

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE
U.F.R. DE CHIMIE

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE I

Discipline : Chimie Organique et Macromoléculaire

Présentée et soutenue publiquement

par

Christophe HOARAU

Le 6 novembre 2000

NOUVELLES APPROCHES SYNTHETIQUES
DE PRODUITS NATURELS BASEES SUR
LA REACTIVITE D' α -AMINOCARBANIONS STABILISES

Directeur de thèse : Dr. Axel COUTURE

JURY

Président :	Pr. Jean-Pierre HENICHART
Rapporteurs :	Pr. Guy QUEGUINER
	Dr. Jacques ROYER
Examineurs :	Dr. Axel COUTURE
	Pr. Pierre GRANDCLAUDON

Les techniques de synthèse organique s'appuyant sur la création de carbanions α -aminés représentent des outils extrêmement prometteurs mais restent encore peu utilisées dans les plans d'élaboration d'alcaloïdes complexes.

Le travail développé s'inscrit dans cette perspective et propose la conception et la mise en œuvre de stratégies originales d'accès à une série d'alcaloïdes et de produits naturels "hautement condensés" dont l'élaboration relève des défis synthétiques. Elles sont basées sur la création et l'utilisation d' α -aminocarbanions stabilisés par divers groupements phosphorylés et intégrés dans deux grandes familles: les amides et amines.

C'est ainsi qu'une stratégie générale de synthèse d'isoindolinones- α -phosphorylées mettant à profit la réactivité nucléophile de ces espèces vis-à-vis d'entités arynes et permettant de maîtriser le nombre et la position des substituants sur tous les sites de la molécule a dans un premier temps été envisagée. Une première application de ce concept a permis de proposer une stratégie générale d'accès aux structures isoindolinoniques qui devrait pouvoir trouver immédiatement une application en chimie thérapeutique puisque ces structures sont utilisées comme tenseur dans la conception de nouveaux médicaments.

De nouvelles approches conceptuelles de la charpente d'alcaloïdes de la famille des aristolactames, de l'eupolauramine, des tétrahydroisoindolobenzazépines et des 4,5-dioxoaporphines ont ensuite été développées. Elles reposent toutes sur l'exploitation des propriétés yluriques des anions dérivant soit d'amides soit d'amines phosphorylés et ont en commun la formation concomitante d'une unité de type énamide ou énamide acyclique ou exocyclique, ces réactions s'inscrivant dans le cadre des réactions de Horner. La mise en œuvre de techniques d'annélation de différente nature, radicalaire, carbocationique ou enfin photochimique, ont permis de compléter la construction des charpentes aromatiques polycycliques azotées.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	7
INDEX	11
INTRODUCTION	19
I / INTRODUCTION GENERALE	19
II / NOTRE PROJET	24
III / PRESENTATION DES STRATEGIES	26
A) Eventail des techniques permettant la formation d'un α-aminocarbanion	28
1) <u>Génération d'α-aminocarbanions assistée par la présence d'un groupement électroattracteur connecté à l'atome d'azote</u>	29
2) <u>Génération d'α-aminocarbanions assistée par la présence d'un groupement électroattracteur connecté à l'atome de carbone</u>	31
3) <u>Techniques permettant la génération d'α-métalloamines non stabilisées</u>	32
B) Choix de la stabilisation	33
C) Justification des carbanions stabilisés dans nos stratégies	35
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	43
CHAPITRE I	
SYNTHESE DE LACTAMES PHOSPHORYLEES	
Application à la synthèse d'isoindolinones	
I / INTRODUCTION	45
A) Analyse bibliographique des techniques de fixation d'un carbanion sur une unité arylique	46
B) Choix de la méthode de couplage	48
II / SYNTHESE D'ISOINDOLINONES-α-PHOSPHORYLEES 23-31	49

