

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

Anne MOREAU

Le 9 Juillet 2004

SYNTHESE DE PRODUITS NATURELS ARTICULES AUTOUR

DU NOYAU ISOINDOLINONE

Directeur de thèse : Dr. Axel COUTURE

JURY

Président : Pr. Christian SERGHERAERT Rapporteurs : Dr. Pascal GEORGE Dr. Jacques ROYER Examinateurs : Dr. Axel COUTURE Pr. Pierre GRANDCLAUDON « La vérité scientifique sera toujours plus belle que les créations de notre imagination et que les illusions de notre ignorance. »

Claude Bernard

« Tenter d'imposer d'une manière exclusive une certaine conception de la recherche limitera l'aptitude de la science à s'adapter à un avenir que personne n'est en mesure de prévoir. »

Pierre Joliot

A mes parents, ma sœur Cécile

A toute ma famille

A tous mes amis

REMERCIEMENTS

Ce travail a été effectué au sein du laboratoire de Chimie Organique et Macromoléculaire (UMR 8009) à l'Université des Sciences et Technologies de Lille dirigé par Monsieur Christian ROLANDO. Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir accueillie dans son laboratoire.

Monsieur Axel COUTURE, Directeur de Recherche au C.N.R.S., a dirigé ce travail. Je lui adresse mes remerciements les plus sincères pour la confiance qu'il m'a témoignée tout au long de ces années. Il m'a fait bénéficier de ses compétences en synthèse organique et m'a apporté, au cours de la réalisation de ce travail, une aide précieuse et efficace.

J'exprime également ma reconnaissance à

Monsieur Christian SERGHERAERT, Professeur et Président de l'Université du Droit et de la Santé (Lille II), qui m'a fait l'honneur de juger ce travail et de présider le jury de cette thèse.

Monsieur Pascal GEORGE, Directeur Scientifique, Sanofi-Synthelabo, ainsi qu'à Monsieur Jacques ROYER, Directeur de Recherche au C.N.R.S. et Directeur de l'UMR 8638 à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (Paris V), qui ont accepté de juger ce travail.

Qu'ils trouvent ici l'expression de mes plus respectueux remerciements.

Je voudrais également remercier tout particulièrement Monsieur Pierre GRANDCLAUDON, Professeur à l'E.N.S.C. de Lille, pour sa disponibilité, sa grande faculté d'analyse et tous les conseils qu'il m'a prodigués durant ces années. Je lui exprime ici toute ma gratitude.

J'aimerais aussi exprimer ma reconnaissance envers Eric DENIAU, Maître de conférence, pour m'avoir guidée et conseillée si patiemment au cours de mon travail et pour m'avoir soutenue lors de la rédaction de ce rapport. Ma gratitude va également à Stéphane LEBRUN, Maître de conférence, pour son aide et sa disponibilité.

Je tiens enfin à remercier les membres du Laboratoire, à savoir Gwenaëlle L., Véronique R., Marc L., Magali L., Mélanie D. mais aussi Cédric M. et Géraldine V. sans oublier Fabrice Bailly, Maître de conférence et Monsieur Philippe Cotelle, Professeur à l'E.N.S.C. de Lille, pour leur sympathie à mon égard et leur soutien.

Principales abréviations

Ac	acétyle
APTS	acide para-toluènesulfonique
Ar	aryle
Bn	benzyle
br. s	broad singlet (RMN)
BuLi ou <i>n-</i> BuLi	butyllithium
d	doublet (RMN)
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
δ	déplacement chimique (RMN)
DMAP	4-diméthylaminopyridine
dd	doublet de doublet (RMN)
DEAD	diéthylazodicarboxylate
DIAD	diisopropylazodicarboxylate
DMD	diméthyldioxirane
DMF	N,N-diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxide
Ε	entgegen (configuration trans)
EWG	groupement électroattracteur
GP	groupement protecteur
HMPA	hexaméthylphosphoramide
KHMDS	hexaméthylsilylamidure de potassium
LDA	diisopropylamidure de lithium
LiAlH ₄	hydrure de lithium et d'aluminium (LAH)
LHMDS	hexaméthylsilylamidure de lithium
LTMP	lithium tétraméthylpipéridide
LTA	lead tetraacetate Pb(OAc) ₄
m	multiplet (RMN)
m-CPBA	acide méta-chloroperbenzoïque
MOM	méthoxyméthyle
Ms	méthanesulfonyle (mésyle, CH ₃ SO ₂)

MTTP	microsomal triglyceride transfert protein inhibitor
NBS	N-bromosuccininimide
NOE	Nuclear Overhauser Effect
Ns	para-nitrobenzènesulfonyle (nosyle, p-NO2-Ar-SO2)
PMB	para-méthoxybenzyle
PMDTA	N,N,N',N'',N''-pentaméthyldiéthylènetriamine
PPA	acide polyphosphorique
ppm	partie par million
Ру	pyridine
rdt	rendement
réactif de Jones	acide chromique dans l'acétone
RMN	résonance magnétique nucléaire
S	singulet
s-BuLi	sec-BuLi
S _E Ar	substitution électrophile aromatique
sel de Frémy	nitrosodisulfonate de potassium (KO ₃ S) ₂ NO
S _N Ar	substitution nucléophile aromatique
t-BuLi ou tert-BuLi	tertio-butyllithium
t	triplet (RMN)
TBDMS	tert-butyldiméthylsilyle
TBDMSCl	chlorure de <i>tert</i> -butyldiméthylsilane
TEA	triéthylamine
TEBAC	chlorure de triéthylbenzylammonium BnN ⁺ Et ₃ Cl ⁻
Tf	trifluorométhanesulfonyle (CF ₃ SO ₂)
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyrane
TMEDA	N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine
TMS	tétraméthylsilane
TMSOTf	trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle
Ζ	zusammen (configuration <i>cis</i>)

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	4
Principales abréviations	4
Principales abreviations	C
SOMMAIRE	8
INTRODUCTION	14
Références bibliographiques	23

CHAPITREI.SYNTHESEDE4-ALKOXY-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-1-ONESPOLYSUBSTITUEESETSYNTHESEDE1H-6-OXA-1-AZA-DIBENZO[cd,g]AZULEN-2-ONES(ARISTOCULARINES): APPLICATION A LA SYNTHESE TOTALE DE L'ARISTOYAGONINE25



1. Rappels bibliographiques sur les principales méthodes de synthèse des isoindolinones	
2. Notre stratégie : synthèses d'isoindolinones substituées en position 4	29
2.1. Synthèse des ortho-méthoxybenzamides α-phosporylés 13-19 (de type XI)	31
2.2. Réaction d'annélation des modèles « ouvert » parents 13-19 par substitution nucléophile	
aromatique : synthèse des isoindolinones phosphorylées 20-26 (de formule générale XIV)	35
2.3. Synthèse de N-alkyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-ones 27-33 (de formule générale XVI)	37
2.3.1. Rappels bibliographiques sur les techniques de déphosphorylation	37
2.3.2. Réaction de déphosphorylation	38
3. Synthèse de 1H-6-oxa-1-aza-dibenzo[cd,g]azulèn-2-ones : application à la synthèse totale de	
<u>l'aristoyagonine</u>	41
3.1. Généralités et évaluation de l'activité anti-néoplasique des cularines	41
3.2. Rappels bibliographiques sur les techniques ayant permis l'accès aux aristocularines	45
3.2.1. CONSTRUCTION DU CYCLE B	46
3.2.1.1. Synthèse de 10,11-dihydrodibenz[b,f]oxépin-10-ones	46
3.2.1.2. Synthèse d'aristocularines	47

Sommaire

3.2.2. CONSTRUCTION DU CYCLE C	48
3.2.3. CONSTRUCTION SUCCESSIVE DES CYCLES B ET C	52
3.3. Notre stratégie : synthèse de 1H-6-oxa-1-aza-dibenzo[cd,g]azulèn-2-ones et application à la	
synthèse totale de l'aristoyagonine	57
3.3.1. Synthèse des ortho-bromobenzaldéhydes 39 et 41 (type XXVII)	58
3.3.2. Synthèse des ortho-méthoxybenzamides phosphorylés 13, 18 et 37 (type XI)	59
3.3.3. Synthèse des lactames phosphorylées 20, 25 et 38 (de type XIV)	60
3.3.4. Synthèse des énamides parents 42-44 (type XXVIII)	61
3.3.4.1. Remarque importante	63
3.3.4.2. Détermination de la stéréochimie de l'unité arylméthylène « pendante »	64
3.3.5. Synthèse de 1H-6-oxa-1-aza-dibenzo[cd.g]azulèn-2-ones 48-50	66
3.3.5.1. Rappels bibliographiques sur la synthèse d'éthers biaryliques	67
3.3.5.2. Annélation ultime des modèles : synthèse de 1H-6-oxa-1-aza-	
dibenzo[cd,g]azulèn-2-ones 48-50	69
4. Conclusion	72
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	73

CHAPITRE II. SYNTHESE DE PHYTOTOXINES : zinnimidine, cichorine et porritoxine

76



1. Généralités sur les espèces phytotoxiques extraites de fungi du genre Alternaria	76
2. Application à la synthèse de phytotoxines : cichorine, zinnimidine et porritoxine	82
2.1. Première stratégie : synthèse utilisant comme modèle-clé l'ortho-méthoxybenzamide	
phosphorylé (65)	82
2.1.1. Synthèse du phénol 60b à partir de la vanilline	85
2.1.2. Synthèse du phénol 60b à partir du 2-méthylrésorcinol	87
2.1.3. Synthèse de l'ortho-méthoxybenzamide α-phosphorylé 65 et essai de cyclisation par	
<u>S_NAr</u>	89
2.1.4. Augmentation du caractère nucléofuge du groupement partant et essai de cyclisation par	
S _N Ar	90
2.2. Deuxième stratégie s'appuyant sur le protocole de Parham	91
2.3. Application du protocole de Parham à la synthèse de la porritoxine et perspectives	97
3. Conclusion	105
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	107
ANNEXE : Synthèse de la porritoxine	108

109

CHAPITRE III. SYNTHESE DE DIHYDRO-ISOINDOLO-ISOQUINOLINONES : APPLICATION A LA SYNTHESE TOTALE DE LA NUEVAMINE



1. Généralités	109
2. Rappels bibliographiques sur la synthèse des dihydro-isoindolo-isoquinolinones	112
2.1. Cyclisation par arylation intramoléculaire d'un cation N-acyliminium (création du cycle C)	113
2.1.1. X=Bt (benzotriazolyle)	113
<u>2.1.2. X=OH</u>	114
<u>2.1.3. X=OMe</u>	116
<u>2.1.4. X=OR</u>	119
2.2. Réaction de Heck intramoléculaire : création du cycle B	120
2.3. Autres méthodes	121
2.3.1. Acylation de type Friedel et Crafts	121
2.3.2. Combinaison Pictet-Spengler / Carbonylation catalysée par du palladium	122
2.3.3. Réaction de Parham effectuée sur un 2-[2-(2-iodophényl)éthyl]-phtalimide	123
2.3.4. Cyclisation intramoléculaire d'un aminophtalide en présence d'acide polyphosphorique	124
3. Notre stratégie : synthèse de dihydro-isoindolo-isoquinolinones et application à la synthèse totale de la	
nuévamine	126
3.1. Première stratégie	127
3.2. Deuxième stratégie	131
3.3. Troisième stratégie	133
3.3.1. Synthèse des isoindolinones XVI selon le protocole de Parham	134
3.3.1.1. Synthèse de la 2-(6-fluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)éthylamine 118	134
3.3.1.2. Synthèse des ortho-bromobenzaldéhydes 39, 126, 130 et 131 (de type XXVII)	135
3.3.1.3. Synthèse des isoindolinones 153-156 (de formule générale XVI)	137
3.3.2. Cyclisation des modèles : synthèse de dihydro-isoindolo-isoquinolinones 160-163	139
3.3.2.1. Rappels bibliographiques sur les différents facteurs impliqués dans la création	
d'une unité arynique	139
3.3.2.2. Synthèse de dihydro-isoindolo-isoquinolinones 160-163	140
3.3.2.3. Discussion sur le mécanisme impliqué dans la réaction d'annélation	143
4. Synthèse alternative de dihydro-isoindolo-isoquinolinones	149
4.1. Synthèse de 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ones 177 et 178 (type XXXIV)	150
4.2. Synthèse de 12b-hydroxy-5,12b-dihydro-6H-isoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ones 182 et 183	153
5. Conclusion	154
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	156
ANNEXE 1 : La réaction d'ortho-métallation et les groupements ortho-directeurs	158

ANNEXE 2 : La classification des fermetures de cycle 161 CONCLUSION GENERALE 163

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AU CHAPITRE I. SYNTHESE DE 4-ALKOXY-2.3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-1-ONES POLYSUBSTITUEES et SYNTHESE DE 1H-6-OXA-1-AZA-DIBENZO[cd,g]AZULEN-2-ONES (ARISTOCULARINES) : APPLICATION A LA SYNTHESE TOTALE DE L'ARISTOYAGONINE 168 I. SYNTHESE D'ISOINDOLINONES 27-33 168 A) Synthèse des benzamides phosphorylés 13-19 168 1) Synthèse des amines α -phosphorylées 3 et 5 168 a. Synthèse de la diphénylphosphinoylméthylméthylamine (3) 168 b. Synthèse de la (diphénylphosphinoylméthyl)-(4-méthoxybenzyl)amine (5) 171 2) Synthèse des acides ortho-méthoxylés 8 et 12 173 a. Synthèse de l'acide 3-benzyloxy-2-méthoxybenzoïque (8) 173 b. Synthèse de l'acide 4-méthoxybenzo[1,3]dioxole-5-carboxylique (12) 175 3) Synthèse des benzamides phosphorylés 13-19 179 a. Synthèse des chlorures d'acide 179 b. Synthèse des benzamides phosphorylés 13-19 179 B) Synthèse d'isoindolinones α-phosphorylées 20-26 184 C) Synthèses d'isoindolinones 27-33 189 II. SYNTHESE DE 1H-6-OXA-1-AZA-DIBENZO[cd,g]AZULEN-2-ONES : APPLICATION A LA SYNTHESE TOTALE DE L'ARISTOYAGONINE 193 A) Synthèse d'isoindolinones α-phosphorylées 20, 25 et 38 193 1) Synthèse du 3-benzyloxy-N-diphényphosphinoylméthyl-2,4-diméthoxy-N-méthylbenzamide 37 193 2) Synthèse des isoindolinones a-phosphorylées 20, 25 et 38 196 B) Synthèse des énamides parents 42-44 197 1) Synthèse des aldéhydes ortho-bromés 39 et 41 197 2) Synthèse des énamides parents 42-44 199 C) Synthèse des benzoxépinoisoindolones 48-50 202 1) Synthèse des 4-hydroxyisoindolinones 45-47 202 2) Synthèse de IH-6-oxa-1-aza-dibenzo[cd,g]azulèn-2-ones 48-50 205 **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES** 208 **ANNEXE 1** 209 223 **ANNEXE 2**

167

PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AU CHAPITRE II. SYNTHESE DE PHYTOTOXINES:	
zinnimidine, cichorine et porritoxine	231
I. Première stratégie : synthèse des ortho-méthoxybenzamides phosphorylés (65) et (68)	231
A) Synthèse du phénol (60b) à partir de la vanilline	231
B) Synthèse du phénol (60b) à partir du 2-méthylrésorcinol	235
C) Synthèse des benzamides α-phosphorylés (65) et (68) et essai de cyclisation par un processus reposant	
sur une S _N Ar intramoléculaire	239
1) Essai de cyclisation à partir du benzamide α -phosphorylé 65	239
2) Essai de cyclisation à partir du benzamide α -phosphorylé 68	242
II. Deuxième stratégie : cyclisation s'appuyant sur le protocole de Parham	246
A) Synthèse de la zinnimidine et de la cichorine	246
1) Essai de synthèse de la 2-[2-méthoxy-3-méthyl-4-(3-méthyl-but-2-ényloxy)phényl]-1,3-	
diméthylimidazolidine	246
2) Synthèse de la zinnimidine et de la porritoxine à partir de la 2-(4-isopropoxy-2-méthoxy-3-	
méthylphényl)-1,3-diméthylimidazolidine 73	248
B) Synthèse de la porritoxine	255
1) Synthèse de la porritoxine par protection de l'alcool sous la forme d'un acétal	255
2) Synthèse de la porritoxine par protection de l'alcool sous la forme d'un carbamate	258
a. Mise au point des conditions expérimentales sur un modèle « dépouillé »	258
b. Application à la synthèse totale de la porritoxine	262
PERSPECTIVES : Application en synthèse asymétrique	266
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	270

PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AU CHAPITRE III. SYNTHESE DE DIHYDRO-ISOINDOLO-ISOQUINOLINONES: APPLICATION A LA SYNTHESE TOTALE DE LA NUEVAMINE 271

		2/1
I. Première stratégie		271
1) Synthèse des benzamides phosphorylés 104-105		271
a. Synthèse de la 1,3,5-tris-2-(2-fluoro-6-méthoxy	phényl)éthylhexahydro-1,3,5-triazine 101	271
b. Synthèse des N-aryléthylamines α -phosphorylé	ees 102-103	274
c. Synthèse des benzamides α -phosphorylés 104-	105	275
2) Cyclisation des benzamides α-phosphorylés		277
II. Deuxième stratégie		278
1) Synthèse des 2,3-dihydro-1H-isoindol-1-ones 107-108		278
2) Synthèse du 2-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-yl)éthanol 1	11 par homologation	279
3) Synthèse du 4-nitrobenzènesulfonate de 2-(6-bromobenz	zo[1,3]dioxol-5-yl)éthyle 112	281
4) Réaction de couplage : synthèse de la 2-[2-(6-bromol	benzo[1,3]dioxol-5-yl)éthyl]-2.3-dihydro-1H-	
isoindol-1-one 113		282
III. Troisième stratégie		283
1) Synthèse des fluorophénylétylamines 118 et 124		283
a. Synthèse de la 2-(6-fluorobenzo[1,3]dioxol-	5-yl)éthylamine 118	283

	Sommaire
b. Synthèse de la 2-(2-fluoro-3-méthoxyphényl)éthylamine 124	287
2) Synthèse des ortho-bromobenzaldéhydes 39, 126, 130 et 131	291
a. Synthèse du 5-benzyloxy-2-bromo-4-méthoxybenzaldéhyde 126	291
b. Synthèse du 6-bromo-2,3-diméthoxybenzaldéhyde 130	292
c. Synthèse du 2-bromo-3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde 131	295
3) Synthèse des dihydro-isoindolo-isoquinolinones	296
a. Synthèse des imines 132-138	296
b. Synthèse des amines secondaires 139-145	300
c. Synthèse des carbamates de méthyle 146-152	303
d. Synthèse des isoindolinones 153-159	308
e. Synthèse de dihydro-isoindolo-isoquinolinones 160-163	312
IV. Synthèse de 12b-hydroxy-5,12b-dihydro-6H-isoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ones	315
1) Synthèse des 2-(2-bromophényl)éthylamines 165 et 168	315
2) Synthèse des imines 169 et 170	318
3) Synthèse des amines secondaires 171 et 172	319
4) Synthèse des carbamates de méthyle 173 et 174	320
5) Synthèse des 2-(4-méthoxybenzyl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-ones 175 et 176	322
6) Synthèse des 3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-ones 177 et 178	323
7) Synthèse des 2-(2-bromobenzoyl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolinones 179 et 181	324
8) Synthèse de 12b-hydroxy-5,12b-dihydro-6H-isoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ones 182 et 183	326
9) Synthèse de 5,12b-dihydro-6H-isoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ones 184 et 163 (nuévamine)	327
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	329

INTRODUCTION

Les 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones plus communément appelées phtalimidines ont suscité l'intérêt croissant de nombreux groupes de recherche ces dix dernières années. La raison de l'engouement pour cette famille de composés hétérobicycliques bâtis autour d'un cycle lactamique à cinq chaînons fusionné avec un noyau benzénique tient au fait qu'ils constituent la clef de voûte de très nombreux alcaloïdes (figure 1).¹



dihydroisoindoloisoquinolinones

Figure 1

La lennoxamine, l'aristoyagonine et la nuévamine dont les structures sont représentées sur la figure 2 constituent trois exemples particulièrement éloquents.



