoskin, L. P.; Crooks, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6330-6333.

des réactions de désoxygénation, en chimie des sucres notamment.⁹ La fonction thiocarbonate peut également être remplacée par un groupe allyle.¹⁰

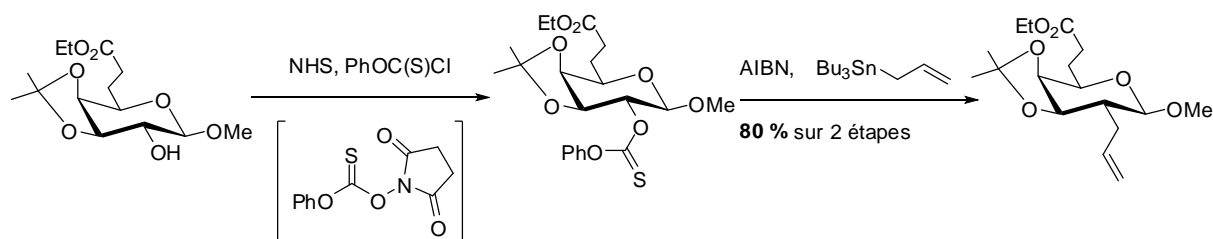


Schéma 7

2.4 Réductions d'esters de *N*-hydroxyimides

Les esters de *N*-hydroxysuccinimides peuvent être réduits dans des conditions douces par le tétrahydroborate de sodium, ce qui permet d'effectuer la réduction rapide d'une fonction acide sur une molécule comportant des fonctions esters.¹¹

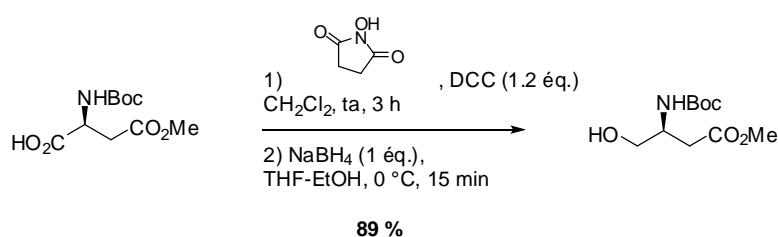


Schéma 8

2.5 La synthèse d'hydroxylamines *O*-substituées

La fonction *N*-hydroxyimide peut être considérée comme une forme *N,N*-diprotégée d'hydroxylamine, ce qui en fait un outil intéressant pour la synthèse d'hydroxylamines *O*-substituées. Leurs réactions avec des composés carbonyles permettent la formation de dérivés d'oximes, un motif que l'on retrouve dans de nombreux produits d'intérêt biologique.

La création du motif aminooxy (H_2N-O-) est schématisée comme suit. C'est une méthode courante, très générale qui fournit de bons rendements. De nombreux exemples sont décrits dans la littérature.¹²

⁹ Barton, D. H. R.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2619-2622.

¹⁰ Postema, M. H. D.; Piper, J. L.; Komanduri, V.; Liu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2915-2918.

¹¹ (a) Tursun, A.; Aboab, B.; Martin, A.-S.; Sinibaldi, M.-E.; Canet, I. *Synlett* **2005**, *2005*, 2397-2399.

(b) Shimamoto, K.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3802-3804.

¹² Martin, F.; Diran, A.; Durand, J.-O.; Granier, M.; Desmet, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7973-7975.

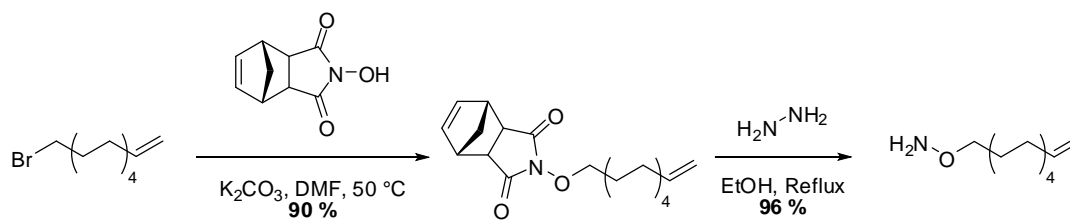


Schéma 9

Des hydroxylamines *O*-propargyliques ont également été obtenues par réaction entre le NHPI et un 3-bromopropyne puis déprotection avec l'hydrazine.¹³

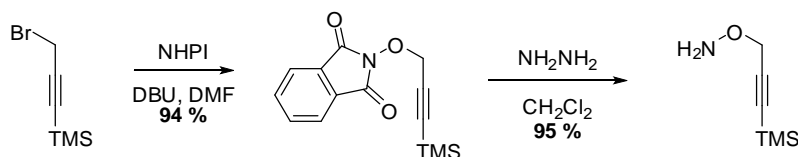


Schéma 10

Le même type de réactions peut être mis en place à partir d'un alcool en lieu et place de l'halogénure. Le *N*-alkoxyphthalimide est alors obtenu par une réaction de Mitsunobu.

Cette méthode permet par exemple de former des hydroxylamines *O*-propargyliques à partir des alcools correspondants avec de bons rendements.¹⁴

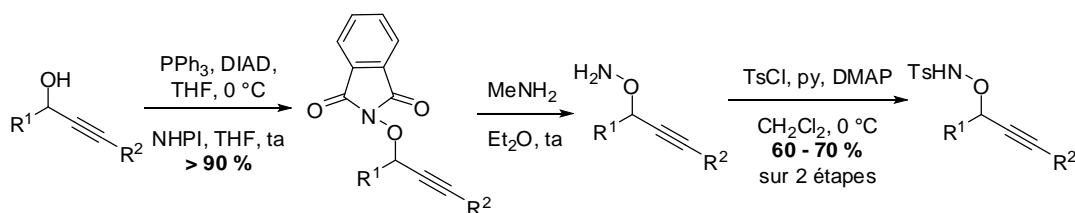


Schéma 11

Pour la synthèse de phénoxyamines, la difficulté de la substitution nucléophile sur des aromatiques limite la réaction aux halobenzènes avec des groupements électroattracteurs.¹⁵

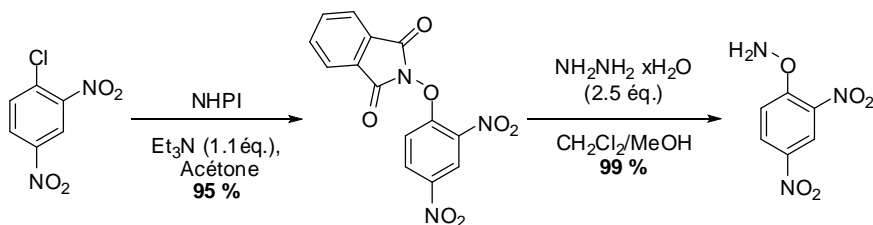


Schéma 12

¹³ Koenig, S. G.; Miller, S. M.; Leonard, K. A.; Lowe, R. S.; Chen, B. C.; Austin, D. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2203-2206.

¹⁴ Foot, O. F.; Knight, D. W.; Low, A. C. L.; Li, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 647-650.

¹⁵ Legault, C.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7119-7122.

Kelly et son équipe ont décrit une alternative qui permet de réaliser la synthèse d'aryloxyamines à partir d'aromatiques appauvris ou riches en électrons.¹⁶ Elle passe, par une réaction de couplage entre un acide arylboronique et le *N*-hydroxyphtalimide catalysée par le cuivre.

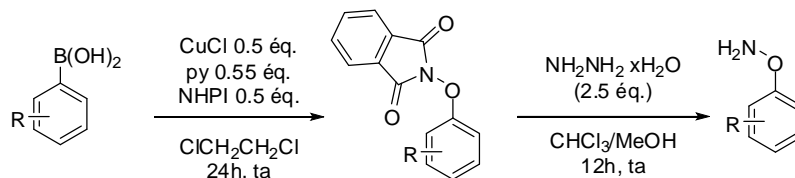


Schéma 13

Toutes ces méthodologies développées font de la fonction *N*-hydroxyimide et notamment du *N*-hydroxyphtalimide (NHPI), un des meilleurs précurseurs du motif N-O-R. Leur réactivité a été utilisée à plusieurs reprises dans la synthèse totale de composés naturels. Récemment, la synthèse de la sédamine a été publiée à partir d'une hydroxylamine allénique.¹⁷ De même, un *N*-hydroxyimide intervient dans l'étape clé de la première synthèse totale de la trichostatine D.¹⁸

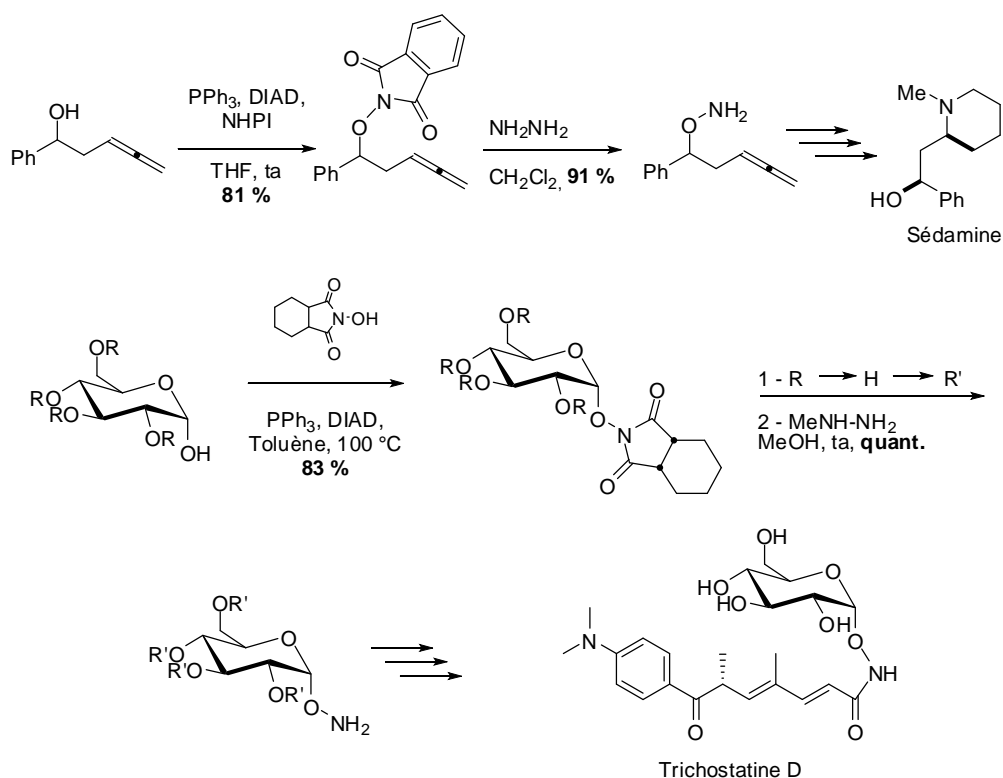


Schéma 14

¹⁶ Petrassi, H. M.; Sharpless, K. B.; Kelly, J. W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 139-142.

¹⁷ Bates, R. W.; Nemeth, J. A.; Snell, R. H. *Synthesis* **2008**, 1033-1038.

¹⁸ Hosokawa, S.; Ogura, T.; Togashi, H.; Tatsuta, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 333-337.

3 Les *N*-hydroxyimides en catalyse

3.1 Les radicaux nitroxydes et la catalyse d'oxydation

Jusqu'à présent, les *N*-hydroxyimides ont été utilisés comme nucléophiles. Un autre point intéressant de la chimie des *N*-hydroxyimides est leur capacité à générer des radicaux nitroxydes.

Les nitroxydes, tels que le PINO ou phthalimide-*N*-oxyle (dérivé du NHPI) ou le TEMPO, sont des radicaux persistants. Certains peuvent même être isolés et conservés comme espèce stable cinétiquement.

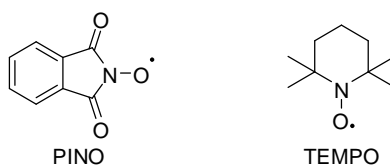


Schéma 15

Ils possèdent un électron célibataire délocalisé entre l'oxygène et l'azote et peuvent être représentés sous 2 formes limites (**A** et **B**).

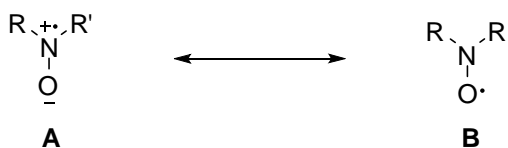


Schéma 16

Dans le cas du PINO, la forme **B** avec le radical localisé sur l'oxygène est favorisée à cause des groupements carbonyles électroattracteurs en α de l'azote. Cela lui confère une réactivité importante proche de celle des radicaux alkoxydes qui sont capables d'arracher des H \cdot .

Dès 1977 Grochowski utilise le NHPI en tant que précurseur de radicaux dans l'addition radicalaire d'éthers sur l'azodicarboxylate d'éthyle (DEAD).¹⁹

Le radical PINO est formé à partir du NHPI et du DEAD. Le PINO va ensuite arracher un hydrogène à l'éther (régénérant le NHPI) et le radical alkoxyalkyle formé va se coupler avec le radical issu du DEAD.

¹⁹ Grochowski, E.; Boleslawska, T.; Jurczak, J. *Synthesis* **1977**, 718-720.

Chap. 1 Les N-hydroxyimides et la protéine kinase CK2

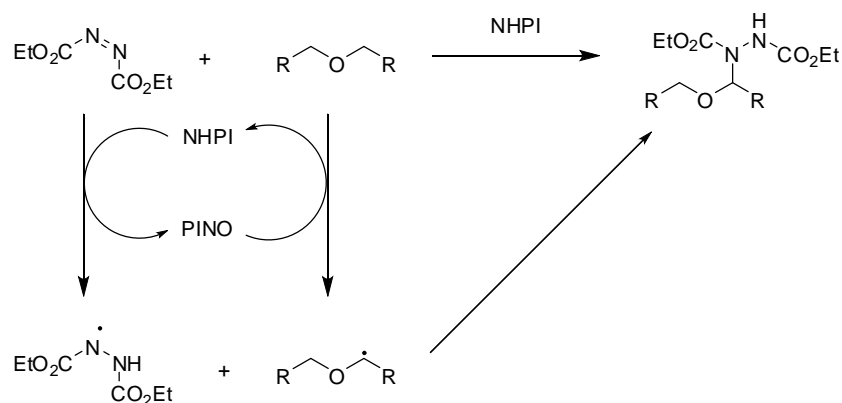


Schéma 17

Rapidement, les travaux de plusieurs groupes, dont le nôtre, se sont concentrés sur les réactions d'oxydation aérobie catalysées par le PINO et ses dérivés.

Les premières études ont montré que la réaction d'arrachement d'un hydrogène par le PINO est réversible.^{20,21} L'intervention de l'O₂ dans le processus, permet la formation d'un radical peroxyde *via* une réaction exothermique qui rend l'ensemble du processus irréversible.

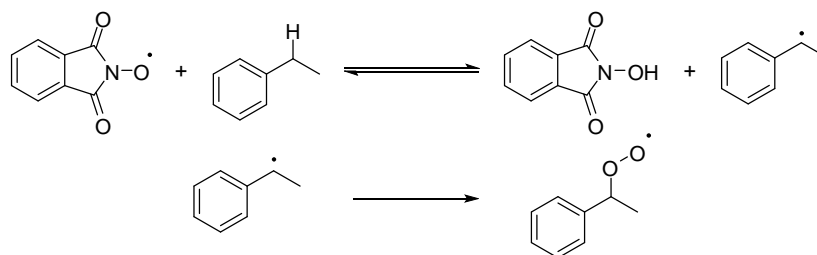


Schéma 18

Le cycle catalytique suivant est proposé pour les réactions d'oxydation au NHPI.

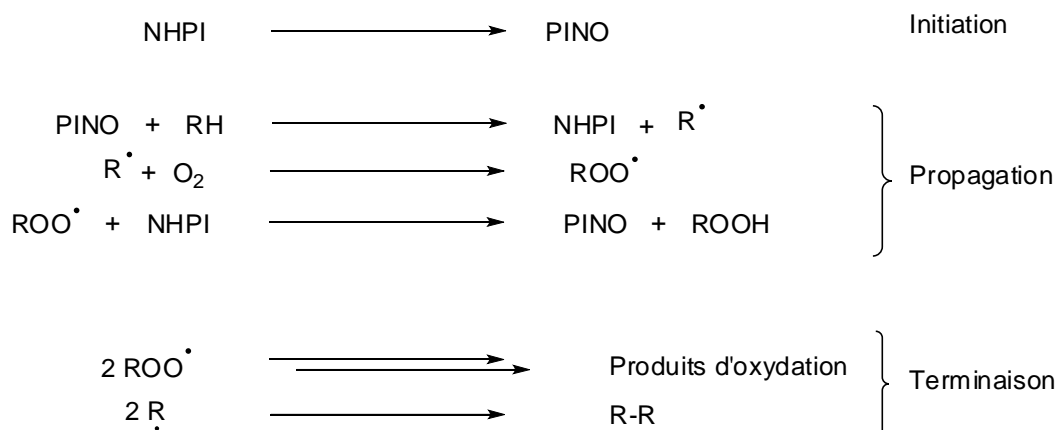


Schéma 19

²⁰ Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1051-1071.

²¹ Arnaud, R.; Milet, A.; Adamo, C.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1967-1972.

L'utilisation du PINO en catalyse présente des avantages tels que :

- une vitesse de réaction augmentée car le PINO arrache plus facilement un H• que le radical peroxy^{20,21}
- le radical PINO est un radical persistant qui contribue à retarder l'étape de terminaison.

3.2 Génération du radical nitroxyde

Les premières réactions d'oxydation catalysées au NHPI sont décrites par Masui et son équipe qui forme le radical PINO par une voie électrochimique à partir du NHPI.²² Le radical catalyse l'oxydation aérobie de nombreux substrats tels que des alcools. Dans la continuité de ces travaux, ils ont démontré que cette méthodologie est applicable à l'oxydation de différents substrats dont des composés benzyliques, des oléfines, des amides, des lactames et des acétals.^{23,24} L'inconvénient est que la réaction nécessite des quantités importantes de catalyseur NHPI (20 % molaire), à cause de la dégradation du PINO dans le milieu. En effet, le radical PINO n'est pas indéfiniment stable et deux voies de décomposition sont possibles : le PINO peut subir une dismutation ou une réaction de couplage avec un radical R•.^{25,26}

Par la suite, Ishii a montré que le PINO peut aussi être obtenu par voie thermique. En chauffant le NHPI dans le benzonitrile à 80 °C en présence d'oxygène, on obtient un signal caractéristique du PINO en RPE. Ishii a ainsi réalisé l'oxydation du fluorène en présence de N-hydroxyimides.²⁷

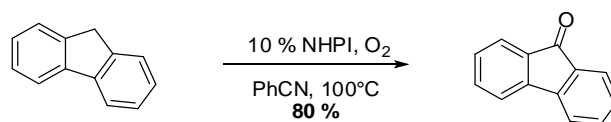


Schéma 20

Plusieurs N-hydroxyimides ont été testés et le NHPI s'est montré le plus efficace. Dans les mêmes conditions, différents substrats benzyliques ont été oxydés.

Dans le but de travailler dans des conditions plus douces et aussi pour diminuer les quantités de catalyseurs engagées, les recherches se sont tournées vers l'utilisation de

²² Masui, M.; Ueshima, T.; Ozaki, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 479-480.

²³ Masui, M.; Kawagushi, T.; Ozaki, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1484-1485.

²⁴ Masui, M.; Hara, S.; Ueshima, T.; Kawagushi, T.; Ozaki, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4209-4211.

²⁵ Ueda, C.; Noyama, M.; Ohomori, H.; Masui, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 1372.

²⁶ Koshino, N.; Saha, B.; Espenson, J. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9364-9370.

²⁷ Ishii, Y.; Nakayama, K.; Takeno, M.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T.; Nishiyama, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3934-3935.

cooxydants. Le principe est d'ajouter au système une espèce capable d'oxyder le NHPI *in situ* en radical PINO et ainsi d'initier le cycle catalytique.

De nombreux cooxydants ont été utilisés au cours de ces études, l'un des premiers étant l'acétaldéhyde. Notre équipe a montré que l'acétaldéhyde s'autoxyde en présence d'O₂ pour donner un radical acétylperoxyde qui, à son tour, oxyde le NHPI en PINO.²⁸ Cela permet de réaliser des oxydations à température ambiante avec des rendements comparables à ceux obtenus par initiation thermique.

Par la suite, différents initiateurs furent testés, dont un bon nombre de sels de métaux de transition. Ishii utilise majoritairement des sels de cobalt. Au sein de notre groupe, les travaux réalisés par Céline Marcadal ont montré que le CuCl donnait de très bons résultats.

3.3 Exemples de catalyse aérobie d'oxydation par le NHPI

Le NHPI est particulièrement efficace pour les oxydations en position benzylique. Par exemple, l'oxydation du toluène dans des conditions développées par Ishii permet de synthétiser l'acide benzoïque avec un bon rendement.²⁹

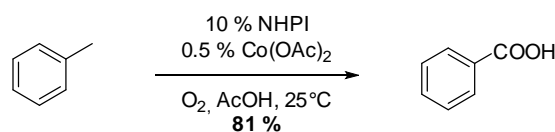


Schéma 21

Plusieurs dérivés du toluène ont été oxydés. Dans des conditions un peu plus dures, des hétérocycles azotés sont également des substrats oxydables. L'acide nicotinique par exemple est obtenu avec un rendement de 92 %.³⁰

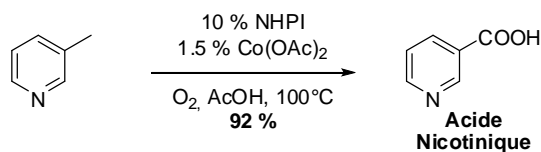


Schéma 22

Les amides peuvent également être oxydés en imides. Les amines libres désactivent le catalyseur par réaction sur la fonction imide, elles ne peuvent donc pas être oxydées par le NHPI sans protection préalable.³¹

²⁸ Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal, C.; Pierre, J.-l. *Chem. Commun.* **1997**, 447-448.

²⁹ Yoshino, Y.; Hayashi, Y.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6810-6813.

³⁰ Shibamoto, A.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2000**, 4, 505-508.

³¹ Minisci, F.; Punta, C.; Recupero, F.; Fontana, F.; Pedulli, G. F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2671-2676.

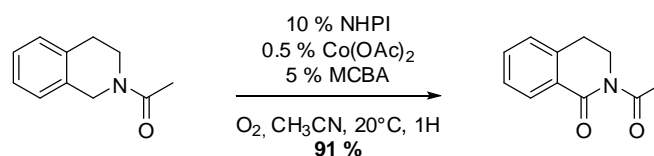


Schéma 23

La catalyse au NHPI permet aussi de réaliser l'oxydation d'alcools primaires ou secondaires. Ici, les systèmes catalytiques utilisés varient légèrement au niveau du cooxydant et des additifs utilisés.^{27,32}

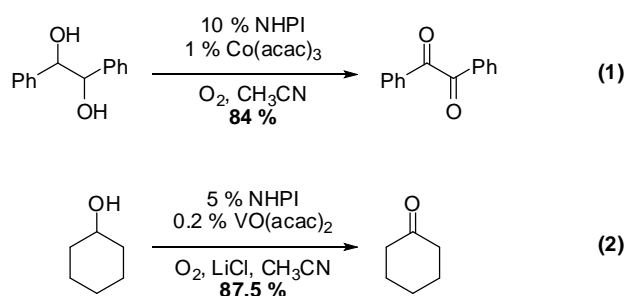


Schéma 24

3.4 Autres exemples de réactions catalysées par le NHPI

Dans les exemples précédents, la présence d'oxygène dans le milieu réactionnel permet de réaliser des réactions d'oxydation. L'utilisation d'autres piègeurs de radicaux autorise de nouvelles fonctionnalisations.

L'ajout de monoxyde de carbone (CO) permet de former des acides carboxyliques à partir d'alcanes en présence de NHPI et de O₂.³³ Dans le cas particulier de l'adamantane, un mélange de plusieurs produits est obtenu mais le produit monocarboxylé est majoritaire.

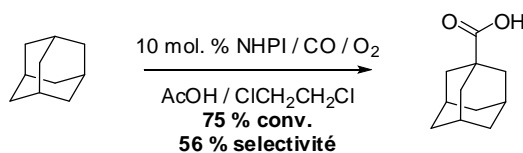


Schéma 25

Le dioxyde d'azote ou l'acide nitrique peuvent être associés au NHPI pour réaliser des nitrations d'alcanes.^{34,35} Ici, le piègeur de radicaux est NO₂ et la réoxydation du NHPI en PINO est assurée par NO₂ ou HNO₃.

³² Figiel, P. J.; Sobczak, J. M.; Ziolkowski, J. J. *Chem. Commun.* **2004**, 244-245.

³³ Kato, S.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 222-223.

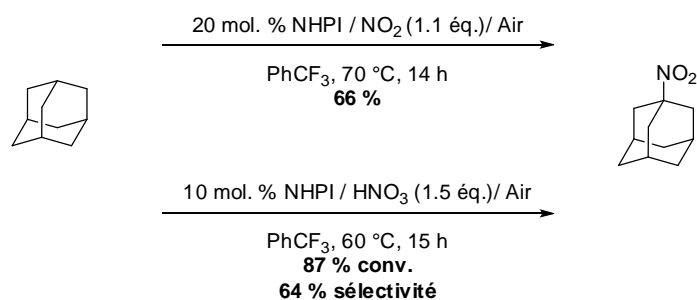


Schéma 26

Le radical R[•] obtenu par action du PINO peut aussi s'additionner sur différentes oléfines. En présence d'O₂, on réalise l'oxyalkylation de ces oléfines. Cette réaction a été appliquée à la synthèse α-hydroxy-γ-lactones.³⁶

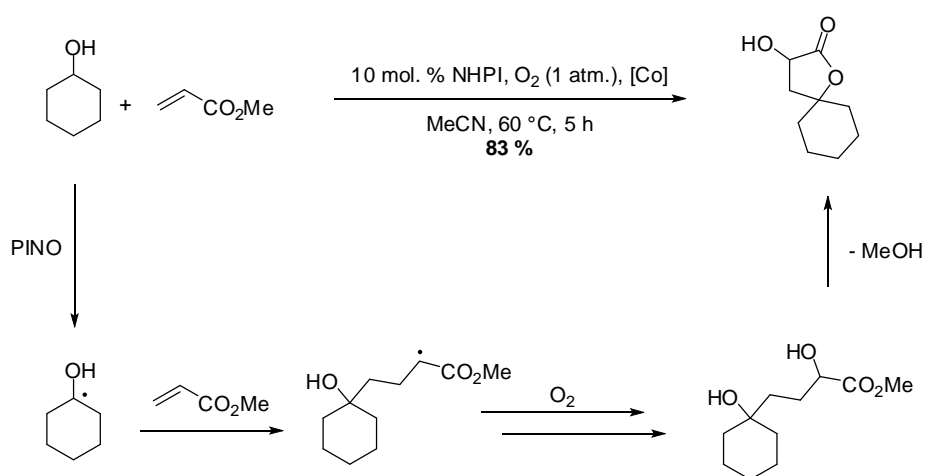


Schéma 27

3.5 Les analogues du NHPI en catalyse

La limitation principale de la catalyse au NHPI est la dégradation du catalyseur au cours de la réaction, cela implique l'emploi de 10 % catalyseur pour obtenir de bonnes conversions. Dans le but d'améliorer le système catalytique, notre groupe a synthétisé différents analogues du NHPI. Des réactions d'oxydation de l'indane ont été effectuées avec ces produits.³⁷

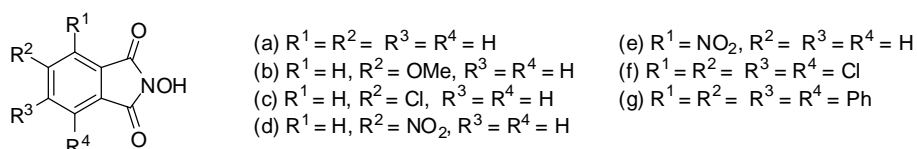


Figure 3

³⁴ Sakaguchi, S.; Nishiwaki, Y.; Kitamura, T.; Ishii, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 222-224.

³⁵ Isozaki, S.; Nishiwaki, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* **2001**, 1352-1353.

³⁶ Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* **2000**, 613-614.

³⁷ Nechab, M.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Chem. Commun.* **2004**, 1500-1501.

Tous ces analogues oxydent moins efficacement l'indane que le NHPI à l'exception du *N*-hydroxy-3,4,5,6-tetraphénylphtalimide (NHTPPI) (Figure 3, (g)). Ce dernier permet de réaliser l'oxydation benzylique de nombreux produits avec des rendements supérieurs au NHPI, en employant seulement 1 % molaire de catalyseur.

Des analogues chiraux du NHPI ont été développés dans le but de réaliser des réactions de catalyse asymétrique. Notre équipe, pionnière dans ce domaine, a synthétisé les 2 premiers catalyseurs chiraux énantiopurs et a évalué leur propriété catalytique.³⁸

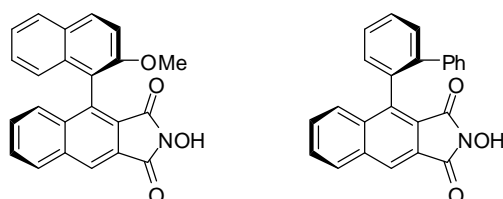


Figure 4

Pour l'oxydation de dérivés prochiraux de l'indane, les excès énantiomériques observés étaient faibles, mais ils validaient la démarche. Ces premiers résultats ont orienté les travaux vers l'élaboration de composés présentant 2 axes de chiralité et un axe de symétrie C_2 .

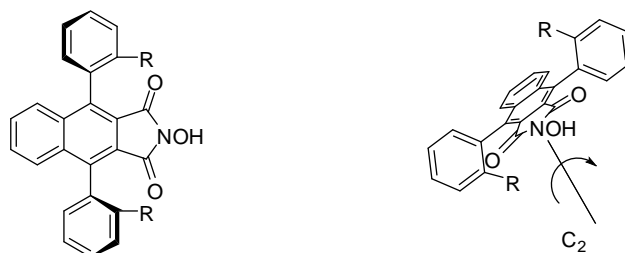


Figure 5

Plusieurs dérivés présentant ce squelette ont été préparés et les résultats en catalyse asymétrique sont bien meilleurs qu'avec les premiers catalyseurs chiraux.

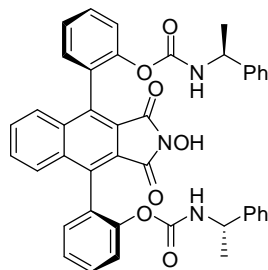


Figure 6

³⁸ Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal-Abadi, C.; Pierre, J.-L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4542-4546.

Le composé le plus intéressant pour l'instant, en termes de réactivité et de sélectivité, est représenté Figure 6.³⁹ Il s'avère notamment très efficace pour des réactions de dédoublements cinétiques d'oxazolidines *N*-acylées. Les facteurs de stéréosélectivité observés pour ces réactions sont en général supérieurs à 5, et dans le meilleur des cas ils dépassent 50. Par exemple, il est possible de récupérer l'oxazolidine non oxydée avec un excès énantiomérique supérieur à 99 % lorsque la conversion est menée à 75 %, ce qui correspond à un facteur de sélectivité de 9.

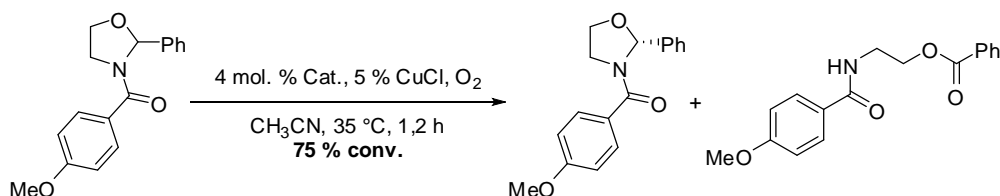


Schéma 28

4 Conclusion

Les *N*-hydroxyimides, grâce à leur caractère nucléophile, sont particulièrement utiles comme agents d'activation des fonctions acides. Ils sont aussi des groupements protecteurs efficaces d'hydroxylamines. Par ailleurs, leur capacité à former des radicaux en fait des catalyseurs particulièrement intéressants en synthèse, d'autant plus qu'ils sont utilisables en catalyse asymétrique.

Suite au criblage haut débit réalisé par le CEA de Grenoble, une nouvelle propriété de cette famille de molécule est apparue. Certains *N*-hydroxyimides sont aussi des produits qui présentent une activité intéressante sur la protéine kinase CK2.

³⁹ Nechab, M.; Kumar, Dhondi N.; Philouze, C.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3080-3083.

5 Les protéines kinases et la protéine CK2

5.1 Les protéines kinases

5.1.1 Des régulateurs de la vie cellulaire

Les protéines kinases sont considérées comme des régulateurs du cycle de vie cellulaire chez les eucaryotes. 518 protéines kinases ont été répertoriées lors du séquençage du génome humain, ce qui correspond à l'expression de 1.7 % des gènes humains.⁴⁰ Elles ont pour rôle d'activer ou de désactiver d'autres protéines (ou enzymes) substrats au sein de l'organisme. Les protéines kinases modulent un grand nombre de processus biologiques.

5.1.2 Fonction des protéines kinases

Les protéines kinases sont des enzymes qui catalysent le transfert d'un phosphate de l'ATP sur l'un des 3 acides aminés présentant un groupement hydroxyle (sérine, thréonine, tyrosine).

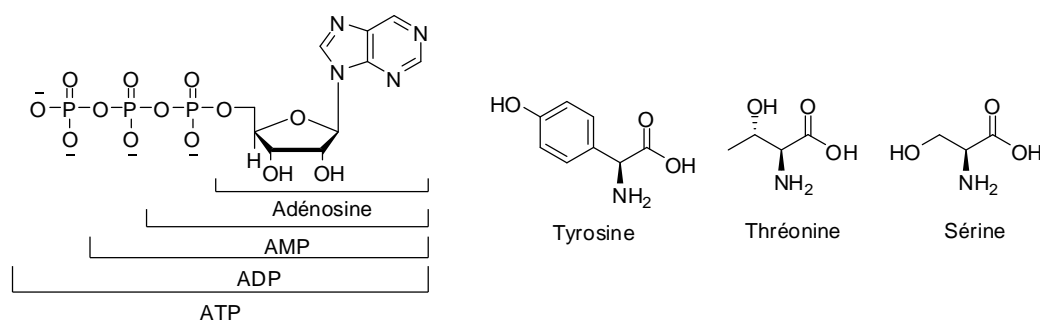


Figure 7

La phosphorylation des protéines est un mécanisme de régulation qui confère au substrat (une autre protéine) une nouvelle activité biologique : le substrat se retrouve soit activé soit inactivé. On parle de régulation « on/off ». La réaction de déphosphorylation est assurée par les protéines phosphatases. L'association protéines kinases/protéines phosphatases permet donc une régulation dynamique au sein de la cellule.

⁴⁰ Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. *Science* **2002**, *298*, 1912-1934.

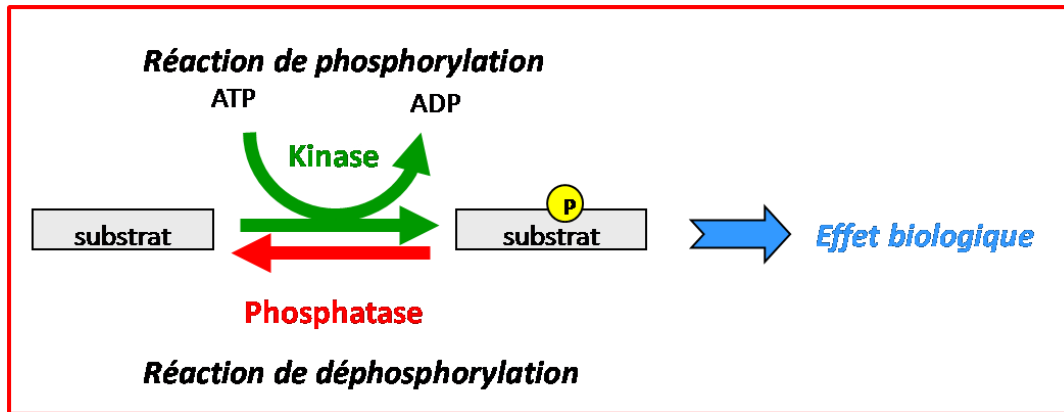


Schéma 29

Chaque protéine kinase a son groupe de « protéines substrats ». En effet, la protéine reconnaît chez son partenaire à la fois le résidu phosphorylable – sérine et/ou thréonine (la plupart des protéines kinases) et tyrosine – et un environnement particulier autour de ce résidu (enchaînements d'acides aminés).

5.2 La protéine CK2

5.2.1 Découverte et importance de la CK2

La protéine kinase CK2 est l'une des premières kinases à avoir été identifiée. En 1954, Burnett et Kenedy ont montré sur des extraits de foie de rat que 2 protéines sont responsables de la phosphorylation *in vitro* de la caséine. La première isolée est baptisée « protéine caséine kinase 1 », la seconde « protéine caséine kinase 2 ». Comme de nombreux substrats de cette dernière ont été identifiés par la suite, on l'appelle désormais « Protéine Kinase CK2 ». ⁴¹ En 2002, 307 substrats de CK2 *in vitro* avaient été répertoriés et de nouveaux sont régulièrement identifiés. CK2 est une protéine multifonctionnelle impliquée dans de nombreuses voies de signalisation et détectée dans tous les tissus, ⁴² on parle alors de « master kinase ». Une des conséquences de cette omniprésence de CK2 est que la délétion de CK2 est létale chez les eucaryotes supérieurs. ⁴³

5.2.2 Rôle de la CK2

La protéine kinase CK2 intervient dans différentes étapes du cycle cellulaire, elle contrôle en partie la division cellulaire.

⁴¹ Meggio, F.; Pinna, L. A. *FASEB J.* **2003**, *17*, 349-368.

⁴² Xu, X.; Toselli, P. A.; Russell, L. D.; Seldin, D. C. *Nat Genet* **1999**, *23*, 118-121.

⁴³ Pinna, L. A. *J Cell Sci* **2002**, *115*, 3873-3878.

Un point important, récemment démontré, est la fonction antiapoptotique de CK2. L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est le processus qui permet aux cellules de déclencher leur autodestruction. Ainsi, la surexpression de CK2 inhibe l'apoptose induite chimiquement dans les cellules. De même, des inhibiteurs chimiques spécifiques de CK2 déclenchent l'apoptose et augmentent la sensibilité des cellules aux stimuli apoptotiques.^{44,45}

5.2.3 La CK2 et le cancer

Ayant une contribution importante au sein d'une bonne partie des processus cellulaires, il n'est pas étonnant de trouver un lien entre CK2 et le cancer : il apparaît que l'activité de CK2 est dérégulée dans de nombreux types de cancer.

CK2 est considérée comme un oncogène (protéine dont la mutation ou la dérégulation entraîne l'apparition ou la prolifération des cellules tumorales) depuis les travaux de Seldin.^{46,47} Il a mis en évidence une surexpression de CK2 dans les tumeurs mammaires, aussi bien chez le rat (où les tumeurs sont induites chimiquement), que chez l'humain, et il a montré que la surexpression artificielle de CK2 chez des souris transgéniques conduit à l'apparition et la croissance de tumeurs mammaires.⁴⁸

Notons que CK2, par ses phosphorylations, est également impliquée moins directement dans certains mécanismes de la cancérogénèse. En effet, en agissant sur d'autres oncogènes présents dans le milieu biologique, CK2 les stabilise ou à l'inverse favorise leur dégradation.^{49,50}

D'autre part, la surexpression de CK2 dans certains cancers peut être considérée comme un mauvais pronostic. En effet, le taux de survie à 90 mois de patients atteints de carcinomes du poumon chute à 10 % chez les patients qui présentent une surexpression en CK2 α (cf § 5.2.6), alors qu'elle est d'environ 50 % chez les patients dont le niveau d'expression de CK2 α est normal.⁵¹ Une autre étude, menant aux mêmes conclusions, a été entreprise sur une cinquantaine de patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (un cancer des cellules de la

⁴⁴ Ruzzene, M.; Penzo, D.; Pinna, L. A. *Biochem. J.* **2002**, *364*, 41-47.

⁴⁵ Ravi, R.; Bedi, A. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 4180-4185.

⁴⁶ Channavajhala, P.; Seldin, D. C. *Oncogene* **2002**, *21*, 5280-5288.

⁴⁷ Seldin, D. C.; Leder, P. *Science* **1995**, *267*, 894-897.

⁴⁸ Landesman-Bollag, E.; Romieu-Mourez, R.; Song, D. H.; Sonenshein, G. E.; Cardiff, R. D.; Seldin, D. C. *Oncogene* **2001**, *20*, 3247-3257.

⁴⁹ Seldin, D. C.; Landesman-Bollag, E.; Farago, M.; Currier, N.; Lou, D.; Dominguez, I. *Molecular and Cellular Biochemistry* **2005**, *274*, 63-67.

⁵⁰ Scaglioni, P. P.; Yung, T. M.; Cai, L. F.; Erdjument-Bromage, H.; Kaufman, A. J.; Singh, B.; Teruya-Feldstein, J.; Tempst, P.; Pandolfi, P. P. *Cell* **2006**, *126*, 269-283.

⁵¹ Pornchai, O. c.; Rusch, V.; Talbot Simon, G.; Sarkaria, I.; Viale, A.; Socci, N.; Ngai, I.; Rao, P.; Singh, B. *Clin Cancer Res* **2004**, *10*, 5792-5803.

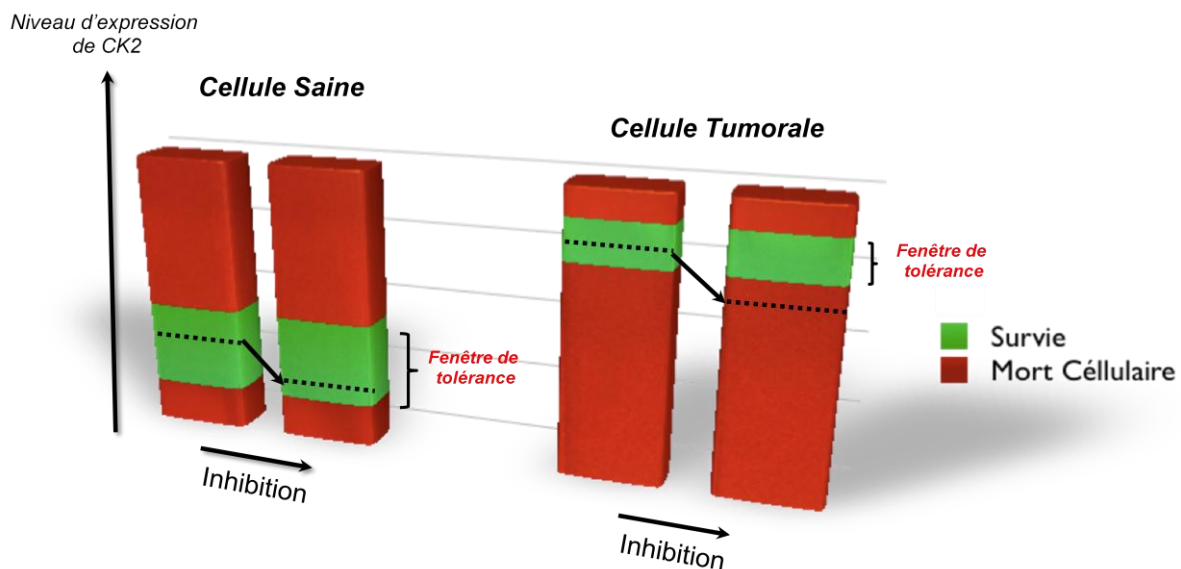
moelle osseuse qui émerge rapidement à partir des cellules myéloïdes). Une chute très importante de la survie à 4 ans y a été corrélée à une surexpression de CK2 α .⁵²

5.2.4 Intérêt thérapeutique de l'inhibition de CK2

CK2 est un oncogène, un biomarqueur de pronostic défavorable en cancérologie ce qui en fait aussi une cible thérapeutique intéressante. En 2004, une équipe américaine constate que l'inhibition de CK2 par des oligonucléotides antisens (enchaînement peptidique qui bloque l'activité de CK2) provoque un arrêt de la croissance tumorale, voire une régression tumorale chez des souris atteintes de cancer de la prostate.⁵³

Néanmoins, le fait d'inhiber CK2, une «master protéine» très impliquée dans les mécanismes cellulaires, ne serait-il pas toxique pour l'organisme dans sa globalité ?

En fait, une différence de sensibilité entre les cellules saines et les cellules tumorales vis-à-vis d'oligonucléotides antisens anti-CK2 est observée.



Graphique 1

L'hypothèse avancée est que la fenêtre de tolérance au niveau d'expression de CK2 des cellules saines est plus importante que celle des cellules tumorales. De plus, ces mêmes cellules saines présentent un niveau d'expression global de CK2 bas. On peut ainsi définir une « zone thérapeutique » où l'inhibition de CK2 n'affecterait que les cellules tumorales et serait donc bénéfique pour le patient. Ces résultats sont encourageants et poussent de plus en plus d'équipes à s'intéresser à cette protéine et à ses inhibiteurs chimiques.⁵⁴

⁵² Kim, J. S.; Eom, J. I.; Cheong, J.-W.; Choi, A. J.; Lee, J. K.; Yang, W. I.; Min, Y. H. *Clin Cancer Res* **2007**, *13*, 1019-1028.

⁵³ Slaton, J. W.; Unger, G. M.; Sloper, D. T.; Davis, A. T.; Ahmed, K. *Mol. Cancer Res.* **2004**, *2*, 712-721.

⁵⁴ Prudent, R.; Cochet, C. *Chemistry & Biology* **2009**, *16*, 112-120.

5.2.5 Les inhibiteurs chimiques existants

La stratégie généralement utilisée consiste à développer des inhibiteurs chimiques ATP-compétitifs. Ils ont une structure proche de l'adénine de l'ATP (Figure 7), sont très efficaces mais montrent souvent une faible sélectivité. En effet, toutes les protéines kinases ont l'ATP comme partenaire ce qui rend l'utilisation d'une telle méthodologie délicate.

Parmi différentes familles testées, le 4,5,6,7-tétrabromobenzotriazole (TBB), développé par l'équipe de Pinna, est l'inhibiteur de référence pour la CK2.⁵⁵ Il est relativement puissant avec un IC₅₀ (concentration en produit nécessaire à l'inhibition de 50 % de l'activité de la cible, ici CK2) de 1 μM. Et surtout, il est spécifique de CK2 (parmi 33 kinases testées). Cette surprenante spécificité est due à une poche catalytique particulière au niveau du site de fixation de l'ATP pour CK2. Des analogues de ce produit ont été synthétisés puis testés, le 2-diméthylamino-4,5,6,7-tétrabromo-1H-benzimidazole (DMAT) est le plus remarquable, il présente une IC₅₀ de 0.41 μM.⁵⁶

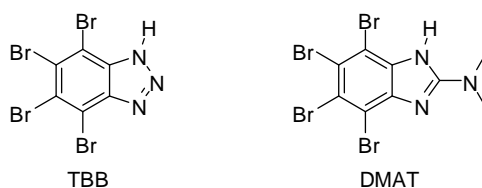


Figure 8

Des inhibiteurs compétitifs de la protéine substrat ont également été identifiés. Ces inhibiteurs ont une structure inspirée de la séquence peptique de reconnaissance de la cible (protéine substrat) de la CK2. Ils sont, la plupart du temps, très spécifiques grâce à cette structure. Ainsi l'héparine et l'acide poly-glutamique sont de puissants inhibiteurs *in vitro*. Mais dans la plupart des cas, ces inhibiteurs sont instables en milieu biologique et possèdent une faible biodisponibilité. Cela est dû à leur structure trop proche de celle des protéines.

Malgré les efforts effectués, les inhibiteurs développés pour la CK2 ont toujours des inconvénients. Tout d'abord, aucun inhibiteur n'a été validé chez l'animal : ils doivent être métabolisés dans l'organisme avant d'atteindre leur cible. Ensuite, ils sont pour la plupart des inhibiteurs compétitifs de l'ATP et donc peu sélectifs. De plus, ces derniers vont entrer en

⁵⁵ Sarno, S.; Salvi, M.; Battistutta, R.; Zanotti, G.; Pinna, L. A. *Biochimica et Biophysica Acta* **2005**, 1754, 263-270.

⁵⁶ Pagano, M. A.; Meggio, F.; Ruzzene, M.; Andrzejewska, M.; Kazimierczuk, Z.; Pinna, L. A. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2004**, 321, 1040-1044.

compétition avec de l'ATP, présent à une concentration de 1 mM dans la cellule, ils devront donc être particulièrement actifs.

La recherche et le développement d'inhibiteurs au mode d'action original est donc un point crucial pour utiliser l'inhibition de CK2 à des fins thérapeutiques.

5.2.6 Structure de la protéine kinase CK2

5.2.6.a Les sous-unités

La protéine kinase classique se présente sous la forme d'un monomère. Il est organisé en 2 lobes (un lobe riche en hélices α et l'autre en feuillets β) articulés autour d'une charnière ; c'est à cette jonction que se situent le site catalytique et les sites de fixation de l'ATP et du substrat.

CK2 est différente, elle fait partie des protéines multimériques, il n'en existe qu'une dizaine répertoriée. Elle est constituée de 2 sous-unités catalytiques CK2 α et de 2 sous-unités régulatrices CK2 β . CK2 est donc décrite classiquement sous la forme d'un tétramère.

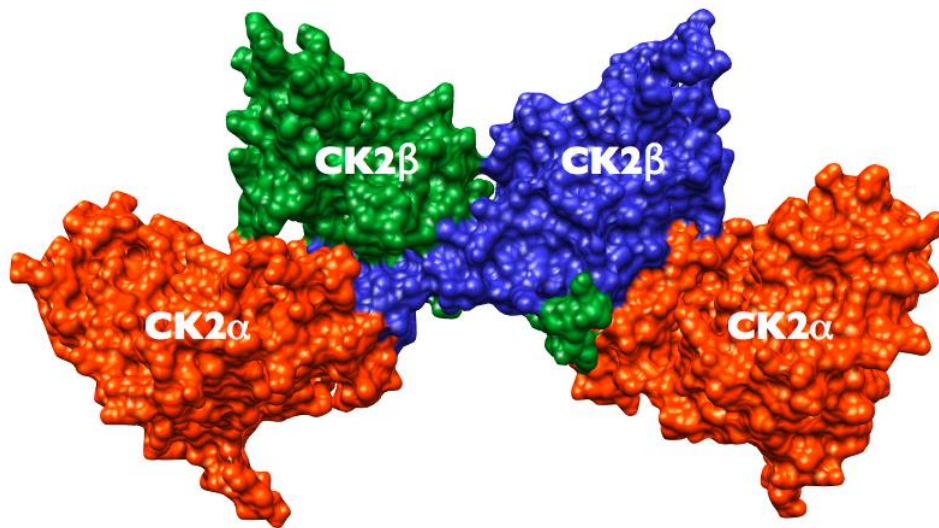


Schéma 30

La structure de la sous-unité catalytique CK2 α est comparable à celle des protéines kinases monomériques.⁵⁷ CK2 α peut réaliser des réactions de phosphorylations de substrats en l'absence de CK2 β , l'ensemble du site catalytique étant contenu sur CK2 α . Cette sous-unité existe sous 2 isoformes distincts CK2 α et CK2 α' (un troisième isoforme CK2 α'' a été identifié récemment).

⁵⁷ Niefind, K.; Guerra, B.; Ermakowa, I.; Issinger, O.-G. *EMBO J.* **2001**, *20*, 5320-5331.

Inversement, la sous-unité régulatrice CK2 β possède une structure primaire unique.⁵⁸ Elle se présente systématiquement sous la forme d'un dimère « CK2 β ₂ ». Cette structure régulatrice est essentielle à la viabilité cellulaire. En effet, l'inactivation génique de CK2 β chez la souris est létale au niveau embryonnaire.⁵⁹ De nombreux partenaires de CK2 β ont été répertoriés, notamment des substrats phosphorylables. Des études suggèrent que CK2 β fonctionne comme une plateforme de recrutement pour CK2 α .⁶⁰ Les substrats interagissent avec CK2 β , ils se rapprochent ainsi du site catalytique de CK2 α avant d'être phosphorylés. D'autres partenaires peuvent interagir avec CK2 β pour ensuite stimuler l'activité du complexe tétramérique dans son ensemble.⁶¹ Enfin, CK2 β étant présente en excès dans les cellules par rapport à CK2 α , elle peut interagir avec d'autres protéines kinases.⁶² La protéine CK2 β serait donc une protéine régulatrice au sens large, s'associant à CK2 α mais régulant également d'autres protéines kinases.

5.2.6.b Le complexe tétramérique

La protéine CK2 a longtemps été décrite comme un complexe tétramérique figé avec les 2 sous-unités catalytiques et les 2 sous-unités régulatrices. En effet, lorsqu'elles sont en présence *in vitro*, les sous-unités forment un complexe stable de haute affinité, avec une constante d'affinité (K_D) entre CK2 α et CK2 β de 5.4 nM (mesurée par Résonance Plasmonique de Surface, BIAcore).^{60,63}

Cependant, la résolution de la structure tridimensionnelle (à 3.1 Å) a permis de réaliser que la surface d'interaction CK2 α /CK2 β n'est que de 832 Å².⁵⁷ C'est une surface relativement faible, caractéristique d'un complexe transitoire et flexible. Dès lors, la protéine CK2 est considérée comme un complexe soumis à un équilibre dynamique d'association-dissociation *in vivo*.

Cette hypothèse a été confirmée par des techniques d'imagerie de fluorescence : des protéines CK2 α fusionnées à des partenaires (protéines) fluorescents ont été suivies au sein de la cellule.^{64,65}

⁵⁸ Chantalat, L.; Leroy, D.; Filhol, O.; Nueda, A.; Benitez, M. J.; Chambaz, E. M.; Cochet, C.; Dideberg, O. *EMBO J.* **1999**, *18*, 2930-2940.

⁵⁹ Buchou, T.; Cochet, C. *Medecine sciences : M/S* **2003**, *19*, 709-716.

⁶⁰ Bibby, A. C.; Litchfield, D. W. *International Journal of Biological Sciences* **2005**, *1*, 67-79.

⁶¹ Leroy, D.; Hériché, J.-K.; Filhol, O.; Chambaz, E. M.; Cochet, C. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 20820-20827.

⁶² Guerra, B.; Siemer, S.; Boldyreff, B.; Issinger, O.-G. *FEBS Letters* **1999**, *462*, 353-357.

⁶³ Martel, V.; Filhol, O.; Nueda, A.; Cochet, C. *Annals of the New York Academy of Sciences* **2002**, *973*, 272-277.

⁶⁴ Martel, V.; Filhol, O.; Nueda, A.; Gerber, D.; Benitez, M. J.; Cochet, C. *Molecular and Cellular Biochemistry* **2001**, *227*, 81-90.

⁶⁵ Filhol, O.; Nueda, A.; Martel, V.; Gerber-Scokaert, D.; Benitez, M. J.; Souchier, C.; Saoudi, Y.; Cochet, C. *Mol. Cell. Biol.* **2003**, *23*, 975-987.

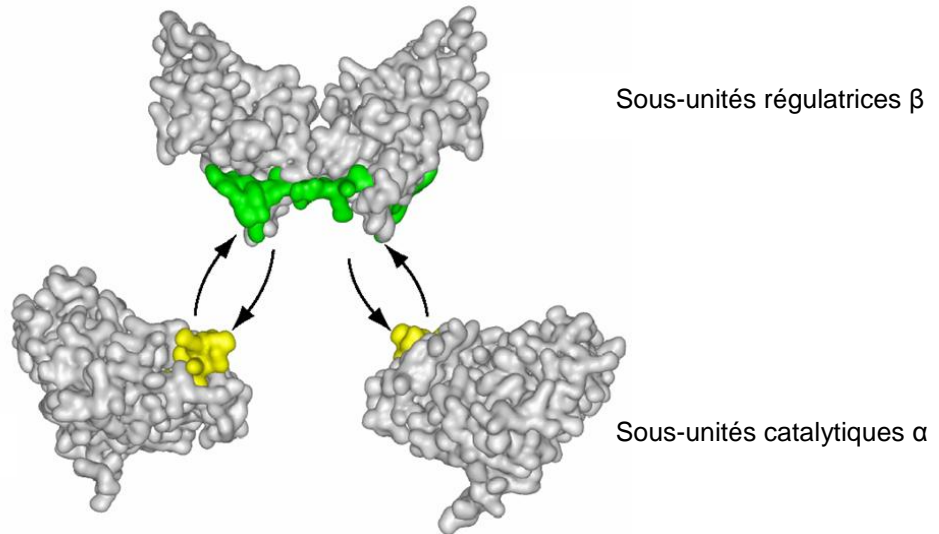


Schéma 31

L'existence de ce complexe dynamique a des répercussions sur l'activité catalytique de la protéine. A cause de l'équilibre, CK2 est présente dans la cellule sous la forme d'un mélange CK2 α (sous-unité catalytique), CK2 β_2 (dimère de sous-unités régulatrices) et CK2 $\alpha_2\beta_2$ (complexe tétramérique).

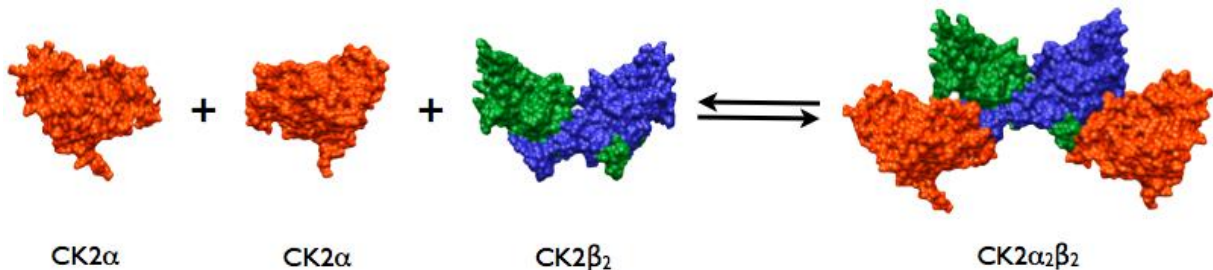


Schéma 32

On a vu, plus haut, que CK2 α est apte à réaliser la phosphorylation sous sa forme monomérique. Il existe donc dans le milieu 2 formes différentes de CK2 « actives » : CK2 α et CK2 $\alpha_2\beta_2$. On connaît également l'aptitude de CK2 β à interagir avec les substrats. Il est donc logique que le profil de substrat phosphorylable change d'une forme active à l'autre (CK2 α_2 ou CK2 $\alpha_2\beta_2$). On peut alors classer les substrats de la protéine CK2 en trois catégories : ⁵⁹

- Les substrats CK2 β dépendants « positifs » : ils ne sont phosphorylés que par le complexe tétramérique CK2 $\alpha_2\beta_2$
- Les substrats CK2 β indépendants qui sont sensibles aux 2 formes « actives » de la protéine CK2 α et CK2 $\alpha_2\beta_2$
- Les substrats CK2 β dépendants « négatifs » : ils ne sont phosphorylés que par CK2 α sous sa forme monomérique.

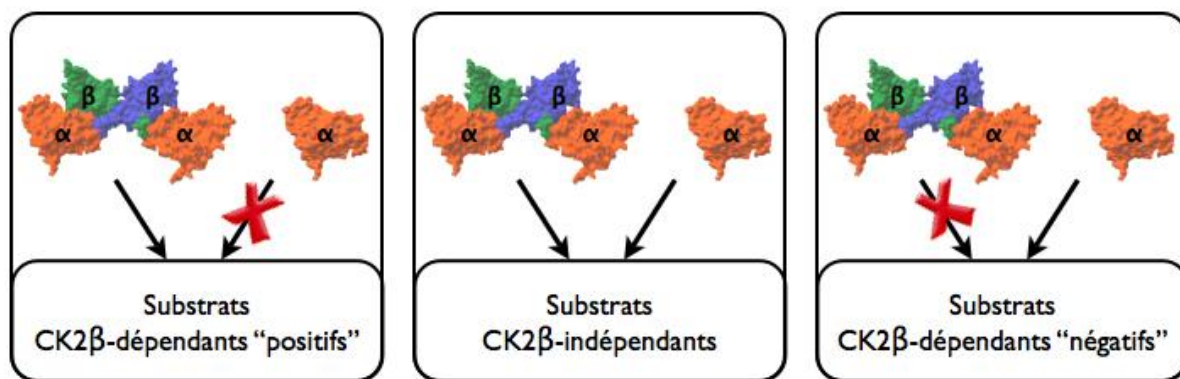


Schéma 33

Ce phénomène, dû au complexe dynamique, explique sans doute les propriétés particulières de cette « master protéine » et permet d'envisager la possibilité de moduler et de réguler finement l'activité de CK2 en bloquant l'interaction entre ses sous-unités grâce à des inhibiteurs spécifiques de l'interaction CK2 α /CK2 β .

Ce type d'activité a été observé pour certains analogues du NHPI testés à la suite du criblage haut débit. Ainsi les *N*-hydroxyimides pourraient constituer une nouvelle série d'inhibiteurs de la CK2, présentant un mode d'action qui les démarque des inhibiteurs déjà connus, ce qui en fait des cibles particulièrement intéressantes.

Chap. 2 Travaux préliminaires

Chap. 2 Travaux préliminaires

1 Petit intermède de nomenclature

Pour les composés possédant un motif naphthalénique, la nomenclature varie selon qu'il s'agit d'analogues ouverts de l'acide 2,3-naphtalènedicarboxylique ou de dérivés cycliques (anhydride, imide, etc.) de cet acide, considérés comme des hétérocycles.

Pour faciliter la discussion, nous avons adopté pour les substituants du squelette étudié une numérotation homogène : les cycles sont notés **A**, **B**, **C**, **D** et les positions des groupements sur chaque cycle sont précisées par l'indice du carbone comme il est montré sur la Figure 9.

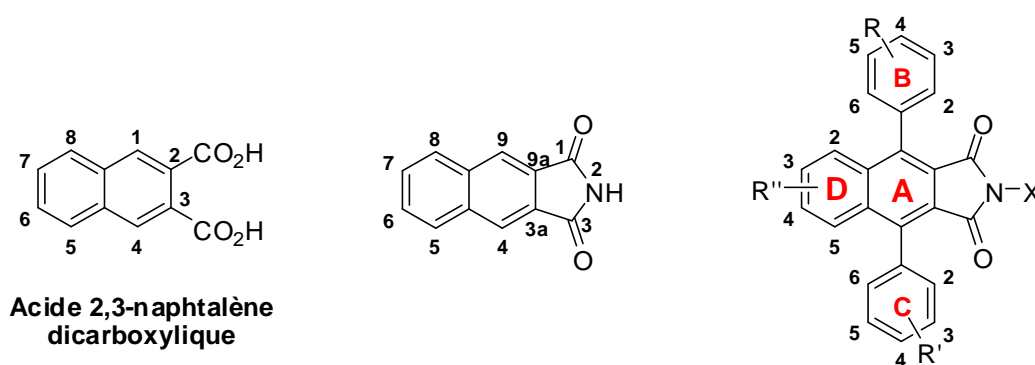


Figure 9

2 Situation de départ

Le criblage haut débit sur la chimiothèque du DCM a montré une activité inhibitrice de CK2 pour le NHTTPI, le seul produit actif parmi les analogues et dérivés de *N*-hydroxyimides fournis.

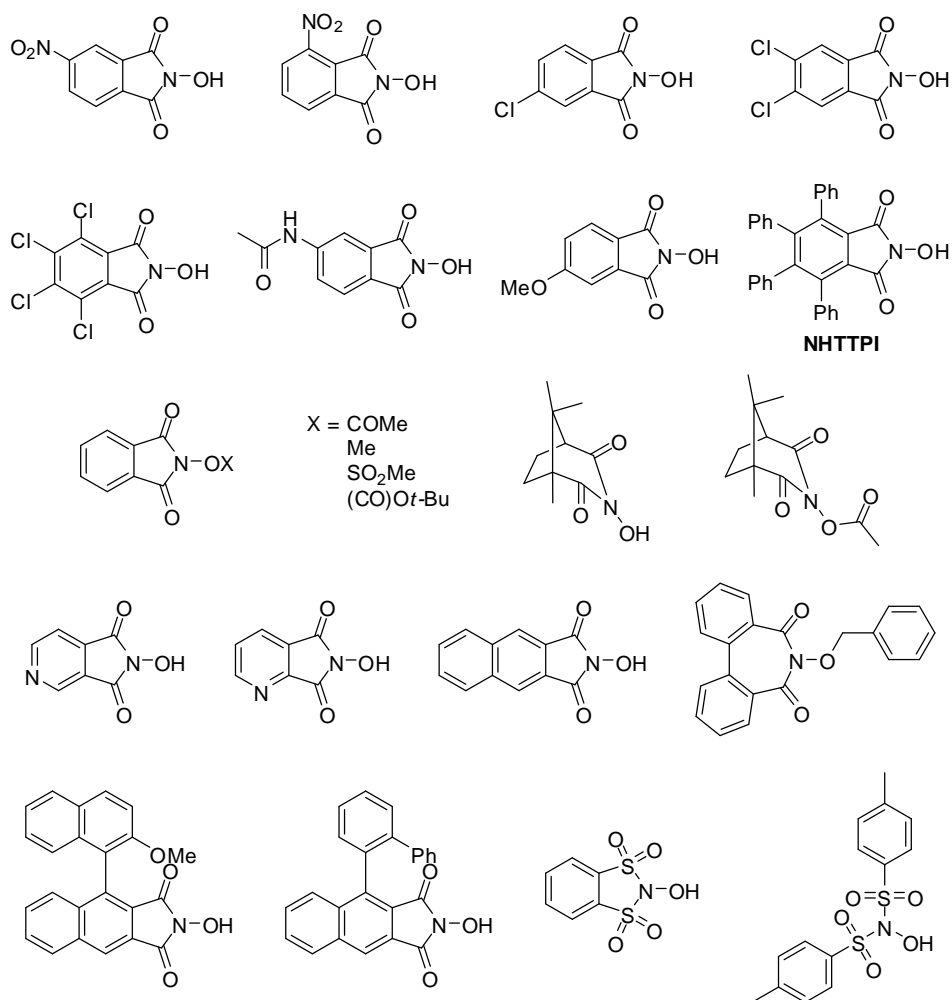


Figure 10

Par la suite nous avons fait tester plusieurs analogues du NHPI, disponibles au laboratoire, mais qui ne figuraient pas encore dans la chimiothèque à l'époque du premier criblage. Les tests ont été réalisés *in vitro* sur les produits **a** à **u** (Figure 11), ils donnent le pourcentage d'inhibition de l'interaction CK2 α /CK2 β , à une concentration de 400 μ M. Les résultats sont compilés dans le Graphique 2.

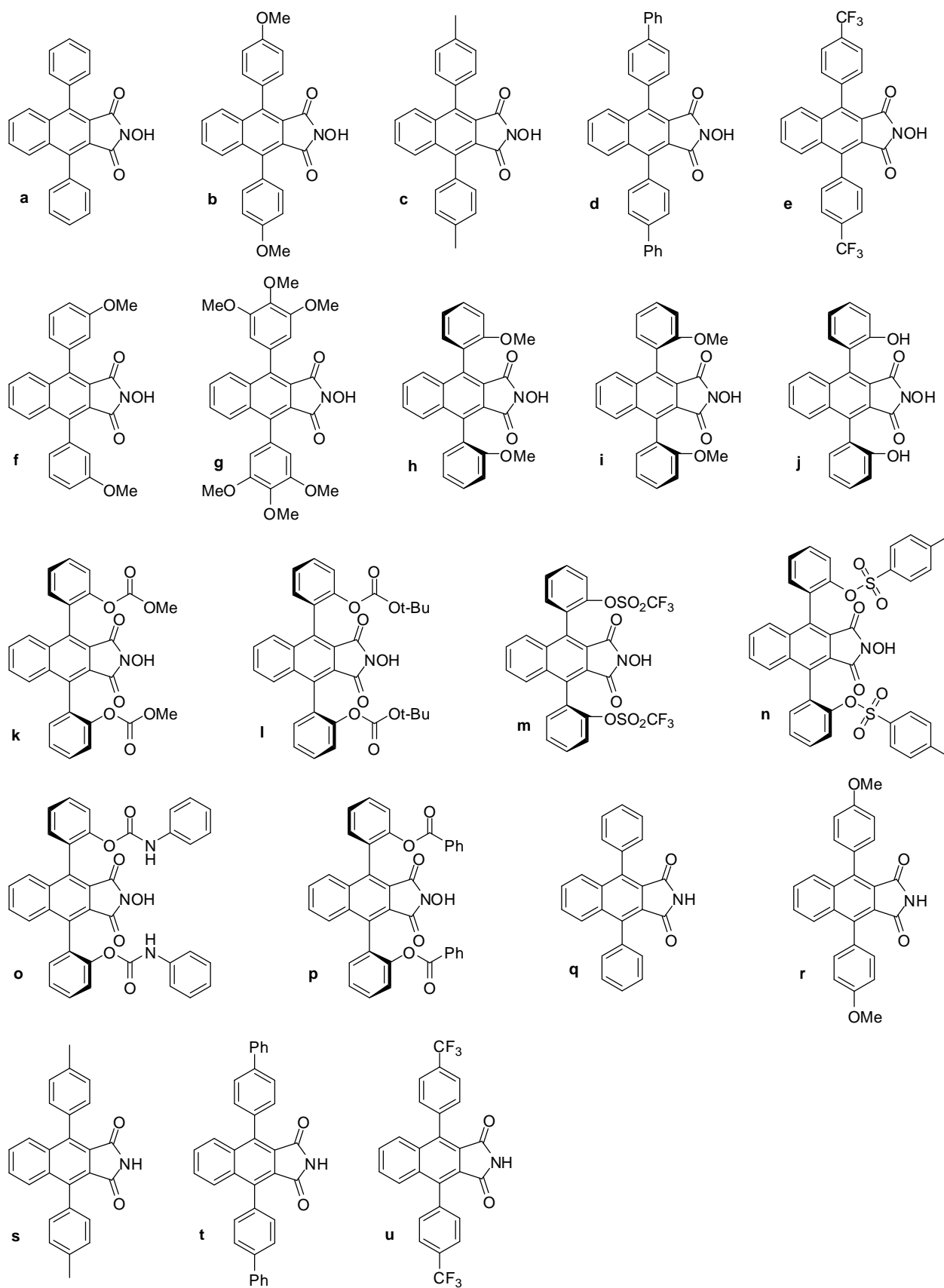
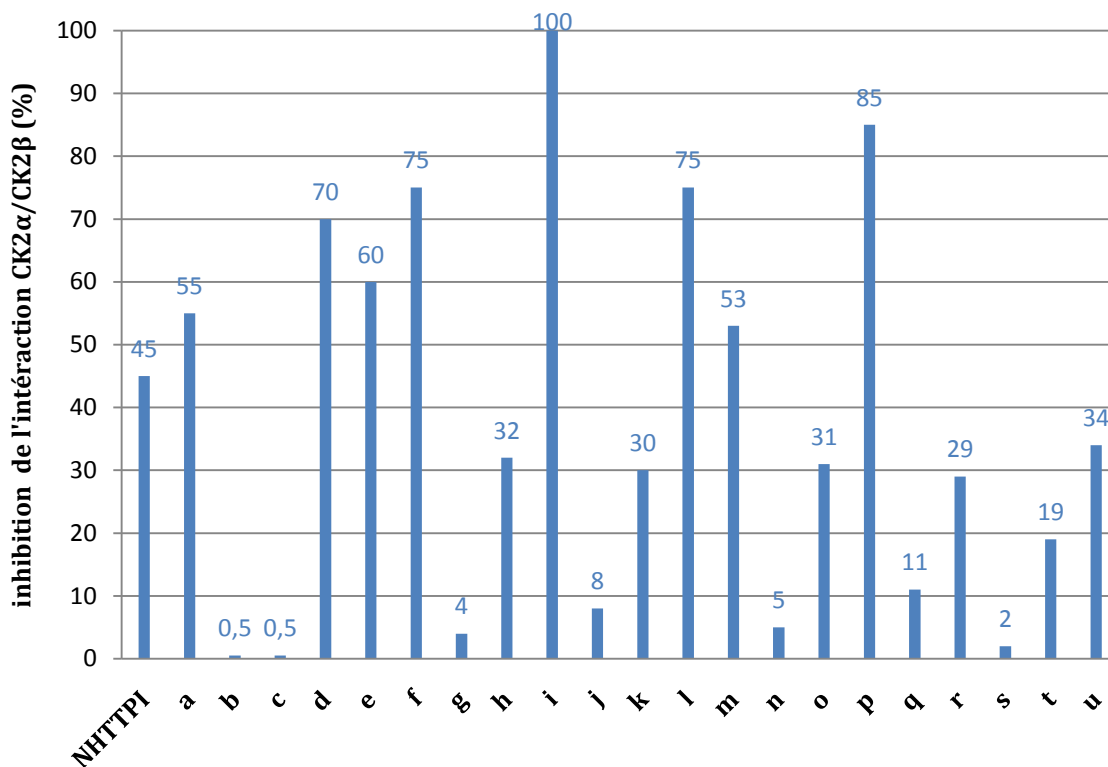


Figure 11



Graphique 2

Le squelette de toutes ces molécules présente un enchaînement tricyclique, un motif naphthalénique et une fonction *N*-hydroxyimide ou imide.

Parmi les produits les moins actifs (% d'inhibition inférieur à 35 %), les composés **q** à **u** présentent une fonction imide et non hydroxyimide. La fonction *N*-hydroxyimide paraît, en première lecture, favoriser une bonne inhibition de l'interaction CK2 α /CK2 β . Elle sera conservée au cours de cette étude.

L'enchaînement tricyclique est présent dans le NHTPPI actif, il est absent dans les autres analogues, testés lors de ce premier criblage, qui sont inactifs (Figure 10). A ce stade, il semblait donc que cet enchaînement soit nécessaire à une bonne activité biologique.

Le motif naphthalénique (cycles **A+D**) se retrouve dans toutes les substances actives, à l'exception du NHTPPI le premier inhibiteur identifié. L'utilité de cycle **D** reste à vérifier.

Les composés les plus actifs (% d'inhibition supérieur à 75 %) possèdent tous des substituants en position **B2** et **C2** (produits **i**, **l**, **p**). Toutefois les analogues substitués en position 3 et 4 sur les cycles **B** et **C** montrent une activité notable (essais **d**, **e**, **f**) supérieure à celle du NHTPPI. L'importance des sites de substitutions sera à préciser.