A) Synthèse des modèles "ouverts" parents 14-22	49
1) <u>Synthèse des acides <i>ortho</i>-halogénés 1-8</u>	50
2) <u>Synthèse des <i>N</i>-alkylamines-α-phosphorylées 10 et 13</u>	53
3) <u>Synthèse des benzamides phosphorylées 14-21 et de l'isonicotinamide phosphorylé 22</u>	55
B) Réaction d'annélation des modèles "ouvert" parents 14-22 par couplage aryne-aminocarbanion phosphorylé	57
1) <u>Le protocole réactionnel</u>	57
2) <u>Commentaires</u>	59
3) <u>Mécanisme</u>	60
C) Conclusion	62
III / APPLICATIONS-DEVELOPPEMENT : SYNTHÈSE DE	
<i>N</i>-ALKYL-2,3-DIHYDRO-1<i>H</i>-ISOINDOL-1-ONES 32-41	62
A) Généralités	62
B) Rappels bibliographiques sur la synthèse d' isoindolinones	66
C) Notre concept	69
1) <u>Bilan bibliographique sur l'exploitation des propriétés électrophiles du phosphore pentavalent</u>	70
2) <u>Stratégie de synthèse</u>	72
D) Synthèse des isoindolinones 32-40	73
1) <u>Mise au point de la réaction de déphosphorylation : synthèse de l'isoindolinone 32</u>	73
2) <u>Synthèse des isoindolinones 33-40</u>	74
3) <u>Commentaires</u>	76
4) <u>Extension à la fonctionnalisation simultanée de la position benzylique</u>	77
4a) <i>Principe et application à la synthèse de l'isoindolinone 41</i>	77
4b) <i>Commentaires</i>	78
IV/ CONCLUSION ET DEVELOPPEMENT	79
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	81

CHAPITRE II

SYNTHESE D'ARISTOLACTAMES

Application à la synthèse de produits naturels

I / INTRODUCTION – GENERALITES	85
II / RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES DES METHODES DE SYNTHESE DES ARISTOLACTAMES	87
A) Construction du cycle B	88
B) Construction simultanée des cycles B et C	91
C) Construction du cycle C	91
III / NOTRE PROJET	92
A) Stratégie de synthèse	92
B) Choix de la technique de fermeture du cycle médian C	94
1) <u>Rappels bibliographiques</u>	94
2) <u>Choix de la fermeture du cycle C</u>	95
C) Les aristolactames naturelles : le choix des cibles	97
IV / SYNTHESE DES ARISTOLACTAMES NATURELLES 42-45	99
A) Schéma rétrosynthétique	99
B) Synthèse des aldéhydes partenaires <i>ortho</i> -bromés 46, 48 et 49 via 47	101
1) <u>Synthèse des aldéhydes <i>ortho</i>-bromés méthoxylés 46 et 47</u>	101
1a) <i>Choix du groupement ortho-directeur (GPO) et de la base appropriée</i>	102
1aa) <i>Choix du GPO</i>	102
1ab) <i>Choix de la base</i>	103
1b) <i>Résultats et commentaires</i>	105
2) <u>Synthèse des aldéhydes <i>ortho</i>-bromés benzylés 48 et 49</u>	106
2a) <i>Tentative d'application du protocole décrit précédemment</i>	107
2b) <i>Stratégie basée sur une réaction d'ortho-métallation des dérivés phénoliques</i>	107
2ba) <i>Schéma rétrosynthétique</i>	107
2bb) <i>Synthèse du composé 49 via 53</i>	108

2bc) Tentative d'extension de la méthode à la synthèse du composé 48	109
2c) Préparation du composé 48 via l'aldéhyde ortho-bromé 46	110
C) Synthèse des énamides 58-61	111
1) <u>Choix de la procédure</u>	112
2) <u>Résultats</u>	114
3) <u>Commentaires</u>	116
D) Synthèses des aristolactames protégées 62-65 par cyclisation radicalaire	117
1) <u>Introduction</u>	117
2) <u>Résultats de la cyclisation radicalaire des énamides parents 58-61</u>	117
3) <u>Mécanisme de formation de l'unité phénanthrénique par cyclisation radicalaire oxydante</u>	120
4) <u>Conclusion</u>	124
E) Accès aux aristolactames naturelles 42-45	124
1) <u>Déprotection des fonctions phénoliques</u>	125
1a) <i>Technique utilisée</i>	125
1b) <i>Commentaires</i>	127
1c) <i>Mécanisme</i>	127
2) <u>Déprotection ultime de l'atome d'azote</u>	128
V / CONCLUSION	130
ANNEXE	133
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	137
CHAPITRE III	
SYNTHESE DE L'EUPOLAURAMINE	
I / INTRODUCTION	141
A) Généralités	141
B) Stratégies de synthèse	142
II) MISE EN ŒUVRE DE LA PREMIERE STRATEGIE (VOIES 1)	144