Figure 2

De plus il faut noter que les isoindolinones sont des intermédiaires-clés particulièrement intéressants pouvant servir de point d'ancrage en vue d'accéder à une grande diversité de structures polycycliques complexes.²

Toutefois leur plus grande « valeur ajoutée » réside incontestablement dans leur utilisation dans le domaine de la chimie thérapeutique. En effet, le noyau phtalimidine, de par sa structure, constitue un « mime » d'une fonction benzamide et lui impose une contrainte conformationnelle que l'on appelle communément une rigidification (schéma 1). Cette propriété rend ces composés particulièrement attractifs pour les pharmacologues et justifie de leur utilisation fréquente en tant que « tenseur » dans l'élaboration de nouveaux médicaments.



Schéma 1

Les plus beaux fleurons recensés à ce jour dans la littérature, et qui sont représentés sur la figure 3, sont l'indoprofène³ qui est un agent anti-inflammatoire non stéroïdien, le pazinaclone (DN-2327)⁴ qui est un médicament préconisé dans le traitement de l'anxiété, la désoxythalidomide⁵ qui possède des propriétés antitumorales et enfin, la batracycline⁶ qui est un inhibiteur néoplasique. De nouveaux chefs de file sont encore apparus très récemment, parmi lesquels un agent antipsychotique qui pourrait se révéler extrêmement prometteur dans le traitement de la

schizophrénie⁷ ainsi que deux inhibiteurs d'agrégation plaquettaire⁸ très puissants, le L-709780 $(IC_{50}=27 \text{ nM})$ et le L-732821 $(IC_{50}=9 \text{ nM})$.





Il faut remarquer que la position benzylique devra être aménagée (groupement R^3) de façon à recouvrer les propriétés imputables à la présence d'un groupement situé initialement en position ortho de la fonction amide (groupement R^2) (schéma 2). En outre, le choix de ce groupement R^3 devra prendre en considération deux contraintes supplémentaires, géométrique (éloignement d'un carbone) et stérique (mobilité plus réduite du groupement R^3 par rapport au groupement R^2 situé initialement sur la position ortho de l'unité aromatique vis-à-vis du groupement R^1 connecté à l'atome d'azote).



Schéma 2

Ce concept a été utilisé par un certain nombre d'équipes de recherche en pharmacologie. L'exemple le plus récent recensé dans la littérature porte sur la synthèse d'un analogue isoindolinonique d'un agent antitumoral puissant, actif notamment sur une souche de cellules humaines (CCRF-CEM), le DDATHF (schéma 3).⁹ Ce choix s'est révélé très judicieux puisque malgré l'accroissement des contraintes, géométrique et conformationnelle, l'activité biologique, mesurée par la concentration minimale inhibitrice IC_{50} sur la souche citée précédemment, n'est diminuée que de moitié.



Schéma 3

Dans le traitement de la schizophrénie, les recherches actuelles se dirigent vers la conception de nouveaux agents « atypiques » ($D_2/5$ -HT₂ > 1), actifs à la fois sur les symptômes positifs (délires, hallucinations) mais aussi sur les symptômes négatifs (autisme, repli sur soi) de cette psychose chronique et ne provoquant pas ou peu d'effets secondaires extrapyramidaux (parkinsonisme, dyskinésies, akathisies). C'est dans cet objectif qu'a été développé un composé tel que la clozapine, une dibenzazépine présentant une activité antipsychotique remarquable et un rapport $D_2/5$ -HT₂ de l'ordre de 10.

De même, de nouveaux agents antipsychotiques constitués d'un système isoindolinonique relié par un chaînon de longueur variable à un groupement pipérazine-benzothiazole (pharmacophore sérotoninergique) ont été particulièrement étudiés (figure 4).⁷ Les relations structure-activité ont démontré une activité optimale pour une longueur de chaînon de quatre

atomes de carbone (pont butyle). Des études RX, RMN et de modélisation moléculaire n'ont pu encore déterminer avec certitude la conformation bioactive de ce composé bien qu'il semblerait qu'il s'agisse d'une conformation repliée.



Figure 4

Ce composé I présente également une bonne absorption orale et montre une excellente sélectivité *in vivo*. Une étude de binding *in vitro* sur les récepteurs D₂, 5-HT_{1a} et 5-HT₂ a montré un rapport D₂/5-HT₂ de l'ordre de 8. De plus, ce dérivé isoindolinonique présente l'avantage de ne pas déclencher de catalepsie chez la souris sauf à dose extrêmement élevée (supérieure à 360 mg/kg, *per os*).

Un autre exemple de la littérature fait encore intervenir les isoindolinones apparaissant sur la figure 5 dans la théorie dopaminergique de la schizophrénie. La schizophrénie est en effet associée à une hyperactivité du système dopaminergique du cerveau.

Le système isoindolinonique est considéré par les auteurs de l'article comme bioisostère d'un groupement alcool benzylique¹⁰ :



Figure 5	5
----------	---

Le groupement NH du système isoindolinone « mime » le groupement hydroxyle benzylique du composé PD-108635. Il a été mis en évidence que la liaison NH du noyau isoindolinonique intervenait dans l'interaction avec le récepteur D_4 en tant que site donneur de proton. On peut rappeler que les antipsychotiques « atypiques », dépourvus d'effets extrapyramidaux, présentent une meilleure affinité pour les récepteurs D_4 que pour les récepteurs D_2 : les récepteurs D_4 constituent ainsi une véritable cible dans le traitement de la schizophrénie.

Introduction

De plus, le système isoindolinonique est bien plus stable sur le plan métabolique que le groupement hydroxyle benzylique.

Les deux énantiomères ont aussi été testés *in vivo* (administration *per os*) pour leur capacité à inhiber l'activité locomotrice stimulée par l'amphétamine (modèle animal : rat) : le dérivé PD-172938 de configuration (S) s'est révélé le plus actif.

Dès lors on comprend l'intérêt porté à la mise au point de nouvelles voies générales d'accès aux isoindolinones qui offriront notamment une grande souplesse de fonctionnalisation sur tous les sites de la molécule et en particulier sur la position benzylique, sur l'atome d'azote mais également sur l'unité aromatique.

NOTRE PROJET :

Le travail qui m'a été confié dans le cadre de mon doctorat a pour objectif la mise au point de nouvelles voies d'accès vers trois types d'alcaloïdes, chacun intégrant un noyau isoindolinone substitué par un groupement alkoxy en position 4 (figure 6). Ces trois types d'alcaloïdes sont :

- des espèces phytotoxiques présentant un noyau isoindolinone polysubstitué, comme la cichorine,¹¹ la zinnimidine¹² ou encore la porritoxine¹³

- l'aristoyagonine,¹⁴ une benzoxépino-isoindolone

- la nuévamine,¹⁵ une dihydro-isoindolo-isoquinolinone.





a) « L'état des lieux »

La principale stratégie de synthèse développée au laboratoire pour accéder au noyau isoindolinonique exploite une condensation arynique intramoléculaire à partir d'un orthohalogénobenzamide α -phosphorylé de type II (schéma 4). Les α -aminocarbanions phosphorylés de type IVb qui résultent d'une réaction d'arylation intramoléculaire suivie d'une prototropie peuvent être engagés soit (i) dans une réaction d' α -amidoalkylation électrophile suivie d'une réaction de déphosphorylation (schéma 4, voie a), soit (ii) dans un processus d'oléfination de type Wittig-Horner de façon à créer une double liaison exocyclique et ainsi accéder aux isoindolinones insaturées VI (schéma 4, voie b). Ces différentes approches permettent d'accéder à de nombreux modèles diversement substitués et/ou fonctionnalisés notamment en position 2 et 3 du noyau lactamique ainsi qu'en position 5, 6¹⁶ et 7¹⁷ du noyau benzénique.



Sc	h	é	ma	4
~ ~		-		

Cependant, la principale limitation de cette approche est en fait inhérente à la formation de l'entité arynique III qui interdit la présence de tout type de groupement, fonctionnel ou non, en *ortho* de l'atome d'halogène, **c'est-à-dire en position 4 de la future isoindolinone**. Ceci est particulièrement dommageable compte tenu de l'existence d'un nombre important d'alcaloïdes intégrant ce type de structure tels que l'aristoyagonine et la nuévamine, représentants assez exemplaires de cette famille et choisis comme cibles dans ce travail, ainsi que le stachybotramide,¹⁸

métabolite secondaire produit par le champignon *Stachybotrys cylindrospora*, et divers dérivés synthétiques sophistiqués à visée pharmacologique (figure 7). En effet, les isoindolinones intégrant dans leur structure un groupement hydroxyle ou alkoxyle en position 4 du noyau aromatique ont fait l'objet, ces dernières années, de nombreux brevets qui mettent en évidence leurs propriétés biologiques potentielles avec notamment, des dérivés pipéridinés VII (ligand du récepteur σ),¹⁹ VIII (inhibiteur MTTP)²⁰ et IX (antipsychotique)²¹ mais aussi des dérivés comportant une aniline comme le composé X (anti-inflammatoire et anti-allergique),²² ces différents composés apparaissant sur la figure 7.



Figure 7

b) La stratégie

La stratégie que nous allons développer pour mener à terme notre projet va rester fidèle à l'exploitation de la haute nucléophilie des α -aminocarbanions stabilisés à titre temporaire par une unité phosphorylée. Mais elle se combinera avec la mise à profit du principe réactionnel de Meyers²³ qui repose sur la sensibilité des groupements méthoxy « aromatiques » aux attaques nucléophiles.

L'association de ces deux principes reviendra à étudier le comportement en milieu basique d'*ortho*-méthoxybenzamides α -phosphorylés de type **XI** :



Le comportement particulier de ces modèles parents sera ensuite mis à profit dans l'élaboration de produits naturels tels que la cichorine, la zinnimidine, la porritoxine, l'aristoyagonine et la nuévamine.

Ce mémoire portera donc sur l'élaboration de 4-alkoxy-isoindolinones et sur leur implication ultérieure dans la synthèse de produits naturels et/ou à activité pharmacologique potentielle. Il se divisera en trois chapitres :

Le premier chapitre sera consacré à la mise au point d'une nouvelle voie d'accès vers les 4alkoxy-isoindolinones. Les isoindolinones α -phosphorylées obtenues seront ensuite engagées dans une combinaison de deux processus (réaction d'oléfination d'Horner et processus d'éthérification intramoléculaire) pour accéder à une classe particulière d'alcaloïdes, les aristocularines. Ce travail sera illustré par la synthèse totale de l'aristoyagonine, unique représentant naturel de cette classe d'alcaloïdes.

Le deuxième chapitre portera sur la synthèse de trois phytotoxines : la zinnimidine, la cichorine et la porritoxine, isolées à partir de champignons du genre *Alternaria*. Ces phytotoxines présentent toutes trois un haut degré de substitution sur la partie aromatique de leur unité isoindolinonique.

La mise au point d'une nouvelle voie d'accès vers les dihydro-isoindolo-isoquinolinones fera l'objet du dernier chapitre. Les isoindolinones seront engagées dans un processus de cyclisation intramoléculaire reposant sur la génération *in situ* d'une entité arynique et cette nouvelle méthodologie sera valorisée par la synthèse totale de la nuévamine, seul représentant de cette classe d'alcaloïdes isolé du milieu végétal.

22

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (a) A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon et C. Hoarau, J. Org. Chem. 1998, 63, 3128; (b)
 N. G. Kundu, M. W. Khan et R. Mukhopadhyay, Tetrahedron 1999, 55, 12361; (c) A.
 Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon et C. Hoarau, Tetrahedron 2000, 56, 1491; (d) E.
 Deniau et D. Enders, Tetrahedron Lett. 2000, 41, 2347 et références citées.
- (a) H. Ishibashi, H. Kawanami et M. Ikeda, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1997, 817; (b) M. Othman, P. Pigeon et B. Decroix, Tetrahedron 1998, 54, 8737; (c) A. Korenova, P. Netchitailo et B. Decroix, J. Heterocycl. Chem. 1998, 35, 9; (d) A. F. Luzzio, D. P. Zacherl et W. D. Figg, Tetrahedron Lett. 1999, 40, 2087.
- (a) G. Nannin, P. N. Griraldi, G. Molgora, G. Biasoli, F. Spinelli, L. Logemann, E. Dradi, G. Zanni, A. Buttinomi et R. Tommasini, *Arzneim. Forsch.* 1973, 23, 1090; (b) Hisamitsu Pharmaceutical Co.; Inc. Japan Kokai Tokyo Koho 149257, 1980; *Chem. Abstr.* 1981, 94, 174879.
- 4. G. Goto et N. Fukuda, Eur. Pat. Appl. 1994, 602, 814 ; Chem. Abstr. 1994, 121, 134102.
- 5. G. Kaplan et E. P. Sampaio, U.S. Patent 1995, 5386901.
- J. Plowman, K. D. Paull, G. Atassi, S. Harisson, D. Dykes, N. Kabbe, V. L. Narayan et O. Yoder, *Inves. New Drugs* 1988, 6, 147.
- (a) M. H. Norman, D. J. Minick et G. C. Rigdon, J. Med. Chem. 1994, 37, 2552; (b) M. H.
 Norman, D. J. Minick et G. C. Rigdon, J. Med. Chem. 1996, 39, 149.
- 8. (a) M. S. Egbertson, G. D. Hartman, R. J. Gould, B. Bednar, R. A. Bednar, J. J. Cook, S. L. Gaul, M. A. Holahan, L. A. Libby, J. J. Lynch Jr., R. J. Lynch, G. R. Sitko, M. T. Stranieri et L. M. Vassallo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6, 2519 ; (b) D. L. Boger, J. K. Lee, J. Goldberg et Q. Jin, J. Org. Chem. 2000, 65, 1467.
- E. C. Taylor, L. D. Jennings, Z. Mao, B. Hu, J.-G. Jun et P. Zhou, J. Org. Chem. 1997, 62, 5392.
- T. R. Belliotti, W. A. Brink, S. R. Kesten, J. R. Rubin, D. J. Wustrow, K. T. Zoski, S. Z. Whetzel, A. E. Corbin, T. A. Pugsley, T. G. Heffner et L. D. Wise, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 1499.
- (a) N. Kawahara, K. Nozawa, S. Nakajima, S.-I. Udagawa et K.-I. Kawai, *Chem. Pharm. Bull.* 1988, 36, 398; (b) A. Stierle, J. Hershenhorn et G. Strobel, *Phytochemistry* 1993, 32, 1145.

- (a) A. Stierle, J. Hershenhorn et G. Strobel, *Phytochemistry* 1993, 32, 1145; (b) R. Suemitsu,
 K. Ohnishi, Y. Morikawa et S. Nagatomo, *Phytochemistry* 1995, 38, 495.
- (a) R. Suemitsu, K. Ohnishi, M. Horiuchi, A. Kitaguchi et K. Odamura, *Phytochemistry* 1992, 7, 2325; (b) M. Horiuchi, T. Maoka, N. Iwase et K. Ohnishi, *J. Nat. Prod.* 2002, 65, 1204.
- 14. (a) E. Valencia, A. J. Freyer et M. Shamma, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 599; (b) R. Alonso,
 L. Castedo et D. Dominguez, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 2925.
- (a) M. J. Campello, L. Castedo, D. Dominguez, A. Rodriguez de Lera, J. M. Saa, R. Suau, E. Tojo et M. C. Vidal, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5933 ; (b) A. Rodriguez de Lera, R. Suau et L. Castedo, J. Heterocyclic Chem. 1987, 24, 313 ; (c) C. Lamas, L. Castedo et D. Dominguez, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 6247 ; (d) E. Tojo, D. Dominguez et L. Castedo, *Phytochemistry* 1991, 30, 1005 ; (e) M. Rita Paleo, C. Lamas, L. Castedo et D. Dominguez, J. Org. Chem. 1992, 57, 2029.
- 16. (a) A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, Synth. Commun. 1992, 22, 2381; (b) A. Couture, E. Deniau, P. Woisel et P. Grandclaudon, Synthesis 1997, 1439; (c) A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, Tetrahedron 1997, 53, 10313; (c) C. Hoarau, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, Synthesis 2000, 655.
- 17. A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon et C. Hoarau, Tetrahedron 2000, 56, 1491.
- 18. W. A. Ayer et S. Miao, Can. J. Chem. 1993, 71, 487.
- 19. H. Yamabe, M. Okuyama, A. Nakao, M. Ooizumi et K. Saito PCT Int. Appl. WO 2001064670, 2001; Chem. Abstr. 2001, 135, 226879.
- S. A. Biller, J. K. Dickson, R. M. Lawrence, D. R. Magnin, M. A. Poss, R. B. Sulsky et J. A. Tino US Pat. US 5739135, 1998; *Chem. Abstr.* 1998, 128, 282780.
- K. S. Bengtsson, S. O. Thorberg et S. O. Oegren Eur. Pat. App. EP 26749, 1981; Chem. Abstr. 1981, 95, 62013.
- T. Inaba, T. Kaya et H. Iwamura PCT Int. Appl. WO 9729079, 1997; Chem. Abstr. 1997, 127, 190528.
- 23. (a) A. I. Meyers, R. Gabel et E. D. Mihelich, J. Org. Chem. 1978, 43, 1372; (b) T. G. Gant et A. I. Meyers, Tetrahedron 1994, 50, 2297.

- (a) A. Stierle, J. Hershenhorn et G. Strobel, *Phytochemistry* 1993, 32, 1145; (b) R. Suemitsu,
 K. Ohnishi, Y. Morikawa et S. Nagatomo, *Phytochemistry* 1995, 38, 495.
- (a) R. Suemitsu, K. Ohnishi, M. Horiuchi, A. Kitaguchi et K. Odamura, *Phytochemistry* 1992, 7, 2325; (b) M. Horiuchi, T. Maoka, N. Iwase et K. Ohnishi, *J. Nat. Prod.* 2002, 65, 1204.
- 14. (a) E. Valencia, A. J. Freyer et M. Shamma, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 599; (b) R. Alonso, L. Castedo et D. Dominguez, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 2925.
- (a) M. J. Campello, L. Castedo, D. Dominguez, A. Rodriguez de Lera, J. M. Saa, R. Suau, E. Tojo et M. C. Vidal, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5933 ; (b) A. Rodriguez de Lera, R. Suau et L. Castedo, J. Heterocyclic Chem. 1987, 24, 313 ; (c) C. Lamas, L. Castedo et D. Dominguez, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 6247 ; (d) E. Tojo, D. Dominguez et L. Castedo, *Phytochemistry* 1991, 30, 1005 ; (e) M. Rita Paleo, C. Lamas, L. Castedo et D. Dominguez, J. Org. Chem. 1992, 57, 2029.
- 16. (a) A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, Synth. Commun. 1992, 22, 2381; (b) A. Couture, E. Deniau, P. Woisel et P. Grandclaudon, Synthesis 1997, 1439; (c) A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, Tetrahedron 1997, 53, 10313; (c) C. Hoarau, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, Synthesis 2000, 655.
- 17. A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon et C. Hoarau, Tetrahedron 2000, 56, 1491.
- 18. W. A. Ayer et S. Miao, Can. J. Chem. 1993, 71, 487.
- H. Yamabe, M. Okuyama, A. Nakao, M. Ooizumi et K. Saito PCT Int. Appl. WO 2001064670, 2001; Chem. Abstr. 2001, 135, 226879.
- S. A. Biller, J. K. Dickson, R. M. Lawrence, D. R. Magnin, M. A. Poss, R. B. Sulsky et J. A. Tino US Pat. US 5739135, 1998; *Chem. Abstr.* 1998, 128, 282780.
- K. S. Bengtsson, S. O. Thorberg et S. O. Oegren Eur. Pat. App. EP 26749, 1981; Chem. Abstr. 1981, 95, 62013.
- 22. T. Inaba, T. Kaya et H. Iwamura PCT Int. Appl. WO 9729079, 1997 ; Chem. Abstr. 1997, 127, 190528.
- 23. (a) A. I. Meyers, R. Gabel et E. D. Mihelich, J. Org. Chem. 1978, 43, 1372; (b) T. G. Gant et A. I. Meyers, Tetrahedron 1994, 50, 2297.