Il était souhaitable, à ce stade, de mieux définir le squelette moléculaire ciblé avant d'entreprendre les études des sites de substitution.

3 Nature du cycle central

La fonction *N*-hydroxyimide et l'enchaînement tricyclique apparaissent comme des pharmacophores importants. Ils seront conservés dans la structure des analogues envisagés. Pour vérifier l'influence du cycle central (**A**) sur l'activité de la molécule, nous avons décidé de synthétiser des analogues où le motif naphthalénique (**A+D**) serait remplacé par un cycle carboné à 6 chaînons : aromatique, partiellement ou totalement saturé.

Dans ce but, nous avons préparé les *N*-hydroxyimides **1**, **2** et **3**. Ils pourront être comparés au composé **a** où l'on retrouve le motif naphthalénique.

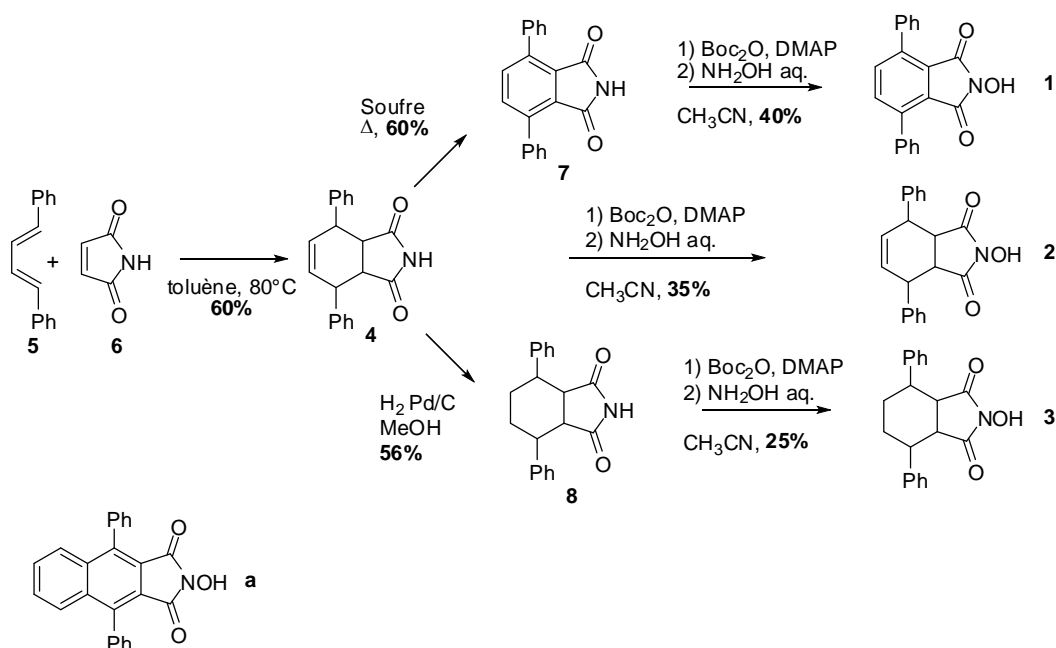


Schéma 34

Le précurseur commun aux produits **1** à **3** est l'adduit **4** de la réaction de Diels-Alder entre le 1,4-diphénylbutadiène **5** et le maléimide **6**, obtenu avec un rendement de 60 %. Le produit **4** est aromatisé en imide **7** à 250 °C en présence soufre.⁶⁶ Par ailleurs, l'hydrogénation de cet adduit **4** permet de former avec un rendement de 56 % l'imide saturé **8**. Les imides **4**, **7** et **8** ont ensuite été transformés en *N*-hydroxyimide **1**, **2** et **3** par la méthode mise au point dans l'équipe.³ Au cours de ce travail, les rendements n'ont pas été optimisés, le but premier étant d'obtenir les *N*-hydroxyimides voulus en quantité suffisante pour être testés.

Les produits **2** et **3** ne sont pas aptes à inhiber l'interaction CK2α/CK2β. Le *N*-hydroxyimide **1** avec un IC₅₀ de 400 μM est moins actif que le composé **a** (IC₅₀ = 350 μM).

⁶⁶ Weizmann, C.; Bergmann, E.; Haskelberg, L. *J. Chem. Soc.* **1939**, 391-397.

Ces résultats nous ont permis de définir un nouveau pharmacophore : le cycle central aromatique (A). Comme le motif naphthalénique est présent dans les substances les plus actives, nous aboutissons à une structure plus fine des analogues à synthétiser : ils présenteront tous le squelette ci-dessous avec 3 pharmacophores importants.

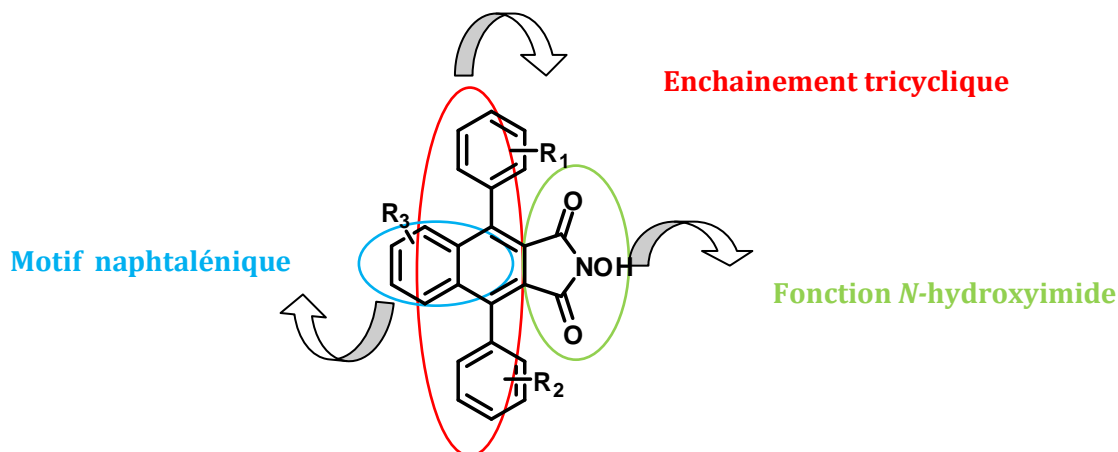


Figure 12

Il s'agit maintenant d'explorer les différents moyens pour placer sur les positions voulues des substituants aussi variés que possible sur un squelette qui possède 3 cycles aromatiques fonctionnalisables.

4 Tentatives de diversifications tardives

La stratégie la plus immédiate pour constituer rapidement une collection d'analogues est de fonctionnaliser un précurseur commun en fin de synthèse. Dans notre cas, l'aspect critique de cette approche tient au nombre élevé de positions aromatiques présentes, sur le squelette ce qui impose de disposer de méthodes de fonctionnalisation efficaces et sélectives.

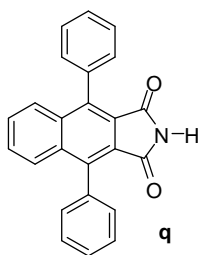


Figure 13

Nous avons préféré effectuer ces essais de fonctionnalisation sur l'imide **q** plutôt que sur le *N*-hydroxyimide **a** correspondant. En effet, la fonction imide est chimiquement plus inerte que la fonction *N*-hydroxyimide. De plus, en cas de fonctionnalisation réussie du squelette, la fonction imide pourrait facilement être transformée en *N*-hydroxyimide en fin de synthèse.

4.1 Réactions sur l'imide **q**

4.1.1 Réactions d'halogénations

Un halogène, en particulier un iode, crée un point de différenciation très intéressant avec de multiples possibilités synthétiques offertes notamment par les réactions de couplages.

Il existe de nombreuses méthodes de substitution électrophile aromatique permettant d'introduire un iode. Ces réactions sont favorisées par des substrats riches en électrons ; mais des conditions réactionnelles ont également été développées pour des composés non-activés voire désactivés.

Par exemple l'association iode-sels d'argent permet de réaliser des iodations d'aromatiques dans des conditions douces.⁶⁷ L'ajout de trifluorométhanesulfonate d'argent au système I_2/Ag_2SO_4 permet de réaliser la substitution sur des substrats désactivés. Cependant, aucune réaction n'a été observée lorsque cette méthode a été appliquée à l'imide **q**.

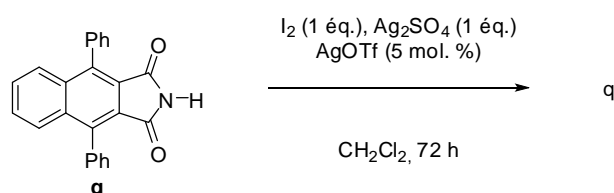


Schéma 35

Ensuite, un système permettant de réaliser l'iodation d'espèces très désactivées comme l'acide benzoïque ou le nitrobenzène a été testé.⁶⁸ Dans ce cas, l'espèce « I^+ » électrophile ($IOSO_3H$) est obtenue par réaction d'oxydoréduction entre I_2 et $NaIO_3$ dans l'acide sulfurique. Le produit de départ est récupéré à chaque fois dans les essais réalisés avec 1,1 et 2 équivalents d'espèces actives ($IOSO_3H$) et l'imide **q**.

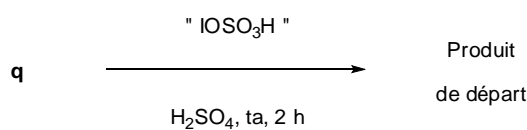


Schéma 36

Un autre agent de iodation largement utilisé est le *N*-iodosuccinimide **9a** qui, en milieu acide, équivaut à une forme activée de l'électrophile « I^+ ». Il permet la substitution de substrats aromatiques activés ou non. Dans ces conditions, l'imide **q** est partiellement consommé pour donner un mélange complexe de produits. De la même manière, la réaction de bromation avec le

⁶⁷ Sekher, P.; Gano, J. E.; Luzik, E. D. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3631 - 3636.

⁶⁸ Kraszkiewicz, L.; Sosnowski, M.; Skulski, L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9113-9119.

N-bromosuccinimide **9b** dans le mélange acide trifluoroacétique/acide sulfurique a donné un mélange de plusieurs produits difficilement séparables.

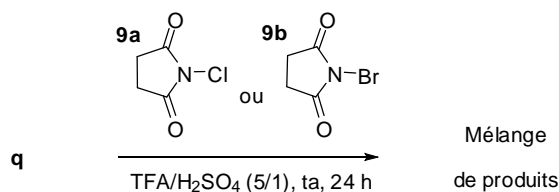


Schéma 37

4.1.2 Nitration

L'introduction d'un groupement nitro sur le squelette serait également très intéressante. Celui-ci permet d'accéder rapidement aux amines et amides, et de retrouver les dérivés halogénés par la réaction de Sandemeyer.

Dans ce but, des essais ont été effectués suivant deux procédures différentes. Dans un cas, 2 équivalents d'acide nitrique (à 70 %) sont ajoutés à une solution de l'imide dans l'anhydride acétique.⁶⁹ Dans l'autre, un mélange d'acide nitrique fumant (1 équivalent ou un large excès) et d'acide sulfurique concentré est utilisé. Dans chacun des cas, l'imide est totalement consommé et un mélange de produits difficilement séparables est obtenu.

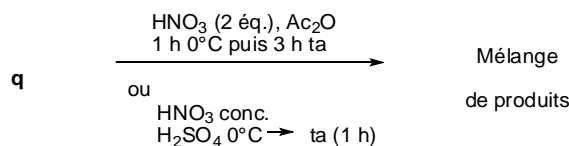


Schéma 38

4.1.3 Acylation

Des réactions d'acylation dans les conditions classiques de réaction de Friedel-Crafts ont été tentées. L'acétylation de l'imide **q** à 35 °C dans le dichlorométhane ou à 80 °C dans le nitrométhane conduit à la consommation partielle de la matière première et à la formation de plusieurs produits.

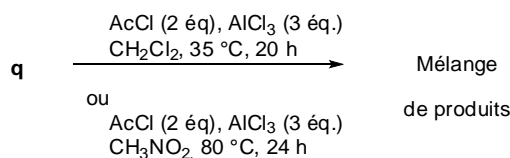


Schéma 39

⁶⁹ Allen, C. F. H.; Pingert, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2639-2643.

4.2 Réactions sur des analogues ou des précurseurs de *q*

Vu le manque de sélectivité observé jusqu'à présent, des substitutions électrophiles ont été testées sur un analogue de l'imide *q* comportant des groupements directeurs. Le produit **10** portant des groupements méthoxy en position **B2** et **C2** et disponible au laboratoire a retenu notre attention.

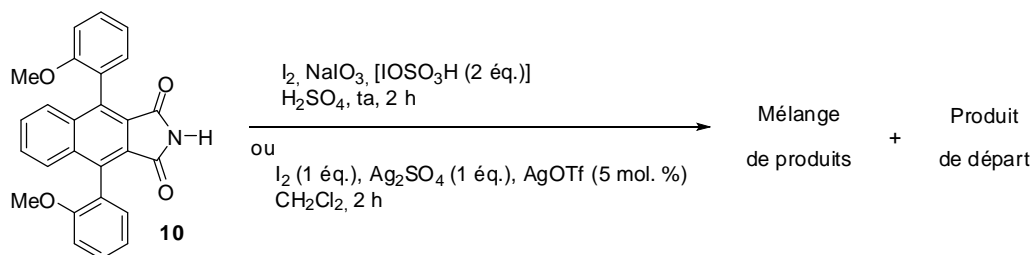


Schéma 40

L'halogénéation avec un mélange I_2/NaIO_3 dans l'acide sulfurique ne permet pas de consommer l'imide **10**. La substitution utilisant l'association d'iode et de sels d'argent donne un mélange de deux produits et de matière première.

La fonctionnalisation de *q* posant des problèmes de sélectivité importants dans les réactions de substitutions aromatiques, nous avons décidé de ne pas l'utiliser comme point de départ pour constituer une collection d'analogues. Nous avons alors envisagé la fonctionnalisation de précurseurs de l'imide.

L'imide *q* est obtenu par aromatisation en milieu acide de l'adduit de Diels-Alder **11**. Cet adduit est issu de la réaction entre le 1,3-diphénylisobenzofurane **12** et le maléimide. Des réactions de fonctionnalisation ont été testées sur ces produits **11** et **12**.

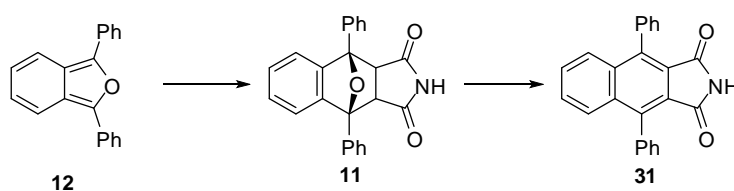


Schéma 41

La réaction d'iodation de l'adduit de Diels-Alder **11** avec I_2 associé à des sels d'argents a conduit à la consommation partielle de la matière première et à la formation de l'imide *q*.

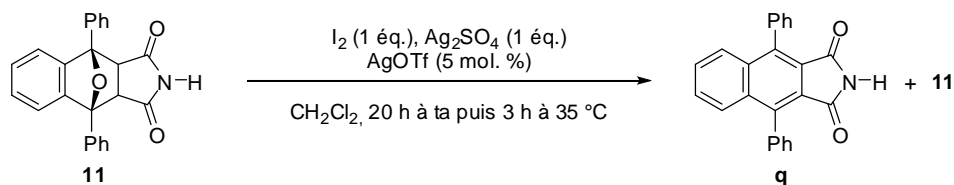


Schéma 42

Chap. 2 Travaux préliminaires

La nitration du 1,3-diphénylisobenzofurane **12** à déjà été décrite.⁷⁰ Elle conduit aux composés nitrés **13** et **14** avec des rendements respectifs de 33 et 29 %.

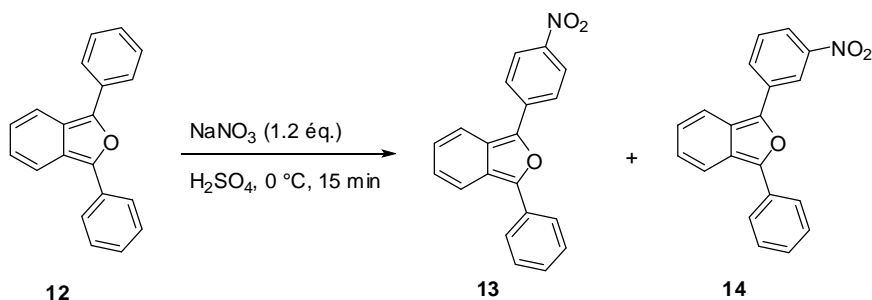


Schéma 43

Au laboratoire, nous ne les avons isolés qu'avec des rendements de 13 et 10 % respectivement. Le problème rencontré est probablement la grande sensibilité à l'oxygène des isobenzofuranes.

En conclusion, que le précurseur soit l'imide **q** ou **10**, l'adduit de Diels-Alder **11** ou l'isobenzofurane **12**, nous sommes confrontés à un nombre trop élevé de positions aromatiques sur le squelette pour envisager des fonctionnalisations tardives avec une sélectivité convenable.

Il va donc falloir fixer régiosélectivement les substituants désirés plus tôt dans la synthèse. La formation d'isobenzofuranes comportant l'ensemble des substituants est donc à envisager.

⁷⁰ Amat-Guerri, F.; Lempe, E.; Lissi, E. A.; Rodriguez, F. J.; Trull, F. R. *J. Photochem. Photobiol., A* **1996**, *93*, 49-56.

Chap. 3 Les 1,3-diarylisobenzofuranes

Chap. 3 Les 1,3-diarylisobenzofuranes

1 Généralités

Les isobenzofuranes ou benzo[c]furanes sont des hétérocycles qui se présentent sous la forme d'un bicyclique à 9 chaînons avec un motif *o*-quinodiméthane et un atome d'oxygène en position 2. Ils ont une structure proche des isoindoles et appartiennent à la famille des hétérocycles oxygénés comme les benzo[b]furanes. Néanmoins, cet hétérocycle a des propriétés bien particulières.

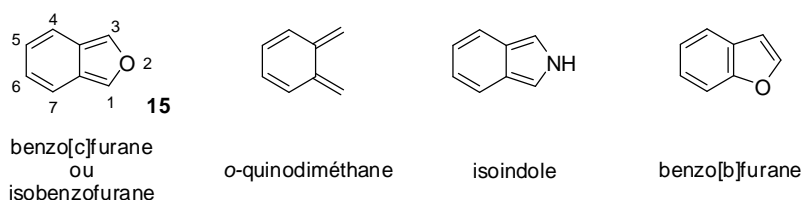


Figure 14

Tout d'abord, on notera que les isobenzofuranes ne sont pas des composés aromatiques à l'inverse des benzo[b]furanes par exemple. En effet, les électrons π de l'isobenzofurane **15** n'ont que 25 % du caractère aromatique d'un électron π du benzène. De plus, il apparait que les cycles butadiénique et furanique de l'isobenzofurane n'interagissent pas.⁷¹

D'un point de vue pratique, les isobenzofuranes sont en général trop peu stables pour être isolés simplement au laboratoire. L'existence de l'isobenzofurane **15** n'a pu être révélée qu'en 1964.⁷² La décomposition du produit **16** à 165 °C donne l'isobenzofurane **15**, sa présence dans le milieu réactionnel a été prouvée par le piégeage avec le diénoophile **17** et la caractérisation des adduits **18** formés.

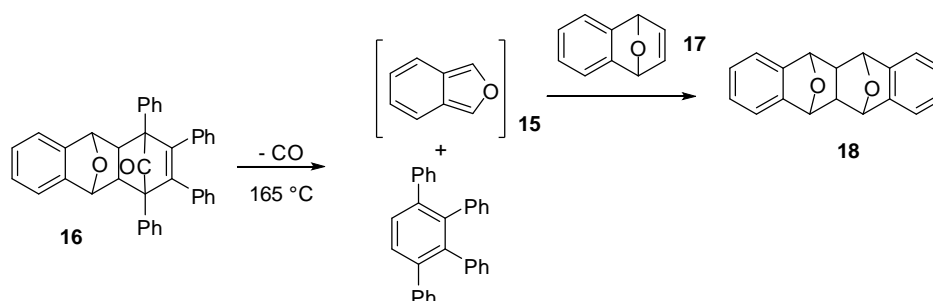


Schéma 44

⁷¹ Rodrigo, R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2093-2135.

⁷² Fieser, L. F.; Haddadin, M. J. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 1599-1606.

Plus tard, l'isobenzofurane **15** a été isolé par une procédure complexe de pyrolyse de l'adduit **19** à 120 °C sous pression réduite, puis condensation immédiate des vapeurs d'isobenzofurane à -80 °C. Le produit est alors obtenu comme un solide incolore.⁷³

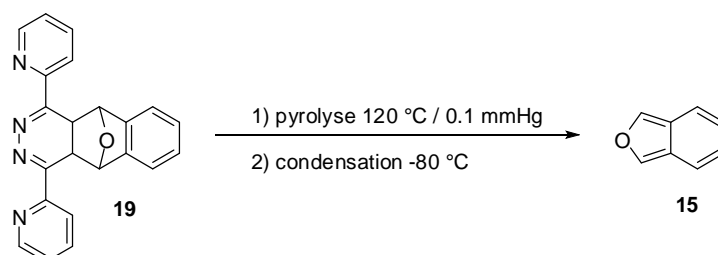


Schéma 45

La majorité des isobenzofuranes se comporte de la même façon que le plus simple d'entre eux (**15**). Ils sont utilisés en tant qu'espèces transitoires en chimie organique. Néanmoins, la substitution du cycle furanique (en position 1 et/ou 3) par des groupements aryles ou électroattracteurs (cyano par exemple) permet de stabiliser l'hétérocycle. Ainsi, le 1,3-diphénylisobenzofurane **12** est décrit comme un solide stable dès 1905, il est à présent commercial.

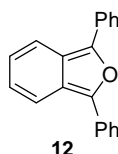


Figure 15

Dans la suite de ce chapitre, les rappels bibliographiques concernant la réactivité et la synthèse des isobenzofuranes se limiteront en grande partie aux données relatives aux composés 1,3-diarylés.

2 Réactivité des 1,3-diarylisobenzofuranes

La réactivité des isobenzofuranes se concentre au niveau du cycle furanique. Ils trouvent des applications dans les réactions de cycloadditions thermiques ou photochimiques, et sont également de bons piègeurs de l'oxygène singulet.

⁷³ Warrener, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2346-2348.

2.1 Cycloadditions [4 + 2], réactions de Diels-Alder

Les isobenzofuranes sont considérés comme une des familles de diènes isolables les plus actives pour la réaction de Diels-Alder. Cette réactivité particulière pour les cycloadditions est due à la vocation du cycle à 6 chaînons à s'aromatiser.

Ainsi, les isobenzofuranes sont largement plus réactifs que les 1,3-butadiènes correspondants.⁷⁴ A l'intérieur de la famille isobenzofurane il existe des différences de réactivité : la réaction de Diels-Alder avec le *N*-méthylmaléimide est 12 fois plus lente si on utilise le 1,3-diphénylisobenzofurane **12** à la place de l'isobenzofurane **15**. Bien que moins réactifs que les autres, les 1,3-diarylisobenzofuranes ont été largement étudiés comme diènes car ils sont plus facilement isolables et manipulables dans les conditions classiques du laboratoire. Les adduits de Diels-Alder sont en général formés dans des conditions douces, que le diénophile soit très réactif (arynes) ou beaucoup moins (cyclohexènes). Dans les cas plus difficiles ou afin de diminuer les températures de réactions, un acide de Lewis (BF₃.Et₂O par exemple) peut être ajouté au milieu.⁷⁵

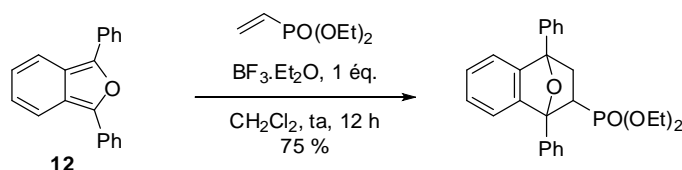


Schéma 46

La stéréosélectivité de la cycloaddition [4+2] avec les isobenzofuranes a été étudiée à plusieurs reprises. Aucune règle n'a pu être établie, et un mélange d'adduits *endo* et *exo* est régulièrement obtenu.⁷⁶ L'adduit *endo* est le produit cinétique, formé plus rapidement grâce à un recouvrement orbitalaire plus important. Alors que l'adduit *exo*, qui présente moins de contrainte stérique, est le produit thermodynamique. En augmentant le temps et la température des réactions, on favorisera donc l'adduit *exo* à condition que la réaction soit réversible. Dans les travaux de Rickborn, les cycloadditions entre différents isobenzofuranes (dont **12**) et le *N*-méthylmaléimide donnent exclusivement les adduits *endo*.⁷⁴

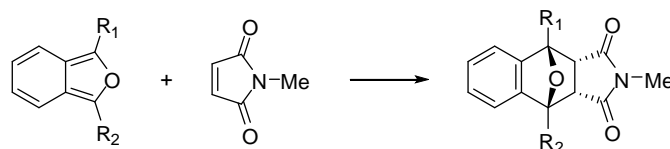


Schéma 47

⁷⁴ Tobia, D.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2611-2615.

⁷⁵ Lasne, M.-C.; Ripoll, J.-L.; Thuiller, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 99-104.

⁷⁶ Friedrichsen, W. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1980**, *26*, 135-241.

Chap. 3 Les 1,3-diarylisobenzofuranes

Les réactions de Diels-Alder avec les 1,3-diarylisobenzofuranes sont principalement appliquées d'une part à la synthèse de produits polycycliques et d'autre part pour le piégeage de diénophiles instables.

Les 1,3-diarylisobenzofuranes sont des intermédiaires clés pour la synthèse de rubrènes. Dans les diverses voies d'accès existantes, l'enchainement tétracyclique est régulièrement issu de la réaction de Diels-Alder entre un isobenzofurane et un diénophile. Dans la procédure classique de Chamberlin, l'isobenzofurane réagit avec une naphtoquinone. Le rubrène est obtenu après aromatisation, double addition nucléophile puis déshydratation.⁷⁷

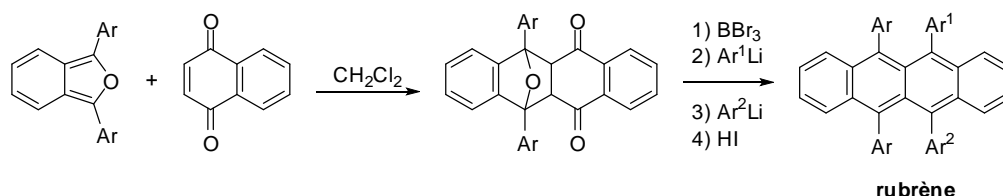


Schéma 48

Dans une seconde procédure des mêmes auteurs, l'isobenzofurane réagit avec un naphtyne pour former le motif polycyclique. Notons que le naphtyne est généré *in situ* à partir d'un composé dibromé obtenu par cycloaddition entre un autre isobenzofurane et le dibromoéthylène. Le rubrène est isolé après coupure du pont oxo.⁷⁷

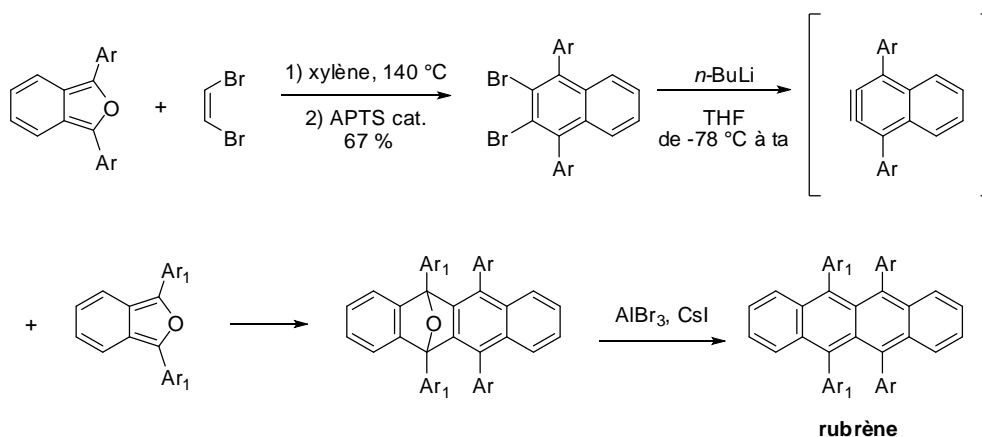


Schéma 49

Ces méthodologies sont toujours utilisées par les équipes étudiant les propriétés de luminescence des rubrènes ou pour la synthèse de composés similaires, les heptacènes par exemple.^{78,79} La synthèse de ces produits implique une désoxygénation aromatisante de l'adduit

⁷⁷ Dodge, J. A.; Bain, J. D.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4190-4198.

⁷⁸ Paraskar, A. S.; Reddy, A. R.; Patra, A.; Wijsboom, Y. H.; Gidron, O.; Shimon, L. J. W.; Leitius, G.; Bendikov, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10639-10647.

⁷⁹ Chun, D.; Cheng, Y.; Wudl, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8380-8385.

de Diels-Alder. L'ouverture du pont oxo peut également conduire à des hydrates de naphthalènes ou à des tétralines suivant les conditions employées.

Comme pour le naphtyne, les 1,3-diarylisobenzofuranes peuvent réaliser des réactions de Diels-Alder avec des diénophiles « transitoires ». Les adduits ainsi formés sont stables ; leur caractérisation est régulièrement utilisée pour justifier la synthèse de composés non isolables. L'existence de composés de types benzynes ou cyclohexynes, a été démontrée de cette façon. Plus récemment, les mêmes adduits sont utilisés pour la description de la 3,4-pyridyne **20** ou du cyclopropène **21** instable au-dessus de $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.^{80,81}

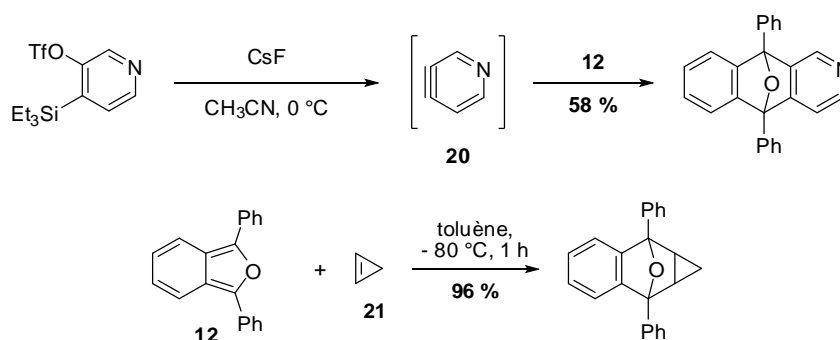


Schéma 50

2.2 Autres types de cycloaddition

Très utilisés comme partenaires à 4 électrons dans les réactions de Diels-Alder [4+2], les isobenzofuranes sont aussi impliqués dans d'autres cycloadditions.

Le traitement photochimique ou thermique du 1,3-diphénylisobenzofurane **12** en présence d'un large excès de cycloheptatriène conduit à un mélange d'adduits *endo* et *exo* issus de cycloadditions [4+2], [4+4] et [4+6].⁸²

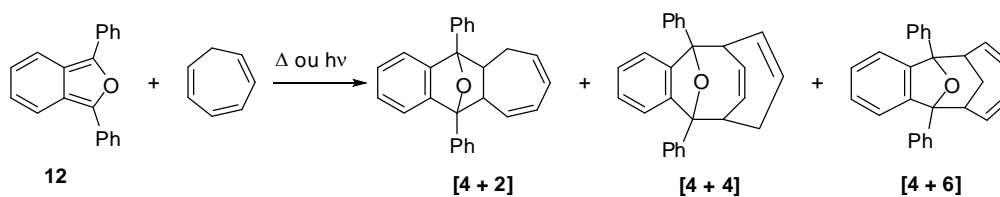


Schéma 51

De la même manière, les azulènes quinones réagissent avec le 1,3-diphénylisobenzofurane **12** pour donner les produits de double cycloadditions [2+4]-[6+4].⁸³

⁸⁰ Tsukazaki, M.; Snieckus, V. *Heterocycles* **1992**, *32*, 533-536.

⁸¹ Binger, P.; Wedemann, P.; Goddard, R.; Brinker, U. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6462-6464.

⁸² Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Hayakawa, K.; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 355-360.

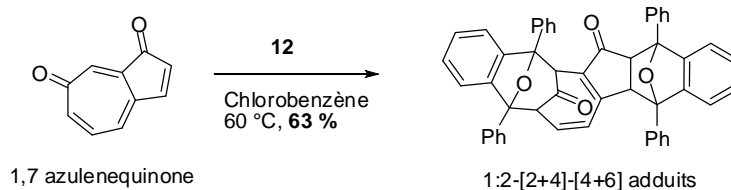


Schéma 52

Des réactions de cycloadditions [4+4] sont aussi observées entre **12** et le dérivé de l'*o*-quinone **22**.⁸⁴

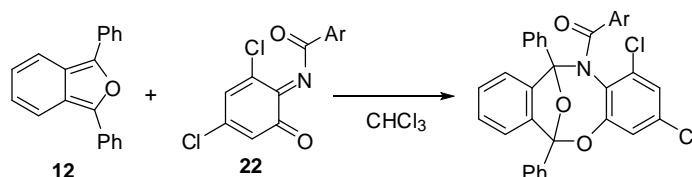


Schéma 53

Pour finir, on notera que dans des conditions photochimiques, on peut observer la dimérisation du 1,3-diphénylisobenzofurane **12** par une réaction de cycloaddition [4+4].⁸²

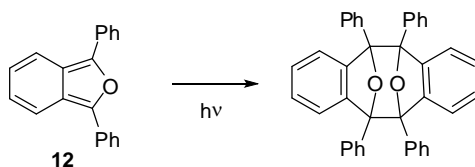


Schéma 54

2.3 Réaction avec l'oxygène singulet

Les 1,3-diarylisobenzofuranes en présence d'oxygène et de lumière conduisent à la formation d'un unique produit : l'*o*-diacylbenzène. Pour le composé **12**, un intermédiaire de la formation de **23** a été isolé et caractérisé ; il s'agit du produit **24** pouvant résulter d'une réaction de cycloaddition [4+2] entre **12** et l'oxygène singulet. Le mécanisme du réarrangement en diacylbenzène **23** n'est pas déterminé avec précision. Cette réactivité implique que les 1,3-diarylisobenzofuranes doivent être manipulés avec précautions pour éviter leur oxydation.

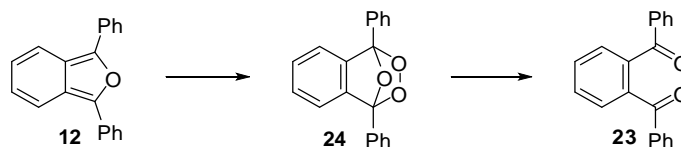


Schéma 55

⁸³ Takeshita, H.; Yan, Y. Z.; Mori, A.; Nozoe, T. *Heterocycles* **1996**, *43*, 527-530.

⁸⁴ Heine, H. W.; Suriano, J. A.; Winkel, C.; Burik, A.; Taylor, C. M.; Williams, E. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5926-5930.

Le 1,3-diphénylisobenzofurane **12** est par la suite apparu comme l'un des piègeurs d'oxygène singulet les plus rapides : de ce fait, il est régulièrement utilisé comme standard pour les études sur la préparation ou les propriétés de l'oxygène singulet.

3 Voies d'accès connues aux 1,3-diarylisobenzofuranes

La plupart des synthèses de 1,3-diarylisobenzofuranes ont été décrites dans la première moitié du XX^{ème} siècle. Récemment, 2 groupes, dont le nôtre, se sont intéressés à ce motif et ont obtenu des résultats innovants.

3.1 Synthèse à partir de 3-arylphtalides

Une des méthodes les plus courantes utilise un 3-arylphtalide **25**. L'addition d'un réactif de Grignard sur le phtalide donne un hydroxyphtalane **26a**, qui n'est pas isolé et conduit en milieu acide, après 1,4-élimination d'une molécule d'eau, à l'isobenzofurane.⁸⁵ Dans cette réaction, le grignard est ajouté sur le phtalide pour limiter la formation du produit secondaire **27**.

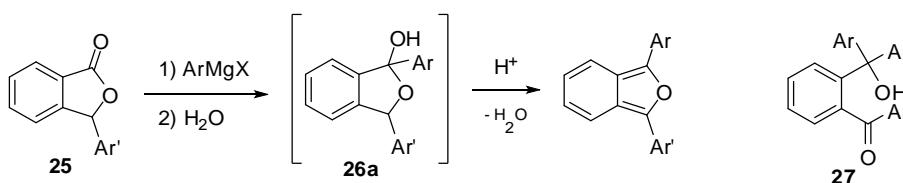


Schéma 56

Il existe plusieurs limitations à cette méthode. Le phtalide, qui présente une fonction lactone peu électrophile, réclame l'utilisation d'arylmagnésiens assez réactifs. De plus, les 3-arylphtalides fonctionnalisés ne sont pas commerciaux et leur synthèse n'est pas triviale.

3.2 Réduction ménagée de *o*-diaroylbenzènes

Une autre voie d'accès aux 1,3-diarylisobenzofuranes consiste en la réduction ménagée de 1,2-diaroylbenzènes. La réduction d'une des deux fonctions cétones mène à l'intermédiaire **26b** qui correspond à l'hydroxyphtalane **26a** sous forme ouverte. Ces 2 formes sont en équilibre dans le milieu. Plusieurs réducteurs ont été décrits pour cette réaction, les plus efficaces sont le couple zinc activé/hydroxyde de sodium dans l'éthanol ou le tétraborohydrate de sodium (ou de potassium). L'isobenzofurane est ensuite obtenu comme précédemment.^{86,87}

⁸⁵ Newman, M. S. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2630-2633.

⁸⁶ Adams, R.; Gold, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 56-61.

⁸⁷ Cava, M. P.; Mitchell, M. J.; Deana, A. A. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1481-1484.

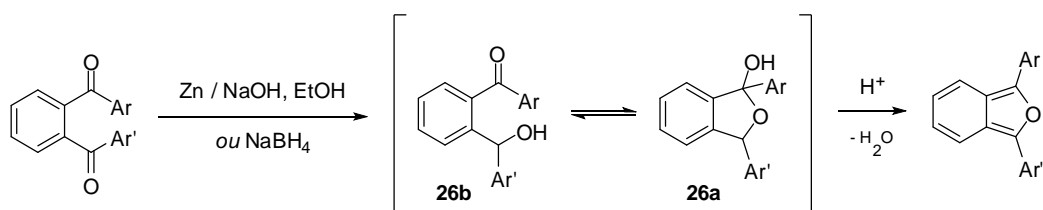


Schéma 57

Le point clé de cette méthode est la synthèse de 1,2-diaroylbenzènes. Ils peuvent être obtenus soit par oxydation de *o*-benzylbenzophénones **28**, ou de 1,2-dibenzylbenzènes **29** ; soit par cycloaddition et 1,4-élimination entre des alcynes **30** et le 1-acétoxy-1,3-butadiène **31**. Une autre possibilité est la réaction entre un composé aromatique *o*-dizincique **32** et des chlorures d'acide.⁸⁸

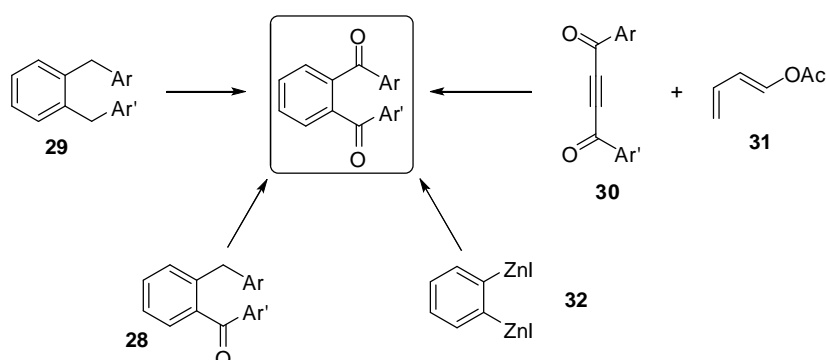


Schéma 58

3.3 Synthèse de 1,3-diarylisobenzofuranes symétriques

Au laboratoire, une variante de la voie d'accès passant par un phthalide a été développée. Cette nouvelle méthodologie permet d'accéder aux 1,3-diarylisobenzofuranes en une étape à partir du 3-méthoxyphthalide **33** par addition de 2 équivalents de magnésien à -78 °C ou 0 °C.⁸⁹

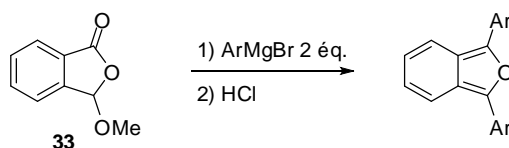


Schéma 59

Dans un premier temps, le groupement méthoxy est remplacé par un aryle *via* une substitution nucléophile. Une deuxième molécule d'aryl magnésien s'additionne sur la lactone du produit de substitution **25** pour donner l'hydroxyphthalane **26a**. L'isobenzofurane est isolé après élimination d'une molécule d'eau en milieu acide.

⁸⁸ Saiga, A.; Hossain, K. M.; Takagi, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4629-4632.

⁸⁹ Benderradji, F.; Nechab, M.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Synlett* **2006**, 2035-2038.

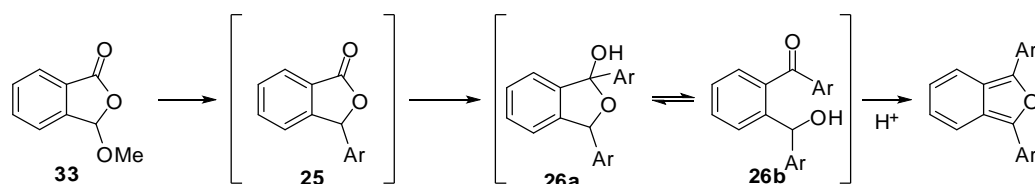


Schéma 60

Il est important de noter que le phthalide **25** formé intermédiairement est plus réactif que le 3-méthoxyphthalide **33**. Le dérivé **25** ne s'accumule donc pas dans le milieu, et par conséquent, la synthèse de composés dissymétriques n'est pas envisageable par cette méthode.

3.4 Préparation à partir des imines de benzophénones

Les résultats les plus récents concernant la synthèse d'isobenzofuranes sont ceux obtenus par catalyse au rhénium d'une réaction entre des imines dérivées de benzocétone **34** et des aldéhydes.⁹⁰

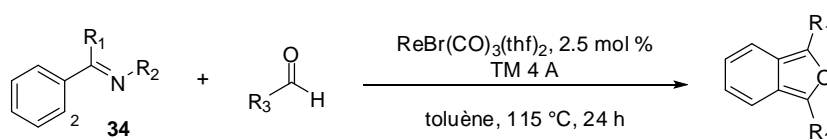


Schéma 61

Cette méthodologie implique une activation catalytique de la liaison C₂-H, pour créer une liaison C-Re. Le rhénium a une électronégativité plus faible que le ruthénium ou le rhodium, ainsi on forme une liaison C-Re polarisée qui permet d'envisager l'insertion d'une molécule polaire de type aldéhyde.

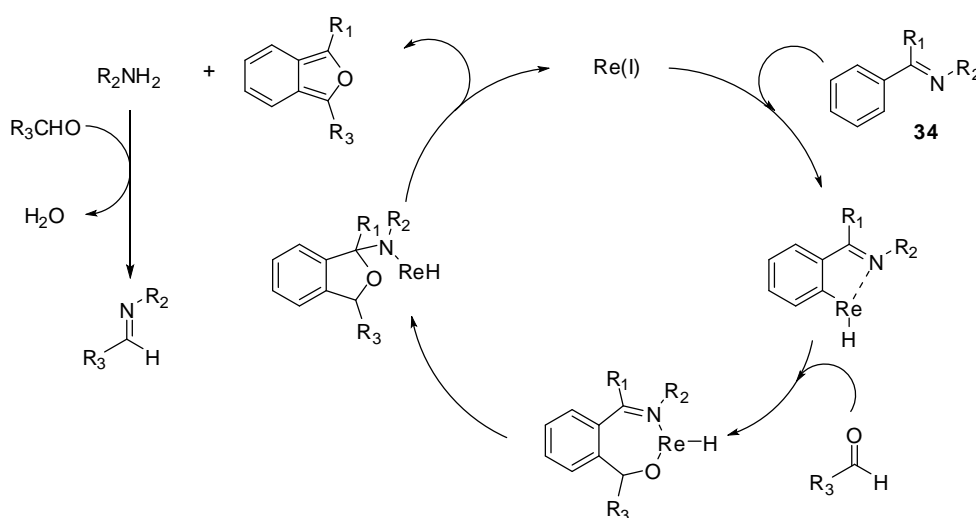


Schéma 62

⁹⁰ Kuninobu, Y.; Nishina, Y.; Nakagawa, C.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12376-12377.

L'isobenzofurane est obtenu par attaque nucléophile intramoléculaire de l'oxygène sur l'imine puis élimination réductrice de l'amine (R_2-NH_2). La formation de cette amine justifie l'utilisation de 2 équivalents d'aldéhyde.

3.5 Autres voies d'accès

Des nombreuses synthèses différentes de 1,3-diarylisobenzofuranes ont été décrites dans la littérature mais elles ont été moins utilisées par la suite. Nous citons ici certaines d'entre elles.

La déshydratation de 1,2-diaroylcyclohexa-1,4-diènes en présence d'acide *p*-toluènesulfonique permet la formation d'isobenzofuranes. Les cyclohexadiènes sont obtenus par réaction de Diels-Alder.⁹¹

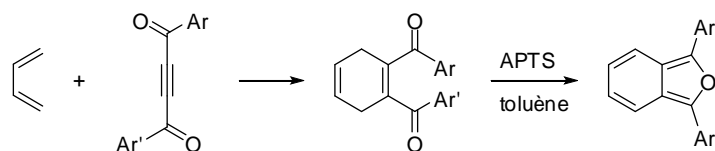


Schéma 63

De la même manière, la réaction de Diels-Alder entre des 1,3-butadiènes et des diacyléthylènes conduit aux 1,2-diaroylcyclohex-4-ènes. Ces cyclohexènes mènent en milieu acide aux dihydrobenzofuranes, pouvant donner directement les isobenzofuranes par action du *p*-chloranil⁹² ou aux diacylbenzènes par aromatisation.⁹³

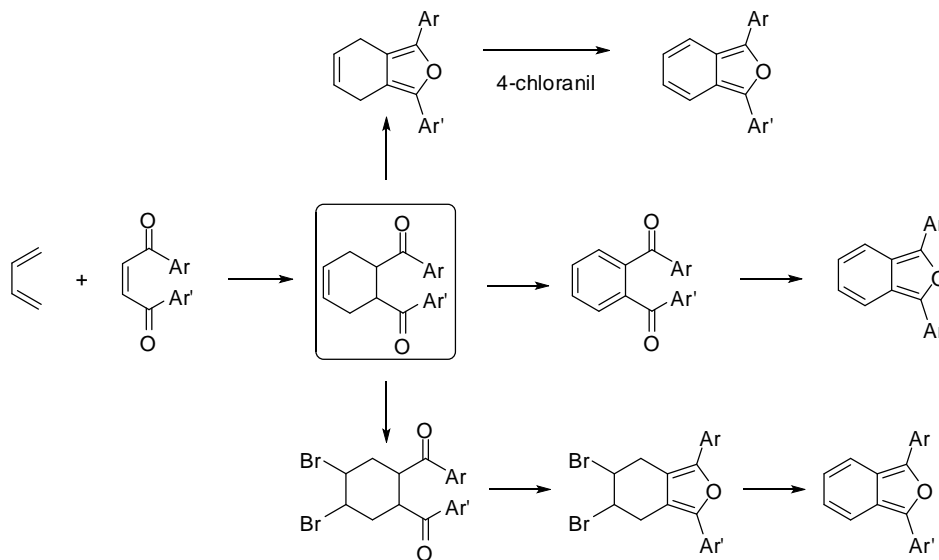


Schéma 64

⁹¹ White, J. D.; Mann, M. E.; Kirshenbaum, H. D.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1048-1053.

⁹² Lepage, L.; Lepage, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 1185-1191.

⁹³ Adams, R.; Gold, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2038-2042.

Une alternative consiste à traiter les 1,2-diaroylcyclohex-4,5-ènes par le dibrome, puis former le motif furanique par déshydratation. L'isobenzofurane est alors obtenu après déshydrobromation.⁹⁴

La synthèse du 1,3-diphénylisobenzofurane **12** a également été décrite par addition de phényl magnésium sur la benzocyclobutadiène quinone,⁹⁵ sur l'anhydride monothiophtalique,⁹⁶ sur le 2-cyanobenzaldéhyde⁹⁷ ou sur 3-chlorophatlide.⁹⁸

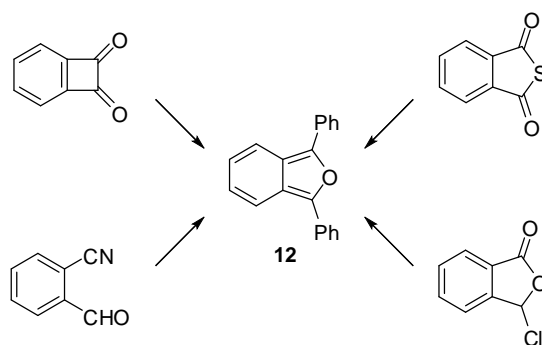


Schéma 65

L'hydroxyphatlane **26b** sous forme ouverte peut être préparé par addition d'un lithien, formé à partir d'une *o*-halogénobenzophénone, sur un aldéhyde.⁹⁹ L'isobenzofurane est isolé après le traitement par un acide de **26b**.

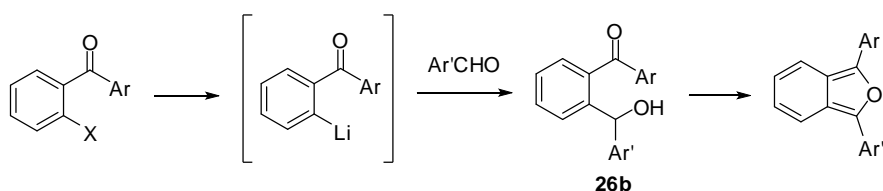


Schéma 66

La décomposition thermique d'un oxyde d'anthracène **35** mène aussi à des 1,3-diarylisobenzofuranes particuliers. Par ailleurs, les dibenzoylbenzènes sous irradiation forment un adduit de cycloaddition [4+4] qui se décompose à 200°C en isobenzofuranes.¹⁰⁰

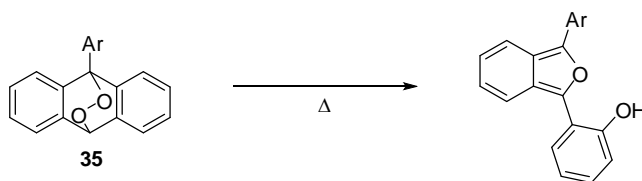


Schéma 67

⁹⁴ Adams, R.; Wearn, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1233-1237.

⁹⁵ Cava, M. P.; Napier, D. R.; Pohl, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2076-2080.

⁹⁶ Schlessinger, R. H.; Ponticello, I. S. *Chem. Commun.* **1969**, 1013-1014.

⁹⁷ Blicke, F. F.; Patelski, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 559-562.

⁹⁸ Renson, M. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1961**, *70*, 77-98.

⁹⁹ Fuson, R.; Rife, W. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2226-2227.

¹⁰⁰ Schönberg, A.; Latif, N.; Moubasher, R.; Awad, W. I. *J. Chem. Soc.* **1950**, 374-379.

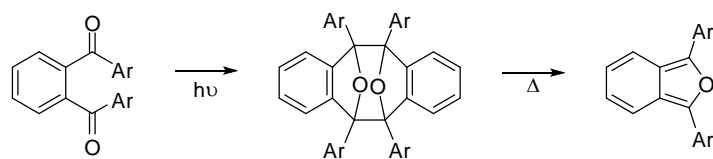


Schéma 68

4 Limitations de la synthèse *via* les phthalides

La grande majorité des méthodes de synthèse des 1,3-diarylisobenzofuranes passe par un même intermédiaire. Il s'agit d'un hydroxyphthalane **26a** en équilibre avec une forme ouverte **26b**.

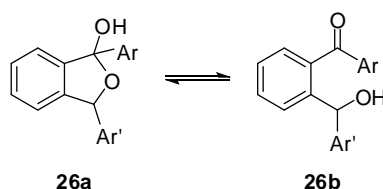


Figure 16

En milieu acide, une molécule d'eau est éliminée pour former l'isobenzofurane. Comme on l'a vu précédemment, l'addition d'un aryl magnésien sur un phthalide est un moyen d'accès à l'hydroxyphthalane **26a** utilisé à de nombreuses reprises.

Au cours du projet, les premiers intermédiaires ont ainsi été obtenus. Le 3-phénylphthalide **36** est issu de la condensation du 2-carboxybenzaldéhyde **37** sur le benzène en milieu acide.¹⁰¹ Ensuite, différents magnésiens ont été additionnés au phthalide **36** pour former les isobenzofuranes dissymétriques **38** à **41**. Dans cette étude, les isobenzofuranes n'ont pas été isolés ; les bruts de réactions ont directement été engagés dans une réaction de Diels-Alder avec le maléimide pour former les adduits **42** à **45**.

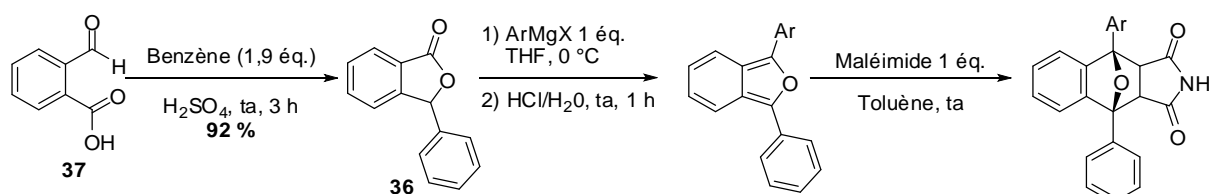


Schéma 69

¹⁰¹ Al-Hamdany, R.; Al-Rawi, J. M.; Ibrahim, S. *Journal für Praktische Chemie* **1987**, 329, 126-130.

<i>ArMgX</i>	<i>IBF</i>	<i>Adduit</i>	<i>Rdt</i> ^a	<i>ArMgX</i>	<i>IBF</i>	<i>Adduit</i>	<i>Rdt</i> ^a
			65				75
			41				55

^a rendements en produits isolés calculés pour les 2 étapes (%)

Tableau 1

Les adduits de Diels-Alder sont des solides précipitant dans le milieu réactionnel avec des rendements (non-optimisés) moyens à bons.

Par la suite, nous nous sommes intéressés à la synthèse de phtalides substitués. Nous inspirant de travaux précédents,¹⁰¹ nous avons réalisé des réactions de substitutions électrophiles avec le 2-carboxybenzaldéhyde **37** et des benzènes substitués. La réaction avec l'anisole donne un seul isomère, le produit **46**, isolé après recristallisation avec un rendement de 65 %.

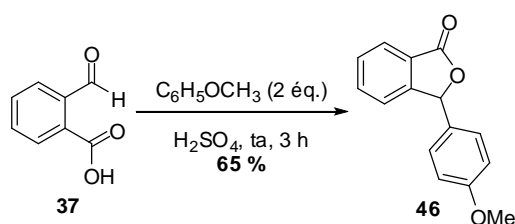


Schéma 70

Avec le bromobenzène, 2 isomères, les produits ortho **47a** et para **47b** bromés, sont formés avec un rapport de 65/35 (déterminé par chromatographie en phase gazeuse). On obtient la même répartition pour la réaction avec le iodobenzène (67/33 rapport **48a/48b**). Le rendement global des réactions est bon dans les deux cas (86 % et quantitatif à partir respectivement du bromobenzène et de l'iodobenzène). Mais la séparation des régioisomères est difficile ; on isole, dans chaque cas, le produit majoritaire avec environ 30 % de rendement par recristallisation.

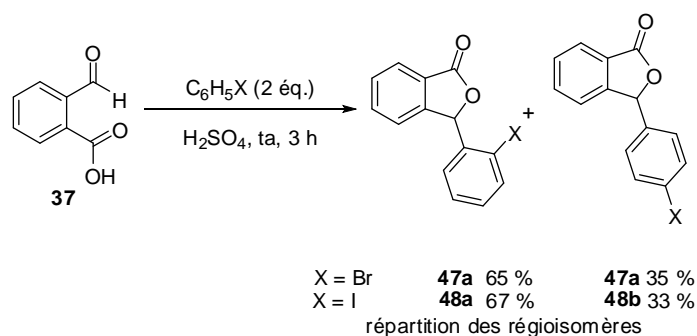


Schéma 71

La séquence réactionnelle à partir d'un phthalide montre un grand nombre de limitations. Tout d'abord, l'utilisation d'un phthalide restreint le choix du magnésien. Ensuite, la régiosélectivité observée dans la synthèse des phthalides substitués pose un autre problème. La synthèse d'un phthalide monohalogéné par une réaction de Friedel-Crafts donne également un mélange de régioisomères. L'accès à des structures plus complexes semble difficile vus ces résultats. La stratégie *via* le phthalide n'est pas adaptée à une synthèse modulable et régiosélective de 1,3-diarylisobenzofuranes. Une nouvelle voie d'accès à ces produits a donc été envisagée.

5 Stratégie alternative *via* un aroylbenzaldéhyde

L'hydroxyphthalane **26a** est issu de l'addition d'un nucléophile sur un phthalide. Par analogie, la forme ouverte **26b** pourrait être obtenue par addition d'un nucléophile sur un *o*-aroylbenzaldéhyde.

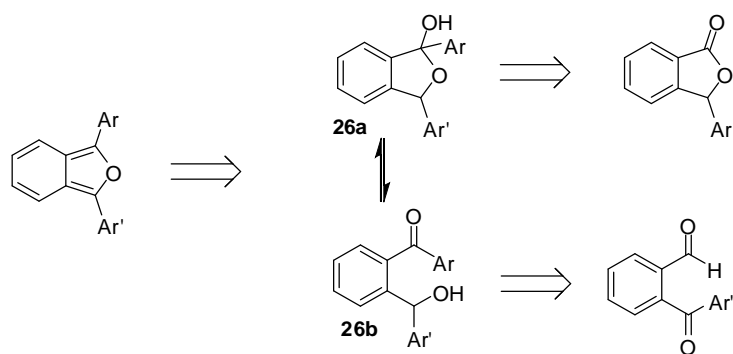


Schéma 72

Dans cette stratégie, la fonction aldéhyde est bien plus électrophile que la fonction lactol du phthalide et on pourrait s'attendre à un choix plus important au niveau du nucléophile. Néanmoins, l'enjeu de cette stratégie est que le nucléophile cible exclusivement la fonction aldéhyde sans toucher à la fonction cétone voisine ou à d'éventuels substituants.

5.1 Synthèse des *o*-aroylbenzaldéhydes : état des lieux

La présence de 2 groupements carbonyles sur les diacylbenzènes autorise la formation rapide de composés hétérocycliques, qu'ils soient aromatiques ou non. Les *o*-acylbenzaldéhydes ont été utilisés dans la synthèse de produits naturels ou biologiquement actifs. Mais aucune méthode directe et générale de formation de ces dérivés n'est décrite.

Les réactions impliquant l'oxydation d'alcools benzyliques sont les plus utilisées actuellement pour former le motif *o*-acylbenzaldéhyde. La synthèse de composés naturels comportant le motif 1-arylnaphtalène, tels que la justicidine B1, met un *o*-acylbenzaldéhyde **49** en jeu comme intermédiaire principal.¹⁰² Cet intermédiaire est préparé par une séquence en 4 étapes comme le montre le schéma suivant.

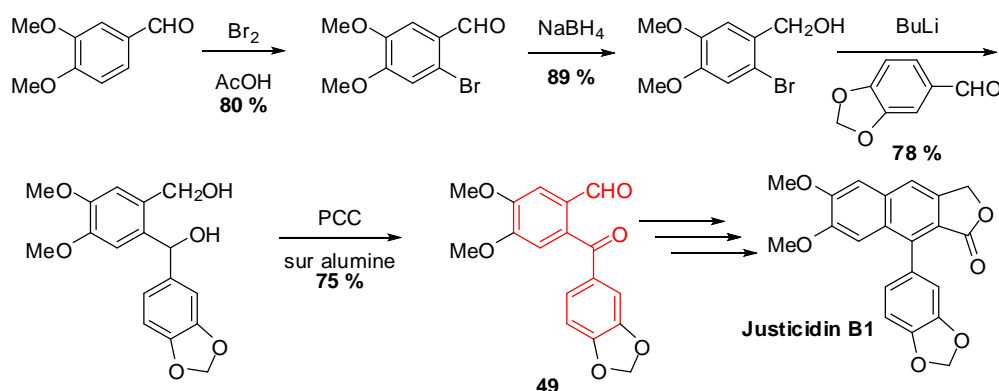


Schéma 73

Des enchainements similaires ont été employés à plusieurs reprises. Par exemple dans la synthèse du Balanol, l'*o*-acylbenzaldéhyde **50** est obtenu selon un schéma réactionnel nécessitant la protection de l'ensemble des fonctions présentes sur les réactifs mis en jeu.¹⁰³

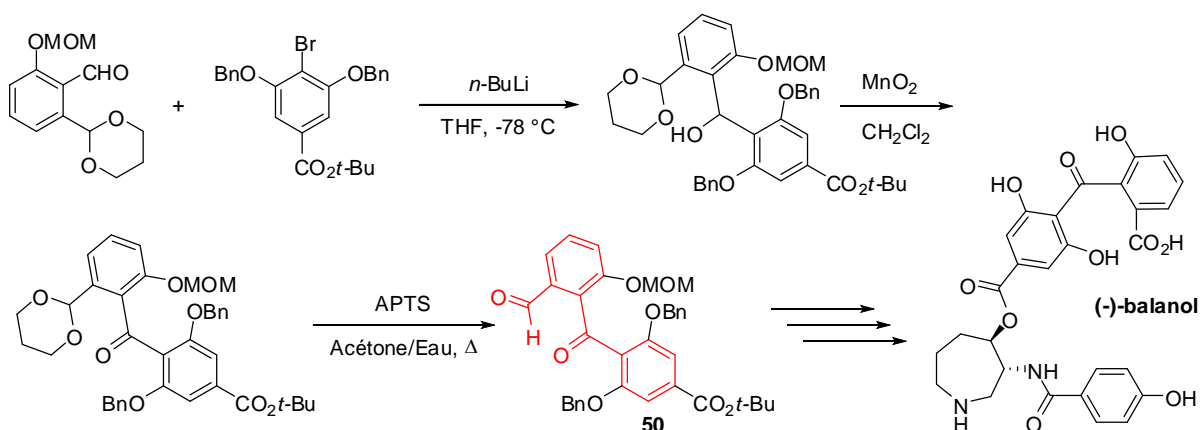


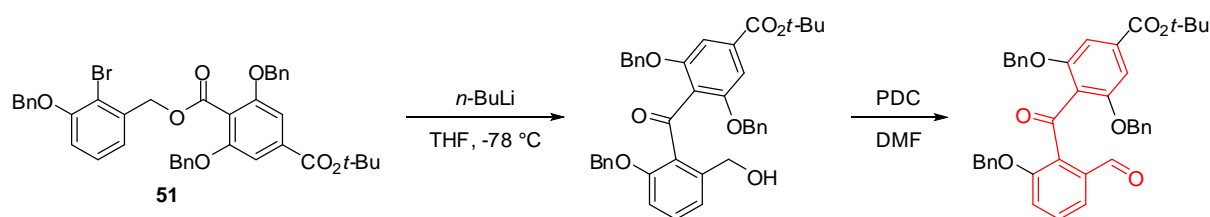
Schéma 74

¹⁰² Flanagan, S. R.; Harrowven, D. C.; Bradley, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5989-6001.

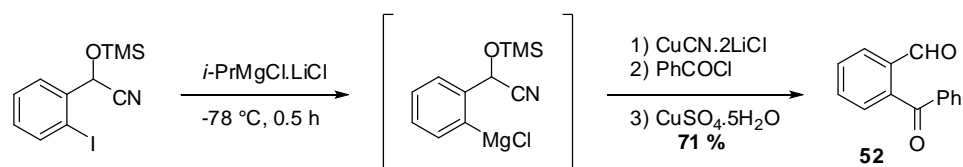
¹⁰³ Srivastava, Ajay K.; Panda, G. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4675-4688.

Chap. 3 Les 1,3-diarylisobenzofuranes

Dans une autre synthèse totale de ce produit, l'électrophile est déjà fixé sur le bromure d'aryle **51**. Le motif benzophénone est alors obtenu par une addition nucléophile intramoléculaire.¹⁰⁴



D'autres électrophiles tels que des amides ou des chlorures d'acide ont également été associés à un aryl lithien pour former la benzophénone. En 2006, Knochel et son équipe modifient la nature du nucléophile.¹⁰⁵ Ce dernier est obtenu par un échange magnésium-iodure à basse température. Il réagit après transmétallation au cyanure de cuivre avec un chlorure d'acide pour donner l'*o*-benzoylbenzaldéhyde **52** avec un rendement de 71 %.



Il existe bien des exemples de cette séquence dans la littérature, un inconvénient de cette méthodologie est que les *o*-acylbenzaldéhydes sont obtenus après plusieurs étapes qui nécessitent des protections de la fonction aldéhyde ou des enchainements oxydation-réduction. De plus, le passage par des intermédiaires tels que les magnésiens ou les lithiens pose des problèmes de compatibilité fonctionnelle. Cette stratégie ne semble donc pas judicieuse dans notre cas.

5.2 La réaction de Kotali

Kotali et son équipe ont décrit une synthèse originale de *o*-diacylbenzènes : la réaction entre des *N*-arylhyazones **53** et le tétraacétate de plomb ne fournit pas les produits **54** attendus mais des *o*-diacylbenzènes **55** avec des rendements allant de 70 à 95 %.¹⁰⁶ Par la suite, les études ont montré que cette réaction est applicable à différents types *o*-hydroxyaryl acylhydrazones, et permet la synthèse de 1,2,3-triacylbenzènes¹⁰⁷ ou d'*o*-acylarylestes.¹⁰⁸

¹⁰⁴ Lampe, J. W.; Hughes, P. F.; Biggers, C. K.; Smith, S. H.; Hu, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4572-4581.

¹⁰⁵ Liu, C.-Y.; Ren, H.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 617-619.

¹⁰⁶ Kotali, A.; Tsoungas, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4321-4322.

¹⁰⁷ Kotali, A.; Glaveri, U.; Pavlidou, E.; Tsoungas, P. G. *Synthesis* **1990**, 1172-1173.

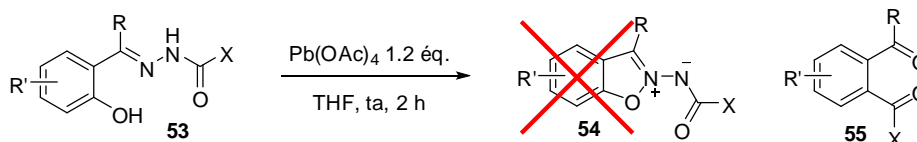


Schéma 77

Un point a particulièrement retenu notre attention : en 1998, Kotali décrit la formation l'*o*-benzoylbenzaldéhyde **52** par cette méthode, avec un rendement de 77%.¹⁰⁹

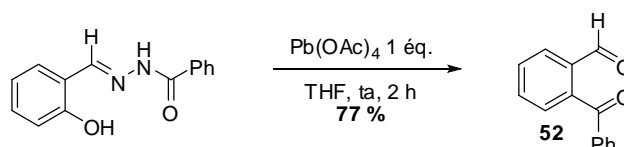


Schéma 78

Formellement, cette réaction revient à remplacer le groupement hydroxyle du salicylaldéhyde par le groupement acyle porté par l'hydrazone. Il s'agit en fait d'une réaction d'oxydation d'hydrazones suivie d'un réarrangement complexe dont le mécanisme a été élucidé en 1991 par Katritzky et Kotali.¹¹⁰

Pour élucider ce mécanisme, les auteurs ont réalisé des réactions croisées pour déterminer si le transfert de l'acyle s'effectue par un processus intra ou intermoléculaire.

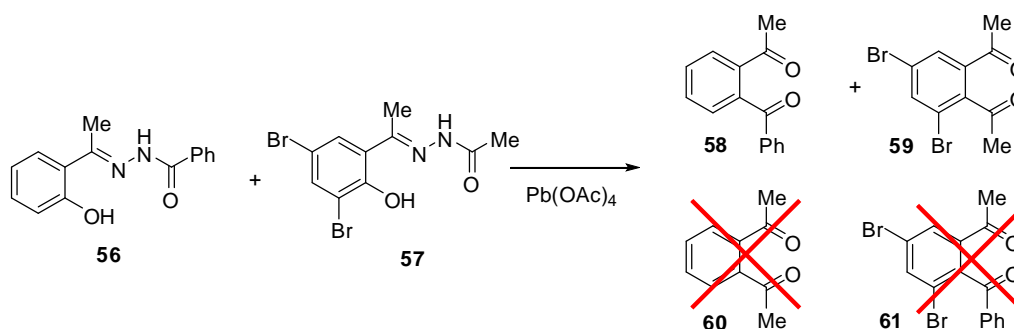


Schéma 79

L'oxydation d'un mélange d'hydrazones **56** et **57** donne uniquement les aldéhydes **58** et **59** et aucun produit issu de réactions croisées **60** et **61**. Le réarrangement a donc lieu *via* un mécanisme intramoléculaire.

Par la suite, s'appuyant sur la réactivité connue des hydrazones envers le tétracétate de plomb ainsi que de l'absence de catalyse acide dans la réaction,¹¹¹ les auteurs ont proposé deux voies (**voie A** et **voie B**, Schéma 80) plausibles pour obtenir les *o*-diacylbenzènes.

¹⁰⁸ Katritzky, A. R.; Kotali, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6781-6784.

¹⁰⁹ Kotali, A.; Papapetrou, M.; Dimos, V.; Harris, P. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, *30*, 177-181.

¹¹⁰ Katritzky, A. R.; Harris, P. A.; Kotali, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5049-5051.

¹¹¹ La réaction d'oxydation donne le même résultat avec ou sans base (Et₃N) dans le milieu réactionnel.

Les deux mécanismes envisagés mènent de la même manière à l'intermédiaire **62** qui se transforme suite à une migration d'un acétate et au départ de diacétate de plomb en azoacétate **63**. Ensuite, deux évolutions différentes sont envisageables.

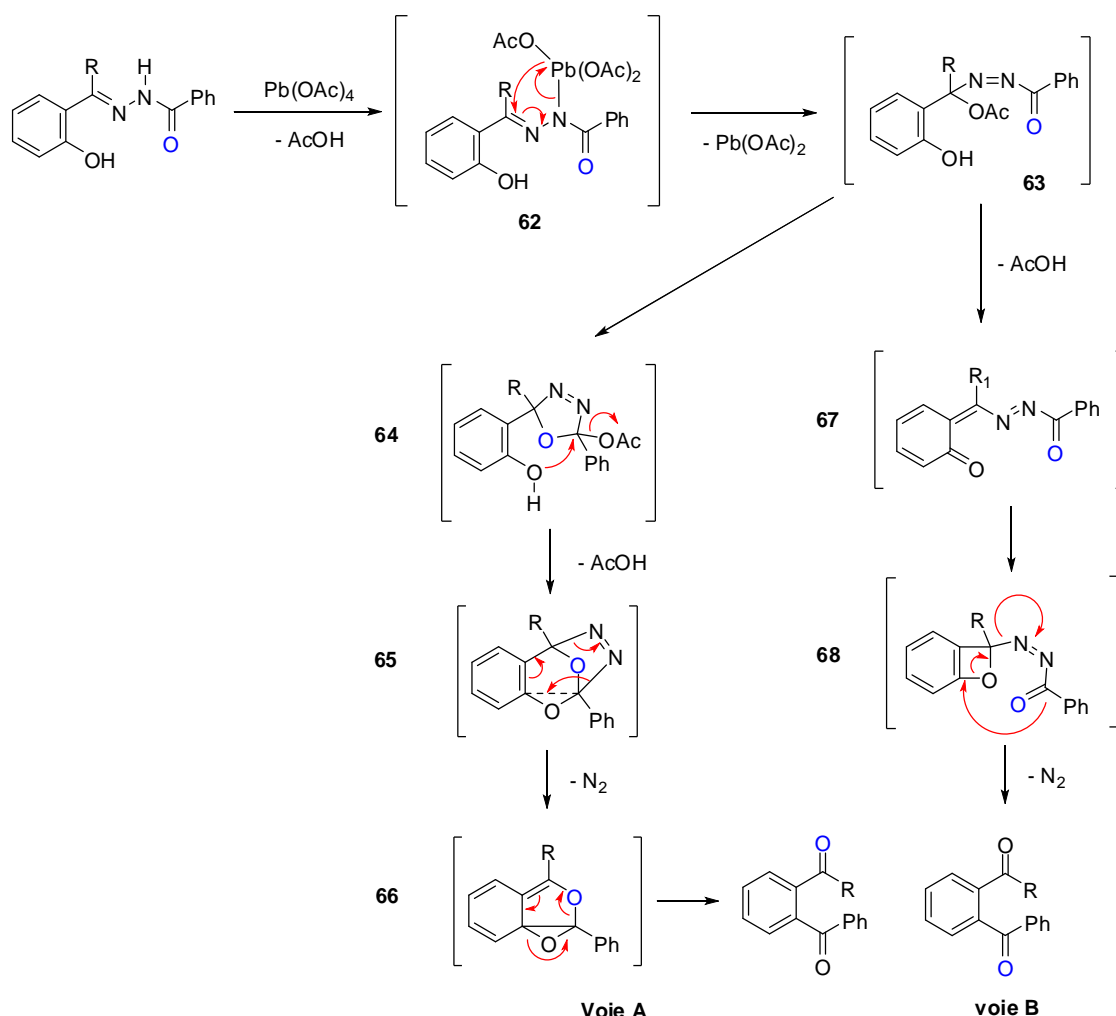


Schéma 80

Dans la **voie A**, on forme une oxazodiazoline **64** par migration d'un acétate, puis le phénol participe à l'élimination d'une molécule d'acide acétique pour fournir le motif tricyclique de **65** ; enfin le départ de diazote et la perte de l'aromaticité de l'aryle va donner le produit **66** présentant une fonction époxyde qui se réarrange en *o*-diacylbenzène.