A) Stratégie développée à partir de la lactame phosphorylée 31	144
1) <u>Procédure appliquée</u>	145
2) <u>Résultats et commentaires</u>	145
B) Stratégie développée à partir de la lactame déphosphorylée 40	145
1) <u>Procédure développée</u>	146
2) <u>Résultats obtenus</u>	147
3) <u>Commentaires</u>	147
3a) <i>Mécanisme de la réaction d'élimination in situ du groupement méthoxy</i>	147
3b) <i>Etude des raisons de l'obtention exclusive de l'isomère de configuration E</i>	149
3ba) <i>Piégeage et caractérisation de l'alcool 70</i>	149
3bb) <i>Stéréospécificités syn ou anti de la réaction d'élimination E₁</i>	150
3bc) <i>Etude de l'origine de la diastéréosélectivité : proposition d'un chemin réactionnel pour la réaction d'addition nucléophile</i>	153
3bd) <i>Bilan</i>	155
C) Conclusions – Perspectives	156
III / SYNTHÈSE DE L'EUPOLAURAMINE VIA L' AZAARISTOLACTAME 71	157
A) Synthèse de l'énamide 69	157
1) <u>Procédure employée</u>	157
2) <u>Résultats</u>	158
3) <u>Commentaires</u>	159
B) Réaction de cyclisation radicalaire	159
C) Synthèse de l'Eupolauramine 74	160
1) <u>Synthèse de l'azaaristolactame bromée 72</u>	160
1a) <i>Rappels bibliographiques</i>	160
1b) <i>Réaction de bromation électrophile de l'azaaristolactame 71</i>	161
2) <u>Accès à l'Eupolauramine 74</u>	161
2a) <i>Bilan bibliographique</i>	162
2b) <i>Choix de la stratégie</i>	162
2c) <i>Synthèse de la déméthyleupolauramine 73 par une réaction d'hydroboration</i>	163

2d) Accès à l'Eupolauramine 74	164
IV / CONCLUSION	165
ANNEXE	167
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	175
CHAPITRE IV	
SYNTHESE DE TETRAHYDROISOINDOLOBENZAZEPINES	
Application à la synthèse de la Lennoxamine	
I / INTRODUCTION	177
A) Généralités	177
B) Rappels bibliographiques sur la synthèse de la Lennoxamine	179
C) Proposition d'un nouveau concept	181
D) Notre projet : choix des produits ciblés	182
II / SYNTHESE DES ISOINDOLINONES PHOSPHORYLEES 86-88	183
A) Stratégie de synthèse	183
B) Synthèses des benzamides <i>ortho</i> -bromés 83-85	184
1) <u>Préparation des acides <i>ortho</i>-bromés 79-81</u>	184
2) <u>Préparation de l'amine phosphorylée 82</u>	185
3) <u>Accès aux benzamides <i>ortho</i>-bromés 83-85</u>	186
C) Réaction d'annélation des benzamides 83-85 parents par la voie " arynique " : synthèse des isoindolinones- α -phosphorylées 86-88	188
1) <u>Réaction utilisée et résultats</u>	188
2) <u>Commentaires</u>	189
D) Synthèse de l'isoindolinone phosphorylée 88 : modification de stratégie	191
1) <u>Recherche d'une voie alternative pour l'obtention du composé 88</u>	191
2) <u>Synthèse de l'isoindolinone-α-phosphorylée 88</u>	192
2a) Synthèse du benzamide <i>ortho</i> -fluoré 92	192
2b) Cyclisation du benzamide <i>ortho</i> -fluoré 92	193
3) <u>Commentaires</u>	194