CHAPITRE I





1. Rappels bibliographiques sur les principales méthodes de synthèse des isoindolinones

Comme nous l'avons rappelé dans l'introduction, les 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones ou phtalimidines, constituent la clef de voûte de nombreux produits naturels mais aussi de produits synthétiques sophistiqués à visée pharmacologique.

Les chimistes organiciens disposent de plusieurs méthodes de synthèse pour accéder à des isoindolinones diversement substituées mais, comme nous allons le voir, ces différentes techniques demeurent limitées vis-à-vis du nombre, de la nature mais aussi de la position de substituants présents sur le noyau aromatique.

La technique la plus généralement utilisée pour accéder aux phtalimidines réside dans la réduction ménagée (Zn/AcOH) d'un certain nombre de phtalimides polysubstitués (schéma 1).¹



Schéma 1

Les *N*-alkylphtalimides peuvent être générés selon deux procédés : le premier met en œuvre la condensation d'une amine primaire sur un anhydride phtalique (schéma 1, voie a), alors que le deuxième procédé préconise l'alkylation préalable du phtalimide avant réduction (schéma 1, voie b).

Il est à noter que cette méthode n'est applicable qu'à un nombre restreint d'isoindolinones en raison du manque de régiosélectivité du processus de réduction, tout substituant R^2 introduisant un élément de dissymétrie dans les modèles parents. D'autre part, le groupement connecté à l'azote (groupement R^1) servant dans la majorité des cas de groupement protecteur, des risques de clivage, total ou partiel, peuvent être observés en présence de Zn/AcOH, notamment avec des groupements benzyliques.

Une autre voie d'accès classique à ces composés, représentée sur le schéma 2, consiste à condenser selon une réaction de type Cannizzaro un *ortho*-phtalaldéhyde avec une amine primaire :²



Un examen critique de cette technique fait apparaître que le problème majeur tiendra ici encore à la présence de substituants divers sur la partie benzénique de ces phtalimidines qui entraînera une dissymétrie des modèles et se traduira, dans la plupart des cas, par l'obtention de mélange de régioisomères.

Chapitre I

Une autre méthode mise au point récemment par Campbell et collaborateurs³ consiste à former l'unité lactamique par addition d'une espèce anionique arylique adjacente à un groupement ester ou amide (ces groupements possédant un fort pouvoir *ortho*-directeur dans les processus de métallation) sur une imine diversement substituée (schéma 3) :



Cette technique bien qu'élégante ne peut raisonnablement être appliquée qu'aux modèles assez « dépouillés ». En effet, des problèmes de régiosélectivité lors du processus de métallation seront inévitables lorsque l'on incorporera sur le noyau benzénique des groupements *ortho*directeurs (tels que par exemple un ou plusieurs groupement méthoxy très souvent présents dans les produits naturels ou à activité biologique) ou possédant des hydrogènes acides. On peut cependant remarquer que cette technique tolère une grande variété de substituants R² sur la position 3 de l'unité lactamique.

Une autre méthode fait intervenir un processus d'amination réductrice à partir d'un acide ou d'un ester *ortho*-acylbenzoïque avec une amine primaire (schéma 4) :⁴



En fait, à notre connaissance, une seule méthode recensée dans la littérature permet de maîtriser la position des substituants sur le noyau benzénique lors de la fusion de l'unité lactamique.⁵ Elle consiste à synthétiser au préalable les acides *ortho*-toluiques appropriés puis à réaliser l'unité lactamique selon la séquence de réaction apparaissant sur le schéma 5.



Schéma 5

Le problème principal de cette méthode est lié non plus à la position mais à la nature des substituants sur la partie benzénique. Ces substituants sont en effet susceptibles de ne pas « survivre » à l'étape de bromation radicalaire affectant toutes les positions benzyliques sans discrimination. Ce sera par exemple le cas du groupement benzyle qui est le groupement protecteur de la fonction phénolique le plus souvent utilisé, mais également d'un simple deuxième groupement méthyle sur l'unité aromatique (présent par exemple dans la porritoxine) qui se révèlera donc compétitif lors de l'étape de bromation.

Les isoindolinones peuvent également être synthétisées à partir de méthodes plus confidentielles, notamment par réaction d'une *ortho*-bromobenzylamine avec du monoxide de carbone en présence de n-Bu₃N, Pd(OAc)₂ et PPh₃,⁶ et par cyclisation d'un *ortho*-halogénométhylbenzamide induite par une base (NaH).⁷

Plus récemment, elles ont été préparées à partir d'un bromure de 2-iodobenzyle suivant un enchaînement substitution nucléophile-carbonylation-amination (schéma 6) :⁸



Il ressort de cet examen de « l'état de l'art » que les stratégies utilisées s'avèrent efficaces dans l'élaboration d'isoindolinones substituées en position(s) 2 et/ou 3 mais sont inadaptées à la synthèse de modèles hautement et diversement substitués intégrant notamment des groupements fonctionnels, alkoxyle ou hydroxyle sur le noyau aromatique. Plus spécifiquement, la présence d'un groupement fonctionnel en position 4 sur le noyau aromatique pose des problèmes dans son élaboration : notamment, la réduction ménagée (Zn/AcOH) d'un 4-hydroxyphtalimide conduit exclusivement à la formation d'une 7-hydroxyphtalimidine (réduction du côté le moins encombré).⁹

Finalement, toutes ces considérations bibliographiques amènent à penser qu'il serait judicieux de développer un nouveau concept d'élaboration d'isoindolinones permettant de maîtriser à la fois le nombre et la position des substituants sur les différents sites de la molécule, et particulièrement la présence d'un groupement fonctionnel en position 4. Il apparaît clairement que c'est la réaction d'annélation parfaitement contrôlée provoquant la formation du cycle lactamique qui pourra permettre la réalisation de cet objectif.

2. Notre stratégie : synthèses d'isoindolinones substituées en position 4

Notre stratégie va s'appuyer sur un certain nombre de propriétés impliquant la participation d'entités carbanioniques. Il s'agit notamment de :

(i) La remarquable nucléophilie des α -aminocarbanions phosphorylés qui permet de les impliquer indifféremment dans la création de liaisons carbone-carbone simple et double. Ils peuvent être en effet à l'origine de la formation de systèmes éthylèniques selon une réaction de type Wittig-Horner^{10,11} (schéma 7, voie a). D'autre part le caractère anionique de l'atome de carbone (principe « Umpolung ») permettra la connexion d'une grande variété d'électrophiles sur l'entité carbanionique stabilisée et ainsi l'accès à toute une gamme d'amines, d'amides ou de carbamates après élimination du groupement phosphorylé effectuée par le biais d'un traitement basique (schéma 7, voie b).





En particulier l'entité électrophile peut être une unité arynique et ces entités carbanioniques peuvent alors être engagées dans une cyclisation arynique intramoléculaire pour accéder à de nombreuses isoindolinones polysubstituées mais inévitablement « dépouillées » en position 4 du noyau aromatique¹² (schéma 4 de l'introduction). (ii) La sensibilité des groupements alkoxy et plus particulièrement des groupements méthoxy placés en *ortho* de groupements électroattracteurs tels que des amides,¹³ des esters¹⁴ ou encore des oxazolines (réaction de Meyers)¹⁵ à participer à des réactions de substitution nucléophile aromatique S_NAr , inter- ou intramoléculaires ainsi que leur remarquable capacité à assurer le rôle de nucléofuge (schéma 8).





La réaction de Meyers consiste à additionner une espèce nucléophile de type organolithium (alkyl- ou aryllithium) ou un réactif de Grignard, sur une 2-(2-méthoxyphényl)-4,4diméthyloxazoline : cette attaque nucléophile se traduit par le déplacement du groupement méthoxy situé en *ortho* du groupement activateur et permet d'accéder par exemple à de nombreux systèmes de type biaryle dissymétriques.

(iii) Le remarquable caractère d'agent d'activation temporaire du groupement phosphorylé qui pourra être engagé dans une réaction de substitution nucléophile $S_NP(V)$ par attaque d'un ion hydroxyde : ce traitement basique permettra le largage du groupement phosphorylé (schéma 7, voie b) et la libération des isoindolinones.¹⁶

Notre stratégie d'accès vers les 4-alkoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones polysubstituées est exposée sur le schéma rétrosynthétique 9. L'isoindolinone XVI sera obtenue par traitement alcalin de la lactame phosphorylée XIV. Cette dernière proviendra du traitement basique d'un benzamide *ortho*-méthoxylé XI convenablement substitué selon un processus d'annélation intramoléculaire reposant sur une substitution nucléophile aromatique S_NAr effectuée sur un groupement méthoxy.

30

Ce benzamide α -phosphorylé XI sera issu d'une réaction d'acylation de type Schotten-Baumann entre une amine phosphorylée appropriée (R¹=Me, PMB) et un chlorure d'acide, généré à partir d'un acide *ortho*-méthoxybenzoïque par traitement au chlorure de thionyle.



Schéma 9

2.1. Synthèse des ortho-méthoxybenzamides α-phosporylés 13-19 (de type XI)



Il nous a fallu bâtir un certain nombre d'*ortho*-méthoxybenzamides α -phosphorylés de formule générale XI en mettant en œuvre le protocole mis au point au laboratoire.

Cette méthode a nécessité la synthèse préalable d'un certain nombre de *N*-alkylamines α -phosphorylées 3^{17} et 5^{16c} qui ont été obtenues efficacement en appliquant les deux séquences réactionnelles complémentaires représentées sur le schéma 10. C'est la nature du groupement alkyle (R¹=Me, PMB) qui conditionne la stratégie de synthèse impliquée dans l'élaboration de ces amines.



Schéma 10

La première de ces séquences (voie a) consiste en une hydrolyse acide de l'amide α phosphorylé 2 obtenu en appliquant l'enchaînement chlorométhylation-réaction d'Arbuzov à partir du *N*-méthylformamide. L'amine α -phosphorylée 3 est ainsi obtenue avec un rendement global de 44% à partir du *N*-méthylformamide.

L'amine 5 est, quant à elle, obtenue plus directement (voie b) par condensation de l'oxyde de diphénylphosphine (Ph₂P(O)H) avec la triazine 4, cette dernière constituant en fait la forme stable trimérisée (l'équivalent synthétique) de la *N*-méthylène-4-méthoxybenzylamine. La triazine 4 est aisément obtenue par mise en contact de la 4-méthoxybenzylamine avec le paraformaldéhyde dans le dichlorométhane à température ambiante. L'amine phosphorylée 5 est obtenue par cette méthode avec un rendement global de 94% à partir de la 4-méthoxybenzylamine.

Les deux acides *ortho*-méthoxylés présentés dans le tableau 1 ont été élaborés selon un enchaînement de réactions classiques et faciles à mettre en œuvre à partir des benzaldéhydes commerciaux appropriés (le 2,3-dihydroxybenzaldéhyde pour le composé 8 et le pipéronal pour l'acide carboxylique 12).

n°	produit	méthode	rendement
8	OBn CO ₂ H	méthylation, benzylation et oxydation (réactif de Jones)	58%
12	O OMe	condensation avec la cyclohexylamine et hydroxylation, ¹⁸ méthylation et oxydation (KMnO ₄)	23%

Tableau 1

L'acide benzoïque 8 est synthétisé selon le mode opératoire exposé sur le schéma 11 suivant :





L'acide benzoïque 12 a été préparé selon la séquence réactionnelle décrité sur le schéma 12 :



Schéma 12

Les benzamides phosphorylés 13-19 peuvent être préparés par une réaction d'acylation classique de type Schotten-Baumann par mise en contact de l'amine phosphorylée appropriée 3 ou 5 avec les chlorures d'acide,¹⁷ obtenus après traitement des acides *ortho*-méthoxybenzoïques 8 et 12 par le chlorure de thionyle et utilisés directement sans autre forme de purification (schéma 13).



Les benzamides α -phosphorylés 13-19, isolés et purifiés, sont présentés dans le tableau 2 :



Tableau 2

Les benzamides obtenus peuvent maintenant être soumis à un traitement basique qui permettra la formation de l'unité lactamique à cinq chaînons *via* un processus d'annélation intramoléculaire par substitution nucléophile aromatique S_NAr .
2.2. Réaction d'annélation des modèles « ouvert » parents 13-19 par substitution nucléophile aromatique : synthèse des isoindolinones phosphorylées 20-26 (de formule générale XIV)



Le schéma 14 décrit le mécanisme de cyclisation intramoléculaire d'un orthométhoxybenzamide phosphorylé XI selon un processus d'addition-élimination (S_NAr). Le protocole réactionnel repose sur la mise en contact d'un ortho-méthoxybenzamide α -phosphorylé XI avec un équivalent de KHMDS associé à un éther-couronne (18-crown-6) : l'espèce α -aminocarbanionique XII nouvellement générée et très nucléophile vient attaquer le groupement méthoxy situé en ortho de la fonction carboxamide pour conduire à l'énolate intermédiaire XIII. Cette fonction carbonyle est essentielle puisqu'elle permet de stabiliser l'alcoolate intermédiaire issu de l'étape d'addition du nucléophile et se révèle donc indispensable dans ce processus d'addition-élimination. Finalement l'élimination de méthylate de potassium s'accompagne de la formation des isoindolinones XIV puis des anions correspondants XV, ces derniers fournissant les lactames phosphorylées XIV après hydrolyse acide.



Schéma 14

Chapitre I

Des réactions de marquage par hydrolyse à l'eau lourde et analyse RMN ¹H du produit formé en phase ultime ont montré la présence exclusive de deutérium sur le carbone benzylique en α du groupement diphénylphosphinoyle. Elles permettent de mettre en évidence la formation des anions de type XV qui fourniront, après neutralisation, les produits cyclisés 20-26 qui apparaissent sur le tableau 3 suivant.

n° (n° PD)	produit	rendement	n° (n° PD)	produit	rendement
20 (13)	O OMe Ph	75%	24 (17)	O OMe Ph	69%
21 (14)	O OBn Ph	72%	25 (18)	OBn P. PMB	66%
22 (15)	N-Me O P [.] "Ph Ph	69%	26 (19)	N-PMB N-PMB Ph Ph	74%
23 (16)	MeO MeO MeO Ph Ph	71%		-	



Du point de vue mécanistique, un examen de la littérature révèle que la réaction S_NAr effectuée sur un groupement méthoxy est très facilement réalisée lorsque celui-ci est situé en position *ortho* d'une fonction carbonyle puisqu'elle permet de stabiliser l'intermédiaire **XIII** issu de l'étape d'addition du nucléophile (schéma 14). Par ailleurs, l'éther-couronne (18-crown-6) facilite l'approche des nucléophiles chargés car les doublets non-liants des atomes d'oxygène stabilisent ceux-ci en chélatant le contre-ion métallique K⁺.

Il faut également remarquer que si la réactivité particulière des groupements alkoxy placés en *ortho* des groupements électroattracteurs tels que les amides,¹³ les esters¹⁴ ou les oxazolines¹⁵ a été

largement utilisée notamment pour bâtir des systèmes de type biphényle, il n'existe que très peu d'exemples dans la littérature d'application de ce type de réaction par voie intramoléculaire.¹⁹

Cette technique d'annélation *via* un mécanisme de S_NAr se révèle donc être une méthode de choix particulièrement efficace et de mise en œuvre relativement facile pour accéder à toute une gamme de lactames phosphorylées substituées en position 4.

2.3. Synthèse de N-alkyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones 27-33 (de formule générale XVI)



2.3.1. Rappels bibliographiques sur les techniques de déphosphorylation

L'exploitation des propriétés électrophiles du phosphore pentavalent des composés organophosphorés n'est engagée que depuis les années 1970. A cette époque, une approche originale est en effet apparue, permettant la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone. Elle consiste en l'attaque nucléophile d'une espèce anionique sur l'atome de phosphore pentavalent qui est un centre électrophile potentiel (son électrophilie dépend très fortement des effets électroniques des groupements qui lui sont attachés) avec le départ concomitant d'un des groupements possédant plus ou moins une aptitude nucléofuge. Depuis, cette réaction de substitution nucléophile particulière, appelée $S_N P(V)$, a été largement exploitée notamment pour accéder à un certain nombre de phosphonates et l'ensemble des pistes synthétiques explorées à ce jour ont été répertoriées dans un article récent.^{16a}

C'est donc dans ce contexte qu'en 1977, Allen et son équipe se sont intéressés plus spécifiquement à la réaction d'hydrolyse alcaline d'hétéroarylphosphines conduisant à une coupure d'une liaison carbone-phosphore^{16c} (schéma 15). Les études cinétiques entreprises sur cette réaction, qui est une substitution nucléophile d'un groupement arylique connecté à l'atome de phosphore pentavalent par un ion hydroxyde, ont révélé que la vitesse d'attaque de l'ion hydroxyde dépend non seulement de l'électrophilie du phosphore comme dans une réaction classique

37

d'hydrolyse de dérivés carbonylés mais également de la stabilisation du carbanion formé au cours de l'élimination.



X = O, S, NMe

Schéma 15

Les études cinétiques développées en 1988 par Aksnes et ses collaborateurs sur le « clivage » alcalin d'oxyde de trichlorométhanediphénylphosphines conduisent aux mêmes conclusions²⁰ (schéma 16). Les exemples décrits confirment la constatation que le carbanion le mieux stabilisé sera préférentiellement formé lors de l'élimination d'un des groupements connectés à l'atome de phosphore ; dans cet exemple, il s'agira sans ambiguïté du groupement trichlorométhyle.



Ce dernier facteur permet légitimement de penser que les isoindolinones α -phosphorylées **20-26** ont un profil favorable pour être le siège d'une réaction de déphosphorylation par attaque nucléophile d'un ion hydroxyde sur la liaison P=O du groupement phosphorylé.

2.3.2. Réaction de déphosphorylation

L'accès aux modèles déphosphorylés repose sur la mise en œuvre d'une technique développée au laboratoire et permettant le « largage » du groupement phosphorylé.^{16b} Comme nous l'avons expliqué, les isoindolinones α -phosphorylées **XIV** ont un profil favorable pour être le siège d'une réaction de déphosphorylation. En effet, l'anion benzylique issu de l'élimination se trouve remarquablement stabilisé du fait de l'existence d'une forme mésomère semi-quinonique dans laquelle la charge est délocalisée sur l'atome d'oxygène (schéma 17).

Il faut remarquer que contrairement à l'exploitation habituelle de la substitution nucléophile $S_N P(V)$ qui consiste à modifier les groupements connectés à l'atome de phosphore, nous nous intéressons uniquement au groupement qui est éliminé, à savoir l'isoindolinone **XVI**. Cette substitution équivaut dans notre cas à une nouvelle technique de déphosphorylation.^{16b}



Schéma 17

Une solution dans le THF de lactame phosphorylée 20-26 est traitée, au reflux du solvant, par un excès de soude ; la réaction de déphosphorylation est complète en moins de deux heures (schéma 18). Il faut remarquer que cette réaction d'hydrolyse est quantitative et ne nécessite aucune procédure de purification : la partie phosphorylée éliminée est en effet un acide phosphonique soluble dans la phase aqueuse et seule l'isoindolinone reste dans la phase organique.



Les composés synthétisés par cette méthode ont été répertoriés dans le tableau 4.

Chapitre I





Cette nouvelle voie d'accès aux isoindolinones se révèle être une technique rapide, efficace et non limitative ; elle permet de maîtriser la nature et la position des substituants sur le noyau benzénique et ainsi d'accéder facilement à des structures dissymétriques mais également de fonctionnaliser à souhait l'atome d'azote.