Dans la **voie B**, l'azoacétate **63** subit immédiatement une élimination d'acide acétique conduisant à l'*o*-quinone méthane **67** qui peut cycliser en **68**. Ce dernier s'ouvre pour libérer le diazote et former, par transfert de l'acyle, le diacylbenzène.

Bien que les deux mécanismes présentés conduisent au même produit, on voit que l'origine des oxygènes des groupements acyles qu'il porte varie d'une voie à l'autre (cf Schéma 80, oxygène en bleu). Grâce à cette observation, les auteurs ont marqué à l'oxygène 18 l'acyle de l'hydrazone. L'analyse des fragments en spectrométrie de masse du diacylbenzène **58a** issu de

l'hydrazone **56a** marquée a permis de repérer les motifs $\text{CH}_3\text{CH}^{18}\text{O}$ et PhCO , de confirmer la structure du produit **58a** et ainsi de valider le mécanisme passant par la **voie A**.

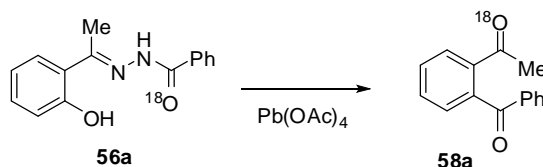


Schéma 81

Le premier oxydant utilisé pour cette réaction est le tétraacétate de plomb. Mais ce dernier peut être remplacé par le phényliododiacétate.¹¹² Le mécanisme de l'oxydation passe par les mêmes étapes « intermédiaires ». On notera que les réactions nécessitent en général 2 équivalents de phényliododiacétate contre un peu plus d'un équivalent pour le tétraacétate de plomb. Une variante utilisant du phényliododiacétate supporté permet d'obtenir le 2-benzoylbenzaldéhyde avec un rendement de 58 %.¹¹³

En résumé, une réaction d'oxydation originale donne accès à des *o*-diacylbenzènes et notamment à l'*o*-benzoylbenzaldéhyde à partir d'hydrazones.

6 Nouvelle stratégie *via* la réaction de Kotali

6.1 Synthèse des hydrazones

Si la réaction développée par Kotali semble être une bonne voie d'accès à l'*o*-benzoylbenzaldéhyde **52**, il reste à vérifier que cette synthèse permet d'accéder à des produits diversement fonctionnalisés. Afin de tester la polyvalence de cette réaction, nous avons envisagé la synthèse de plusieurs hydrazones fonctionnalisées du type **69**.

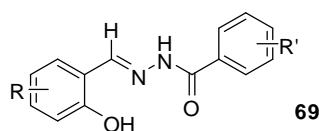


Figure 17

Classiquement, les hydrazones sont obtenues par condensation entre un aldéhyde et un dérivé de l'hydrazine en milieu alcoolique. Les réactions sont, en règle générale, longues et nécessitent un chauffage ; la catalyse acide favorise la réaction. Dans les cas les plus difficiles et lorsque l'hydrazone formée est sensible à l'hydrolyse, le piégeage *in situ* de l'eau formée permet d'obtenir le produit.

¹¹² Moriarty, R. M.; Berglund, B. A.; Rao, M. S. C. *Synthesis* **1993**, 1993, 318-321.

¹¹³ Xian, H.; Qing, Z.; Jizheng, Z. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 2413 - 2418.

Chap. 3 Les 1,3-diarylisobenzofuranes

Dans notre cas, les premiers essais, réalisés dans ces conditions classiques, n'ont pas été concluants. En revanche, la réaction dans l'acide acétique entre le salicyldéhyde et le benzhyrazide nous a fourni l'hydrazone **70** avec un rendement de 91 %. Cette réaction a alors été appliquée à d'autres substrats, la disponibilité commerciale en hydrazides et en salicyldéhydes fonctionnalisés a guidé notre choix.

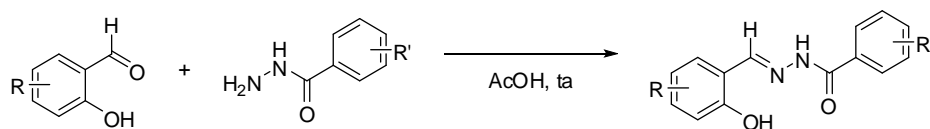


Schéma 82

	Produit	R	R'	Rdt (%)		Produit	R	R'	Rdt (%)
1	70	H	H	91	8	77	4-OH	H	89
2	71	H	4-NO ₂	96	9	78	4-OMe	H	96
3	72	H	3-NO ₂	95	10	79	3-OH	H	92
4	73	H	2-NO ₂	91	11	80	3-I; 5-I	H	86
5	74	5-Br	H	85	12	81	3-I; 5-I	2-Cl	87
6	75	5-Cl	H	92	13	82	H	2-Cl	82
7	76	5-NO ₂	H	95					

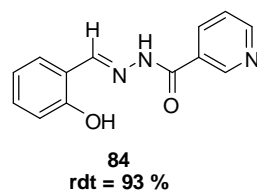
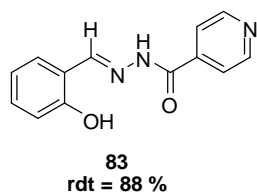


Tableau 2

Ensuite, pour les cas particuliers **90** et **91**, les salicyldéhydes substitués ont été synthétisés au laboratoire en utilisant des techniques décrites dans la littérature.^{114,115}

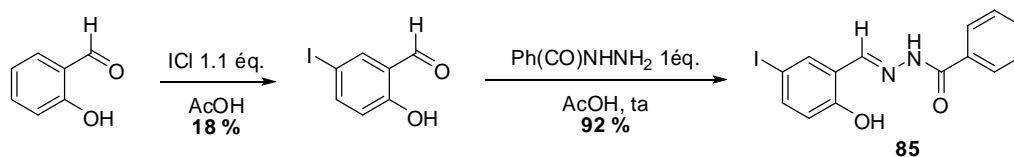


Schéma 83

¹¹⁴ Toumi, M.; Couty, F.; Evano, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 572-575.

¹¹⁵ Trond, V. H.; Skattebøl, L. *Org. Synth.* **2005**, *82*, 64-68.

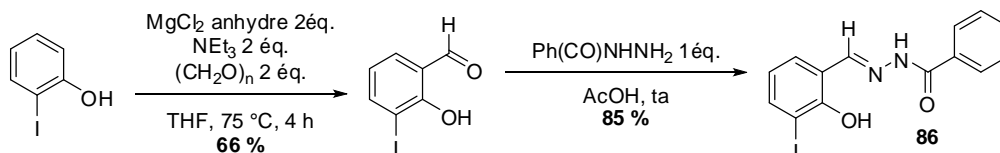


Schéma 84

Cette synthèse d'hydrazones est rapide. Ces dernières sont isolées après précipitation dans l'eau puis filtration, avec de très bons rendements, toujours supérieurs à 80 %.

Afin d'augmenter la variété des hydrazones disponibles, nous avons envisagé une autre synthèse où les hydrazones seraient obtenues à partir de l'hydrazone du salicylaldéhyde **87** et un chlorure d'acide de type **88**.

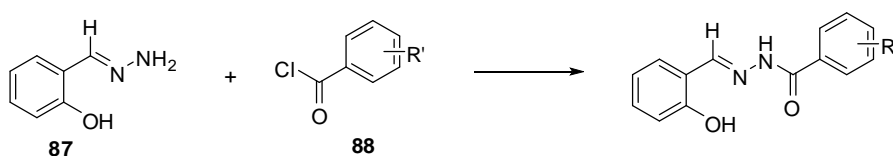


Schéma 85

Nous avons réalisé la réaction avec le chlorure d'acide **88** ($R' = 4\text{-I}$) et l'hydrazone **87** dans le dichlorométhane en présence d'un équivalent de pyridine. Dans ce cas, les produits de la réaction sont difficilement isolables. Lorsque la pyridine est remplacée par la base de Hunig (diisopropyléthylamine), la réaction est plus propre et le produit **89** est isolé avec un rendement de 70 %. Finalement, l'utilisation de tétrahydrofurane anhydre permet de simplifier les manipulations et d'isoler l'hydrazone **89** avec un rendement de 89 %. Les analogues iodés **90** et **91** ont également été préparés par cette méthode.

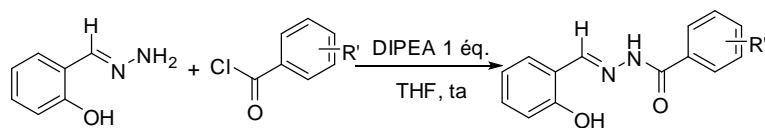


Schéma 86

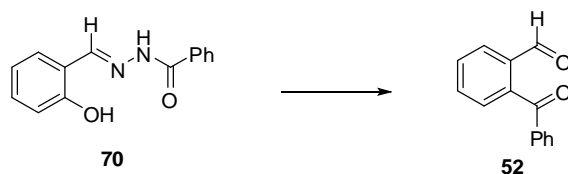
Produit	R'	Rdt (%)
89	4-I	89
90	3-I	97
91	2-I	93

Les 2 méthodes utilisées pour la synthèse des hydrazones sont efficaces, rapides et très simples. Elles permettent d'accéder en une étape, à partir de produits commerciaux, à une large gamme d'hydrazones.

6.2 Synthèses des *o*-acylbenzaldéhydes

6.2.1 Mise au point des conditions réactionnelles

Dans un premier temps, nous avons étudié la nature de l'oxydant pour la synthèse de l'*o*-benzoylbenzaldéhyde **52**.



	Oxydant (nb d'équivalent)	Conditions Réactionnelles	Rendements isolés (%)
1	Pb(OAc) ₄ (1 éq.) Ajouté en 1 fois	THF, ta, 4 h	63
2	PhI(OAc) ₂ (1 éq.)	CH ₂ Cl ₂ , ta, 20 h	36
3	PhI(OAc) ₂ (2 éq.)	CH ₂ Cl ₂ , ta, 20 h	61
4	NaOCl (1 éq.)	NBu ₄ Br (0.4 éq.) AcOEt, ta, 24 H	Mélange complexe et 70
5	NaOCl (2 éq.)	NBu ₄ Br (0.4 éq.) AcOEt, ta, 24 H	Mélange complexe
6	Pb(OAc) ₄ (1 éq.) Ajouté progressivement	THF, ta, 4 h	70

Tableau 3

Nous avons ainsi constaté que l'emploi de 1 ou 2 équivalents de phényliododiacétate (entrées 2 & 3) donne, dans les conditions décrites par Moriarty¹¹² de moins bons résultats que le tétraacétate de plomb utilisé par Kotali¹⁰⁹ (entrées 1 & 6). L'utilisation d'hypochlorite de sodium a été signalée comme une autre alternative au Pb(OAc)₄ mais dans notre cas, nous n'avons pas isolé de produit **52** (entrées 4 & 5). Enfin, on notera que conformément au mode opératoire de la littérature l'addition progressive de Pb(OAc)₄ permet d'améliorer les rendements (entrées 1 & 6). C'est ce mode d'addition de l'oxydant qui a été retenu.

Dans un second temps, nous avons appliqué le mode opératoire sélectionné à l'oxydation de l'hydrazone substituée **71**. Nous avons obtenu l'aldéhyde nitré **92** avec un rendement de 37 %.

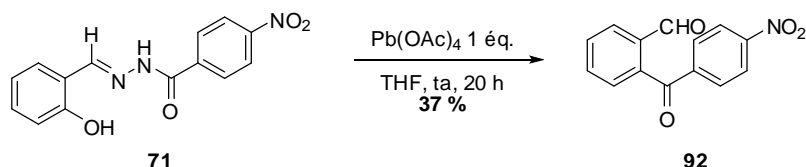


Schéma 87

La réaction paraît possible avec des hydrazones fonctionnalisées, mais la diminution du rendement de moitié, comparé au cas de l'*o*-benzoylbenzaldéhyde (Tableau 3, entrée 6), n'est pas acceptable. La baisse du rendement est probablement due à la faible solubilité de l'hydrazone **71** dans le THF. Nous avons alors étudié l'influence du solvant sur la réaction.

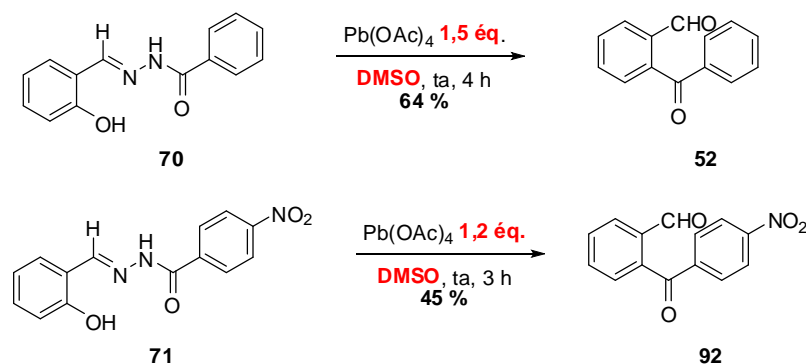
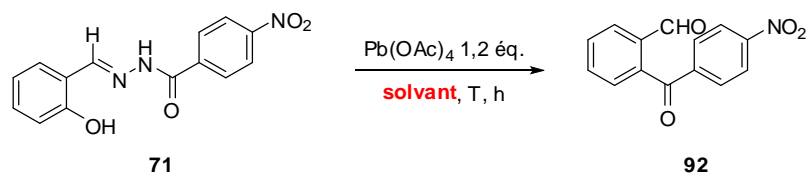


Schéma 88

Le diméthylsulfoxyde (DMSO) est un bon solvant pour l'ensemble de nos hydrazones. La réaction dans ce solvant permet de former l'*o*-benzoylbenzaldéhyde **52** avec un rendement de 64 % comparable aux 70 % de la réaction dans le THF (cf Tableau 3, entrée 6). La synthèse de l'aldéhyde **92** donne de meilleurs résultats avec le DMSO (45 % vs 37 %). Il faut noter que le DMSO implique l'utilisation d'un léger excès de Pb(OAc)_4 pour consommer la matière première. De plus, ces réactions conduisent à la formation d'une impureté, non identifiable, présente en faible quantité dans l'aldéhyde après purification sur colonne de gel de silice.

Nous avons aussi évalué l'importance de la température dans les réactions d'oxydation de l'hydrazone **71** qui donnait, à ce stade de l'étude, les moins bons résultats. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 4 (pour les réactions à 0 °C du THF est mélangé au DMSO). On constate que l'augmentation de la température n'est pas favorable (entrées 1 & 2), à l'inverse la réaction à 0 °C donne un rendement bien meilleur (entrée 3), tout comme précédemment le DMSO améliore le rendement (entrée 5), mais l'aldéhyde formé est moins pur.

Chap. 3 Les 1,3-diarylisobenzofuranes

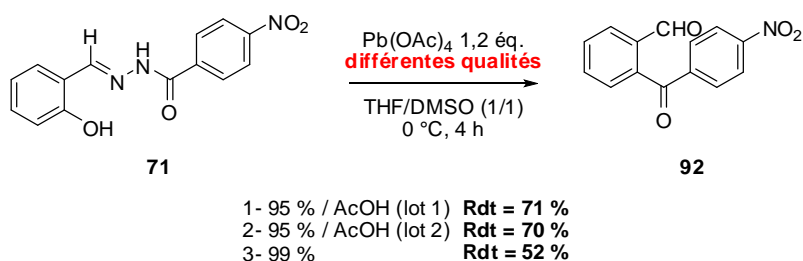


	Solvant	Temp\u00e9rature (°C)	Temps (h)	Rdt (%)
1	DMSO	ta	3	45
2	DMSO	55	3	36
3	DMSO/THF (1/1)	0	4	71
4	DMSO/THF (1/1)	ta	4	40
5	THF*	0	4	54

* 1 \u00e9q. de Pb(OAc)₄

Tableau 4

Nous avons ensuite v\u00e9rifi\u00e9 le r\u00f4le de la qualit\u00e9 du Pb(OAc)₄. L'utilisation de lots diff\u00e9rents de Pb(OAc)₄ \u00e0 95 % dans l'acide ac\u00e9tique donne des r\u00e9sultats identiques. Le Pb(OAc)₄ pur \u00e0 99 %, bien plus on\u00e9reux, a donn\u00e9 un moins bon rendement pour la synth\u00e8se de l'ald\u00e9hyde **92**.



Sch\u00e9ma 89

L'\u00e9volution des r\u00e9actions peut \u00eatre contr\u00f4l\u00e9e par le d\u00e9gagement de diazote ; elles sont en g\u00e9n\u00e9ral termin\u00e9es en 4 heures. Dans les cas o\u00f9 la solubilit\u00e9 de l'hydrazone est faible dans le THF, du DMSO peut \u00eatre ajout\u00e9 pour am\u00e9liorer les rendements, mais les ald\u00e9hydes ainsi obtenus pr\u00e9sentent en faible quantit\u00e9 une impuret\u00e9 difficilement s\u00e9parable. Pour finir, une optimisation du traitement de la r\u00e9action (pr\u00e9cipitation et filtration des sels de plomb) nous a permis d'am\u00e9liorer les rendements.

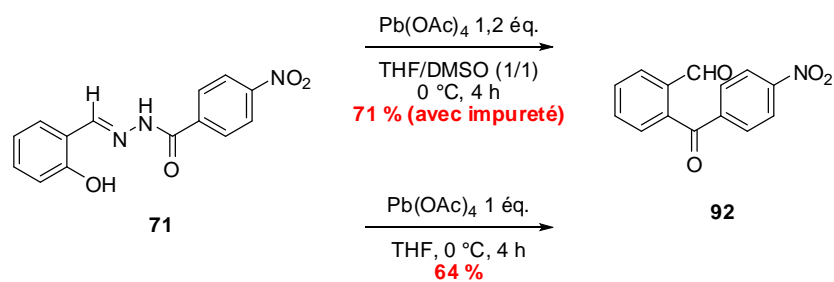


Schéma 90

Grâce à cette nouvelle procédure le produit **92** est obtenu avec un rendement de 64 %. La légère diminution de rendement est compensée par l'obtention d'un produit totalement pur après une colonne de gel de silice. Ainsi l'utilisation de DMSO est abandonnée. En conclusion, les meilleurs résultats pour la formation *o*-aroylbenzaldéhyde sont obtenus avec 1 équivalent de Pb(OAc)_4 (à 95 % dans l'acide acétique) dans le THF à 0 °C.

6.2.2 Compatibilités fonctionnelles

Les hydrazones synthétisées ont été engagées dans une réaction d'oxydation selon les conditions opératoires déterminées précédemment.

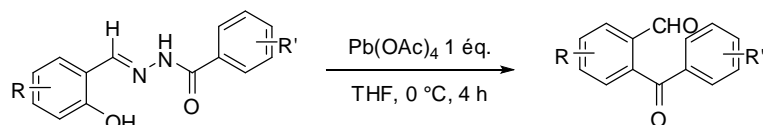


Schéma 91

	Hydra- -zone	Aldé- -hyde	R	R'	Rdt (%)		Hydra- -zone	Aldé- -hyde	R	R'	Rdt (%)
1	70	52	H	H	89	10	75	100	5-Cl	H	77
2	71	92	H	4-NO ₂	64	11	74	101	5-Br	H	70
3	72	93	H	3-NO ₂	62	12	85	102	5-I	H	74
4	73	94	H	2-NO ₂	51	13	86	103	3-I	H	92
5	89	95	H	4-I	75	14	80	104	3-I ; 5-I	H	85
6	90	96	H	3-I	68	15	79	105	3-OH	H	ε
7	91	97	H	2-I	82	16	77	106	4-OH	H	3
8	82	98	H	2-Cl	78	17	78	107	4-OMe	H	46 (ta, 30 h)
9	76	99	5-NO ₂	H	82	18	81	108	3-I ; 5-I	2-Cl	78

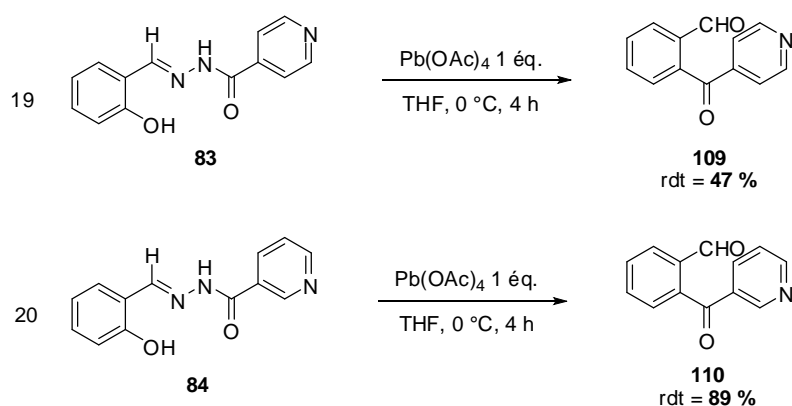


Tableau 5

Pour commencer, on note que nous avons obtenu l'*o*-benzoylbenzaldéhyde **52** avec un rendement de 89 % (entrée 1) supérieur à celui décrit par Kotali pour une réaction à 25 °C.¹⁰⁹ Il est intéressant de préciser que dans ce cas la réaction a été réalisée sur 100 mmol avec un rendement identique aux essais sur plus petite échelle. La réaction de Kotali est donc extrapolable sur des quantités importantes.

La réaction d'oxydation est tolérante à la substitution du cycle aromatique de l'acyle hydrazone par des groupements nitro (entrées 2 à 4) ou iodo (entrées 5 à 7) en position ortho, méta ou para. Les produits nitrés **92** à **94** sont isolés avec des rendements moyens à bons (de 51 à 64 %) et les analogues iodés **95** à **97** avec de bons rendements (de 68 à 82 %). L'aldéhyde chloré **98** (entrée 8) est isolé avec un rendement de 78 %. On peut extrapoler que pour les régioisomères de ce composé ainsi que pour d'autres produits halogénés, d'aussi bons résultats seraient observés.

La réaction est aussi compatible à une substitution du noyau aromatique issu du salicylaldéhyde. Les produits nitrés **99** ou halogénés **100** à **104** (entrées 9 à 14) sont obtenus avec des rendements supérieurs à 70 %.

Une deuxième fonction phénol sur le cycle issu du salicylaldéhyde bloque la réaction ; les aldéhydes **105** et **106** ne sont obtenus qu'à l'état de traces (entrées 15 et 16). La substitution du phénol par un méthoxy quant à lui permet la réaction d'oxydation (entrée 17) et le produit **107** est isolé avec rendement de 43 % au lieu de 3 % pour **106**.

La réaction de Kotali permet également d'obtenir des *o*-aroylbenzaldéhydes substitués sur les deux cycles aromatiques tels que le produit **108** (entrée 18) ou des aldéhydes présentant un hétéroaromatique **109** et **110** (entrées 19 et 20).

En conclusion, la réaction d'oxydation d'hydrazones présente une compatibilité fonctionnelle importante. Les modifications des conditions opératoires effectuées nous permettent d'isoler les aldéhydes avec de bons rendements.

6.3 Synthèse des 1,3-diarylisobenzofuranes

L'étude méthodologique portera à présent sur l'addition du nucléophile sur l'aldéhyde afin de former l'hydroxyphtalane **26b** et donc le 1,3-diarylisobenzofurane. L'enjeu de ce travail est de réaliser une addition chimiosélective sur la fonction aldéhyde qui doit être compatible avec la fonction cétone et un maximum de substituants sur le squelette de l'*o*-aroylbenzaldéhyde.

6.3.1 Accès *via* les magnésiens

L'utilisation de magnésiens a été immédiatement envisagée par analogie avec la synthèse *via* les phtalides ; mais aussi parce que de nombreux aryles magnésiens sont commerciaux et que les méthodes de préparation de réactifs plus complexes ne cessent de progresser.¹¹⁶

Dans un premier essai, l'addition d'un équivalent de bromure de phényl magnésium sur l'*o*-benzoylbenzaldéhyde **52** à -78 °C dans le THF anhydre a conduit à la consommation de la matière première et à la formation d'un produit qui donne, après traitement en milieu acide, le 1,3-diphénylisobenzofurane **12**. L'isobenzofurane est obtenu avec un rendement de 89 %, le produit brut est très pur.

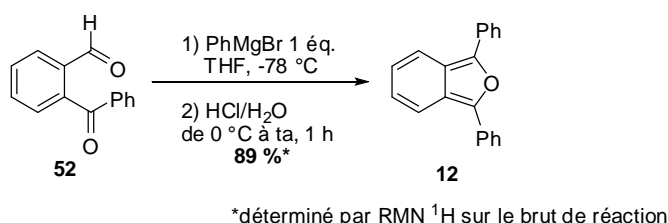


Schéma 92

Après ce succès, nous avons appliqué cette réaction à des produits fonctionnalisés sans mise au point supplémentaire. Les condensations magnésiennes sur l'*o*-aroylbenzaldéhyde nitré **92** et sur l'analogue iodé **95**, donnent les isobenzofuranes **13** et **111** avec des rendements de 77 % et 80 % après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.

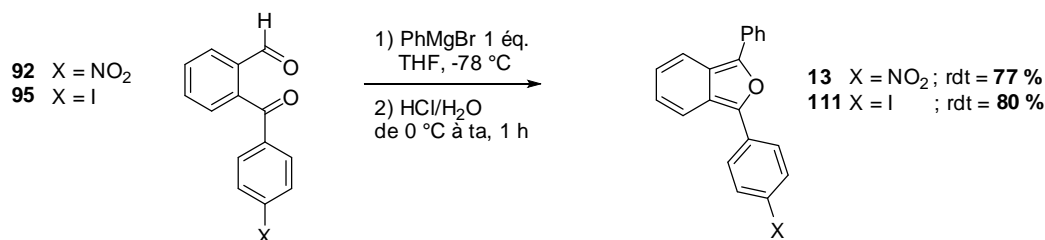
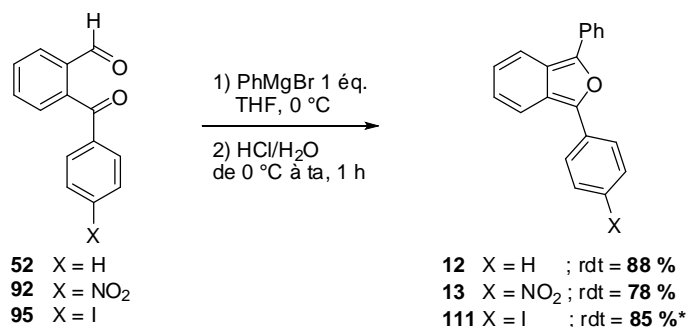


Schéma 93

¹¹⁶ (a) Ila, H.; Baron, O.; Wagner, A. J.; Knochel, P. *Chem. Lett.* **2006**, 35, 2-7. (b) Clososki, Giuliano C.; Rohbogner, Christoph J.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7681-7684.

Chap. 3 Les 1,3-diarylisobenzofuranes

Ces premiers résultats sont très encourageants, l'addition du magnésien semble se faire sélectivement sur la fonction aldéhyde, en accord avec la différence de réactivité entre cétones et aldéhydes. Un autre point important est que la réaction est compatible avec une fonction nitro en para sur la benzophénone mais aussi avec une fonction iodo dans cette même position. Les réactions peuvent être réalisées à zéro degré avec des résultats similaires.



*déterminé par RMN ¹H sur le brut de réaction

Schéma 94

Par la suite, les autres *o*-aroylbenzaldéhydes **52**, **92** à **104** et **107** ont été mis en réaction avec le bromure de phényl magnésium dans les mêmes conditions, les résultats sont répertoriés dans le Tableau 6.

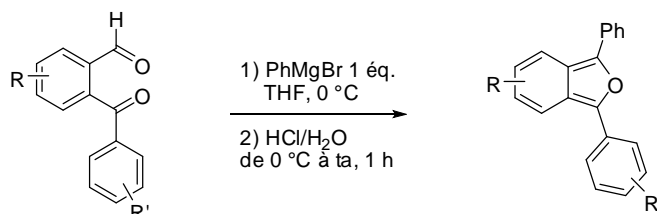


Schéma 95

	<i>MP</i>	<i>IBF</i>	<i>R</i>	<i>R'</i>	<i>Rdt (%)</i> <i>isolé (brut*)</i>		<i>MP</i>	<i>IBF</i>	<i>R</i>	<i>R'</i>	<i>Rdt (%)</i> <i>isolé (brut*)</i>
1	52	12	H	H	88 (89)	9	103	117	4-I	H	(90)
2	92	13	H	4-NO ₂	78 (98)	10	104	118	4-I ; 6-I	H	(83)
3	93	14	H	3-NO ₂	84 (87)	11	107	119	5-OMe	H	86 (87)
4	94	112	H	2-NO ₂	87 (90)	12	98	120	H	2-Cl	(98)
5	99	113	5-NO ₂	H	56 (62)	13	97	121	H	2-I	91 (92) ^a
6	100	114	5-Cl	H	(78)	14	96	122	H	3-I	74 (80) ^a
7	101	115	5-Br	H	80 (93)	15	95	111	H	4-I	80 (90) ^a
8	102	116	5-I	H	75 (76)						^a réaction réalisée à -78 °C

* déterminé à partir de la RMN ¹H du brut réactionnel

Tableau 6

En règle générale, ces produits bruts sont suffisamment purs pour être utilisés en synthèse ; la purification entraîne des pertes de produits allant jusqu'à 20 % (entrée 2).

Comme précédemment, l'addition est compatible avec des groupements nitro sur les positions ortho, méta ou para de l'aryle qui ne porte pas la fonction aldéhyde (entrées 2 à 4). Les produits **13**, **14**, **112** sont obtenus avec de bons rendements isolés (supérieurs ou égaux à 78 %).

La synthèse des isobenzofuranes **113** à **119** démontre que la réaction est également compatible avec la substitution du cycle portant la fonction aldéhyde par une fonction méthoxy, un halogène (en diverses positions) ou un groupe nitro (entrées 5 à 11). A notre connaissance, c'est la première méthode générale permettant d'accéder à ce type de produits.

La synthèse du produit chloré **120** et des analogues iodés **111**, **121** et **122** montre que la condensation magnésienne est tolérante à la présence d'un halogène sur l'aryle qui ne porte pas l'aldéhyde (entrées 12 à 15). L'échange halogène-métal n'est jamais observé. Dans le cas des dérivés iodés **111**, **121** et **122**, les rendements obtenus sont légèrement meilleurs lorsque les réactions sont réalisées à -78 °C.

Pour généraliser cette nouvelle méthodologie, nous avons utilisé des magnésiens fonctionnalisés. Ainsi l'addition du magnésien perfluoré **123** sur l'aldéhyde **52**, donne l'isobenzofurane **124**.

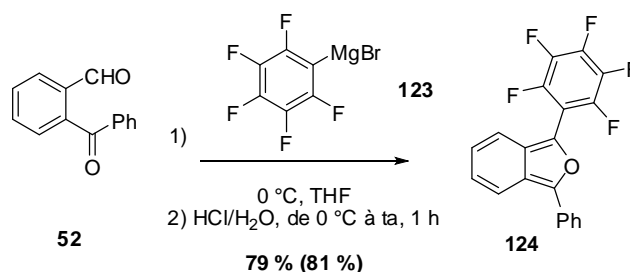


Schéma 96

Cet exemple traduit bien un avantage de cette nouvelle synthèse. En effet, le magnésien **123**, peu réactif, ne réagit pas avec la lactone du 3-phénylphthalide, dans les conditions utilisées par Newman. Dans nos conditions, le produit **124** est obtenu à 0 °C avec un rendement de 79 %.

Les méthodes d'échange iode-magnésium développées par Knochel ont fourni les magnésiens fonctionnalisés **125** et **126**.^{117,118} Dans le cas du produit nitré **126**, le réactif d'échange classique *i*-PrMgCl provoque la dégradation du 2-iodo-nitrobenzène, il est donc remplacé par du PhMgCl moins réactif.

¹¹⁷ Jensen, A. E.; Dohle, W.; Sapountzis, I.; Lindsay, D. M.; Vu, V. A.; Knochel, P. *Synthesis* **2002**, 565-569.

¹¹⁸ Sapountzis, I.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1610-1611.

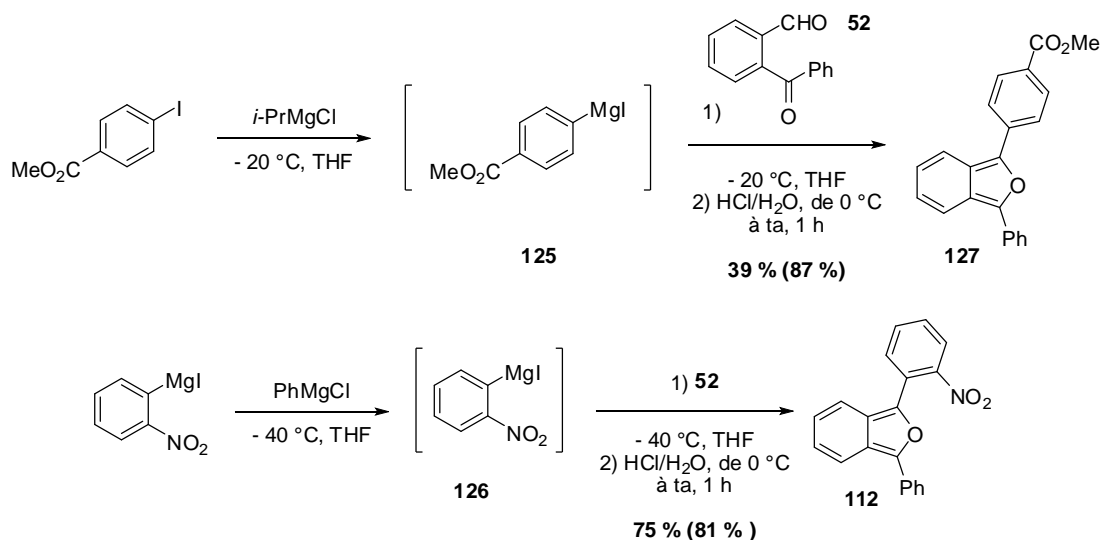


Schéma 97

L'addition d'un équivalent d'*o*-benzoylbenzaldéhyde **52** sur les magnésiens **125** et **126** permet d'obtenir, après traitement acide, les isobenzofuranes **127** et **112**. Ces résultats mettent en évidence la flexibilité de la méthode : les réactions donnent de bons résultats quels que soient la température ou l'ordre d'addition des réactifs. On notera que l'isobenzofurane **127** est formé avec un très bon rendement de 87 % mais comme ce produit est très sensible à l'air, lors de la purification le rendement en produit isolé chute à 39 %.

Enfin, la réaction entre l'aldéhyde polyfonctionnel **108** et le magnésien **128** (préparé par la procédure classique à partir de *p*-dibromobenzène et de magnésium)¹¹⁹ permet d'isoler l'isobenzofurane **129** avec un rendement de 79 %.

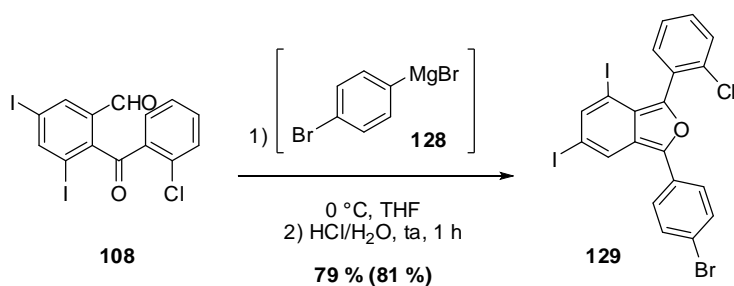


Schéma 98

Ce produit présente des substituants sur les 3 carbocycles du squelette ; les substituants sont 3 halogènes différents dont les positions varient sur chaque cycle. Cet exemple traduit bien les possibilités synthétiques offertes par notre nouvelle méthode.

¹¹⁹ Schiemenz, G. P. *Org. Synth.*, **1973**, Coll. Vol. 5, 496.

En conclusion, une addition chimiosélective d'aryl magnésiens sur la fonction aldéhyde d'*o*-aroylbenzaldéhydes permet la formation de 1,3-diarylisobenzofuranes avec des rendements bons à très bons.

Avec notre méthodologie, les produits nitrés **13** et **14** sont obtenus à partir du salicylaldéhyde en 3 étapes avec des rendements de 48 et 49 %, sans étape de séparation de régioisomères, alors que, d'après la littérature, ces mêmes produits sont obtenus en une étape à partir du 1,3-diphénylisobenzofurane **12** avec des rendements plus faibles de 33 et 29 %.⁷⁰

Cette synthèse est compatible avec la substitution des noyaux aromatiques par des groupes nitro, halogène, esters ou méthoxy. L'utilisation de magnésiens fonctionnalisés peut conduire à des isobenzofuranes polysubstitués.

6.3.2 Accès *via* les acides boroniques

Bien que très générale, la méthode développée souffre de l'utilisation d'un réactif de Grignard sensible à l'hydrolyse et qui est incompatible avec des fonctions de type hydroxyle ou amine libre ou encore aldéhyde qu'on voudrait introduire sur l'isobenzofurane.

L'addition d'un carbone nucléophile sur un aldéhyde a été décrite *via* de nombreux composés organométalliques différents. Avec les magnésiens utilisés précédemment, les organolithiens sont les plus courants. Ils présentent les mêmes caractéristiques et donc limitations que les magnésiens étudiés ci-dessus. D'autres espèces telles que les organozinciques ou chromiques mais aussi cuivreux ou stanniques peuvent réaliser ces additions. Toutefois, la préparation de ces organométalliques n'est pas triviale et certains d'entre eux présentent une toxicité non négligeable.

Depuis les années 2000, de nombreux articles décrivent l'addition d'acides aryl boroniques sur des aldéhydes. Les acides boroniques ont l'avantage d'être stables à l'air et à l'humidité et sont peu toxiques. De plus, de nombreux dérivés fonctionnalisés de ces acides sont à présent commerciaux.

6.3.2.a Généralités – Systèmes catalytiques étudiés

Les réactions d'addition d'acides aryl boroniques sur des aldéhydes impliquent toujours une transmétallation de l'acide boronique afin de créer une espèce organométallique suffisamment nucléophile pour transférer l'aryl sur l'aldéhyde. Différents systèmes catalytiques à base de rhodium, palladium, nickel, cuivre... catalysent la réaction. Nous avons choisi de nous inspirer des travaux de deux groupes décrivant des additions catalysées au rhodium et au palladium, impliquant des catalyseurs et des ligands commerciaux relativement simples, qui se sont montrés efficaces pour l'addition d'acides arylboroniques sur des aldéhydes aromatiques.

Chap. 3 Les 1,3-diarylisobenzofuranes

Le premier système retenu est à base de palladium.¹²⁰ Les auteurs utilisent 5 % mol de chlorure de palladium, 5 % mol de tri-1-naphtylphosphine, la réaction à lieu au reflux du THF en présence de 3 équivalents de carbonate de potassium. Ce système est compatible avec de nombreux acides aryl boroniques fonctionnalisés ou hétéroaromatiques. De plus, les rendements obtenus par les auteurs sont sensiblement identiques que la réaction soit réalisée dans des conditions anhydres strictes ou sans précautions particulières.

Dans le second système, le catalyseur est à base de rhodium.¹²¹ Ce système développé par l'équipe de Fürstner utilise un ligand de type carbène *N*-hétérocyclique qui complexe le chlorure de rhodium hydraté. Le ligand est formé *in situ* à partir d'un sel d'imidazolium commercial. Les réactions ont lieu dans un mélange DME/Eau en présence d'un équivalent de base. Ce procédé présente l'avantage de donner de bons rendements d'addition d'acides aryl boroniques sur des aldéhydes avec des quantités faibles de catalyseur (1 % mol).

6.3.2.b Résultats obtenus

Avec l'un ou l'autre système catalytique, les premiers essais réalisés dans les conditions décrites par les auteurs nous ont conduits à l'isobenzofurane **12** avec un rendement de 90 % estimé par RMN, ce qui valide le choix de ces systèmes catalytiques.

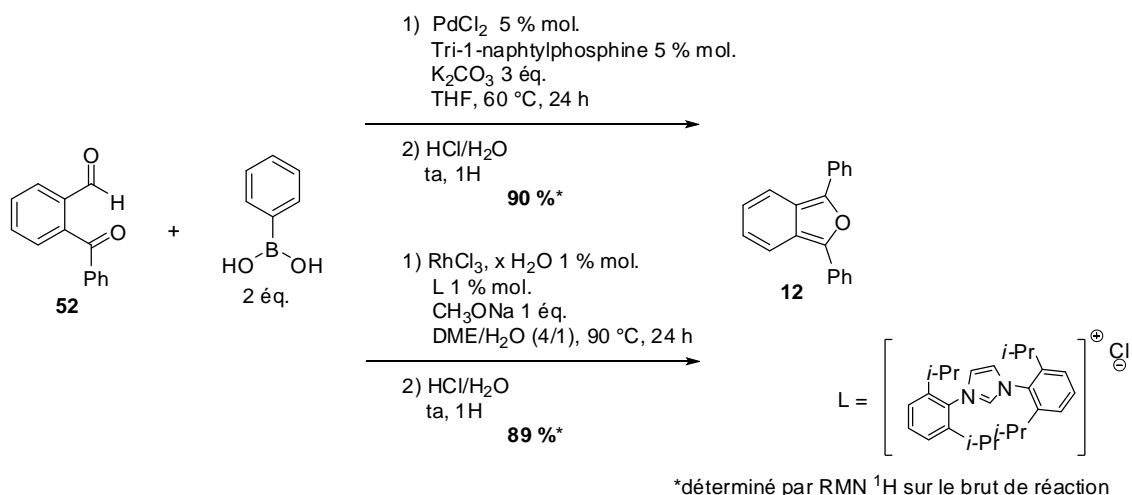


Schéma 99

De la même façon, l'isobenzofurane **130** est formé à partir de l'aldéhyde **52**. Mais la consommation totale de la matière première et les meilleurs rendements ne sont obtenus qu'en doublant les quantités de catalyseurs et de ligands. Pour la suite, ces conditions définissent les méthodes **A** et **B** pour la synthèse de 1,3-diarylisobenzofuranes à partir d'*o*-acylbenzaldéhydes et d'acides boroniques.

¹²⁰ Qin, C.; Wu, H.; Cheng, J.; Chen, X.; Liu, M.; Zhang, W.; Su, W.; Ding, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4102-4107.

¹²¹ Fürstner, A.; Krause, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 343-350.

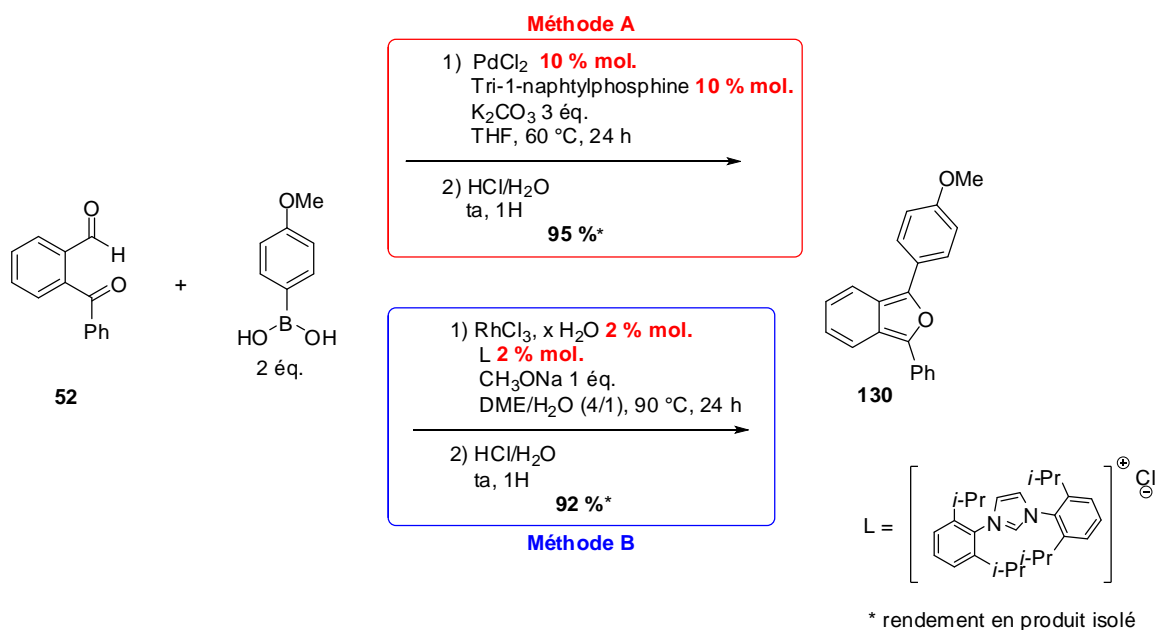


Schéma 100

La synthèse de l'isobenzofurane iodé **111**, déjà obtenu précédemment, à été envisagée par les deux méthodes. Dans ce cas, 1 seul équivalent d'acide boronique est utilisé pour éviter des réactions de couplages secondaires. Aucune trace du produit attendu n'a été observée *via* la méthode **A** au palladium, alors que le système **B** à base de rhodium conduit au produit **111** avec un rendement de 88 % (estimé par RMN ¹H). Ce résultat est probablement dû à une réaction de Suzuki favorisée par le palladium car on récupère l'aldéhyde de départ **52** mais l'acide boronique a disparu.

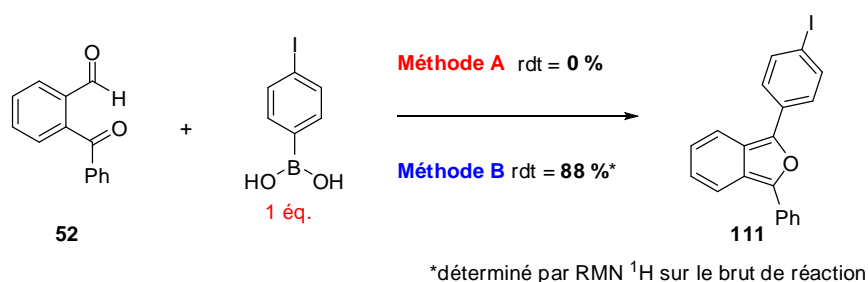
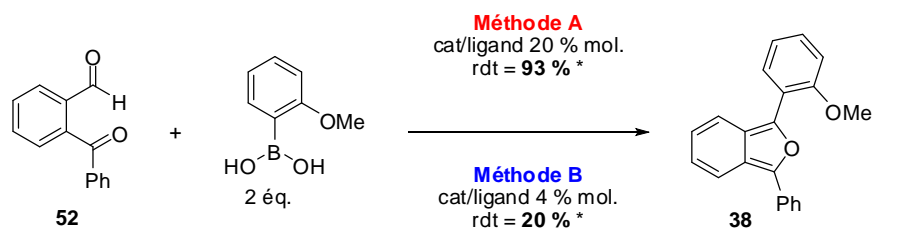


Schéma 101

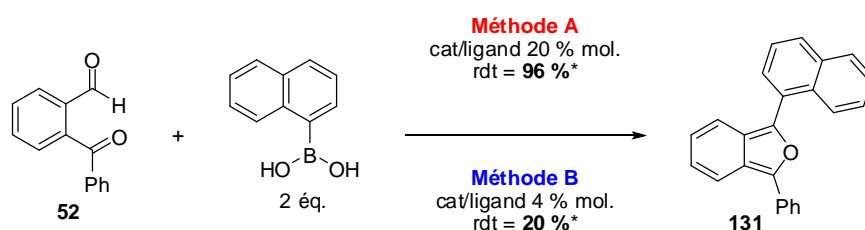
Le produit **38** est obtenu à partir de l'aldéhyde **52** et de l'acide *o*-méthoxyphénylboronique. La méthode **A** fournit l'isobenzofurane **38** avec un rendement de 93 % à condition d'utiliser 20 % de catalyseur et de ligand. Avec 4 % molaire de catalyseur et de ligand, la méthode **B** ne donne que 20 % du produit **38**.



*déterminé par RMN ¹H sur le brut de réaction

Schéma 102

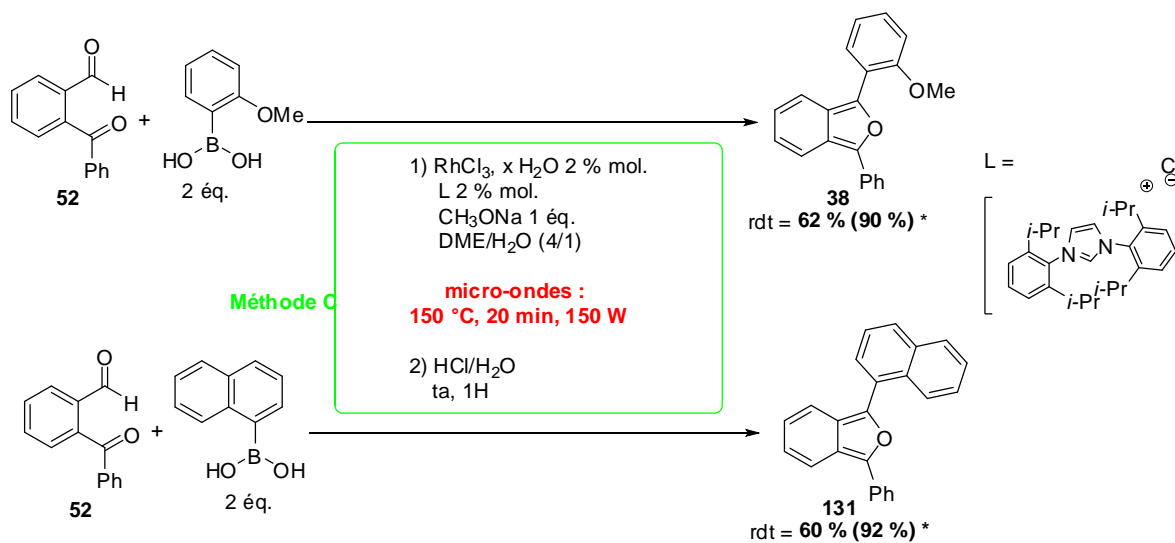
Une différence de réactivité similaire est observée pour la synthèse de l'isobenzofurane **131**, obtenu avec des rendements de 96 % (méthode **A**) et 20 % (méthode **B**) en utilisant les conditions précédentes.



*déterminé par RMN ¹H sur le brut de réaction

Schéma 103

Afin d'améliorer les résultats obtenus par le système au rhodium (moins consommateur de catalyseur), des essais ont été réalisés en utilisant la technologie microondes. Ainsi, pour la réaction entre l'aldéhyde **52** et l'acide *o*-méthoxyphénylboronique à 200 °C (150 W) on observe la consommation totale de la matière première en 20 minutes, il en est de même à 150 °C. Le rendement en produit **38** (90 % estimé par RMN ¹H) est similaire au rendement obtenu en utilisant la méthode **A** avec 20 % de PdCl₂ (cf. Schéma 102).



*isolé (déterminé par RMN ¹H sur le brut de réaction)

Schéma 104

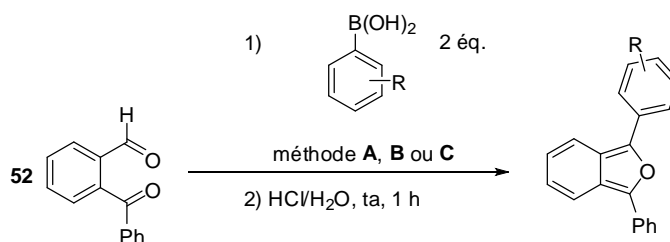
Cette variante (méthode **C**) nous a permis également d'obtenir **131** avec un rendement de 92 % (estimé par RMN ^1H) en 20 minutes. Dans ces deux réactions les produits sont isolés avec des rendements de 62 % (produit **38**) et de 60 % (produit **131**). La grande oxydabilité de ces isobenzofuranes est responsable de la différence importante de rendement entre le produit avant et après purification (par chromatographie sur colonne de gel de silice).

La nouvelle méthode **C** permet d'augmenter très largement les rendements des réactions catalysées rhodium. Les produits sont obtenus avec des rendements comparables à la méthode **A** en utilisant 10 fois moins de catalyseur. De plus, la réaction est terminée en 20 minutes au lieu de 24 heures pour les méthodes **A** et **B**.

Dans le même esprit, nous avons réalisé la synthèse de l'isobenzofurane **12** sous micro-ondes avec le système à base de palladium. Dans ces conditions, la méthode **A** conduit en 20 minutes à 150 °C à un rendement estimé par RMN de 18 %. L'ajout d'eau au milieu réactionnel n'améliore que très légèrement ces résultats (24 % de rendement estimé par RMN). L'augmentation de la température au dessus de 150 °C n'est pas envisageable à cause d'une pression trop élevée. Les réactions menées sur une plus longue durée (80 minutes) donnent des résultats similaires. La méthode **A** ne paraît donc pas adaptable au micro-ondes telle quelle.

Plusieurs acides boroniques ont été mis à réagir avec l'*o*-benzoylbenzaldéhyde **52** via les méthodes **A** et/ou **B** et/ou **C**. Les résultats sont rapportés dans le Tableau 7.

Cette nouvelle voie d'accès aux 1,3-diarylisobenzofuranes est compatible avec la présence de substituants halogénés sur l'acide aryl boronique. Les rendements obtenus varient selon la nature et la position de ce substituant. Etablir une règle de sélectivité pour chacune des méthodes semble prématuré même si certaines grandes lignes semblent se dessiner. Ainsi, le système à base de rhodium (méthode **C**) paraît sensible à l'encombrement stérique de l'acide boronique : la présence d'un chlore en ortho empêche la réaction qui s'effectue avec un rendement de 96 % s'il est un para (entrées 3 & 4). De plus, l'exemple des produits **133** et **134** semble indiquer que la méthode **C** est également très sensible aux effets électroniques. Un groupement fortement électroattracteur comme le fluor empêche la réaction alors qu'elle fournit un bon rendement avec un chlore (entrées 4 & 8). Si la méthode **A** est apparemment plus tolérante (envers la position et la nature du substituants), elle souffre de la compétition entre l'addition sur la fonction aldéhyde et les réactions de couplage dans le cas des acides boroniques halogénés.



	<i>IBF</i>	<i>R</i>	<i>méthode</i>	<i>Rdt</i> ^a		<i>IBF</i>	<i>R</i>	<i>méthode</i>	<i>Rdt</i> ^a
1	39	2-Me	C	59	11		4-OH	A, B ou C	0
2	40	4-Me	C	51	12		3-CH ₂ Br	A, B ou C	0
3	120	2-Cl	C	0	13			A	dégrad
4	132	4-Cl	C	96	14	135	3-NH ₂	B	(25)
5	133	2-Br	A	35	15			C	36 (90)
6			C	18	16			A	(28) ^b
7	134	4-F	A	71	17	136	4-CH ₂ OH	B	(25) ^c
8			C	0	18			C	90 (96)
9		3-NO ₂	A, B ou C	0	19			A	(18) ^d
10		4-CO ₂ H	A, B ou C	0	20	137	4-CHO	B	(16) ^d
					21			C	33 (45) ^d

^a isolé (estimé par RMN ¹H)

^b 20 % mol. de catalyseur et de ligand

^c 4 % mol. de catalyseur et de ligand

^d 1 équivalent de ArB(OH)₂

Tableau 7

Il existe des fonctions incompatibles avec cette nouvelle synthèse quelle que soit la méthode utilisée. La fonction nitro (entrée 9) conduit à une désactivation importante du cycle aromatique qui rend l'addition sur la fonction aldéhyde et donc la formation de l'isobenzofurane impossible. Ce point avait déjà été mis en avant dans les travaux de Fürstner et son équipe. Les fonctions acide carboxylique et phénol ne donnent aucune trace d'isobenzofurane (entrées 10 et 11): dans les conditions basiques nécessaires au cycle catalytique, ces fonctions sont déprotonées, le bon déroulement du cycle catalytique impliquerait alors la formation d'espèces dianioniques.

Enfin, la synthèse des produits **135**, **136** et **137** a été réalisée par les trois méthodes **A**, **B** et **C** (entrées 14 à 22). Dans tous les cas, les meilleurs rendements en produits (bruts et isolés) sont obtenus par la méthode **C**. La synthèse de ces trois produits n'était que difficilement envisageable par la voie d'accès *via* des organomagnésiens. Alors qu'ici les produits sont obtenus rapidement avec des rendements supérieurs à 90 % pour les produits présentant une fonction amine ou hydroxyméthyle. L'isobenzofurane **137** portant une fonction aldéhyde sur son squelette est obtenu avec un rendement de 45 %.

En conclusion, une nouvelle stratégie permet d'accéder au 1,3-diarylisobenzofuranes par addition d'un acide aryl boronique sur la fonction aldéhyde d'un *o*-aroylbenzaldéhyde. Deux systèmes catalytiques différents ont été utilisés pour cette addition : un système au palladium et un autre au rhodium. Une variante, utilisant l'activation par micro-ondes avec le système catalytique à base de rhodium, a donné de meilleurs résultats.

Les 3 méthodes sont complémentaires et constituent une alternative à la synthèse des 1,3-diarylisobenzofuranes *via* des réactifs de Grignard en autorisant la formation d'isobenzofuranes porteurs de fonction amine et alcool libre et même aldéhyde.

6.3.2.c Cas particulier

Ensuite, des réactions entre des acides boroniques et des *o*-aroylbenzaldéhydes fonctionnalisés ont été envisagées. Dans le premier exemple, l'addition de l'acide phénylboronique sur le 5-iodo-2-benzoylbenzaldéhyde **102** donne des résultats surprenants rapportés dans le Tableau 8.

Selon la méthode **A** (au palladium), on observe majoritairement la réaction de Suzuki qui conduit à la formation de l'aldéhyde **138** (entrée 1). La méthode **B** au rhodium conduit à un mélange de matière première **102** et du produit de couplage **138** dans un rapport 52/47 (entrée 2), alors que la méthode **C** mène à un mélange d'isobenzofuranes **12** et **116** dans un rapport 43/57 (entrée 3) (L'isobenzofurane **12** provenant de la coupure de la liaison C-I).

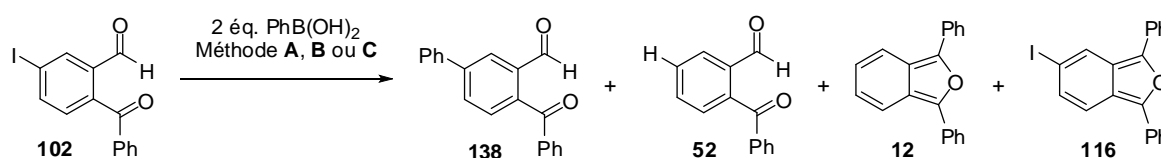


Schéma 105

	Conditions opératoires					Ratio en RMN (%)*				
	Méthode	% mol catalyseur ligand	Nb d'éq. de base	T (°C)	Temps	102 (MP)	138	52	12	116
1	A	10	3	60	24 h	12	88			
2	B	2	1	90	24 h	52	47	1		
3	C	2	1	150	20 min				43	57
4	C	2	1	90	20 min	62				38
5	C	2	1	90	1 h 40	25	4	1		70
6	C	4	1	90	1 h 40	20	4	1		75
7	B	4	3	90	48h		97	3		

* ratio déterminés par analyse du spectre RMN ¹H

Tableau 8

La formation de l'aldéhyde **138** par la méthode **A** concorde avec les résultats précédents. Le point surprenant est que selon les conditions de chauffage et de température, on observe dans un cas la réaction de Suzuki catalysée au rhodium¹²² et dans l'autre cas, l'addition de l'acide boronique sur la fonction aldéhyde (entrées 2 & 3).

Afin d'élucider ce problème, nous avons fait d'autres tentatives : la réaction sous micro-ondes à 90 °C donne exclusivement le produit **116** d'addition sur l'aldéhyde (entrée 4). L'augmentation du temps de réaction (entrée 5) et de la quantité de catalyseur (entrée 6) permet d'atteindre 75 % de produit d'addition. Dans l'autre sens, la réaction de Suzuki est favorisée par l'augmentation de la quantité de catalyseur et de base (entrée 7), on obtient alors exclusivement le produit de couplage **138** avec un rendement de 97 %.

Ce résultat est très surprenant, des expériences supplémentaires restent à réaliser afin d'espérer comprendre les raisons d'une telle inversion de réactivité selon le mode de chauffage utilisé.

7 Propriétés photophysiques des isobenzofuranes

Les 1,3-diarylisobenzofuranes ont des propriétés de luminescence marquées. Un certain nombre de nos produits et d'autres obtenus précédemment au laboratoire ont été étudiés afin d'évaluer leurs propriétés photophysiques. L'ensemble du travail d'analyse a été effectué dans l'équipe CIRE (Chimie Inorganique Rédox) du DCM par le Professeur Frédérique Loiseau, le docteur Damien Jouvenot et Svetlana Tsekhanovich.

7.1 Généralités

L'étude des propriétés photophysiques d'une molécule consiste à évaluer et caractériser les différents processus (n'entraînant pas de modifications chimiques) mis en place par la molécule pour rétablir son équilibre thermodynamique stable à partir d'un état excité instable. L'état excité est atteint suite à l'absorption d'un photon ou, plus généralement, par l'action d'un rayonnement électromagnétique.

Les processus photophysiques peuvent être classés en deux catégories : les processus radiatifs et les processus non radiatifs.

Les processus radiatifs concernent la luminescence ; il s'agit de l'émission spontanée d'un rayonnement électromagnétique par les molécules excitées pour revenir à l'état fondamental. On distingue deux types de radiations : la fluorescence et la phosphorescence.

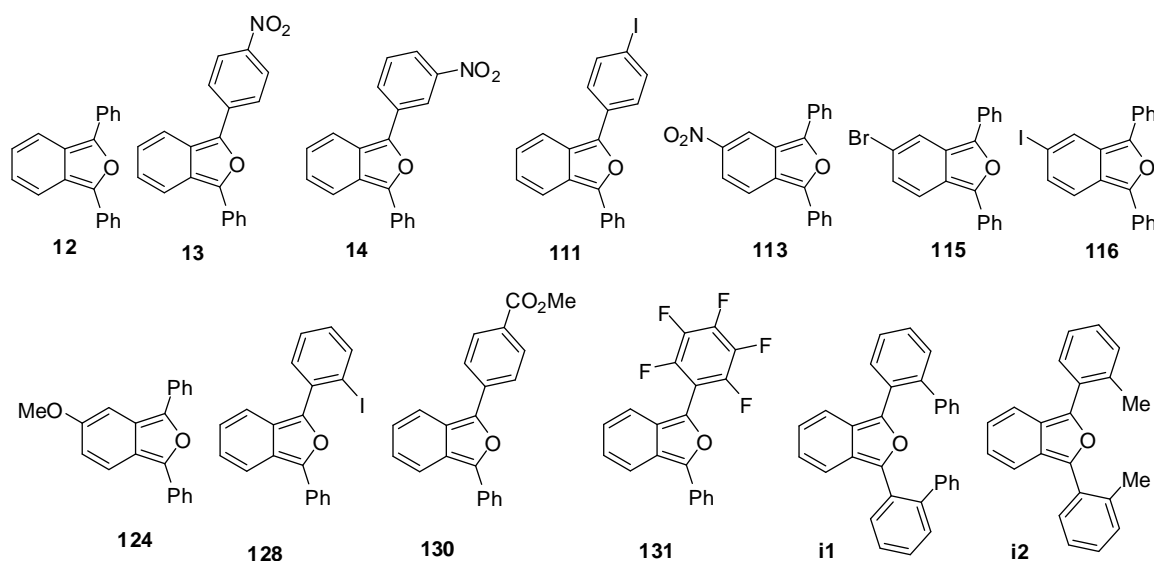
¹²² Ueura, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2229-2231.

Dans la première ; les deux états de la molécule (excité et fondamental) ont une même multiplicité de spin, alors que dans la phosphorescence, la radiation émise correspond au passage entre deux états de multiplicités de spin différentes. Les processus non-radiatifs sont multiples, ils impliquent des transferts d'énergie intra ou intermoléculaires, des modifications conformationnelles, des formations d'espèces secondaires excitées... et entraînent une libération de l'énergie sous forme de vibrations et/ou chaleur.

Pour chaque molécule, plusieurs analyses ont été effectuées. Tout d'abord, les spectres d'absorption ont été enregistrés. Ainsi, les longueurs d'onde des maxima (λ_{maxabs}) ont été repérées et les coefficients d'extinctions molaires correspondants (ϵ) calculés. Par la suite, les spectres d'émission caractérisés par les longueurs d'onde maximales d'émission (λ_{maxem}), les durées de vie des états excités (τ) et les rendements quantiques (Φ) de chaque isobenzofurane ont été obtenus. Le rendement quantique décrit l'efficacité d'un processus par rapport à l'énergie absorbée par la molécule. Par exemple, un rendement quantique de luminescence de 1 signifie que l'ensemble de l'énergie absorbée par la molécule est libérée sous forme de rayonnement luminescent lors du retour à l'état fondamental. Enfin, les déplacements de Stokes ($\Delta\nu_{\text{st}}$) sont mesurés, ils correspondent à la différence entre le λ_{maxabs} à plus basse énergie et le λ_{maxem} .

7.2 Résultats obtenus

Dans le cadre de cette étude, les molécules **12** à **14** ; **111**, **113**, **115**, **116**, **119**, **121**, **127** et **124** ainsi que les isobenzofuranes symétriques **i1** à **i8** (obtenus à partir de 3-méthoxyphthalide par la méthode développée au laboratoire⁸⁹) ont été caractérisés. Les résultats obtenus pour chaque produit sont répertoriés dans le Tableau 9.



Chap. 3 Les 1,3-diarylisobenzofuranes

	IBF	λ_{maxabs} (nm)	ϵ (cm ⁻¹ M ⁻¹)	λ_{maxem} (nm)	τ (ns)	Φ	$\Delta\nu_{st}$ (cm ⁻¹)		IBF	λ_{maxabs} (nm)	ϵ (cm ⁻¹ M ⁻¹)	λ_{maxem} (nm)	τ (ns)	Φ	$\Delta\nu_{st}$ (cm ⁻¹)
1	12	417	18300	461	4.8	0.88	2289	11	131	396	22000	462	2,0	0,57	3608
		327	6700							317	5400				
		315	6800							263	22800				
		264	22800												
2	13	485	23800	634	0.2	0.009	4846	12	i1	400	17000	470	4,4	0,86	3723
		267	21300							234	38600				
3	14	415	16500	467	4.4	0.005	2683	13	i2	388	9900	460	4,7	0,92	4034
		325	5800							313	4600				
		264	25700							256	13900				
4	111	420	3700	466	3.6	0.89	2351	14	i3	428	19900	490	5,5	0,69	2956
		240	17800							275	29800				
5	113	488	7400	713	0.4	0.002	6467	15	i4	417	21500	463	4,7	0,84	2383
		370	18800							315	8700				
		278	25200							266	27000				
6	115	420	15100	477	5.4	0.65	2846	16	i5	420	12500	469	5,1	0,86	2488
		330	8800							317	5700				
		317	9000							266	23800				
		278	29300												
7	116	423	11300	479	4.5	0.01	2764	17	i6	440	36000	489	2,9	0,79	2277
		331	6600							339	10700				
		318	6900							295	29600				
		285	24400												
8	124	415	17700	483	5.9	0.92	3392	18	i7	448	15300	502	5,8	0,64	2401
		327	7400							337	4900				
		285	24000							286	16100				
9	128	400	16800	460	4.2	0.011	3261	19	i8	407	17200	490	0,8	0,13	4162
		320	5700							315	6800				
		266	19700												
10	130	430	28100	476	3,4	1	2248								
		338	5900												

Tableau 9

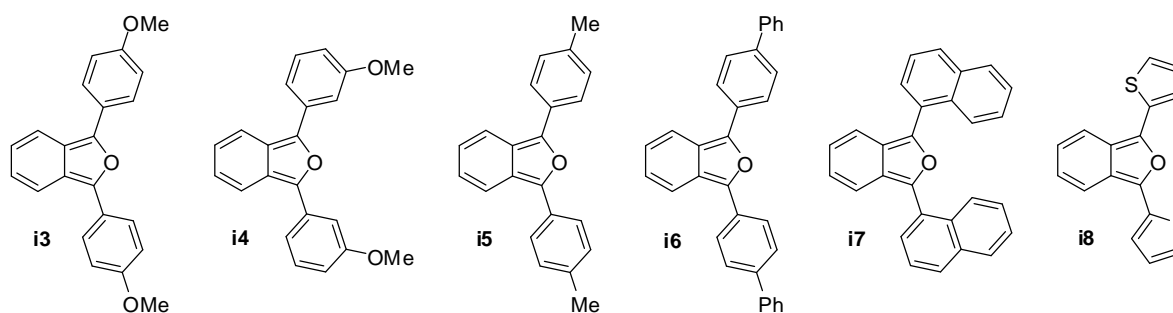


Figure 18

7.2.1 Les spectres d'absorption

L'étude des spectres d'absorption permet de visualiser en général 3 zones d'absorbance majeures. Entre 240 et 290 nm, on observe la bande d'absorption la plus intense du spectre correspondant aux transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ des cycles aromatiques et de l'isobenzofurane lui-même. La bande d'absorption suivante, nettement moins intense, se situe entre 300 et 350 nm et peut être attribuée aux transitions $n \rightarrow \pi^*$ depuis les différents hétéroatomes de la structure (*ie* l'oxygène de l'isobenzofurane et éventuellement les hétéroatomes présents dans les substituants). Pour finir, on observe une bande large entre 380 et 490 nm qui caractérise un transfert de charge intramoléculaire où l'isobenzofurane joue le rôle de donneur et les cycles aromatiques d'accepteurs.

7.2.2 Caractérisation de l'émission

Les durées de vie des états excités sont courtes, elles varient entre 0,2 et 6 ns ce qui est caractéristique des transitions entre deux états de même multiplicité de spin. La nature de l'émission est donc bien de la fluorescence.

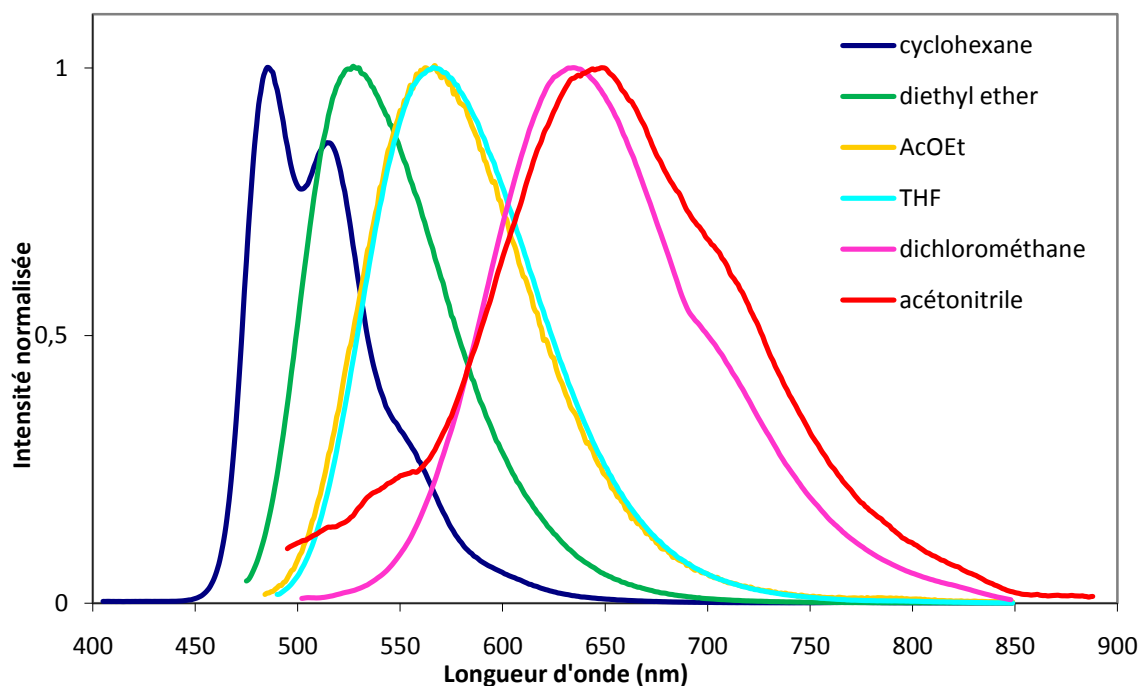
Les rendements quantiques sont souvent bons (vers 0.6) ou très bons (supérieurs à 0.8). Cette particularité des isobenzofuranes en fait de très bons luminophores. Pour les produits **13**, **14**, **113**, **116**, **121** et **i8**, une diminution de la luminescence est observée : les rendements quantiques sont inférieurs ou proches de 0.01. La présence d'un groupement nitro fortement électroattracteur, dans le cas des composés **13**, **14** et **113** conduit à un piégeage de l'état excité (transfert des charges vers le groupe NO_2) et à un retour à l'état fondamental *via* des processus non-radiatifs. Un atome lourd tel que l'iode favorise le croisement intersystème, l'état excité évolue vers un état triplet qui donne lieu à des désactivations non-radiatives. Dans notre cas, une telle influence de l'iode n'est pas évidente car le régioisomère **111** a un très bon rendement quantique à l'inverse des produits **116** et **121**. Enfin, le remplacement des aryles accepteurs d'électrons par des thiophènes considérés comme de bons donneurs d'électrons modifie les

propriétés photophysiques de l'isobenzofurane. Il n'est donc pas étonnant d'observer un comportement particulier dans le cas de **i8**.

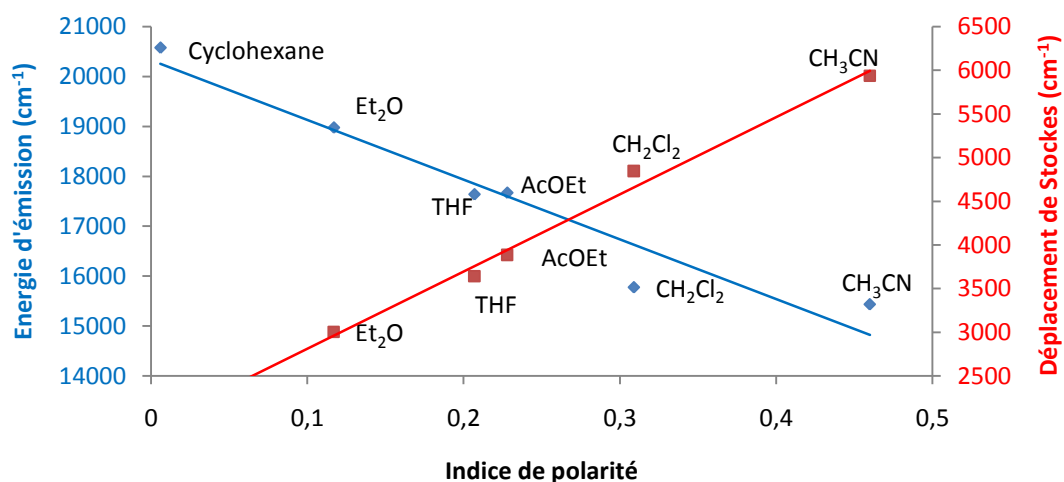
Les spectres d'émission des différents produits ont été enregistrés avec une longueur d'onde d'excitation égale au λ_{maxabs} observé de plus basse énergie (valeurs en rouge dans Tableau 9) ; les valeurs des λ_{maxem} sont comprises entre 460 et 502 nm en général (sauf pour les produits **13** et **113**, entrées 2 et 5). La structure des isobenzofuranes testés présente une partie donneuse d'électron (l'hétérocycle oxygéné) et des groupements aromatiques bons accepteurs d'électrons. La structure de l'état excité est alors présumée comme étant polaire ; une étude d'émission en fonction de la polarité du solvant a été entreprise pour vérifier ce résultat.