III / SYNTHÈSE DES TETRAHYDROISOINDOLOBENZAZEPINES 76, 77 ET DE LA LENNOXAMINE 78	194
A) Synthèse des énamides 93-95	194
1) <u>Réaction</u>	194
2) <u>Résultats et commentaires</u>	195
B) Synthèses des arylméthylisoindolinones 96-98	195
1) <u>Choix de la méthode de réduction</u>	195
2) <u>Réduction par transfert d'hydrure catalysée</u>	196
3) <u>Commentaires</u>	197
C) Synthèses des dihydroisoindolobenzazépines 99-101	197
1) <u>Réaction de fermeture</u>	197
2) <u>Résultats et commentaires</u>	198
D) Accès aux tétrahydroisoindolobenzazépines 76, 77 et à la Lennoxamine 78	199
IV / CONCLUSION	200
ANNEXE	201
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	207
CHAPITRE V	
SYNTHÈSE DE DIOXOAPORPHINES	
Application à la synthèse de la N-Méthylourégidione	
I / INTRODUCTION - GENERALITES	209
II/ RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LA SYNTHÈSE DE DIOXOAPORPHINES	212
A) Méthodologies faisant appel à la construction de l'unité 3,4-dioxoisoquinoléine puis à celle du cycle médian C (voies a)	214
B) Méthodologies faisant appel à la construction de l'unité phénanthrylamine puis à celle du cycle médian B (voie b)	217
III / RECHERCHE ET PROPOSITION D'UNE NOUVELLE STRATEGIE	221

A) Tentative d'extrapolation de la stratégie de synthèse des aristolactames à l'élaboration de 4,5-dioxoaporphines (exploration du premier concept)	221
1) <u>Préparation du N-méthyl-6,7-diméthoxy-3,4-dioxoisoquinoléine-α-phosphorylée par la voie "arynique"</u>	222
1a) <i>Synthèse du modèle parent "ouvert" 104</i>	222
1b) <i>Essai de cyclisation du modèle parent "ouvert" 104</i>	223
2) <u>Préparation de la N-méthyl-6,7-diméthoxy-3,4-dioxoisoquinoléine-α-phosphorylée par cyclisation de type Friedel et Crafts.</u>	225
2a) <i>Synthèse du modèle parent "ouvert" 108 via 107</i>	225
2b) <i>Essais de cyclisation par une réaction de type Friedel et Crafts des modèles ouverts 107 et 108</i>	226
B) Proposition d'une nouvelle voie d'accès aux 10-phénanthrylamines- Application à la synthèse de structures 4,5-dioxoaporphiniques (exploration du second concept)	229
1) <u>Rappel bibliographique des méthodes de synthèse des 10-phénanthrylamines</u>	230
2) <u>Nouvelle stratégie d'accès aux 10-phénanthrylamines et 4,5-dioxoaporphines</u>	233
IV / SYNTHÈSE DES DIFFÉRENTS PARTENAIRES DE LA RÉACTION	237
A) Synthèse des 10-phénanthrylamines protégées 122-132	237
1) <u>Synthèses des amines-α-phosphorylées 114-121</u>	237
1a) <i>Réaction</i>	237
1b) <i>Résultats et commentaires</i>	238
2) <u>Synthèses des énamines intermédiaires</u>	239
2a) <i>Essais de métallation des N-alkyl amino-phosphines et amino-phosphonates</i>	240
2b) <i>Réaction d'Horner</i>	241
2c) <i>Résultats et commentaires</i>	242
3) <u>Cyclisation radicalaire : accès aux 10-phénanthrylamines protégées 122-132</u>	245
3a) <i>Réaction de cyclisation radicalaire oxydante. Les résultats</i>	246
3b) <i>Commentaires</i>	248
3c) <i>Examen de la régiosélectivité de cette cyclisation radicalaire</i>	249
4) <u>Conclusion</u>	251