Cette stratégie peut maintenant être appliquée à la synthèse d'alcaloïdes présentant un système isoindolinonique substitué en position 4 et notamment à la synthèse de 1H-6-oxa-1-aza-dibenzo[cd,g]azulèn-2-ones (aristocularines) dont l'aristoyagonine constitue l'unique représentant naturel.

40

3. Synthèse de 1*H*-6-oxa-1-aza-dibenzo[*cd*₃*g*]azulèn-2-ones : application à la synthèse totale de l'aristoyagonine

3.1. Généralités et évaluation de l'activité anti-néoplasique des cularines

Les cularines constituent une classe d'alcaloïdes tétracycliques articulés autour d'un noyau dibenzoxépine (A, C, D) fusionné avec un cycle azoté de taille variable (cycle B, figure 2).^{18,21} Outre les cularines « simples » qui forment le plus grand sous-groupe de cette famille, cette classe comprend également des membres hautement oxydés : les 4-hydroxycularines, les oxocularines, les 3,4-dioxocularines et les aristocularines.¹⁸





Les aristocularines sont les seuls composés de la famille des cularines intégrant une unité lactamique à cinq chaînons dans leur squelette. L'aristoyagonine est l'unique représentant de cette sous-famille isolé de sources naturelles (famille des *Fumariaceae* du genre *Sarcocapnos enneaphylla*, figure 3).²¹



Figure 3 - Sarcocapnos enneaphylla

Evaluation de l'activité anti-néoplasique des cularines^{24a}

Différentes 3,4-dioxocularines, aristocularines et dihydroaristocularines (figure 4) ont fait l'objet de tests *in vitro* sur des cellules tumorales des lignées cellulaires MDA-MB-231 (carcinome pulmonaire humain), HT-29 (adénocarcinome du colon humain) et P-388 (cellules résistantes à l'adriamycine, un anticancéreux utilisé dans l'ostéosarcome).



Figure 4

Les résultats obtenus pour les cularines présentées sur la figure 4 sont rassemblés dans le tableau 5.

composé	type de cellule				
compose	MDA	HT-29	P-388		
3,4 -dioxocularine					
a	3.7	8.5	1.0		
b	5.0	6.0	2.6		
c	7.3	5.9	2.6		
aristocularine					
a	2.9	7.5	<0.8		
b	7.2	4.7	2.5		
c	6.8	5.0	2.8		
dihydroaristocularine					
c	4.7	5.0	3.6		

CYTOTOXICITE des cularines : IC₅₀ (µg/mL), 48 heures de traitement

Tableau 5

Ces composés présentent une activité cytotoxique significative : les IC_{50} (concentration en produit testé inhibant de 50% la prolifération cellulaire) sont comprises entre 2 et 20 μ M. On peut aussi remarquer que ces composés, en tant qu'agents cytotoxiques, se sont tous révélés les plus actifs sur la souche P-388. Etant donné leur structure plane polyaromatique, on peut supposer que ces composés agissent en tant qu'agents intercalants et/ou alkylants.

Un certain nombre d'aristolactames, composés chimiquement apparentés aux cularines, synthétisées récemment au laboratoire, ont été étudiées pour leurs propriétés biologiques à l'Institut de Recherche Servier. Ces composés ont été testés *in vitro* sur des cellules tumorales des lignées cellulaires L1210 (leucémie murine) et leur effet sur le cycle cellulaire L1210 a été évalué. Les résultats les plus intéressants sont présentés sur le tableau 6.

aristolactame	IC ₅₀ μM (L1210)	effet sur le cycle L1210
MeO MeO HO HO OMe	1.6	G _ι (++ à 10 μM)
HO MeO HO OMe	2.6	G2M : 8N (+++ à 5 μM)
MeO MeO HO OMe	2.3	G₂M : 8N (+++ à 10 μM)

Ta	abl	eau	6
----	-----	-----	---

Ces trois aristolactames se sont révélées non seulement les plus actives de toutes les aristolactames synthétisées au laboratoire et testées mais également plus actives que les aristolactames naturelles. Elles présentent d'autre part une sélectivité sur le cycle cellulaire. Il convient de remarquer qu'elles comportent toutes les trois une fonction phénolique indispensable à l'activité : cette dernière peut en effet intervenir dans la formation d'une liaison hydrogène ou d'une interaction de Van Der Waals entre l'unité phénanthrénique des aristolactames et les paires de bases adjacentes de l'ADN.

3.2. Rappels bibliographiques sur les techniques ayant permis l'accès aux aristocularines

Trois principales approches permettent d'accéder aux cularines suivant qu'elles font appel à la création du cycle azoté^{18,22} (cycle B), à la création du noyau oxépinique²³ (cycle C) ou à la création successive de ces deux cycles²⁴ (schéma 19).





La première méthodologie met en jeu un précurseur de type dibenzoxépinone qui, par un mécanisme d'annélation intramoléculaire s'appuyant sur le protocole de Parham, va permettre de fermer le cycle azoté \mathbf{B} .

La deuxième voie de synthèse fait appel à la création du système oxépinique (cycle C) par condensation intramoléculaire de type Ullmann.

La dernière approche repose sur une double cyclisation résultant de deux réactions de substitution électrophile aromatique S_EAr (alkylation puis acylation de Friedel et Crafts) sur un composé du type aryloxyphénylacétamide en présence de chlorure d'oxalyle et d'un acide de Lewis (SnCl₄). Cette double cyclisation engendre successivement les cycles **C** et **B**.

45

3.2.1. CONSTRUCTION DU CYCLE B

Cette approche repose sur une procédure d'annélation intramoléculaire à partir d'un précurseur du type 10,11-dihydrodibenz[b_f]oxépin-10-one. Cet intermédiaire constitue une véritable plaque tournante dans la préparation de diverses cularines¹⁸ telles que les cularines « simples », *N*-norcularines, oxocularines, 4-hydroxycularines, 3,4-dioxocularines et aristocularines (schéma 20).



Schéma 20

3.2.1.1. Synthèse de 10,11-dihydrodibenz[b,f]oxépin-10-ones

La méthode de synthèse est basée sur la formation de la liaison C_{10} - C_{11} par alkylation d'un carbanion stabilisé par un groupement dithiane sur un halogénure de benzyle. Le produit de couplage obtenu est alors *O*-déprotégé puis soumis à une condensation intramoléculaire de type Ullmann pour conduire en étape ultime, après hydrolyse acide, à une dibenzoxépinone (schéma 21).^{18,22a}





Cette stratégie permet la préparation de dibenzoxépinones pentasubstituées et se révèle donc assez souple vis-à-vis de la nature et de la position des substituants présents sur les noyaux benzéniques.

3.2.1.2. Synthèse d'aristocularines

Les aristocularines sont généralement synthétisées par contraction du cycle **B** à partir des 4hydroxycularines, et notamment à partir de la 4-hydroxysarcocapnine pour l'aristoyagonine (cf. paragraphe 3.2.2.).^{18,23b}

Cette nouvelle approche, basée sur une annélation intramoléculaire à partir d'un précurseur 10,11dihydrodibenz[b,f]oxépin-10-one **XVII** convenablement substitué, a permis la synthèse de deux aristocularines^{22b-c} dont notamment l'aristoyagonine **XXb**, produit naturel (schéma 22).





Le processus d'annélation s'appuie sur le protocole de Parham.^{22c} Cette technique consiste à cycliser un composé aromatique *ortho*-lithié par réaction sur un groupement électrophile présent sur une chaîne latérale (schéma 23).





Ce processus nécessite donc la synthèse préalable d'un uréthane XVIII (groupement carbonyle électrophile) bromé en position *ortho*. L'interconversion Li/Br génère une espèce aryllithiée qui peut attaquer le groupement carbonyle de carbamate et fermer la partie lactonique du phtalide.

La difficulté du protocole expérimental, présenté sur le schéma 22, réside dans l'étape de bromation de l'uréthane dérivé de la benzoxépinone **XVIIb**. En effet, contrairement au composé **XVIIIa** obtenu par bromation régiosélective en position C₉, cette étape conduit à un mélange de produits bromés à différents degrés.^{22b-c}

L'utilisation de 3.5 équivalents de brome fournit le dérivé tribromé XVIIIc, la présence de ces trois atomes de brome n'interférant pas avec le processus de lactonisation. La réaction d'interconversion halogène/métal sur l'uréthane XVIIIc nécessite alors d'être réalisée avec quatre équivalents de *t*-BuLi : selon les auteurs, l'espèce aryllithiée nouvellement générée sur le cycle A vient alors « fixer » l'entité carbamate, ce qui se traduit par la fermeture du système et la création de l'unité lactonique ; l'espèce aryllithiée générée sur le cycle D est, quant à elle, protonée par le substrat ou par *t*-BuBr, cette réaction est alors suivie de l'interconversion rapide du second brome du cycle D avec le lithium et cette espèce est elle aussi protonée par *t*-BuBr.

L'utilisation de quatre équivalents de *t*-BuLi sur l'uréthane tribromé **XVIIIc** conduit donc au phtalide entièrement débromé **XIXb**, ce résultat surprenant et inattendu s'expliquant par la propension du *t*-BuLi à provoquer l'interconversion Br/Li et par la présence d'un donneur de proton dans le milieu (*t*-BuBr).^{22b-c}

3.2.2. CONSTRUCTION DU CYCLE C

La formation du noyau oxépinone donnant accès aux cularines « simples » repose sur une condensation intramoléculaire de type Ullmann à partir d'un 1-(2-bromobenzyl)-tétrahydroisoquinolin-8-ol approprié.^{23b}

48

La difficulté du protocole expérimental, présenté sur le schéma 24, repose sur la préparation de l'intermédiaire tétrahydrobenzylisoquinolinol. Les réactions de Bischler-Napieralski et de Pictet-Spengler, donnant accès à cet intermédiaire-clé, présentent de mauvais rendements et requièrent de nombreuses étapes de protection-déprotection pour orienter la cyclisation du bon côté.

Une alternative réside dans la condensation d'un composé de Reissert avec un chlorure d'*ortho*bromobenzyle approprié dans des conditions de transfert de phase (TEBAC), suivie d'une réduction par le borohydrure de sodium.

Trois cularines naturelles ont ainsi été synthétisées selon le principe réactionnel^{23b} présenté sur le schéma 24.





L'extension de cette stratégie aux oxocularines nécessite la préparation d'un intermédiaire 1-(2-bromobenzyl)-8-hydroxyisoquinoléine, obtenu à partir d'un composé de Reissert et d'un 2bromobenzaldéhyde approprié. Cependant, la condensation d'Ullmann sur cet intermédiaire se révèle inopérante. D'une manière plus générale, cette méthode n'est pas transposable à la synthèse de tétradéhydrocularines,^{23b} intermédiaires-clés dans la préparation de diverses cularines telles que les 4-hydroxycularines, les 3,4-dioxocularines et les aristocularines.

La solution consiste à appliquer la condensation d'Ullmann sur un précurseur oxygéné de type tétrahydrobenzylisoquinoléine, lui-même obtenu par deux réarrangements successifs de type [3,3]-sigmatropique à partir de l'acétate *o*-quinolique^{23b} selon le protocole expérimental défini sur le schéma 25.



Schéma 25

Les deux épimères en C₄ syn (composé naturel) et *anti* de la 4-hydroxysarcocapnine sont obtenus dans un rapport 1/9 avec un rendement de 92% à partir du 1-(2-bromobenzyl)-tétrahydroisoquinolin-8-ol approprié.^{21a,23b} L'oxydation de la 4-hydroxysarcocapnine par le DDQ donne accès à la yagonine,^{21a,23b} une 3,4-dioxocularine naturelle, avec un rendement modeste de l'ordre de 40%. La yagonine peut alors subir un réarrangement suivi d'une décarboxylation en milieu basique dans le méthanol pour accéder à l'aristoyagonine (schéma 26). Cette réaction, équivalente à une décarbonylation, a été également observée dans le cas des alcaloïdes de type dioxoaporphine ; dans notre cas, elle conduit à deux produits : l'aristoyagonine, l'unique représentant naturel des aristocularines **avec un rendement de 7%**, et le dérivé 11,11a-dihydroaristoyagonine largement majoritaire (56%). Ce dernier peut être réoxydé en aristoyagonine par le DDQ avec un rendement quasi-quantitatif.^{21a,23b}





3.2.3. CONSTRUCTION SUCCESSIVE DES CYCLES B ET C

Cette approche met en oeuvre un aryloxyphénylacétamide en présence de chlorure d'oxalyle et d'un acide de Lewis : l'aryloxyphénylacétamide activé sous la forme d'un cation *N*-acyliminium peut alors subir deux cyclisations successives et ainsi engendrer le squelette des cularines (schéma 28).²⁴

Les aryloxyphénylacétamides sont préparés par condensation de type Ullmann, à partir du 2méthoxyphénol et d'un bromophénylacétate approprié suivie d'une ammonolyse de la fonction ester (schéma 27).^{24b}





La présence des deux groupements oxygénés sur le noyau aromatique A du dérivé aryloxyphénylacétamide assure l'activation nécessaire au système aromatique permettant ainsi la formation du cycle oxépinique (cycle C) lors de la première cyclisation, en présence du couple chlorure d'oxalyle-acide de Lewis (schéma 29).^{24b}

Le chlorure d'oxalyle joue trois rôles : (a) il permet la formation d'oxazolidinediones avec des amides secondaires, (b) il agit en tant qu'agent de transfert α -dicarbonyle et enfin, (c) il permet la formation du chlorure d'acide nécessaire à la réaction d'acylation de type Friedel et Crafts permettant d'engendrer le cycle **B**.

52



Schéma 28

Le mécanisme réactionnel, exposé sur le schéma 29, implique tout d'abord une 2-chlorooxazolidine-4,5-dione XXI, formée par réaction de l'amide sur le chlorure d'oxalyle. Cette oxazolidinedione réagit avec le tétrachlorure d'étain $SnCl_4$ (acide de Lewis) pour former un cation *N*-acyliminium XXII qui, par substitution électrophile aromatique, engendre le noyau oxépinique (cycle C) sous la forme d'une oxazolidinedione spiranique XXIII.^{24b}

Cet intermédiaire spiranique peut alors s'ouvrir selon deux voies^{24b} :

- la voie a permet la construction du cycle B via la formation d'un dérivé dibenzoxépineoxalylamide XXIV. Ce dernier est capable de générer une 3,4-dioxocularine, par acylation de Friedel et Crafts, mais aussi d'engendrer une aristocularine par décarbonylation via la formation d'un dérivé monocarbonylé XXV puis par acylation de Friedel et Crafts sur le noyau A.
- la voie *b* engendre le dérivé xanthène par contraction de cycle *via* un intermédiaire cyclopropanique XXVI permettant de générer une double liaison exocyclique.

<u>Remarque</u>: dans le cas de l'aryloxyphénylacétamide c (R¹=R²=H), la formation inattendue de la dihydroaristocularine semblerait due à une décarbonylation non oxydative de l'intermédiaire oxalylamide de la voie a.



Schéma 29

Finalement, après cet examen approfondi de la littérature, ces trois stratégies ne s'avèrent pas ou plutôt peu adaptées à la synthèse générale de 1H-6-oxa-1-aza-dibenzo[cd,g]azulèn-2-ones (aristocularines).

Le problème principal de la première stratégie (construction du cycle **B**) réside dans l'étape de bromation de l'uréthane qui, soit conduit à un mélange de composés polybromés, soit impose des contraintes drastiques relatives aux cycles **A** et **D**, c'est-à-dire un nombre limité de substituants d'une nature précisément définie et dans une position bien déterminée.

La deuxième stratégie, quant à elle, vise principalement la synthèse des 4-hydroxycularines et ne constitue qu'une voie de synthèse « accessoire » vers les 3,4-dioxocularines et les aristocularines.

La dernière stratégie autorise une grande flexibilité vis-à-vis de la présence de substituants sur le noyau **D** mais conduit à un mélange de produits dont les proportions relatives varient considérablement suivant la nature des substituants présents sur le noyau **D**.

A ce jour, l'aristoyagonine a été synthétisée selon les deux premières méthodologies,^{22c,23b} et les différents partenaires impliqués dans les synthèses apparaissent sur le schéma 30.

La première stratégie repose sur la construction du phtalide correspondant, obtenu à partir d'un uréthane bromé selon le protocole de Parham ; la deuxième méthodologie consiste à « remanier » le cycle azoté de la 4-hydroxysarcocapnine (oxydation, réarrangement et décarboxylation).

CONCLUSION :

Ces considérations bibliographiques amènent donc à penser qu'il serait judicieux de développer un nouveau concept d'élaboration de 1H-6-oxa-1-aza-dibenzo[cd,g]azulèn-2-ones permettant de maîtriser à la fois le nombre et la position des substituants sur les différents sites de la molécule ainsi que le degré de substitution et de le valider par une nouvelle approche synthétique de l'aristoyagonine.

55





.

3.3. Notre stratégie : synthèse de 1H-6-oxa-1-aza-dibenzo[cd,g]azulèn-2-ones et application à la synthèse totale de l'aristoyagonine

La stratégie que nous proposons s'appuie sur la construction successive des cycles B et C. Elle est présentée sur le schéma rétrosynthétique 31. La construction du cycle oxépinique C sera effectuée en réalisant une éthérification intramoléculaire (de type Ullmann) à partir d'une 3arylméthylène-isoindolinone XXIX présentant un groupement hydroxyle en position 4 du noyau isoindolinone. Cet énamide sera obtenu par une réaction d'Horner entre un α -aminocarbanion phosphorylé dérivant de l'isoindolinone phosphorylée XIV et un -*ortho*-bromobenzaldéhyde approprié XXVII suivie d'une étape de déprotection. La formation du cycle lactamique B consistera en une réaction de substitution aromatique nucléophile S_NAr intramoléculaire permettant la formation d'une lactame phosphorylée XIV à partir d'un *ortho*-méthoxybenzamide α -phosphorylé convenablement substitué XI.





Dans un premier temps, afin de valider notre concept et de déterminer les groupements essentiels à une activité pharmacologique, nous avons décidé de préparer les deux modèles synthétiques 48 et 49 dont les structures sont représentées sur la figure 5 et d'appliquer par la suite ce concept à la synthèse de l'aristoyagonine 50.

Chapitre I



3.3.1. Synthèse des ortho-bromobenzaldéhydes 39 et 41 (type XXVII)

Notre nouvelle voie d'accès vers les aristocularines a nécessité l'élaboration préalable du noyau aromatique « sud » (noyau **D**) et donc la synthèse de divers *ortho*-bromobenzaldéhydes, partenaires de nos lactames phosphorylées dans le protocole d'oléfination d'Horner.

Les deux aldéhydes ortho-bromés 39 et 41 synthétisés sont présentés dans le tableau 7.

n°	produit	rendement	n°	produit	rendement
39	Br CHO	81%	41	Br MeO OMe	46%

Tableau 7

Le 6-bromobenzo[1,3]dioxole-5-carbaldéhyde (6-bromopipéronal) 39 est obtenu par traitement au dibrome du pipéronal. La bromation est régiosélective et seul le composé 39 est obtenu.

Pour accéder à l'aristoyagonine, il nous faut préalablement synthétiser le 2-bromo-3,4diméthoxybenzaldéhyde 41. Ce dernier est accessible en deux étapes à partir de l'isovanilline (bromation en position *ortho* de la fonction carbonyle puis méthylation) selon le schéma 32 suivant.



Schéma 32

3.3.2. Synthèse des ortho-méthoxybenzamides phosphorylés 13, 18 et 37 (type XI)



Divers *ortho*-méthoxybenzamides phophorylés XI intégrant les divers substituants nécessaires à l'élaboration de la partie « nord » (noyau A) des benzoxépinoisoindolones ciblées ont tout d'abord été synthétisés par couplage de type Schotten-Baumann entre un chlorure d'acide et une amine α -phophorylée méthylée ou *para*-méthoxybenzylée. Ce couplage a nécessité la synthèse préalable des différents acides *ortho*-méthoxybenzoïques et notamment l'élaboration de l'acide 3-benzyloxy-2,4-diméthoxybenzoïque 36 relatif à la synthèse de l'aristoyagonine.