L'isobenzofurane **13** et 6 solvants de polarité différente (allant du cyclohexane à l'acétonitrile) ont été choisis pour cette étude. Les spectres d'absorption n'ont pas été affectés par les variations de polarité. A l'inverse, l'observation des spectres d'émission (Graphique 3) montre que l'utilisation de solvants polaires entraîne un fort déplacement du λ_{maxem} vers le rouge (déplacement bathochrome).

Dans le Graphique 4, une relation linéaire est établie entre l'énergie d'émission et un facteur empirique traduisant la polarité du solvant. Une autre relation linéaire peut être mise en évidence entre le déplacement de Stokes (écart entre λ_{maxabs} et λ_{maxem}) et le même facteur empirique, ceci peut s'expliquer par une interaction dipôle-dipôle entre la molécule dans son état excité et le solvant.



Graphique 3



Graphique 4

Cette forte dépendance de l'énergie d'émission du composé **13** à la polarité du solvant traduit la nature polaire de l'état excité ; cette structure polaire résulte sans doute d'un état excité à transfert de charge (les charges seront séparées au sein de la molécule dans son état excité).

7.2.3 Le transfert de charge intramoléculaire twisté

Des transferts de charge intramoléculaires « twistés » ou TICT peuvent être observés dans les structures polycycliques. Ces transferts entraînent un changement d'angle entre les différents constituants de la molécule ; ces changements ont lieu alors que la molécule se situe dans son état excité. Dans un premier temps, la molécule va passer dans un état excité en conservant la conformation de l'état fondamental (ici on observe des structures presque planes). Cet état peut être qualifié de « localement excité ». Pendant la durée de vie de l'état excité, une rotation de la liaison « donneur-accepteur » (« isobenzofurane-aryle ») va donner un nouvel état excité de géométrie différente pour lequel on observera une séparation plus nette des charges.

L'émission à partir de cet état est de plus basse énergie (déplacée vers les grandes longueurs d'ondes) et présente une forme spectrale large caractéristique. Les déplacements de Stokes sont aussi des critères permettant de justifier de ce transfert de charge particulier. Un dernier point qui va dans le sens de cette observation est le spectre d'émission de **13** dans le cyclohexane (Graphique 3). En effet, on observe dans ce cas un spectre d'émission structuré différent des bandes larges d'émission observées dans les autres solvants. La très faible polarité du cyclohexane déstabilise l'état excité à transfert de charge intramoléculaire « twisté » et l'état excité responsable de l'émission, le plus bas en énergie sera l'état dit « localement excité » ce qui explique ce changement d'aspect du spectre d'émission.

➤ **Bilan**

Dans le cadre du travail de synthèse de différents 1,3-diarylisobenzofuranes, une collaboration avec une équipe de DCM, nous a donné accès aux propriétés photophysiques de plusieurs produits dont certains jusqu'ici encore inconnus.

Les analyses effectuées nous également ont permis de caractériser l'absorption des isobenzofuranes, mais aussi d'identifier la nature de l'état excité responsable de l'émission et de mettre en évidence un phénomène de transfert de charge intramoléculaire twisté (TICT). Enfin, les rendements quantiques élevés mesurés dans la plupart des cas confirment que les isobenzofuranes sont de bons luminophores.

8 Conclusion

Dans notre projet, les 1,3-diarylisobenzofuranes sont des composés clés. Bien qu'ils aient été largement étudiés pour leurs propriétés chimiques, les méthodes d'accès aux isobenzofuranes décrites souffrent notamment de limitations fonctionnelles importantes.

La mise au point de nouvelles méthodes de synthèses pour ces hétérocycles était donc indispensable pour envisager la constitution d'une collection variée de *N*-hydroxyimides. Par analogie avec les méthodes existantes, nous avons proposé une voie d'accès originale, où les isobenzofuranes sont obtenus par addition chimiosélective d'un nucléophile sur la fonction aldéhyde d'un *o*-aroylbenzaldéhyde. Celui-ci est obtenu par oxydation d'hydrazones. Nous avons montré que cette réaction d'oxydation est compatible avec une grande variété de fonctions.

L'utilisation de dérivés organomagnésiens (simples ou fonctionnalisés) pour l'addition nucléophile a donné accès à de nombreux 1,3-diarylisobenzofuranes fonctionnalisés. L'addition est sélective et tolérante avec des groupements de types nitro ou iodo notamment et permet la synthèse de dérivés fonctionnalisés sur le cycle central. Par ailleurs, 3 systèmes catalytiques différents ont permis de remplacer les organomagnésiens par des acides arylboroniques. L'addition d'un tel nucléophile sur les *o*-aroylbenzaldéhydes conduit en particulier à des isobenzofuranes difficilement accessibles jusqu'à présent avec des fonctions alcool libre, amine ou aldéhyde ou bien fonctionnalisés sur le carbocycle central.

Les méthodes originales développées pour la synthèse d'isobenzofuranes sont complémentaires. Elles autorisent la formation de nombreux 1,3-diarylisobenzofuranes différents qui vont mener à des *N*-hydroxyimides aux fonctionnalités variées.

Chap. 4 Synthèse d'analogues structuraux du NHPI

Chap. 4 Synthèse d'analogues structuraux du NHPI

Le point clé de la synthèse de nouveaux *N*-hydroxyimides était de développer de nouvelles méthodologies pour l'accès aux 1,3-diarylisobenzofuranes fonctionnalisés. La suite de la séquence réactionnelle est basée sur les résultats connus et les méthodes développées au laboratoire.

1 Méthodologies pour la synthèse des *N*-hydroxyimides

A partir des isobenzofuranes, le squelette général des analogues est obtenu en deux étapes par une réaction de Diels-Alder avec le maléimide comme diénophile, suivie par une aromatisation.

La forte réactivité des isobenzofuranes pour les réactions de cycloadditions permet de réaliser cette réaction à température ambiante dans le toluène. De façon pratique, les isobenzofuranes sont généralement utilisés sans purification superflue, afin d'éviter leur oxydation et donc des pertes de rendements. L'adduit de Diels-Alder formé est le produit cinétique *endo*. Cet adduit précipite souvent dans le milieu réactionnel, le produit obtenu est alors très pur.

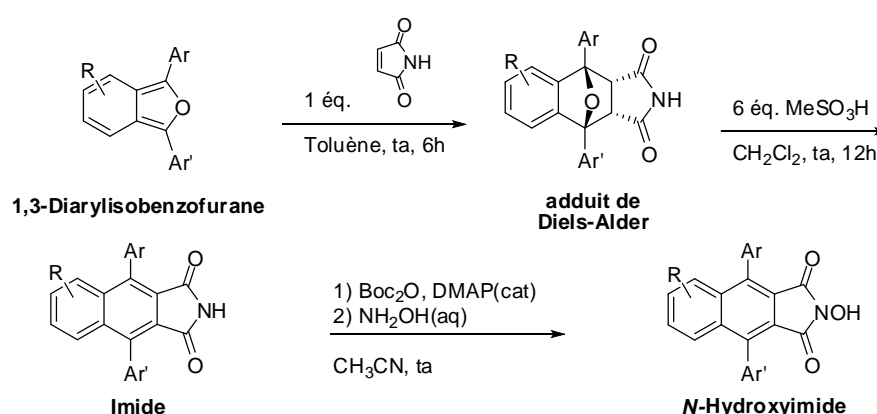


Schéma 106

L'aromatisation s'effectue en milieu fortement acide, la réaction a lieu dans le dichlorométhane en présence d'acide méthanesulfonique ; 6 à 12 équivalents de ce dernier sont couramment utilisés pour réaliser la coupure du pont oxo. L'imide alors obtenu est soumis à la

procédure mise au point par le laboratoire et détaillée dans le chapitre 1 pour obtenir la fonction *N*-hydroxyimide. Par le passé, la séquence réactionnelle dans sa globalité a été appliquée à différents produits avec succès. Néanmoins, les produits étudiés ne présentaient pas une variété fonctionnelle aussi importante que celle maintenant envisageable. La compatibilité de l'enchaînement sera donc un point clé de l'accès aux analogues potentiellement actifs.

2 Résultats obtenus

Les *N*-hydroxyimides sont obtenus en trois étapes à partir de l'isobenzofurane. Cette séquence a été appliquée à 17 isobenzofuranes différents que nous avons préparés. Il est important de rappeler ici que les produits sont synthétisés dans le but de les évaluer vis-à-vis de la protéine kinase CK2. L'enjeu est donc d'obtenir une quantité suffisante de produit pour réaliser les tests biologiques (*i.e.* quelques milligrammes) et non d'optimiser les conditions réactionnelles pour chaque étape et chaque substituant.

2.1 Formation de l'adduit de Diels-Alder

Comme on l'a vu plus haut, les isobenzofuranes ne sont pas systématiquement purifiés, le produit brut étant assez pur pour des applications en synthèse. Les données rapportées dans le **Tableau 10** décrivent les résultats obtenus sur les 2 étapes nécessaires à la formation des adduits de Diels-Alder.

Les produits **42** à **45** et **140** sont obtenus à partir des 3-arylphtalides **36**, **46** et **47a** (entrées 1 à 6), alors que les adduits **141** à **151** sont obtenus à partir des *o*-aroylbenzaldéhydes. Les rendements obtenus sont régulièrement supérieurs à 75 % mais ils peuvent chuter jusqu'à 25 %, probablement à cause de la dégradation de l'isobenzofurane.

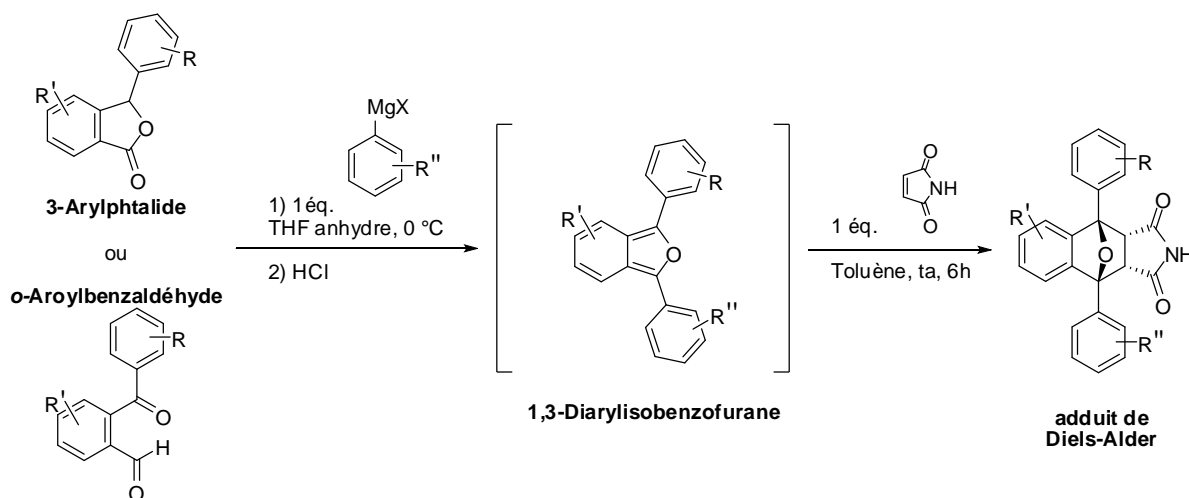


Schéma 107

	<i>Adduit</i>	<i>R</i>	<i>R'</i>	<i>R''</i>	<i>Rdt (%)</i>		<i>Adduit</i>	<i>R</i>	<i>R'</i>	<i>R''</i>	<i>Rdt (%)</i>
1	42	H	H	2-OMe	65	9	143	3-I	H	H	74
2	43	H	H	2-Me	41	10	144	4-I	H	H	71
3	44	H	H	4-Me	75	11	145	H	2-I	H	42
4	45	H	H	4-Ph	55	12	146	H	3-I	H	75
5	139	4-OMe	H	H	28	13	147	H	3-Br	H	63
6	140	2-Br	H	H	47	14	148	2-NO ₂	H	H	25
7	141	2-Cl	H	H	84	15	149	3-NO ₂	H	H	51
8	142	2-I	H	H	80	16	150	4-NO ₂	H	H	89
						17	151	H	3-NO ₂	H	40

Tableau 10

2.2 Aromatisation

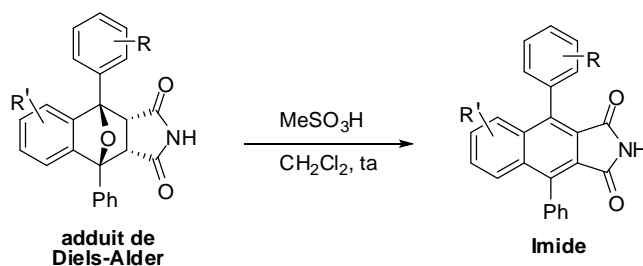


Schéma 108

	<i>Adduit</i>	<i>R</i>	<i>R'</i>	<i>Imide</i>	<i>Rdt (%)</i>		<i>Adduit</i>	<i>R</i>	<i>R'</i>	<i>Imide</i>	<i>Rdt (%)</i>
1	42	2-OMe	H	152	78	9	143	3-I	H	160	76
2	43	2-Me	H	153	84	10	144	4-I	H	161	78
3	44	4-Me	H	154	94	11	145	H	2-I	162	91 ^a
4	45	4-Ph	H	155	99.5	12	146	H	3-I	163	84
5	139	4-OMe	H	156	80	13	147	H	3-Br	164	85 ^a
6	140	2-Br	H	157	68	14	148	2-NO ₂	H	165	25 ^a
7	141	2-Cl	H	158	26	15	149	3-NO ₂	H	166	75.5
8	142	2-I	H	159	81	16	150	4-NO ₂	H	167	90
						17	151	H	3-NO ₂	168	99.5 ^a

^a réaction dans l'acide méthanesulfonique pur

Tableau 11

La réaction d'aromatisation du cycle central en milieu acide est une réaction très efficace. Les rendements obtenus sont, en règle générale, supérieurs à 75 %. Dans deux cas, on observe des faibles rendements de 26 et 25 % (entrées 7 & 14), qui peuvent sans doute être améliorés dans le cas où ces produits seraient d'un intérêt particulier.

Les quantités d'acide méthanesulfonique nécessaire varient d'un substrat à l'autre. Globalement, les conditions classiques (6 ou 12 équivalents) suffisent ; dans certains cas particuliers la réaction a lieu dans l'acide méthanesulfonique pur (entrées 11, 13, 14 & 17).

2.3 Formation du *N*-hydroxyimide

Pour le passage de la fonction imide à la fonction *N*-hydroxyimide, la méthode mise au point au laboratoire a été utilisée sur l'ensemble des produits **152** à **168**. Les produits **169** à **185** sont obtenus avec des rendements en produits isolés variables allant de 24 à 95 %.

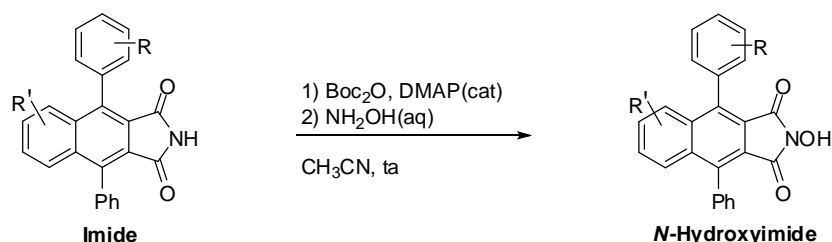


Schéma 109

	<i>Imide</i>	<i>R</i>	<i>R'</i>	<i>N-OH</i>	<i>Rdt (%)</i>		<i>Imide</i>	<i>R</i>	<i>R'</i>	<i>N-OH</i>	<i>Rdt (%)</i>
1	152	2-OMe	H	169	65	9	160	3-I	H	177	66
2	153	2-Me	H	170	77	10	161	4-I	H	178	74
3	154	4-Me	H	171	30	11	162	H	2-I	179	55
4	155	4-Ph	H	172	49	12	163	H	3-I	180	50
5	156	4-OMe	H	173	80	13	164	H	3-Br	181	68
6	157	2-Br	H	174	24	14	165	2-NO ₂	H	182	95
7	158	2-Cl	H	175	31	15	166	3-NO ₂	H	183	93
8	159	2-I	H	176	82	16	167	4-NO ₂	H	184	92
						17	168	H	3-NO ₂	185	58

Tableau 12

➤ Bilan

Bien que certains rendements restent optimisables, la séquence réactionnelle est efficace et nous a permis de préparer 17 nouveaux *N*-hydroxyimides. Cette synthèse s'est avérée compatible avec des substituants variés. On a ainsi pu accéder à des analogues nitrés, halogénés mais aussi à des produits substitués avec des groupements méthoxy ou alkyle.

La méthodologie développée permet de substituer sélectivement chaque position du squelette carboné des analogues. Ce point est illustré par la synthèse des 5 produits mono-iodés **176** à **180**.

3 Réactions sans protection de la fonction *N*-hydroxyimide

Une bonne solution pour multiplier rapidement le nombre d'analogues est d'utiliser des méthodes permettant de fonctionnaliser un intermédiaire en fin de synthèse. Nous avons déjà tenté de réaliser des réactions de substitution électrophile aromatique sans succès. (cf chapitre 3).

Grâce à notre nouvelle méthodologie d'accès aux *N*-hydroxyimides *via* des 1,3-diarylisobenzofuranes fonctionnalisés, nous avons accès à des produits présentant des fonctions iodées et nitrées dans toutes les positions possibles du squelette. Ces fonctions sont des points intéressants de diversification.

Comme on l'a vu précédemment la fonction *N*-hydroxyimide est indispensable pour avoir une activité vis-à-vis de CK2. Cette fonction présente un oxygène nucléophile et deux fonctions carbonyles électrophiles. Nous avons choisi, par défi synthétique et par intérêt, de tenter des réactions de diversification fonctionnelles à partir des groupes iodo et nitro, sans protection préalable la fonction N-OH. Cela nous permettrait d'accéder en peu d'étapes à de nouveaux analogues.

3.1 *Essai de synthèse d'un analogue boré*

Les esters ou les acides boroniques sont des composés stables et très utiles pour la création de liaison C-C. Les réactions de couplage sont puissantes et fortement tolérantes. Nous avons imaginé former ce type de composés en transformant les analogues iodés pour ainsi disposer d'intermédiaires réactifs et stables.

Des essais de borylation de l'imide **161** ont été effectués par Nageswaran Praveen Ganesh dans les conditions mises au point au cours de sa thèse. La réaction avec le pinacol borane **186** conduit majoritairement à la coupure de la liaison C-I.

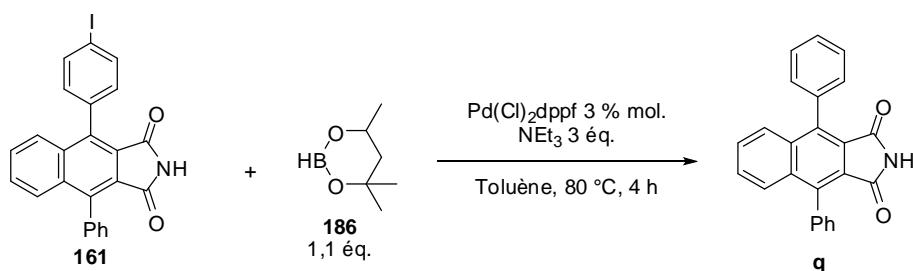


Schéma 110

Nous avons ensuite essayé de boryler directement les *N*-hydroxyimides avec le composé diboré **187**, dans des conditions de borylation classiques par couplage au palladium.

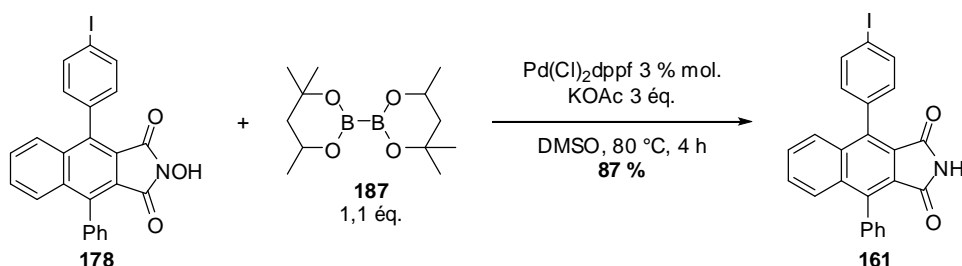


Schéma 111

A partir de l'analogue iodé **178**, aucune espèce borylée n'est observée. La réaction conduit à la formation de l'imide **161** avec un rendement de 87 %. Devant ce résultat surprenant, nous avons effectué quelques essais supplémentaires. D'une part, la réaction est applicable à d'autres *N*-hydroxyimides comme on peut le voir ci-dessous.

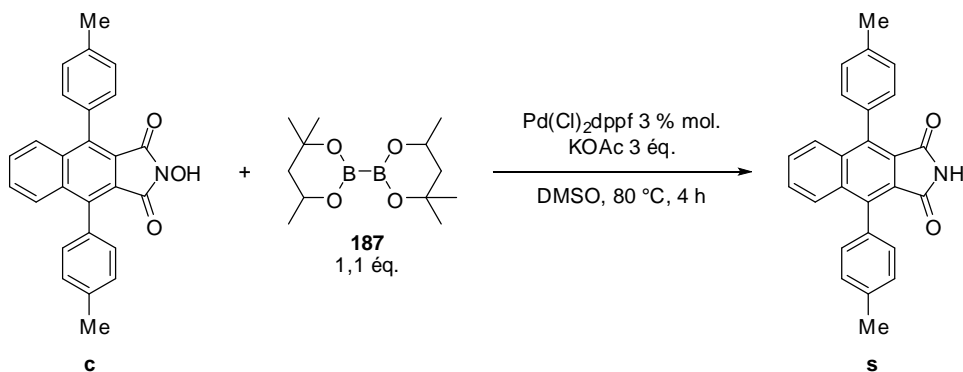


Schéma 112

D'autre part, après différents essais sur le *N*-hydroxyimide iodé **178**, le sel de palladium ne s'est pas avéré nécessaire pour la formation de l'imide **161**. Par contre, sans le composé boré **187** et sans la base, aucune réaction n'est observée et le produit de départ **178** est récupéré. Plusieurs bases comme NaOAc, NaHCO₃, K₃PO₄ ont également conduit à l'imide **161**. Les investigations n'ont pas été menées plus loin. L'étude de cette nouvelle réaction de réduction d'hydroxyimide mérite d'être approfondie.

Une autre méthode d'obtention des dérivés boroniques consiste à additionner un nucléophile (un composé lithien) sur un ester boronique mixte tel que le produit **188**.

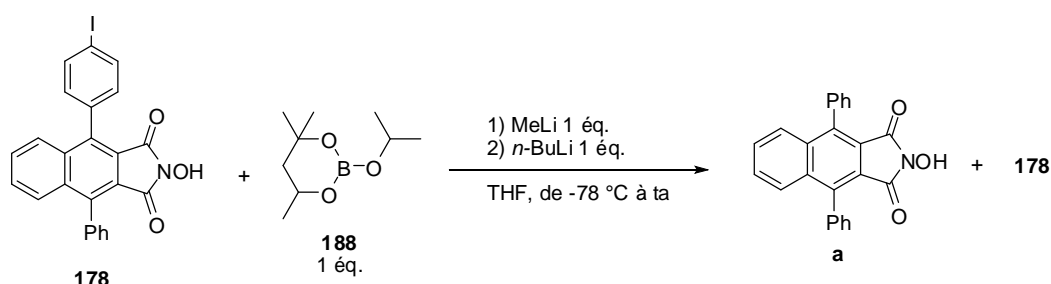


Schéma 113

Le dérivé lithié peut être obtenu par échange iode-lithium à partir du *N*-hydroxyimide iodé **178**. La fonction N-OH est déprotonée par un équivalent de méthyl lithium puis 1 équivalent de butyl lithium est ajouté pour réaliser l'échange. Le produit de condensation sur **188** n'a pas été observé : on obtient un mélange de produit de départ **178** et du produit **a** (issu de la coupure de la liaison C-I). L'ajout au milieu réactionnel du chlorure de triméthylsilyle afin de protéger *in situ* la fonction *N*-hydroxyimide n'a pas modifié le bilan de la réaction.

3.2 Essai de formation d'un analogue magnésien

Dans le but d'obtenir une espèce réactive que l'on pourrait additionner sur différents électrophiles, nous avons imaginé la formation d'un organomagnésien dérivé de nos analogues.

Knochel a montré que les échanges iode-magnésium permettent de former des organomagnésiens polyfonctionnels, notamment à partir de composés iodoaromatiques comportant des fonctions alcools libres.¹²³ Nous inspirant de ces travaux, la réaction d'échange à partir du *N*-hydroxyimide iodé **178** a été tentée comme dans le cas des lithiens, un premier équivalent de magnésien va déprotoner le N-OH et le second devrait réaliser l'échange.

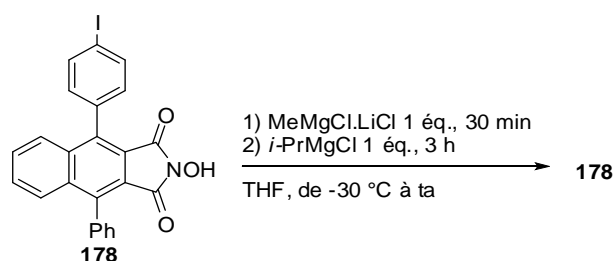


Schéma 114

¹²³ Kopp, F.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2004**, 2288-2289.

Chap. 4 Synthèse d'analogues structuraux du NHPI

Dans les conditions décrites par Knochel pour les iodophénols, aucune réaction n'a été observée sur le composé **178**, une hydrolyse des magnésiens dans le milieu est supposée. La réaction réalisée sans le chlorure de lithium (difficilement purifiable et très hygroscopique) et avec 2 équivalents de bromure d'isopropyle magnésium (ajout en deux temps) n'a pas abouti.

3.3 Formation d'un analogue stannylé

Au cours de nos travaux sur la synthèse de composés organométalliques, un dernier type d'espèces réactives a été envisagé : les organostanniques. Les dérivés de l'étain sont surtout connus pour leur toxicité mais ceux-ci sont également des composés réactifs largement utilisés en synthèse (réactions radicalaires, échanges étain – lithium et réactions de Stille).

Par une réaction de couplage catalysée au palladium, le dérivé iodé **178** a conduit après 24 h à 110 °C au dérivé stannylé **189** avec un rendement de 66 %.

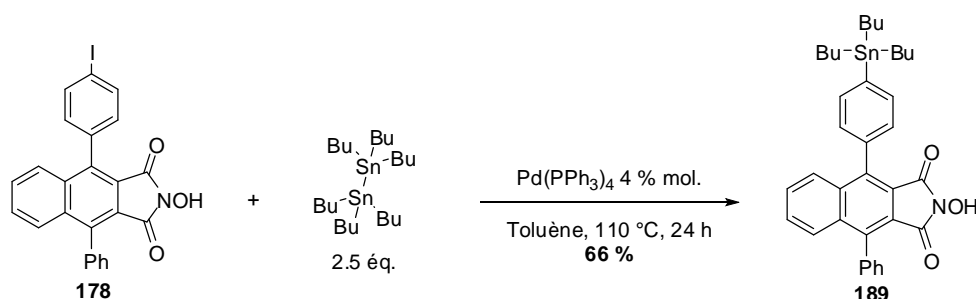


Schéma 115

Le composé **189** est le seul dérivé organométallique avec le squelette général des analogues et la fonction *N*-hydroxyimide obtenu parmi les différents essais réalisés dans le cadre de cette thèse. Ce résultat positif permet de maintenir l'intérêt du projet ambitieux de synthèse d'espèces fortement réactives à partir de nos *N*-hydroxyimides.

3.4 Réactions de couplage

La synthèse de nouveaux analogues peut également être envisagée à partir des dérivés halogénés *via* des réactions de couplage avec des espèces borées. Le produit bromé **181** a tout d'abord été engagé dans une réaction de Suzuki, avec l'acide phénylboronique, dans des conditions classiques.

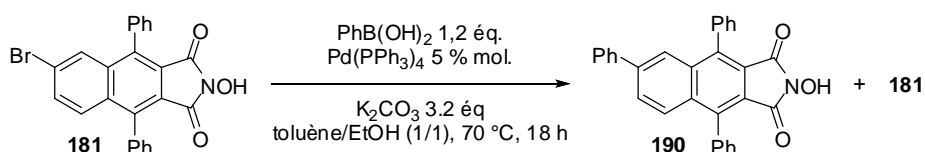


Schéma 116

On observe la consommation partielle du produit halogéné et la formation du produit **190** issu de la réaction de couplage.

Des conditions différentes (notamment celles utilisés par Molander et son équipe)¹²⁴ et l'emploi de phényltrifluoroborate de potassium nous ont permis d'isoler le produit de couplage **190** avec un rendement de 86 %.

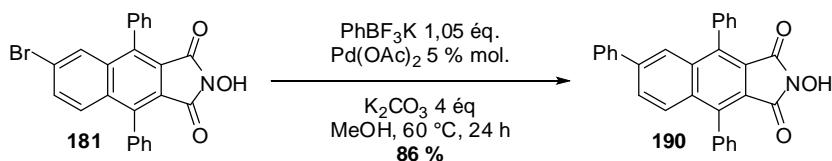


Schéma 117

Dans les mêmes conditions, le *N*-hydroxyimide **178** donne le produit de couplage **172** avec un rendement de 81 % (déjà obtenu par la voie de synthèse classique).

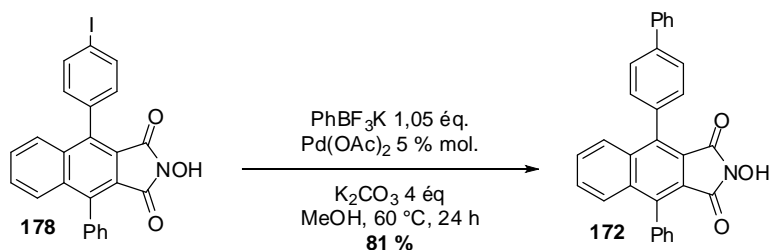


Schéma 118

Par contre, avec les analogues iodés **176** et **177** (en position ortho et méta), le couplage ne se fait pas (I en ortho) ou est incomplet (I en méta).

Pour le composé **177**, le produit de couplage **191** est obtenu avec un rendement de 86 % en chauffant le milieu réactionnel à 150 °C pendant 10 min au four à micro-ondes.

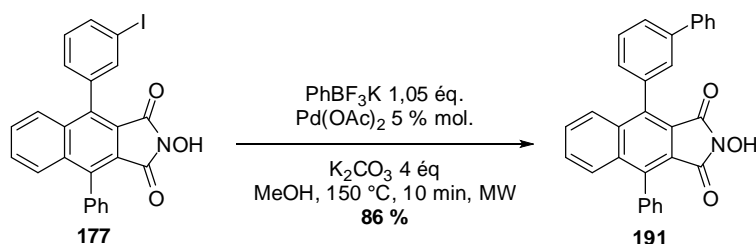


Schéma 119

Pour le produit **176** substitué en position ortho, il a fallu modifier les conditions opératoires. Les travaux réalisés par Buchwald et son équipe décrivent des systèmes efficaces pour des couplages avec des partenaires encombrés.¹²⁵ Dans leurs conditions, la réaction avec

¹²⁴ Molander, G. A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302-4314.

¹²⁵ Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685-4696.

Chap. 4 Synthèse d'analogues structuraux du NHPI

l'acide *p*-anisylboronique (qui permet de suivre l'évolution de la réaction par RMN) a conduit à la consommation partielle de **176** et à la formation de **192**.

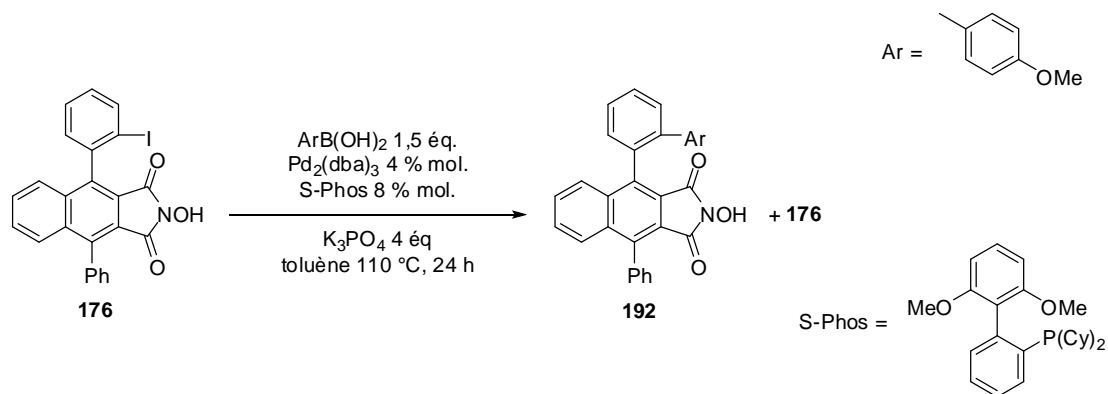


Schéma 120

Un système modifié et adapté pour les microondes nous a permis de consommer la totalité du dérivé iodé **176**; le produit attendu **192** est obtenu après purification avec un rendement de 23 %.

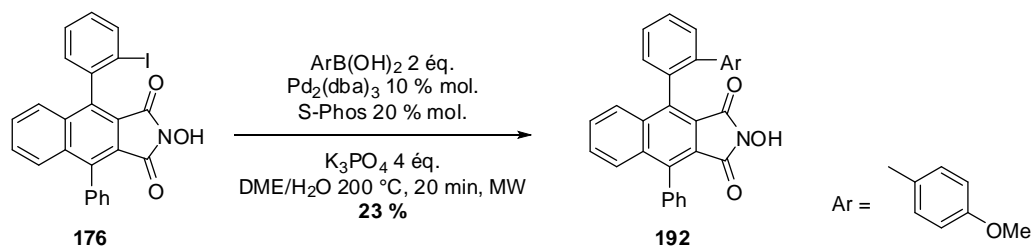


Schéma 121

Enfin, des essais de couplage avec des trifluoroborates d'alkyle et d'allyle ont été tentés dans les conditions de Molander sans succès jusqu'à présent.

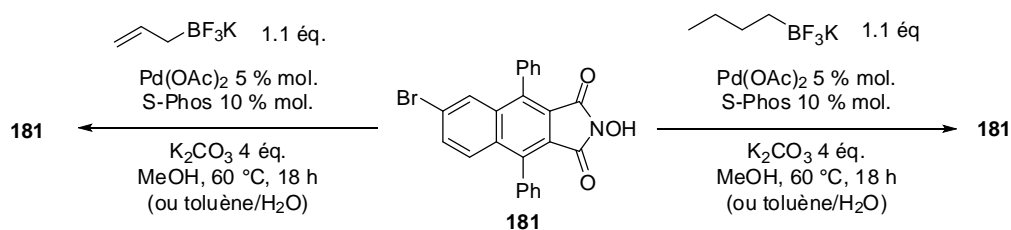


Schéma 122

3.5 Hydrogénations sélectives

A partir des *N*-hydroxyimides nitrés **182** à **185**, on peut préparer les dérivés aminés correspondants à condition que la fonction *N*-hydroxyimide ne soit pas réduite en même temps. Un premier essai sur le produit **185** a été réalisé dans des conditions douces avec 1 % de palladium sur charbon (chargé à 10 %) sous 1 atm. de H₂ dans l'acétate d'éthyle à température ambiante pendant 24 h. La fonction N-OH n'a pas été réduite mais la fonction NO₂ non plus ; on récupère le produit de départ.

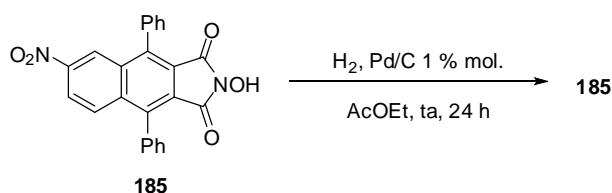


Schéma 123

L'augmentation de la quantité de catalyseur (2,5 % mol. de Pd) permet, en 18 heures à température ambiante, une consommation partielle de la matière première, 6 heures supplémentaires à 50 °C conduisent à sa disparition. Le produit d'hydrogénation, isolé avec un rendement de 64 % correspond bien à l'amine **193** attendue.

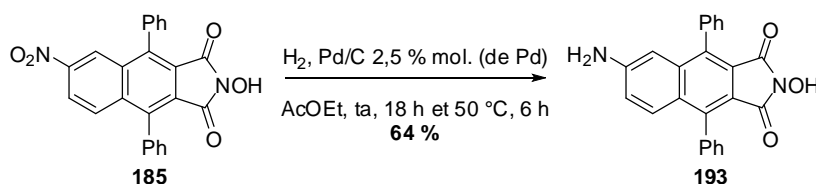


Schéma 124

L'hydrogénation de l'analogue **184** avec 2,5 % de palladium permet d'isoler l'amine **194** avec 55 % de rendement.

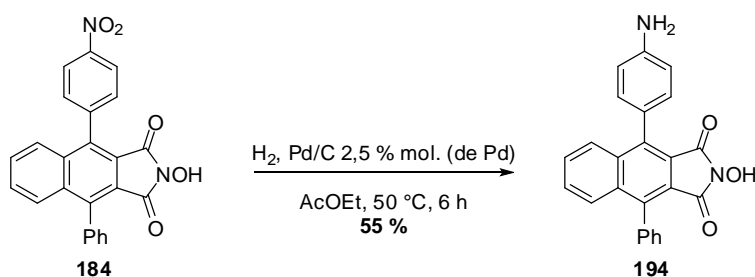


Schéma 125

Dans les mêmes conditions, la réaction avec l'analogue **183** substitué en méta est incomplète après 48 h. Dans ce cas, l'augmentation de la quantité de palladium, le changement

de solvant et de la température entraînent la formation de l'amine **195** avec un rendement en produit isolé de 72 %.

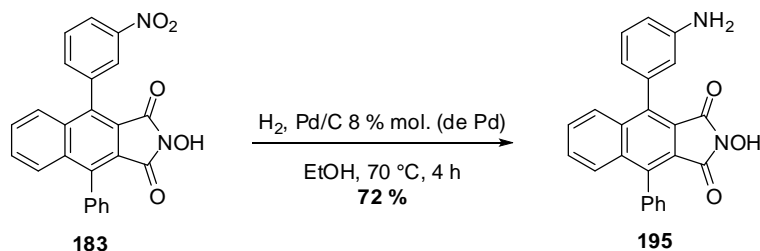


Schéma 126

Lorsque ces conditions sont appliquées au produit **182**, l'amine **196** est isolée avec un rendement de 88 %.

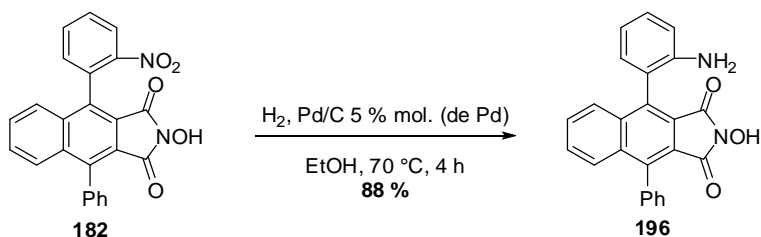


Schéma 127

En conclusion, la réduction de la fonction nitro des analogues **182** à **185** a permis de former en une seule étape les analogues aminés **193** à **196**. Les réactions sont réalisées dans des conditions classiques, l'hydrogénation est sélective et conserve la fonction *N*-hydroxyimide intacte.

3.6 Réactions d'amidation

Les analogues obtenus précédemment par hydrogénation sélective peuvent donner, par réactions d'amidation, d'autres analogues potentiellement actifs. Dans ce but, différentes tentatives d'acétylation sur le composé **193** ont été effectuées.

La réaction entre **193** et le chlorure d'acétyle en présence de pyridine a conduit à un mélange de 3 produits et de produit de départ.

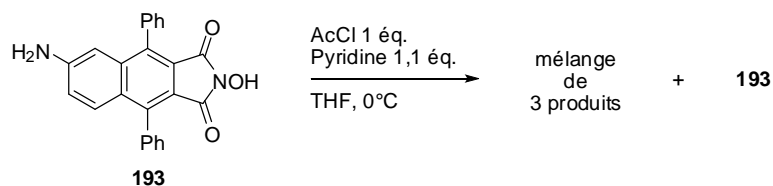


Schéma 128

Bien que les produits n'aient pas été identifiés, on peut supposer que le mélange est composé de l'acétamide, d'un produit acétylé au niveau de la fonction *N*-hydroxyimide et d'un produit peracétylé, conséquence d'un caractère nucléophile trop important de l'oxygène du *N*-hydroxyimide. Dans des conditions de couplage peptidique, le produit **193** traité par l'acide acétique et un agent de couplage ne nous a pas menés au produit désiré.

Une alternative consiste à former le produit peracétylé **197** dans les conditions précédentes puis à déprotéger *in situ* la fonction *N*-hydroxyimide par addition d'hydroxylamine. Ainsi, l'analogue acétylé **198** est obtenu dès le premier essai avec un rendement de 50 %.

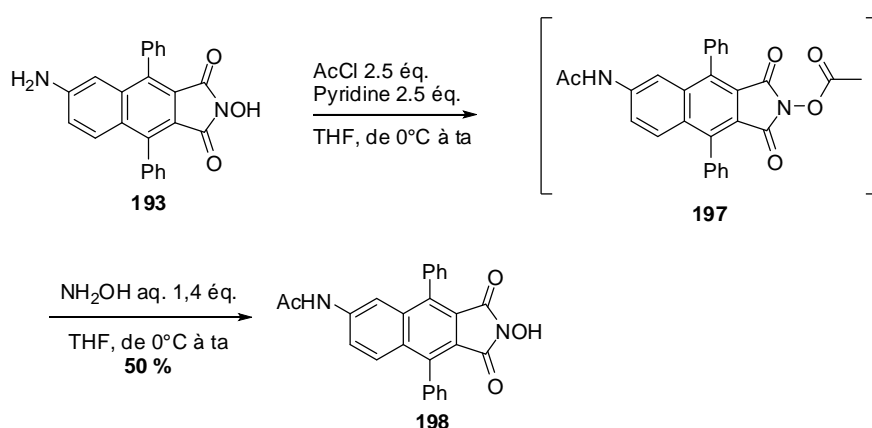


Schéma 129

➤ Bilan

La mise au point d'une nouvelle synthèse d'isobenzofuranes nous a permis d'accéder à des *N*-hydroxyimides diversement fonctionnalisés. Les dérivés iodés et nitrés ont été engagés dans des réactions de diversification sans protection de la fonction *N*-hydroxyimide.

Nous avons tout d'abord envisagé la synthèse de composés organométalliques réactifs à partir des analogues iodés. Dans les différents essais réalisés, les dérivés boroniques ou magnésiens n'ont pu être obtenus, seul un organostannique a été formé *via* une réaction de couplage catalysée au palladium.

Par la suite, ces mêmes produits halogénés ont été engagés avec succès dans des réactions de couplage de Suzuki avec l'acide phényl boronique ou le sel de trifluoroborate correspondant. Ces réactions nous ont permis d'accéder en une étape à de nouveaux analogues. La mise au point de conditions générales pour le couplage des produits halogénés avec des dérivés aryles, mais aussi alkyles ou vinyles, permettrait l'augmentation rapide du nombre de produits accessibles.

Une réduction sélective des produits nitrés, toujours sans protection de la fonction *N*-hydroxyimide, a conduit aux dérivés aminés. Dans un premier essai positif d'acétamidation

Chap. 4 Synthèse d'analogues structuraux du NHPI

d'un analogue aminé, nous avons pu isoler un nouveau produit potentiellement actif avec une fonction amide. La réaction d'amidation développée passe par un intermédiaire peracétylé et nécessite l'utilisation de 2 équivalents d'électrophile. Pour des partenaires plus précieux que le chlorure d'acétyle une optimisation de la réaction semble indispensable.

Chap. 5 Propriétés des N-hydroxyimides

Chap. 5 Propriétés des *N*-hydroxyimides

1 Propriétés biologiques

La protéine kinase CK2 se présente dans la cellule sous la forme d'un complexe dynamique formé par 2 sous-unités catalytiques α et 2 sous-unités régulatrices β .

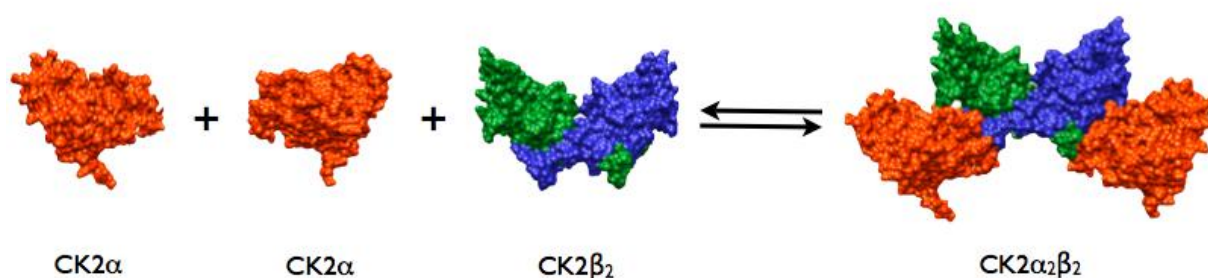


Figure 19

Lors du criblage haut débit, le *N*-hydroxytétraphénylphtalimide a montré une activité inhibitrice importante de la protéine CK2 ; par la suite les 3 composés **a**, **d** et **e** ont montré une activité similaire. Un point intéressant est que ces 3 produits sont aussi des inhibiteurs de l'interaction CK2 α /CK2 β , or peu d'inhibiteurs chimiques de ce type sont actuellement connus. La recherche d'un inhibiteur non-peptidique est toujours souhaitable car à activité semblable, un inhibiteur chimique pourra avoir, par rapport à un peptide, une meilleure perméabilité cellulaire, une stabilité accrue dans le milieu biologique et pourra être un meilleur candidat pour la recherche de nouveaux médicaments.

On comprend donc l'intérêt porté aux molécules inhibant l'interaction CK2 α /CK2 β . Dans ce contexte, les premières évaluations biologiques réalisées sur nos produits ont ciblé ce type d'activité. Il est important de noter que les outils utilisés pour ces évaluations ont évolué au cours de ce travail. D'une part parce que, du « coté des chimistes », nous avons dû mettre au point les méthodes d'accès aux différents analogues et que nos derniers résultats (qui permettent notamment la substitution du cycle **D**) sont très récents. D'autre part, parce que, du « coté des biologistes », de nouveaux tests permettant de mieux évaluer les phénomènes d'interaction CK2 α /CK2 β ont également été mis au point.

Par conséquent, les résultats présentés ici, sont forcément parcellaires. Ils constituent une première ébauche du travail d'évaluation qui reste à réaliser.

1.1 Inhibition de l'interaction CK2 α /CK2 β

1.1.1 Test *in vitro* d'inhibition de l'interaction protéine/protéine

Dans ce test *in vitro*, la sous-unité régulatrice CK2 β est fixée sur un support, ce dernier est immobilisé sur des plaques tests. Par ailleurs, la sous-unité catalytique CK2 α est marquée soit par fusion avec la GFP (Green Fluorescent Protein) soit par radiomarquage à l'isotope ³⁵ du soufre. Dans le déroulement du test, l'inhibiteur potentiel est tout d'abord mis en contact avec la protéine CK2 β immobilisée, puis la protéine CK2 α est ajoutée. Après plusieurs lavages, la radioactivité ou la fluorescence est mesurée.

L'IC₅₀ qui est déterminé correspond à la concentration en composé nécessaire pour inhiber 50 % de la formation du complexe CK2 α /CK2 β .

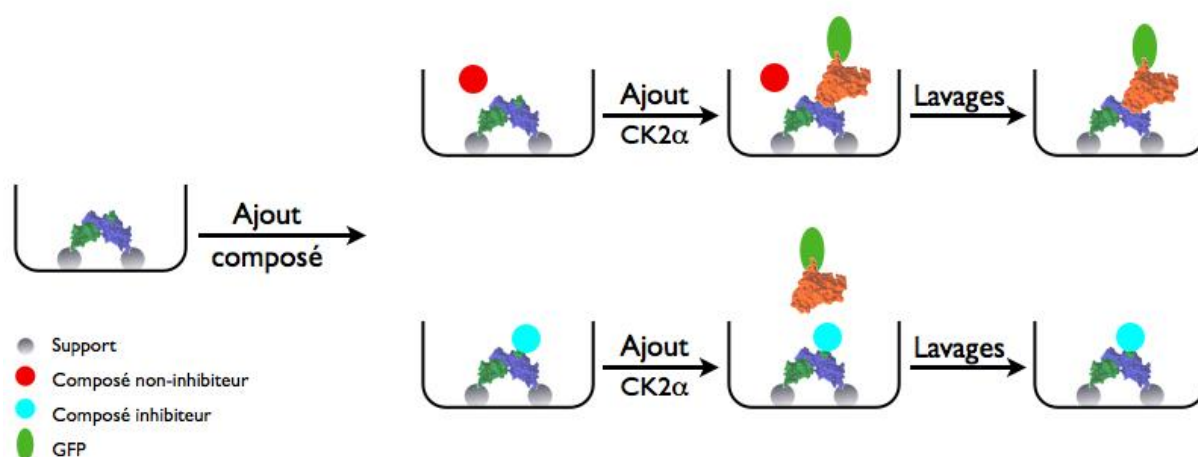


Figure 20

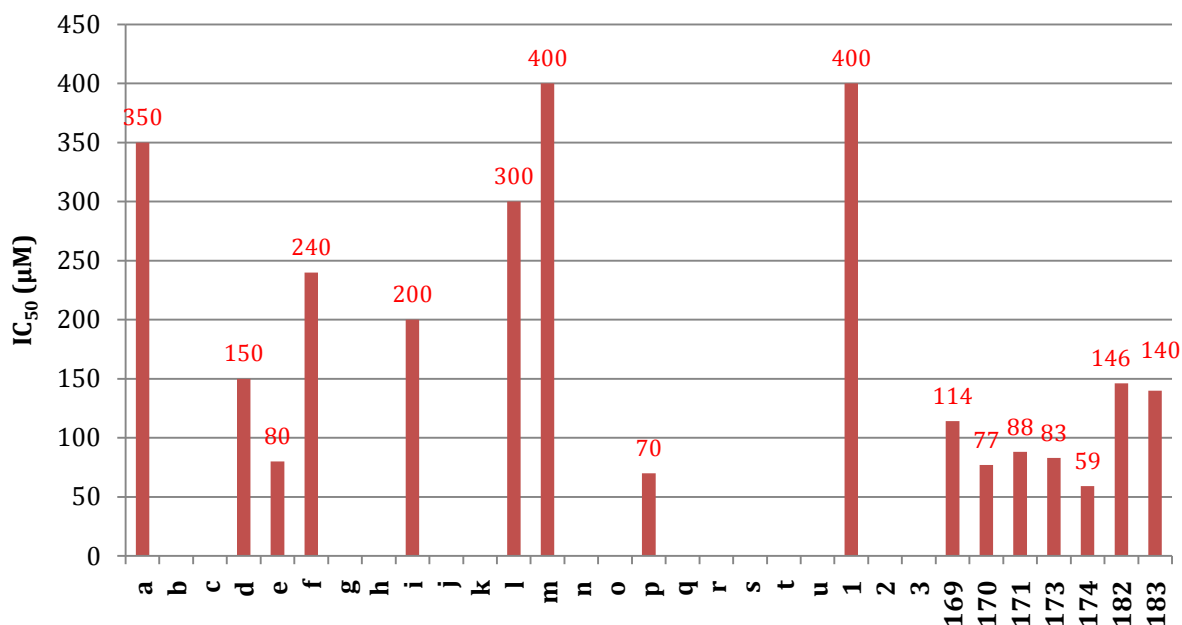
Les IC₅₀ des différents analogues testés sont répertoriés dans le Graphique 5. Pour faciliter la lecture, lorsque l'IC₅₀ est supérieur à 400 μ M, il n'est pas représenté. Les résultats obtenus pour les composés **a** à **u** ainsi que les produits **1**, **2** et **3** testés dans le cadre des travaux préliminaires sont aussi inclus dans le graphique pour comparaison.

Les composés **a** à **u** sont issus de travaux antérieurs à cette thèse. Ils ont été conçus comme des catalyseurs d'oxydation aérobie et non comme des inhibiteurs potentiels de CK2. Seuls 3 d'entre eux retiennent l'attention : l'analogue **d** avec une activité moyenne de 150 μ M et les analogues **e** et **p** qui ont une activité plus marquée (respectivement 80 et 70 μ M).

Les produits **169** à **171**, **173**, **174**, **182** et **183** ont été élaborés en tenant compte des critères structuraux établis lors des travaux préliminaires. Ces produits sont dans l'ensemble plus actifs que les produits analysés précédemment : les IC₅₀ sont toujours inférieurs à 150 μ M. Ce point met en valeur l'intérêt des travaux préliminaires ainsi que la pertinence du choix des premiers pharmacophores. De façon spectaculaire, le graphique montre une activité plus

importante des produits portant un seul substituant sur le cycle **B** par rapport à leur analogue symétriquement disubstitué sur les cycles **B** et **C**. Ainsi, le fait d'enlever un groupe méthoxy sur le cycle **C** transforme un produit non inhibiteur **b** ($IC_{50} > 400 \mu M$) en l'un des inhibiteurs les plus efficaces **173** ($IC_{50} = 83 \mu M$).

IC₅₀ Inhibition de l'interaction CK2a/CK2b



Graphique 5

On peut grossièrement classer les inhibiteurs en trois catégories :

- Les inhibiteurs faiblement actifs (avec des $IC_{50} > 150 \mu M$) où l'on retrouve les analogues symétriquement substitués sur les cycles **C** et **D** à l'exception de 3 d'entre eux (**d**, **e** et **p**).
- Les inhibiteurs moyennement actifs (avec une IC_{50} comprise entre 150 et 90 μM) où se classent un seul analogue **d** symétriquement substitué par des groupes phényles sur les cycles **B** et **C**, et des analogues monosubstitués sur le cycle **B** par des groupes méthoxy en position 2 (**169**), nitro en position 2 (**182**) et 3 (**183**).
- Les inhibiteurs de plus forte activité (avec des $IC_{50} < 90 \mu M$) qui comprennent 2 analogues disubstitués symétriquement sur les cycles **B** et **C** par des groupes CF_3 (**e**) et $OCOPh$ (**p**) ainsi que des analogues monosubstitués sur le cycle **B** par des groupes méthyles en 2 et 4 (**170** et **171**), méthoxy en 4 (**173**) et brome en 2 (**174**).

Dans l'état actuel des choses, la seule information pertinente est qu'une disubstitution symétrique des cycles **B** et **C** paraît défavorable à une bonne activité inhibitrice, alors qu'une monosubstitution semble la favoriser.

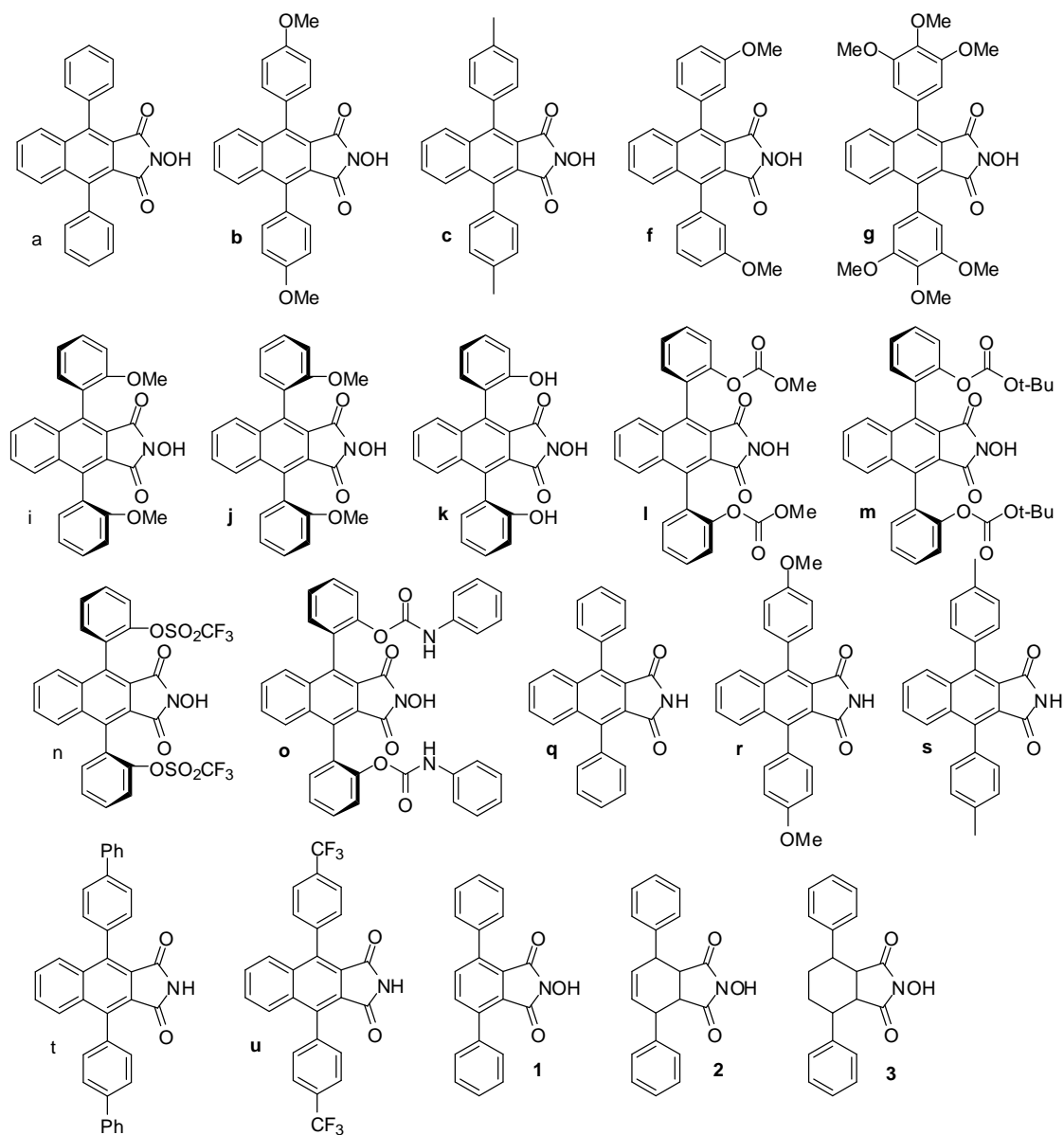


Figure 21 : Inhibiteurs faiblement actifs ($IC_{50} > 150 \mu M$)

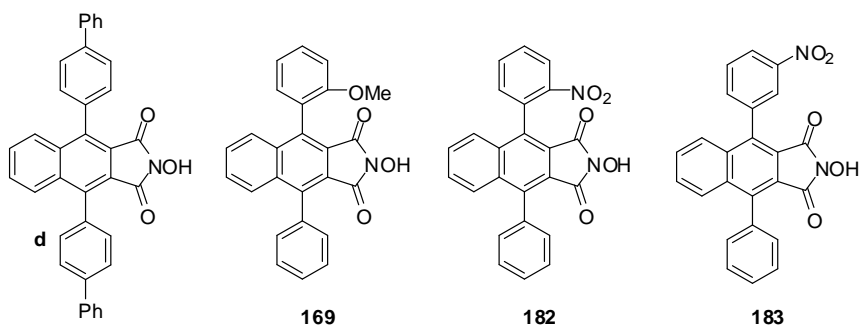


Figure 22 : Inhibiteurs moyennement actifs ($150 > IC_{50} > 90 \mu M$)

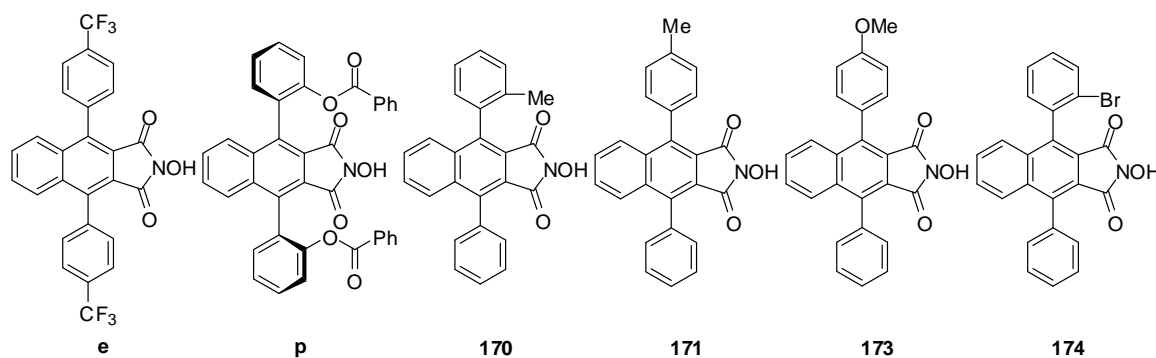


Figure 23 : Inhibiteurs fortement actifs ($IC_{50} < 90 \mu M$)

1.1.2 Test *in vivo* sur des cellules entières

Le test *in vivo* est basé sur les propriétés particulières de la protéine YFP. Cette protéine est composée de 2 sous-unités distinctes. Les 2 fragments pris individuellement n'émettent aucune fluorescence. Les 2 sous-unités se lient *via* un processus irréversible et sont fluorescentes lorsqu'elles sont assemblées.

Pour ces expériences, les sous-unités (CK2 α et CK2 β) de la protéine sont fusionnées avec des fragments de la YFP (en jaune sur la Figure 24). Ainsi, lorsque le complexe tétramérique CK2 $\alpha_2\beta_2$ est formé dans la cellule, les 2 fragments de la protéine YFP peuvent s'associer. La formation du complexe sera donc caractérisée par une émission de fluorescence.

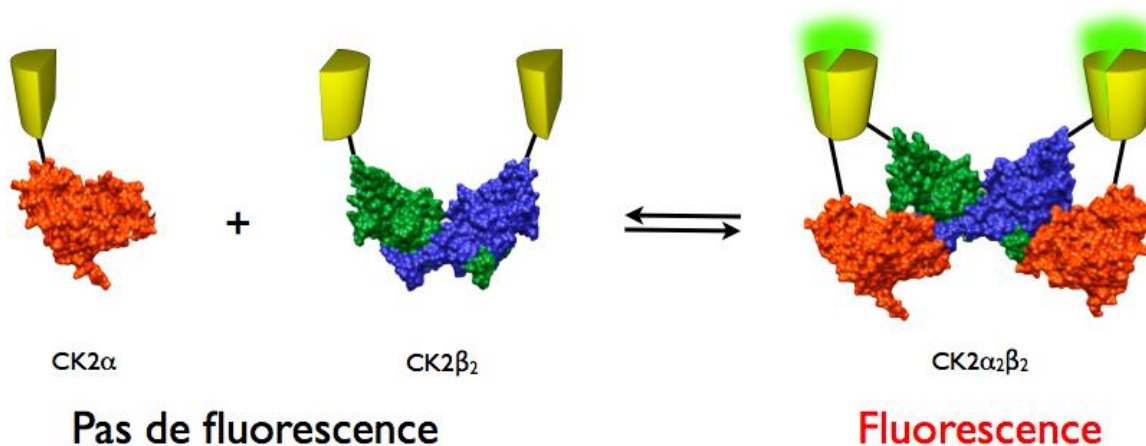


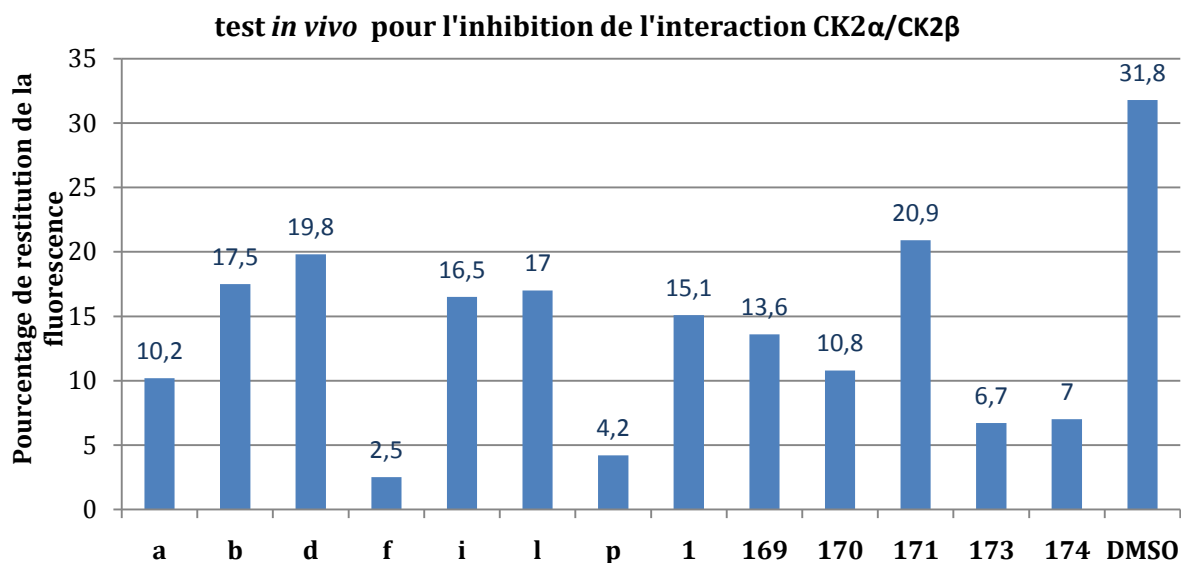
Figure 24

Dans ce test, des processus secondaires conduisent à une restitution incomplète de la fluorescence. Un produit témoin inactif (du DMSO) donne en moyenne 31,8 % de l'émission fluorescente attendue pour 100% de complexe formé.

Les tests sont réalisés sur des cellules entières à une concentration de 100 μM en inhibiteur potentiel, 13 produits ont été choisis parmi les plus actifs dans les expériences *in*

vitro. Le Graphique 6 montre le pourcentage de fluorescence restituée par rapport à la fluorescence attendue si 100 % de complexe était formé.

On observe que l'ensemble des produits évalués restituent la fluorescence plus faiblement que le témoin négatif (le DMSO). Ce qui signifie qu'à cette concentration, nos molécules inhibent en partie la formation du complexe CK2 α /CK2 β . On note également que les produits qui sont les plus actifs dans ce test *in vivo* (**f**, **p**, **173** et **174**) sont également actifs *in vitro*, à l'exception de **f**.



Graphique 6

Le point important est que ce test montre que nos molécules sont capables de traverser la membrane cellulaire et sont toujours efficaces lorsqu'elles sont dans la cellule.

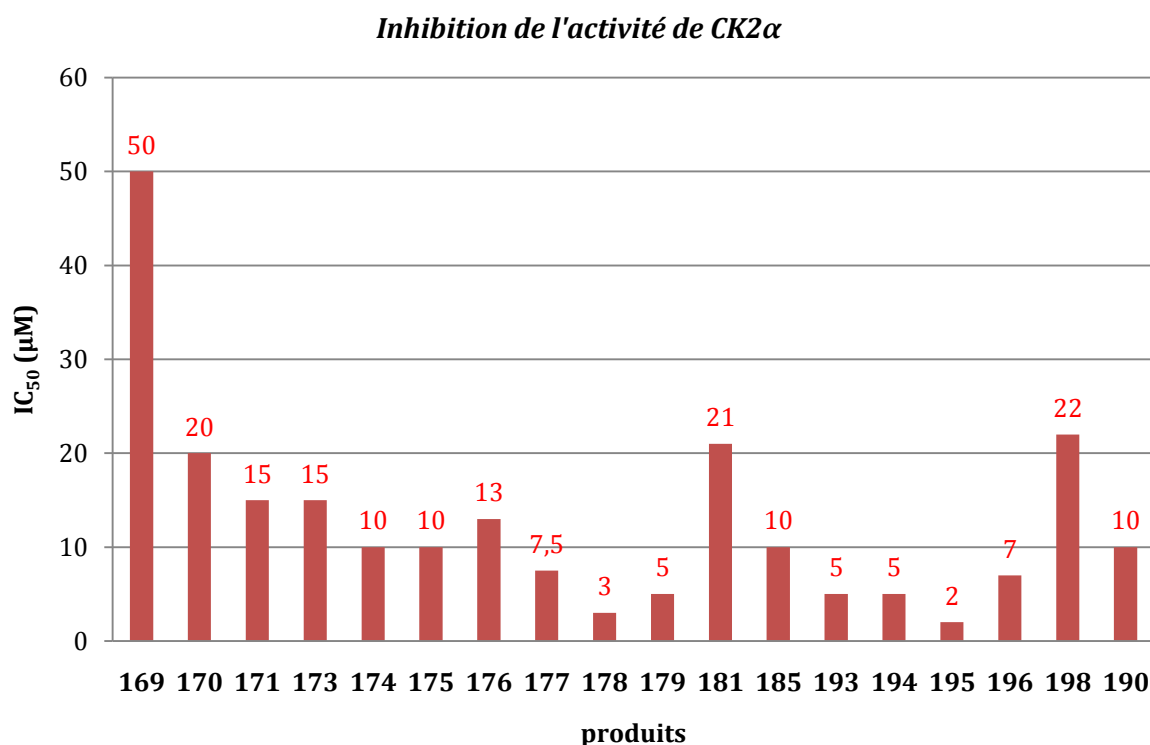
1.2 Inhibition de l'activité de CK2 α

Cette seconde gamme de tests évalue l'inhibition de la fonction kinase (*i.e.* la phosphorylation d'une protéine substrat) par nos analogues.

1.2.1 Tests *in vitro* pour l'inhibition de la protéine

Comme précédemment, le premier test est réalisé *in vitro*. La sous-unité catalytique CK2 α est placée dans un milieu contenant de l'ATP, un peptide substrat (phosphorylable) et l'inhibiteur potentiel. La quantité de peptide substrat phosphorylé est mesurée en fin d'expérience. Les IC₅₀ des analogues correspondent à la quantité de composé nécessaire à l'inhibition de 50 % de l'activité de la sous-unité catalytique CK2 α .

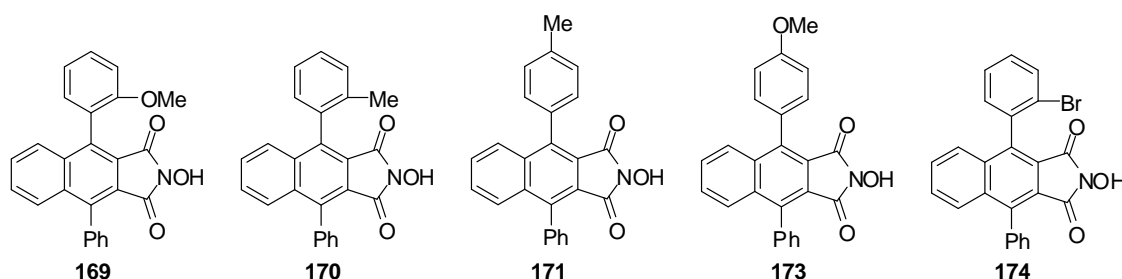
Dans l'ensemble, les IC₅₀ des analogues testés sont compris entre 1 et 25 µM (à l'exception du dérivé **169**). On voit que la substitution du cycle **B** des analogues par un iode ou une fonction amine favorise une bonne activité (entre 2 et 13 µM). A l'inverse, l'introduction sur le cycle **B** de groupement méthyle ou méthoxy conduit à des produits présentant des IC₅₀ plus élevés.



Graphique 7

La fonction amine est la plus intéressante : les analogues **193** à **196** ont un IC₅₀ inférieur ou égal à 7 µM, vient ensuite la fonction iodo avec les dérivés **176** à **179**.

Parmi les produits les plus actifs se trouvent les analogues **179** et **193** (avec des IC₅₀ de 5 µM). Ces composés respectivement substitués en position 2 et 3 sur le cycle **D** n'avaient pas été testés comme inhibiteurs de l'interaction CK2α/CK2β. En effet, les positions **D2** et **D3** n'étaient pas fonctionnalisables par les méthodes décrites, avant notre travail ; ces produits sont parmi les derniers préparés et leur activité vis-à-vis de CK2 a été partiellement étudiée.