B) Synthèse de 4,5-dioxoaporphines. Illustration par une nouvelle synthèse totale de la N-Méthylourégidione	251
1) <u>Synthèse des N-méthyl-10-phénanthrylamines 133-137</u>	252
2) <u>Synthèse des 4,5-dioxoaporphines 140,141 et de la N-Méthylourégidione 142 par la voie électrophile</u>	253
2a) <i>Réaction de fermeture du cycle B</i>	255
2b) <i>Commentaires</i>	256
2c) <i>Modification de la stratégie d'obtention des chlorures d'oxalyle substitués intermédiaires par la formation préalable des dérivés éthoxalylamides 143-145</i>	257
2d) <i>Conclusion</i>	259
3) <u>Synthèse des 4,5-dioxoaporphines 150 et 151 par la voie photochimique</u>	260
3a) <i>Synthèse des chloroacétamides 146 et 147</i>	260
3b) <i>Synthèse des composés monoxoaporphiniques 148 et 149 par cyclisation photochimique</i>	261
3d) <i>Synthèse des 4,5-dioxoaporphines 150 et 151</i>	262
3e) <i>Commentaires</i>	263
4) <u>Conclusion</u>	263
 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	 265
 CONCLUSION GENERALE	 269
 PARTIE EXPERIMENTALE	
GENERALITES	273
 Partie expérimentale relative au chapitre I	
SYNTHESE DE LACTAMES PHOSPHORYLEES	
Application à la synthèse d'isoindolinones	
 I / SYNTHESE DES BENZAMIDES PHOSPHORYLES 14-21	 275
A) Synthèse des acides <i>ortho</i>-halogénés 1-8	275

1) <u>Synthèse des acides <i>ortho</i>-bromés 1-4 et de l'acide <i>ortho</i>-chloré 5.</u>	275
1a) <i>Synthèse et caractéristiques physiques des acides 2 et 4</i>	275
1b) <i>Synthèse et caractéristiques physiques de l'acide 3</i>	278
1c) <i>Synthèse et caractéristiques physiques de l'acide 1</i>	278
1d) <i>Synthèse et caractéristiques physiques de l'acide 5</i>	279
2) <u>Synthèse des acides <i>ortho</i>-fluorés 6, 7 et de l'acide isonicotinique <i>ortho</i>-chlorés 8 par métallation-carboxylation</u>	280
2a) <i>Synthèse et caractéristiques physiques de l'acide 6</i>	280
2b) <i>Synthèse et caractéristiques physiques de l'acide 7</i>	281
2c) <i>Synthèse et caractéristiques physiques de l'acide isonicotinique 8</i>	281
B) Synthèse des <i>N</i>-alkylamines-α-phosphorylées 10 et 13	282
1) <u>Synthèse de l'amine phosphorylée 10</u>	282
1a) <i>Synthèse et caractéristiques physiques de la triazine 9</i>	282
1b) <i>Synthèse et caractéristiques physiques de l'amine phosphorylée 10</i>	283
2) <u>Synthèse de l'amine phosphorylée 13</u>	284
2a) <i>Synthèse et caractéristiques physiques du composé 11</i>	284
2b) <i>Synthèse et caractéristiques physiques du composé 12</i>	285
2c) <i>Synthèse et caractéristiques physiques de l'amine phosphorylée 13</i>	286
C) Synthèse des benzamides phosphorylées 14-21 et de l'isonicotinamide 22	287
1) <u>Synthèse des benzamides phosphorylés 14-21</u>	287
2) <u>Synthèse de l'isonicotinamide 22</u>	294
II / SYNTHESE ET CARACTERISTIQUES PHYSIQUES D'ISOINDOLINONES-α-PHOSPHORYLEES 23-31	295
III / SYNTHESE ET CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DES ISOINDOLINONES 32-41	302
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	311