Les réactifs nécessaires à l'élaboration des *ortho*-méthoxybenzamides α -phosphorylés sont présentés dans le tableau 8 ainsi que les rendements correspondants.

acide benzoïque	amine α- phosphorylée	produit de couplage (benzamide)	rendement
CO ₂ H OMe acide 2,3-diméthoxybenzoïque (commercial)	Me N H Ph Ph Ph 3	OMe Ph Ph 13	91%
CO ₂ H OMe OBn 8	PMB N H Ph Ph 5	O PMB O O O O O P P P P P P P P P P P P P	81%
MeO CO ₂ H OBn 36	Me N P P Ph	MeO OBn Bn Ph Ph 37	88%

Tableau 8

L'acide 3-benzyloxy-2,4-diméthoxybenzoïque 36 a été obtenu à partir du 2,6-diméthoxy phénol avec un rendement global de 34% sur 3 étapes selon le protocole opératoire défini sur le schéma 33 :





L'acide 3-benzyloxy-2-méthoxybenzoïque 8 a été synthétisé à partir du 2,3-dihydroxybenzaldéhyde avec un rendement global de 58% sur trois étapes selon la séquence réactionnelle présentée dans la première partie de ce chapitre à la page 33.

Ces acides benzoïques sont ensuite traités par du chlorure de thionyle puis mis au contact des amines α -phosphorylées 3 et 5 (schéma 34, tableau 8):





3.3.3. Synthèse des lactames phosphorylées 20, 25 et 38 (de type XIV)

Le traitement par un équivalent de KHMDS en présence d'éther-couronne 18-crown-6 des benzamides *ortho*-méthoxylés 13, 18 et 37 (de type XI) obtenus précédemment permet la création du système lactamique sous la forme d'une isoindolinone phosphorylée 20, 25 et 38 (de type XIV) (schéma 35).

Chapitre I



L'annélation des modèles 13, 18 et 37 résulte d'un processus de cyclisation intramoléculaire reposant sur une substitution nucléophile aromatique et qui a fait l'objet de la première partie de ce chapitre. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 9.



Tableau 9

3.3.4. Synthèse des énamides parents 42-44 (type XXVIII)

Les lactames phosphorylées 20, 25 et 38 (de type XIV) sont soumises à un processus d'oléfination de type Horner de façon à créer une nouvelle double liaison carbone-carbone exocyclique et ainsi accéder aux isoindolinones insaturées 42-44 (de type XXVIII). Cette réaction met en jeu l'ajout d'un équivalent de KHMDS sur nos lactames phosphorylées 20, 25 et 38 pour générer les α -aminocarbanions phosphorylés correspondants suivi de l'addition de l'*ortho*-bromobenzaldéhyde approprié 39 ou 41 (de type XXVII) pour conduire aux énamides ciblés 42-44 *via* un oxaphosphétane conformément au processus d'oléfination d'Horner (schéma 36).



Schéma 36

Les deux énamides-parents 42 et 43 sont obtenus sous la forme exclusive d'un seul stéréoisomère (forme Z), alors que l'énamide 44 relatif à la synthèse de l'aristoyagonine est obtenu sous la forme d'un mélange Z-E (70-30). Le tableau 10 rassemble les résultats obtenus :

n°	produit	rendement	n°	produit	rendement
42	OMe Br	72%	44	$MeO \xrightarrow{O} MeO \xrightarrow{O} $	71%
43	OMe OBn Z Br	69%			

Tableau 10

3.3.4.1. Remarque importante

Ce processus peut également être réalisé en « one pot » à partir du benzamide α phosphorylé approprié XI en utilisant un seul équivalent de KHMDS ; en effet le méthylate de potassium libéré dans l'étape d'élimination est suffisamment basique pour déprotoner la position benzylique de nos lactames phosphorylées et engendrer les espèces anioniques XV qui pourront attaquer un *ortho*-bromobenzaldéhyde XXVII. Le schéma 37 rassemble les différents chemins synthétiques envisageables pour accéder aux énelactames désirées de type XXVIII.





Schéma 37

3.3.4.2. Détermination de la stéréochimie de l'unité arylméthylène « pendante »

La méthode de synthèse vers les 3-arylméthylène-isoindolinones qui vient d'être développée ne permet pas de maîtriser la stéréochimie de la double liaison exocyclique. Celle-ci est très généralement conditionnée par l'encombrement stérique occasionné par la nature et la taille :

• du groupement R¹ (figure 6) connecté à l'azote lactamique (R¹=Me, PMB)





• des substituants présents sur le noyau aromatique « sud » (noyau D).

La configuration de la double liaison a été déterminée par des expériences NOE (Nuclear Overhauser Effect) pour les trois énamides et par diffraction RX pour le (Z)-4-benzyloxy-3-(6bromobenzo[1,3]dioxol-5-ylméthylène)-2-(4-méthoxybenzyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one 43. La technique NOE permet de mettre en évidence le couplage spatial existant entre différents groupes de protons, par exemple entre le proton vinylique et les protons du groupement méthoxy ou entre le proton vinylique et les protons benzyliques du groupement benzyloxy.

Pour le (Z)-3-(2-bromobenzylidène)-4-méthoxy-2-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (composé 42), l'irradiation du pic à 2.90 ppm (s, N-CH₃) entraîne une augmentation de 5% de l'intensité du multiplet à 7.30 ppm. Par ailleurs l'irradiation des protons du groupement O-CH₃ (s à 3.99 ppm) augmente l'intensité du singulet à 7.25 ppm (correspondant au proton vinylique) de 8%.



Pour le (Z)-4-benzyloxy-3-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-ylméthylène)-2-(4-méthoxybenzyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (composé 43), l'irradiation du groupement méthylène à 4.74 ppm (N-CH₂-Ar-*p*-OMe) provoque une augmentation de 8% de l'intensité du singulet à 6.84 ppm.



On peut remarquer que l'irradiation des protons benzyliques du groupement benzyloxy présent en position 4 ne provoque pas d'effet sur l'intensité du signal du proton vinylique, ceci étant dû à la structure cristallographique de la molécule.

Pour confirmer la configuration de la double liaison stilbènique, nous nous sommes appuyés sur une analyse par diffraction RX de nos cristaux (figure 7).





La maille contient deux structures cristallographiques différentes **a** et **b** avec des angles de torsion assez similaires : les angles de torsion C_{12} , C_{11} , C_{10} , C_3 et N_{21} , C_{11} , C_{10} , C_9 (structure **a**) sont respectivement de -162.5° et 14.1° et les angles C_{52} , C_{51} , C_{50} , C_{43} et N_{61} , C_{51} , C_{50} , C_{49} (structure **b**) sont respectivement de 155.4° et -19.5°. Ces résultats démontrent que notre système stilbénique demeure plan malgré le fort encombrement stérique présent sur le noyau isoindolinonique (encombrement généré par le groupement *para*-méthoxybenzyle porté par l'azote lactamique et le groupement benzyloxy situé en position 4 sur le noyau aromatique). En général, la conjugaison de deux facteurs, encombrement stérique sur l'azote et sur le noyau aromatique « sud » fortement substitué, contribue à la formation préférentielle et parfois exclusive de l'isomère E. Dans notre cas, la forme Z exclusivement obtenue s'explique par la présence du groupement benzyloxy encombrant en position 4.

Pour le mélange Z et E du 3-(2-bromo-3,4-diméthoxybenzylidène)-4-benzyloxy-5-méthoxy-2-méthyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one 44, plusieurs expériences NOE ont été réalisées :

- pour l'isomère Z, l'irradiation du groupement méthyle (N-CH₃) à 2.89 ppm entraîne une augmentation de 7% de l'intensité du signal à 6.94 ppm (d). L'irradiation du groupement méthylène (O-CH₂-Ar) à 5.20 ppm provoque une augmentation de l'intensité du signal à 7.21 ppm correspondant au proton vinylique de 16%.

- pour l'isomère minoritaire *E*, l'irradiation du groupement méthyle (N-CH₃) à 3.39 ppm entraîne une augmentation de 25% de l'intensité du signal à 6.47 ppm correspondant au proton vinylique. L'irradiation du groupement méthylène (O-CH₂-Ar) à 4.31 ppm provoque une augmentation de l'intensité du signal à 6.97 ppm de 4%.







3.3.5.1. Rappels bibliographiques sur la synthèse d'éthers biaryliques

Il est désormais bien connu que le cuivre constitue un excellent catalyseur dans des réactions de couplage (schéma 38) permettant la création de liaisons carbone-azote (*N*-arylation d'amines, d'amides et d'hétérocycles azotés), carbone-oxygène (synthèse d'éthers biaryliques) et carbone-soufre (synthèse de thioéthers biaryliques).



Schéma 38

La condensation d'Ullmann permet d'accéder à des éthers biaromatiques à partir d'un halogénoaryle (X=I, Br) et d'un phénol. Cette condensation met en œuvre un intermédiaire ArOCu qui va réagir avec une espèce halogénoaryle Ar'X pour conduire au produit de couplage ArOAr'. Le mécanisme réactionnel demeure encore obscur mais il semble emprunter le chemin d'une substitution nucléophile aromatique ou passer par un intermédiaire radicalaire, bien que certaines expériences contredisent ces deux hypothèses.^{23b}

Le protocole « classique » de cette réaction requiert une haute température et une utilisation stoechiométrique de catalyseur. De plus, les halogénoaryles non activés réagissent difficilement et offrent de faibles rendements. Une solution consiste alors à introduire un groupement « activateur » en position *ortho* de l'atome d'halogène. Le phénol peut être « dépouillé » ou porter des substituants électrodonneurs.

Ces réactions de couplage ont été particulièrement étudiées ces cinq dernières années avec notamment des efforts pour améliorer les conditions opératoires, les vitesses et les rendements de réaction. Plusieurs paramètres ont été pris en compte : le catalyseur au cuivre (plus ou moins sensible à l'air), la présence de ligands bidentates et neutres (N,N-chélateurs, O,O-chélateurs, N,Ochélateurs mais aussi les carbènes et les phosphines) qui vont « solubiliser » le complexe cuivrique, le solvant (à point d'ébullition élevé : 80°C-120°C, en général le toluène ou un solvant polaire) et la base (en général, le carbonate de potassium K₂CO₃ ou le carbonate de césium Cs₂CO₃).²⁵

67

Buchwald et son équipe ont établi un nouveau protocole (schéma 39) mettant en œuvre une quantité catalytique de complexe cuivrique (0.25 à 2.5% molaire).





Ce protocole réactionnel, mettant en œuvre seulement 0.25 à 2.5% molaire de catalyseur, utilisant l'acétate d'éthyle comme ligand et le carbonate de césium comme base, est une des méthodes de synthèse les plus efficaces vers les éthers biaryliques. Il est applicable à une grande variété de bromo- et d'iodoaryles même désactivés.²⁶

Snieckus a pour sa part introduit un catalyseur plus stable à l'air, le CuPF₆(MeCN)₄.²⁷

Ces résultats montrent que les réactions de couplage catalysées par un complexe du cuivre(I) permettent d'accéder à une grande variété d'éthers biaryliques avec de très bons rendements et avec une quantité non plus stoechiométrique mais catalytique en complexe cuivrique.

Les éthers biaryliques sont également accessibles par une réaction de couplage entre un halogénoaryle et un phénol en présence d'un catalyseur à base de palladium(II).

Buchwald et son équipe²⁸ ont réussi à coupler une large gamme d'halogénoaryles ou de sulfonates d'aryle (de densité électronique variée) avec des phénols en utilisant un catalyseur à base de palladium, $Pd(OAc)_2$ et un ligand riche en électrons et volumineux, du type aryldialkylphosphine (schéma 40) :



Schéma 40

De bonnes conversions sont observées en utilisant comme base le phosphate de potassium K_3PO_4 ou l'hydrure de sodium NaH avec le toluène comme solvant de réaction. Le choix du ligand est capital : l'atome de phosphore de l'aryldialkylphosphine doit être connecté à deux groupements fortement encombrants, *tert*-butyle ou 1-adamantyle.

Une dernière méthode de synthèse vers les éthers biarylique repose sur une réaction de substitution nucléophile aromatique S_NAr . Le fluoroaryle doit être désactivé par des groupements électroattracteurs en position *ortho* et/ou *para* du groupement nucléofuge, c'est-à-dire l'atome de fluor.²⁹

Dans notre cas, seules les deux premières méthodologies sont applicables compte tenu de la composition structurale de nos modèles : une substitution nucléophile aromatique S_NAr intramoléculaire nécessiterait un bon groupement nucléofuge mais surtout un groupement électroattracteur en position *ortho* et/ou *para* de ce dernier. Notre choix s'est finalement porté sur une condensation de type Ullmann intramoléculaire, catalysée par un complexe cuivrique « soluble », (CuOTf)₂.PhMe.

3.3.5.2. Annélation ultime des modèles : synthèse de 1H-6-oxa-1-azadibenzo[cd,g]azulèn-2-ones 48-50

La première étape consiste en la régénération de la fonction phénol à partir des groupements méthoxy ou benzyloxy présents en position 4 du noyau isoindolinone des énamides parents 42-44. Le réactif utilisé est conditionné par la nature du groupement alkoxy à déprotéger : c'est ainsi que la libération des 4-hydroxyisoindolinones a été assurée par le trichlorure de bore BCl₃ (pour R⁶=Bn) et le tribromure de bore BBr₃ (pour R⁶=Me) (schéma 41).



Schéma 41

On peut remarquer que cette opération de déprotection est une réaction isomérisante puisque le mélange (Z + E) de l'énamide correspondant à la synthèse de l'aristoyagonine conduit au produit déprotégé, la 3-(2-bromo-3,4-diméthoxybenzylidène)-4-hydroxy-5-méthoxy-2-méthyl-2,3-dihydro1*H*-isoindol-1-one (47) **uniquement sous la forme** Z, la configuration Z ayant été formellement mise en évidence par une expérience NOE. En effet, l'irradiation du groupement méthyle (N-CH₃) à 2.92 ppm entraîne une augmentation de 10% de l'intensité du signal du proton aromatique situé à 7.02 ppm (d).



Les deux autres énamides 45 et 46 sont également et exclusivement obtenus sous la forme Z. La configuration de la double liaison exocyclique de l'énamide 46 a été cette fois confirmée par diffraction RX (figure 8) :



Figure 8

La double liaison stilbénique demeure de configuration Z malgré la régénération de la fonction phénol peu encombrante située en position 4. La maille ne contient qu'une seule structure cristallographique ; notre système stilbénique reste plan avec des angles de torsion C_{12} , C_{11} , C_{10} , C_3 et N_{21} , C_{11} , C_{10} , C_9 de -172.4° et 6.3° respectivement.
Ces (Z)-3-(2-bromobenzylidène)-4-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones 45-47 ont ensuite été soumises à l'éthérification intramoléculaire de type Ullmann en utilisant un complexe cuivrique (schéma 42) permettant la fermeture du système oxépinique (cycle C).



Schéma 42

Cette technique, reposant sur la construction successive des cycles **B** et **C**, a permis de synthétiser avec succès l'aristoyagonine avec un rendement global de 26% sur 4 étapes à partir de l'acide 3-benzyloxy-2,4-diméthoxybenzoïque 36. Cette nouvelle voie d'accès vers les aristocularines constitue donc la troisième synthèse totale de cet alcaloïde.

On peut encore remarquer que la configuration de la double liaison des énamides déprotégés ne joue pas de rôle décisif dans cette étape finale de cyclisation assurant la formation du système oxépinique (cycle C) puisque dans les trois cas, on part de l'énamide « ouvert » 45-47 de configuration défavorable Z. Outre une isomérisation thermique Z-E possible, le phénolate généré par le carbonate de césium peut délocaliser sa charge négative par résonance sur la double liaison exocyclique et ainsi autoriser la libre rotation de cette liaison, rotation susceptible d'orienter la molécule vers la position la plus encombrée (isomère E) et ainsi déplacer l'équilibre vers la formation du système dibenzoxépine.

4. Conclusion

La première partie de ce chapitre a permis de mettre au point la cyclisation intramoléculaire des *ortho*-méthoxybenzamides α -phosphorylés XI par un processus reposant sur une substitution nucléophile aromatique S_NAr intramoléculaire pour engendrer les lactames phosphorylées de type XIV. Le traitement alcalin et à chaud des ces dernières permet le largage du groupement phosphorylé et la libération des isoindolinones de type XVI présentant un groupement alkoxy en position 4 du noyau isoindolinone.*

L'application de cette stratégie combinée avec la réaction d'Horner et le processus final d'étherification vers la synthèse de 1H-6-oxa-1-aza-dibenzo[cd,g]azulèn-2-ones constitue la troisième synthèse totale de l'aristoyagonine.^{**} Cette nouvelle voie d'accès vers les aristocularines a aussi permis d'accéder à deux autres modèles présentant des sites de substitution différents que ceux présents sur l'aristoyagonine et se révèle donc assez souple et générale.

Enfin, l'étape d'éthérification finale ne requiert pas de configuration particulière pour l'énamide parent « ouvert » : les modèles de configuration « défavorable » Z se « bouclent » sans complication dans ce processus d'éthérification intramoléculaire.

* Ce travail a été accepté pour publication à *Synthesis*

** Ce travail a été accepté pour publication au J. Org. Chem.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (a) E. Hoffman et A. Schiffr, J. Org. Chem. 1962, 27, 4686; (b) R. Chiron et Y. Gragg, Bull. Soc. Chem. Fr. 1967, 1904; (c) P. Y. Reddy, S. Kondo, T. Toru, J. Org. Chem. 1997, 62, 2652.
- (a) R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne et V. J. Sridharan, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1985, 1183; (b) I. Azumaya, H. Kagechika, Y. Fujiwara, M. Itoh, K. Yamagushi et K. J. Shudo, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 2833; (c) I. Takahashi, T. Kawakani, E. Hirano, H. Yokota et H. Kitajima, Synlett 1996, 353; (d) I. Takahashi, E. Hirano, T. Kawakani et H. Kitajima, Heterocycles 1996, 43, 2343; (e) E. C. Taylor, P. Zhou, L. D. Jennings, Z. Mao, B. Hu et J.-G. Jun, Tetrahedron Lett. 1997, 38, 521.
- 3. J. B. Campbell, R. F. Dedinas et S. A. Trumbower-Walsh, J. Org. Chem. 1996, 61, 6205.
- (a) P. S. Anderson, M. E. Christy, C. D. Colton et K. L. Shepard, J. Org. Chem. 1978, 43, 3719; (b) T. D. Ocain, D. D. Deininger, R. Russo, N. A. Senko, A. Katz, J. M. Kitzen, R. Mitchell, G. Oshiro, A. Russo et R. Stupienski, J. Med. Chem. 1992, 35, 823; (c) Z. -P. Zhuang, M. P. Kung, M. Mu et H. F. Kung, J. Med. Chem. 1998, 41, 157.
- (a) P. S. Anderson, M. E. Christy, C. D. Colton et K. L. Shepard, J. Org. Chem. 1978, 43, 3719; (b) M. H. Norman, J. L. Kelley et E. B. Hollingsworth, J. Med. Chem. 1993, 36, 3417; (c) M. Anzani, A. Capelli et S. Vomero, Heterocycles 1994, 38, 103; (d) W. Pendergast, S. H. Dickerson, I. K. Dev, R. Ferone, D. S. Duch et G. K. Smith, J. Med. Chem. 1994, 37, 838; (e) A. Ganesan et H. Wang, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 9097; (f) E. Mertz, S. Mattei et S. C. Zimmerman, Org. Lett. 2000, 2, 2931; (g) A. Cappelli, M. Anzini, S. Vomero, L. Mennuni, F. Makovec, E. Doucet, M. Hamon, M. C. Menziani, P. G. De Benedetti, G. Giorgi, C. Ghelardini et S. Collina, Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 779; (h) C. S. N. Prasad, R. Varala et S. R. Adapa, Heterocycl. Com. 2002, 8, 281.
- (a) M. Mori, K. Chiba et Y. Ban, J. Org. Chem. 1978, 43, 1684; (b) J. C. Anderson, A. Flaherty et M. E. Swarbrick, J. Org. Chem. 2000, 65, 9152.
- 7. M. Anzini, A. Cappelli et S. Vomero, Heterocycles 1994, 38, 103.
- 8. R. Grigg, Z. Lixin, S. Collard et A. Keep, Tetrahedron Lett. 2003, 44, 6979.
- 9. J. H. Shah, G. M. Schwartz, A. F. Papathanassiu, A. M. Treston, W. E. Fogler, J. W. Madsen et S. J. Green, J. Med. Chem. 1999, 42, 3014.