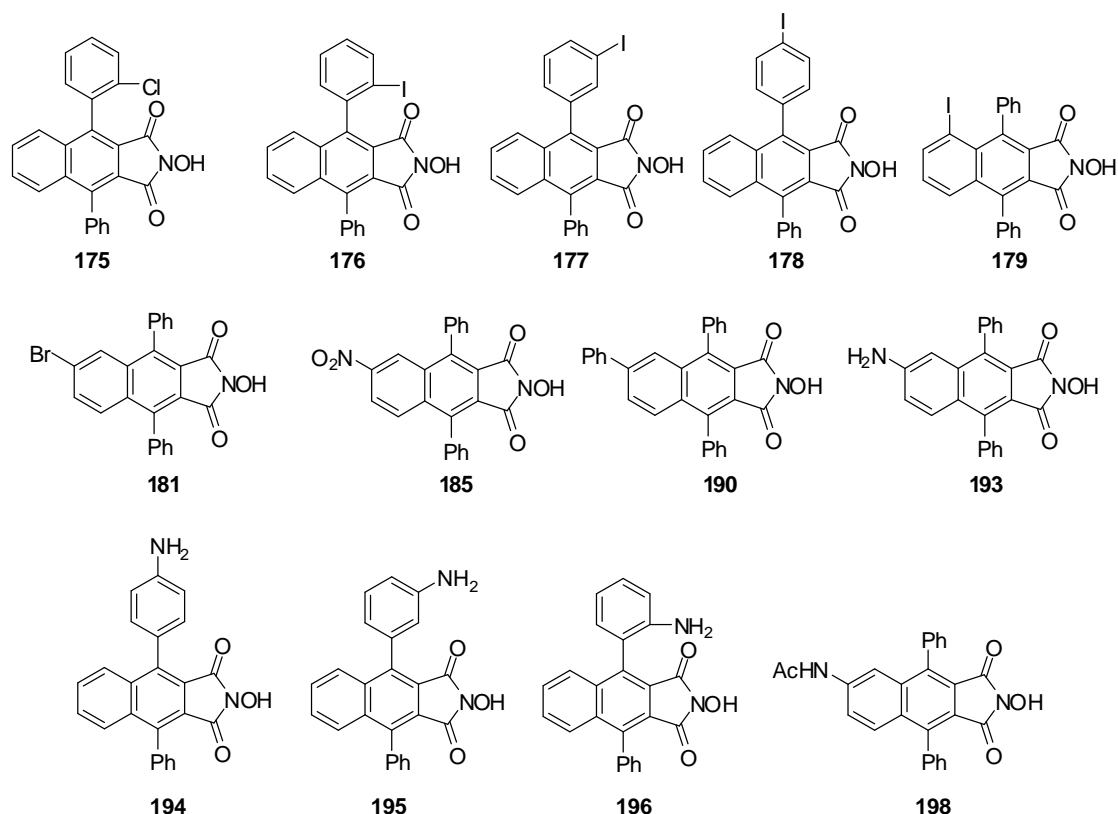


Figure 25

Un second test *in vitro* a été réalisé qui met en jeu un peptide cyclique. L'équipe du CEA, dans le cadre la thèse de Béatrice Laudet, a conçu un peptide cyclique qui mime la partie de la sous-unité régulatrice CK2 β qui est en interaction avec la sous-unité catalytique CK2 α . Ce peptide inhibe l'interaction CK2 α /CK2 β avec une IC₅₀ de 3 μ M, soit une valeur 30 fois supérieure à l'IC₅₀ moyenne de nos analogues.¹²⁶

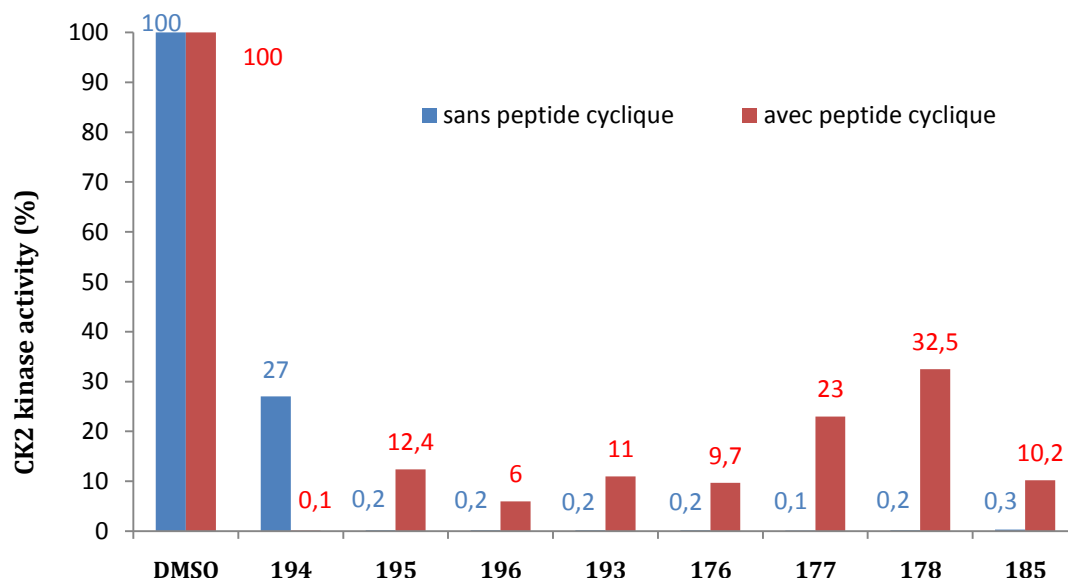
Dans les mêmes conditions que les tests *in vitro* précédents (CK2 α en présence d'ATP, de peptide substrat phosphorylable), on a comparé le pouvoir inhibiteur de l'activité de CK2 α induit par nos analogues les plus actifs (IC₅₀ de 3 à 13 μ M) quand ils sont utilisés à une concentration de 50 μ M, en présence ou non du peptide cyclique en large excès (concentration de 100 μ M).

Comme on peut le voir sur le Graphique 8, d'après l'expérience témoin avec le DMSO le peptide cyclique n'influence pas lui-même l'activité de CK2 α . Par contre, l'ajout du peptide restitue, pour l'ensemble des inhibiteurs étudiés (à l'exception de **194**), l'activité de la protéine CK2 α .

Autrement dit, le peptide cyclique ajouté entraîne une baisse de l'efficacité de nos inhibiteurs, ce qui semble indiquer que ceux-ci interviennent au niveau du site d'interaction

¹²⁶ Laudet, B.; Barette, C.; Dulery, V.; Renaudet, O.; Dumy, P.; Metz, A.; Prudent, R.; Deshiere, A.; Dideberg, O.; Filhol, O.; Cochet, C. *Biochem. J.* **2007**, *408*(pt 3), 363-376.

entre CK2 α et CK2 β . Toutefois, la restitution de l'activité de la protéine kinase n'est que partielle même avec un large excès de peptide cyclique. Des tests complémentaires paraissent nécessaires. De plus, le résultat obtenu avec le produit **194** est inexplicable et devrait être confirmé.



Graphique 8

1.2.2 Test *in vivo* sur des cellules entières

Pour finir, quelques essais *in vivo* ont été réalisés avec les produits aminés **193** à **196**, avec les analogues iodés **176** à **178** ainsi que le dérivé nitré **185**. Dans ce test, les produits sont introduits dans le milieu cellulaire à une concentration de 200 μ M, un substrat de CK2 α est également ajouté. En fin d'expérience, le lysat cellulaire est analysé par électrophorèse et une zone particulière (Schéma 130) est observée. Dans cette zone, la comparaison du témoin négatif (DMSO) et du témoin positif (TBB inhibiteur connu de CK2 α cf. introduction) permet de repérer une tache caractéristique du substrat phosphorylé par CK2 α .

Les analogues portant une fonction amine **193**, **194** et **196** ainsi que le dérivé nitré **185** sont inactifs pour l'inhibition *in vivo* de l'activité de CK2 α à 200 μ M. Par contre les analogues iodés **176** à **178** et celui portant une fonction amine en position **B3** **195** sont actifs. Ces expériences montrent que plusieurs de nos composés sont bien actifs *in vivo*.

Inhibition de l'activité de CK2 α in vivo à 200 μ M

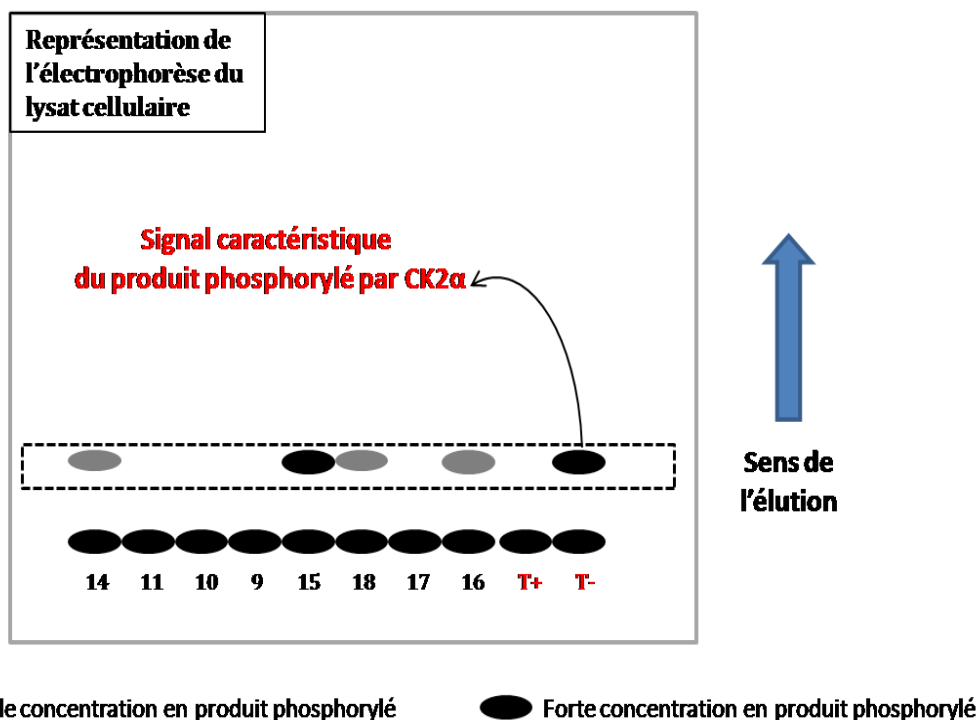


Schéma 130

➤ Bilan

De l'ensemble des tests biologiques réalisés par l'équipe de Claude Cochet du CEA de Grenoble, nous pouvons tirer les informations suivantes :

- A de rares exceptions près, les analogues monosubstitués sur le cycle **B** sont des inhibiteurs plus actifs que les composés disubstitués symétriquement sur les cycles **B** et **C**.
- Parmi les produits testés, les inhibiteurs de l'activité de CK2 α les plus performants sont des analogues iodés ou aminés sur le cycle **B**.
- Bon nombre des analogues testés, sont capables de passer la membrane cellulaire et restent actifs dans la cellule, ce qui est un point crucial pour d'éventuelles applications en médecine.

2 Propriétés catalytiques

Afin d'évaluer l'efficacité comme catalyseur d'oxydation aérobie de certains des *N*-hydroxyimides que nous avons préparés, nous avons choisi comme réaction modèle l'oxydation de l'indane en indanone.

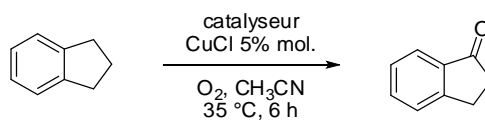
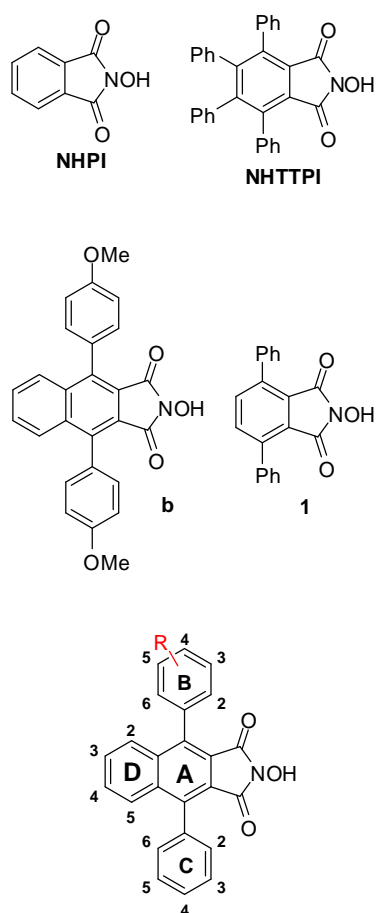


Schéma 131



Catalyseur	R	1 % mol.		
		Conv (%)	Rdt (%)	
1	NHPI		62	
2	NHTTPI	83	77	
3	a	H	91.5	54.6
4	b		86.3	45.2
5	1		83.7	57.5
6	169	2B-OMe	89.0	66.7
7	173	4B-OMe	92.3	62.0
8	170	2B-Me	90.8	60.5
9	171	4B-Me	90.8	60.5
10	182	2B-NO ₂	38.4	14.7
11	196	2B-NH ₂	40.8	20.7
12	183	3B-NO ₂	74.2	37.6
13	195	3B-NH ₂	37.7	18.5
14	185	3D-NO ₂	78.4	39.7
15	193	3D-NH ₂	50.8	22.8
16	176	2B-I	85.4	57.4
17	177	3B-I	92.2	61.9
18	178	4B-I	89.1	69.9
19	181	3D-Br	87.0	74.9
20	190	3D-Ph	78.6	66.8

Tableau 13

Nous avons repris les conditions standard mises au point au laboratoire par Malek Nechab. Une solution à 0,1 M d'indane dans l'acétonitrile de qualité spectroscopique est oxydée en présence de 5 % molaire de CuCl et 1 % molaire de catalyseur, sous atmosphère d'oxygène.

Après 6 heures à 35°C, le mélange réactionnel est analysé par chromatographie en phase gazeuse (la tétralone est utilisée comme étalon interne).³⁷ Les pourcentages de conversion ainsi que les rendements en indanone sont reportés dans le Tableau 13.

Parmi les analogues testés, les moins efficaces pour catalyser l'oxydation de l'indane sont les *N*-hydroxyimides substitués par des groupes nitro ou amino sur le cycle **B**.

Par contre, les analogues substitués sur le cycle **B** par des groupes méthyle, méthoxy ou iodo conduisent à des taux de conversion supérieurs au NHTPPI ; les plus performants étant les dérivés iodés. Enfin, des analogues substitués sur le cycle **D** sont également très efficaces, notamment le dérivé bromé en **D3** qui mène à l'indanone avec un taux de conversion et un rendement comparables à ceux obtenus avec le NHTPPI. L'étude de cette série mérite d'être développée.

Par ailleurs, dans la plupart des cas étudiés, on remarque une grande différence entre les taux de conversion et les rendements en indanone déterminés par CPG. La présence de l'indanol en très faible quantité (évaluée par CPG à 2 % au maximum) n'explique pas cet écart qui n'est pas observé dans le cas de la catalyse au NHTPPI. Des oxydations menées à plus grande échelle sont prévues, dans le but d'isoler et de caractériser des produits qui ne sont pas détectés par CPG. L'évolution du radical peroxyde ou de l'hydroperoxyde intermédiaire vers des produits autre que l'indanone ou l'indanol est une hypothèse plausible. (cf. Schéma 132)

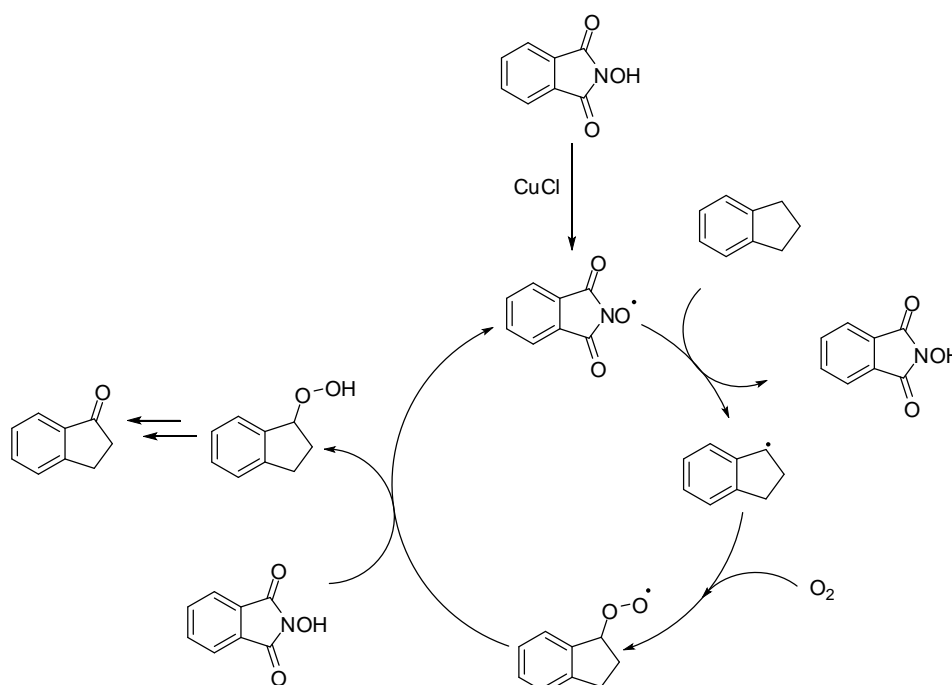


Schéma 132

➤ Bilan

Bon nombre des analogues synthétisés en vue de leur activité biologique sont également des catalyseurs d'oxydation aérobie dont l'efficacité dépasse celle du NHPI.

L'un d'entre eux substitué sur le cycle **D**, s'approche des performances de NHTTPI qui reste le meilleur des catalyseurs de ce type.

Conclusions et perspectives

Conclusions et perspectives

Dans le cadre d'un projet réalisé en collaboration avec une équipe de biologistes du CEA de Grenoble, nous avons étudié la synthèse et les propriétés d'une nouvelle famille d'inhibiteurs potentiels de la protéine CK2, les *N*-hydroxyimides.

Au cours de travaux préliminaires, nous avons identifié la structure générale des *N*-hydroxyimides qui seront le centre de cette étude. Afin de construire une bibliothèque de ces produits, la mise au point d'une voie d'accès générale aux analogues polycycliques du NHPI s'est avéré indispensable.

Certains de ces analogues sont connus au laboratoire pour leurs propriétés comme catalyseurs d'oxydation aérobie ; ceux-ci sont obtenus rapidement en trois étapes à partir d'intermédiaires clés : les 1,3-diarylisobenzofuranes. Ces intermédiaires sont classiquement obtenus par addition d'un aryl magnésien sur un aryl phtalide. L'application de cette méthode a permis de mettre en avant des limitations importantes. La recherche d'une nouvelle voie d'accès à ces produits est alors devenue un point crucial de notre travail.

Pour cela, nous avons envisagé une nouvelle synthèse où les 1,3-diarylisobenzofuranes sont obtenus par addition d'un nucléophile sur des *o*-aroylbenzaldéhydes.

La synthèse de ces composés a été effectuée *via* une réaction d'oxydation d'hydrazones de salicylaldéhydes (la réaction de Kotali). Au cours de nos recherches, cette réaction s'est avérée compatible avec un grand nombre de fonctions.

Ensuite, les 1,3-diarylisobenzofuranes ont été obtenus par addition d'un aryl magnésien sur la fonction aldéhyde de ces *o*-aroylbenzaldéhydes. Cette condensation est totalement chimiosélective. De plus elle est compatible avec la substitution de l'*o*-aroylbenzaldéhyde par divers groupements fonctionnels, notamment des groupements nitro et halogéno. Cette nouvelle méthodologie est également la première méthode générale donnant accès aux 1,3-diarylisobenzofuranes fonctionnalisés au niveau du carbocycle central. Cette nouvelle synthèse permet en plus l'utilisation de magnésiens peu nucléophiles ou fonctionnalisés.

Nous avons développé une alternative utilisant des acides boroniques comme nucléophiles. Les deux systèmes catalytiques utilisés pour réaliser l'addition du nucléophile sur

Conclusions et perspectives

la fonction aldéhyde des *o*-aroylbenzaldéhydes ont donné de bons résultats qui ont pu être améliorés par l'utilisation des micro-ondes. Un point important est que cette nouvelle alternative nous a permis de réaliser la synthèse d'isobenzofuranes portant des fonctions amine, hydroxyméthyle et aldéhyde libres.

Grâce à ces méthodes, nous avons synthétisé 17 *N*-hydroxyimides diversement fonctionnalisés notamment au niveau du motif naphthalénique (cycle **D**), qui étaient jusqu'ici inaccessibles par les méthodes classiques.

Dans la suite du travail, certains analogues – les dérivés halogénés et nitrés – ont été engagés dans des réactions de diversification sans protection de la fonction *N*-hydroxyimide. A partir des dérivés halogénés, nous avons mis au point des conditions réactionnelles pour les couplages de Suzuki. L'hydrogénation sélective des dérivés nitrés, nous a permis d'obtenir les analogues aminés. L'un d'entre eux a été engagé avec succès dans une réaction d'acétamidation.

Les essais biologiques ont mis en évidence, *in vivo*, une activité inhibitrice de l'activité de CK2 α de nos analogues. Certains d'entre eux interviendraient au niveau du site d'interaction entre CK2 α /CK2 β . A ce stade de l'étude, une modélisation par calculs théoriques est envisagée. Nous espérons qu'elle permettra de mieux définir l'interaction entre l'inhibiteur et la protéine CK2. Ainsi, la structure de l'inhibiteur serait plus ciblée. Grâce aux méthodologies que nous avons développées pour la synthèse des analogues polycycliques du NHPI, nous sommes en mesure d'accéder rapidement à des inhibiteurs substitués « à la demande ».

Une retombée inattendue de ce travail est que certains des analogues que nous avons préparés à des fins biologiques sont aussi des catalyseurs d'oxydation aérobie plus efficaces que le NHPI. L'un d'eux (substitué sur le cycle central **D**) est comparable au NHTTPI qui reste le catalyseur le plus performant à ce jour. L'étude plus approfondie des potentialités de tous ces analogues comme catalyseurs d'oxydation aérobie reste à réaliser.

En outre, la substitution sur le cycle aromatique central **D** devrait conduire à des édifices moléculaires possédant un squelette plus rigide, ce qui ouvre une nouvelle voie vers des analogues atropoisomériquement plus stables qui seraient utilisables en catalyse asymétrique ou seraient des inhibiteurs de la CK2.

Annexe : Synthèse de produits marqués

Annexe : Synthèse de produits marqués

Un projet de synthèse de molécules marquées par des isotopes radioactifs a été initié dans le but de déterminer avec quelle sous-unité α ou β de CK2, l'inhibiteur interagit.

1 Stratégie générale

Le premier aspect important de ce travail est de sélectionner le candidat idéal pour le marquage. Celui-ci doit, bien évidemment, être actif à la fois *in vitro* et *in vivo*. Lorsque ce projet a débuté les analogues du NHPI fonctionnalisés décrits dans le chapitre 4 n'étaient pas encore synthétisés et le produit le plus intéressant était alors le dérivé **p** obtenu par Malek Nechab.

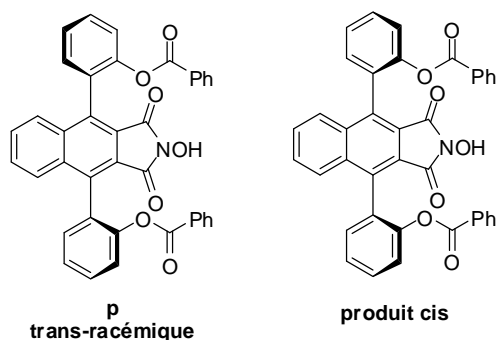


Figure 26

L'activité biologique des diastéréoisomères cis et trans, disponibles au laboratoire, a été évaluée. Comme les IC_{50} pour l'inhibition de l'interaction $CK2\alpha/CK2\beta$ sont respectivement de 183 μM pour le composé de configuration cis et de 70 μM pour l'isomère de configuration trans. Ce dernier produit a fait l'objet de cette étude.

Deux types de marquage peuvent être envisagés : des marquages par un isotope du carbone ou un isotope de l'hydrogène.

A l'état naturel, il existe un isotope radioactif du carbone. Le ^{14}C qui est un émetteur de rayonnement β et qui a une période de 5730 années. 5 autres isotopes artificiels sont connus. Le plus remarquable est le ^{11}C qui est utilisé comme radio-pharmaceutique et a une période d'environ 21 minutes. L'hydrogène ne possède qu'un isotope radioactif, le tritium qui est un émetteur β avec une période de 12.3 ans.

Pour la synthèse d'analogues radioactifs, il est impératif que :

- l'isotope soit introduit en fin de synthèse afin de limiter les manipulations de composés radioactifs.

- les réactions où des réactifs radioactifs sont mis en jeu soient totales et propres pour faciliter la purification et réduire les déchets radioactifs.

La mise au point de la synthèse se fait sur des composés non-radioactifs « froids ».

2 Essais de marquage au carbone

La synthèse de molécule marquée au carbone radioactif à été envisagée en premier. L'acide benzoïque est disponible sous une forme enrichie au carbone 14. Le composé **p** pourrait donc être obtenu a partir du dérivé **j** par une réaction d'estérification.

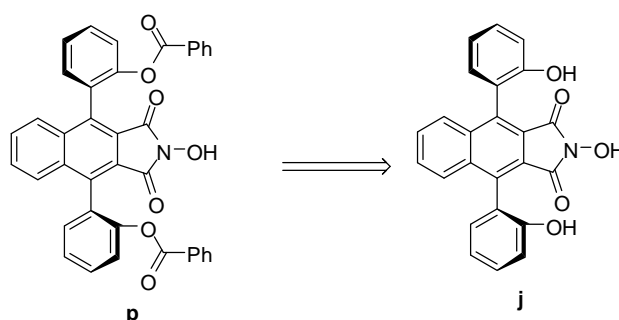


Schéma 133

La fonction *N*-hydroxyimide libre n'est pas compatible avec la réaction d'estérification, une protection préalable de cette fonction est ici indispensable. Deux types de protections différentes de la fonction *N*-hydroxyimide ont été utilisés avec succès : une protection *via* un groupement benzyle ou *via* un groupement allyle.³⁹ A ce stade, une hydrogénation sur un composé radioactif pose des problèmes de sécurité supplémentaires dus à l'utilisation d'hydrogène ; le groupement allyle a alors été retenu.

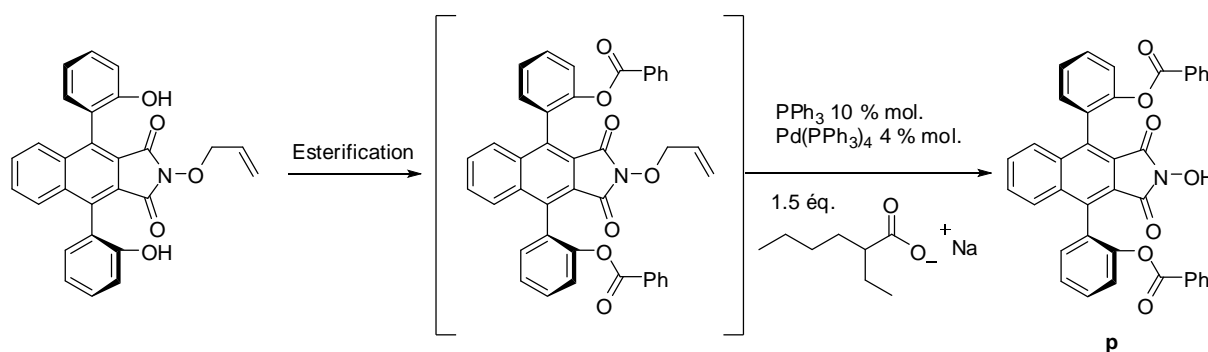


Schéma 134

La stratégie étudiée consiste à estérifier le diphenol ayant la fonction *N*-hydroxyimide protégée puis, dans le même pot, de déprotéger le *N*-hydroxyimide par une méthode douce à l'aide du complexe Pd(PPh₃)₄, d'un piègeur d'allyle et de triphénylphosphine.¹²⁷

¹²⁷ Jeffrey, P. D.; McCombie, S. W. *J. Org. Chem.* **2002**, *47*, 587-590.

Dans les conditions de Mitsunobu ou avec des agents de couplage tels que le CDI,¹²⁸ le PyBOP^{®129} ainsi que le EDCI.HCl¹³⁰ les réactions d'estérification n'ont pas abouti.

L'utilisation de DCC conduit au produit attendu contaminé par de la dicyclohexylurée, un sous produit issu de l'agent de couplage.

Enfin, nous avons utilisé un agent de couplage supporté sur polymère : le PS-EDC.¹³¹ Dans ce cas, la réaction d'estérification est possible avec 3 équivalents d'agent de couplage et 1 équivalent de DMAP. Après 1 heure à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur silice puis la déprotection est réalisée. Le produit **p** est alors isolé avec un rendement de 30 %, trop modeste pour qu'un marquage soit envisagé par cette méthode. A ce stade, nous nous sommes tournés vers le marquage au tritium.

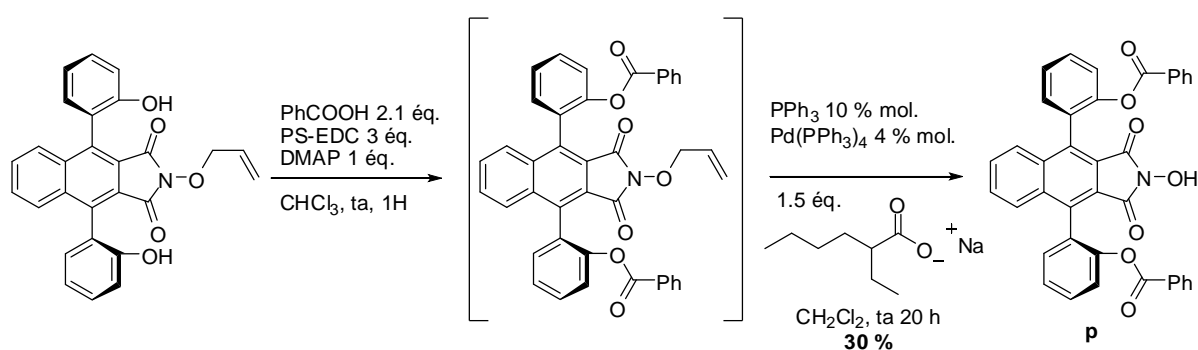


Schéma 135

3 Essais de marquage au tritium

Le marquage au tritium est largement utilisé en radio-pharmaceutique car le rayonnement dû à cet isotope est peu radiotoxique. Différentes méthodes existent pour réaliser la synthèse de composés enrichis au tritium. L'échange isotopique semble le plus évident mais dans notre cas, les conditions dures pour ce type d'échange (catalyse acide ou basique à haute (80-120 °C) voire très haute température (vers 300 °C))¹³² risque de provoquer une isomérisation du composé **p**.

Une autre possibilité est de couper une liaison C-I sur des iodoarènes, par hydrogénolyse en utilisant du tritium comme gaz. Les réactions sont réalisées dans des conditions douces.¹³³

Nous avons donc synthétisé l'analogue iodé du composé **p** selon la séquence en un pot ci-dessous à partir du diphenol, avec un rendement de 33 %.

¹²⁸carbonyldiimidazole

¹²⁹(benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate

¹³⁰chlorhydrate du 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide

¹³¹1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide supporté sur polystyrène

¹³²Junk, T.; Catallo, W. J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 401-406.

¹³³ Faucher, N.; Ambroise, Y.; Cintrat, J.-C.; Doris, E.; Pillon, F.; Rousseau, B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 932-934.

Annexe : Synthèse de produits marqués

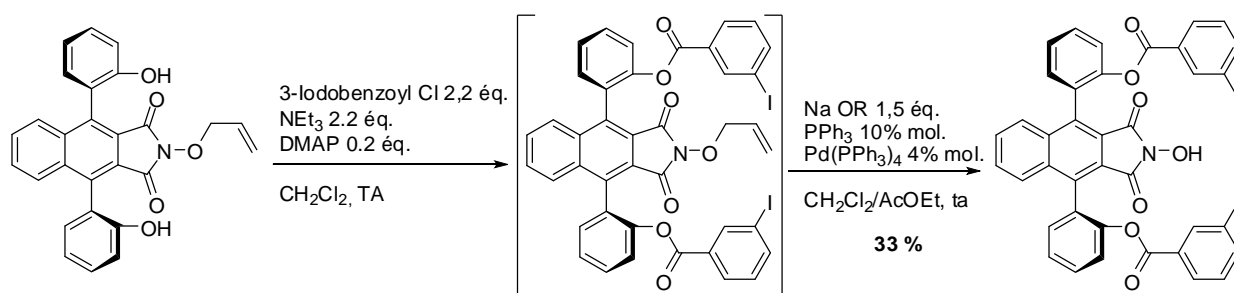


Schéma 136

Les conditions optimales pour que l'hydrogénolyse soit totale et rapide à température ambiante pour la synthèse du composé **p** ont été déterminées. Plusieurs paramètres ont été étudiés, les essais étant réalisés sur une petite échelle (de 0,02 mmol à 0,1 μ mol) pour s'approcher des quantités de réactifs utilisées lors des réactions de tritiation.

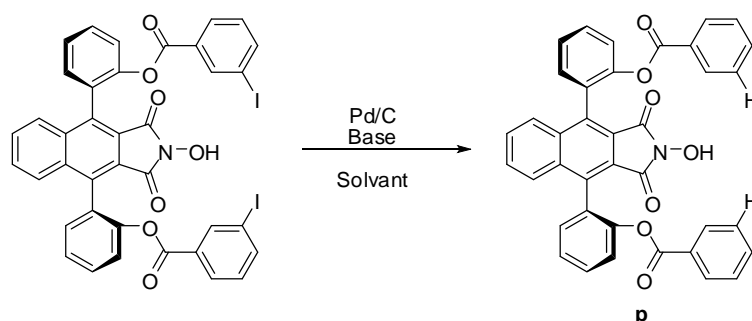


Schéma 137

L'acétate d'éthyle est meilleur solvant que le méthanol, le *t*-butanol et le diméthylformamide pour cette réaction. Comme dans la littérature, 10 équivalents de triéthylamine sont utilisés. Dans ces conditions, une réaction d'hydrogénolyse totale en 5 minutes est observée avec 8 équivalents de Pd/C (à 10 % de charge).

L'excès de palladium utilisé pour cette réaction rend impossible le marquage par le tritium. En effet, le Pd/C contient une quantité importante d'hydrogène fixée issue de sa préparation et c'est cet hydrogène qui réagit en premier lors des hydrogénations catalytiques. La tritiation sera d'autant moins efficace que la quantité de catalyseur et donc d'hydrogène fixé sur ce dernier sera importante.

Le projet de synthèse de molécule marquée a alors été interrompu dans l'attente de stratégie plus efficace. Il avait été envisagé dans le but de déterminer sur quelle sous-unité l'inhibiteur intervient. Après ces premières tentatives de marquage, des tests biologiques ont montrés que l'inhibiteur interagit avec CK2 α ; ce qui rend cette procédure obsolète. D'autre part, si un marquage se révélait nécessaire, nous disposons, avec les analogues iodés préparés récemment, de nouvelles possibilités d'investigation.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- 2 Prudent, R.; Moucadel, V.; López-Ramos, M.; Aci, S.; Laudet, B.; Mouawad, L.; Barette, C.; Einhorn, J.; Einhorn, C.; Denis, J.-N.; Bisson, G.; Schmidt, F.; Roy, S.; Lafanechere, L.; Florent, J.-C.; Cochet, C. *Mol. Cell. Biochem.* **2008**, *316*, 71-85.
- 3 Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal-Abbadi, C. I. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 741 - 748.
- 4 Nefkens, G. H. L.; Tesser, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1263-1263.
- 5 Han, W.; Hu, Z.; Jiang, X.; Wasserman, Z. R.; Decicco, C. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1111-1114.
- 6 Terao, S.; Shiraishi, M.; Kato, K.; Ohkawa, S.; Ashida, Y.; Maki, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2909-2920.
- 7 Miyake, H.; Yoshida, K.; Sugimoto, H.; Tsukube, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6524-6525.
- 8 Vartak, A. P.; Dwoskin, L. P.; Crooks, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6330-6333.
- 9 Barton, D. H. R.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2619-2622.
- 10 Postema, M. H. D.; Piper, J. L.; Komanduri, V.; Liu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2915-2918.
- 11 (a) Tursun, A.; Aboab, B.; Martin, A.-S.; Sinibaldi, M.-E.; Canet, I. *Synlett* **2005**, *2005*, 2397-2399. (b) Shimamoto, K.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3802-3804.
- 12 Martin, F.; Diran, A.; Durand, J.-O.; Granier, M.; Desmet, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7973-7975.
- 13 Koenig, S. G.; Miller, S. M.; Leonard, K. A.; Lowe, R. S.; Chen, B. C.; Austin, D. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2203-2206.
- 14 Foot, O. F.; Knight, D. W.; Low, A. C. L.; Li, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 647-650.
- 15 Legault, C.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7119-7122.
- 16 Petrassi, H. M.; Sharpless, K. B.; Kelly, J. W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 139-142.
- 17 Bates, R. W.; Nemeth, J. A.; Snell, R. H. *Synthesis* **2008**, 1033-1038.
- 18 Hosokawa, S.; Ogura, T.; Togashi, H.; Tatsuta, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 333-337.
- 19 Grochowski, E.; Boleslawska, T.; Jurczak, J. *Synthesis* **1977**, 718-720.
- 20 Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1051-1071.
- 21 Arnaud, R.; Milet, A.; Adamo, C.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1967-1972.
- 22 Masui, M.; Ueshima, T.; Ozaki, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 479-480.
- 23 Masui, M.; Kawagushi, T.; Ozaki, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1484-1485.
- 24 Masui, M.; Hara, S.; Ueshima, T.; Kawagushi, T.; Ozaki, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4209-4211.
- 25 Ueda, C.; Noyama, M.; Ohomori, H.; Masui, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 1372.
- 26 Koshino, N.; Saha, B.; Espenson, J. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9364-9370.

Annexe : Synthèse de produits marqués

- 27 Ishii, Y.; Nakayama, K.; Takeno, M.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T.; Nishiyama, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3934-3935.
- 28 Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal, C.; Pierre, J.-l. *Chem. Commun.* **1997**, 447-448.
- 29 Yoshino, Y.; Hayashi, Y.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6810-6813.
- 30 Shibamoto, A.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 505-508.
- 31 Minisci, F.; Punta, C.; Recupero, F.; Fontana, F.; Pedulli, G. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2671-2676.
- 32 Figiel, P. J.; Sobczak, J. M.; Ziolkowski, J. J. *Chem. Commun.* **2004**, 244-245.
- 33 Kato, S.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 222-223.
- 34 Sakaguchi, S.; Nishiwaki, Y.; Kitamura, T.; Ishii, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 222-224.
- 35 Isozaki, S.; Nishiwaki, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* **2001**, 1352-1353.
- 36 Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* **2000**, 613-614.
- 37 Nechab, M.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Chem. Commun.* **2004**, 1500-1501.
- 38 Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal-Abadi, C.; Pierre, J.-L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4542-4546.
- 39 Nechab, M.; Kumar, Dhondi N.; Philouze, C.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3080-3083.
- 40 Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. *Science* **2002**, *298*, 1912-1934.
- 41 Meggio, F.; Pinna, L. A. *FASEB J.* **2003**, *17*, 349-368.
- 42 Xu, X.; Toselli, P. A.; Russell, L. D.; Seldin, D. C. *Nat Genet* **1999**, *23*, 118-121.
- 43 Pinna, L. A. *J Cell Sci* **2002**, *115*, 3873-3878.
- 44 Ruzzene, M.; Penzo, D.; Pinna, L. A. *Biochem. J.* **2002**, *364*, 41-47.
- 45 Ravi, R.; Bedi, A. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 4180-4185.
- 46 Channavajhala, P.; Seldin, D. C. *Oncogene* **2002**, *21*, 5280-5288.
- 47 Seldin, D. C.; Leder, P. *Science* **1995**, *267*, 894-897.
- 48 Landesman-Bollag, E.; Romieu-Mourez, R.; Song, D. H.; Sonenshein, G. E.; Cardiff, R. D.; Seldin, D. C. *Oncogene* **2001**, *20*, 3247-3257.
- 49 Seldin, D. C.; Landesman-Bollag, E.; Farago, M.; Currier, N.; Lou, D.; Dominguez, I. *Molecular and Cellular Biochemistry* **2005**, *274*, 63-67.
- 50 Scaglioni, P. P.; Yung, T. M.; Cai, L. F.; Erdjument-Bromage, H.; Kaufman, A. J.; Singh, B.; Teruya-Feldstein, J.; Tempst, P.; Pandolfi, P. P. *Cell* **2006**, *126*, 269-283.
- 51 Pornchai, O. c.; Rusch, V.; Talbot Simon, G.; Sarkaria, I.; Viale, A.; Socci, N.; Ngai, I.; Rao, P.; Singh, B. *Clin Cancer Res* **2004**, *10*, 5792-5803.
- 52 Kim, J. S.; Eom, J. I.; Cheong, J.-W.; Choi, A. J.; Lee, J. K.; Yang, W. I.; Min, Y. H. *Clin Cancer Res* **2007**, *13*, 1019-1028.
- 53 Slaton, J. W.; Unger, G. M.; Sloper, D. T.; Davis, A. T.; Ahmed, K. *Mol. Cancer Res.* **2004**, *2*, 712-721.
- 54 Prudent, R.; Cochet, C. *Chemistry & Biology* **2009**, *16*, 112-120.

- 55 Sarno, S.; Salvi, M.; Battistutta, R.; Zanotti, G.; Pinna, L. A. *Biochimica et Biophysica Acta* **2005**, *1754*, 263-270.
- 56 Pagano, M. A.; Meggio, F.; Ruzzene, M.; Andrzejewska, M.; Kazimierczuk, Z.; Pinna, L. A. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2004**, *321*, 1040-1044.
- 57 Niefind, K.; Guerra, B.; Ermakowa, I.; Issinger, O.-G. *EMBO J.* **2001**, *20*, 5320-5331.
- 58 Chantalat, L.; Leroy, D.; Filhol, O.; Nueda, A.; Benitez, M. J.; Chambaz, E. M.; Cochet, C.; Dideberg, O. *EMBO J.* **1999**, *18*, 2930-2940.
- 59 Buchou, T.; Cochet, C. *Medecine sciences : M/S* **2003**, *19*, 709-716.
- 60 Bibby, A. C.; Litchfield, D. W. *International Journal of Biological Sciences* **2005**, *1*, 67-79.
- 61 Leroy, D.; Heriche, J.-K.; Filhol, O.; Chambaz, E. M.; Cochet, C. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 20820-20827.
- 62 Guerra, B.; Siemer, S.; Boldyreff, B.; Issinger, O.-G. *FEBS Letters* **1999**, *462*, 353-357.
- 63 Martel, V.; Filhol, O.; Nueda, A.; Cochet, C. *Annals of the New York Academy of Sciences* **2002**, *973*, 272-277.
- 64 Martel, V.; Filhol, O.; Nueda, A.; Gerber, D.; Benitez, M. J.; Cochet, C. *Molecular and Cellular Biochemistry* **2001**, *227*, 81-90.
- 65 Filhol, O.; Nueda, A.; Martel, V.; Gerber-Scokaert, D.; Benitez, M. J.; Souchier, C.; Saoudi, Y.; Cochet, C. *Mol. Cell. Biol.* **2003**, *23*, 975-987.
- 66 Weizmann, C.; Bergmann, E.; Haskelberg, L. *J. Chem. Soc.* **1939**, 391-397.
- 67 Sekher, P.; Gano, J. E.; Luzik, E. D. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3631 - 3636.
- 68 Kraszkiwicz, L.; Sosnowski, M.; Skulski, L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9113-9119.
- 69 Allen, C. F. H.; Pingert, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2639-2643.
- 70 Amat-Guerri, F.; Lempe, E.; Lissi, E. A.; Rodriguez, F. J.; Trull, F. R. *J. Photochem. Photobiol., A* **1996**, *93*, 49-56.
- 71 Rodrigo, R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2093-2135.
- 72 Fieser, L. F.; Haddadin, M. J. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 1599-1606.
- 73 Warren, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2346-2348.
- 74 Tobia, D.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2611-2615.
- 75 Lasne, M.-C.; Ripoll, J.-L.; Thuiller, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 99-104.
- 76 Friedrichsen, W. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1980**, *26*, 135-241.
- 77 Dodge, J. A.; Bain, J. D.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4190-4198.
- 78 Paraskar, A. S.; Reddy, A. R.; Patra, A.; Wijsboom, Y. H.; Gidron, O.; Shimon, L. J. W.; Leitius, G.; Bendikov, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10639-10647.
- 79 Chun, D.; Cheng, Y.; Wudl, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8380-8385.
- 80 Tsukazaki, M.; Snieckus, V. *Heterocycles* **1992**, *32*, 533-536.
- 81 Binger, P.; Wedemann, P.; Goddard, R.; Brinker, U. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6462-6464.
- 82 Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Hayakawa, K.; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 355-360.
- 83 Takeshita, H.; Yan, Y. Z.; Mori, A.; Nozoe, T. *Heterocycles* **1996**, *43*, 527-530.
- 84 Heine, H. W.; Suriano, J. A.; Winkel, C.; Burik, A.; Taylor, C. M.; Williams, E. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5926-5930.

Annexe : Synthèse de produits marqués

- 85 Newman, M. S. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2630-2633.
- 86 Adams, R.; Gold, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 56-61.
- 87 Cava, M. P.; Mitchell, M. J.; Deana, A. A. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1481-1484.
- 88 Saiga, A.; Hossain, K. M.; Takagi, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4629-4632.
- 89 Benderradji, F.; Nechab, M.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Synlett* **2006**, 2035-2038.
- 90 Kuninobu, Y.; Nishina, Y.; Nakagawa, C.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12376-12377.
- 91 White, J. D.; Mann, M. E.; Kirshenbaum, H. D.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1048-1053.
- 92 Lepage, L.; Lepage, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 1185-1191.
- 93 Adams, R.; Gold, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2038-2042.
- 94 Adams, R.; Wearn, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1233-1237.
- 95 Cava, M. P.; Napier, D. R.; Pohl, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2076-2080.
- 96 Schlessinger, R. H.; Ponticello, I. S. *Chem. Commun.* **1969**, 1013-1014.
- 97 Blicke, F. F.; Patelski, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 559-562.
- 98 Renson, M. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1961**, *70*, 77-98.
- 99 Fuson, R.; Rife, W. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2226-2227.
- 100 Schönberg, A.; Latif, N.; Moubasher, R.; Awad, W. I. *J. Chem. Soc.* **1950**, 374-379.
- 101 Al-Hamdany, R.; Al-Rawi, J. M.; Ibrahim, S. *Journal für Praktische Chemie* **1987**, *329*, 126-130.
- 102 Flanagan, S. R.; Harrowven, D. C.; Bradley, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5989-6001.
- 103 Srivastava, Ajay K.; Panda, G. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4675-4688.
- 104 Lampe, J. W.; Hughes, P. F.; Biggers, C. K.; Smith, S. H.; Hu, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4572-4581.
- 105 Liu, C.-Y.; Ren, H.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 617-619.
- 106 Kotali, A.; Tsoungas, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4321-4322.
- 107 Kotali, A.; Glaveri, U.; Pavlidou, E.; Tsoungas, P. G. *Synthesis* **1990**, 1172-1173.
- 108 Katritzky, A. R.; Kotali, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6781-6784.
- 109 Kotali, A.; Papapetrou, M.; Dimos, V.; Harris, P. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, *30*, 177-181.
- 110 Katritzky, A. R.; Harris, P. A.; Kotali, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5049-5051.
- 112 Moriarty, R. M.; Berglund, B. A.; Rao, M. S. C. *Synthesis* **1993**, 1993, 318-321.
- 113 Xian, H.; Qing, Z.; Jizheng, Z. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2413 - 2418.
- 114 Toumi, M.; Couty, F.; Evano, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 572-575.
- 115 Trond, V. H.; Skattebøl, L. *Org. Synth.* **2005**, *82*, 64-68.
- 116 (a) Ila, H.; Baron, O.; Wagner, A. J.; Knochel, P. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 2-7. (b) Clososki, Giuliano C.; Rohbogner, Christoph J.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681-7684.
- 117 Jensen, A. E.; Dohle, W.; Sapountzis, I.; Lindsay, D. M.; Vu, V. A.; Knochel, P. *Synthesis* **2002**, 565-569.

- ¹¹⁸ Sapountzis, I.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1610-1611.
- ¹¹⁹ Schiemenz, G. P. *Org. Synth.*, **1973**, *Coll. Vol. 5*, 496.
- ¹²⁰ Qin, C.; Wu, H.; Cheng, J.; Chen, X.; Liu, M.; Zhang, W.; Su, W.; Ding, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4102-4107.
- ¹²¹ Fürstner, A.; Krause, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 343-350.
- ¹²² Ueura, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2229-2231.
- ¹²³ Kopp, F.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2004**, 2288-2289.
- ¹²⁴ Molander, G. A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302-4314.
- ¹²⁵ Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685-4696.
- ¹²⁶ Laudet, B.; Barette, C.; Dulery, V.; Renaudet, O.; Dumy, P.; Metz, A.; Prudent, R.; Deshiere, A.; Dideberg, O.; Filhol, O.; Cochet, C. *Biochem. J.* **2007**, *408*(pt 3), 363-376.
- ¹³⁰ Jeffrey, P. D.; McCombie, S. W. *J. Org. Chem.* **2002**, *47*, 587-590.
- ¹³¹ Junk, T.; Catallo, W. J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 401-406.
- ¹³² Faucher, N.; Ambroise, Y.; Cintrat, J.-C.; Doris, E.; Pillon, F.; Rousseau, B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 932-934.

Experimental data

Experimental data

1 Tools, reagents and solvents

Reactions were performed using oven dried glassware under an atmosphere of dry argon. They were monitored by thin layer chromatography (TLC) using commercial aluminium-backed silica gel plates. TLC spots were viewed under ultraviolet light and by heating the plate after treatment with phosphomolybdic acid.

Solvents: Tetrahydrofuran was refluxed on sodium-benzophenone and then distilled. Unless otherwise noted, all reagent-grade chemicals and solvents were obtained from commercial suppliers and were used as received.

Chromatographic purifications were performed by gravity column chromatography using Silica Gel 60 (40-60 mesh).

Melting points were obtained using a heating rate of 1 °C/min and are uncorrected.

Infrared spectra (IR): a Fourier transform infrared spectrometer was used (using ATR (Attenuated Total Reflexion) for solid compounds) and the data are reported in reciprocal centimeters (cm⁻¹).

¹H NMR Spectra (300 or 400 MHz), **¹³C NMR spectra** (75 or 100 MHz) and **¹⁹F NMR spectrum** (282 MHz) were recorded on either a Bruker Advance300 or Advance400 spectrometers. Chemical shifts are given in ppm (δ) and were referenced to the internal solvent signal or to TMS used as an internal standard. Multiplicities are declared as follows: *s* (singlet), *br s* (broad singlet), *d* (doublet), *t* (triplet), *q* (quadruplet), *dd* (doublet of doublet), *ddd* (doublet of doublet of doublet), *dt* (doublet of triplet), *dq* (doublet of quadruplet), *m* (multiplet), Coupling constants *J* are given in Hertz.

Low Resolution Mass Spectra (LRMS) were recorded on a Brücker Esquire 3000 plus (ESI) or a ThermoFinnigan PolarisQ ion-trap spectrometer, using DCI.

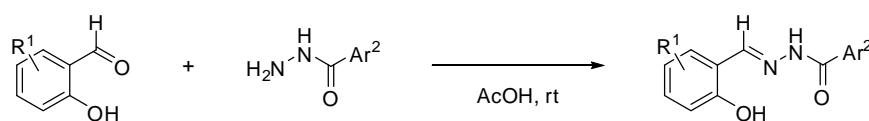
High Resolution Mass Spectra (HRMS) were recorded on Thermoquest Orbitrap spectrometer at the LCOB, UMR 7613, Université Pierre et Marie Curie, Paris.

Elemental analysis were performed at the Service d'Analyse Élémentaire du Département de Chimie Moléculaire, Grenoble.

Gas Chromatography (GC) was performed on a Shimadzu GC-17A equipped with a 30 meters BP×5 capillary column (diameter 0.25 mm). For the 3-arylphthalide the temperature of injector, column and detector was 250 °C.

2 General procedures

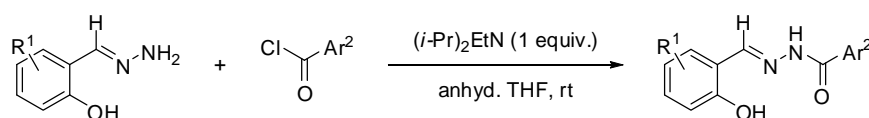
General procedure A: Preparation of *N*-acylhydrazones of *o*-hydroxybenzaldehydes



Schema 138

The *N*-aroylhydrazide (1 mmol) was added at room temperature to a solution of the desired salicylaldehyde (1 mmol) in acetic acid (5 mL). The reaction mixture was stirred for 15 min then poured into cold water (15 mL). The resulting solid was filtered, washed with water, triturated with pentane, filtered and dried under vacuum.

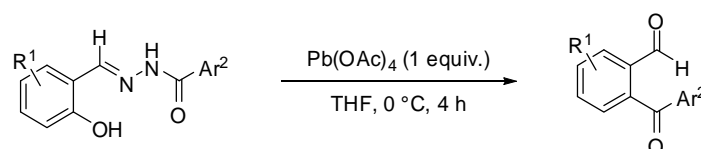
General procedure B: Preparation of *N*-acylhydrazones of *o*-hydroxybenzaldehydes



Schema 139

A dry and argon-flushed flask, equipped with a magnetic stirrer, was charged with salicylaldehyde hydrazone (10 mmol) and diisopropylethylamine (1.64 mL, 10 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (30 mL). Then, a solution of the appropriate acid chloride (10 mmol) in 20 mL anhydrous tetrahydrofuran was added dropwise at room temperature. The resulted mixture was stirred for 2 h and then poured into cold water (150 mL). The solid was filtered, washed with water, triturated with pentane, filtered and dried under vacuum.

General procedure C: Preparation of *o*-aroylbenzaldehydes

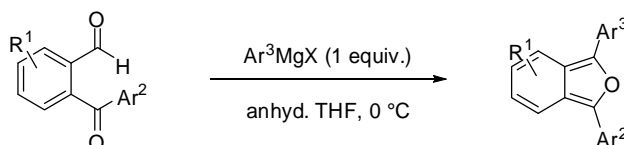


Schema 140

At room temperature, the appropriate hydrazone (5 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (20 mL, analytical grade). At 0 °C, lead tetraacetate (5 mmol) was gradually added to the solution. The resulting mixture was stirred during 4 h at 0 °C. Progress of the reaction was monitored by the evolution of nitrogen. The solvent was removed under reduce pressure. Ethyl acetate (30 mL) was added to the residue. The suspension was filtered over

celite. The organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO_3 , with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the oily residue was purified by flash column chromatography using dichloromethane as eluent to give the *o*-aroylbenzaldehyde.

General procedure D: Preparation of 1,3-diarylisobenzofurans using Grignard reagents



Scheme 141

A dry and argon-flushed flask, equipped with a magnetic stirrer, was charged with an *o*-aroylbenzaldehyde (1 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (10 mL). The appropriate Grignard reagent (1 mmol of freshly titrated solution) was added dropwise at 0°C . The resulted mixture was stirred at 0°C . Progress of the reaction was monitored by TLC. When no starting material remained, an aqueous solution of HCl (4M, 5 mL) was slowly added at 0°C . The mixture (still under argon) was warmed to room temperature and stirred for 1h, then extracted several times with ether. The combined organic extracts were washed with a saturated solution of NaHCO_3 , brine and dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. Benzo[*c*]furans so obtained were generally of sufficient purity for synthetic purposes. Analytically pure samples were obtained after purification by flash chromatography or recrystallization from pentan/ethyl acetate mixtures.

General procedure E: Preparation of 1,3-diarylisobenzofurans using boronic acid (Method A)

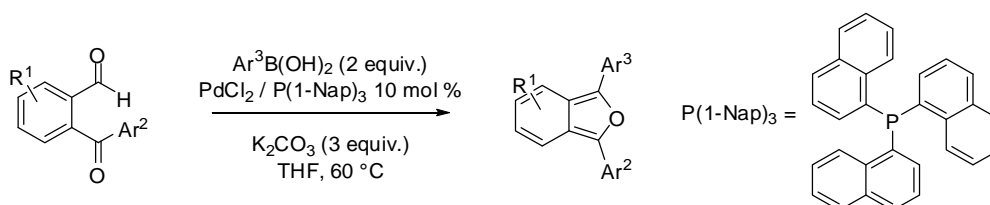


Schéma 142

A sealed tube was charged with PdCl_2 (4.4 mg, 0.025 mmol, 10 mol. %), tri-1-naphthylphosphine (10.3 mg, 0.025 mmol 10 mol. %), arylboronic acid (0.5 mmol, 2 equiv.), aldehyde (0.25 mmol, 1 equiv.), K_2CO_3 (135 mg, 0.75 mmol, 3 equiv.), and THF (2.5 mL). The

Experimental data

reaction tube was purged with argon. The mixture was heated at 65 °C for 24 h. Progress of the reaction was monitored by TLC. The resulting mixture was cooled to room temperature, an aqueous solution of HCl (4M, 1 mL) was slowly added. The mixture (under argon) was stirred for 1h, then extracted several times with ether. The combined organic extracts were washed with a saturated solution of NaHCO₃, with brine and dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Yields were determined from crude product by ¹H NMR. Isolated yields were determined after purification by flash chromatography.

General procedure F: Preparation of 1,3-diarylisobenzofurans using boronic acid (Method B)

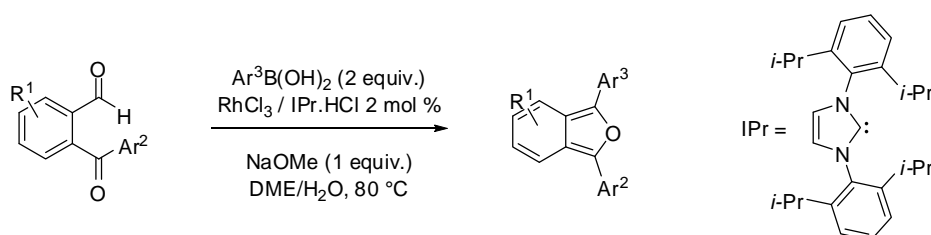


Schéma 143

A mixture of aryl boronic acid (0.5 mmol, 2 equiv.), 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium chloride (2.1 mg, 0,005 mmol, 2 mol. %), sodium methoxide (13.5 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), aldehyde (0.25 mmol, 1 equiv.) and rhodium chloride (1.3 mg, 0.005 mmol, 2 mol. %) in DME (2.0 mL) and water (0.5 mL) was heated at 90 °C in a sealed tube for 24 h. The resulting mixture was cooled to room temperature; an aqueous solution of HCl (4M, 1 mL) was slowly added. The mixture (under argon) was stirred for 1h, then extracted several times with ether. The combined organic extracts were washed with a saturated solution of NaHCO₃, with brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Yields were determined from crude products by ¹H NMR. Isolated yields were determined after purification by flash chromatography.

General procedure G: Preparation of 1,3-diarylisobenzofurans using boronic acid (Method C)

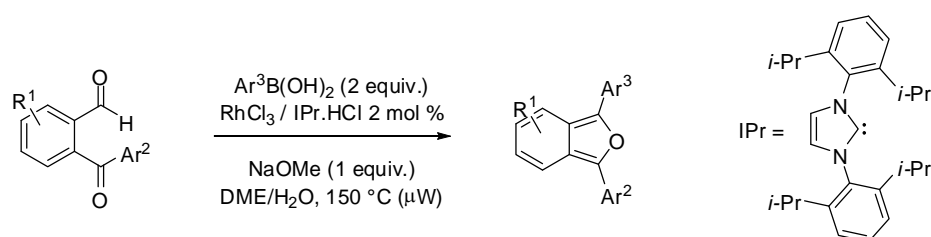


Schéma 144

A mixture of aryl boronic acid (0.5 mmol, 2 equiv.), 1,2-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium chloride (2.1 mg, 0,005 mmol, 2 mol. %), sodium methoxide (13.5 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), aldehyde (0.25 mmol, 1 equiv.) and rhodium chloride (1.3 mg, 0.005 mmol, 2 mol. %) in DME (2.0 mL) and water (0.5 mL) were charged in a microwave tube. The mixture was heated at 150 °C for 20 min (150 W). The resulting mixture was cooled to room temperature; an aqueous solution of HCl (4M, 1 mL) was slowly added. The mixture (under argon) was stirred for 1h, then extracted several times with ether. The combined organic extracts were washed with a saturated solution of NaHCO₃, with brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Yields were determined from crude products by ¹H NMR. Isolated yields were determined after purification by flash chromatography.

General procedure H: Diels-Alder reactions between maleimide and benzo[c]furans

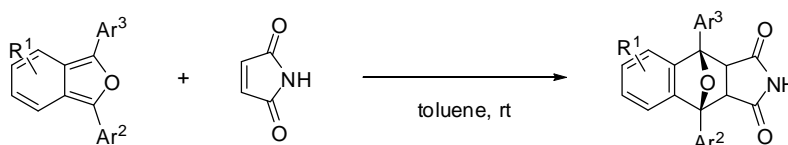


Schéma 145

Under argon atmosphere, maleimide (10 mmol) was added to a stirred solution of 1,3-diarylisobenzofuran (10 mmol) in toluene (100 mL). The color of benzo[c]furan faded progressively. According to the case, a part of the Diels-Alder adduct crystallized from the reaction medium. After stirring for 6 h, the progress of the reaction was monitored by TLC. The solid was filtered, wash with cold toluene and dried to give pure Diels-Alder adduct. The solvent of the organic layer was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography using cyclohexan /ethyl acetate mixtures as eluent to give pure products.

General procedure I: Aromatization of Diels-Alder adducts

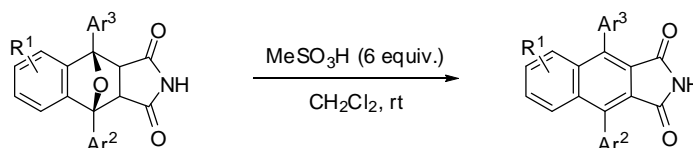


Schéma 146

A solution of Diels-Alder adducts (10 mmol) in dichloromethane (75 mL) was cooled to 0 °C, and a solution of methanesulfonic acid (60 mmol) in dichloromethane (30 mL) was added dropwise. After stirring the mixture overnight at room temperature, the progress of the reaction was monitored by TLC. If no starting material remained, water (75 mL) was added, followed by

Experimental data

solid NaHCO_3 up to the end of CO_2 evolution. The mixture was extract with dichloromethane. The organic extracts were washed with water, with brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. Imides so obtained were generally of sufficient purity for synthetic purposes. Analytically pure samples were obtained by flash column chromatography using cyclohexan /ethyl acetate mixtures as eluent.

General procedure J: Formation of *N*-hydroxyimides from imides

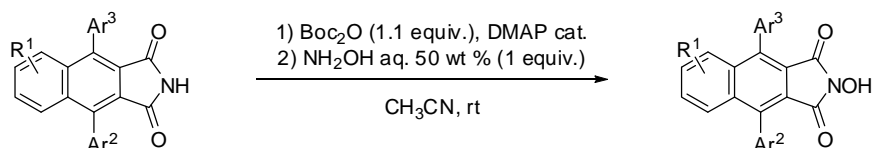


Schéma 147

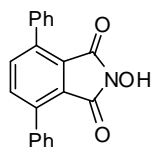
To a suspension of imide (10 mmol) in 10 ml of acetonitrile at room temperature were added di-*tert*-butyldicarbonate (Boc_2O) (11 mmol, 1.1 equiv.) followed by dimethylaminopyridine (DMAP) (0.2 mmol, 2 mol. %). Evolution of CO_2 was accompanied by the dissolution of the imide, in some case the *N*-Boc derivative precipitated in the reaction medium. Progress of the reaction was monitored by TLC. When no starting material remained, a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine was added. After stirring the mixture overnight, the progress of the reaction was monitored by TLC.

According to the case, a part of the product precipitated as a hydroxylammonium salt of the *N*-hydroxyimide. The solid was filtered, washed with ether and dried. It was next dispersed in 15 mL of water and diluted HCl was added until pH 1. *N*-hydroxyimides were filtered, washed with water and dried.

When the hydroxylammonium salt of the *N*-hydroxyimide doesn't precipitate in the mixture of acetonitrile and ether, the solvent of the reaction mixture was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in 10 mL of dichloromethane. Trifluoroacetic acid (2.5 mL) was added to the solution. After 5 minutes, water was added to the reaction mixture. The organic layer was washed with water (3 times), with brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. *N*-hydroxyimides obtained were purified by flash column chromatography using cyclohexan / ethyl acetate mixtures as eluent to give pure products.

3 Description of the products

2-Hydroxy-4,7-diphenylisoindole-1,3-dione (1)



This compound was synthesized according to the above General Procedure J from the imide **7** (299 mg, 1 mmol), Boc_2O (317 mg, 1.45 mmol, 1.45 equiv.), DMAP (\approx 2 mol. %) and a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (0.16 mL, 2.0 mmol, 2 equiv.) in acetonitrile (10 mL). In this case the hydroxylammonium salt precipitated and crude product was obtained after acidic treatment as a yellow solid. A purification by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent gave the *N*-hydroxyimide **1** as a white solid (123 mg, 0.4 mmol, 40 %).

mp: 231 °C. mp litt: 238 °C.¹

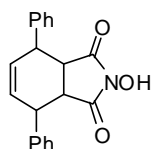
IR: 3421, 3064, 3033, 2963, 2366, 1787, 1716, 1474, 1088, 977, 879, 743 cm^{-1} .

MS (ESI): m/z 314 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 7.47 (m, 6H), 7.58 (m, 4H), 7.73 (s, 2H), 10.60 (bs, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 125.4 (2 C), 127.8 (4 CH), 128.3 (2 C), 129.4 (4 CH), 131.1 (2 C), 136.0 (2 C), 138.6 (2 CH), 163.0 (2 C).

2-Hydroxy-4,7-diphenyl-3a,4,7,7a-tetrahydroisoindole-1,3-dione (2)



This compound was synthesized according to the above General Procedure J from the imide **4** (500 mg, 1.65 mmol), Boc_2O (396 mg, 1.82 mmol, 1.1 equiv.), DMAP (\approx 2 mol. %) and a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (0.2 mL, 3.2 mmol, 1.9 equiv.) in acetonitrile (6 mL). In this case the hydroxylammonium salt precipitated and crude product was obtained after acidic treatment as a yellow solid. A purification by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent gave the *N*-hydroxyimide **2** as a white solid (175 mg, 0.57 mmol, 35 %).

IR: 3181, 3059, 1772, 1699, 1487, 1449, 1351, 1293, 1161, 1150, 744, 697 cm^{-1} .

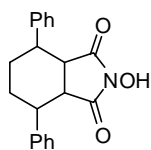
MS (ESI): m/z 320 [(M+H)⁺] (100%), 342 [(M+Na)⁺] (80%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 3.52 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 6.46 (m, 2H), 7.23-7.38 (m, 11H).

¹ Weizmann, C.; Bergmann, E.; Haskelberg, L. *J. Chem. Soc.* **1939**, 391-397.

Experimental data

2-Hydroxy-4,7-diphenylhexahydroisindole-1,3-dione (3)

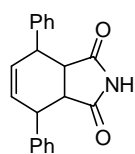


This compound was synthesized according to the above General Procedure J from the imide **8** (240 mg, 0.79 mmol), Boc_2O (189 mg, 0.87 mmol, 1.1 equiv.), DMAP (\approx 2 mol. %) and a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (0.08 mL, 1.185 mmol, 1.5 equiv.) in acetonitrile (10 mL). In this case the hydroxylammonium salt didn't precipitate and crude product was obtained after trifluoroacetic acid's work up. A purification by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent gave the pure *N*-hydroxyimide **3** as a white solid (63 mg, 0.20 mmol, 25 %).

IR: 3166, 3058, 3028, 2939, 2871, 1775, 1704, 1493, 1449, 1348, 1175, 752, 695 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 2.15 (m, 4H), 3.46 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 7.32 (m, 10H), 7.62 (bs, 1H).

4,7-diphenyl-3a,4,7,7a-tetrahydroisindole-1,3-dione (4)



Maleimide **6** (2.35 g, 24.25 mmol) was added to a stirred solution of 1,4-diphenylbuta-1,3-diene **5** (2 g, 24.25 mmol) in xylene (50 mL). After stirring for 30 h at 80 °C, a part of the Diels-Alder adduct crystallized in the reaction medium. The solid was filtered and dried to give pure Diels-Alder adduct **4** as an orange solid (4.4 g, 14.52 mmol, 60 %).

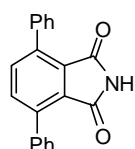
mp: 169 °C.

MS (ESI): m/z 304 [(M+H)⁺] (100%), 326 [(M+Na)⁺] (80%).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, 300 MHz) δ (ppm): 3.53 (d, 2H, $J = 4.0$ Hz), 3.83 (d, 2H, $J = 4.0$ Hz), 6.48 (s, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.35 (m, 8H), 10.89 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, 75 MHz) δ (ppm): 41.0 (2 CH), 47.7 (2 CH), 126.2 (2 CH), 127.8 (4 CH), 128.7 (4 CH), 131.4 (2 CH), 140.1 (2 C), 177.4 (2 C).

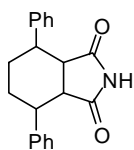
4,7-Diphenylisindole-1,3-dione (7)



The imide **4** (500 mg, 1.65 mmol) and sulphur (118 mg, 3.63 mmol, 2.2 equiv.) were heated at 220 °C for 30 min and then at 250 °C for 15 min. The mixture was cooled down to room temperature. After purification of the resulting solid by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent, the imide **7** was obtained as a brown solid (296 mg, 0.99 mmol, 60 %).

mp: 246-249 °C. mp litt: 245 °C. ¹

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.24 (s, 1H), 7.46 (m, 6H), 7.53 (m, 4H), 7.66 (s, 2H).

4,7-Diphenyl-hexahydroisindole-1,3-dione (8)²

The imide **4** (500 mg, 1.65 mmol) was dispersed in methanol (13 mL). Palladium on carbon (10 wt % Pd/C, 50 mg) was added. The mixture was stirred at room temperature for 50 h. The catalyst was removed by filtration over Celite. The solvent was removed under vacuum. The condensation gave the product **8** as a beige solid (280 mg, 0.92 mmol, 56 %).

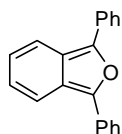
mp: 244 °C

IR: 3168, 3059, 2940, 2909, 2871, 1775, 1705, 1493, 1448, 1348, 1175, 1120, 751, 695 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 306 [(M+H)⁺] (100%), 328 [(M+Na)⁺] (80%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 1.99 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 10H), 10.97 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 22.0 (2 CH₂), 35.9 (2 CH), 47.2 (2 CH), 125.9 (2 CH), 127.6 (4 CH), 127.8 (4 CH), 142.2 (2 C), 178.4 (2 C).

1,3-Diphenyl-benzo[*c*]furan (12)

This compound was synthesized according to the General Procedure D from 2-benzoylbenzaldehyde **52** (203 mg, 0.95 mmol) in anhydrous THF (5 mL) and PhMgBr (0.48 mL, 2.0 M in THF, 0.96 mmol). The crude product **12** was obtained as a yellow solid (261 mg, 89 % yield determined by ¹H NMR). After purification by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 9/1), pure compound **12** was obtained as a yellow solid (227 mg, 0.84 mmol, 88 %). Analytically pure samples of **12** were obtained after recrystallization from pentane/ethyl acetate mixtures.

This compound was also synthesized according to the general procedure E from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (210 mg, 1.0 mmol), phenyl boronic acid (244 mg, 2 mmol, 2 equiv.), K₂CO₃ (414 mg, 3 mmol, 3 equiv), tri-1-naphthylphosphine (20.6 mg, 5 mol. %) and PdCl₂ (8.8 mg, 5 mol. %) in THF (5 mL). The crude product **12** was obtained as a yellow solid (359 mg, 90 % yield determined by ¹H NMR).

This compound was also synthesized according to the general procedure F from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (210 mg, 1.0 mmol), phenyl boronic acid (244 mg, 2 mmol, 2 equiv.), sodium methoxide (54 mg, 1 mmol, 1 equiv), 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium

² Punniyamurthy, T.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9439-9454.

Experimental data

chloride (4.2 mg, 1 mol. %) and rhodium chloride (2.6 mg, 1 mol. %) in DME (4.0 mL) and water (1.0 mL). The crude product **12** was obtained as a yellow solid (312 mg, 89 % yield determined by ^1H NMR).

mp: 127-128 °C. mp litt.: 129-131 °C.³

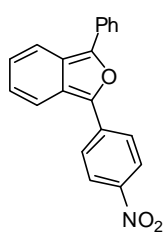
IR: 3048, 3020, 1664, 1595, 1490, 1441, 1204, 911, 761 cm^{-1} .

MS (DCI, NH_3 /isobutane): m/z 271 [(M+H)⁺] (100%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.03 (dd, 2H, $J = 6.9$ & 2.9 Hz), 7.28 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.47 (t, 4H, $J = 7.8$ Hz), 7.84, (dd, 2H, $J = 6.9$ & 2.9 Hz), 7.95 (d, 4H, $J = 7.3$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 120.3 (2 CH), 122.3 (2 C), 125.0 (4 CH), 125.3 (2 CH), 127.0 (2 CH), 129.1 (4 CH), 131.9 (2 C), 144.0 (2 C).

1-(4-Nitrophenyl)-3-phenyl-benzo[c]furan (**13**)



This compound was synthesized according to the General Procedure D from 2-(4-nitrobenzoyl)benzaldehyde **92** (273 mg, 1.07 mmol) in anhydrous THF (12 mL) and PhMgBr (0.6 mL, 1.82 M in THF, 1.07 mmol). Product **13** was obtained as a black solid (328 mg, 98 % yield determined by ^1H NMR). After purification by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 9/1), product **13** was obtained (264 mg, 0.83 mmol, 78 %).

mp: 165 °C (after recrystallization from pentane/ethyl acetate mixture). mp litt.: 165 °C.⁴

IR: 3097, 3062, 1584, 1486, 1441 cm^{-1} .

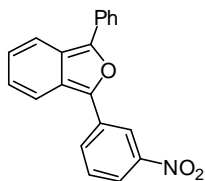
MS (DCI, NH_3 /isobutane): m/z 316 [(M+H)⁺] (100%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.09-7.26 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.85-7.93 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), 8.02 (m, 2H), 8.30 (m, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 119.7 (CH), 121.0 (CH), 122.8 (C), 124.0 (2 CH), 124.7 (2 CH), 125.1 (C), 125.6 (2 CH), 125.7 (CH), 127.5 (CH), 128.3 (CH), 129.3 (2 CH), 130.9 (C), 137.2 (C), 141.4 (C), 145.4 (C), 147.1 (C).

³ Baldwin, J. E.; Johnson, D. S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2147.

⁴ Amat-Guerri, F.; Lempe, E.; Lissi, E. A.; Rodriguez, F. J.; Trull, F. R. *J. Photochem. Photobiol. A*, **1996**, *93*, 49.

1-(3-Nitrophenyl)-3-phenyl-benzo[*c*]furan (14)

This compound was synthesized according to the General Procedure D from 2-(3-nitrobenzoyl)benzaldehyde **93** (498 mg, 1.95 mmol) in anhydrous THF (20 mL) and PhMgBr (1.07 mL, 1.82 M in THF, 1.95 mmol). The compound **14** was obtained as a deep red solid (539 mg, 87 % yield determined by ¹H NMR). After purification by flash chromatography (cyclohexan/ethyl acetate 9/1), product **14** was obtained (516 mg, 1.64 mmol, 84 %).