Partie expérimentale relative au chapitre II

SYNTHESE D'ARISTOLACTAMES

Application à la synthèse de produits naturels

I / SYNTHESE DES ALDEHYDES PARTENAIRES POUR LA REACTION D'HORNER 46, 48 ET 49	313
A) Synthèse des aldéhydes <i>ortho</i>-bromés méthoxylés 46-47	313
1) <u>Synthèse et caractéristiques physiques des imidazolidines 50 et 51</u>	314
2) <u>Synthèse et caractéristiques physiques des composés 46 et 47</u>	315
B) Synthèse des composés 48, 49, 56 et 57	317
1) <u>Synthèse des aldéhydes <i>ortho</i>-bromés benzylés 48 et 49</u>	317
<i>1a) Synthèse et caractéristiques physiques de l'hydroxybenzaldéhyde 52</i>	317
<i>1b) Préparations de l'hydroxy-benzaldéhyde 53</i>	318
<i>1ba) Synthèse et caractéristiques physiques de l'imidazolidine 54</i>	318
<i>1bb) Synthèse et caractéristiques physiques de l'hydroxybenzaldéhyde 53</i>	319
<i>1c) Synthèse et caractéristiques physiques des aldéhydes 48 et 49</i>	320
2) <u>Synthèse et caractéristiques physiques de l'imidazolidine 57</u>	321
3) <u>Synthèse du composé 56</u>	322
<i>3a) Synthèse et caractéristiques physiques de l'imidazolidine 55</i>	322
<i>3b) Synthèse et caractéristiques physiques de l'hydroxybenzaldéhyde 56</i>	323
II / SYNTHESE DES ENAMIDES PARENTS 58-61	324
A) Synthèse des benzamides phosphorylées 14 et 15	324
B) Synthèse et caractéristiques physiques des énamides parents 58-61	323
III / SYNTHESE DES ARISTOLACTAMES PROTEGEES 62-65	328
IV / ACCES AUX ARISTOLACTAMES NATURELLES 42-45	332
A) Synthèse et caractéristiques physiques des hydroxyaristolactames 66-68	332
B) Synthèse et caractéristiques physiques des aristolactames naturelles 42-45	335

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	339
Partie expérimentale relative au chapitre III	
SYNTHESE DE L'EUPOLAURAMINE	
I / SYNTHESE DE L'ENAMIDE 69	341
A) Synthèse de l'<i>ortho</i>-iodobenzaldéhyde 75	342
B) Synthèses de l'énamide 69	342
1) <u>Préparation de l'énamide (E) 69 et de l'alcool 70 à partir de</u> <u>l'azaisoindolinone 40</u>	342
1a) Synthèse de l'azaisoindolinone 40	342
1b) Synthèse et caractéristiques physiques du composé 70	342
1c) Synthèse et caractéristiques physiques de l'énamide (E) 69	343
2) <u>Préparation de l'énamide 69 à partir de l'isonicotinamide 22</u>	345
2a) Synthèse de l'isonicotinamide 22	345
2b) Synthèse de l'énamide 69 sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (E) (Z)	345
II / SYNTHESE ET CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DE L'AZAARISTOLACTAME 71	346
III / ACCES A L'EUPOLAURAMINE 74	347
A) Synthèse et caractéristiques physiques de l'azaaristolactame bromée 72	347
B) Synthèse et caractéristiques physiques de la déméthyleupolauramine 73	348
C) Synthèse et caractéristiques physiques de l'Eupolauramine 74	349
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	351

Partie expérimentale relative au chapitre IV

SYNTHESE DE TETRAHYDROISOINDOLOBENZAZEPINES

Application à la synthèse de la Lennoxamine

I / SYNTHESE DES ISOINDOLINONES PHOSPHORYLEES 86-88	353
A) Synthèse des benzamides 83-85	353
1) <u>Synthèse de l'amine phosphorylée 82</u>	353
<i>1a) Synthèse de la triazine 89</i>	353
<i>1b) Synthèse et caractéristiques physiques de l'amine phosphorylée 82</i>	354
2) <u>Synthèse et caractéristiques physiques des acides <i>ortho</i>-bromés 80-81</u>	355
3) <u>Synthèse et caractéristiques physiques des benzamides 83-85</u>	356
B) Synthèse et caractéristiques physiques des lactames phosphorylés 86, 87 et 90	358
C) Synthèse de l'isoindolinone-α-phosphorylée 88	361
1) <u>Synthèse du benzamide <i>ortho</i>-fluoré 92</u>	361
<i>1a) Synthèse de l'acide 2-fluoro-5,6-diméthoxybenzoïque 91</i>	361
<i>1b) Synthèse et caractéristiques physiques du benzamide <i>ortho</i>-fluoré 92</i>	361
2) <u>Synthèse et caractéristiques physiques de l'isoindolinone phosphorylée 88</u>	362
II / SYNTHESE DES TETRAHYDROISOINDOLOBENZAZEPINES 76,77 ET DE LA LENNOXAMINE 78	363
A) Synthèse et caractéristiques physiques de énamides 93-95	363
B) Synthèse et caractéristiques physiques des arylméthylisoindolinones 96-98	366
C) Synthèse et caractéristiques physiques des dihydroisoindolobenzazépinones 99-101	369
D) Synthèse et caractéristiques physiques des isoindolobenzazépinones 76 et 77 et de la Lennoxamine 78	372
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	375