- 10. A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon et S. Lebrun, Tetrahedron: Asymmetry 2003, 14, 1309.
- 11. C. Hoarau, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, J. Org. Chem. 2002, 67, 5846.
- (a) A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon et C. Hoarau, J. Org. Chem. 1998, 63, 3128; (b)
 C. Hoarau, A. Couture, H. Cornet, E. Deniau et P. Grandclaudon, J. Org. Chem. 2001, 66, 8064.
- 13. J. Clayden et C. J. Menet, Tetrahedron Lett. 2003, 44, 3059.
- T. Hattori, A. Takeda, K. Suzuki, N. Koike, E. Koshiishi et S. Miyano, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1998, 3661.
- (a) A. I. Meyers, R. Gabel et E. D. Mihelich, J. Org. Chem. 1978, 43, 1372; (b) T. G. Gant et A. I. Meyers, Tetrahedron 1994, 50, 2297.
- (a) D. W. Allen, B. G. Hutley et M. T. J. Mellor, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1977, 1705;
 (b) F. Eymery, B. Iorga et P. Savignac, Tetrahedron 1999, 55, 13109;
 (c) C. Hoarau, A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon, Synthesis 2000, 655.
- 17. A. Couture, E. Deniau et P. Grandclaudon et S. Lebrun, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 7749.
- 18. A. Garcia, L. Castedo et D. Dominguez, Tetrahedron 1995, 51, 8585.
- (a) J. S. Davies, V. H. Davies et C. H. Hassal, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1969, 1873; (b)
 L. Fitzpatrick, S. Leight et M. V. Sargent, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1980, 85; (c) T.
 Oda, Y. Yamaguchi et Y. Sato, Chem. Pharm. Bull. 1986, 34, 858; (d) N. M. A. Mahfouz, H.
 Hambloch, N. M. Omar et A. W. Frahm, Arch. Pharm. 1990, 323, 163; (e) K. Krohn, U.
 Mueller, W. Priyono, B. Sarstedt et A. Stoffregen, Liebigs Ann. Chem. 1994, 2, 306; (f) W. S.
 Lee, I.-Y. Jeong, M. Shiro, S. Sano et Y. Nagao, Tetrahedron Lett. 1997, 38, 611.
- 20. G. Aksnes, R. Gierstae et E. A. Wulvik, Phosphorus and Sulfur 1988, 39, 141
- 21. (a) L. Castedo, D. Dominguez, A. R. de Lera et E. Tojo, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 4573;
 (b) M. J. Campello, L. Castedo, D. Dominguez, A. Rodriguez de Lera, J. M. Saa, R. Suau, E. Tojo et M. C. Vidal, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5933; (c) E. Tojo, D. Dominguez et L. Castedo, *Phytochemistry* 1991, 30, 1005.
- 22. (a) C. Lamas, A. Garcia, L. Castedo et D. Dominguez, *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 6927; (b)
 C. Lamas, L. Castedo et D. Dominguez, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 6247; (c) M. Rita Paleo,
 C. Lamas, L. Castedo et D. Dominguez, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2029.
- 23. (a) A. Rodriguez de Lera, R. Suau et L. Castedo, J. Heterocyclic Chem. 1987, 24, 313; (b) A. Rodriguez de Lera, J. M. Saa, R. Suau et L. Castedo, J. Heterocyclic Chem. 1987, 24, 613.
- 24. (a) R. Suau, J. M. Lopez-Romero et R. Rico, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 9357; (b) R. Suau, R. Rico, J. M. Lopez-Romero, F. Najera, A. Ruiz et F. J. Ortiz-Lopez, *Arkivoc* 2002, 62.
- 25. K. Kunz, U. Scholz et D. Ganzer, Synlett 2003, 15, 2428.

Chapitre I

- 26. J. F. Marcoux, S. Doye et S. L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 10539.
- 27. A. V. Kalinin, J. F. Bower, P. Riebel et V. Snieckus, J. Org. Chem. 1999, 64, 2986.
- 28. A. Aranyos, D. W. Old, A. Kiyomori, J. P. Wolfe, J. P. Sadighi et S. L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 4369.
- 29. J. Zhu, Synlett 1997, 133.

CHAPITRE II

Synthese de Phytotoxines



1. Généralités sur les espèces phytotoxiques extraites de fungi du genre Alternaria

Plusieurs fungi issus du genre *Alternaria* sont responsables de maladies cryptogamiques dans bon nombre de cultures commerciales (carottes, tomates, poires, pommes, pommes de terre, citrons et mandarines) ; ils s'attaquent aussi aux plantes d'ornement et à « la mauvaise herbe » *via* la production de spores et de substances phytotoxiques qui diffusent et envahissent le tissu-hôte. Cette maladie se développe surtout dans le cas de cultures intensives.

Le champignon attaque aussi bien les racines que la partie supérieure de la plante (tiges, fruits et feuilles) : il sporule de manière à couvrir la zone infectée d'une couche de spores et de champignons en croissance mais il produit également des toxines qui diffusent dans le tissu-hôte.

Le champignon provoque des fontes de semis (disparition de plantules à la levée due à l'attaque d'un ou plusieurs agents pathogènes principalement au niveau des racines et du collet) mais cause surtout la formation de nécroses brunes et peu profondes sur les racines ainsi que des brûlures « alternariennes » sur les feuilles des plantes adultes. Les symptômes foliaires de l'infection apparaissent habituellement après les lésions de la tige et se traduisent par l'apparition de petites

Chapitre II

taches généralement circulaires, brun clair au centre, bordées d'un étroit cerne brun foncé et d'une auréole jaune ou jaune vert. Ces taches peuvent grossir jusqu'à plus d'un centimètre de diamètre suivant le degré d'évolution de la maladie.

Le champignon forme aussi des conidies (spores exogènes des champignons) qui peuvent être propagées par des éclaboussures d'eau de pluie ou disséminées par le vent : les êtres humains sont alors susceptibles de présenter une hypersensibilité aux protéines présentes à la surface de ces spores et de développer une réaction allergique (rhinites, sinusites, asthme, ...).

Cette maladie cryptogamique des végétaux est favorisée par un temps frais et humide. La température optimale pour le développement d'*Alternaria* est de 20°C.

La plupart des fungi phytopathogènes provoque des symptômes chez leur hôte par l'action d'une ou de plusieurs phytotoxines de structure chimique variée. Un unique fongus produit en général une famille de composés chimiquement apparentés, un ou plusieurs de ces composés pouvant se révéler toxique pour un hôte particulier. Lorsqu'il attaque son hôte, un fungus phytopathogène évolue selon plusieurs chemins métaboliques qui conduisent à la formation d'une série de composés possédant un squelette commun. Ces différentes voies métaboliques résultent de modifications chimiques à partir d'un « ancêtre » commun ; ces dernières requièrent un faible apport énergétique de la part du fungus, ce qui augmente considérablement ses chances de produire une phytotoxine active.

Les fungi du genre *Alternaria* libèrent des phytotoxines de structure chimique voisine et celles-ci peuvent être classées en trois catégories :

- des composés de type 1,2-benzènediméthanol
- ♦ des phtalides
- ♦ et des isoindolinones.

La structure de ces phytotoxines sera détaillée dans les prochains paragraphes.

L'étude de ces espèces phytotoxiques a pour objectif majeur de mettre au point de nouveaux herbicides ou du moins d'identifier des agents capables de contrôler la croissance des végétaux nuisibles. Le fungus *Aternaria porri^{5-6,10-11}* est à l'origine de la moucheture noire de la ciboule et de l'oignon *via* la production de diverses phytotoxines : deux phtalides isomères,^{1-2,4-6} le silvaticol,^{1,4,} ⁷⁻⁹ la zinnimidine,^{3,6} le porritoxinol¹⁰ et la porritoxine^{11a,b} (figure 1).





<u>Remarque</u> : La structure de la porritoxine a été attribuée en 1992 par l'équipe de Suemitsu et Horiuchi sur la base d'analyses spectroscopiques (spectrométrie de masse, IR, UV, spectres RMN ¹H et RMN ¹³C comparés à ceux du zinniol) comme étant la 8-(3,3-diméthylallyloxy)-10-méthoxy-9-méthyl-1*H*-3,4-dihydro-2,5-benzoxazocin-6(5*H*)-one^{11a} (figure 2). Dix ans plus tard, la même équipe a de nouveau étudié la structure de la porritoxine mais à partir d'analyses RMN 2D hétéronucléaires ¹H-¹³C et ¹H-¹⁵N et a ainsi été amenée à corriger la structure proposée précédemment. La porritoxine possède en fait une structure isoindolinonique : il s'agit de la 2-(2hydroxyéthyl)-4-méthoxy-5-méthyl-6-(3-méthyl-but-2-ényloxy)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one^{11b} (figure 2).



structure proposée en 1992



stucture revisée en 2002

Porritoxine



Récemment, « l'acide sulfonique » de la porritoxine¹¹^c a été isolé à partir de fungi du genre Alternaria porri et une relation structure-activité a été établie entre les trois composés de type isoindolinonique (zinnimidine 1, porritoxine 2 et l'acide sulfonique de la porritoxine 3) en mesurant leur capacité à inhiber la croissance des pousses et des racines de la laitue et de la ciboule. Les résultats sont présentés dans le tableau 1.^{11c}

composé		effet inhibiteur (%) concentration (µg/ml)							
		12.5	25	50	100	12.5	25	50	100
		1	pousse	-	-	14.5 ± 3.3	24.1 ± 4.6	8.0 ± 0.9	18.0 ± 2.0
racine	-		-	21.7 ± 2.0	36.2 ± 1.2	0 ± 2.0	6.5 ± 3.0	11.6 ± 1.9	12.9 ± 1.3
2	pousse	20.1 ± 5.3^{a}	31.8 ± 2.2^{b}	38.0 ± 3.8°	-	0 ± 1.0^{a}	48.6 ± 0.9^{b}	91.9 ± 0.7°	-
	racine	23.0 ± 2.0^{a}	63.9 ± 1.1 ^b	100 ± 0.6°	-	3.2 ± 6.9^{a}	49.9 ± 5.0^{b}	$100 \pm 2.2^{\circ}$	-
3	pousse	0 ± 0.2	0 ± 0.2	0 ± 0.1	0 ± 0.6	0 ± 0.2	12.4 ± 0.3	19.8 ± 0.2	26.5 ± 0.5
	racine	0 ± 0.1	0 ± 0.2	0 ± 0.2	0 ± 0.5	0 ± 0.4	0 ± 0.6	0 ± 0.4	0 ± 0.4

Tableau :	l
------------------	---

 $^{\rm a}$ ces valeurs d'inhibition correspondent à une concentration de 10 $\mu g/ml$

 $^{\rm b}$ ces valeurs d'inhibition correspondent à une concentration de 20 μ g/ml

° ces valeurs d'inhibition correspondent à une concentration de 40 µg/ml



Ce tableau montre que la porritoxine 2 est la phytotoxine la plus active. Elle agit aussi bien sur les racines que sur les pousses des plantes infectées. A une concentration de 40 ppm, elle inhibe totalement la croissance des racines de laitue et de ciboule. La porritoxine présente une toxicité supérieure à celle du zinniol (isolé à partir du genre *Alternaria zinniae*), ce dernier inhibant la germination de la laitue à une concentration de 500 ppm.^{11b}

La zinnimidine 1 présente un effet inhibiteur inférieur à celui de la porritoxine. L'acide sulfonique de la porritoxine 3 quant à lui, ne présente qu'une légère activité inhibitrice sur les pousses de laitue. Ces résultats démontrent que la substitution à l'azote par un groupement alkyle et hydroxylé contribue fortement à l'activité inhibitrice alors que la sulfonation de ce dernier fait disparaître complètement l'activité.^{11e}

Le zinnolide² (figure 3) a été isolé à partir du genre *Alternaria solani*.² Ce genre est responsable de boursouflures sur les tomates et sur les pommes de terre mais également de la putréfaction des fruits. Le fungus pathogène *Alternaria zinniae*¹ provoque des boursouflures sur les feuilles et sur la tige des zinnias, tournesols et soucis. Le zinniol¹⁻⁴ (figure 3) constitue le principal métabolite de ce fungus et il est également l'agent phytotoxique le plus commun isolé du genre *Alternaria*.





Le genre Alternaria cichorii³ est responsable de boursouflures foliaires sur les centaurées russes (ou chardons bénits). Les dégâts occasionnés par ces phytotoxines sur les végétaux atteints se montrent si considérables que l'on peut espérer identifier un agent de contrôle biologique. Le zinniol mais également des composés de structure chimique voisine telle que la cichorine,^{3,9} la zinnimidine, la (Z)-hydroxy-zinnimidine,³ le zinndiol³ et le zinnol³ ont été extraits du genre Alternaria cichorii (figure 4). Ces six composés se sont révélés actifs sur les chardons bénits et présentent un large spectre d'activité phytotoxique. Les deux composés les plus actifs, la cichorine et le zinniol, induisent des suintements et des lésions nécrotiques (6-8 mm) sur la centaurée russe à une concentration de 5.10^{-3} M. Le zinniol et la cichorine se sont également révélés actifs sur la luzerne, le maïs, l'avoine et le soja.





Le silvaticol, la cichorine et le nidulol^{1,7-9} ont été extraits du genre Aspergillus silvaticus^{7,9} (figure 5) et il a été établi que le silvaticol constitue le métabolite principal de ce fungus.





Toutes ces phytotoxines possèdent un cycle aromatique pentasubstitué : on distingue trois positions « carbonées » (1, 2 et 4) et deux positions « oxygénées » (3 et 5). Ces similitudes suggèrent une voie métabolique commune qui passe vraisemblablement par le 3-méthylorsellinate.⁹



Notre objectif va consister à développer une voie d'accès vers trois phytotoxines : la zinnimidine, la cichorine et la porritoxine, toutes trois intégrant une unité isoindolinonique substituée par un groupement méthoxy en position 4.



2. Application à la synthèse de phytotoxines : cichorine, zinnimidine et porritoxine

2.1. Première stratégie : synthèse utilisant comme modèle-clé l'orthométhoxybenzamide phosphorylé (65)

Notre stratégie, qui pourra être indifféremment appliquée à la synthèse de la zinnimidine et de la cichorine, est présentée sur le schéma rétrosynthétique 15. Elle repose, comme précédemment (chapitre I), sur une réaction d'annélation de type addition-élimination (S_NAr) effectuée sur un groupement méthoxy à partir d'un *ortho*-méthoxybenzamide α -phosphorylé convenablement substitué **65** qui sera le modèle-clé dans cette approche.



Schéma 15

Le fait que l'atome d'azote lactamique dans les produits naturels ciblés (cichorine et zinnimidine) ne soit pas substitué impliquera l'introduction préalable d'un groupement protecteur sur le benzamide « ouvert » 65. Ce groupement devant résister aux conditions de métallation requises pour effectuer la cyclisation intramoléculaire (de type S_NAr), notre choix s'est porté sur le

groupement *para*-méthoxybenzyle (PMB). Le clivage du groupement PMB se fera en présence d'un acide fort (TFA) associé à un « trappeur » de carbocations (anisole).

La formation du système lactamique XVI consistera en une succession de deux réactions. La première reposera sur une substitution nucléophile aromatique S_NAr intramoléculaire effectuée à partir de l'*ortho*-méthoxybenzamide α -phosphorylé approprié 65, cette annélation intramoléculaire s'appuyant à la fois sur le fort pouvoir nucléophile de l' α -aminocarbanion phosphorylé issu du benzamide 65 mais aussi sur la sensibilité du groupement « méthoxy aromatique » situé en *ortho* de la fonction carboxamide à participer en tant que groupement nucléofuge à une réaction de S_NAr . La deuxième étape consistera en une réaction de déphosphorylation de l'isoindolinone phosphorylée XIV précédemment obtenue par traitement alcalin.

L'ortho-méthoxybenzamide 65 résultera de la mise en contact du chlorure d'acide issu de l'acide benzoïque 63 par traitement au chlorure de thionyle, sur l'amine α -phosphorylée 5 selon une réaction classique d'acylation de type Schotten-Baumann. Cet acide benzoïque tétrasubstitué 63 proviendra du phénol 60 selon un enchaînement de réactions mettant en œuvre 3 étapes : formylation en position ortho de la fonction phénol, O-méthylation et oxydation du benzaldéhyde obtenu.

D'autre part, l'élaboration du phénol polysubstitué 60 « protégé » nécessitant l'utilisation d'acide *méta*-chloroperbenzoïque, ceci exclut l'incorporation préalable du groupement 3-méthylbut-2-ényle (groupement prényle) sur la fonction phénol qui aurait conduit au composé 60a. Elle nous contraint alors à protéger le groupement hydroxyle présent en position 6 du noyau isoindolinonique par un groupement GP₁ et notre choix s'est porté sur le groupement isopropyle, ce qui nous a donc amené à synthétiser le composé précurseur 60b. La régénération de la fonction phénol par traitement au trichlorure de bore BCl₃ sur le composé parent XVI suivi d'une hydrolyse acide permettant le clivage du groupemennt PMB libérera la cichorine qui, par une réaction d'*O*alkylation sélective, permettra d'accéder à la zinnimidine.

Remarque :

Cette nouvelle approche synthétique pourra également être appliquée à la synthèse totale de la porritoxine (schéma rétrosynthétique 16). Il nous faudra préalablement protéger le groupement hydroxyle présent sur le chaînon connecté à l'azote lactamique, en utilisant par exemple un acétal, qui, par déprotection, conduira à la fonction aldéhyde. Cette dernière pourra, par réduction au borohydrure de sodium, générer l'alcool primaire.



Schéma 16

La porritoxine sera obtenue par un processus d'annélation reposant sur une S_NAr intramoléculaire à partir d'un *ortho*-méthoxybenzamide α -phosphorylé approprié XI, lui-même provenant de la condensation de la diméthoxyméthyl-diphénylphosphinoylméthylamine sur le chlorure d'acide issu de l'acide benzoïque tétrasubstitué 63.

Cette première stratégie d'accès vers ces trois phytotoxines nécessite donc l'élaboration de l'acide benzoïque 63, dérivé aromatique pentasubstitué intégrant des groupements fonctionnels de nature diverse et dont la répartition, défi majeur dans le procédé préconisé, devra être maîtrisée par un choix judicieux dans l'ordre de leur incorporation.

La difficulté de cette stratégie appliquée à la synthèse de ces trois phytotoxines semble donc résider dans la synthèse du phénol polysubstitué **60b**.

84

2.1.1. Synthèse du phénol 60b à partir de la vanilline

La voie de synthèse que nous avons développée pour accéder au phénol 60b repose sur le pouvoir *ortho*-directeur conjugué des groupements isopropoxy et méthoxy. Le protocole réactionnel est détaillé sur le schéma 17 et il s'appuie sur la méthode élaborée par Kubo et ses collaborateurs.¹² L'étape-clé repose sur l'étape d'*ortho*-métallation du dérivé tri-O-substitué 53 ; les groupements oxygénés isopropoxy, méthoxy et méthoxyméthoxy étant tous trois susceptibles de stabiliser les anions aromatiques.