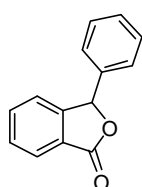
mp: 172-173 °C (after recrystallization from pentan/ethyl acetate mixture). mp litt.: 162-165 °C.⁴

IR: 3111, 3072, 1521, 1448, 1337, 1204, 747 cm⁻¹.

MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 316 [(M+H)⁺] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.02-7.13 (m, 2H), 7.34 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.50 (m, 2H), 7.58 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.78-7.86 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 8.04 (ddd, 1H, *J* = 8.2 & 2.2 & 0.9 Hz), 8.16 (ddd, 1H, *J* = 7.9 & 1.7 & 1.0), 8.68 (t, 1H, *J* = 1.9 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 118.9 (CH), 119.4 (CH), 120.7 (CH), 120.8 (CH), 122.4 (C), 123.6 (C), 125.3 (2 CH), 125.5 (CH), 126.7 (CH), 127.8 (CH), 129.2 (2 CH), 129.6 (CH), 130.0 (CH), 131.2 (C), 133.1 (C), 141.0 (C), 145.7 (C), 149.1 (C).

3-Phenylphthalide (36)

Benzene (6.85 mL, 77 mmol, 1.9 equiv.) was added to a stirred solution of 2-carboxybenzaldehyde **37** (6.0 g, 40 mmol) in sulfuric acid (95-97 %) (25 mL). The reaction mixture was stirred for 15 min, then poured into cold water (75 mL). The solid was filtered, washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, water and dried under vacuum. After recrystallization from methanol product **36** was obtained as a white solid (7.75 g, 37 mmol, 92 %)

mp: 111 °C. mp litt.⁵ = 112-114 °C.

MS (ESI): *m/z* 211 [(M+H)⁺] (100%), 233 [(M+Na)⁺] (20%).

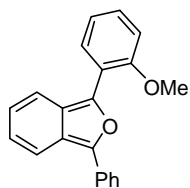
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 6.40 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.33 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.37 (m, 3H), 7.55 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.65 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.96 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 82.8 (CH), 122.7 (C), 123.0 (CH), 125.7 (C), 125.8 (CH), 127.1 (2 CH), 129.1 (2 CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 134.4 (CH), 136.5 (C), 149.8 (C).

⁵ Al-Hamdany, R.; Al-Rawi, J. M.; Ibrahim, S. *Journal für Praktische Chemie* **1987**, 329, 126-130.

Experimental data

1-(2-Methoxyphenyl)-3-phenyl-benzo[c]furan (**38**)



This compound was synthesized according the general procedure E from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (52.5 mg, 0.25 mmol), 2-methoxyphenyl boronic acid (76 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.), K₂CO₃ (103.5 mg, 0.75 mmol, 3 equiv), tri-1-naphthylphosphine (20.6 mg, 20 mol. %) and PdCl₂ (8.8 mg, 20 mol. %) in THF (2.5 mL). The crude product **38** was obtained as yellow-green oil (114.1 mg, 93 % yield determined by ¹H NMR).

This compound was also synthesized according the general procedure F from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (52.5 mg, 0.25 mmol), 2-methoxyphenyl boronic acid (76 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.), sodium methoxide (13.5 mg, 0.25 mmol, 1 equiv), 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium chloride (4.2 mg, 4 mol. %) and rhodium chloride (2.6 mg, 4 mol. %) in DME (2.0 mL) and water (0.5 mL). The crude product **38** was obtained as as yellow-green oil (125.5 mg, 20 % yield determined by ¹H NMR).

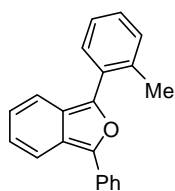
This compound was also synthesized according the general procedure G from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (52.5 mg, 0.25 mmol), 2-methoxyphenyl boronic acid (76 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.), sodium methoxide (13.5 mg, 0.25 mmol, 1 equiv), 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium chloride (2.1 mg, 2 mol. %) and rhodium chloride (1.3 mg, 2 mol. %) in DME (2.0 mL) and water (0.5 mL). The crude product **38** was obtained as as yellow-green oil (71.4 mg, 90 % yield determined by ¹H NMR). Purification by flash chromatography (dichloromethane), gave compound **38** as yellow-green oil (46.5 mg, 0.15 mmol, 62 %).

IR: 3056, 2929, 2834, 1597, 1579, 1491, 1465 1246, 1180, 1023, 753 cm⁻¹.

MS (DCI, methane/isobutane): *m/z* 301 [(M+H)⁺] (100 %), 317 [(M+CH₅)⁺] (30 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.92 (s, 3H), 6.89 – 7.11 (m, 4H), 7.22 – 7.35 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.66 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.75 (dd, 1H, *J* = 7.7 & 1.7 Hz), 7.80 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.92 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 55.7 (CH₃), 111.8 (CH), 119.7 (CH), 121.1 (CH), 122.0 (CH), 123.6 (2 C), 123.8 (CH), 124.9 (2 CH), 125.1 (CH), 126.7 (CH), 129.0 (2 CH), 129.1 (CH), 129.8 (C), 132.1 (C), 134.4 (C), 142.2 (C), 144.4 (C), 156.1 (C).

1-(2-Methylphenyl)-3-phenyl-benzo[*c*]furan (39)⁶

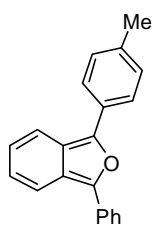
This compound was synthesized according the general procedure G from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (52.5 mg, 0.25 mmol), 2-methylphenyl boronic acid (68 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.), sodium methoxide (13.5 mg, 0.25 mmol, 1 equiv), 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium chloride (2.1 mg, 2 mol. %) and rhodium chloride (2.6 mg, 2 mol. %) in DME (2.0 mL) and water (0.5 mL). After purification by flash chromatography (dichloromethane), compound **39** was obtained as yellow oil (45 mg, 0.15 mmol, 59 %).

IR: 3056, 2952, 2925, 2852, 1663, 1599, 1490, 1457, 1448, 1380, 1264, 1204, 761 cm⁻¹.

MS (DCI, methane/isobutane): *m/z* 285 [(M+H)⁺] (100%), 301 [(M+CH₃)⁺] (15%), 313 [(M+C₂H₅)⁺] (9%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 2.51 (s, 3H), 6.93 (m, 2H), 7.21 (m, 4H), 7.37 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.48 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.56 (m, 1H), 7.75 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.81 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 21.3 (CH₃), 119.8 (CH), 120.4 (CH), 121.3 (C), 123.1 (C), 124.5 (2 CH), 124.6 (CH), 125.2 (CH), 126.0 (CH), 126.7 (CH), 128.1 (CH), 129.0 (2 CH), 129.1 (CH), 130.3 (C), 131.5 (CH), 132.0 (C), 136.6 (C), 144.0 (C), 145.3 (C).

1-(4-Methylphenyl)-3-phenyl-benzo[*c*]furan (40)

This compound was synthesized according the general procedure G from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (52.5 mg, 0.25 mmol), 4-methylphenyl boronic acid (68 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.), sodium methoxide (13.5 mg, 0.25 mmol, 1 equiv), 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium chloride (2.1 mg, 2 mol. %) and rhodium chloride (1.3 mg, 2 mol. %) in DME (2.0 mL) and water (0.5 mL). The crude product **40** was obtained as yellow oil. Purification by flash chromatography (dichloromethane), gave compound **40** as a yellow solid (36 mg, 0.13 mmol, 51 %).

mp: 69 °C . mp litt: 84-85 °C.⁷

MS (DCI, methane/isobutane): *m/z* 285 [(M+H)⁺] (100%), 313 [(M+C₂H₅)⁺] (5%).

IR: 3024, 2922, 2853, 1724, 1653, 1597, 1496, 1448, 1205, 1016, 798 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 6.89 (m, 2H), 7.19 (d, 3H, *J* = 7.5 Hz), 7.38 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.74 (m, 4H), 7.84 (m, 2H).

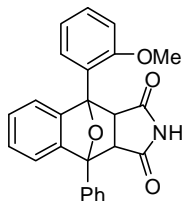
⁶ Kuninobu, Y.; Nishina, Y.; Nakagawa, C.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12376-12377.

⁷ Zajac, W. W.; Pichler, D. E. *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 833-836.

Experimental data

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 20.4 (CH_3), 119.1 (CH), 119.3 (CH), 120.6 (C), 121.1 (C), 123.6 (2 CH), 123.7 (3 CH), 124.1 (CH), 125.6 (CH), 127.85 (2 CH), 127.92 (C), 128.6 (2 CH), 130.8 (C), 131.9 (C), 142.2 (C), 143.1 (C).

4-(2-Methoxyphenyl)-9-phenyl-4,9-epoxy-3a,4,9,9a-tetrahydro-benzo[f]isoindole-1,3-dione (42)



A dry and argon flushed 250 ml flask was charged with 3-phenylphthalide **36** (5 g, 23.8 mmol) and anhydrous THF (30 mL). The Grignard reagent (25.68 mL of a 1.02 M solution in THF freshly prepared from *o*-bromomethoxybenzene and magnesium turnings) was slowly added at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. A solution of 4 M HCl (25 mL) was slowly added at 0 °C, the mixture was warmed to room temperature and stirred for 1h then extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuum to give **38**. The 1,3-diarylbenzo[c]furan **38** so obtained and maleimide **6** (2.30 g, 23.8 mmol) were stirred in toluene (25 mL) for 3 h. The Diels-Alder adduct crystallized from the reaction medium. The solid was filtered, wash with toluene and dried to give pure Diels-Alder adduct **42** as a white solid (6.13 g, 15.44 mmol, 65 % yield from phthalide **36**).

mp: 176 °C.

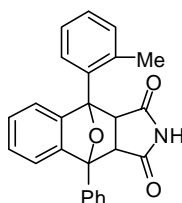
IR: 3166, 3064, 2970, 2802, 1770, 1707, 1496, 1351, 1254, 1192, 1026, 776, 699 cm^{-1} .

MS (ESI): m/z 380 [(M-H) $^-$] (100%).

^1H NMR ($\text{DMSO } d_6$, 300 MHz) δ (ppm): 3.59 (s, 3H), 4.06 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 4.55 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 6.79 (m, 2H), 7.81 (m, 4H), 7.50 (m, 4H), 7.86 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 10.61 (s, 1H).

^{13}C NMR ($\text{DMSO } d_6$, 75 MHz) δ (ppm): 53.6 (CH), 54.3 (CH), 55.9 (CH_3), 89.1 (C), 89.6 (C), 113.0 (CH), 120.0 (CH), 120.1 (CH), 120.2 (CH), 122.9 (C), 127.1 (2 CH), 127.3 (CH), 127.5 (CH), 128.4 (3 CH), 130.7 (CH), 131.0 (CH), 137.1 (C), 143.2 (C), 143.9 (C), 159.0 (C), 175.3 (C), 175.7 (C).

4-(2-Methylphenyl)-9-phenyl-4,9-epoxy-3a,4,9,9a-tetrahydro-benzo[f]isoindole-1,3-dione (43)



A dry and argon flushed 100 ml flask was charged with 3-phenylphthalide **36** (2.5 mg, 11.9 mmol) and anhydrous THF (12 mL). The Grignard reagent (13.04 mL of a 0.9 M solution in THF freshly prepared from *o*-bromotoluene and magnesium turnings) was slowly added at 0 °C. The resulting mixture was

stirred at room temperature for 3 h. A solution of 4 M HCl (15 mL) was slowly added at 0 °C, the mixture was warmed to room temperature and stirred for 1h then extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuum to give **39**. The 1,3-diarylbenzo[*c*]furan **39** so obtained and maleimide **6** (1.15 g, 11.9 mmol) were stirred in toluene (12 ml) for 2 h. The Diels-Alder adduct crystallized from the reaction medium. The solid was filtered, wash with toluene and dried to give pure Diels-Alder adduct **43** as a white solid (1.85 g, 4.8 mmol, 41 % yield from phthalide **36**).

mp: 153 °C.

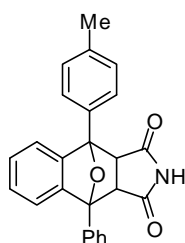
IR: 3163, 3065, 2791, 1772, 1708, 1350, 1311, 1187, 1156 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 380 [(M+H)⁺] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ(ppm): 2.11 (s, 3H), 4.12 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 4.49 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 6.70 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.55 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.87 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 8.19 (m, 1H), 10.74 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 21.2 (CH₃), 54.2 (C), 54.3 (C), 89.8 (C), 90.9 (C), 120.0 (CH), 120.3 (CH), 125.6 (CH), 126.9 (2 CH), 128.01 (CH), 128.02 (CH), 128.54 (CH), 128.57 (2 CH), 129.0 (CH), 129.7 (CH), 131.6 (CH), 133.2 (C), 136.8 (C), 138.2 (C), 143.2 (C), 143.4 (C), 175.4 (C), 175.5 (C).

4-(4-Methylphenyl)-9-phenyl-4,9-epoxy-3a,4,9,9a-tetrahydro-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (**44**)



A dry and argon flushed 50 ml flask was charged with 3-phenylphthalide **36** (4.4 g, 21 mmol) and anhydrous THF (25 mL). The Grignard reagent (31.55 mL of a 0.83 M solution in THF freshly prepared from *p*-bromotoluene and magnesium turnings) was slowly added at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. A solution of 4 M HCl (22.5 mL) was slowly added at 0 °C, the mixture was warmed to room temperature and stirred for 1h then extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuum to give **41**. The 1,3-diarylbenzo[*c*]furan **41** so obtained and maleimide **6** (2.07 g, 21 mmol) were stirred in toluene (22 ml) for 20 h. The Diels-Alder adduct crystallized from the reaction medium. The solid was filtered, wash with toluene and dried to give a pure solid. The solvent of the organic layer was removed in vacuum. The solid so obtained was washed with toluene to give the Diels-Alder adduct. The two solid were mixed and the product **44** was obtained as a beige solid (6.05 g, 15.8 mmol, 75 % yield from phthalide **36**).

Experimental data

mp: 145 °C.

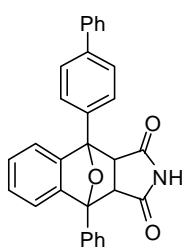
IR: 3190, 3098, 3066, 2987, 1772, 1703, 1457, 1449, 1337, 1312, 1286, 1181, 1002, 828, 735, 697 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 380 [(M- H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 2.40 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 6.87 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.41 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.80 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.93 (m, 2H), 10.75 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 20.9 (CH₃), 55.07 (CH), 55.13 (CH), 89.45 (C), 89.51 (C), 120.2 (CH), 120.3 (CH), 126.8 (CH), 127.0 (2 CH), 127.90 (CH), 127.93 (CH), 128.5 (2 CH), 128.6 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (2 CH), 133.7 (C), 136.7 (C), 137.9 (C), 144.1 (C), 144.2 (C), 175.60 (C), 175.64 (C).

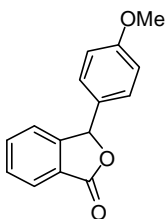
4-(4-Phenyl-phenyl)-9-phenyl-4,9-epoxy-3a,4,9,9a-tetrahydro-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (45)



A dry and argon flushed 50 mL flask was charged with 3-phenylphthalide **36** (631.5 mg, 3 mmol) and anhydrous THF (8 mL). The 4-phenylphenyl magnesium bromide (8.6 mL of a 0.35 M solution in THF) was slowly added at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 h. A solution of 4 M HCl (15 mL) was slowly added at 0 °C, the mixture was warmed to room temperature and stirred for 1h then extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuum to give **41**. The 1,3-diarylbenzo[*c*]furan **41** so obtained and maleimide **6** (291.2 mg, 3 mmol) were stirred in toluene (10 mL) for 20 h. The Diels-Alder adduct crystallized from the reaction medium. The solid was filtered, wash with toluene and dried to give Diels-Alder adduct **45** as a white solid (721 mg, 1.65 mmol, 55 %).

MS (DCI methane/isobutane): *m/z* 442 [(M-H)⁻] (100%), 470 [(M+C₂H₅)⁻] (20%).

3-(4-Methoxyphenyl)phthalide (46)



p-Methoxybenzene (1.45 mL, 13.32 mmol, 2 equiv.) was added to a stirred solution of 2-carboxybenzaldehyde **37** (1 g, 6.67 mmol) in sulfuric acid (95-97 %) (5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h, then poured into cold water (15 mL). The solid was filtered, washed with a saturated solution of NaHCO₃, water and dried under vacuum. After recrystallization from methanol product **46** was obtained as a white solid (1.045 g, 4.3 mmol, 65 %)

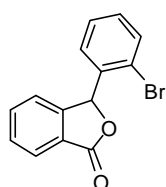
mp: 116 °C. mp litt.: 117-119 °C.⁵

MS (ESI): m/z 241 [(M+H)⁺] (100%), 263 [(M+Na)⁺] (50%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 3.80 (s, 3H), 6.37 (s, 1H), 6.89 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.17 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.31 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz), 7.60 (m, 2H), 7.96 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 55.4 (CH₃), 82.8 (CH), 114.4 (2 CH), 123.0 (CH), 125.7 (CH), 126.1 (C), 128.4 (C), 128.9 (2 CH), 129.4 (CH), 134.3 (CH), 135.2 (C), 149.9 (C), 160.5 (C).

3-(2-Bromophenyl)phthalide (47a)



Bromobenzene (2.8 mL, 26.6 mmol, 2 equiv.) was added to a stirred solution of 2-carboxybenzaldehyde **37** (2 g, 13.3 mmol) in sulfuric acid (95-97 %) (10 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min and then poured into cold water (15 mL). The solid was filtered, washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, water and dried under vacuum to give a solid (3.34 g) containing the two isomers **47a** and **47b** (ratio 65/35 **47a/47b** was determined by gaz chromatography analysis). After 3 recrystallizations from methanol the product **47a** was obtained pure (99 % determined by GC analysis) as a white solid (1.4 g, 3.6 mmol, 27 %).

Rt: **47a** = 4.54 min; **47b** = 5.09 min.

mp: 111 °C. mp litt.: 102-114 °C.⁵

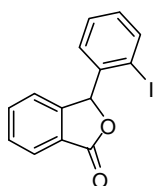
IR: 3059, 2924, 1761, 1611, 1596, 1464, 1439, 1282, 1209, 1061, 994, 742 cm⁻¹.

MS (ESI): m/z 289 [(M+H)⁺] (50%), 291 [(M+H)⁺] (45%), 311 [(M+Na)⁺] (100%), 313 [(M+Na)⁺] (85%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 6.94 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.24 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.96 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 81.3 (CH), 122.8 (C), 123.1 (CH), 125.4 (C), 125.9 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 129.7 (CH), 130.6 (CH), 133.4 (CH), 134.6 (CH), 136.3 (C), 149.6 (C), 170.6 (C).

3-(2-Iodophenyl)phthalide (48a)



Iodobenzene (5.94 mL, 53.2 mmol, 2 equiv.) was added to a stirred solution of 2-carboxybenzaldehyde **37** (4 g, 26.6 mmol) in sulfuric acid (95-97 %) (20 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min and then poured into cold water (15 mL). The solid was filtered, washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, water and dried under vacuum to give a solid (9.38 g) containing the two isomers **48a** and **48b** (ratio 67/33 **48a/48b** was determined by gaz chromatography analysis).

Experimental data

After 3 recrystallisations from methanol the product **48a** was obtained pure (99 % determined by GC analysis) as a white solid (2.59 g, 7.7 mmol, 29 %).

Rt: **48a** = 8.4 min; **48b** = 9.8 min.

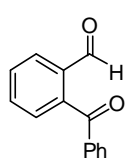
mp: 133 °C. mp litt.: 121-122 °C.⁸

MS (ESI): m/z 337[(M+H)⁺] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 6.83 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.06 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.28 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.95 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 85.6 (CH), 98.1 (C), 123.1 (CH), 125.4 (C), 125.9 (CH), 127.7 (CH), 128.9 (CH), 129.7 (CH), 130.9 (CH), 134.5 (CH), 139.3 (C), 140.0 (CH), 149.4 (C), 170.5 (C).

2-Benzoylbenzaldehyde (**52**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure C from salicylaldehyde *N*-benzoylhydrazone **70** (23 g, 100 mmol) and lead tetraacetate (46.7 g, 100 mmol) in tetrahydrofuran (400 mL). After purification, compound **52** was obtained as a white solid (18.74 g, 89 mmol, 89 %).

mp: 63-65 °C. mp litt.: 62.1-63.2 °C.⁹

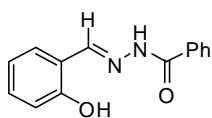
IR: 3082, 2865, 2767, 1663 cm⁻¹.

MS (DCI, NH₃/isobutane): m/z 211 [(M+H)⁺] (100%), 227 [(M+NH₄)⁺] (25%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.26-7.51 (m, 3H), 7.60 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.67 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 8.02 (m, 1H), 10.02 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 128.7 (2 CH), 128.9 (CH), 130.0 (2 CH), 130.1 (CH), 130.7 (CH), 133.4 (CH), 133.7 (CH), 135.5 (C), 137. (C), 141.5 (C), 190.6 (CH), 196.6 (C).

Salicylaldehyde *N*-benzoylhydrazone (**70**)



This compound was synthesized according to General Procedure A from salicylaldehyde (14.95 g, 120 mmol) in acetic acid (600 mL) and benzhydrazide (16.34 g, 120 mmol). Compound **70** was obtained as a white solid (26.21 g, 109 mmol, 91 %).

mp: 170-171 °C (after recrystallization from acetic acid). mp litt.: 169 °C.¹⁰

IR: 3267, 3059, 2797, 1672, 1622, 1606, 1539, 1272 cm⁻¹.

⁸ Muraki, T.; Togo, H.; Yokoyama, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1713-1716.

⁹ Liu, C. Y.; Ren, H.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 617.

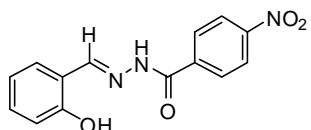
¹⁰ Dimmock, J. R.; Baker, G. B.; Taylor, W. G. *Can. J. Chem.* **1972**, *7*, 100.

MS (DCI, NH₃/isobutane): m/z 241 [(M+H)⁺] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 6.93 (t, 2H, J = 8.5 Hz), 7.30 (m, 1H), 7.54-7.64 (m, 4H), 7.95 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 8.65 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 12.10 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 116.4 (CH), 118.6 (C), 119.3 (CH), 127.6 (2 CH), 128.5 (2 CH), 129.5 (CH), 131.3 (CH), 131.9 (CH), 132.8 (C), 148.3 (CH), 157.5 (C), 162.8 (C).

Salicylaldehyde *N*-(4-nitrobenzoyl)hydrazone (71)



This compound was synthesized according to the above General Procedure A from salicylaldehyde (1.22 g, 10 mmol) in acetic acid (50 mL) and 4-nitrobenzhydrazide (1.81 g, 10 mmol). Compound **71** was obtained as a white solid (2.74 g, 9.6 mmol, 96 %).

mp: 277-279 °C (after recrystallization from acetic acid). mp litt.: 281 °C.¹¹

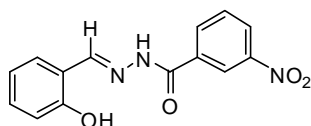
IR: 3206, 3061, 1645, 1619, 1597, 1340, 1289 cm⁻¹.

MS (ESI): m/z 284 [(M-H)⁻] (100%), 320 [(M+Cl)⁻] (20%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 6.93 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H, J = 7.6 & 1.5 Hz), 8.17 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.37 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.68 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 12.34 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 116.4 (CH), 118.6 (C), 119.4 (CH), 123.6 (2 CH), 129.2 (2 CH), 129.3 (CH), 131.7 (CH), 138.5 (C), 149.0 (CH), 149.3 (C), 157.5 (C), 161.2 (C).

Salicylaldehyde *N*-(3-nitrobenzoyl)hydrazone (72)



This compound was synthesized according to the above General Procedure A from salicylaldehyde (611 mg, 5 mmol) in acetic acid (25 mL) and 3-nitrobenzhydrazide (907 mg, 5 mmol). Compound **72** was obtained as a white solid (1.35 g, 4.75 mmol, 95 %).

mp: 242-243 °C (after recrystallization from acetic acid). mp litt.: 244 °C.¹²

IR: 3221, 3057, 1647, 1610, 1343, 1266 cm⁻¹.

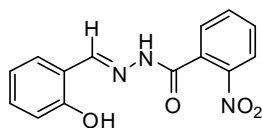
MS (DCI, NH₃/isobutane): m/z 286 [(M+H)⁺] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 6.93 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.85 (t, 1H, J = 8 Hz), 8.37-8.46 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 12.37 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 116.4 (CH), 118.7 (C), 119.4 (CH), 122.2 (CH), 126.4 (CH), 129.2 (CH), 130.3 (CH), 131.6 (CH), 134.1 (CH), 134.2 (C), 147.8 (C), 148.8 (CH), 157.4 (C), 160.7 (C).

¹¹ Fischer, R.; Moor, A. *Mikrochem.* **1934**, *15*, 74.

Salicylaldehyde *N*-(2-nitrobenzoyl)hydrazone (73)



This compound was synthesized according to the above General Procedure A from salicylaldehyde (611 mg, 5 mmol) in acetic acid (25 mL) and 2-nitrobenzhydrazide (907 mg, 5 mmol). Compound **73** was obtained as a yellow solid (1.30 g, 4.55 mmol, 91 %).

mp: 189 °C (after recrystallization from acetic acid). mp litt.: 193 °C.¹²

IR: 3074, 2852, 1669, 1606, 1520, 1347, 1265 cm⁻¹.

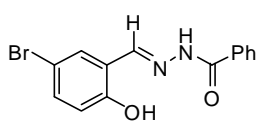
MS (ESI): *m/z* 284 [(M-H)⁻] (100%), 320 [(M+Cl)⁻] (35%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): (mixture of isomers) *isomer 1*: 6.93 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 12.07 (bs, 1H); *isomer 2*: 6.71-6.82 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 12.07 (bs, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): (mixture of isomers) *isomer 1*: 116.4 (CH), 118.6 (C), 119.4 (CH), 124.4 (CH), 129.1 (CH), 129.6 (CH), 131.4 (CH), 131.7 (CH), 134.0 (CH), 147.0 (C), 148.2 (CH), 157.3 (C), 161.5 (C), 167.5 (C); *isomer 2*: 116.1 (CH), 118.6 (C), 119.3 (CH), 123.6 (CH), 126.4 (CH), 129.3 (CH), 130.6 (CH), 131.2 (CH), 134.4 (CH), 142.5 (CH), 146.4 (C), 156.4 (C), 161.5 (C), 167.5 (C).

Anal. Calcd for C₁₄H₁₁N₃O₄: C, 58.95; H, 3.89; N, 14.73. **Found:** C, 59.13; H, 3.95; N, 14.66.

5-Bromosalicylaldehyde *N*-benzoylhydrazone (74)



This compound was synthesized according to the above General Procedure A from 5-bromosalicylaldehyde (1 g, 5 mmol) in acetic acid (25 mL) and benzhydrazide (681 mg, 5 mmol). Compound **74** was obtained as a white solid (1.36 g, 4.25 mmol, 85 %).

mp: 206-207 °C (after recrystallization from acetic acid). mp litt.: 203-205 °C.¹³

IR: 3215, 3055, 1642, 1617, 1602, 1540, 1473, 1267, 688 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 319 [(M)⁺] (100%), 321 [(M)⁺] (100%).

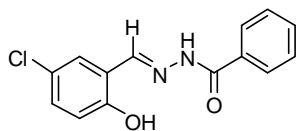
¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 6.90 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.43 (dd, 1H, *J* = 8.8 & 2.4 Hz), 7.44-7.61 (m, 3H), 7.80 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 7.95 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz), 8.63 (s, 1H), 11.31 (bs, 1H), 12.18 (bs, 1H).

¹² Grammaticakis, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1955**, 659.

¹³ Bhat, A. K.; Bhamaria, R. P.; Patel, M. M. R.; Bellare, R. A.; Deliwala, C. V. *Indian J. Chem.* **1972**, *10*, 694.

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 110.4 (C), 118.6 (CH), 121.3 (C), 127.6 (2 CH), 128.5 (2 CH), 130.5 (CH), 132.0 (CH), 132.7 (C), 133.5 (CH), 145.7 (CH), 156.4 (C), 162.9 (C).

5-Chlorosalicylaldehyde *N*-benzoylhydrazone (75)



This compound was synthesized according to the above General Procedure A from 5-chlorosalicylaldehyde (156.6 mg, 1 mmol) in acetic acid (5 mL) and benzhydrazide (136.1 mg, 1 mmol). Compound **75** was obtained as a white solid (251 mg, 0.92 mmol, 92 %).

mp: 221-222 °C. mp litt.: 209-201 °C.¹³

IR: 3214, 3063, 1672, 1577, 12543, 1477, 1446, 1278, 1184, 1150, 969, 927, 820 cm⁻¹.

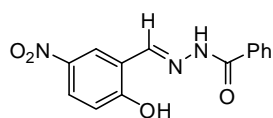
MS (ESI): *m/z* 275 [(M+H)⁺] (10 %), 297 [(M+Na)⁺] (100 %), 313 [(M+K)⁺] (25 %)

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 6.95 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.30 (dd, 1H, *J* = 8.7 & 2.1 Hz), 7.53 (m, 3H), 7.66 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.95 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz), 8.63 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 12,18 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 118.2 (CH), 120.7 (C), 123.0 (C), 127.7 (3 CH), 128.5 (2 CH), 130.8 (CH), 132.0 (CH), 132.7 (C), 145.9 (CH), 156.0 (C), 163.0 (C).

Anal. Calcd for C₁₄H₁₁ClN₂O₂: C, 61.22; H, 4.04; N, 10.20. **Found:** C, 61.49; H, 3.98; N, 10.18.

5-Nitrosalicylaldehyde *N*-benzoylhydrazone (76)



This compound was synthesized according to the above General Procedure A from 5-nitrosalicylaldehyde (836 mg, 5 mmol) in acetic acid (20 mL) and benzhydrazide (680 mg, 5 mmol). Compound **76** was obtained as a yellow solid (1.36 g, 4.8 mmol, 95 %).

mp: 293-294 °C. mp litt.: 294-296 °C.¹³

IR: 3304, 3070, 2745, 1633, 1600, 1337, 1289, 1074 cm⁻¹.

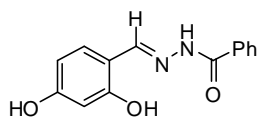
MS (ESI): *m/z* 284 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 7.11 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 7.57 (m, 3H), 7.95 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 8.16 (dd, 1H, *J* = 9.1 & 2.6 Hz), 8.58 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 8.74 (s, 1H), 12.27 (m, 2H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 117.1 (CH), 120.0 (C), 123.8 (CH), 126.5 (CH), 127.7 (2 CH), 128.5 (2 CH), 132.0 (C), 132.7 (C), 139.9 (CH), 144.4 (CH), 162.6 (C), 163.2 (C).

Experimental data

4-Hydroxysalicylaldehyde *N*-benzoylhydrazone (77)



This compound was synthesized according to the above General Procedure A from 2,4-dihydroxybenzaldehyde (691 mg, 5 mmol) in acetic acid (25 mL) and benzhydrazide (680 mg, 5 mmol). Compound **77** was obtained as a beige solid (1.14 g, 4.45 mmol, 89 %).

mp: 249-250 °C.

IR: 3254, 3057, 2773, 1652, 1630, 1603, 1281, 1259 cm⁻¹.

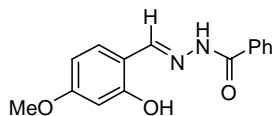
MS (ESI): *m/z* 257 [(M+H)⁺] (40%), 279 [(M+Na)⁺] (100%), 295 [(M+K)⁺] (25%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 6.37 (m, 2H), 7.30 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.92 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 9.90-10.00 (bs, 1H), 11.45-11.55 (bs, 1H), 10.85-10.95 (bs, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 102.7 (CH), 107.7 (CH), 110.5 (C), 127.5 (2 CH), 128.5 (2 CH), 131.4 (CH), 131.8 (CH), 133.0 (C), 149.3 (CH), 159.5 (C), 160.7 (C), 162.5 (C).

Anal. Calcd for C₁₄H₁₂N₂O₃: C, 65.62; H, 4.72; N, 10.93. **Found:** C, 65.40; H, 4.63; N, 10.85.

4-Methoxysalicylaldehyde *N*-benzoylhydrazone (78)



This compound was synthesized according to the above General Procedure A from 4-methoxysalicylaldehyde (761 mg, 5 mmol) in acetic acid (20 mL) and benzhydrazide (680 mg, 5 mmol). Compound **78** was obtained as a white solid (1.30 g, 4.80 mmol, 96 %).

mp: 181 °C.

IR: 3166, 3031, 2837, 2358, 1628, 1600, 1551, 1509, 1287, 1277 cm⁻¹.

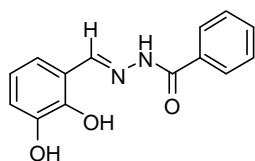
MS (ESI): *m/z* 269 [(M-H)⁻] (100%), 304 [(M+Cl)⁻] (10%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 3.78 (s, 3H), 6.53 (m, 2H), 7.42 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.51-7.60 (m, 3H), 7.92 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 11.65 (s, 1H), 11.99 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 55.3 (CH₃), 101.2 (CH), 106.4 (CH), 111.7 (C), 127.5 (2 CH), 128.5 (2 CH), 131.1 (CH), 131.8 (CH), 132.9 (C), 148.9 (CH), 159.4 (C), 162.1 (C), 162.6 (C).

Anal. Calcd for C₁₅H₁₄N₂O₃: C, 66.66; H, 5.22; N, 10.36. **Found:** C, 66.39; H, 5.42; N, 10.57.

3-Hydroxysalicylaldehyde *N*-benzoylhydrazone (79)



This compound was synthesized according to the above General Procedure A from 2,3-dihydroxybenzaldehyde (691 mg, 5 mmol) in acetic acid (25 mL) and benzhydrazide (680 mg, 5 mmol). Compound **79** was obtained as a beige solid (1.18 g, 4.6 mmol, 92 %).

mp: 282 °C.

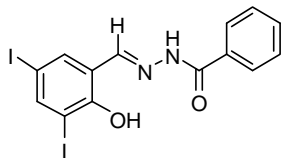
IR: 3479, 3180, 3030, 1645, 1554, 1458, 1293, 1269, 1201, 962, 902, 727, cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 257 [(M+H)⁺] (40%), 279 [(M+Na)⁺] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 6.73 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 6.86 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 6.96 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz), 7.54 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 7.61 (m, 1H), 7.94 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz), 8.60 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 12.11 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 118.1 (CH), 119.5 (C), 119.9 (CH), 120.8 (CH), 128.4 (2 CH), 129.4 (2 CH), 132.8 (CH), 133.6 (C), 146.5 (C), 147.0 (C), 150.0 (CH), 163.8 (C).

3,5-Diiodosalicylaldehyde *N*-benzoylhydrazone (**80**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure A from 3,5-diiodosalicylaldehyde (1.87 g, 5 mmol) in acetic acid (30 mL) and benzhydrazide (680 mg, 5 mmol). Compound **80** was obtained as a white solid (2.11 g, 4.2 mmol, 86 %).

mp: 263 °C.

IR: 3213, 3054, 1643, 1604, 1542, 1433, 1415, 1344, 1163, 1150, 963, 865, 724, 692 cm⁻¹.

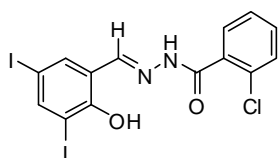
MS (ESI): *m/z* 491 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.56 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.88 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.95 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz), 8.05 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.44 (s, 1H), 12.52 (s, 1H), 12.95 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 82.0 (C), 87.7 (C), 120.3 (C), 127.8 (2 CH), 128.6 (2 CH), 132.1 (C), 132.3 (CH), 138.8 (CH), 146.5 (CH), 147.1 (CH), 156.6 (C), 163.0 (C).

Anal. Calcd for C₁₄H₁₀I₂N₂O₂: C, 34.19; H, 2.05; N, 5.70. **Found:** C, 34.55; H, 1.99; N, 5.49.

3,5-Diiodosalicylaldehyde *N*-(2-chlorobenzoyl)hydrazone (**81**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure A from 3,5-diiodosalicylaldehyde (1.87 g, 5 mmol) in acetic acid (30 mL) and 2-chlorobenzhydrazide (853 mg, 5 mmol). Compound **81** was obtained as a white solid (2.3 g, 4.4 mmol, 87 %).

mp: 229-231 °C (after recrystallization from acetic acid).

IR: 3179, 3015, 1704, 1660 1600, 1537, 1296 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 525 [(M-H)⁻] (100%).

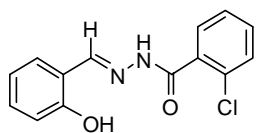
Experimental data

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): (mixture of isomers) isomer 1: 7.48-7.65 (m, 4H), 7.88 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 12.58 (s, 1H), 12.68 (s, 1H); isomer 2: 7.48-7.65 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 12.41 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): (mixture of isomers) isomer 1: 82.1 (C), 87.7 (C), 120.1 (C), 127.3 (CH), 129.4 (CH), 129.8 (CH), 130.5 (C), 131.8 (CH), 134.0 (C), 138.9 (CH), 146.7 (CH), 147.5 (CH), 156.5 (C), 162.4 (C); isomer 2: 82.5 (C), 87.4 (C), 120.3 (C), 127.5 (CH), 128.2 (CH), 129.1 (C), 129.4 (C), 131.1 (CH), 134.8 (C), 138.6 (CH), 144.5 (CH), 146.5 (CH), 155.4 (C), 167.9 (C).

Anal. Calcd for C₁₄H₉ClN₂O₂: C, 31.94; H, 1.72; N, 5.32. **Found:** C, 32.16; H, 1.68; N, 5.19.

Salicylaldehyde *N*-(2-chlorobenzoyl)hydrazone (82)



This compound was synthesized according to the above General Procedure A from salicylaldehyde (1.44 g, 11.8 mmol) in acetic acid (60 mL) and 2-chlorobenzhydrazide (2.00 g, 11.8 mmol). Compound **82** was obtained as a white solid (2.66 g, 9.67 mmol, 82 %).

mp: 158°C. mp litt.: 147 °C.¹⁴

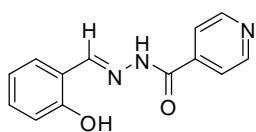
IR: 3161, 3006, 1653, 1624, 1540, 1489, 1472, 1361, 1270, 1151, 875, 747 cm⁻¹.

MS (DCI, methane/isobutane): *m/z* 275 [(M+H)⁺] (100%), 303 [(M+C₂H₅)⁺] (22%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): (mixture of isomers) isomer 1: 6.93 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.44-7.62 (m, 5H), 8.49 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 12.12 (s, 1H); isomer 2: 6.78 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.44-7.62 (m, 4H), 8.29 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 12.12 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): (mixture of isomers) isomer 1: 116.4 (CH), 118.6 (C), 119.42 (CH), 127.3 (CH), 129.2 (CH), 129.4 (CH), 129.8 (CH), 130.5 (C), 131.60 (CH), 131.63 (CH), 134.7 (C), 148.1 (C), 157.4 (C), 162.2 (C); isomer 2: 116.1 (CH), 118.9 (C), 119.39 (CH), 127.2 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 129.1 (CH), 130.5 (C), 130.8 (CH), 131.2 (CH), 135.6 (C), 144.0 (C), 156.5 (C), 162.2 (C).

Salicylaldehyde *N*-isonicotinoylhydrazone (83)



This compound was synthesized according to the above General Procedure A from salicylaldehyde (611 mg, 5 mmol) in acetic acid (30 mL) and isonicotinoic acid hydrazide (686 mg, 5 mmol). Compound **83** was obtained as a white solid (1.06 g, 4.4 mmol, 88 %).

¹⁴ Dutta, M. M.; Goswami, B. N.; Katakya, J. C. S. *J. Indian Chem. Soc.* **1990**, 332-334.

mp: 272-276 °C. mp litt.: 253-254 °C.¹⁵

IR: 3181, 3001, 2970, 1680, 1566, 1554, 1289, 1273, 1157, 1068, 851, 687 cm⁻¹.

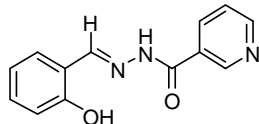
MS (ESI): *m/z* 242 [(M+H)⁺] (95%), 264 [(M+Na)⁺] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 6.94 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.84 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz), 8.68 (s, 1H), 8.79 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz), 11.07 (s, 1H), 12.28 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 116.4 (CH), 118.6 (C), 119.4 (CH), 121.5 (2 CH), 129.2 (CH), 131.7 (CH), 139.9 (C), 148.9 (CH), 150.4 (2 CH), 157.4 (C), 161.3 (C).

Anal. Calcd for C₁₃H₁₁N₃O₂: C, 64.72; H, 4.60; N, 17.42; **Found:** C, 64.51; H, 4.65; N, 17.06.

Salicylaldehyde *N*-nicotinoylhydrazone (**84**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure A from salicylaldehyde (611 mg, 5 mmol) in acetic acid (30 mL) and nictinoic acid hydrazide (686 mg, 5 mmol). Compound **84** was obtained as a white solid (1.12 g, 4.65 mmol, 93 %).

mp: 187-188°C mp litt.: 175-177 °C.¹⁶

IR: 3267, 3044, 1663, 1607, 1480, 1349, 1282, 1269, 1148, 874, 751, 733 cm⁻¹.

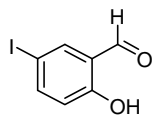
MS (ESI): *m/z* 242 [(M+H)⁺] (95%), 264 [(M+Na)⁺] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 6.93 (m, 2H), 7.30 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz), 7.58 (m, 2H), 8.28 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.66 (s, 1H), 8.77 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz), 9.10 (s, 1H), 11.15 (s, 1H) 12.23 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 116.4 (CH), 118.6 (C), 119.4 (CH), 123.6 (CH), 128.7 (C), 129.3 (CH), 131.6 (CH), 135.4 (CH), 148.6 (2 CH), 152.4 (CH), 157.5 (C), 161.4 (C).

Anal. Calcd for C₁₃H₁₁N₃O₂: C, 64.72; H, 4.60; N, 17.42; **Found:** C, 64.53; H, 4.65; N, 17.11.

5-Iodosalicylaldehyde



To a solution of salicylaldehyde (20.0 g, 164 mmol) in acetic acid (200 mL) was added iodine monochloride (9.2 mL, 181 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 days and at 40 °C for 1 day. The mixture was poured into water, the aqueous solution was extracted with ethyl acetate then the organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃, with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuum to give a solid. The solid was washed with diethyl ether to give pure 5-iodosalicylaldehyde as a white solid (7.55 g, 30 mmol, 18 %).

¹⁵ Kumar, S.; Kumar, D. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 3683 - 3699.

¹⁶ Sacconi, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5434-5435.

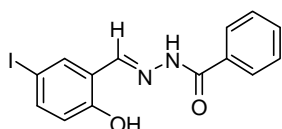
Experimental data

mp: 88 °C. mp litt : 83 °C.¹⁷

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6.79 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.75 (dd, 1H, *J* = 8.7 & 0.7 Hz), 7.84 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 10.93 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 80.4 (C), 120.3 (CH), 122.7 (C), 142.0 (CH), 145.4 (CH), 161.3 (C), 195.47 (CH).

5-Iodosalicylaldehyde *N*-benzoylhydrazone (**85**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure A from 5-iodosalicylaldehyde (4.96 g, 20 mmol) in acetic acid (60 mL) and benzhydrazide (3.41 g, 20 mmol). Compound **85** was obtained as a white solid (6.73 g, 18.4 mmol, 92 %).

mp: 193 °C

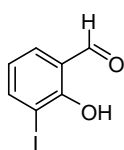
IR: 3447, 3385, 3198, 3026, 1640, 1612, 1602, 1577, 1473, 1351, 1295, 1186, 1084, 972, 921, 693 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 241 [(M+H-I)⁺] (40%), 367 [(M+H)⁺] (76%), 389 [(M+Na)⁺] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 6.78 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.56 (m, 4H), 7.94 (m, 3H), 8.59 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 12.16 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 81.2 (C), 119.0 (CH), 121.9 (C), 127.6 (2 CH), 128.5 (2 CH), 132.0 (CH), 132.8 (C), 136.4 (CH), 139.3 (CH), 145.7 (CH), 157.0 (C), 163.0 (C).

3-Iodosalicylaldehyde¹⁸



A dry and argon flushed 500 mL three-necked round-bottomed flask equipped with a stirring bar and reflux condenser was charged with anhydrous magnesium dichloride (> 99 %, 10 g, 105 mmol) and paraformaldehyde (4.73 g, 105 mmol). Anhydrous THF (300 mL) was added and then triethylamine (freshly distilled over CaH₂, 10.63 g, 105 mmol) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 10 min and a solution of 2-iodophenol (9.09 g, 52.5 mmol) in anhydrous THF (30 mL) was slowly added. The mixture was stirred at 75 °C for 4 h, then cooled to room temperature, and diethyl ether was added (100 mL). The organic solution was washed with 1M aqueous HCl (3 times) and with water (3 times); then the organic layer was dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure to give the crude 3-iodosalicylaldehyde as a

¹⁷ Toumi, M.; Couty, F.; Evano, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 572-575.

¹⁸ Compound prepared according the procedure describe in: Trond, V. H.; Skattebøl, L. *Org. Synth.* **2005**, *82*, 64-68.

yellow solid. After purification by recrystallization from methanol the 3-iodosalicylaldehyde was obtained as yellow needles (8.67 g, 35.0 mmol, 66 %).

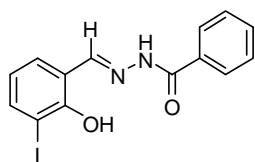
mp: 75-76 °C. mp litt: 69-71 °C.¹⁹

MS (DCI, methane/isobutane): m/z 249 [(M+H)⁺] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 6.87 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.60 (dd, 1H, $J = 7.7$ & 1.6 Hz), 8.02 (dd, 1H, $J = 7.7$ & 1.6 Hz), 9.79 (s, 1H), 11.85 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 85.5 (C), 120.6 (C), 121.6 (CH), 134.0 (CH), 146.1 (CH), 160.4 (C), 196.0 (CH).

3-Iodosalicylaldehyde *N*-benzoylhydrazone (**86**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure A from 3-iodosalicylaldehyde (4.96 g, 20 mmol) in acetic acid (60 mL) and benzhydrazide (3.41 g, 20 mmol). Compound **86** was obtained as a white solid (6.25 g, 17.1 mmol, 85 %).

mp: 159 °C.

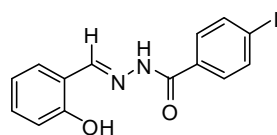
IR: 3183, 3054, 1646, 1540, 1437, 1357, 1280, 1130, 1074, 881, 735 cm⁻¹.

MS (ESI): m/z 241 [(M+H-I)⁺] (40%), 367 [(M+H)⁺] (76%), 389 [(M+Na)⁺] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6.67 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.45 (m, 3H), 7.80 (m, 3H), 8.48 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 12.38 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 85.4 (C), 117.9 (CH), 120.9 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (3 CH), 131.2 (CH), 132.2 (CH), 132.7 (C), 140.9 (2 CH), 157.1 (C), 164.0 (C).

Salicylaldehyde *N*-(4-iodobenzoyl)hydrazone (**89**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure B from salicylaldehyde hydrazone (1.36 g, 10 mmol), diisopropylethylamine (1.64 mL, 10 mmol) and 4-iodobenzoyl chloride (3.66 g, 10 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (50 mL). Compound **89** was obtained as a white solid (3.26 g, 8.9 mmol, 89 %).

mp: 212-213 °C (after recrystallization from acetic acid). mp litt: 214-215 °C.²⁰

IR: 3209, 3042, 1647, 1613, 12676, 1004, 742 cm⁻¹.

MS (ESI): m/z 365 [(M-H)⁻] (100%), 401 [(M+Cl)⁻] (30%).

¹⁹ Crich, D.; Grant, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2384-2386.

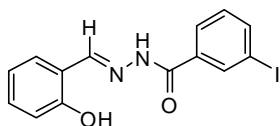
²⁰ Sah, P. P. T.; Hsu, C.-L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1940**, *59*, 349.

Experimental data

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 6.92 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.55 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz), 7.73 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.93 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 8.64 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 12.13 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 99.7 (C), 116.4 (CH), 118.6 (C), 119.3 (CH), 129.5 (3 CH), 131.4 (CH), 132.1 (C), 137.4 (2 CH), 148.5 (CH), 157.4 (C), 162.1 (C).

Salicylaldehyde *N*-(3-iodobenzoyl)hydrazone (**90**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure B from salicylaldehyde hydrazone (681 mg, 5 mmol), diisopropylethylamine (0.82 mL, 5 mmol) and 3-iodobenzoyl chloride (1.33 g, 5 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (25 mL). Compound **90** was obtained as a white solid (1.78 g, 4.8 mmol, 97 %).

mp: 204-205 °C (after recrystallization from acetic acid). mp litt.: 205-206 °C.²¹

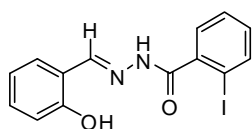
IR: 3173, 3015, 2856, 1644, 1622, 1605, 1299, 1266, 692 cm⁻¹.

MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 367 [(M+H)⁺] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 6.93 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.96 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 12.13 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 94.7 (C), 116.4 (CH), 118.6 (C), 119.3 (CH), 127.1 (CH), 129.3 (CH), 130.7 (CH), 131.5 (CH), 134.8 (C), 135.8 (CH), 140.4 (CH), 148.5 (CH), 157.4 (C), 161.2 (C).

Salicylaldehyde *N*-(2-iodobenzoyl)hydrazone (**91**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure B from salicylaldehyde hydrazone (681 mg, 5 mmol), diisopropylethylamine (0.82 mL, 5 mmol) and 2-iodobenzoyl chloride (1.33 g, 5 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (25 mL). Compound **91** was obtained as a white solid (1.7 g, 4.65 mmol, 93 %).

mp: 185-187 °C (after recrystallization from acetic acid).

IR: 3178, 3048, 1650, 1610, 1623, 1537, 1237, 1016, 744, 694 cm⁻¹.

MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 367 [(M+H)⁺] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): (mixture of isomers) isomer 1: 6.90-6.93 (m, 2H), 7.17-7.37 (m, 2H), 7.5 (d, 2H, *J* = 3.75 Hz), 7.56 (dd, 1H, *J* = 7.7 & 1.5 Hz), 7.95 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 8.50

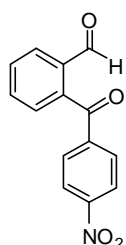
²¹ Sah, P. P. T.; Li, T.-T. *J. Chin. Chem. Soc.* **1946**, *14*, 24.

(s, 1H), 11.06 (s, 1H), 12.05 (s, 1H); *isomer 2*: 6.79 (m, 2H), 7.17-7.36 (m, 4H), 7.47 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.29 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 12.05 (s, 1H).

^{13}C NMR (DMSO d_6 , 75 MHz) δ (ppm): (*mixture of isomers*) *isomer 1*: 94.0 (C), 116.4 (CH), 118.6 (C), 119.4 (CH), 128.1 (CH), 128.6 (CH), 129.2 (CH), 131.47 (CH), 131.53 (CH), 139.2 (CH), 140.8 (C), 148.1 (CH), 157.3 (C), 164.7 (C); *isomer 2*: 93.1 (C), 116.1 (CH), 118.8 (C), 119.4 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 130.5 (CH), 131.1 (CH), 138.5 (CH), 142.0 (C), 144.0 (CH), 156.5 (C), 164.7 (C).

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 45.92; H, 3.03; N, 7.65. **Found:** C, 45.91; H, 3.00; N, 7.49.

2-(4-Nitrobenzoyl)benzaldehyde (92)



This compound was synthesized according to the above General Procedure C from salicylaldehyde *N*-(4-nitrobenzoyl)hydrazone **71** (213 mg, 0.75 mmol) and lead tetraacetate (350 mg, 0.75 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL). After purification, compound **92** was obtained as a white solid (122 mg, 0.48 mmol, 64 %).

mp: 151-152 °C.

IR: 3105, 3072, 3047, 2849, 2750, 1681, 1514, 1344, 1243, 1206 cm^{-1} .

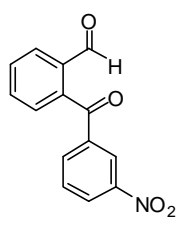
MS (DCI, NH_3 /isobutane): m/z 226 [(M+H-OCH₂)⁺] (20%), 256 [(M+H)⁺] (100%), 273 [(M+NH₄)⁺] (50%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.50 (dd, 1H, $J = 5.5$ & 3.3 Hz), 7.77 (dd, 2H, $J = 5.5$ & 3.3 Hz), 7.91 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.01 (m, 1H), 8.28 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 9.99 (s, 1H).

^{13}C NMR (CD_2Cl_2 , 75 MHz) δ (ppm): 124.1 (2 CH), 128.7 (CH), 130.7 (2 CH), 131.6 (CH), 132.5 (CH), 134.4 (CH), 135.7 (C), 139.9 (C), 142.0 (C), 150.8 (C), 191.3 (CH), 195.6 (C).

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_4$: C, 65.88; H, 3.55; N, 5.49. **Found:** C, 65.68; H, 3.58; N, 5.68.

2-(3-Nitrobenzoyl)benzaldehyde (93)



This compound was synthesized according to the above General Procedure C from salicylaldehyde *N*-(3-nitrobenzoyl)hydrazone **72** (510 mg, 1.79 mmol) and lead tetraacetate (836 mg, 1.79 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL). After purification, compound **93** was obtained as a white solid (288 mg, 1.13 mmol, 62 %).

mp: 116 °C.

IR: 3074, 2847, 2754, 1697, 1668, 1525, 1349, 1251, 1203 cm^{-1} .

MS (DCI, NH_3 /isobutane): m/z 256 [(M+H)⁺] (100%), 273 [(M+NH₄)⁺] (95%).

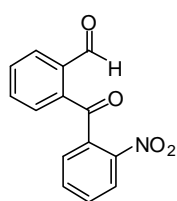
Experimental data

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.50 (dd, 1H, *J* = 5.5 & 3.3 Hz), 7.67 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.78 (dd, 2H, *J* = 5.5 & 3.3 Hz), 8.03 (dd, 1H, *J* = 5.5 & 3.3 Hz), 8.15 (tt, 1H, *J* = 7.7 & 1.3 Hz), 8.42 (qd, 1H, *J* = 8.2 & 1.1 Hz), 8.50 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz), 10.00 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 124.3 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 130.0 (CH), 131.3 (CH), 132.3 (CH), 134.2 (CH), 134.9 (CH), 135.3 (C), 138.5 (C), 139.5 (C), 148.5 (C), 190.8 (CH), 194.7 (C).

Anal. Calcd for C₁₄H₉NO₄: C, 65.88; H, 3.55; N, 5.49. **Found:** C, 65.59; H, 3.51; N, 5.44.

2-(2-Nitrobenzoyl)benzaldehyde (94)



This compound was synthesized according to the above General Procedure C from salicylaldehyde *N*-(2-nitrobenzoyl)hydrazone **73** (570 mg, 2 mmol) and lead tetraacetate (934 mg, 2 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL). After purification, compound **94** was obtained as a white solid (250 mg, 1.02 mmol, 51 %).

mp: 134-136 °C.

IR: 3086, 2899, 2773, 1690, 1670, 1517, 1342 cm⁻¹.

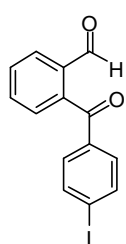
MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 256 [(M+H)⁺] (17%), 273 [(M+NH₄)⁺] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.21 (dd, 1H, *J* = 7.7 & 0.8 Hz), 7.50 (dt, 1H, *J* = 7.5 & 0.8 Hz), 7.66 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.85 (dt, 1H, *J* = 7.5 & 1.2 Hz), 8.02 (dd, 1H, *J* = 7.7 & 1.1 Hz), 8.21 (dd, 1H, *J* = 8.1 & 1.1 Hz), 10.55 (d, 1H, *J* = 0.7 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 124.9 (CH), 129.1 (CH), 129.6 (CH), 130.1 (CH), 131.8 (CH), 132.7 (CH), 133.2 (CH), 134.6 (CH), 135.6 (C), 137.6 (C), 138.8 (C), 147.4 (C), 192.2 (CH), 193.7 (C).

Anal. Calcd for C₁₄H₉NO₄: C, 65.88; H, 3.55; N, 5.49. **Found:** C, 65.88; H, 3.46; N, 5.58.

2-(4-Iodobenzoyl)benzaldehyde (95)



This compound was synthesized according to the above General Procedure C from salicylaldehyde *N*-(4-iodobenzoyl)hydrazone **89** (915 mg, 2.5 mmol) and lead tetraacetate (1.17 g, 2.5 mmol) in tetrahydrofuran (15 mL). After purification, compound **95** was obtained as a white solid (630 mg, 1.87 mmol, 75 %).

mp: 121 °C.

IR: 3088, 3049, 2843, 2819, 2744, 1670, 1579, 1248, 1204 cm⁻¹.

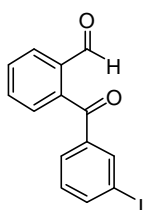
MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 337 [(M+H)⁺] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.48 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 7.83 (td, 2H, *J* = 8.6 & 2.0 Hz), 8.01 (m, 1H), 10.00 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 102.0 (C), 128.8 (CH), 130.9 (2 CH), 131.2 (2 CH), 133.6 (CH), 135.5 (C), 136.5 (C), 138.1 (2 CH), 140.8 (C), 190.6 (CH), 196.0 (C).

Anal. Calcd for C₁₄H₉IO₂: C, 50.03; H, 2.70. **Found:** C, 50.22; H, 2.76.

2-(3-Iodobenzoyl)benzaldehyde (96)



This compound was synthesized according to the above General Procedure C from salicylaldehyde *N*-(3-iodobenzoyl)hydrazone **90** (1.83 g, 5 mmol) and lead tetraacetate (2.34 g, 5 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL). After purification, compound **96** was obtained as a white solid (1.15 g, 3.4 mmol, 68 %).

mp: 115-116 °C.

IR: 3087, 3063, 2848, 2754, 1683, 1659, 1562, 1283, 1249 cm⁻¹.

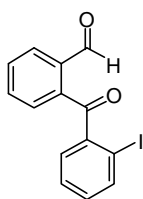
MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 337 [(M+H⁺)] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.19 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.47 (m, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.92 (ddd, 1H, *J* = 7.8 & 1.7 & 1.1 Hz), 8.02 (m, 1H), 8.13 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz), 10.01 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 94.5 (C), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 130.4 (CH), 131.0 (2 CH), 133.7 (C), 135.5 (C), 138.5 (CH), 138.9 (C), 140.5 (C), 142.4 (CH), 190.6 (CH), 195.3 (C).

Anal. Calcd for C₁₄H₉IO₂: C, 50.03; H, 2.70. **Found:** C, 50.16; H, 2.58.

2-(2-Iodobenzoyl)benzaldehyde (97)



This compound was synthesized according to the above General Procedure C from salicylaldehyde *N*-(2-iodobenzoyl)hydrazone **91** (1.83 g, 5 mmol) and lead tetraacetate (2.34 g, 5 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL). After purification, compound **97** was obtained as a white solid (1.38 g, 4.1 mmol, 82 %).

mp: 70-72 °C.

IR: 3067, 2883, 2758, 1696, 1655, 1569, 1288, 1197 cm⁻¹.

MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 337 [(M+H⁺)] (100%), 354 [(M+NH₄⁺)] (35%).

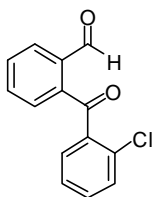
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.19-7.26 (ddd, 1H, *J* = 7.9 & 7.1 & 2.1 Hz), 7.39-7.49 (m, 3H), 7.60 (dt, 1H, *J* = 7.5 & 1.4 Hz), 7.70 (qt, 1H, *J* = 7.5 & 0.6 Hz), 8.00 (ddd, 2H, *J* = 13.4 & 7.7 & 4.1 Hz), 10.35 (d, 1H, *J* = 0.6 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 93.3 (C), 128.2 (CH), 129.2 (CH), 130.6 (CH), 131.0 (CH), 132.5 (2 CH), 132.9 (CH), 137.6 (C), 139.5 (C), 140.7 (CH), 142.8 (C), 191.6 (CH), 197.5 (C).

Anal. Calcd for C₁₄H₉IO₂: C, 50.03; H, 2.70. **Found:** C, 50.20; H, 2.49.

Experimental data

2-(2-Chlorobenzoyl)-benzaldehyde (**98**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure C from salicylaldehyde *N*-(2-chlorobenzoyl)hydrazone **82** (2.20 g, 3 mmol) and lead tetraacetate (1.4 g, 3 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL). After purification, compound **98** was obtained as a beige solid (1.17 mg, 2.4 mmol, 78 %).

mp: 58 °C.

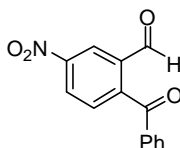
IR: 3061, 3031, 2898, 1698, 1656, 1590, 1484, 1453, 1308, 1290, 1246, 1197, 1055, 951, 929, 741 cm⁻¹.

MS (DCI, methane/isobutane): *m/z* 209 [(M+H)⁺] (100%), 303.20 [(M+C₂H₅)⁺] (22%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.39 (m, 1H), 7.44–7.51 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.61 (dt, 1H, *J* = 7.5 & 1.5 Hz), 7.69 (m, 1H), 8.01 (dd, 1H, *J* = 7.5 & 1.5 Hz), 10.32 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 127.0 (CH), 129.2 (CH), 130.4 (CH), 130.7 (CH), 130.9 (CH), 132.0 (C), 132.2 (CH), 132.6 (CH), 132.9 (CH), 136.8 (C), 137.5 (C), 140.5 (C), 191.3 (CH), 195.6 (C).

2-Benzoyl-5-nitrobenzaldehyde (**99**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure C from 5-nitrosalicylaldehyde *N*-benzoylhydrazone **76** (570 mg, 2 mmol) and lead tetraacetate (934 mg, 2 mmol) in tetrahydrofuran (15 mL). After purification, compound **99** was obtained as a white solid (417 mg, 1.64 mmol, 82 %).

mp: 119–120 °C.

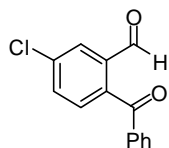
IR: 3094, 3063, 2856, 2742, 1702, 1665, 1515, 1353, 1276, 1251 cm⁻¹.

MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 226 [(M+H-OCH₂)⁺] (35%), 256 [(M+H)⁺] (100%), 273 [(M+NH₄)⁺] (60%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.50 (m, 2H), 7.64–7.79 (m, 4H), 8.53 (dd, 1H, *J* = 8.3 & 2.3 Hz), 8.85 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 10.05 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 125.0 (CH), 127.8 (CH), 129.2 (2 CH), 130.0 (2 CH), 130.2 (CH), 134.7 (CH), 136.1 (C), 136.5 (C), 146.6 (C), 149.1 (C), 188.3 (CH), 194.5 (C).

Anal. Calcd for C₁₄H₉NO₄: C, 65.88; H, 3.55; N, 5.49. **Found:** C, 65.60; H, 3.56; N, 5.14.

2-Benzoyl-5-chlorobenzaldehyde (100)

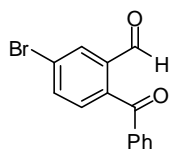
This compound was synthesized according to the above General Procedure C from 5-chlorosalicylaldehyde *N*-benzoylhydrazone **75** (549 mg, 2 mmol) and lead tetraacetate (933.4 mg, 2 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL). After purification, compound **100** was obtained as a yellow solid (377 mg, 1.54 mmol, 77 %).

mp: 67 °C. mp litt: 50 °C.²²

IR: 3077, 2910, 1691, 1647, 1449, 1288 1271, 1253, 1186, 933, 860, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.47 (m, 3H), 7.61 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.98 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 9.98 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 128.8 (2 CH), 129.5 (CH), 130.0 (2 CH), 130.7 (CH), 133.0 (CH), 133.9 (CH), 136.8 (C), 137.1 (C), 137.4 (C), 139.5 (C), 189.2 (CH), 195.2 (C).

2-Benzoyl-5-bromobenzaldehyde (101)

This compound was synthesized according to the above General Procedure C from 5-bromosalicylaldehyde *N*-benzoylhydrazone **74** (1.28 g, 4 mmol) and lead tetraacetate (1.87 g, 4 mmol) in tetrahydrofuran (25 mL). After purification, compound **101** was obtained as a white solid (809 mg, 2.8 mmol, 70 %).

mp: 78-79 °C.

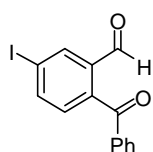
IR: 3078, 2905, 1687, 1648 cm⁻¹.

MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 290 [(M+H)⁺] (100%), 292 [(M+H)⁺] (92%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.41 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.80 (m, 3H), 8.16 (d, 1H, *J* = 2Hz), 9.98 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 125.6 (C), 128.9 (2 CH), 130.2 (2 CH), 130.8 (CH), 132.6 (CH), 134.1 (CH), 136.2 (CH), 136.9 (CH), 137.2 (C), 140.1 (C), 189.2 (CH), 195.4 (C).

Anal. Calcd for C₁₄H₉BrO₂: C, 58.16; H, 3.14. **Found:** C, 58.33; H, 3.23.

2-benzoyl-5-iodobenzaldehyde (102)

This compound was synthesized according to the above General Procedure C from 5-iodosalicylaldehyde *N*-benzoylhydrazone **85** (9.15 g, 25 mmol) and lead tetraacetate (11.67 g, 25 mmol) in tetrahydrofuran (200 mL). After purification, compound **102** was obtained as a yellow solid (6.2 g, 18.5 mmol, 74 %).

²² Barsky, L.; Gschwend, H. W.; McKenna, J.; Rodriguez, H. R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3651-3652.

Experimental data

mp: 93-94 °C.

IR: 3061, 2844, 2741, 1696, 1433, 1240, 1140, 920 cm⁻¹.

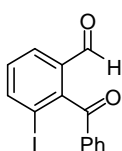
MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 337 [(M+H)⁺] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.27 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.48 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 8.02 (dd, 1H, *J* = 8.0 & 1.8 Hz), 8.35 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 9.95 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 97.1 (C), 128.9 (2 CH), 130.1 (2 CH), 130.6 (CH), 134.0 (CH), 136.80 (C), 136.84 (C), 138.6 (CH), 140.5 (C), 142.0 (CH), 189.1 (CH), 195.5 (C).

Anal. Calcd for C₁₄H₉IO₂: C, 50.03; H, 2.70. **Found:** C, 50.01; H, 2.51.

2-benzoyl-3-iodobenzaldehyde (103)



This compound was synthesized according to the above General Procedure C from of 3-iodosalicylaldehyde *N*-benzoylhydrazone **86** (5.87 g, 16 mmol) and lead tetraacetate (7.09 g, 16 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL). After purification, compound **103** was obtained as a beige solid (4.95 g, 14.7 mmol, 92 %).

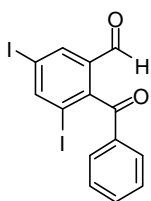
mp: 118-123°C.

MS (ESI): *m/z* 337 [(M+H)⁺] (23%), 359 [(M+Na)⁺] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.31 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.39 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.53 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.90 (dd, 1H, *J* = 7.7 & 1.1 Hz), 8.08 (dd, 1H, *J* = 7.9 & 1.1 Hz), 9.70 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 94.0 (C), 129.0 (2 CH), 129.6 (2 CH), 130.8 (CH), 130.8 (CH), 134.0 (CH), 135.7 (C), 135.8 (C), 144.6 (CH), 146.1 (C), 189.3 (CH), 196.6 (C).

2-Benzoyl-3,5-diiodobenzaldehyde (104)



This compound was synthesized according to the above General Procedure C from of 3,5-diiodosalicylaldehyde *N*-benzoylhydrazone **80** (984 mg, 2 mmol) and lead tetraacetate (934 mg, 2 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL). After purification, compound **104** was obtained as a white solid (783 mg, 1.69 mmol, 85 %).

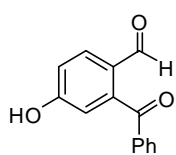
mp: 137 °C

IR: 3048, 2851, 2747, 1721, 1665, 1560, 1528, 1272, 1260, 919, 711 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.47 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.61 (m, 1H), 7.76 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 8.26 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.67 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 95.0 (C), 95.6 (C), 129.2 (2 CH), 129.7 (2 CH), 134.4 (CH), 135.5 (C), 136.6 (C), 139.4 (CH), 145.6 (C), 151.9 (CH), 188.0 (CH), 195.9 (C).

Anal. Calcd for C₁₄H₈I₂O₂: C, 36.39; H, 1.65. **Found:** C 36.57, H 1.41.

2-Benzoyl-4-hydroxybenzaldehyde (106)

This compound was synthesized according to the above General Procedure C from 4-hydroxysalicylaldehyde *N*-benzoylhydrazone **77** (768 mg, 3 mmol) and lead tetraacetate (1.4 g, 3 mmol) in tetrahydrofuran (15 mL). After purification, compound **106** was obtained as colorless oil (20 mg, 0.09 mmol, 3 %).

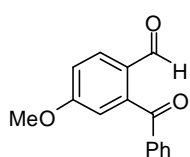
IR: 3420-3115, 2959, 2918, 2848, 1726, 1689, 1595, 1444, 1255, 1206 cm^{-1}

MS (ESI): m/z 227 [(M+H)⁺] (80%), 249 [(M+Na)⁺] (100%), 265 [(M+K)⁺] (30%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.80-1.98 (bs, 1H), 6.86 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.03 (dd, 1H, $J = 8.5$ & 2.3 Hz), 7.43 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.86 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 9.78 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 115.8 (CH), 117.4 (CH), 128.0 (C), 128.8 (2 CH), 130.0 (2 CH), 133.8 (CH), 134.1 (CH), 136.8 (C), 143.8 (C), 161.2 (C), 189.5 (CH), 197.5 (C).

HRMS (ESI): calcd for C₁₄H₁₀NaO₃, [(M+Na)⁺] 249.05276. Found m/z 249.05236.

2-Benzoyl-4-methoxybenzaldehyde (107)

This compound was synthesized according to the above General Procedure C from 4-methoxysalicylaldehyde *N*-benzoylhydrazone **78** (540 mg, 2 mmol) and lead tetraacetate (934 mg, 2 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL). In this particular case, the reaction took 30 hours at room temperature for a total consumption of starting material. After purification, compound **107** was obtained as colorless oil

(221 mg, 0.92 mmol, 46 %).

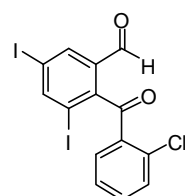
IR: 3057, 2939, 2840, 2742, 1775, 1689, 1595, 1562, 1296, 1222 cm^{-1}

MS (ESI): m/z 241 [(M+H)⁺] (100%), 263 [(M+Na)⁺] (45%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.87 (s, 3H), 6.92 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 7.10 (dd, 1H, $J = 8.6$ & 2.5 Hz), 7.43 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.57 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.77 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 9.83 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 55.9 (CH₃), 114.1 (CH), 115.4 (CH), 128.2 (C), 128.6 (2 CH), 129.8 (2 CH), 132.9 (CH), 133.7 (CH), 136.9 (C), 143.8 (C), 163.7 (C), 189.0 (CH), 196.3 (C).

HRMS (ESI): calcd for C₁₅H₁₂NaO₃, [(M+Na)⁺] 263.06841. Found m/z 263.06800.

2-(2-Chlorobenzoyl)-3,5-diiodobenzaldehyde (108)

This compound was synthesized according to the above General Procedure C from 3,5-diiodosalicylaldehyde *N*-(2-chlorobenzoyl)hydrazone **81** (1.58 g, 3 mmol) and lead tetraacetate (1.4 g, 3 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL). After

Experimental data

purification, compound **108** was obtained as a yellow solid (1.17 mg, 2.4 mmol, 78 %).

mp: 124-125 °C.

IR: 3061, 2844, 2741, 1696, 1433, 1240, 1140, 920 cm⁻¹.

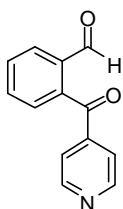
MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 242 [(M-H-2I)⁻] (25%), 368 [(M-H-I)⁻] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.36 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 8.22 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 8.45 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 9.73 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 94.6 (C), 95.6 (C), 127.2 (CH), 132.0 (CH), 133.0 (CH), 133.8 (C), 124.2 (CH), 134.7 (C), 137.0 (C), 140.0 (CH), 146.3 (C), 152.0 (CH), 188.4 (CH), 194.0 (C).

Anal. Calcd for C₁₄H₇ClI₂O₂: C, 33.87; H, 1.42. **Found:** C, 34.23; H, 1.49.

2-isonicotynoylbenzaldehyde (**109**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure C from the hydrazone **83** (482 mg, 2 mmol) and lead tetraacetate (934 g, 2 mmol) in tetrahydrofuran (15 mL). After purification by flash column chromatography using cyclohexan / ethylacetate mixture (1 / 1) as eluent, compound **109** was obtained as a white solid (207 mg, 0.98 mmol, 47 %).

mp: 109-111 °C. mp litt: 115-116 °C.¹⁵

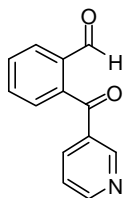
IR: 3032, 2848, 2747, 1684, 1559, 1408, 1326, 1256, 1206, 939, 753 cm⁻¹.

MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 212 [(M+H)⁺] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.49 (m, 1H), 7.55 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz), 7.75 (m, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.77 (d, 2H, *J* = 4.5 Hz), 9.99 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 122.2 (CH), 128.8 (CH), 131.3 (2 CH), 131.7 (CH), 133.9 (CH), 135.5 (C), 139.2 (C), 143.0 (C), 150.8 (2 CH), 190.7 (CH), 196.0 (C).

2-nicotinoylbenzaldehyde (**110**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure C from the hydrazone **84** (1.20 g, 5 mmol) and lead tetraacetate (2.33 g, 5 mmol) in tetrahydrofuran (60 mL). After purification by flash column chromatography using cyclohexan / ethylacetate mixture (1 / 1) as eluent, compound **110** was obtained as a beige solid (940 mg, 4.45 mmol, 89 %).

mp: 94-95 °C.

IR: 3076, 2856, 2759, 1669, 1596, 1583, 1568, 1423, 1284, 1206, 1024, 929, 783, 752 cm⁻¹.