Partie expérimentale relative au chapitre V

SYNTHESE DE 4,5-DIOXOAPORPHINES

Application à la synthèse de la N-Méthylouréidione

I / TENTATIVE D'EXTRAPOLATION DE LA SYNTHESE DES ARISTOLACTAMES	377
A) Voie a : Synthèse du N-diphénylphosphinoylméthyl-N-méthyl-2-[(2-bromo-4,5-diméthoxy)phényl]-2-oxoacétamide 104	377
1) <u>Synthèse du 2-bromo-4,5-diméthoxybenzaldéhyde 1</u>	377
2) <u>Synthèse et caractéristiques physiques de l'acétophénone 102</u>	377
3) <u>Synthèse et caractéristiques physiques l'acide-α-cétonique 103</u>	378
4) <u>Synthèse de l'amide 104</u>	380
4a) <i>Synthèse de l'amine phosphorylée 13</i>	380
4b) <i>Synthèse et caractéristiques physiques de l'amide 104</i>	380
B) Voie b : Synthèse du N-méthyl-N-[(1-diphénylphosphinoyl-1-(3,4-diméthoxyphényl))méthyl]oxalylacétamide 108	381
1) <u>Synthèse et caractéristiques physiques de la benzaldimine 105</u>	381
2) <u>Synthèse et caractéristiques physiques de l'amine phosphorylée 106</u>	382
3) <u>Synthèse et caractéristiques physiques de l'amidoester 107</u>	383
4) <u>Synthèse et caractéristiques physiques du composé 108</u>	384
5) <u>Essai de fermeture du l'oxalylamide 108 – Formation du phtalonimide 109</u>	385
II / SYNTHESE DES 10-PHENANTHRYLAMINES 122-132	386
A) Synthèse des amines-α-phosphorylées 114-121	386
1) <u>Synthèse des N-alkyl-4-méthoxybenzylamines 112 et 113</u>	387
1a) <i>Synthèse et caractéristiques physiques des benzaldimines 110 et 111</i>	387
1b) <i>Synthèse et caractéristiques physiques des amines 112 et 113</i>	388
2) <u>Synthèse et caractéristiques physiques des benzylamines phosphorylées 114-121</u>	389
B) Synthèse et caractéristiques physiques des 10-phénanthrylamines protégées 122-132	397
III / SYNTHESE DES 4,5-DIOXOAPORPHINES 140-142	405
A) Synthèse des 10-phénanthrylamines 133-139 par débenzylation des (p-méthoxybenzyl)phénanthrylamines correspondantes	405

B) Synthèse des 4,5-dioxoaporphines 140-142 par cyclisation électrophile de type Friedel et Crafts	410
1) <u>Synthèse “one pot” et caractéristiques physiques des 4,5-dioxoaporphines 140-142</u>	410
2) <u>Synthèse des éthoxalylamides 143-145 : application à la synthèse de la 4,5-dioxoaporphine 140</u>	413
2a) <i>Synthèse et caractéristiques physiques des éthoxalylamides 143-145</i>	413
2b) <i>Seconde méthode de synthèse de la 4,5-dioxoaporphine 140</i>	415
C) Synthèse de la 4,5-dioxoaporphine 150 par cyclisation photochimique	417
1) <u>Synthèse et caractéristiques physiques des chloroacétamides 146 et 147</u>	417
2) <u>Cyclisation photochimique des chloroacétamides 146 et 147 – Synthèse des 5-oxoaporphines 148 et 149</u>	419
3) <u>Oxydation des 5-oxoaporphines 148 et 149 en 4,5-dioxoaporphines 150 et 151</u>	420
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	423
TABLE DES MATIERES	425