Pour accéder au composé 60b, il nous faut choisir deux groupements protecteurs de fonctions phénol orthogonaux : notre choix s'est porté sur les groupements méthoxyméthyle (MOM) et isopropyle.

La première étape assure la protection de la fonction phénol de la vanilline par un groupement méthoxyméthyle et permet ainsi d'accéder au composé 51 qui, par oxydation de Bayer-Villiger suivie d'une hydrolyse basique, aboutit au phénol 52. Ce nouveau groupement hydroxyle est enfin protégé au moyen d'iodure d'isopropyle pour aboutir au dérivé tri-O-substitué 53. Ce composé peut alors être engagé dans une réaction d'*ortho*-métallation assistée par deux groupements *ortho*-directeurs (isopropoxy et méthoxy) : l'espèce aryllithiée, générée par addition d'une base alkyllithiée, peut attaquer l'iodure de méthyle et engendrer alors le composé tértrasubstitué 54. La déprotection du groupement méthoxyméthoxy permet d'aboutir au phénol trisubstitué 60b avec un rendement quasi-quantitatif.





Au cours de cette étude, c'est l'étape de métallation-méthylation en présence de ces trois groupements *ortho*-directeurs qui nous a posé le plus de problèmes : des problèmes de régiosélectivité mais aussi des problèmes de polyméthylation.

Deux sites compétitifs de métallation sont en effet présents sur la molécule 53, l'un situé entre les groupements méthoxy et isopropoxy, l'autre en position *ortho* du groupement méthoxyméthoxy.

Trois essais ont été menés dans lesquels la nature de la base (1.25 éq.) et la température ont été particulièrement étudiées :

- essai 1 : utilisation de *n*-BuLi à 0°C
- essai **2** : utilisation de *n*-BuLi à -78°C
- essai 3 : utilisation du couple s-BuLi/TMEDA à 0°C.

Ces différents essais ont mené à la caractérisation physique de trois produits 54-56, obtenus dans des proportions et avec des rendements très variables.







(produit thermodynamique)



(produit issu d'une double métallation-méthylation)

Les résultats sont présentés dans le tableau 2 :

araai	rendement	isomère 54	isomère 55	diméthylé 56	
essar	global	(produit cinétique)	(produit thermodynamique)		
1 (n-BuLi à 0°C)	79%	26%	23%	51%	
2 (n-BuLi à -78°C)	82%	33%	54%	13%	
3 (s-BuLi/TMEDA à 0°C)	52%	61%	39%	0	

Essais de métallation-méthylation du composé 53 (Tableau 2)

Les rendements n'ont pu être que très légèrement améliorés, notamment dans le cas du troisième essai où le produit majoritaire est le produit cinétique. Ces résultats nous ont obligé à réviser notre stratégie afin d'éviter une compétition entre groupements *ortho*-directeurs et d'obtenir de façon sélective et exclusive le composé ciblé **54**.

Nous avons donc décidé d'élaborer le phénol 60b trisubstitué à partir du 2-méthylrésorcinol, ce dernier intégrant au préalable dans sa structure le groupement méthyle, groupement dont l'introduction régiosélective s'est révélée problématique lors de l'étape de métallation.

2.1.2. Synthèse du phénol 60b à partir du 2-méthylrésorcinol

Cette nouvelle stratégie d'accès vers le phénol 60b à partir du 2-méthylrésorcinol est exposée sur le schéma 18. La première étape consiste en une réaction de formylation du composé parent¹² et permet d'accéder au benzaldéhyde dihydroxylé 57. Dans la deuxième étape, le choix d'un solvant polaire aprotique, comme l'acétone, est crucial puisqu'il permet une *O*-alkylation sélective en position *para* de la fonction carbonyle, cette dernière étant engagée dans une liaison hydrogène avec le groupement hydroxyle en position *ortho*, ce qui permet d'accéder sans ambiguïté au dérivé tétrasustitué 58.

Ce dérivé est ensuite O-méthylé pour conduire au benzaldéhyde 59 qui, par oxydation au moyen d'acide *méta*-chloroperbenzoïque *m*-CPBA suivie d'une hydrolyse basique, mène au phénol trisubstitué 60b.



Schéma 18

Il n'y a pas de problème de régiosélectivité comme précédemment, le phénol 60b n'étant cependant obtenu à partir du 2-méthylrésorcinol qu'avec un modeste rendement puisque de l'ordre de 20% sur les quatre étapes.

Ce phénol trisubstitué 60b peut alors être formylé sélectivement en position *ortho* du groupement hydroxyle suivant la réaction de Duff¹³ (l'hexaméthylènetétramine constitue le réactif de formylation) pour engendrer le composé 61, qui, par traitement au iodométhane en présence de carbonate de potassium et en utilisant le diméthylformamide comme solvant de réaction (on évite ainsi un problème d'aldolisation observé en utilisant l'acétone comme solvant), mène à l'aldéhyde tétrasubstitué 62. Une oxydation douce de ce dernier, en présence d'acide sulfamique H₂N-SO₃H et de chlorite de sodium NaClO₂,¹⁴ permet d'accéder à l'acide *ortho*-méthoxybenzoïque 63 (schéma 19).





<u>Remarque</u> : le traitement au permanganate de potassium à 75°C de l'aldéhyde tétrasubstitué 62 conduit à un mélange monoacide (acide 63) - diacide 64 (oxydation du groupement méthyle en position benzylique).

2.1.3. Synthèse de l'*ortho*-méthoxybenzamide α -phosphorylé 65 et essai de cyclisation par S_NAr

L'acide benzoïque 63 est ensuite traité par du chlorure de thionyle et le chlorure d'acide nouvellement généré est mis immédiatement au contact de l'amine α -phosphorylée 5 pour conduire au benzamide *ortho*-méthoxylé 65 selon une réaction classique d'acylation de type Schotten-Baumann. Ce benzamide α -phosphorylé 65 est ensuite soumis aux conditions opératoires définies dans le chapitre I pour effectuer la cyclisation intramoléculaire procédant par addition-élimination, à savoir : addition à -78°C et sous atmosphère inerte, d'un équivalent de KHMDS à une solution dégazée contenant le benzamide *ortho*-méthoxylé 65 et un éther-couronne (18-crown-6) capable « d'emprisonner » l'ion potassium K⁺ dans du THF fraîchement distillé (schéma 20).



Schéma 20

Malheureusement, le système benzénique étant vraisemblablement trop fortement enrichi en électrons, la cyclisation intramoléculaire, reposant sur un mécanisme de substitution nucléophile aromatique S_NAr, ne se fait pas même après 24 heures d'agitation et même en changeant de base (LTMP) : quelles que soient les conditions utilisées, seul le produit de départ est récupéré.

Ces résultats font apparaître qu'il sera nécessaire d'activer la réaction de substitution nucléophile aromatique S_NAr , soit en désactivant le noyau benzénique par la présence de groupements fortement électroattracteurs situés en position *ortho* et/ou *para* du groupement partant, soit en augmentant le caractère nucléofuge du groupement partant. Compte tenu de la structure imposée par nos modèles, nous avons privilégié la deuxième alternative et notre premier essai a

consisté à changer la nature du groupement sortant dans le but d'augmenter son caractère nucléofuge.

2.1.4. Augmentation du caractère nucléofuge du groupement partant et essai de cyclisation par S_NAr

Notre objectif est d'augmenter le caractère nucléofuge du groupement sortant en remplaçant le groupement partant, le méthylate MeO⁻, par un meilleur groupement nucléofuge comme par exemple le groupement trifluorométhanelsulfonate (CF_3 -SO₃⁻).

Cette approche nous a donc amenés à élaborer le benzamide α -phosphorylé 68 dont la synthèse est exposée à partir de l'*ortho*-hydroxybenzaldéhyde 62 sur le schéma 21.



La première étape consiste à introduire le groupement trifluorométhanesulfonyle sur la fonction phénol de l'*ortho*-hydroxybenzaldéhyde **62**, cette étape étant réalisée en utilisant l'anhydride trifluorométhanesulfonique Tf₂O associé à une quantité catalytique de DMAP dans la pyridine. Les étapes suivantes reviennent à oxyder le benzaldéhyde précédemment obtenu **66** en acide benzoïque **67**, puis à le transformer en chlorure d'acide par traitement au chlorure de thionyle

et enfin à le mettre au contact de l'amine α -phosphorylée 5 pour obtenir le benzamide α -phosphorylé 68 (schéma 21).

Cet ortho-trifluorométhylsulfonyloxybenzamide 68 en solution dégazée dans du THF fraîchement distillé est ensuite traité par addition d'un équivalent de KHMDS à -78°C et sous atmosphère inerte. Malheureusement une fois encore le processus d'annélation reposant sur une cyclisation intramoléculaire par S_NAr ne se fait pas : la base attaque le groupement partant et le clive, libérant ainsi un ortho-hydroxybenzamide α -phosporylé 69. Il s'agit là de la seule réaction chimique observée.

Une autre solution serait de désactiver le noyau benzénique : l'effet d'un substituant électroattracteur est de diminuer la densité électronique du cycle benzénique (ce qui le rend plus vulnérable vis-à-vis de l'attaque nucléophile) et de stabiliser par résonance l'intermédiaire anionique issu de l'étape d'addition du nucléophile. Par exemple, le groupement hydroxyle situé en position *para* du nucléofuge pourrait être protégé sous la forme d'un pivaloate. Cependant, une issue favorable paraissant assez hypothétique et relativement aléatoire, cette stratégie, reposant sur une réaction de substitution nucléophile aromatique S_NAr intramoléculaire, a été abandonnée.

Le mécanisme arynique interdisant la présence d'un substituant en position 4 de la future isoindolinone, il nous a donc fallu trouver un autre mécanisme d'annélation parfaitement contrôlée provoquant la formation du cycle lactamique : notre réflexion s'est portée sur un mécanisme de cyclisation intramoléculaire reposant sur le protocole de Parham.¹⁵

2.2. Deuxième stratégie s'appuyant sur le protocole de Parham

Dans cette deuxième stratégie, la formation du système lactamique à cinq chaînons va reposer sur le principe de Parham qui consiste, rappelons le, à cycliser un composé aromatique *ortho*-lithié par réaction sur un groupement électrophile présent sur une chaîne latérale (schéma 22).





La nouvelle approche synthétique que nous nous proposons de développer est exposée sur le schéma rétrosynthétique 23. Elle devrait permettre d'accéder à la zinnimidine et à la cichorine, son précurseur synthétique.

Notre nouveau concept repose, en étape-clé, sur la formation de l'unité lactamique à cinq chaînons par création, à partir du carbamate de méthyle 77, d'une espèce aryllitiée générée par interconversion halogène-métal qui sera « interceptée » par un groupement électrophile interne, le groupement carbonyle du carbamate. Cette fermeture conduira à la formation du système lactamique à cinq chaînons, l'isoindolinone 78. Le fait que l'azote lactamique ne soit pas substitué sur les deux produits naturels ciblés (cichorine et zinnimidine) impliquera, comme précédemment, l'introduction d'un groupement protecteur (le groupement *para*-méthoxybenzyle PMB) sur leur précurseur, le carbamate de méthyle 77. Ce dernier proviendra de l'introduction du groupement méthoxycarbonyle sur l'amine secondaire 76. Cette amine résultera de la condensation de l'*ortho*-bromobenzaldéhyde 74 sur la *para*-méthoxybenzylamine suivie d'une réduction de l'imine 75 obtenue.





La difficulté semble maintenant résider dans la synthèse du dérivé 74, le 2-bromo-4isopropoxy-6-méthoxy-5-méthylbenzaldéhyde, notamment dans l'étape de bromation du 4isopropoxy-2-méthoxy-3-méthylbenzaldéhyde 59 (figure 5). La méthode de bromation par substitution électrophile aromatique S_EAr (en présence de dibrome) utilisée généralement ne peut être appliquée pour l'élaboration de ce benzaldéhyde, le groupement formyle orientant la substitution S_EAr en *méta*, le groupement isopropoxy en *ortho* et le groupement méthoxy en *para* (figure 5).



Figure 5 : la flèche indique le site préférentiel de bromation par S_EAr

Il nous faut donc utiliser une méthode permettant de substituer de manière régiosélective le noyau aromatique : la réaction d'*ortho*-métallation, dirigée à l'aide d'un groupement *ortho*directeur semble être la mieux appropriée. Cette méthode alternative consiste à transformer la fonction formyle en un groupement qui sera à la fois un groupement protecteur de la fonction aldéhydique mais aussi un groupement *ortho*-directeur qui devra être plus « puissant » que le groupement isopropoxy, ce dernier étant également susceptible de stabiliser les anions aromatiques. Notre choix s'est porté sur le groupement imidazolidine, préconisé par l'équipe de Harris¹⁶ (figure 6).



Figure 6

La conversion de la fonction aldéhyde en imidazoline est très facilement réalisable et la transformation inverse s'effectue par hydrolyse acide douce à l'aide d'un traitement par un acide fort tel que l'acide chlorhydrique (HCl 10%, température ambiante, 30 minutes).

La conversion du groupement formyle du composé 59 a été réalisée par chauffage en présence de *N*,*N'*-diméthyléthylènediamine et le composé 73 a été obtenu avec un rendement de 66% après purification par distillation. On réalise ensuite la métallation par échange H/Li assistée par le groupement imidazolidine en présence de *tert*-butyllithium et par échange Li/Br, à l'aide du réactif de bromation : le 1,2-dibromotétrachloroéthane, ce dernier constituant en fait l'équivalent synthétique d'un atome de brome électrophile. On incorpore ainsi de façon régiosélective le brome en position *ortho* du groupement imidazolidine, l'hydrolyse acide douce du nouveau produit de substitution régénérant la fonction carbonyle et libérant le produit 74 (schéma 24).



Schéma 24

On peut rappeler que le composé 59 a été obtenu à partir du 2-méthylrésorcinol selon un enchaînement de réactions mettant en œuvre 3 étapes : une formylation suivie de deux réactions d'O-alkylation régiosélectives, avec un rendement global de 28%.

Remarque :

La bromation a été réalisée sur le composé **59** intégrant un groupement isopropoxy. Dans un premier temps, nous avions envisagé d'effectuer cette opération sur le composé **72** dont la synthèse apparaît sur le schéma 25. Ce dérivé **72** intègre dans sa structure le groupement prényloxy présent sur la zinnimidine. Malheureusement, l'imidazolidine dérivant du benzaldéhyde **72** s'est révélée impurifiable : ni par chromatographie sur colonne (produit très sensible à l'hydrolyse acide), ni par distillation sous vide poussé (polymérisation). Or les réactions de métallation nécessitent plus que tout autre type de réaction chimique des réactifs de grande qualité. Ceci nous a amené à privilégier le groupement isopropyle comme groupement protecteur de notre fonction phénol.

94

Chapitre II





Les synthèses de la zinnimidine et de son précurseur synthétique, la cichorine, sont décrites sur le schéma 26. L'ortho-bromobenzaldéhyde 74 est condensé sur la para-méthoxybenzylamine, l'eau formée est éliminée par distillation azéotropique (Dean-Stark), pour conduire à l'imine 75, cette dernière étant ensuite réduite en amine secondaire 76 par traitement au borohydrure de sodium. Cette amine est alors condensée sur le chloroformiate de méthyle pour conduire au carbamate 77. L'interconversion halogène-métal (Br/Li) est assurée par le *tert*-BuLi (1.1 éq.) : l'espèce aryllithiée nouvellement générée peut alors attaquer le groupement électrophile présent sur une chaîne latérale, le groupement carbonyle du carbamate, pour permettre la fermeture du système lactamique à cinq chaînons sous la formation de l'isoindolinone 78. Le traitement à reflux de cette dernière dans un mélange TFA/anisole assure le clivage du groupement *para*-méthoxybenzyle et la libération de l'isoindolinone à fonction NH libre, l'isoindolinone 79. Le groupement hydroxyle en position 6 sur le noyau aromatique est régénéré en traitant l'isoindolinone 79 par deux équivalents de trichlorure de bore BCl₃ suivi d'une hydrolyse acide pour parvenir à la cichorine 80. Le groupement 3-méthyl-but-2-ényle (ou groupement prényle) est introduit dans la dernière étape par une réaction d'*O*-alkylation, pour finalement obtenir la zinnimidine **81**.

Chapitre II



Schéma 26

Cette stratégie de synthèse a permis d'accéder avec succès à deux phytotoxines : la cichorine avec un rendement global de 2.2% (11 étapes) et la zinnimidine avec un rendement global de 1.5% (12 étapes) à partir du 2-méthylrésorcinol.

2.3. Application du protocole de Parham à la synthèse de la porritoxine et perspectives



Cette stratégie peut également être appliquée à la synthèse totale de la porritoxine. Elle exigera cependant de protéger préalablement la fonction alcool présente sur le chaînon connecté à l'azote lactamique en utilisant :

soit un acétal qui, par déprotection, conduira à la fonction aldéhyde. Cette dernière pourra être convertie en alcool primaire par réduction au borohydrure de sodium (schéma 27, voie a).
soit plus directement en utilisant un groupement carbamate à la fois protecteur du groupement hydroxyle porté par l'azote lactamique mais intégrant aussi la fonction carbonyle nécessaire à la formation du système lactamique à cinq chaînons (schéma 27, voie b). Notre choix s'est porté sur l'introduction du groupement 2-oxo-oxazolidin-3-yle.

Ces deux approches synthétiques sont exposées sur le schéma rétrosynthètique 27. La voie a repose sur la stratégie précédente (synthèses totales de la zinnimidine et de la cichorine) : la porritoxine sera obtenue à partir du carbamate de méthyle approprié 84 selon un processus de cyclisation intramoléculaire.

Dans la voie b, la porritoxine proviendra de l'annélation d'une 3-(2-bromobenzyl)-oxazolidin-2-one convenablement substituée 94, cyclisation générée par interconversion Br/Li (addition d'un équivalent de *tert*-BuLi) : l'espèce aryllithiée pourra alors attaquer la fonction carbonyle du groupement carbamate de l'unité oxazolidinone, créant ainsi le cycle lactamique de l'isoindolinone et libérant la fonction alcool primaire portée par la chaîne latérale de l'azote lactamique, le groupement 2-hydroxyéthyle. Cette 3-(2-bromobenzyl)-oxazolidin-2-one 94 proviendra d'un couplage entre l'oxazolidin-2-one et le chlorure de 2-bromobenzyle approprié 93.





Remarque :

Une réaction de type Mitsunobu entre l'oxazolidin-2-one et les alcools *ortho*bromobenzyliques ne permet pas d'accéder au carbamate, le système n'étant assez activé (le proton acide porté par l'atome d'azote n'est activé que par une seule fonction carbonyle).

 \Rightarrow Le couplage sera donc réalisé à l'hydrure de sodium entre l'oxazolidin-2-one et le bromure ou le chlorure de 2-bromobenzyle approprié.

Afin de valider notre concept et de mettre au point les conditions opératoires de la voie b brièvement présentée sur le schéma rétrosynthétique 27, un premier essai a été réalisé en couplant l'oxazolidin-2-one sur le bromure de 2-bromobenzyle. L'addition d'un équivalent de *tert*-BuLi sur la 3-(2-bromobenzyl)-oxazolidin-2-one 89 obtenue permet l'interconversion Br/Li et de là, l'attaque de l'espèce aryllithiée nouvellement générée sur la fonction carbonyle de l'unité oxazolidinone pour engendrer l'isoindolinone 90. Le protocole est exposé sur le schéma 28 :





La 2-(2-hydroxyéthyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one **90** est ainsi obtenue à partir du 2bromobenzaldéhyde avec un rendement global de 28% sur 5 étapes.

D'autre part, l'ajout d'iodométhane, espèce électrophile, dans le milieu permet de piéger l'espèce anionique et de mettre en évidence un « saut de métal » (ou lithiotropie) entre l'alcoolate généré après ajout de *tert*-BuLi et le groupement méthylène en position benzylique. Ce « saut de métal » est présenté sur le schéma 29.