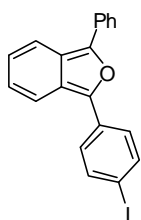
MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 212 [(M+H)⁺] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.42-7.52 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.18 (td, 1H, *J* = 8.1 & 1.7 Hz), 8.79 (m, 1H), 8.85 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 10.03 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 123.8 (CH), 128.8 (CH), 131.2 (CH), 131.6 (CH), 132.6 (C), 133.9 (CH), 135.5 (C), 136.6 (CH), 139.9 (C), 151.2 (CH), 153.8 (CH), 190.7 (CH), 195.5 (C).

Anal. Calcd for C₁₃H₉NO₂: C, 73.92; H, 4.29; N, 6.63. **Found:** C, 73.93; H, 4.39; N, 6.56.

1-(4-Iodophenyl)-3-phenyl-benzo[*c*]furan (111)



This compound was synthesized according to the General Procedure D from 2-(4-iodobenzoyl)benzaldehyde **95** (600 mg, 1.8 mmol) in anhydrous THF (15 mL) and PhMgBr (1.1 mL, 1.8 M in THF, 1.98 mmol) at -78 °C. Crude product **111** was obtained as a yellow solid (676 mg, 90 % yield determined by ¹H NMR). After purification by flash chromatography (cyclohexan/ethyl acetate 9/1), product **111** was obtained (571 mg, 1.44 mmol, 80 %). Analytically pure compound **111** was obtained after recrystallization from pentan/ethyl acetate mixture.

This compound was also synthesized according the general procedure F from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (105 mg, 0.5 mmol), 4-iodophenyl boronic acid (123.5 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.), sodium methoxide (27 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium chloride (4.2 mg, 2 mol. %) and rhodium chloride (2.6 mg, 2 mol. %) in DME (4.0 mL) and water (1 mL). The crude product **111** was obtained as a yellow solid (204 mg, 88 % yield determined by ¹H NMR).

mp: 135-137 °C

IR: 3049, 2962, 2921, 1659, 1576, 1479, 1449, 1258, 1089, 1052, 924, 804, 737, 700 cm⁻¹.

MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 397 [(M+H)⁺] (100%).

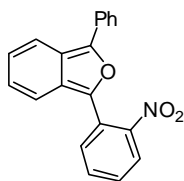
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.04 (m, 2H), 7.31 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.48 (m, 2H), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.77 (m, 3H), 7.86 (m, 1H), 7.93 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 91.8 (C), 119.9 (CH), 120.4 (CH), 122.3 (C), 122.7 (C), 125.0 (2 CH), 125.3 (CH) 125.7 (CH), 126.2 (2 CH), 127.3 (CH), 129.1 (2 CH), 131.1 (C), 131.5 (C), 138.0 (2 CH), 142.7 (C), 144.4 (C).

Anal. Calcd for C₂₀H₁₃IO: C, 60.63; H, 3.31. **Found:** C, 60.94; H, 3.22.

Experimental data

1-(2-Nitrophenyl)-3-phenyl-benzo[c]furan (112)



A dry and argon flushed 25 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with 2-iodo-nitrobenzene (249 mg, 1 mmol) in anhydrous THF (4 mL) and cooled to -40 °C. PhMgBr (0.54 mL, 1.82 M in THF, 1 mmol) was added dropwise.²³ After 15 min, 2-benzoylbenzaldehyde **52** (210 mg, 1 mmol) was added as a solution in THF (4 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at -40 °C. The reaction mixture was next allowed to warm to 0 °C and an aqueous solution of HCl (4M, 5 mL) was added. The mixture (still under argon) was allowed to warm to room temperature and stirred for 1h, then extracted several times with ether. The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude red-black oil (440 mg, 81 % yield determined by ¹H NMR) was quickly purified by flash chromatography (cyclohexan/pentan: 9/1) to yield to 1-(2-nitrophenyl)-3-phenyl-benzo[c]furan **112** as a dark-red oil which solidified upon standing (237 mg, 0.75 mmol, 75 %).

This compound was also synthesized according to the General Procedure D from 2-(2-nitrobenzoyl)benzaldehyde **94** (250 mg, 0.98 mmol) in anhydrous THF (10 mL) and PhMgBr (0.54 mL, 1.8 M in THF, 0.98 mmol). The crude red-black oil (495 mg, 90 % yield determined by ¹H NMR) was quickly purified by flash chromatography (cyclohexan/pentan: 9/1) to yield to **112** (269 mg, 0.85 mmol, 87 %).

Analytically pure samples of **112** were obtained (as a red solid) after recrystallization from pentan/ethyl acetate.

mp: 112-113 °C

IR: 3055, 3027, 2867, 1664, 1601, 1570, 1528, 1441, 1354, 1274, 936, 758 cm⁻¹.

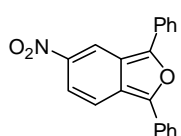
MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 316 [(M+H)⁺] (100%), 333 [(M+NH₄)⁺] (25%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.05 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.64 (m, 1H) 7.84 (m, 5H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 119.0 (CH), 120.6 (CH), 121.8 (C), 124.4 (C), 125.1 (CH), 125.3 (2 CH), 125.5 (CH), 126.6 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 129.2 (2 CH), 129.3 (CH), 131.2 (C), 132.4 (CH), 138.8 (C), 142.0 (C), 146.7 (C), 147.6 (C).

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₁₃NaNO₃, [(M+Na)⁺] 338.07931. **Found** *m/z* 338.07905.

²³ Sapountzis, I.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1610.

1,3-Diphenyl-5-nitrobenzo[c]furan (113)

This compound was synthesized according to the above General Procedure D from 2-benzoyl-5-nitrobenzaldehyde **99** (255 mg, 1 mmol) in anhydrous THF (15 mL) and PhMgBr (0.55 mL, 1.82 M in THF, 1 mmol). Crude product **113** was obtained as a red solid (207 mg, 62 % yield determined by ^1H NMR). After purification by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 9/1), product **113** was obtained (176 mg, 0.56 mmol, 56 %). Analytically pure compound **113** was obtained after recrystallization from pentane/ethyl acetate mixture.

mp: 173-174 °C.

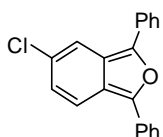
IR: 3055, 3024, 1618, 1486, 1445, 1330, 1072, 750 cm^{-1} .

MS (DCI, NH_3 /isobutane): m/z 316 [(M+H) $^+$] (100%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.41 (m, 2H), 7.53 (m, 4H), 7.73 (dd, 1H, $J = 9.6$ & 1.8 Hz), 7.93 (m, 5H), 8.88 (dd, 1H, $J = 1.0$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 118.6 (CH), 119.9 (C), 120.3 (CH), 121.1 (C), 121.9 (CH), 125.3 (2 CH), 125.6 (2 CH), 128.3 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (2 CH), 129.5 (2 CH), 130.2 (C), 130.5 (C), 145.3 (C), 145.8 (C), 149.3 (C).

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C, 76.19; H, 4.16; N, 4.45. **Found:** C, 76.46; H, 4.05; N, 4.52.

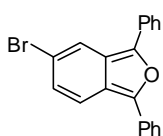
1,3-Diphenyl-5-chlorobenzo[c]furan (114)

This compound was synthesized according to the General Procedure D from 2-benzoyl-5-chlorobenzaldehyde **100** (263 g, 1.07 mmol) in anhydrous THF (12 mL) and PhMgBr (0.6 mL, 1.8 M in THF, 1.08 mmol). Crude product **114** was obtained as a yellow solid (258 g, 78 % yield determined by ^1H NMR).

mp: 85-88 °C.

MS (ESI): m/z 245 [(M+H) $^+$] (100%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 6.93 (dd, 1H, $J = 9.3$ & 1.6 Hz), 7.31 (m, 2H), 7.48 (t, 4H), 7.79 (m, 2H), 7.89 (m, 4H).

1,3-Diphenyl-5-bromobenzo[c]furan (115)

This compound was synthesized according to the above General Procedure D from 2-benzoyl-5-bromobenzaldehyde **101** (101 mg, 0.35 mmol) in anhydrous THF (5 mL) and PhMgBr (0.2 mL, 1.82 M in THF, 0.35 mmol). The crude product **115** was obtained as a yellow solid (114 mg, 93 % yield determined by ^1H NMR). After

Experimental data

purification by flash chromatography (cyclohexan/ethyl acetate 9/1), product **115** was obtained (98 mg, 0.28 mmol, 80 %). Analytically pure compound **115** was obtained after recrystallization from pentan/ethyl acetate mixture.

mp: 95-99 °C

IR: 3060, 3019, 2925, 2842, 1590, 1490, 1425, 943, 752, 688 cm⁻¹.

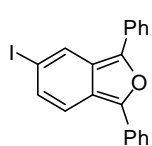
MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 348 [(M)⁺] (80%), 349 [(M+H)⁺] (100%), 350 [(M)⁺] (95%), 351 [(M+H)⁺] (90%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.03 (dd, 1H, *J* = 9.3 & 1.5 Hz), 7.31 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 7.49 (m, 4H), 7.70 (dd, 1H, *J* = 9.3 & 0.8 Hz), 7.88 (m, 4H), 8.01 (m, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 119.4 (C), 120.3 (C), 122.0 (CH), 122.3 (CH), 122.8 (C), 125.0 (2 CH), 125.1 (2 CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 128.9 (CH), 129.2 (4 CH), 131.2 (2 C), 143.5 (C), 144.7 (C).

Anal. Calcd for C₂₀H₁₃BrO: C, 68.79; H, 3.76. **Found:** C, 68.70; H, 3.65.

1,3-Diphenyl-5-iodobenzo[c]furan (**116**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure D from 2-benzoyl-5-iodobenzaldehyde **102** (3.36 g, 10 mmol) in anhydrous THF (40 mL) and PhMgBr (6.33 mL, 1.58 M in THF, 10 mmol). The crude product **116** was obtained as a yellow solid (3.01 g, 76 % yield determined by ¹H NMR). Purification by flash chromatography (cyclohexan/ethyl acetate 9/1), gave product **115** as a yellow solid (2.96 mg, 0.75 mmol, 75 %).

mp: 127.5 °C

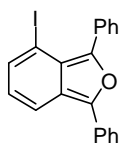
IR: 3056, 2928, 1597, 1527, 1484, 1447, 1279, 1202, 938, 787, 758 cm⁻¹.

MS (DCI, methane/isobutane): *m/z* 270 [(M-I+H)⁺] (50 %), 397 [(M+H)⁺] (100 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.20 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.59 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 7.89 (m, 4H), 8.28 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 90.8 (C), 120.2 (C), 121.8 (CH), 123.7 (C), 125.0 (2 CH), 125.1 (2 CH), 127.5 (2 CH), 129.16 (2 CH), 129.18 (2 CH), 129.9 (CH), 131.19 (C), 131.22 (C), 133.5 (CH), 144.7 (C), 153.7 (C).

1,3-Diphenyl-4-iodobenzo[c]furan (**117**)



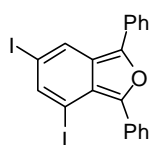
This compound was synthesized according to the General Procedure D from 2-benzoyl-3-iodobenzaldehyde **103** (4.03 g, 12 mmol) in anhydrous THF (100 mL) and PhMgBr (10 mL, 1.2 M in THF, 12 mmol). Crude product **117** was obtained as yellow oil

(4.48 g, 90 % yield determined by ^1H NMR). The compound **117** so obtained was of sufficient purity for synthetic purposes and was used as crude product in the Diels-Adler reaction.

MS (DCI, $\text{NH}_3/\text{isobutane}$): m/z 397 [(M+H) $^+$] (100%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 6.67 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.56 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.76 (m, 2H), 7.89 (t, 3H, $J = 8.1$ Hz).

1,3-Diphenyl-4,6-diiodobenzo[*c*]furan (**118**)



This compound was synthesized according to the General Procedure D from 2-benzoyl-3,5-diiodobenzaldehyde **104** (462 mg, 1 mmol) in anhydrous THF (15 mL) and PhMgBr (0.55 mL, 1.8 M in THF, 1.0 mmol). Crude product **118** was obtained as an orange solid (435 mg, 83 % yield determined by ^1H NMR).

Analytically pure compound **118** was obtained after recrystallization from pentan/ethyl acetate mixture.

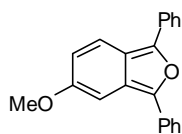
mp: 182-184°C.

IR: 3061, 3030, 1576, 1554, 1387, 1190, 1014, 862, 753, 695 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.37 (m, 8H), 7.46 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 8.14 (dd, 1H, $J = 9.0$ & 0.7 Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 86.1 (C), 89.0 (C), 122.0 (C), 122.8 (C), 125.4 (2 CH), 127.7 (2 CH), 127.9 (CH), 129.16 (2 CH), 129.20 (CH), 129.22 (CH), 129.5 (C), 130.7 (C), 132.2 (2 CH), 140.2 (C), 140.4 (C), 143.8 (C H).

1,3-Diphenyl-5-methoxybenzo[*c*]furan (**119**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure D from 2-benzoyl-4-methoxybenzaldehyde **107** (100 mg, 0.415 mmol) in anhydrous THF (10 mL) and PhMgBr (0.23 mL, 1.80 M in THF, 0.415 mmol).

Crude product **119** was obtained as a yellow solid (115 mg, 87 % yield determined by ^1H NMR). After purification by flash chromatography (cyclohexan/ethyl acetate 9/1), product **119** was obtained (107 mg, 0.35 mmol, 86 %). Analytically pure compound **119** was obtained after recrystallization from pentan/diethyl ether mixture.

mp: 131-133 °C.

IR: 3052, 3010, 2954, 2930, 2825, 1633, 1595, 1546, 1490, 1473, 1267, 1120, 800 cm^{-1} .

MS (DCI, $\text{NH}_3/\text{isobutane}$): m/z 301 [(M+H) $^+$] (100%).

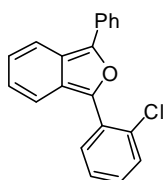
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 3.90 (s, 3H), 6.76 (dd, 1H, $J = 9.5$ & 2.1 Hz), 6.94 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.28 (m, 2H), 7.47 (dt, 4H, $J = 7.8$ & 3.1 Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 7.90 (m, 4H).

Experimental data

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 55.3 (CH₃), 94.7 (CH), 119.7 (C), 121.7 (CH), 121.8 (CH), 122.5 (C), 124.5 (2 CH), 125.0 (2 CH), 126.4 (CH), 127.1 (CH), 129.0 (4 CH), 131.7 (C), 132.2 (C), 142.3 (C), 144.2 (C), 157.5 (C).

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₁₆O₂, [M⁺] 300.11503. **Found** *m/z* 300.11479.

1-(2-Chlorophenyl)-3-phenyl-benzo[*c*]furan (**120**)⁷



This compound was synthesized according to the General Procedure D from 2-(2-chlorobenzoyl)benzaldehyde **98** (1.14 g, 4.6 mmol) in anhydrous THF (40 mL) and PhMgBr (3.83 mL, 1.2 M in THF, 4.6 mmol). Crude product **120** was obtained as yellow oil (1.42 g, 98 % yield determined by ¹H NMR). The compound **120** so obtained was of sufficient purity for synthetic purposes and was used as crude product in the Diels-Adler reaction.

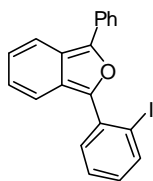
IR: 3059, 3031, 2921, 2851, 1700, 1669, 1595, 1457, 1316, 1278, 1202, 930, 766 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 209 [(M-Cl)⁺] (17%), 245 [(M+H)⁺] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.03 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.38 (dt, 2H, *J* = 7.6 & 1.5 Hz), 7.49 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.58 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H, *J* = 7.6 & 1.9 Hz), 7.88 (m, 1H), 7.97 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 120.0 (CH), 120.4 (CH), 121.3 (C), 123.8 (C), 124.9 (2 CH), 125.1 (CH), 126.5 (C), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 129.0 (2 CH), 129.4 (CH), 130.0 (CH), 130.86 (CH), 130.92 (CH), 131.7 (C), 132.2 (C), 141.7 (C), 145.1 (C).

1-(2-Iodophenyl)-3-phenyl-benzo[*c*]furan (**121**)



This compound was synthesized according to the General Procedure D from 2-(2-iodobenzoyl)benzaldehyde **97** (1.02 g, 3.05 mmol) in anhydrous THF (25 mL) and PhMgBr (1.7 mL, 1.8 M in THF, 3.05 mmol) at -78 °C. The crude product **121** was obtained as a yellow solid (1.2 g, 92 % yield determined by ¹H NMR). After purification by flash chromatography (cyclohexan/ethyl acetate 9/1), product **121** was obtained (1.10 g, 2.77 mmol, 91 %). Analytically pure compound **121** was obtained after recrystallization from pentan/ethyl acetate mixture.

mp: 93-94 °C.

IR: 3038, 3020, 1594, 1574, 1476, 1441, 1155, 1015, 967, 762, 688 cm⁻¹.

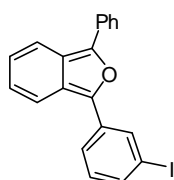
MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 270 [(M+H-I)⁺] (30%), 397 [(M+H)⁺] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.07 (m, 3H), 7.30 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.44-7.60 (m, 5H), 7.88 (m, 1H), 8.05 (m, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 96.4 (C), 120.1 (CH), 120.3 (CH), 121.4 (C), 123.6 (C), 125.0 (2 CH), 125.1 (CH), 125.3 (CH), 127.2 (CH), 128.2 (CH), 129.1 (2 CH), 129.6 (CH), 131.2 (CH), 131.8 (C), 135.9 (C), 141.0 (CH), 144.6 (C), 144.9 (C).

Anal. Calcd for C₂₀H₁₃IO: C, 60.63; H, 3.31. **Found:** C, 60.67; H, 3.26.

1-(3-Iodophenyl)-3-phenyl-benzo[*c*]furan (122)



This compound was synthesized according to the General Procedure D from 2-(3-iodobenzoyl)benzaldehyde **96** (1.14 g, 3.4 mmol) in anhydrous THF (30 mL) and PhMgBr (1.9 mL, 1.8 M in THF, 3.42 mmol) at -78 °C. Crude product **122** was obtained as an orange solid (1.2 g, 80 % yield determined by ¹H NMR). After purification by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 9/1), product **122** was obtained (997 mg, 2.51 mmol, 74 %). Analytically pure compound **122** was obtained after recrystallization from pentane/ethyl acetate mixture.

mp: 101-102 °C.

IR: 3093, 3048, 1581, 1476, 1445, 1413, 982, 852, 731, 668 cm⁻¹.

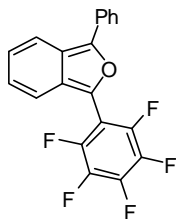
MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 397 [(M+H)⁺] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.04 (m, 2H), 7.18 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.32 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.49 (m, 2H), 7.59 (ddd, 1H, *J* = 7.8 & 1.7 & 1.0 Hz), 7.75-7.95 (m, 5H), 8.25 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 95.1 (C), 120.0 (CH), 120.5 (CH), 122.3 (C), 123.0 (C), 123.7 (CH), 125.2 (2 CH), 125.4 (CH), 125.9 (CH), 127.9 (CH), 129.1 (2 CH), 130.6 (CH), 131.5 (C), 133.4 (CH), 133.7 (C), 135.6 (CH), 141.9 (C), 144.8 (C).

Anal. Calcd for C₂₀H₁₃IO: C, 60.63; H, 3.31. **Found:** C, 60.60; H, 3.06.

1-(2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl)-3-phenyl-benzo[*c*]furan (124)



This compound was synthesized according to the General Procedure D from 2-benzoylbenzaldehyde **52** (210 mg, 1 mmol) in anhydrous THF (10 mL) and pentafluorophenyl magnesium bromide (2.61 mL, 0.42 M in Et₂O, 1.1 mmol). Crude product **124** was obtained as a yellow-brown solid (488 mg, 81 % yield determined by ¹H NMR). After purification by flash chromatography (cyclohexane), product **124** was obtained (278 mg, 0.77 mmol, 77 %).

mp: 166-167 °C (after recrystallization from pentane/ethyl acetate mixture).

IR: 3097, 3062, 1490, 1096, 985, 740 cm⁻¹.

MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 361 [(M+H)⁺] (100%).

Experimental data

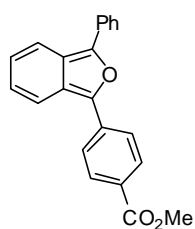
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.08 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.95 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 107.1 (dt, C, *J* = 15 & 4 Hz), 119.5 (t, CH, *J* = 4.5 Hz), 120.2 (CH), 121.4 (C), 125.40 (CH), 125.44 (2 CH), 126.2 (CH), 126.4 (C), 128.0 (CH), 129.2 (2 CH), 130.2 (C), 131.1 (C), 138.8 (dm, 2 C, *J*₁ = 253 Hz), 140.6 (dm, C, *J*₁ = 251 Hz), 143.7 (dm, 2 C, *J*₁ = 249 Hz), 147.8 (C).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz, ref: C₆F₆) δ (ppm): -142.06 (m, 2 F), -157.15 (t, 1 F, *J* = 20.9 Hz), -163.92 (m, 2 F).

Anal. Calcd for C₂₀H₉F₅O: C, 66.68; H, 2.52. **Found:** C, 67.03; H, 2.41.

1-(4-Carboxymethylphenyl)-3-phenyl-benzo[c]furan (127)



A dry and argon flushed 50 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with methyl 4-iodobenzoate (288.3 mg, 1.1 mmol) in anhydrous THF (5 mL) and cooled to -20 °C. *i*-PrMgBr (0.89 mL, 1.24 M in THF, 1.1 mmol) was slowly added.²⁴ After 1 h, 2-benzoylbenzaldehyde **52** (210 mg, 1 mmol) was added as a solution in THF (5 mL). The reaction mixture was allowed to warm to 0 °C over 15 min and an aqueous solution of HCl (4M, 5 mL) was added. The mixture (still under argon) was allowed to warm to room temperature and stirred for 1h, then extracted several times with ether. The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Crude product **127** was obtained as a yellow solid (394 mg, 87 % yield determined by ¹H NMR). After purification by flash chromatography (cyclohexan/ethyl acetate 9/1), product **127** was obtained (130 mg, 0.39 mmol, 39 %). Analytically pure samples were obtained after recrystallization from pentan/ethyl acetate mixture.

mp: 150-151 °C

IR: 3062, 3031, 2985, 2944, 1706, 1601, 1430, 1277, 1103, 765 cm⁻¹.

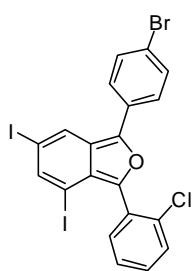
MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 329 [(M+H)⁺] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.95 (s, 3H), 7.07 (m, 2H), 7.33 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.50 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.96 (m, 4H), 8.12 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 52.3 (CH₃), 120.9 (CH), 121.3 (CH), 123.4 (C), 124.6 (C), 125.0 (2 CH), 126.0 (2 CH), 126.7 (CH), 127.5 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (C), 130.1 (2 CH), 131.2 (2 CH), 132.0 (C), 134.2 (C), 136.2 (C), 146.1 (C), 166.9 (C).

Anal. Calcd for C₂₂H₁₆O₃: C, 80.48; H, 4.92. **Found:** C, 80.11; H, 4.99.

²⁴ Jensen, A. E.; Dohle, W.; Sapountzis, I.; Lindsay, D. M.; Vu, V. A.; Knochel, P. *Synthesis* **2002**, 565.

4,6-Diiodo-1-(4-bromophenyl)-3-(2-chlorophenyl)-benzo[*c*]furan (129)

This compound was synthesized according to the above General Procedure D from 2-(2-chlorobenzoyl)-3,5-diiodobenzaldehyde **108** (496.5 mg, 1 mmol) in anhydrous THF (10 mL) and 4-bromophenyl magnesium bromide²⁵ (1.1 mL, 0.9 M in THF, 1 mmol). The crude product **129** was obtained as an orange solid (621 mg, 81 % yield determined by ¹H NMR). After purification by flash chromatography (cyclohexan/ethyl acetate 9/1), product **129** was obtained (502 mg, 0.79 mmol, 79 %). Analytically pure compound **129** was obtained after recrystallization from pentan/ethyl acetate mixture.

mp: 232-234 °C.

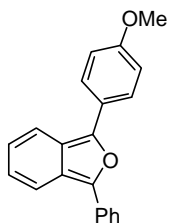
IR: 3069, 2926, 2839, 1580, 1528, 1476, 1441, 1392, 1239, 1058, 1005, 950, 750 cm⁻¹.

MS (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* 635 [(M+H)⁺] (80%), 636 [(M+H)⁺] (40%), 637 [(M+H)⁺] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.38 (dt, 1H, *J* = 7.3 & 1.7 Hz), 7.48 (m, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.69 (m, 3H), 8.2 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ(ppm): 86.1 (C), 89.7 (C), 121.9 (C), 122.4 (C), 126.1 (CH), 126.7 (2 CH), 128.9 (CH), 129.0 (C), 129.57 (CH), 129.63 (C), 131.5 (CH), 132.4 (2 CH), 133.6 (C), 134.9 (CH), 137.1 (C), 142.8 (C), 143.4 (CH), 145.4 (C).

Anal. Calcd for C₂₀H₁₀ClBrI₂O: C, 37.81; H, 1.59. **Found:** C, 38.17; H, 1.57.

1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-benzo[*c*]furan (130)

This compound was synthesized according the general procedure E from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (52.5 mg, 0.25 mmol), 4-methoxyphenyl boronic acid (76 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.), K₂CO₃ (103.5 mg, 0.75 mmol, 3 equiv), tri-1-naphthylphosphine (10.3 mg, 10 mol. %) and PdCl₂ (4.4 mg, 10 mol. %) in THF (2.5mL). The crude product **130** was obtained as a yellow solid (94 mg). Purification by flash chromatography (dichloromethane), gave compound **130** as a yellow solid (71.5 mg, 0.24 mmol, 95 %).

This compound was also synthesized according the general procedure F from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (52.5 mg, 0.25 mmol), 4-methoxyphenyl boronic acid (76 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.), sodium methoxide (13.5 mg, 0.25 mmol, 1 equiv), 1,3-bis(2,6-

²⁵ Schiemenz, G. P. *Org. Synth.*, **1973**, *Coll. Vol. 5*, 496.

Experimental data

diisopropylphenyl)-imidazolium chloride (2.1 mg, 2 mol. %) and rhodium chloride (1.3 mg, 2 mol. %) in DME (2.0 mL) and water (0.5 mL). The crude product **130** was obtained as a yellow solid (77.5 mg). Purification by flash chromatography (dichloromethane), gave compound **130** as a yellow solid (69.2 mg, 0.23 mmol, 92 %).

mp: 92 °C. mp litt : 95 °C.⁶

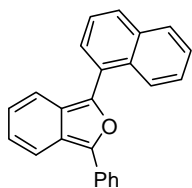
IR: 3038, 2949, 2932, 1632, 1590, 1573, 1503, 1383, 1211, 955, 743 cm⁻¹.

MS (DCI, methane/isobutane): *m/z* 301 [(M+H)⁺] (100 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.88 (s, 3H), 7.00 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.92 (m, 4H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 55.5 (CH₃), 114.6 (2 CH), 120.2 (CH), 120.4 (CH), 121.2 (C), 122.2 (C), 124.7 (3 CH), 124.9 (C), 125.3 (CH), 126.5 (2 CH), 126.7 (CH), 129.3 (2 CH), 132.0 (C), 143.0 (C), 144.3 (C), 159.0 (C).

1-Naphthyl-3-phenyl-benzo[c]furan (**131**)²⁶



This compound was synthesized according the general procedure E from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (52.5 mg, 0.25 mmol), 1-naphthylboronic acid (86 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.), K₂CO₃ (103.5 mg, 0.75 mmol, 3 equiv), tri-1-naphthylphosphine (20.6 mg, 20 mol. %) and PdCl₂ (8.8 mg, 20 mol. %) in THF (2.5 mL). The crude product **131** was obtained as yellow oil (116.1 mg, 96 % yield determined by ¹H NMR).

This compound was also synthesized according the general procedure F from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (52.5 mg, 0.25 mmol), 1-naphthylboronic acid (86 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.), sodium methoxide (13.5 mg, 0.25 mmol, 1 equiv), 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium chloride (4.2 mg, 4 mol. %) and rhodium chloride (2.6 mg, 4 mol. %) in DME (2.0 mL) and water (0.5 mL). The crude product **131** was obtained as yellow oil (103.5 mg, 20 % yield determined by ¹H NMR).

This compound was also synthesized according the general procedure G from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (52.5 mg, 0.25 mmol), 1-naphthylboronic acid (86 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.), sodium methoxide (13.5 mg, 0.25 mmol, 1 equiv), 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium chloride (2.1 mg, 2 mol. %) and rhodium chloride (2.6 mg, 2 mol. %) in DME (2.0

²⁶ Amaladass, P.; Kumar, N. S.; Mohanakrishnan, A. K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7992-7998.

mL) and water (0.5 mL). The crude product **131** was obtained as yellow oil (79 mg, 92 % yield determined by ^1H NMR). Purification by flash chromatography (dichloromethane), gave compound **131** as yellow oil (47.5 mg, 0.15 mmol, 60 %).

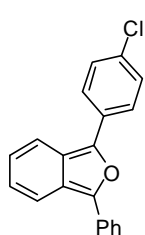
IR: 3049, 2951, 2924, 2851, 1628, 1598, 1576, 1499, 1449, 1382, 1208, 1159, 958, 764 cm^{-1} .

MS (ESI): m/z 320 $[(\text{M})^+]$ (100 %), 337 $[(\text{M}'+\text{H})^+]$ (90 %) (M' = diketone resulting from oxidation).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.02 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.30 (mt, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.50 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 8.02 (m, 2H), 8.42 (m, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 120.0 (CH), 120.5 (CH), 121.7 (C), 124.1 (C), 124.8 (3 CH), 125.5 (CH), 125.6 (CH), 126.3 (2 CH), 126.8 (CH), 127.0 (CH), 127.5 (CH), 128.6 (C), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 129.7 (2 CH), 131.2 (C), 132.0 (C), 134.4 (C), 144.6 (C), 144.8 (C).

1-(4-Chlorophenyl)-3-phenyl-benzo[c]furan (**132**)



This compound was synthesized according the general procedure G from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (52.5 mg, 0.25 mmol), 4-chlorophenyl boronic acid (78.2 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.), sodium methoxide (13.5 mg, 0.25 mmol, 1 equiv), 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium chloride (2.1 mg, 2 mol. %) and rhodium chloride (1.3 mg, 2 mol. %) in DME (2.0 mL) and water (0.5 mL). After

purification by flash chromatography (dichloromethane), the compound **132** was obtained as a yellow solid (73 mg, 0.24 mmol, 96 %).

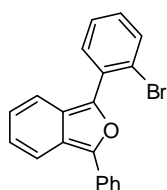
mp: 113 °C. mp litt: 101-102 °C.⁷

MS (DCI, methane/isobutane): m/z 270 $[(\text{M}-\text{Cl}+\text{H})^+]$ (35%), 305 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ (100%).

IR: 3056, 2924, 2850, 1589, 1734, 1653, 1489, 10880 1072, 823, 742 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 7.04 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.45 (m, 4H) 7.77 (m, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.92 (m, 2H).

1-(2-Bromophenyl)-3-phenyl-benzo[c]furan (**133**)⁷



This compound was synthesized according the general procedure E from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (52.5 mg, 0.25 mmol), 2-bromophenyl boronic acid (100.5 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.), K_2CO_3 (103.5 mg, 0.75 mmol, 3 equiv), tri-1-

Experimental data

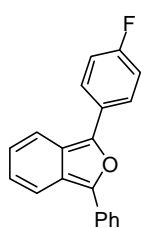
naphthylphosphine (10.3 mg, 10 mol. %) and PdCl₂ (4.4 mg, 10 mol. %) in THF (2.5 mL). After purification by flash chromatography (dichloromethane), compound **133** was obtained as yellow oil (30 mg, 0.086 mmol, 35 %).

This compound was also synthesized according the general procedure G from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (52.5 mg, 0.25 mmol), 2-bromophenyl boronic acid (100.5 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.), sodium methoxide (13.5 mg, 0.25 mmol, 1 equiv), 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium chloride (2.1 mg, 2 mol. %) and rhodium chloride (1.3 mg, 2 mol. %) in DME (2.0 mL) and water (0.5 mL). The crude product **133** was obtained as yellow oil (49 mg, 18 % yield determined by ¹H NMR).

IR: 3051, 2923, 2851, 1559, 1456, 1430 1264, 1027, 1003, 749 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.08 (m, 2H), 7.19 (m, 4H), 7.27 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.59 (m, 2H).

1-(4-Fluorophenyl)-3-phenyl-benzo[c]furan (**134**)



This compound was synthesized according the general procedure E from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (52.5 mg, 0.25 mmol), 4-fluorophenyl boronic acid (70.0 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.), K₂CO₃ (103.5 mg, 0.75 mmol, 3 equiv), tri-1-naphthylphosphine (10.3 mg, 10 mol. %) and PdCl₂ (4.4 mg, 10 mol. %) in THF (2.5 mL). The crude product **134** was obtained as a yellow solid. Purification by flash chromatography (dichloromethane), gave compound **134** as a yellow solid (51.1 mg, 0.18 mmol, 71 %).

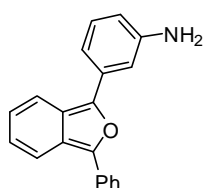
mp: 116-117 °C. mp litt: 82-83 °C.⁷

IR: 3051, 2929, 2852, 1597, 1507, 1496, 1224, 1203, 1070, 831, 764, 690 cm⁻¹.

MS (DCI, methane/isobutane): *m/z* 289 [(M+H)⁺] (100 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.04 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.94 (m, 4H).

1-(3-Aminophenyl)-3-phenyl-benzo[c]furan (**135**)⁴



This compound was synthesized according the general procedure F from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (52.5 mg, 0.25 mmol), 3-aminophenyl boronic acid monohydrate (77.5 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.), sodium methoxide (13.5 mg, 0.25 mmol, 1 equiv), 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium chloride (2.1 mg,

2 mol. %) and rhodium chloride (1.3 mg, 2 mol. %) in DME (2.0 mL) and water (0.5 mL). The crude product **135** was obtained as yellow-green oil (60.4 mg, 25 % yield determined by ^1H NMR).

This compound was also synthesized according the general procedure G from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (105 mg, 0.5 mmol), 3-aminophenyl boronic acid monohydrate (155 mg, 1.0 mmol, 2 equiv.), sodium methoxide (27 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium chloride (4.2 mg, 2 mol. %) and rhodium chloride (2.6 mg, 2 mol. %) in DME (2.0 mL) and water (0.5 mL). The crude product **135** was obtained as yellow-green oil (143 mg, 90 % yield determined by ^1H NMR). Purification by flash chromatography (dichloromethane), gave compound **135** as green oil (51.3 mg, 0.18 mmol, 36 %).

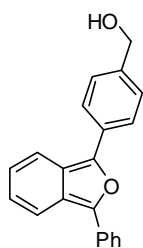
IR: 33366, 3056, 2925, 1653, 1597, 1559, 1507, 1317, 779 cm^{-1} .

MS (ESI): m/z 286 [(M+H) $^+$] (35 %), 302 [(M'+H) $^+$] (100 %), 324 [(M'+Na) $^+$] (10 %). (M' = diketone resulting from oxidation).

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.75 (bs, 2H), 6.63 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.93 (m, 2H).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 111.4 (CH), 114.2 (CH), 115.7 (CH), 120.3 (CH), 120.5 (CH), 122.3 (2 C), 124.9 (2 CH), 125.1 (CH), 125.3 (CH), 126.9 (CH), 129.1 (2 CH), 130.0 (CH), 131.9 (C), 132.7 (C), 143.7 (C), 144.2 (C), 147.0 (C).

1-(4-Hydroxymethylphenyl)-3-phenyl-benzo[c]furan (**136**)



This compound was synthesized according the general procedure E from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (52.5 mg, 0.25 mmol), 4-hydroxymethylphenyl boronic acid (76 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.), K₂CO₃ (103.5 mg, 0.75 mmol, 3 equiv), tri-1-naphthylphosphine (20.6 mg, 20 mol. %) and PdCl₂ (8.8 mg, 20 mol. %) in THF (2.5 mL). The crude product **136** was obtained as yellow oil (111 mg, 28 % yield determined by ^1H NMR).

This compound was also synthesized according the general procedure F from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (52.5 mg, 0.25 mmol), 4-hydroxymethylphenyl boronic acid (76 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.), sodium methoxide (13.5 mg, 0.25 mmol, 1 equiv), 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium chloride (4.2 mg, 4 mol. %) and rhodium chloride (2.6 mg, 2 mol. %) in DME (2.0 mL) and water (0.5 mL). The crude product **136** was obtained as yellow oil (136 mg, 25 % yield determined by ^1H NMR).

Experimental data

This compound was also synthesized according the general procedure G from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (210 mg, 1 mmol), 4-hydroxymethylphenyl boronic acid (304 mg, 2 mmol, 2 equiv.), sodium methoxide (54 mg, 1 mmol, 1 equiv), 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium chloride (8.4 mg, 2 mol. %) and rhodium chloride (5.2 mg, 2% mol. %) in DME (2.0 mL) and water (0.5 mL). The crude product **136** was obtained as a yellow solid (399 mg, 96 % yield determined by ¹H NMR). Purification by flash chromatography (dichloromethane), gave compound **136** as a yellow solid (296 mg, 0.9 mmol, 90 %).

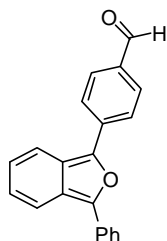
IR: 3337, 3032, 2918, 2873, 1624, 1559, 1497, 1449, 1293, 1212, 1005, 970, 760 cm⁻¹.

MS (DCI, methane/isobutane): *m/z* 301 [(M+H)⁺] (100 %), 317 [(M+CH₅)⁺] (30 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.66 (bs, 1H), 4.74 (s, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.30 (tt, 1H, *J* = 7.4 & 1.3 Hz), 7.46 (m, 4H), 7.82 (m, 2H), 7.93 (m, 4H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 65.3 (CH₂), 120.26 (CH), 120.34 (CH), 122.27 (C), 122.32 (C), 124.9 (2 CH), 125.0 (2 CH), 125.30 (CH), 125.35 (CH), 127.1 (CH), 127.7 (2 CH), 129.1 (2 CH), 131.2 (C), 131.8 (C), 139.5 (C), 143.7 (C), 144.0 (C).

1-(4-Formylphenyl)-3-phenyl-benzo[*c*]furan (137)



This compound was synthesized according the general procedure E from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (105 mg, 0.5 mmol), 4-formylphenyl boronic acid (75 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.), K₂CO₃ (207 mg, 1.5 mmol, 3 equiv), tri-1-naphthylphosphine (20.6 mg, 10 mol. %) and PdCl₂ (8.8 mg, 10 mol. %) in THF (3 mL). The crude product **137** was obtained as orange oil (110 mg, 18 % yield determined by ¹H NMR).

This compound was also synthesized according the general procedure F from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (105 mg, 0.5 mmol), 4-formylphenyl boronic acid (75 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.), sodium methoxide (27 mg, 1 mmol, 1 equiv), 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium chloride (4.2 mg, 2 mol. %) and rhodium chloride (2.6 mg, 2 mol. %) in DME (2.4 mL) and water (0.6 mL). The crude product **137** was obtained as orange oil (100 mg, 16 % yield determined by ¹H NMR).

This compound was also synthesized according the general procedure G from *o*-benzoylbenzaldehyde **52** (52.5 mg, 0.25 mmol), 4-formylphenyl boronic acid (37.5 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), sodium methoxide (13.5 mg, 0.25 mmol, 1 equiv), 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium chloride (2.1 mg, 2 mol. %) and rhodium chloride (1.3 mg, 2

mol. %) in DME (2.0 mL) and water (0.5 mL). The crude product **137** was obtained as orange oil (70 mg, 45 % yield determined by ^1H NMR). Purification by flash chromatography (dichloromethane), gave compound **137** as orange-red oil (25 mg, 0.082 mmol, 33 %).

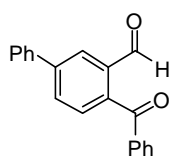
IR: 3050, 2922 2827, 2741, 1692, 1593, 1560, 1449, 1304, 1217, 1164, 834, 817, 743 cm^{-1} .

MS (DCI, methane/isobutane): m/z 299 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ (100 %), 315 $[(\text{M}+\text{CH}_5)^+]$ (20 %), 327 $[(\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5)^+]$ (15 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.09 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.90 (dd, 2H, $J = 9.7$ & 1.2 Hz) 7.96 (m, 4H), 8.07 (m, 2H), 9.99 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 120.0 (CH), 120.8 (CH), 122.7 (C), 124.4 (2 CH), 124.5 (C), 125.5 (2 CH), 125.6 (CH), 126.9 (CH), 128.0 (CH), 129.7 (2 CH), 130.6 (2 CH), 131.2 (C), 134.1 (C), 137.0 (C), 142.3 (C), 146.2 (C), 191.4 (CH).

2-Benzoyl-5-phenylbenzaldehyde (**138**)



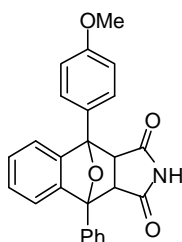
This compound was synthesized according the general procedure F from 2-benzoyl-5-iodobenzaldehyde **102** (84 mg, 0.25 mmol), phenyl boronic acid (61 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.), sodium methoxide (30.5 mg, 0.75 mmol, 3 equiv), 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium chloride (4.2 mg, 4 mol. %) and rhodium chloride (2.6 mg, 4 mol. %) in DME (4.0 mL) and water (1.0 mL). The crude product **138** was obtained as colorless oil (70 mg, 97 % of **138** and 3 % of *o*-benzoylbenzaldehyde **52** determined by ^1H NMR). After purification by flash chromatography (dichloromethane), compound **138** was obtained as colorless oil (53 mg, 0.19 mmol, 74 %).

MS (ESI): m/z 287 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ (50%), 309 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ (100%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.44-7.54 (m, 5H), 7.61 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.87 (m, 3H), 8.26 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 10.12 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 127.3 (2 CH), 128.3 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (2 CH), 129.7 (2 CH), 130.0 (CH), 130.2 (2 CH), 131.6 (CH), 133.8 (CH), 136.4 (C), 137.3 (C), 138.9 (C), 139.9 (C), 143.9 (C), 190.7 (CH), 196.3 (C).

4-(4-Methoxyphenyl)-9-phenyl-4,9-epoxy-3a,4,9,9a-tetrahydro-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (**139**)



A dry and argon flushed 50 mL flask was charged with 3-(4-methoxyphenyl)phthalide **46** (750 mg, 3.1 mmol) and anhydrous THF (8 mL). The phenyl magnesium bromide (2.15 mL of a 1.45 M solution in THF) was slowly added at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature

Experimental data

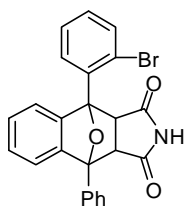
for 3 h. A solution of 4 M HCl (15 mL) was slowly added at 0 °C, the mixture was warmed to room temperature and stirred for 1h then extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO₃, with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuum to give **130**. The 1,3-diarylbenzo[c]furan **130** so obtained and maleimide **6** (303 mg, 3.1 mmol) were stirred in toluene (8 mL) for 20 h. The Diels-Alder adduct crystallized from the reaction medium. The solid was filtered, washed with toluene and dried to give Diels-Alder adduct **139** as a white solid (354 mg, 0.89 mmol, 28 % yield from phthalide **46**).

IR: 3158, 3059, 2974, 2821, 1765, 1709, 1490, 1350, 1248, 1190, 773, 702 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 396 [(M- H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 3.90 (s, 3H), 4.21 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz), 6.93 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 8.04 (m, 2H), 9.47 (bs, 1H).

4-(2-Bromophenyl)-9-phenyl-4,9-epoxy-3a,4,9,9a-tetrahydro-benzo[f]isoindole-1,3-dione (**140**)



A dry and argon flushed 100 mL flask was charged with 3-(2-bromophenyl)phthalide **47a** (450 mg, 1.5 mmol) and anhydrous THF (5 mL). Phenyl magnesium bromide (1.0 mL of a 1.5 M solution in THF) was slowly added at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h. A solution of 4 M HCl (6 mL) was slowly added at 0 °C, the mixture was warmed to room temperature and stirred for 1h, then extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuum to give **132**. The 1,3-diarylbenzo[c]furan **132** so obtained and maleimide **6** (145 mg, 1.5 mmol) were stirred in toluene (5 mL) for 4 h. The solvent was removed under reduce pressure and the residue was purified by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixture (3/1) as eluent. The Diels-Alder adduct **140** was obtained as a white solid (312.5 g, 0.7 mmol, 47 % yield from phthalide **47a**).

mp: 129 °C

IR: 3229, 3063, 2970, 1771, 1707, 1458, 1448, 1352, 1311, 1179, 1001, 754, 698 cm⁻¹.

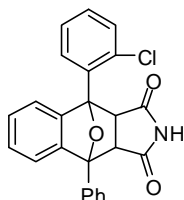
MS (ESI): *m/z* 444 [(M-H)⁻] (100%), 445 [(M-H)⁻] (25%), 446 [(M-H)⁻] (95%), 447 [(M-H)⁻] (20%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 4.14 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 4.55 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.76 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.54 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 7.65 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.75 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.91 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz), 8.29 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 10.87 (bs, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 54.2 (CH), 54.4 (CH), 90.2 (C), 90.3 (C), 120.1 (CH), 120.2 (CH), 123.2 (C), 127.2 (2 CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (2 CH), 128.5

(CH), 131.1 (CH), 132.1 (CH), 133.8 (C), 134.8 (CH), 136.7 (C), 142.5 (C), 143.2 (C), 175.2 (C), 175.3 (C).

4-(2-Chlorophenyl)-9-phenyl-4,9-epoxy-3a,4,9,9a-tetrahydro-benzo[f]isoindole-1,3-dione (141)



This compound was synthesized according to the General Procedure H from the 1,3-diarylbenzo[c]furan **120** (4.45 mmol, used as a crude product) and maleimide **6** (430 mg, 4.45 mmol) in toluene (15 ml). The crude product **120** was obtained from the aldehyde **98** (98 % yield determined by ^1H NMR). After stirring for 20 h, no Diels-Alder adduct crystallized from the reaction medium, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixture (3/1) as eluent. The Diels-Alder adduct **141** was obtained as a beige solid (1.54 g, 3.83 mmol, 84 % yield from aldehyde **98**).

mp: 197 °C.

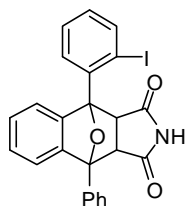
IR: 3189, 3066, 1774, 1702, 1351, 1312, 1184, 987, 756 cm^{-1} .

MS (ESI): m/z 400 [(M-H) $^-$] (100%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 4.04 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 4.36 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 6.84 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 7H), 7.98 (m, 2H), 8.27 (m, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 54.4 (CH), 54.6 (CH), 90.6 (C), 91.2 (C), 120.5 (CH), 120.9 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (2 CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (2 CH), 128.7 (CH), 130.6 (CH), 131.4 (CH), 131.7 (CH), 132.2 (C), 135.3 (C), 136.3 (C), 142.3 (C), 143.0 (C), 173.4 (C), 173.5 (C).

4-(2-Iodophenyl)-9-phenyl-4,9-epoxy-3a,4,9,9a-tetrahydro-benzo[f]isoindole-1,3-dione (142)



This compound was synthesized according to the General Procedure H from the 1,3-diarylbenzo[c]furan **121** (8.04 mmol, used as a crude product) and maleimide (780 mg, 8.04 mmol) in toluene (50 ml). The crude product **121** was obtained from the aldehyde **97** (98 % yield determined by ^1H NMR). After stirring for 20 h, no Diels-Alder adduct crystallized from the reaction medium, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was washed with toluene and pentan/diethyl ether mixture to give the Diels-Alder adduct as a white solid (3.49 g, 7.07 mmol, 80 % yield from aldehyde **97**).

mp: 162 °C.

IR: 3246, 3062, 2361, 2343, 1772, 1707, 1458, 1352, 1311, 1179, 1001, 754 cm^{-1} .

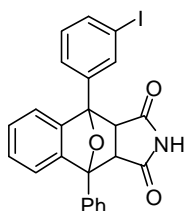
Experimental data

MS (ESI): m/z 397 [(M-Maleimide+H)⁺] (100%), 494 [(M+H)⁺] (40%), 516 [(M+Na)⁺] (35%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 4.15 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 4.53 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 6.71 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.49 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.67 (dt, 1H, $J = 1.0$ & 7.7 Hz), 8.01 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 8.06 (m, 1H), 8.23 (d, 1H $J = 7.4$ Hz), 10.76 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 54.2 (CH), 54.9 (CH), 90.1 (C), 91.0 (C), 97.2 (C), 120.2 (CH), 120.5 (CH), 127.4 (2 CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.4 (2 CH), 128.6 (CH), 130.9 (CH), 131.9 (CH), 136.7 (C), 136.8 (C), 142.0 (CH), 142.3 (C), 143.6 (C), 175.28 (C), 175.34 (C).

4-(3-Iodophenyl)-9-phenyl-4,9-epoxy-3a,4,9,9a-tetrahydro-benzo[f]isoindole-1,3-dione (143)



This compound was synthesized according to the General Procedure H from the 1,3-diarylbenzo[*c*]furans **122** (9.4 mmol, used as a crude product) and maleimide **6** (912 mg, 9.4 mmol) in toluene (70 ml). The crude product **122** was obtained from the aldehyde **97** (80 % yield determined by ¹H NMR). After stirring for 6 h, no Diels-Alder adduct crystallized from the reaction medium, the solvent was removed under reduced pressure to give a solid. The solid was washed with toluene and then with diethyl ether/pentan mixture to give pure Diels-Alder adduct **143** as a beige solid (4.29 g, 8.7 mmol, 74 % yield from aldehyde **97**).

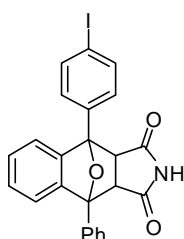
mp: 282 °C.

IR: 3199, 3062, 2360, 1761, 1705, 1593, 1371, 1118, 696 cm⁻¹.

MS (ESI): m/z 492 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 4.22 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.23 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.95 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.46-7.59 (m, 3H), 7.88 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 8.12 (m, 1H) 8.40 (t, 1H, $J = 1.6$ Hz), 9.56 (s, 1H).

4-(4-Iodophenyl)-9-phenyl-4,9-epoxy-3a,4,9,9a-tetrahydro-benzo[f]isoindole-1,3-dione (144)



This compound was synthesized according to the General Procedure H from the 1,3-diarylbenzo[*c*]furan **111** (7.23 g, 18.25 mmol, used as a pure product) and maleimide **6** (1.8 mg, 18.5 mmol) in toluene (150 ml). The pure product **111** was obtained from the aldehyde **95** (80 % isolated yield). After stirring for 24 h, no Diels-Alder adduct crystallized from the reaction medium. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was washed with toluene, ethyle acetate

and pentan/diethyl ether mixture. The Diels-Alder adduct **144** was obtained as a white solid (8.06 g, 16.35 mmol, 89 %). The Diels-Alder adduct **144** was obtained in two steps with 71 % yield from the aldehyde **95**.

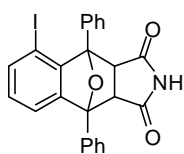
mp: 279 °C.

IR: 3169, 3057, 2360, 2341, 1760, 1705, 1122, 1005, 758 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 492 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (acetone *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 4.20 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 4.21 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.95 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.84 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 8.01 (m, 2H), 9.54 (bs, 1H).

4,9-Diphenyl-4,9-epoxy-5-iodo-3a,4,9,9a-tetrahydro-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (**145**)



This compound was synthesized according to the General Procedure H from the 1,3-diarylbenzo[*c*]furan **117** (10.8 mmol, used as a crude product) and maleimide **6** (1.05 g, 10.8 mmol) in toluene (40 mL). The crude product **117** was obtained from the aldehyde **103** (90 % yield determined by ¹H NMR).

After stirring for 20 h, a part of the Diels-Alder adduct crystallized from the reaction medium, the solid was washed with toluene. The Diels-Alder adduct **145** was obtained as a white solid (2.45 g, 4.97 mmol, 42 % yield from aldehyde **103**).

mp: 265 °C.

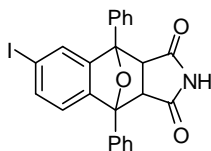
IR: 3176, 3078, 1772, 1704, 1449, 1348, 1174, 970, 772, 694 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 494 [(M+H)⁺] (25%), 516 [(M+Na)⁺] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4.15 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 4.39 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 6.93 (m, 2H), 7.50 (m, 7H), 7.63 (dd, 1H, *J* = 7.8 & 0.8 Hz), 7.96 (m, 4H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 58.7 (CH), 60.0 (CH), 92.9 (C), 94.3 (C), 96.9 (C), 125.6 (CH), 132.0 (2 CH), 133.1 (2 CH), 133.3 (2 CH), 133.4 (CH), 134.1 (CH), 134.3 (CH), 134.8 (2 CH), 140.1 (C), 141.0 (C), 144.4 (CH), 149.9 (C), 151.2 (C), 178.8 (C), 179.8 (C).

4,9-Diphenyl-4,9-epoxy-6-iodo-3a,4,9,9a-tetrahydro-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (**146**)



This compound was synthesized according to the General Procedure H from the 1,3-diarylbenzo[*c*]furan **116** (2.96 g, used as a crude product) and maleimide **6** (728 mg, 7.5 mmol) in toluene (90 mL). The crude product **116**

was obtained from the aldehyde **102** (76 % yield determined by ¹H NMR). After stirring for 6 h, no Diels-Alder adduct crystallized from the reaction medium, the solvent was removed under reduced pressure to give a solid. The solid was washed with toluene and then with diethyl

Experimental data

ether/pentan mixture to give pure Diels-Alder adduct as a white solid (3.69 g, 7.4 mmol, 75 % yield from aldehyde **102**).

mp: 275 °C.

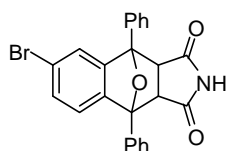
IR: 3231, 3067, 2358, 1773, 1703, 1342, 1181, 762, 694 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 492 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 4.21 (s, 2H), 6.72 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.11 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 7.49-7.59 (m, 6H), 7.64 (dd, 1H, *J* = 7.8 & 1.4 Hz), 7.90 (m, 4H), 10.94 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 54.7 (CH), 54.9 (CH), 89.0 (C), 89.4 (C), 94.1 (C), 122.6 (CH), 126.9 (2 CH), 127.0 (2 CH), 128.5 (CH), 128.6 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.76 (CH), 128.82 (CH), 135.86 (C), 135.93 (C), 136.8 (CH), 143.9 (C), 146.6 (C), 175.3 (C), 175.5 (C).

4,9-Diphenyl-4,9-epoxy-6-bromo-3a,4,9,9a-tetrahydro-benzo[f]isoindole-1,3-dione (**147**)



This compound was synthesized according to the General Procedure H from the 1,3-diarylbenzo[c]furan **115** (2 g, 5.7 mmol, used as a pure product) and maleimide **6** (540 mg, 5.7 mmol) in toluene (100 mL). The product **115** was obtained from the aldehyde **101** (80 % isolated yield). The Diels-Alder adduct crystallized from the reaction medium. The solid was washed with toluene and dried to give pure Diels-Alder adduct **147** as a beige solid (2 g, 4.48 mmol, 78 %, 63 % yield from aldehyde **101**).

mp: 256 °C

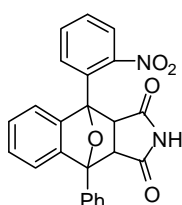
IR: 3220, 3069, 2362 1773, 1704, 1348, 1181, 694 cm⁻¹

MS (ESI): *m/z* 444 [(M-H)⁻] (100%), 445 [(M-H)⁻] (30%), 446 [(M-H)⁻] (100%), 447 [(M-H)⁻] (30%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 4.23 (s, 2H), 6.86 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 6.96 (s, 1H), 7.47-7.59 (m, 7H), 7.91 (d, 4H, *J* = 7.5 Hz), 10.95 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 54.5 (CH), 54.9 (CH), 89.1 (C), 89.3 (C), 121.0 (C), 122.5 (CH), 123.0 (CH), 126.90 (2 CH), 126.93 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 130.9 (CH), 135.6 (C), 135.8 (C), 143.4 (C), 146.5 (C), 175.2 (C), 175.4 (C).

4-(2-Nitrophenyl)-9-phenyl-4,9-epoxy-3a,4,9,9a-tetrahydro-benzo[f]isoindole-1,3-dione (**148**)



This compound was synthesized according to the General Procedure H from the 1,3-diarylbenzo[c]furan **112** (27 mmol, used as a crude product) and maleimide **6** (2.67 mg, 27 mmol) in toluene (100 ml). The crude product **112** was obtained from the aldehyde **94** (90 % yield determined by ¹H NMR). After

stirring for 6 h, a part of the Diels-Alder adduct crystallized from the reaction medium, the solid was washed with toluene and pentan/diethyl ether mixture. The Diels-Alder adduct **148** was obtained as a white solid (3.06 g, 7.4 mmol, 25 % yield from aldehyde **94**).

mp: 247 °C.

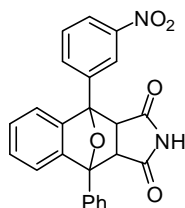
IR: 3335, 3311, 2357, 2341, 1771, 1710, 1533, 1495, 1315, 1179, 1001 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 411 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 4.13 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 4.32 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.80 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.74 (m, 3H), 7.81 (m, 1H), 7.94 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 8.61 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 10.89 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 54.3 (CH), 56.3 (CH), 88.1 (C), 90.3 (C), 119.9 (CH), 120.3 (CH), 123.5 (CH), 126.7 (2 CH), 127.4 (C), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (2 CH), 128.7 (CH), 130.4 (2 CH), 131.6 (CH), 136.2 (C), 141.7 (C), 143.5 (C), 149.9 (C), 175.1 (C), 175.3 (C).

4-(3-Nitrophenyl)-9-phenyl-4,9-epoxy-3a,4,9,9a-tetrahydro-benzo[*f*]isindole-1,3-dione (**149**)



This compound was synthesized according to the General Procedure H from the 1,3-diarylbenzo[*c*]furan **14** (26.1 mmol, used as a crude product) and maleimide **6** (2.6 g, 26.1 mmol) in toluene (100 ml). The crude product **14** was obtained from the aldehyde **93** (87 % yield determined by ¹H NMR). After stirring for 6 h, a part of the Diels-Alder adduct crystallized from the reaction medium, the solid was washed with toluene and pentan/diethyl ether mixture. The Diels-Alder adduct **149** was obtained as a orange-brown solid (6.3 g, 15.3 mmol, 51 % yield from aldehyde **93**).

mp: 235 °C.

IR: 3171, 3070, 2359, 1772, 1709, 1527, 1348, 1310, 1194 cm⁻¹.

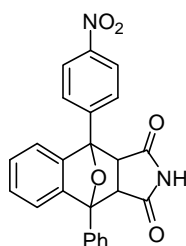
MS (ESI): *m/z* 411 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 4.25 (s, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.88 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.94 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 8.37 (m, 2H), 8.79 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 54.9 (CH), 55.1 (CH), 88.5 (C), 89.9 (C), 120.1 (CH), 120.4 (CH), 121.5 (CH), 123.5 (CH), 127.0 (2 CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (2 CH), 128.7 (CH), 130.4 (CH), 133.3 (CH), 136.1 (C), 138.5 (C), 143.1 (C), 143.8 (C), 147.9 (C), 175.3 (C), 175.5 (C).

Experimental data

4-(4-Nitrophenyl)-9-phenyl-4,9-epoxy-3a,4,9,9a-tetrahydro-benzo[f]isoindole-1,3-dione (150)



This compound was synthesized according to the General Procedure H from the 1,3-diarylbenzo[c]furan **13** (29.4 mmol, used as a crude product) and maleimide **6** (2.8 g, 29.8 mmol) in toluene (300 mL). The crude product **13** was obtained from the aldehyde **92** (98 % yield determined by ^1H NMR). After stirring for 20 h, no Diels-Alder adduct crystallized from the reaction medium.

The solvent was removed under reduced pressure and the solid so obtained was washed with toluene and pentan/diethyl ether mixture. The Diels-Alder adduct **150** was obtained as a brown solid (11.09 g, 26.7 mmol, 89 % yield from aldehyde **92**).

mp: 300 °C.

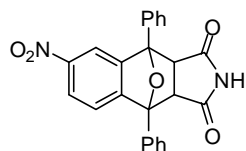
IR: 3238, 3075, 2358, 1774, 1705, 1519, 1347, 1311, 1383 cm^{-1} .

MS (ESI): m/z 411 [(M-H) $^-$] (100%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 4.22 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.23 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.93 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.94 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 8.22 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 8.44 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 10.89 (s, 1H).

^{13}C NMR (DMSO d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 54.9 (CH), 55.1 (CH), 88.7 (C), 89.8 (C), 120.0 (CH), 120.5 (CH), 123.8 (2 CH), 127.0 (2 CH), 128.1 (CH), 128.2 (2 CH), 128.3 (CH), 128.5 (2 CH), 128.7 (CH), 136.1 (C), 143.1 (C), 143.6 (C), 143.7 (C), 147.6 (C), 175.3 (C), 175.4 (C).

4,9-Diphenyl-4,9-epoxy-6-nitro-3a,4,9,9a-tetrahydro-benzo[f]isoindole-1,3-dione (151)



This compound was synthesized according to the General Procedure H from the 1,3-diarylbenzo[c]furan **113** (50 mmol, used as a crude product) and maleimide **6** (4.8 g, 50 mmol) in toluene (250 mL). The crude product

113 was obtained from the aldehyde **99** (62 % yield determined by ^1H NMR). A part of the Diels-Alder adduct crystallized from the reaction medium. The solid was filtered and washed with toluene. The solvent of the organic layer was removed and the crude material was washed with toluene and ethyl acetate to give a solid. The two solids were mixed to give the Diels-Alder adduct **151** as a beige solid (13.4 g, 32.5 mmol, 40 % yield from aldehyde **99**).

mp: 282 °C.

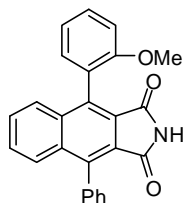
IR: 3200, 3086, 2359, 2341, 1774, 1708, 1530, 1500, 1340, 1312, 1188 cm^{-1} .

MS (ESI): m/z 411 [(M-H) $^-$] (100%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 4.35 (s, 2H), 7.18 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.57 (m, 7H), 7.95 (t, 4H, $J = 6.7$ Hz), 8.21 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 10.96 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 54.6 (CH), 54.7 (CH), 89.2 (C), 89.5 (C), 114.9 (CH), 121.9 (CH), 124.5 (CH), 127.1 (4 CH), 128.7 (2 CH), 128.8 (2 CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 135.1 (C), 135.2 (C), 145.9 (C), 147.5 (C), 150.5 (C), 175.1 (C), 175.3 (C).

4-(2-Methoxyphenyl)-9-phenyl-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (**152**)



This compound was synthesized according to the General Procedure I from the Diels-Alder adduct **42** (5 g, 12.6 mmol) and methansulfonic acid (5.67 mL, 75.6 mmol, 6 equiv.) in dichloromethane (100 mL). After 56 h and the usual work up, the crude is obtained as a solid. The solid was washed by cyclohexan/ethyl acetate mixture to give pure imide **152** as a white solid (3.75 g, 9.9 mmol, 78 %).

mp: 230-233 °C.

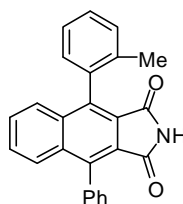
IR: 3177, 3058, 2840, 1758, 1705, 1493, 1378, 1257, 1239, 1123, 1020, 759, 697 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 380 [(M+H)⁺] (100%), 402 [(M+Na)⁺] (15%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 3.65 (s, 3H), 7.11 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.64 (m, 4H), 11.28 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 55.4 (CH₃), 111.2 (CH), 120.3 (CH), 123.3 (C), 124.7 (C), 125.3 (C), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 127.94 (CH), 127.97 (CH), 128.04 (CH), 128.77 (CH), 128.81 (CH), 129.3 (3 CH), 131.0 (CH), 134.6 (C), 134.7 (C), 134.8 (C), 135.3 (C), 138.2 (C), 156.9 (C), 167.5 (C), 167.6 (C).

4-(2-Methylphenyl)-9-phenyl-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (**153**)



This compound was synthesized according to the General Procedure I from the Diels-Alder adduct **43** (1.7 g, 4.46 mmol) and methansulfonic acid (1.74 mL, 26.8 mmol, 6 equiv.) in dichloromethane (32 mL). The imide **153** was obtained as a white solid (1.35 mg, 3.7 mmol, 84 %).

mp: 251-253 °C.

IR: 3186, 3058, 1761, 1708, 1490, 1367, 1294, 1121, 1018, 760 cm⁻¹

MS (DCI, methane/isobutane): *m/z* 285 [(M-Ph+H)⁺] (100%), 313 [(M-Ph+C₂H₅)⁺] (15%).

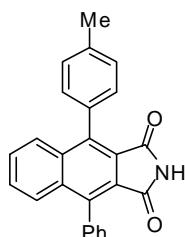
¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 1.94 (s, 3H), 7.19 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.33 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.61 (m, 3H), 11.32 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 19.5 (CH₃), 124.7 (C), 125.0 (C), 125.6 (CH), 127.4 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (2 CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 129.5 (CH), 129.7 (CH),

Experimental data

130.0 (2 CH), 134.6 (2 C), 134.7 (C), 134.8 (C), 136.0 (C), 137.6 (C), 138.4 (C), 167.6 (C), 167.7 (C).

4-(4-Methylphenyl)-9-phenyl-benzo[f]isoindole-1,3-dione (154)



This compound was synthesized according to the General Procedure I from the Diels-Alder adduct **44** (4.78 g, 12.5 mmol) and methanesulfonic acid (4.9 mL, 75.58 mmol, 6 equiv.) in dichloromethane (100 mL). The usual work up gave the pure imide **154** as a white solid (4.3 g, 11.8 mmol, 94 %).

mp: 282 °C.

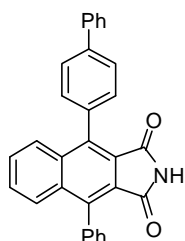
IR: 3168, 3052, 2770, 1758, 1708, 1510, 1364, 1119, 1018, 865, 760 cm⁻¹

MS (DCI, methane/isobutane): *m/z* 285 [(M-Ph+H)⁺] (100%), 313 [(M-Ph+C₂H₅)⁺] (10%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 2.45 (s, 3H), 7.31 (m, 4H), 7.40 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.65 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 11.29 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 21.0 (CH₃), 124.67 (C), 124.73 (C), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (2 CH), 128.1 (CH), 128.6 (2 CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.8 (2 CH), 129.9 (2 CH), 131.6 (C), 134.7 (C), 134.8 (C), 134.9 (C), 137.3 (C), 138.2 (C), 138.5 (C), 167.58 (C), 167.64 (C).

4-(4-phenyl-phenyl)-9-phenyl-benzo[f]isoindole-1,3-dione (155)



This compound was synthesized according to the General Procedure I from the Diels-Alder adduct **45** (720 mg, 1.6 mmol) and methanesulfonic acid (0.65 mL, 9.76 mmol, 6 equiv.) in dichloromethane (20 mL). The usual work up gave the imide **155** as a white solid (677 mg, 1.59 mmol, 99.5 %).

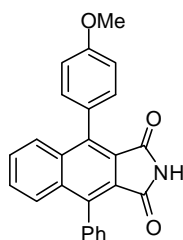
mp: > 335 °C.

IR: 3198, 3056, 1764, 1711, 1596, 1514, 1485, 1366, 1292, 1178, 1027, 870, 764, 693 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 426 [(M+H)⁺] (100%), 448 [(M+Na)⁺] (30%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ(ppm): 7.45 (m, 3H), 7.54 (m, 7H), 7.70 (m, 3H), 7.76 (m, 1H), 7.84 (m, 4H), 11.35 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 124.77 (C), 124.82 (C), 126.2 (2 CH), 126.8 (2 CH), 127.7 (CH), 127.9 (2 CH), 128.0 (2 CH), 128.1 (CH), 128.99 (C), 129.01 (C), 129.2 (2 CH), 129.9 (2 CH), 130.7 (2 CH), 133.8 (C), 134.7 (C), 134.79 (C), 134.84 (C), 138.0 (C), 138.4 (C), 139.7 (C), 139.8 (C), 167.6 (C), 167.7 (C)

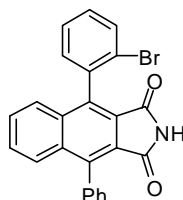
4-(4-Methoxyphenyl)-9-phenyl-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (156)

This compound was synthesized according to the General Procedure I from the Diels-Alder adduct **139** (350 mg, 0.88 mmol) and methansulfonic acid (0.35 mL, 5.28 mmol, 6 equiv.) in dichloromethane (10 mL). The usual work up gave the imide **156** as a white solid (266 mg, 0.7 mmol, 80 %).

mp: 272-275 °C.

MS (DCI methane/isobutane): m/z 390 [(M+H)⁺] (100%), 408 [(M+C₂H₅)⁺] (20%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.93 (s, 3H), 7.09 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.40 (m, 4H), 7.56 (m, 5H), 7.7 (s, 1H), 7.86 (m, 2H).

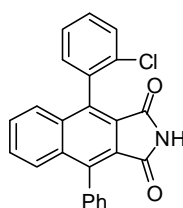
4-(2-Bromophenyl)-9-phenyl-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (157)

This compound was synthesized according to the General Procedure I from the Diels-Alder adduct **140** (312 mg, 0.7 mmol) and methansulfonic acid (0.315 mL, 4.2 mmol, 6 equiv.) in dichloromethane (5 mL). The imide **157** was obtained as a beige solid (206 mg, 0.48 mmol, 68 %).

MS (ESI): m/z 428 [(M)⁺] (100%), 429 [(M+H)⁺] (30%), 430 [(M)⁺] (100%), 431 [(M+H)⁺] (30%), 450 [(M+Na)⁺] (20%), 430 [(M+Na)⁺] (25%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.34 (dd, 1H, J = 7.4 & 1.8 Hz), 7.42 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.52-7.62 (m, 6H), 7.79 (dd, 1H, J = 7.9 & 1.2 Hz), 7.84 (m, 1H), 8.04 (bs, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 123.8 (C), 124.3 (C), 125.2 (C), 127.5 (CH), 128.0 (CH), 128.28 (CH), 128.32 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 129.9 (CH), 130.0 (CH), 130.2 (CH), 131.2 (CH), 132.9 (CH), 134.5 (C), 135.0 (C), 135.7 (C), 136.1 (C), 138.0 (C), 140.7 (C), 166.5 (C), 166.9 (C).

4-(2-Chlorophenyl)-9-phenyl-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (158)

This compound was synthesized according to the General Procedure I from the Diels-Alder adduct **141** (890 mg, 2.21 mmol) and methansulfonic acid (0.9 mL, 13.9 mmol, 6 equiv.) in dichloromethane (15 mL). After stirring 20 h at room temperature, some starting material **141** remained in the reaction medium.

Methansulfonic acid (0.9 mL, 13.9 mmol, 6 equiv.) was added to the reaction at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature for 20 h. After usual work up of the reaction, the imide **158** was obtained as a white solid (218 mg, 0.57 mmol, 26 %).

Experimental data

mp: 262 °C.

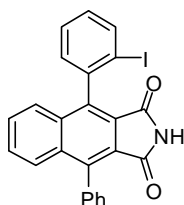
IR: 3164, 3055, 1760, 1708, 1495, 1377, 1295, 1125, 1023, 747 cm⁻¹

MS (DCI, methane/isobutane): *m/z* 384 [(M+H)⁺] (100%), 412 [(M+C₂H₅)⁺] (25%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.29 (dd, 2H, *J* = 7.2 & 2.2 Hz), 7.40 (m, 4H), 7.50 (m, 5H), 7.58 (m, 1H), 7.75 (bs, 1H) 7.77 (m, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm) : 124.2 (C), 125.2 (C), 126.8 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.2 (CH), 129.7 (CH), 129.8 (CH), 129.9 (CH), 130.1 (CH), 131.2 (CH), 133.8 (C), 133.9 (C), 134.4 (C), 135.0 (C), 135.6 (C), 136.4 (C), 140.7 (C), 166.3 (C), 166.6 (C).

4-(2-Iodophenyl)-9-phenyl-benzo[f]isoindole-1,3-dione (159)



This compound was synthesized according to the General Procedure I from the Diels-Alder adduct **142** (493 mg, 1 mmol) and methansulfonic acid (0.4 mL, 5 mmol, 6 equiv.) in dichloromethane (15 mL). The crude product was purified by flash column chromatography using cyclohexan / ethyl acetate mixtures as eluent to give pure imide **159** as a white solid (384 mg, 0.81 mmol, 81 %).

mp: 247 °C.

IR: 3190, 3064, 2772, 2359, 1767, 1713, 1124, 1010, 697 cm⁻¹.

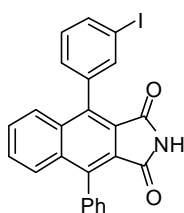
MS (ESI): *m/z* 474 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.30 (dt, 1H, *J* = 1.5 & 7.6 Hz), 7.45 (m, 4H), 7.58 (m, 4H), 7.72 (m, 3H), 8.07 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 11.39 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 99.9 (C), 124.4 (C), 125.2 (C), 127.4 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (2 CH), 128.2 (2 CH), 129.16 (CH), 129.23 (CH), 129.9 (CH), 129.99 (CH), 130.02 (CH), 130.35 (CH), 134.1 (C), 134.4 (C), 134.8 (C), 138.5 (CH), 138.9 (C), 139.7 (C), 140.0 (C), 167.2 (C), 167.6 (C).

Anal. Calcd for C₂₄H₁₄INO₂: C, 60.65; H, 2.97; N, 2.95. **Found:** C, 60.72; H, 2.97; N, 3.07.

4-(3-Iodophenyl)-9-phenyl-benzo[f]isoindole-1,3-dione (160)



This compound was synthesized according to the General Procedure I from the Diels-Alder adduct **143** (493 mg, 1 mmol) and methansulfonic acid (0.4 mL, 5 mmol, 6 equiv.) in dichloromethane (15 mL). The crude product was purified by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent to give pure imide **160** as a white solid (360 mg, 0.76 mmol, 76 %).

mp: 274 °C.

IR: 3294, 3064, 2359, 2341, 1755, 1708, 1290, 1113, 1019, 763 cm⁻¹.

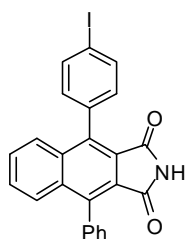
MS (ESI): *m/z* 474 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 7.37 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.42 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.68 (m, 4H), 7.82 (m, 1H), 7.91 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 11.36 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 94.4 (C), 124.6 (C), 125.0 (C), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (2 CH), 128.1 (CH), 129.0 (CH), 129.2 (CH), 129.4 (CH), 129.8 (CH), 129.9 (CH), 130.1 (CH), 134.47 (C), 134.54 (C), 134.7 (C), 136.3 (C), 136.8 (CH), 137.0 (C), 138.0 (CH), 138.6 (C), 167.5 (C), 167.6 (C).

Anal. Calcd for C₂₄H₁₄INO₂: C, 60.65; H, 2.97; N, 2.95. **Found:** C, 60.83; H, 2.97; N, 2.95.

4-(4-Iodophenyl)-9-phenyl-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (161)



This compound was synthesized according to the General Procedure I from the Diels-Alder adduct **144** (4.93 g, 10 mmol) and methansulfonic acid (3.9 mL, 60 mmol, 6 equiv.) in dichloromethane (150 mL). The usual work up gave the pure imide **161** as a beige solid (3.7 g, 7.78 mmol, 78 %).

mp: 274-277 °C.

IR: 3168, 3057, 2360, 2341, 1760, 1706, 1364, 1294, 1119, 1006, 760 cm⁻¹.

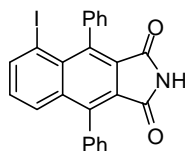
MS (ESI): *m/z* 475 [(M+H)⁺] (100%), 498 [(M+Na)⁺] (20%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 7.25 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.68 (s, 4H), 7.91 (m, 2H), 11.33 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 94.8 (C), 124.6 (C), 124.8 (C), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (2 CH), 128.1 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 129.8 (2 CH), 132.1 (2 CH), 134.2 (C), 134.4 (C), 134.5 (C), 134.7 (C), 136.8 (2 CH), 137.0 (C), 138.5 (C), 167.5 (C), 167.6 (C).

Anal. Calcd for C₂₄H₁₄INO₂: C, 60.65; H, 2.97; N, 2.95. **Found:** C, 60.85; H, 2.89; N, 3.17.

4,9-Diphenyl-5-iodo-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (162)



This compound was synthesized according to the General Procedure I from the Diels-Alder adduct **145** (2.22 g, 4.5 mmol) in pur methansulfonic acid (25 mL).

After the usual work up, the crude product was obtained as a orange solid. The solid was titrated with pentan to give pure imide **162** as a beige solid (1.95 g, 4.1 mmol, 91 %).

mp: 264 °C.

IR: 3600, 3502, 2970, 2837, 1775, 1728, 1508, 1362, 1163, 1151, 1025, 698 cm⁻¹.

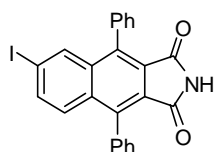
MS (ESI): *m/z* 476 [(M+H)⁺] (50%), 494 [(M+Na)⁺] (100%).

Experimental data

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.04 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.37 - 7.50 (m, 5H), 7.77 (dd, 1H, *J* = 8.4 & 1.3 Hz), 8.32 (dd, 1H, *J* = 7.4 & 1.3 Hz), 8.88 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 93.5 (C), 121.6 (C), 123.4 (C), 127.7 (2 CH), 128.2 (2 CH), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.8 (2 CH), 129.8 (CH), 132.1 (2 CH), 133.7 (C), 134.3 (C), 134.7 (C), 137.7 (C), 139.7 (C), 140.6 (C), 145.8 (CH), 162.0 (C), 162.5 (C).

4,9-Diphenyl-6-iodo-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (163)



This compound was synthesized according to the General Procedure I from the Diels-Alder adduct **146** (3.61 g, 7.3 mmol) and methansulfonic acid (5.69 mL, 87.5 mmol, 12 equiv.) in dichloromethane (100 mL). After the usual work up, the crude product was obtained as a solid. The solid was titrated with pentan to give pure imide **163** as a white solid (2.95 g, 6.2 mmol, 84 %).

mp: 305-308 °C.

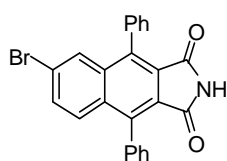
IR: 3296, 3064, 1757, 1710, 1517, 1291, 1114, 1020, 995, 763, 693 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 474 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.43 (m, 5H), 7.56 (m, 6H), 7.96 (m, 2H), 11.39 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 96.8 (C), 125.1 (C), 125.7 (C), 128.1 (2 CH), 128.2 (2 CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (CH), 129.8 (4 CH), 133.7 (C), 134.06 (C), 134.09 (C), 136.0 (CH), 136.2 (C), 137.0 (C), 137.2 (CH), 138.4 (C), 167.2 (C), 167.4 (C).

4,9-Diphenyl-6-bromo-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (164)



This compound was synthesized according to the General Procedure I from the Diels-Alder adduct **147** (1.29 g, 2.89 mmol) in pur methansulfonic acid (7.5 mL). After the usual work up, the imide **164** was obtained as a white solid (1.05 g, 2.45 mmol, 85 %).

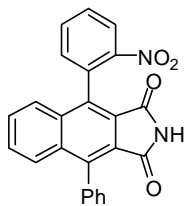
mp: 302 °C.

IR: 3200, 3060, 2361, 2342, 1761, 1705, 1593, 1492, 1371, 1117, 696 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 428 [(M)⁺] (100%), 429 [(M+H)⁺] (30%), 430 [(M)⁺] (100%), 431 [(M+H)⁺] (30%), 450 [(M+Na)⁺] (50%), 430 [(M+Na)⁺] (50%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.44 (m, 4H), 7.54-7.63 (m, 7H), 7.74 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.85 (dd, 1H, *J* = 2.0 & 9.0 Hz), 11.39 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 122.9 (C), 125.2 (C), 126.0 (C), 128.0 (2 CH), 128.1 (2 CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 129.4 (CH), 129.8 (4 CH), 130.0 (CH), 131.8 (CH), 133.5 (C), 134.0 (C), 134.1 (C), 136.1 (C), 137.2 (C), 138.3 (C), 167.2 (C), 167.3 (C).

4-(2-Nitrophenyl)-9-phenyl-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (165)

This compound was synthesized according to the General Procedure I from the Diels-Alder adduct **148** (2.85 g, 6.9 mmol) in pur methansulfonic acid (30 mL). After the usual work up, the crude product was obtained as a white solid. The solid was titrated with pentan to give imide **165** as a white solid (0.68 g, 0.17 mmol, 25 %).

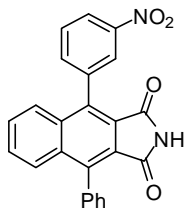
mp: 287 °C.

IR: 3171, 3104, 3066, 2359, 2339, 1759, 1706, 1517, 1493, 1517, 1343, 1221 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 393 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.42 (m, 1H), 7.49-7.59 (m, 6H), 7.70 (m, 3H), 7.85 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.93 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 8.36 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 11.42 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 124.3 (C), 124.5 (C), 124.6 (CH), 127.1 (CH), 128.02 (2 CH), 128.05 (CH), 128.2 (CH), 129.2 (CH), 129.4 (CH), 129.9 (CH), 130.0 (CH), 130.07 (C), 130.12 (CH), 132.6 (CH), 133.9 (CH), 134.1 (2 C), 134.2 (C), 134.8 (C), 138.8 (C), 148.4 (C), 167.5 (C), 167.6 (C).

4-(3-Nitrophenyl)-9-phenyl-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (166)

This compound was synthesized according to the General Procedure I from the Diels-Alder adduct **149** (5.60 g, 13.6 mmol) and methansulfonic acid (10 mL, 163 mmol, 12 equiv.) in dichloromethane (100 mL). After the usual work up, the crude product was obtained as a solid. The solid was titrated with pentan/diethyl ether mixture to give pure imide **166** as a orange solid (4.05 g, 10.3 mmol, 75.5 %).

mp: 287-290 °C.

IR: 3303, 3128, 3088, 2359, 2342, 1750, 1708, 1529, 1491, 1347, 1295 cm⁻¹.

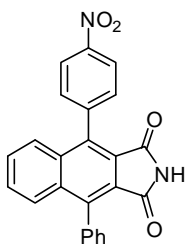
MS (ESI): *m/z* 393 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 7.44 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.69 (m, 4H), 7.87 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.93 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 8.34 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H, *J* = 8.1 & 0.9 Hz), 11.40 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 123.2 (CH), 124.6 (C), 124.8 (CH), 125.4 (C), 127.4 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (2 CH), 128.2 (CH), 129.1 (CH), 129.3 (CH), 129.7 (CH), 129.8 (2 CH), 134.2 (C), 134.4 (C), 134.8 (C), 135.2 (C), 136.3 (C), 136.8 (CH), 139.0 (C), 147.6 (C), 167.5 (C), 167.8 (C).

Experimental data

4-(4-Nitrophenyl)-9-phenyl-benzo[f]isoindole-1,3-dione (167)



This compound was synthesized according to the General Procedure I from the Diels-Alder adduct **150** (8.42 g, 20.4 mmol) and methansulfonic acid (16 mL, 245 mmol, 12 equiv.) in dichloromethane (150 mL). After the usual work up, the crude product was obtained as a solid. The solid was titrated with diethyl ether mixture to give pure imide **167** as a beige solid (7.2 g, 18.3 mmol, 90 %).

mp: 294 °C.

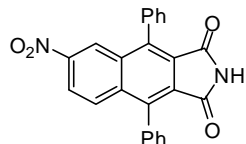
IR: 3305, 3127, 3086, 2336, 1751, 1710, 1530, 1489, 1350, 1285, 765 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 393 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.43 (m, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.71 (m, 3H), 7.77 (d, 2H, *J* = 8.75 Hz), 8.41 (d, 2H, *J* = 8.75 Hz), 11.40 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 123.1 (2 CH), 124.6 (C), 125.1 (C), 127.4 (CH), 127.98 (CH), 128.03 (2 CH), 128.2 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 129.8 (2 CH), 131.6 (2 CH), 134.0 (C), 134.4 (C), 134.7 (C), 135.7 (C), 139.1 (C), 142.1 (C), 147.5 (C), 167.46 (C), 167.55 (C).

4,9-Diphenyl-6-nitro-benzo[f]isoindole-1,3-dione (168)



This compound was synthesized according to the General Procedure I from the Diels-Alder adduct **151** (10.3 g, 25 mmol) in pur methansulfonic acid (50 mL). After the usual work up, the crude product was obtained as a sticky solid. The solid was titrated with diethyl ether, filtered and dried

to give imide **168** as a yellow-brown solid (9.8 g, 24.8 mmol, 99.5 %).

mp: 289 °C.

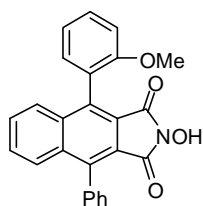
IR: 3211, 3063, 2359, 1771, 1715, 1538, 1336, 1318, 1119 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 393 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 7.44-7.52 (m, 4H), 7.57-7.63 (m, 6H), 7.90 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 8.37 (dd, 1H, *J* = 9.3 & 2.4 Hz), 8.50 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 11.56 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ(ppm): 121.9 (CH), 123.4 (CH), 126.6 (C), 128.1 (C), 128.2 (4 CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 129.9 (2 CH), 130.0 (CH), 130.1 (2 CH), 133.4 (C), 133.8 (C), 134.2 (C), 137.6 (C), 138.0 (C), 139.6 (C), 146.6 (C), 167.0 (2 C).

Anal. Calcd for C₂₄H₁₄N₂O₄: C, 73.09; H, 3.58; N, 7.10. **Found:** C, 73.20; H, 3.52; N, 7.21

2-Hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-9-phenyl-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (169)

This compound was synthesized according to the above General Procedure J from the imide **152** (250 mg, 0.66 mmol), Boc₂O (158 mg, 0.73 mmol, 1.1 equiv.), DMAP (\approx 2 mol. %) and a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (0.05 mL, 0.8 mmol, 1.2 equiv.) in acetonitrile (6 mL). In this case the hydroxylammonium salt didn't precipitate and crude product was obtained after trifluoroacetic acid's work up. A purification by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent gave the pure *N*-hydroxyimide **169** as a beige solid (171 mg, 0.43 mmol, 65 %).

mp: 263 °C.

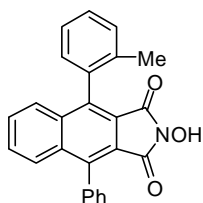
IR: 3139, 3058, 2981, 2841, 2362, 1773, 1713, 1492, 1235, 1152, 1049, 1019, 738 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 394 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 3.66 (s, 3H), 7.12 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.66 (d, 3H, *J* = 3.1 Hz), 10.72 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 55.4 (CH₃), 111.3 (CH), 120.3 (CH), 120.9 (C), 121.5 (C), 123.0 (C), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.02 (CH), 128.04 (CH), 128.2 (CH), 129.03 (CH), 129.05 (CH), 129.8 (2 CH), 130.1 (CH), 131.0 (CH), 134.3 (C), 134.6 (C), 134.7 (C), 135.3 (C), 138.3 (C), 156.9 (C), 162.3 (C), 162.4 (C).

Anal. Calcd for C₂₅H₁₇NO₄: C, 75.94; H, 4.33; N, 3.54. **Found:** C, 75.58; H, 4.36; N, 3.57.

2-Hydroxy-4-(2-methylphenyl)-9-phenyl-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (170)

This compound was synthesized according to the above General Procedure J from the imide **153** (363 mg, 1 mmol), Boc₂O (261 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv.), DMAP (\approx 2 mol. %) and a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (0.1 mL, 1.6 mmol, 1.6 equiv.) in acetonitrile (10 mL). In this case the hydroxylammonium salt didn't precipitate and crude product was obtained after trifluoroacetic acid's work up. A purification by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent gave the pure *N*-hydroxyimide **170** as a white solid (292 mg, 0.77 mmol, 77 %).

mp: 271 °C.

IR: 3138, 3049, 3013, 2921, 2854, 2361, 2343, 1771, 1711, 1609, 1363, 1152, 1048, 953 cm⁻¹.

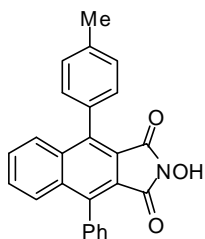
MS (ESI): *m/z* 378 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 2.00 (s, 3H), 7.24 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.39 (m, 1H), 7.48 (m, 5H), 7.58 (m, 3H), 7.69 (m, 3H), 10.81 (s, 1H).

Experimental data

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 19.9 (CH₃), 121.5 (C), 121.8 (C), 126.2 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (2 CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.7 (CH), 129.73 (CH), 129.9 (CH), 130.3 (CH), 130.35 (2 CH), 130.4 (CH), 134.8 (C), 134.9 (C), 135.0 (C), 135.2 (C), 136.4 (C), 138.2 (C), 138.9 (C), 162.9 (C), 163.0 (C).

2-Hydroxy-4-(4-methylphenyl)-9-phenyl-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (171)



This compound was synthesized according to the above General Procedure J from the imide **154** (363 mg, 1 mmol), Boc₂O (283 mg, 1.3 mmol, 1.3 equiv.), DMAP (2.4 mg, 2 mol. %) and a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (0.1 mL, 1.6 mmol, 1.6 equiv.) in acetonitrile (15 mL). In this case hydroxylammonium salt didn't precipitate and crude product was obtained after trifluoroacetic acid's work up. A purification by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent gave the pure *N*-hydroxyimide **171** as a white solid (113 mg, 0.3 mmol, 30 %).

mp: 261 °C.

IR: 3231, 3032, 2927, 2363, 2343, 1770, 1714, 1487, 1365, 1147, 1047, 955 cm⁻¹.

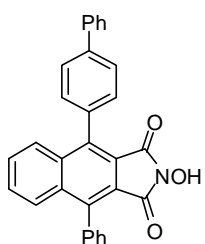
MS (ESI): *m/z* 378 [(M-H)⁻] (100%), 757 [(2M-H)⁻] (25%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 2.46 (s, 3H), 7.34 (m, 4H), 7.44 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.68 (m, 4H), 10.72 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 21.0 (CH₃), 120.97 (C), 121.05 (C), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (2 CH), 128.2 (CH), 128.7 (2 CH), 129.08 (CH), 129.12 (CH), 129.78 (2 CH), 129.82 (2 CH), 131.4 (C), 134.5 (C), 134.7 (C), 134.8 (C), 137.5 (C), 138.3 (C), 138.6 (C), 162.4 (C), 162.5 (C).

Anal. Calcd for C₂₅H₁₇NO₃: C, 79.14; H, 4.52; N, 3.69. **Found:** C, 79.28; H, 4.60; N, 3.57.

2-Hydroxy-4-(4-phenyl-phenyl)-9-phenyl-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (172)



To a suspension of potassium phenyltrifluoroborate (19.5 mg, 0.11 mmol, 1.1 equiv.), *N*-hydroxyimide **178** (49.1 mg, 0.1 mmol), and K₂CO₃ (55.2 mg, 0.4 mmol, 4 equiv.) in methanol (2 mL) was added Pd(OAc)₂ (1.12 mg, 5 mol %). The reaction mixture was stirred and heated at 62 °C for 24 h in a sealed tube, then cooled to room temperature and diluted with water and 1 M aqueous HCl solution. The aqueous phase was then extracted with ethyl acetate; the organic layer was washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuum. A purification by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate

mixtures as eluent gave the pure *N*-hydroxyimide **172** as a beige solid (36 mg, 0.081 mmol, 81 %).

This compound was also synthesized according to the above General Procedure J from the imide **155** (500 mg, 1.18 mmol), Boc₂O (284 mg, 1.3 mmol, 1.1 equiv.), DMAP (≈ 2 mol. %) and a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (0.1 mL, 1.6 mmol, 1.35 equiv.) in acetonitrile (30 mL). In this case the hydroxylammonium salt didn't precipitate and crude product was obtained after trifluoroacetic acid's work up. A purification by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent gave the pure *N*-hydroxyimide **172** as a beige solid (254 mg, 0.57 mmol, 49 %).

mp: > 335 °C

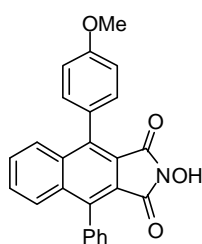
IR: 3118, 3057, 3032, 2984, 1775, 1716, 1486, 1367, 1152, 1050, 1008, 729 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 440 [(M-H)⁻] (100%), 457 [(M-H+NH₄OH)⁻] (30%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.44 (m, 3H), 7.55 (m, 7H), 7.71 (m, 4H), 7.82 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz), 7.86 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 10.80 (bs, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 121.08 (C), 121.14 (C), 126.3 (2 CH), 126.7 (3 CH), 127.7 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (2 CH), 128.3 (CH), 129.1 (2 CH), 129.19 (CH), 129.22 (CH), 129.8 (2 CH), 130.6 (2 CH), 133.6 (C), 134.4 (C), 134.67 (C), 134.71 (C), 138.0 (C), 138.4 (C), 139.6 (C), 139.9 (C), 162.46 (C), 162.52 (C).

2-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-9-phenyl-benzo[f]isoindole-1,3-dione (**173**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure J from the imide **156** (250 mg, 0.66 mmol), Boc₂O (158 mg, 0.73 mmol, 1.1 equiv.), DMAP (≈ 2 mol. %) and a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (0.05 mL, 0.8 mmol, 1.2 equiv.) in acetonitrile (6 mL). In this case the hydroxylammonium salt precipitated and crude product was obtained after acidic treatment as a yellow solid. A purification by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent gave the pure *N*-hydroxyimide **173** as a white solid (208 mg, 0.52 mmol, 80 %).

mp: 280 °C.

IR: 3160, 3060, 2959, 2838, 2361, 1771, 1714, 1605, 1509, 1246, 1051, 1021, 954 cm⁻¹.

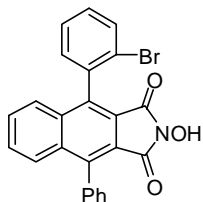
MS (ESI): *m/z* 394 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.83 (s, 3H), 6.98 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.31 (m, 4H), 7.45 (m, 5H), 7.70 (m, 2H), 10.20 (bs, 1H).

Experimental data

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 55.2 (CH₃), 113.5 (2 CH), 121.2 (C), 121.3 (C), 126.5 (C), 128.0 (2 CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (2 CH), 129.9 (2 CH), 131.2 (2 CH), 134.7 (C), 135.4 (C), 135.7 (C), 139.0 (C), 139.2 (C), 159.6 (C), 163.1 (2 C).

2-Hydroxy-4-(2-bromophenyl)-9-phenyl-benzo[f]isoindole-1,3-dione (174)



This compound was synthesized according to the above General Procedure J from the imide **157** (206 mg, 0.48 mmol), Boc₂O (125 mg, 0.58 mmol, 1.2 equiv.), DMAP (2 mg, 3 mol. %) and a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (0.05 mL, 0.8 mmol, 1.6 equiv.) in acetonitrile (10 mL). In this case the hydroxylammonium salt didn't precipitate and crude product was obtained after trifluoroacetic acid's work up. A purification by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent gave the pure *N*-hydroxyimide **174** as a beige solid (52 mg, 0.12 mmol, 24 %).

mp: 284 °C.

IR: 3151, 2923, 2851, 2359, 1773, 1712, 1607, 1489, 1364, 1154, 1049, 1021, 954 cm⁻¹.

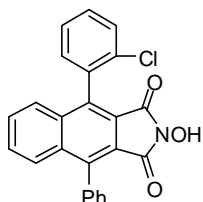
MS (ESI): *m/z* 442 [(M-H)⁻] (100%), 443 [(M-H)⁻] (30%), 444 [(M-H)⁻] (100%), 445 [(M-H)⁻] (30%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.44–7.59 (m, 9H), 7.71 (m, 3H), 7.86 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 10.86 (bs, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 122.8 (C), 126.2 (C), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (2 CH), 129.09 (C), 129.14 (CH), 129.3 (CH), 129.6 (2 CH), 130.2 (CH), 131.2 (CH), 132.1 (CH), 133.7 (C), 133.9 (C), 134.4 (C), 135.4 (C), 140.2 (C), 141.3 (C), 161.4 (C), 161.5 (C).

Anal. Calcd for C₂₄H₁₄BrNO₃: C, 64.89; H, 3.18; N, 3.16. **Found:** C, 64.83; H, 3.58; N, 3.05.

2-Hydroxy-4-(2-chlorophenyl)-9-phenyl-benzo[f]isoindole-1,3-dione (175)



This compound was synthesized according to the above General Procedure J from the imide **158** (154 mg, 0.4 mmol) and using by error 11 equiv. of Boc₂O (1.0 g, 4.58 mmol, 11 equiv.), DMAP (2 mg, 4 mol. %) in acetonitrile (5 mL). The reaction mixture was stirred for 20 h, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was passed through a short column of silica gel to eliminate the excess of Boc₂O (eluent: ethyl acetate/cyclohexan (1/3)). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was diluted in acetonitrile (5 mL), a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (0.05 mL, 0.8 mmol, 2 equiv.) was added. After stirring the mixture for 20 h,

the hydroxylammonium salt didn't precipitate and crude product was obtained after trifluoroacetic acid's work up. A purification by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent gave the pure *N*-hydroxyimide **175** as a yellow solid (140 mg, 0.12 mmol, 31 %).

mp: 289 °C.

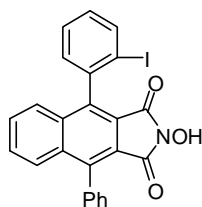
IR: 3050, 2922, 2850, 1772, 1713, 1364, 1152, 1048, 1020, 739 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 400 [(M+H)⁺] (42%), 422 [(M+Na)⁺] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.41-7.61 (m, 9H), 7.71 (m, 4H), 10.97 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 120.8 (C), 121.9 (C), 127.1 (2 CH), 128.00 (CH), 128.04 (2 CH), 128.3 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 129.5 (CH), 129.80 (CH), 129.83 (CH), 130.3 (CH), 131.5 (CH), 132.6 (C), 133.5 (C), 134.0 (C), 134.1 (C), 134.6 (2 C), 138.8 (C), 162.2 (C), 162.4 (C).

2-Hydroxy-4-(2-iodophenyl)-9-phenyl-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (**176**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure J from the imide **159** (237 mg, 0.5 mmol), Boc₂O (131 mg, 0.6 mmol, 1.2 equiv.), DMAP (≈ 2 mol. %) and a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (0.1 mL, 1.6 mmol, 3.2 equiv.) in acetonitrile (8 mL). In this case the

hydroxylammonium salt didn't precipitate and crude product was obtained after trifluoroacetic acid's work up. A purification by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent gave the pure *N*-hydroxyimide **176** as a white solid (202 mg, 0.41 mmol, 82 %).

mp: 263 °C.

IR: 3152, 3073, 3048, 2958, 2847, 1772, 1710, 1486, 1471, 1374, 1363, 1152, 1048, 1019, 954 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 490 [(M-H)⁻] (100%).

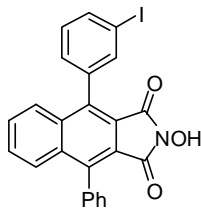
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.74 (bs, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H, *J* = 7.6 & 1.5 Hz), 7.41 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.56 (m, 6H), 7.84 (m, 1H), 8.02 (dd, 1H, *J* = 8.0 & 0.8 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 99.7 (C), 120.7 (C), 121.4 (C), 127.4 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (2 CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 129.7 (CH), 129.9 (CH), 130.1 (CH), 130.2 (CH), 133.9 (C), 134.1 (C), 134.7 (C), 138.5 (CH), 138.9 (C), 139.7 (2 C), 162.0 (C), 162.4 (C).

Anal. Calcd for C₂₄H₁₄INO₃: C, 58.67; H, 2.87; N, 2.85. **Found:** C, 58.69; H, 2.99; N, 2.97.

Experimental data

2-Hydroxy-4-(3-iodophenyl)-9-phenyl-benzo[f]isoindole-1,3-dione (177)



This compound was synthesized according to the above General Procedure J from the imide **160** (237 mg, 0.5 mmol), Boc_2O (131 mg, 0.6 mmol, 1.2 equiv.), DMAP (≈ 2 mol. %) and a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (0.1 ml, 1.6 mmol, 3.2 equiv.) in acetonitrile (8 mL). In this case the hydroxyl ammonium salt didn't precipitate and crude product was obtained after trifluoroacetic acid's work up. A purification by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent gave the pure *N*-hydroxyimide **177** as a beige solid (162 mg, 0.33 mmol, 66 %).

mp: 287 °C.

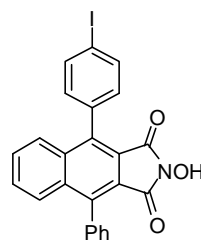
IR: 3600, 3488, 2926, 2815, 1774, 1727, 1607, 1365, 1159, 1152, 1050, 1022, 775, 740 cm^{-1} .

MS (ESI): m/z 490 $[(\text{M}-\text{H})^-]$ (100%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 7.38 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.43 (m, 2H), 7.48 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.56 (m, 3H), 7.66 (m, 4H), 7.84 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 10.81 (bs, 1H).

^{13}C NMR (DMSO d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 120.7 (C), 121.1 (C), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 127.9 (2 CH), 128.1 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 129.9 (CH), 134.07 (C), 134.12 (C), 134.4 (C), 136.2 (C), 136.5 (2 C), 136.8 (CH), 137.8 (CH), 138.4 (C), 162.15 (C), 162.19 (C).

2-Hydroxy-4-(4-iodophenyl)-9-phenyl-benzo[f]isoindole-1,3-dione (178)



This compound was synthesized according to the above General Procedure J from the imide **161** (2.38 g, 5 mmol), Boc_2O (1.2 g, 5.5 mmol, 1.1 equiv.), DMAP (12 mg, 2 mol. %) and a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (0.61 mL, 10 mmol, 2 equiv.) in acetonitrile (80 mL). In this case the hydroxyl ammonium salt precipitated and crude product was obtained after acidic treatment of the salt as a solid. A purification by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent gave the pure *N*-hydroxyimide **178** as a beige solid (1.81 g, 3.7 mmol, 74 %).

mp: 293 °C.

IR: 3157, 3059, 3027, 2971, 2361, 1773, 1714, 1497, 1367, 1153, 1049, 774, 737 cm^{-1} .

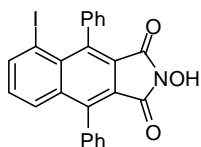
MS (ESI): m/z 490 $[(\text{M}-\text{H})^-]$ (100%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 7.24 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.67 (m, 4H), 7.90 (m, 2H), 10.86 (bs, 1H).

^{13}C NMR (DMSO d_6 , 75 MHz) δ (ppm): 94.9 (C), 121.0 (C), 121.2 (C), 127.7 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (2 CH), 128.3 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 129.8 (2 CH), 132.1 (2 CH), 134.0 (C), 134.3 (2 C), 134.7 (C), 136.9 (2 CH), 137.0 (C), 138.5 (C), 162.4 (C), 162.5 (C).

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{INO}_3$: C, 58.67; H, 2.87; N, 2.85. Found: C, 58.91; H, 2.86; N, 2.93.

2-Hydroxy-4,9-diphenyl-5-iodo-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (179)



This compound was synthesized according to the above General Procedure J from the imide **162** (810 mg, 1.7 mmol), Boc_2O (390 mg, 1.8 mmol, 1.05 equiv.), DMAP (≈ 1 mol. %) and a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (0.25 mL, 4.25 mmol, 2.5 equiv.) in acetonitrile (10 mL). In this case, the hydroxylammonium salt precipitated. After acidic work-up, the *N*-hydroxyimide **179** was obtained as a beige solid (0.461 g, 0.93 mmol, 55 %).

mp: 299 °C.

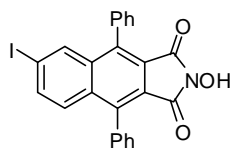
IR: 3048, 2924, 2760, 1770, 1717, 1490, 1362, 1149, 1018, 983, 738, 697 cm^{-1} .

MS (ESI): m/z 492 [(M+H) $^+$] (100%), 514 [(M+Na) $^+$] (16%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.03 (m, 1H), 7.25 – 7.33 (m, 4H), 7.35 – 7.50 (m, 6H), 7.73 (dd, 1H, $J = 8.4$ & 1.2 Hz), 8.29 (dd, 1H, $J = 7.4$ & 1.2 Hz), 10.21 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 93.5 (C), 121.6 (C), 123.4 (C), 127.7 (2 CH), 128.2 (2 CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.8 (2 CH), 129.8 (CH), 132.1 (2 CH), 133.7 (C), 134.3 (C), 134.7 (C), 137.7 (C), 139.7 (C), 140.6 (C), 145.9 (CH), 162.0 (C), 162.6 (C).

2-Hydroxy-4,9-diphenyl-6-iodo-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (180)



This compound was synthesized according to the above General Procedure J from the imide **163** (2.85 g, 6.0 mmol), Boc_2O (1.45 g, 6.6 mmol, 1.1 equiv.), DMAP (≈ 2 mol. %) and a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (1.2 mL, 18 mmol, 3 equiv.) in acetonitrile (150 mL). In this case, the hydroxylammonium salt precipitated. After acidic work-up, the *N*-hydroxyimide **180** was obtained as a white solid (1.5 mg, 3.0 mmol, 50 %).

mp: 282 °C.

IR: 3344, 3057, 2361, 2343, 1773, 1717, 1585, 1442, 1026, 952, 734, 697 cm^{-1} .

MS (ESI): m/z 490 [(M-H) $^-$] (100%).

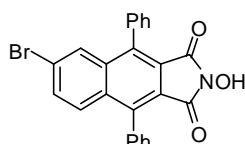
^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 7.44 (m, 5H), 7.57 (m, 6H), 7.94 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz), 7.98 (dd, 1H, $J = 8.9$ & 1.5 Hz), 10.80 (s, 1H).

Experimental data

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 97.2 (C), 121.4 (C), 122.0 (C), 128.1 (2 CH), 128.2 (2 CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 129.6 (CH), 129.8 (4 CH), 133.6 (C), 133.8 (C), 133.9 (C), 136.0 (CH), 136.1 (CH), 137.0 (C), 137.4 (CH), 138.4 (C), 162.1 (C), 162.2 (C).

Anal. Calcd for C₂₄H₁₄INO₃: C, 58.67; H, 2.87; N, 2.85. **Found:** C, 58.39; H, 2.86; N, 3.01.

2-Hydroxy-4,9-diphenyl-6-bromo-benzo[f]isoindole-1,3-dione (**181**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure J from the imide **164** (856 mg, 2 mmol), Boc₂O (480 mg, 2.2 mmol, 1.1 equiv.), DMAP (≈ 2 mol. %) and a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (0.4 mL, 6 mmol, 3 equiv.) in acetonitrile (20 mL). In this case, the hydroxylammonium salt precipitated. After acidic work-up, the *N*-hydroxyimide **181** was obtained as a white solid (600 mg, 1.35 mmol, 68 %).

mp: 304 °C.

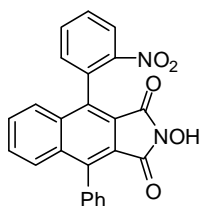
IR: 3512, 3343, 3057, 2359, 1781, 1725, 1593, 1443, 1160, 1035, 956, 735, 695 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 442 [(M-H)⁻] (100%), 443 [(M-H)⁻] (30%), 444 [(M-H)⁻] (100%), 445 [(M-H)⁻] (30%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 7.45 (m, 4H), 7.57 (m, 7H), 7.72 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.85 (dd, 1H, *J* = 9.0 & 1.8 Hz), 10.79 (bs, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 121.6 (C), 122.3 (C), 123.1 (C), 128.1 (2 CH), 128.2, (2 CH) 128.5 (CH), 128.6 (CH), 129.5 (CH), 129.8 (4 CH), 130.1 (CH), 132.1 (CH), 133.4 (C), 133.7 (C), 133.8 (C), 136.0 (C), 137.2 (C), 138.3 (C), 162.0 (C), 162.1 (C).

2-Hydroxy-4-(2-nitrophenyl)-9-phenyl-benzo[f]isoindole-1,3-dione (**182**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure J from the imide **165** (394 mg, 1 mmol), Boc₂O (262 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv.), DMAP (≈ 2 mol. %) and a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (0.2 mL, 3.4 mmol, 3.4 equiv.) in acetonitrile (15 mL). In this case the hydroxylammonium salt didn't precipitate and crude product was obtained after trifluoroacetic acid's work up. A purification by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent gave the pure *N*-hydroxyimide **182** as a white solid (391 mg, 0.95 mmol, 95 %).

mp: 277 °C.

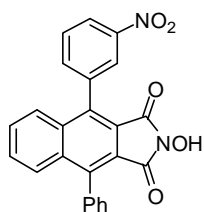
IR: 3152, 2961, 2854, 1771, 1716, 1520, 1496, 1343, 1145, 1049, 1022, 953, 733 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 409 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.44 (m, 1H), 7.51 – 7.62 (m, 6H), 7.71 (m, 3H), 7.88 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.38 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 10.83 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 120.6 (C), 120.8 (C), 124.8 (CH), 127.2 (CH), 128.15 (CH), 128.18 (2 CH), 128.5 (CH), 129.5 (CH), 129.7 (CH), 129.8 (C), 129.87 (CH), 129.96 (CH), 130.4 (CH), 132.7 (CH), 134.02 (C), 134.03 (C), 134.1 (CH), 134.2 (C), 134.7 (C), 139.0 (C), 148.4 (C), 162.4 (C), 162.5 (C).

2-Hydroxy-4-(3-nitrophenyl)-9-phenyl-benzo[f]isoindole-1,3-dione (**183**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure J from the imide **166** (2.5 g, 6.3 mmol), Boc₂O (1.59 g, 7.3 mmol, 1.2 equiv.), DMAP (12 mg, 2 mol. %) and a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (1.17 mL, 18.8 mmol, 3 equiv.) in acetonitrile (50 mL). In this case, the hydroxylammonium salt precipitated. After acidic work-up, the *N*-hydroxyimide **183** was obtained as a beige solid (2.40 g, 5.8 mmol, 93 %).

mp: 294 °C.

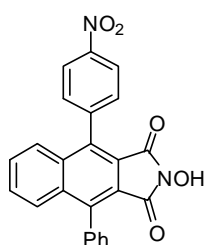
IR: 3597, 3479, 3080, 2847, 2822, 2360, 1773, 1724, 1525, 1477, 1348, 1151, 1024 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 409 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.45 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.71 (m, 4H), 7.93 (m, 2H), 8.42 (m, 2H), 10.82 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 120.9 (C), 121.8 (C), 123.3 (CH), 124.9 (CH), 127.5 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (2 CH), 128.4 (CH), 129.3 (CH), 129.5 (CH), 129.8 (3 CH), 134.1 (C), 134.2 (C), 134.7 (C), 135.3 (C), 136.1 (C), 136.7 (CH), 139.0 (C), 147.6 (C), 162.3 (C), 162.5 (C).

2-Hydroxy-4-(4-nitrophenyl)-9-phenyl-benzo[f]isoindole-1,3-dione (**184**)



This compound was synthesized according to the above General Procedure J from the imide **167** (5 g, 12.7 mmol), Boc₂O (3.05 g, 13.9 mmol, 1.1 equiv.), DMAP (31 mg, 2 mol. %) and a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (2.34 mL, 37.6 mmol, 3 equiv.) in acetonitrile (200 mL). In this case, the hydroxylammonium salt precipitated. After acidic work-up, the *N*-hydroxyimide **184** was obtained as a beige solid (4.77 g, 11.6 mmol, 92 %).

mp: 296 °C.

IR: 3596, 3475, 3080, 2947, 2819, 2359, 1772, 1724, 1525, 1348, 1151, 1024 cm⁻¹.

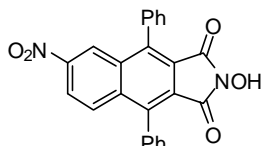
MS (ESI): *m/z* 409 [(M-H)⁻] (100%).

Experimental data

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.45 (m, 2H), 7.57 (m, 4H), 7.72 (m, 3H), 7.78 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 8.42 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 10.85 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 120.9 (C), 121.5 (C), 123.2 (2 CH), 127.5 (CH), 128.10 (CH), 128.12 (2 CH), 128.4 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 129.8 (2 CH), 131.5 (2 CH), 133.9 (C), 134.2 (C), 134.6 (C), 135.7 (C), 139.1 (C), 141.8 (C), 147.5 (C), 162.4 (2 C).

2-Hydroxy-4,9-diphenyl-6-nitro-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (185)



This compound was synthesized according to the above General Procedure J from the imide **168** (5 g, 12.7 mmol), Boc₂O (3.05 g, 13.96 mmol, 1.1 equiv.), DMAP (31 mg, 2 mol. %) and a 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (2.34 mL, 38.1 mmol, 3 equiv.) in acetonitrile (150 mL). In this case the hydroxylammonium salt precipitated and crude product was obtained after acidic treatment as a yellow solid. A purification by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent gave the pure *N*-hydroxyimide **185** as a yellow solid (3.02 g, 7.4 mmol, 58 %).

mp: 276 °C.

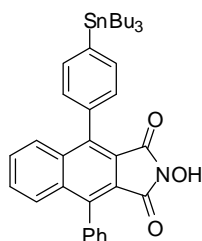
IR: 3344, 3057, 2361, 2343, 1773, 1717, 1585, 1442, 1026, 952, 734, 697 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 409 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.50 (m, 4H), 7.61 (m, 6H), 7.89 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 8.40 (dd, 1H, *J* = 9.3 & 2.3 Hz), 8.47 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 10.95 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 122.2 (CH), 123.0 (C), 123.4 (CH), 124.5 (C), 128.27 (2 CH), 128.30 (3 CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 129.8 (2 CH), 130.0 (2 CH), 133.2 (C), 133.6 (C), 134.2 (C), 137.6 (C), 137.9 (C), 139.4 (C), 146.7 (C), 161.9 (2 C).

2-Hydroxy-4-(4-tris-*n*-butylstannyl-phenyl)-9-phenyl-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (189)



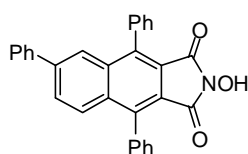
To a suspension *N*-hydroxyimide **178** (49.1 mg, 0.1 mmol) in toluene (5 mL) was added hexabutylditin Bu₆Sn₂ (0.12 mL, 0.24 mmol, 2.4 equiv.) and Pd(PPh₃)₄ (4.6 mg, 4 mol %). The reaction mixture was stirred and heated reflux for 24 h, then cooled to room temperature and diluted with a 30 wt % aqueous solution of potassium fluoride, the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under vacuum. A purification by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixture

as eluent gave the *N*-hydroxyimide **189** as yellow oil, ^1H NMR show that the product was obtained as a mixture with Bu_3SnI (71 mg, 66 % yield determined by ^1H NMR).

IR: 3445, 3059, 2956, 2932, 2870, 2636, 1760, 1705, 1615, 1175, 1075, 956, 699 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.93 (m, 9H), 1.15 (m, 6H), 1.27-1.46 (m, 6H), 1.60 (m, 6H), 7.33 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 7.35 (s, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.50 (m, 4H), 7.56 (m, 2H), 7.62 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.80 (m, 2H).

2-Hydroxy-4,6,9-triphenyl-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (**190**)



To a suspension of potassium phenyltrifluoroborate (18.5 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.), *N*-hydroxyimide **181** (44.4 mg, 0.1 mmol), and K_2CO_3 (55.2 mg, 0.4 mmol, 4 equiv.) in methanol (3 mL) was added $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.12 mg, 5 mol %). The reaction mixture was stirred and heated at reflux for 24 h, then cooled to room temperature and diluted with water and 1 M aqueous HCl solution. The aqueous phase was then extracted with ethyl acetate; the organic layer was washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under vacuum. A purification by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent gave the pure *N*-hydroxyimide **190** as a yellow solid (38 mg, 0.086 mmol, 86 %).

mp: 282-285 $^\circ\text{C}$.

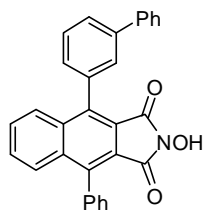
IR: 3056, 2926, 2852, 2362, 2342, 1768, 1717, 1490, 1444, 1160, 1053, 696 cm^{-1} .

MS (ESI): m/z 440 [(M-H) $^-$] (100%), 457 [(M-H+ NH_4OH) $^-$] (30%).

^1H NMR ($\text{DMSO } d_6$, 400 MHz) δ (ppm): 7.45-7.66 (m, 16H), 7.81 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.06 (m, 1H), 10.84 (bs, 1H).

^{13}C NMR ($\text{DMSO } d_6$, 100 MHz) δ (ppm): 121.0 (C), 121.6 (C), 125.2 (CH), 126.9 (2 CH), 128.0 (4 CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (2 CH), 128.7 (CH), 129.2 (2 CH), 129.8 (2 CH), 129.9 (2 CH), 133.8 (C), 134.3 (C), 134.4 (C), 135.1 (C), 138.2 (C), 138.4 (C), 138.9 (C), 140.5 (C), 162.4 (2 C).

2-Hydroxy-4-(3-phenylphenyl)-9-phenyl-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (**191**)



To a suspension of potassium phenyltrifluoroborate (11.04 mg, 0.06 mmol, 1.2 equiv.), *N*-hydroxyimide **177** (24.5 mg, 0.05 mmol), and K_2CO_3 (27.6 mg, 0.2 mmol, 4 equiv.) in methanol (1 mL) was added $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.6 mg, 5 mol %). The reaction mixture was stirred and heated at 150 $^\circ\text{C}$ for 10 min in a microwave, then diluted with water and 1 M aqueous HCl solution. The aqueous phase was then extracted with ethyl acetate; the organic layer was washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under vacuum. A purification by flash column

Experimental data

chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent gave the pure *N*-hydroxyimide **191** as a white solid (38 mg, 0.086 mmol, 86 %).

mp: 282-283 °C.

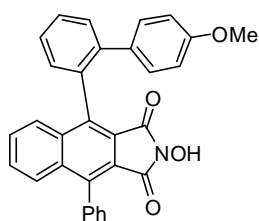
IR: 3056, 2924, 2851, 1771, 1714, 1520, 1363, 1265, 1154, 1051, 1023, 738, 700 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 440 [(M-H)⁻] (100%), 457 [(M-H+NH₄OH)⁻] (30%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.25 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.50 (m, 3H), 7.58 (m, 3H), 7.63 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.88 (m, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 120.74 (C), 120.76 (C), 127.4 (2 CH), 127.46 (CH), 127.55 (CH), 128.3 (2 CH), 128.70 (CH), 128.73 (CH), 128.8 (CH), 128.87 (2 CH), 128.89 (CH), 129.16 (CH), 129.21 (CH), 129.3 (CH), 129.8 (CH), 129.9 (2 CH), 134.3 (C), 134.6 (C), 135.57 (C), 135.63 (C), 140.1 (C), 140.3 (C), 140.8 (C), 141.2 (C), 162.78 (C), 162.84 (C).

2-Hydroxy-4-(2-(4-methoxyphenyl)-phenyl)-9-phenyl-benzo[f]isoindole-1,3-dione (**192**)



A microwave tube was charged with phenylboronic acid (15 mg, 0.1 mmol, 2 equiv.), *N*-hydroxyimide **176** (24.5 mg, 0.05 mmol), and powdered anhydrous K₃PO₄ (42.4 mg, 0.2 mmol, 4 equiv.), Pd(OAc)₂ (1.12 mg, 10 mol. %) and 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybisphenyl (4.1 mg, 20 mol. %). A mixture of distilled DME, water and absolute

ethanol (7/3/2, 2 mL) was added, the reaction mixture was stirred and heated at 200 °C for 20 min (170 W), then diluted with water and 1 M aqueous HCl solution. The aqueous solution was then extracted with ethyl acetate; the organic layer was washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuum. A purification by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent gave the pure *N*-hydroxyimide **192** as a white solid (11 mg, 0.023 mmol, 23 %).

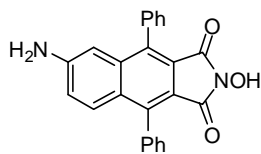
mp: > 335 °C

IR: 3218, 3060, 2924, 2853, 1171, 1716, 1610, 1516, 1363, 1247, 1051, 1023, 833, 738 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 440 [(M-H)⁻] (100%), 457 [(M-H+NH₄OH)⁻] (30%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 3.63 (s, 3H), 6.54 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.31 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.45-7.58 (m, 9H), 7.73 (m, 1H), 7.82 (m, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 55.1 (CH₃), 113.3 (2 CH), 120.6 (C), 121.4 (C), 126.9 (CH), 128.26 (CH), 128.32 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (2 CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 129.9 (CH), 130.1 (3 CH), 130.4 (2 CH), 133.1 (C), 133.5 (C), 134.3 (C), 135.3 (C), 135.9 (C), 139.9 (C), 140.0 (C), 142.3 (C), 158.5 (C), 162.1 (C), 162.4 (C).

2-Hydroxy-4,9-bisphenyl-6-amino-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (193)

To a solution of *N*-hydroxyimide **185** (41 mg, 0.1 mmol) in ethyl acetate (5 mL), 10 wt % palladium on carbon (2.6 mg, 2.5 mol % of Pd) was added. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere (balloon) at room temperature for 18 h and then at 50 °C for 6 h. The catalyst was removed by filtration over Celite and then the solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent to give *N*-hydroxyimide **193** as a beige solid (24.2 mg, 0.064 mmol, 64 %).

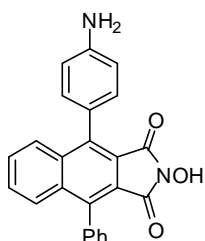
mp: 270 °C

IR: 3350, 3291, 3062, 2925, 1758, 1707, 1607, 1521, 1443, 1379, 1153, 1042, 742, 696 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 379 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 6.05 (s, 2H), 6.60 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 6.97 (dd, 1H, *J* = 9.3 & 2.2 Hz), 7.32 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 7.37 (m, 4H), 7.51 (m, 6H), 10.37 (bs, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 106.8 (CH), 115.2 (C), 119.6 (CH), 121.3 (C), 126.1 (C), 127.8 (CH), 127.9 (3 CH), 128.0 (2 CH), 129.2 (CH), 129.67 (2 CH), 129.70 (2 CH), 135.2 (C), 135.4 (C), 135.7 (C), 137.5 (C), 138.8 (C), 149.9 (C), 162.8 (C), 162.9 (C).

2-Hydroxy-4-(4-aminophenyl)-9-phenyl-benzo[*f*]isoindole-1,3-dione (194)

To a solution of *N*-hydroxyimide **184** (41 mg, 0.1 mmol) in ethyl acetate (2.5 mL), 10 wt % palladium on carbon (26 mg, 2.5 mol % of Pd) was added. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere (balloon) at 50 °C for 6 h. The catalyst was removed by filtration over Celite and then the solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent to give *N*-hydroxyimide **194** as a yellow-beige solid (21 mg, 0.055 mmol, 55 %).

mp: 295 °C

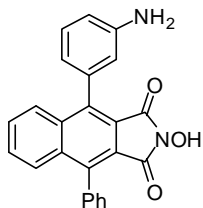
IR: 3419, 2924, 2854, 1722, 1514, 1363, 1293, 1161, 1051, 1024, 997, 698, 528 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 379 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.40 (s, 2H), 6.82 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.20 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.39 (m, 2H), 7.50 (m, 6H), 7.72 (m, 1H), 7.93 (m, 1H).

Experimental data

2-Hydroxy-4-(3-aminophenyl)-9-phenyl-benzo[f]isoindole-1,3-dione (**195**)



To a solution of *N*-hydroxyimide **183** (41 mg, 0.1 mmol) in ethanol (3 mL), 10 wt % palladium on carbon (8.5 mg, 8 mol % of Pd) was added. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere (balloon) at 70 °C for 4 h. The catalyst was removed by filtration over Celite and then the solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent to give *N*-hydroxyimide **195** as a yellow-beige solid (27.2 mg, 0.072 mmol, 72 %).

mp: 251 °C

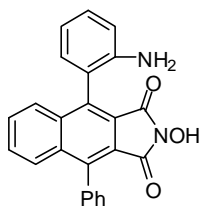
IR: 3128, 3065, 2974, 2847, 1780, 1718, 1610, 1543, 1505, 1343, 1152, 1039, 869, 735 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 379 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 5.19 (s, 2H), 6.51 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 6.57 (s, 1H), 6.71 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.16 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.43 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.66 (m, 3H), 7.74 (m, 1H), 10.48 (bs, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 113.8 (CH), 115.1 (CH), 117.2 (CH), 120.6 (C), 121.1 (C), 127.7 (CH), 128.0 (2 CH), 128.16 (CH), 128.23 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.8 (2 CH), 134.5 (C), 134.6 (C), 134.8 (C), 135.1 (C), 137.9 (C), 139.3 (C), 148.3 (C), 162.4 (C), 162.5 (C).

2-Hydroxy-4-(2-aminophenyl)-9-phenyl-benzo[f]isoindole-1,3-dione (**196**)



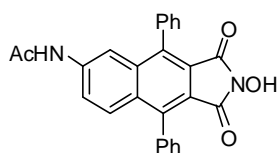
To a solution of *N*-hydroxyimide **182** (20.5 mg, 0.05 mmol) in ethanol (1.5 mL), 10 wt % palladium on carbon (2.6 mg, 5 mol % of Pd) was added. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere (balloon) at 70 °C for 4 h. The catalyst was removed by filtration over Celite and then the solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent to give *N*-hydroxyimide **196** as a yellow-beige solid (16.8 mg, 0.044 mmol, 88 %).

mp: 242 °C.

IR: 3366, 3058, 2925, 2855 1769, 1718, 1646, 1495, 1453, 1153, 1051, 1023, 775, 740 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 379 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.47 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.67 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.73 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 8.07 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.33 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 8.98 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 9.22 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz).

2-Hydroxy-4,9-diphenyl-6-acetylamino-benzo[f]isoindole-1,3-dione (198)

At 0 °C under argon atmosphere, to a suspension of *N*-hydroxyimide **193** (26.2 mg, 0.07 mmol) and pyridine (freshly distilled on potassium hydroxide, 13.9 mg, 0.175 mmol, 2.5 equiv) in anhydrous THF (2 mL) was slowly added acetyl chloride (freshly distilled, 113.2 mg, 0.168 mmol, 2.4 equiv). The reaction mixture was stirred for 15 min and warmed to room temperature. A 50 wt % aqueous solution of hydroxylamine (0.018 mL, 0.29 mmol, 4.2 equiv.) and DMAP (\approx 5 mol. %, from a solution in THF) were added. The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature then diluted with water. The aqueous solution was extracted with ethyl acetate; the organic layer was washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuum. A purification by flash column chromatography using cyclohexan/ethyl acetate mixtures as eluent gave the pure *N*-hydroxyimide **198** as a yellow solid (14.8 mg, 0.35 mmol, 50 %).

mp: > 335 °C ;

IR: 3326, 3024, 2927, 2748, 1762, 1709, 1609, 1511, 1372, 1047, 736 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 490 [(M-H)⁻] (100%).

¹H NMR (DMSO *d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 2.00 (s, 3H), 7.41 (m, 4H), 7.58 (m, 7H), 7.90 (dd, 1H, *J* = 9.2 & 1.9 Hz), 8.00 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 10.32 (s, 1H), 10.74 (bs, 1H).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 75 MHz) δ (ppm): 23.9 (CH₃), 115.4 (CH), 119.3 (C), 121.5 (C), 121.9 (CH), 127.98 (2 CH), 128.01 (2 CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 128.6 (CH), 129.7 (2 CH), 129.8 (2 CH), 130.6 (C), 134.5 (C), 134.6 (C), 135.8 (C), 137.7 (C), 138.1 (C), 139.9 (C), 162.5 (C), 162.6 (C), 168.8 (C).

4 Photophysic experimental data

The absorption spectra were recorded at known concentrations in dichloromethane on an UV/VIS Cary spectrophotometer 300 Scan.

Molar extinction coefficients ϵ were then determined for each maximum of absorption observed, by the Beer-Lambert law:

$$A_{\lambda} = -\log_{10} \frac{I}{I_0} = \epsilon_{\lambda} \times l \times C$$

I_0 = intensity of the incident light

I = intensity of the light after the sample

C = concentration (mol L⁻¹)

l = path length (the distance the light travels through the material)

ϵ_{λ} = molar extinction coefficient (cm⁻¹ M⁻¹)

Experimental data

A_λ = absorbance

The fluorescence measurements were performed with a Cary Eclipse spectrofluorimeter. The solutions of the compounds were prepared in dichloromethane and the samples were excited at the wavelength corresponding to the maximum of the low-energy absorption band.

Stokes shifts were calculated according to the formula:

$$\Delta\nu_{st} = \frac{1}{\lambda_{abs}^{max}} - \frac{1}{\lambda_{em}^{max}}$$

The fluorescence quantum yields were determined by comparison to a reference, 9,10-diphenylanthracene (quantum yield = 0.9 in dichloromethane), using the optically dilute method.

The relative values of fluorescence quantum yields were calculated according to the formula:

$$\Phi_x = \Phi_r \cdot \frac{A_r}{A_x} \cdot \frac{F_x}{F_r} \cdot \left(\frac{n_x}{n_r}\right)^2$$

Φ = fluorescence quantum yield

A = absorbance at the excitation wavelength

F = area under the emission peak (on a wavelength scale)

n = refractive index of the solvent

The subscript x and r denotes the respective values of the sample and of the reference substance.

The lifetime measurements of the excited states were performed on Nanobio's equipment at the Joseph Fourier University. The emission decays were registered according to the technique of Time-Correlated Single Photon Counting (TCSPC).

The principle of this analysis is to record the emitted photons after several time ranges after the laser pulse by a multichannel analyser.

The samples were excited at 400 nm, with a frequency of 80 KHz and an average power of 2 μ W.

5 General procedure for oxidation

10 μL of 1 M solution of indan in acetonitrile, 25 μL of 0.02 M solution of CuCl (5 mol %) and 10 μL of 0.01 M solution of catalyst (1 mol %) in acetonitrile, were combined in 2 mL flask. The appropriate volume of acetonitrile was added to adjust the concentration of substrate to 0.1 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 during 6 hours. Samples were analyzed by GC. The reaction was quenched by 1 eq. of hydroquinone and standard (tetralone) was added. Conversions were measured relative to the standard by GC. Gas Chromatography (GC) was performed on GC equipped with a 30 meters BP \times 5 capillary column (diameter 0.25 mm). Temperatures of injector, column and detector were respectively 300 °C, 150 °C and 250 °C.

Publications

A Versatile and Regiospecific Synthesis of Functionalized 1,3-Diarylisobenzofurans

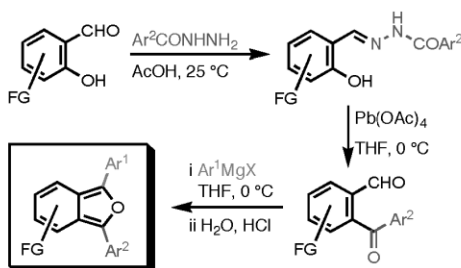
Jérôme Jacq, Cathy Einhorn, and Jacques Einhorn*

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

jacques.einhorn@ujf-grenoble.fr

Received June 20, 2008

ABSTRACT



A convenient, versatile, and regiospecific synthesis of functionalized 1,3-diarylisobenzofurans has been developed. It involves chemoselective addition of arylmagnesium reagents to the aldehyde function of *o*-arylbenzaldehydes, themselves readily obtained by lead tetraacetate oxidation of *N*-arylhydrazones of salicylaldehydes. Various functional groups, including nitro, iodo, or ester functionalities, have thus been positioned with complete regiospecificity on the 1,3-diphenylisobenzofuran backbone.

Benzo[*c*]furans or isobenzofurans constitute a valuable class of heterocyclic compounds, possessing structural features and reactivity profiles closely related to *o*-quinodimethanes.¹ They are highly reactive dienes, and their Diels–Alder reaction with dienophiles for the synthesis of natural and non-natural products is well documented.² During our ongoing research on new analogues of *N*-hydroxyphthalimide (NHPI),³ we have been searching for convenient access to functionally diverse 1,3-diarylisobenzofurans. Whereas various synthetic pathways to 1,3-diarylisobenzofurans are

known,^{1,4} none of them were totally satisfactory for our purpose.

One of the most convenient and general syntheses of 1,3-diarylisobenzofurans is the reaction of an arylmagnesium reagent with 3-arylphthalides.⁵ Isobenzofurans are formed via 1,4 water elimination from an intermediate lactol⁶ under acidic conditions (Scheme 1, path A).

Among numerous methods, 3-arylphthalides can be prepared by reacting two equivalents of an arylmagnesium

(1) For reviews on isobenzofuran chemistry, see: (a) Friedrichsen, W. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1980**, *26*, 135. (b) Friedrichsen, W. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1999**, *73*, 1. (c) Steel, P. G. *Sci. Synth.* **2001**, *10*, 87.

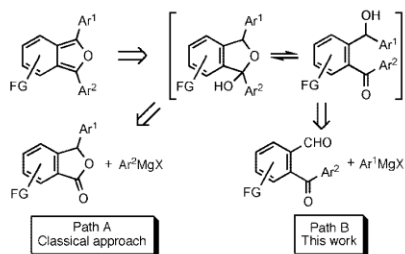
(2) (a) Rodrigo, R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2093. (b) Peters, O.; Friedrichsen, W. *Trends Heterocycl. Chem.* **1995**, *4*, 217.

(3) (a) Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal-Abadi, C.; Pierre, J.-L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4542. (b) Nechab, M.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Chem. Commun.* **2004**, 1500. (c) Nechab, M.; Kumar, D. N.; Philouze, C.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3080.

(4) For recent methods, see for example: (a) Kuninobu, Y.; Nishina, Y.; Nakagawa, C.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12376. (b) Benderradji, F.; Nechab, M.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Synlett* **2006**, 2035.

(5) (a) Guyot, A.; Catel, J. *Bull. Soc. Chim. Fr. (3)* **1906**, *35*, 1124. (b) Newman, M. S. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2630. (c) Cava, M. P.; Van Meter, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2008. (d) Cava, M. P.; Van Meter, J. P. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 538. (e) Dodge, J. A.; Bain, J. D.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3214.

(6) (a) Baker, W.; Mc Omie, J. F. W.; Pope, G. A.; Preston, D. R. *J. Chem. Soc.* **1961**, 2965. (b) Courtot, P.; Sachs, D. H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 2259.

Scheme 1. Synthetic Strategies to 1,3-Diaryliso-benzofurans

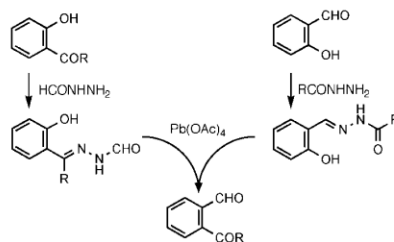
reagent with an *o*-carboxybenzaldehyde.⁷ Thus, two different aryl groups can be placed at the 1 and 3 positions of the iso-benzofuran core. While using this methodology, however, we faced several of its limitations: functionalized 3-arylphthalides are not commercially available and have to be prepared via multisteps and nongeneral syntheses. The reactivity of 3-arylphthalides toward arylmagnesium reagents strongly depends on the nucleophilicity of these. Thus, weakly nucleophilic Grignard reagents such as pentafluorophenylmagnesium bromide or Knochel's *o*-nitrophenylmagnesium iodide⁸ did not react at all with 3-phenylphthalide. Finally, the weak electrophilicity of the lactone function leads to unselective reactions with Grignard reagents if the 3-phenylphthalide backbone is substituted with other electrophilic functions, such as nitro groups.

Our reasoning was that a lactol should similarly be formed by Grignard addition to the aldehyde function of an *o*-aroylbenzaldehyde (Scheme 1, path B). This alternative approach could possibly overcome some of the prior limitations, as the electrophilic character of an aldehyde is much more pronounced than that of a lactone. In this context, however, the availability of *o*-aroylbenzaldehydes becomes a deciding issue. In fact, *o*-ketobenzaldehydes remain a seldom used class of compounds, and older methods for their synthesis are rather tedious. Fortunately, Kotali discovered a very interesting synthesis of *o*-diacylbenzenes, by lead tetraacetate (LTA) oxidation of *N*-acylhydrazones of *o*-hydroxyacylbenzenes.⁹ The mechanism of this original carbon–carbon bond forming reaction, where the acyl group

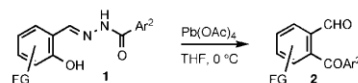
(7) Canonne, P.; Plamondon, J.; Akssira, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2903.

(8) (a) Sapountzis, I.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1610. For reviews on functionalized organomagnesium reagents, see: (b) Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302. (c) Knochel, P. In *Handbook of Functionalized Organometallics*; Wiley-VCH: New York, 2005. (d) Ila, H.; Baron, O.; Wagner, A. J.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2006**, 583.

(9) (a) Kotali, A.; Tsoungas, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4321. (b) Kotali, A.; Glaveri, U.; Pavlidou, E.; Tsoungas, P. G. *Synthesis* **1990**, 1172. (c) Katritzky, A. R.; Kotali, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6790. (d) Katritzky, A. R.; Harris, P. A.; Kotali, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5049. (e) Kotali, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6753. (f) Kotali, A.; Papapetrou, M.; Dimos, V. *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, *30*, 159. (g) Kotali, A.; Lafazanis, I. S.; Harris, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7181. For similar reactions using phenyliodosodiacetate, see: (h) Moriarty, R. M.; Berglund, B. A.; Rao, M. S. *Synthesis* **1992**, 318. (i) Kotali, A.; Koulidis, A.; Wang, H.-M.; Chen, L.-C. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28*, 622. For reviews, see: (j) Kotali, A. *Cur. Org. Chem.* **2002**, *6*, 965. (k) Kotali, A.; Harris, P. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **2003**, *35*, 583.

Scheme 2. Kotali's Approaches to *o*-Acylbenzaldehydes

of the hydrazone formally replaces the phenolic hydroxyl group, has been elucidated by Kotali and Katritzky.^{9d} The reaction has been extended to the synthesis of tri- and

Table 1. Lead(IV) Acetate Oxidation of *N*-Aroylhydrazones of Salicylaldehydes

entry	substrate	product	Yield (%) ^a
1			89
2			64
3			62
4			51
5			75
6			68
7			82
8			70
9			82
10			3
11			46
12			78

^a Isolated yields.

Table 2. Synthesis of Functional 1,3-Diarylbenzofurans

entry	substrate	Ar ¹ MgX	product	yield (%) ^a	entry	substrate	Ar ¹ MgX	product	yield (%) ^a
1		3a		88 (89)	8		3a^d		80 (90)
2		3b^b		75 (81)	9		3a^d		74 (80)
3		3c		77 (81)	10		3a^d		91 (92)
4		3d^c		39 (87)	11		3a		80 (93)
5		3a		78 (98)	12		3a		56 (62)
6		3a		84 (87)	13		3a		86 (87)
7		3a^d		87 (90)	14		3c		79 (81)

^a Isolated yields; yields determined by ¹H NMR of the crude reaction product are shown in parentheses. ^b Reaction performed by adding a THF solution of **2a** to a THF solution of **3b** at -40 °C. ^c Reaction performed by adding a THF solution of **2a** to a THF solution of **3d** at -20 °C. ^d Reaction performed at -78 °C.

tetraacylbenzenes,^{9b,e} of *o*-acylbenzoic acid esters,^{9c,i} and of *o*-acylbenzaldehydes.^{9f} Kotali prepared *o*-acylbenzaldehydes by LTA oxidation of either *N*-formylhydrazones of *o*-hydroxyacylbenzenes or *N*-acylhydrazones of salicylaldehydes (Scheme 2).

For our purpose, the second approach was by far more convenient and versatile, as numerous functional *N*-aroylhydrazides as well as functional salicylaldehydes are commercially available. We chose this approach to synthesize a

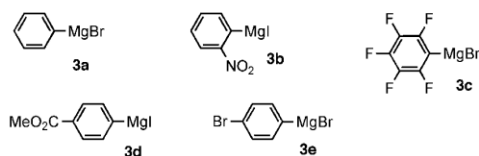
series of functionally diverse *o*-aroylbenzaldehydes (Table 1). The synthesis of starting hydrazones **1a–1l** was straightforward.¹⁰ LTA oxidation of *N*-acylhydrazones of salicylaldehydes has so far been limited to a few cases of unfunctionalized compounds such as **2a**. We found that the yield of **2a** can be slightly improved by performing the LTA oxidation of **1a** at 0 °C instead of 25 °C (89% versus 77% yield). The reaction could also be scaled up from 5 to 100 mmol (entry 1, Table 1).

The Kotali reaction appeared to have broad functional group tolerance. Hydrazones, functionalized at the hydrazide aromatic moiety by nitro or iodo groups at any of the para, meta, or ortho positions (**1b–1g**), all furnished the corresponding *o*-ketoaldehydes **2b–2g** in good isolated yields (entries 2–7, Table 1). The Kotali reaction was also compatible with bromo

(10) Nearly quantitative yields of hydrazones were obtained within minutes by simple mixing of a salicylaldehyde with a stoichiometric amount of *N*-aroylhydrazide, in acetic acid at room temperature. Alternatively, we found that *N*-acylhydrazones of salicylaldehyde can also be prepared conveniently in high yields by reacting 1 equiv of an acid chloride with commercially available salicylaldehyde hydrazone in the presence of Hünig's base.

or nitro groups on the salicylaldehyde moiety: thus **1h** and **1i** gave the corresponding *o*-ketoaldehydes **2h** and **2i** in 70 and 82% yields (entries 8 and 9, Table 1). A supplementary free phenol function was unfavorable, as **1j** gave *o*-ketoaldehyde **2j** in only 3% yield (entry 10, Table 1). Replacing the free phenol by a methoxy group restored more usual behavior, **1k** giving **2k** in 46% yield (entry 11, Table 1). Functional groups could also be present at both aromatic moieties: LTA oxidation of **1l** gave **2l** in 78% yield (entry 12, Table 1).

With a series of diversely functionalized *o*-ketoaldehydes in hand, we next studied their reaction with aromatic Grignard reagents (Table 2). In a first experiment, one equivalent of phenylmagnesium bromide **3a** was added to a THF solution of **2a**, at -78°C . After acidic hydrolysis, 1,3-diphenylisobenzofuran **4a** was the unique reaction product, as indicated by TLC and NMR analysis of the crude and comparison with a commercial sample of **4a**. This result clearly indicates a chemoselective addition of Grignard reagent **3a** to the sole aldehyde function of **2a**. Grignard addition was still selective at 0°C , as **4a** was isolated in 88% yield from the corresponding experiment (entry 1, Table 2). We next examined the reaction of **2a** with functionalized Grignard reagents⁸ such as **3b**, **3c**, and **3d**. Gratifyingly the corresponding, previously unknown isobenzofurans **4b–4d** were all obtained in good yields (entries 2–4, Table 2).¹¹



Another interesting issue was the reaction of aromatic Grignard reagents with functional *o*-ketoaldehydes. Synthetically valuable nitro-¹² and iodoisobenzofurans **4b** and **4e–4i**

(11) Isobenzofurans have been obtained in good purities after standard workup. Isolated yields have been determined after purification by column chromatography. Yields have also been determined by ^1H NMR of the crude, as purification resulted, in some cases, in significant loss of product due to air oxidation.

(12) A mixture of **4e** and **4f** has been obtained by direct nitration of **4a** in sulfuric acid. See: Amat-Gerri, F.; Lempe, E.; Lissi, E. A.; Rodriguez, F. J.; Trull, F. R. *J. Photochem. Photobiol. A* **1996**, *93*, 49.

were thus readily prepared in good yields, reacting the corresponding *o*-ketoaldehydes **2b–2g** with Grignard reagent **3a** (entries 5–10, Table 2). Functional groups are also tolerated on the aldehyde-bearing aromatic ring. Thus, bromo-, nitro-, and methoxyisobenzofurans **4j**, **4k**, and **4l** have been prepared from **2h**, **2i**, and **2k** (entries 11–13, Table 2). These results are worthy of note, as few 1,3-diarylisobenzofurans functionalized at the central carbocycle have been synthesized so far, using lengthy and nongeneral syntheses.¹³ Finally, 1,3-diphenylisobenzofurans, simultaneously and regioselectively functionalized at all three carbocycles with various functional groups, can also be prepared without difficulty. Thus, **4m** has been obtained in 79% yield reacting *o*-ketoaldehyde **2k** with Grignard reagent **3e** (entry 14, Table 2).

In summary, we have developed convenient and general access to functional 1,3-diarylisobenzofurans, involving chemoselective addition of arylmagnesium reagents to *o*-aroylbenzaldehydes, themselves readily obtained by LTA oxidation of salicylaldehydes *N*-aroylhydrazones. This new method is highly functional group tolerant. It is also totally regioselective, as the position of each functional group on the 1,3-diphenylisobenzofuran backbone is directly related to their original position on the *N*-aroylhydrazone-, salicylaldehyde-, or Grignard reagent aromatic rings.

Acknowledgment. The financial support from the CNRS, Université Joseph Fourier, and Cluster de Recherche Chimie de la Région Rhône-Alpes are duly acknowledged.

Supporting Information Available: Experimental procedures and full spectroscopic data for all new compounds. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL801550A

(13) See, for example: (a) Villessot, D.; Lepage, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *17*, 1495. (b) Lepage, L.; Lepage, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 793. (c) Schmitz, C.; Aubry, J. M.; Rigaudy, J. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1425. (d) Lepage, L.; Lepage, Y. *Synthesis* **1983**, 1018. (e) Christopfel, W. C.; Miller, L. L. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3681. (f) Passerieux, D.; Casteignau, M.; Lepage, L.; Lepage, Y. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 441.

Dans le but de réaliser la synthèse de nouveaux *N*-hydroxyimides polyaromatiques, nous avons développé de nouvelles méthodologies d'accès aux 1,3-diarylisobenzofuranes. Ces derniers sont obtenus par l'addition chimiosélective d'un nucléophile (aryl magnésien ou acide aryl boronique) sur la fonction aldéhyde d'un *o*-aroylbenzaldéhyde. Celui-ci est obtenu *via* une réaction de Kotali polyvalente. Les réactions mises au point ont permis l'accès à une large gamme de 1,3-diarylisobenzofuranes diversement fonctionnalisés. L'aspect innovant du travail réside dans la compatibilité fonctionnelle élevée de la voie d'accès aux 1,3-diarylisobenzofuranes. Par cette méthode, nous avons obtenu 17 nouveaux *N*-hydroxyimides qui ont été engagés avec succès dans des réactions de diversification sans protection de la fonction hydroxyimide.

Les propriétés biologiques mais aussi catalytiques des analogues obtenus ont été évaluées. Les tests réalisés nous ont permis de confirmer l'activité de cette nouvelle famille d'inhibiteur de la protéine kinase CK2. Nos composés ont également montré des propriétés catalytiques intéressantes avec des activités supérieures à celle du NHPI et, dans un cas particulier, proches de celle du NHTTPI.

Mots Clés : *N*-hydroxyimides polyaromatiques, 1,3-diarylisobenzofuranes, réaction de Kotali, *o*-aroylbenzaldéhydes, protéine kinase CK2, oxydation aérobie.

A new route to 1,3-diarylisobenzofurans was developed with the goal to obtain new polyaromatic *N*-hydroxyimides. It involves the chemoselective addition of aryl magnesium reagents or aryl boronic acids to the aldehyde function of *o*-aroylbenzaldehydes, themselves obtained by a versatile Kotali reaction. This original method allowed the synthesis of various functionalized 1,3-diarylisobenzofurans and it was applied to the synthesis of 17 new polyaromatic *N*-hydroxyimides. Diversification reactions without protection of the *N*-hydroxyimide function were successfully performed on these compounds.

The biological activity of these compounds was evaluated and allowed the characterization of a new class of Protein Kinase CK2 inhibitors. In addition the synthesized compounds showed a good activity as aerobic oxidation catalysts. All products presented higher activity than NHPI and one of them showed catalytic properties similar to NHTTPI.

Keywords: polyaromatic *N*-hydroxyimides, 1,3-diarylisobenzofurans, Kotali reaction, *o*-aroylbenzaldehydes, protein kinase CK2, aerobic oxidation.