Schéma 29

L'approche nous semblant viable, nous nous sommes donc engagés dans la synthèse de la porritoxine. Comme nous l'avons rappelé, deux voies de synthèse vers ce composé sont envisageables (schémas 30 et 31). Elles diffèrent par la technique d'élaboration du composé parent 95.

◆ La première (voie a, schéma 30) repose sur la même stratégie que précédemment (synthèses totales de la cichorine et de la zinnimidine), la fonction aldéhyde étant protégée par un acétal.

♦ La deuxième stratégie (voie b, schéma 30) repose sur l'utilisation et le choix d'un groupement carbamate répondant à deux exigences : protection de la fonction alcool portée par le chaînon connecté à l'azote lactamique et introduction de la fonction carbonyle nécessaire à la formation du système lactamique à cinq chaînons. Le groupement 2-oxo-oxazolidin-3-yle répond à ces deux contraintes.

Ces deux stratégies requièrent le même produit de départ : le 2-bromo-4-isopropoxy-6méthoxy-5-méthylbenzaldéhyde 74 obtenu par bromation régioselective (métallation puis addition du réactif de bromation, le dibromotétrachloroéthane) à partir de la 2-(4-isopropoxy-2-méthoxy-3méthylphényl)-1,3-diméthylimidazolidine 73 suivie d'une hydrolyse acide pour régénérer le groupement formyle, et « se rejoignent » à l'avant-dernière étape, c'est-à-dire au niveau de la 2-(2hydroxyéthyl)-6-isopropoxy-4-méthoxy-5-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one **95** (schéma 30).

100





101

La voie a a consisté à condenser la 2,2-diméthoxyéthylamine (ou aminoacétaldehyde diméthylacétal) sur l'ortho-bromobenzaldéhyde 74 puis à réduire l'imine 82 obtenue par traitement au borohydrure de sodium. L'amine secondaire 83 a alors été acylée au moyen de chloroformiate de méthyle pour donner naissance à l'uréthane 84, l'addition d'un équivalent de *tert*-BuLi sur ce dernier a assuré l'interconversion brome-lithium et la fermeture du système lactamique à cinq chaînons sous la forme de l'isoindolinone 85. Cette dernière a ensuite été traitée par une solution d'acide chlorhydrique pour régénérer la fonction aldéhyde. Enfin, le traitement au borohydrure de sodium de la lactame 86 précédemment obtenue a permis la génération du groupement 2-hydroxyéthyle porté par l'azote lactamique. L'isoindolinone 95 a été obtenue avec un rendement de 4% sur 6 étapes à partir du benzaldéhyde 74.

La voie b a consisté à réduire le benzaldéhyde 74 par traitement au borohydrure de sodium pour engendrer l'alcool benzylique 92. La présence d'un groupement isopropoxy sur ce dernier composé interdisant l'utilisation de tribromure de phosphore, nous l'avons traité par un excès de chlorure de mésyle pour conduire à l'obtention exclusive du chlorure de benzyle 93.¹⁷ Cette espèce électrophile a alors pu subir l'attaque de l'anion généré à partir de l'oxazolidin-2-one par traitement de cette dernière à l'hydrure de sodium pour engendrer le produit de couplage 94. L'addition d'un équivalent de *tert*-BuLi sur celui-ci a permis de réaliser l'interconversion halogène-métal : l'espèce aryllithiée nouvellement générée a alors attaqué la fonction carbonyle de l'unité oxazolidinone pour former le système lactamique à cinq chaînons et libérer la fonction alcool portée par l'azote lactamique. L'isoindolinone 95 a été obtenue avec un rendement de 27% sur 4 étapes à partir du benzaldéhyde 74.

Remarque :

Cette deuxième approche (voie b) se révèle plus rentable en terme de rendement et de mise en œuvre expérimentale et c'est donc celle qui devrait être retenue et développée si nous étions amenés ultérieurement à décliner ce type de modèle à des fins d'évaluation pharmacologique.

La suite de la synthèse comporte deux étapes (schéma 31) : la première a consisté à traiter l'isoindolinone 95 par deux équivalents de trichlorure de bore BCl_3 pour régénérer la fonction phénol présente en position 6. L'isoindolinone 96 obtenue a ensuite été engagée dans une réaction d'*O*-alkylation pour introduire le groupement prényle en position 6 sur le noyau aromatique et pour parvenir à la porritoxine (composé 97). On peut remarquer que cette dernière étape ne pose pas de problème de régiosélectivité, le proton « phénolique » étant nettement plus acide que le proton du groupement hydroxyle porté par le chaînon connecté à l'azote lactamique.



Schéma 31

Un récent article de la littérature¹⁸ décrit la synthèse de la porritoxine à partir de l'acide 3,5diméthoxy-4-méthylbenzoïque (voir annexe). Les auteurs se sont heurtés à plusieurs types de difficulté : la plus notable étant une étape de métallation-formylation où le diméthylformamide ne « rentre » pas. La solution a consisté à utiliser un des réactifs de formylation de Larock, le fer pentacarbonyle $Fe(CO)_5$. Une autre étape délicate a reposé dans la régénération sélective d'une seule des deux fonctions phénol, toutes deux étant préalablement protégées par un groupement méthyle.

Projets et perspectives :

Un article de la littérature¹⁹ présente la synthèse asymétrique de 3-alkyl-2,3-dihydro-1*H*isoindol-1-ones à partir d'une 2-[(1R)-2-hydroxy-1-phényléthyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one par alkylation diastéréosélective (schéma 32). L'appendice chiral porté par l'azote lactamique [(R)phénylglycinol] permet une alkylation asymétrique du carbone situé en position 3 de l'isoindolinone avec une très bonne diastéréoselectivité, notamment en utilisant une base lithiée comme le LDA ou le LHMDS. Cependant, cette méthode demeure limitée aux seules isoindolinones symétriques.



Schéma 32

Les bases lithiées offrent de très bons rapports diastéréoisomériques (dr) comme le montre le tableau 3 :

base utilisée	LI	DA	LHMDS		
électrophile	rdt (%)	dr (%)	rdt (%) .	dr (%)	
MeI	40	95 : 5	32	95 : 5	
PrBr	41	≈ 95 : 5	-	-	
AllBr	-	-	39	> 95 : 5	
BnBr	37	95 : 5	28	> 95 : 5	
BnCl	-	-	-	-	

Tableau 3

Notre stratégie, qui s'appuie sur le principe de Parham à partir du dérivé issu du couplage entre un bromure d'*ortho*-bromobenzyle diversement substitué sur une **4-phényloxazolidin-2-one chirale**, associée à l'addition d'une espèce électrophile dans le milieu, permettrait une plus grande souplesse vis-à-vis des substituants présents sur le noyau aromatique et de là, faciliterait l'accès à une plus large gamme d'isoindolinones dissymétriques et chirales.

Il nous faudra préalablement préparer une 4-phényloxazolidin-2-one chirale à partir de la 2phénylglycine (R ou S) selon un protocole mettant en œuvre deux étapes : réduction des aminoacides en amino-alcools par traitement à l'hydrure de lithium et d'aluminium LiAlH₄ suivie d'une condensation des amino-alcools obtenus sur le carbonate de diméthyle (schéma 33).



(4R)-4-phényloxazolidin-2-one : R^1 =Ph, R^2 =H (4S)-4-phényloxazolidin-2-one : R^2 =Ph, R^1 =H

Schéma 33

L'anion issu d'une (4*S*)-4-phényloxazolidin-2-one, généré par traitement à l'hydrure de sodium, pourra alors attaquer divers bromures (ou chlorures ou mésylates..) d'*ortho*-bromobenzyle polysubstitués pour engendrer les modèles parents de type 3-(2-bromobenzyl)-(4*S*)-4-phényloxazolidin-2-one. L'ajout d'un équivalent de *tert*-BuLi sur ces derniers suivi de l'addition d'un électrophile E^+ devrait permettre, *via* un « saut de métal » ou lithiotropie, de créer un nouveau centre asymétrique optiquement pur en position 3 du noyau isoindolinone. On peut espérer qu'une substitution dissymétrique sur le noyau aromatique, et notamment la présence d'un substituant en position 4 de la future isoindolinone, engendrera un encombrement stérique relatif qui pourra augmenter la diastéréosélectivité sans diminuer les rendements. Enfin le clivage de l'appendice chiral permettra de libérer une (3*S*)-3-alkyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (schéma 34).



Schéma 34

La suite de ce travail fait l'objet de développements actuels au laboratoire.

3. Conclusion

La stratégie que nous avons développée dans le premier chapitre qui consistait à créer l'unité lactamique à cinq chaînons par un processus d'annélation reposant sur une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire a donc connu ses limites dans la perspective d'accéder aux trois phytotoxines que sont la zinnimidine, la cichorine et la porritoxine. L'explication de cette défaillance tient dans le nombre et la nature des substituants présents sur le noyau aromatique, substituants donneurs d'électrons qui renforcent considérablement la densité électronique du noyau aromatique et qui le rendent beaucoup moins vulnérable vis-à-vis d'une attaque nucléophile.

Chapitre II

La stratégie alternative qui a été développée s'appuie sur le principe de Parham : le processus d'annélation permettant la fermeture du système lactamique repose sur l'attaque nucléophile d'une espèce arylllithiée, générée par interconversion brome-lithium, sur un groupement électrophile présent sur une chaîne latérale, le groupement carbonyle du carbamate. Cette stratégie a permis d'accéder avec succès aux trois phytotoxines ciblées, l'élaboration de la porritoxine ayant nécessité la protection préalable de la fonction alcool primaire portée par le chaînon connecté à l'azote lactamique sous la forme d'un acétal.

Une approche originale vers la synthèse de la porritoxine, s'appuyant toujours sur le principe de Parham, a été développée dans le but d'optimiser le rendement global et de diminuer le nombre d'étapes. Le carbamate, articulé autour d'un système de type oxazolidin-2-one, contient à la fois la fonction carbonyle nécessaire à la fermeture de l'unité lactamique du noyau isoindolinone mais également le groupement 2-hydroxyéthyle porté par l'azote lactamique sous forme protégée. Cette nouvelle approche peut également être adaptée à la synthèse asymétrique de 3-alkyl-2,3-

dihydro-1*H*-isoindol-1-one en utilisant une oxazolidin-2-one chirale [(4*S*)-phényloxazolidin-2-one] par addition d'un équivalent de *tert*-BuLi suivie de l'addition d'un électrophile. En effet, une lithiotropie (ou « saut de métal ») a été mise en évidence entre l'alcoolate présent sur la chaîne latérale et le chaînon méthylénique de l'isoindolinone. Il est clair que cette approche connaîtra d'autres types de développements intéressants en synthèse asymétrique.
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. A. N. Starratt, Can. J. Chem. 1968, 46, 767.
- 2. A. Ichihara, H. Tazaki et S. Sakamura, Agric. Biol. Chem. 1985, 49, 2811.
- 3. A. Stierle, J. Hershenhorn et G. Strobel, *Phytochemistry* 1993, 32, 1145.
- 4. H. K. Hariprakasha et G. S. R. Subba Rao, Indian J. Chem. 1998, 37B, 851.
- R. Suemitsu, K. Ohnishi, M. Horiuchi et Y. Morikawa, Biosci. Biotech. Biochem. 1992, 56, 986.
- 6. R. Suemitsu, K. Ohnishi, Y. Morikawa et S. Nagatomo, Phytochemistry 1995, 38, 495.
- M. Fujita, M. Yamada, S. Nakajima, K.-I. Kawai et M. Nagai, Chem. Pharm. Bull. 1984, 32, 2622.
- K. Nozawa, H. Seyea, S. Nakajima, S.-I. Udagawa et K.-I. Kawai, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1987, 1735.
- N. Kawahara, K. Nozawa, S. Nakajima, S.-I. Udagawa et K.-I. Kawai, Chem. Pharm. Bull. 1988, 36, 398.
- 10. R. Suemitsu, K. Ohnishi, Y. Morikawa, I. Ideguchi et H. Uno, Phytochemistry 1994, 35, 603.
- (a) R. Suemitsu, K. Ohnishi, M. Horiuchi, A. Kitaguchi et K. Odamura, *Phytochemistry* 1992, 7, 2325;
 (b) M. Horiuchi, T. Maoka, N. Iwase et K. Ohnishi, *J. Nat. Prod.* 2002, 65, 1204;
 (c) M. Horiuchi, K. Ohnishi, N. Iwase, Y. Nakajima, K. Tounai, M. Yamashita et Y. Yamada, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2003, 67, 1580.
- S. F. Nielsen, S. B. Christensen, G. Cruciani, A. Kharazmi et T. Liljefors, J. Med. Chem. 1998, 41, 4819.
- 13. Y. Kitahara, S. Nakahara, R. Numata et A. Kubo, Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 2122.
- 14. F. M. Hauser et S. R. Ellenberger, Synthesis 1987, 8, 723.
- 15. W. E. Parham et C. K. Bradsher, Acc. Chem. Res. 1982, 15, 300.
- 16. T. D. Harris et G.P. Roth, J. Org. Chem. 1979, 44, 2004.
- (a) A. H. van Oijen, N. P. M. Huck, J. A. W. Kruijtzer, C. Erkelens, J. H. van Boom et R. M. J. Liskamp, J. Org. Chem. 1994, 59, 2399; (b) E. Vieira, A. Binggeli, V. Breu, D. Bur, W. Fischli, R. Güller, G. Hirth, H. P. Märki, M. Müller, C. Oefner, M. Scalone, H. Stadler, M. Wilhelm et W. Wostl, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999, 9, 1397.
- 18. I. Cornella et T. Ross Kelly, J. Org. Chem. 2004, 69, 2191.
- 19. J. Pérard-Viret, T. Prangé, A. Thomas et J. Royer, Tetrahedron 2002, 58, 5103.

ANNEXE

Synthèse de la porritoxine¹⁸



Porritoxine

CHAPITRE III

Synthese de Dihydro-isoindolo-isoquinolinones :

Application a la Synthese Totale de la Nuevamine



1. Généralités

Les 5,12b-dihydro-6H-isoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ones constituent une classe d'alcaloïdes tétracycliques, et l'un des plus beaux fleurons de la série, la nuévamine, a été extraite à partir d'espèces végétales chiliennes appartenant à la famille des *Berberidaceae*.¹ L'unité structurale principale de ces composés est constituée d'une charpente intégrant à la fois une unité de type isoindolinone et un noyau de type tétrahydroisoquinoléine, ces deux sous-structures constituant chacune le squelette de nombreux produits naturels et synthétiques dont les propriétés thérapeutiques sont remarquables. La nuévamine qui a été isolée en mélange racémique du *Berberis darwinii Hook* est le premier représentant connu de type dihydro-isoindolo-isoquinolinone issu de sources naturelles.^{1,2}



Figure 1 – Berberis darwinii Hook

Les études sur la biogenèse de cet alcaloïde réalisées principalement par l'équipe de Shamma révèlent que la nuévamine serait issue d'un autre membre de cette famille, la chilénine. Cette dernière proviendrait de l'oxydation du sel de berbérine suivie d'un réarrangement.¹⁻⁴ Castedo et ses collaborateurs ont corrigé la structure de la nuévamine rapportée dans la littérature¹ en comparant les données spectrales du produit de synthèse à celles du produit naturel.² Dans la structure révisée, la position des substituants méthoxy présents sur le noyau aromatique **A** est inversée par rapport à la fonction carbonyle de l'isoindolinone (figure 2).



Structure proposée par Shamma en 1984



Structure corrigée par Castedo en 1985



Le mécanisme de l'hémisynthèse, établi tout d'abord par l'équipe de Shamma,^{1,3} a été rectifié et il fait maintenant intervenir une tautomérie suivie d'une protonation sur un intermédiaire bisanionique permettant d'aboutir à un phtalimidol où la position des substituants méthoxy présents sur le noyau aromatique A est inversée par rapport à la fonction carbonyle de l'isoindolinone (schéma 1).²





2. Rappels bibliographiques sur la synthèse des dihydro-isoindolo-isoquinolinones

Deux grandes méthodologies permettent d'accéder à la classe des 5,12b-dihydro-6*H*isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ones. La première fait appel à la création ultime du noyau isoquinoléinique (cycle **C**) par arylation intramoléculaire d'un cation *N*-acyliminium^{2,5,6,9-14} tandis que la deuxième méthodologie repose sur la formation du système lactamique (cycle **B**) par une réaction de Heck intramoléculaire.¹⁵ Le schéma de rétrosynthèse 2 fait apparaître ces deux stratégies principales.





Il existe également d'autres méthodes de synthèse plus confidentielles de ces composés tétracycliques de type dihydro-isoindolo-isoquinolinones hautement condensés qui seront exposées dans les prochains paragraphes.

2.1. Cyclisation par arylation intramoléculaire d'un cation N-acyliminium (création du cycle C)

C'est l'approche qui est la plus utilisée pour accéder à cette classe de composés. Elle repose donc sur une cyclisation intramoléculaire à partir d'un cation *N*-acyliminium (schéma 3).



Schéma 3

Les techniques vont se différencier suivant la manière avec laquelle cette entité carbocationique va être générée et surtout suivant la nature du groupement X, présent en position 3 de la 2-(2-aryléthyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one qui va en être à l'origine.

2.1.1. X=Bt (benzotriazolyle)⁵

Le cation N-acyliminium est généré à partir de la 3-benzotriazolyl-2-(2-aryléthyl)-2,3dihydro-1H-isoindol-1-one en présence de tétrachlorure de titane TiCl₄ (1.5 équivalents).

On peut remarquer que l'introduction de groupements donneurs d'électrons tels que les groupements méthoxy sur le noyau aromatique **D** augmente considérablement le rendement de la cyclisation intramoléculaire (schéma 4).



Schéma 4

La 3-benzotriazolyl-2-(2-aryléthyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one résulte d'une condensation entre le benzotriazole, la 2-aryléthylamine et le 2-carboxybenzaldéhyde (ou sous sa forme 3-hydroxyphtalide).

2.1.2. X=OH^{2,6,9,10}

Il existe quatre techniques principales qui permettent d'accéder aux 3hydroxyphtalimidines :

* La première implique la réduction d'une des deux fonctions carbonyle du phtalimide par le borohydrure de sodium NaBH₄,⁶ ce qui nécessite une partie benzénique parfaitement symétrique (schéma 5) :



Schéma 5

* Une deuxième voie d'accès vers ces phtalimidols résulte de la condensation d'une amine primaire R-NH₂ sur un 3-halogénophtalide, lui-même obtenu par bromation radicalaire (NBS) à partir du phtalide correspondant (schéma 6).²





Le problème principal de cette méthode est maintenant lié à la nature des substituants présents sur la partie benzénique : ces derniers sont en effet susceptibles de ne pas. « survivre » à l'étape de bromation radicalaire affectant toutes les positions benzyliques sans discrimination. Ce sera par exemple la cas du groupement benzyle qui est le groupement protecteur de la fonction phénol le plus souvent utilisé, mais également d'un simple deuxième groupement méthyle sur l'unité aromatique qui se révèlera donc compétitif lors de l'étape de bromation.

L'équipe de Castedo s'est appuyée sur cette technique pour accéder à la 3hydroxyphtalimidine incorporant les substituants nécessaires à l'élaboration du produit naturel qu'est la nuévamine (schéma 7).²



Cette 3-hydroxyphtalimidine résulte de la condensation de la 2-benzo[1,3]dioxol-5-yléthylamine sur la 3-bromopseudoméconine.

* Enfin une troisième technique préconise l'incorporation d'un groupement formyle en position *ortho* de l'anion dérivant d'une fonction benzamide par métallation du cycle benzénique.⁷ Cependant cette méthode n'est valable que lorsque la métallation sur le site désiré est en accord avec les effets *ortho*-directeurs (ou métallo-dirigeants) des substituants (schéma 8, **voie a**).

Une alternative à cette stratégie consiste à envisager la formation du bis-anion par déprotonation et interconversion (schéma 8, voie b).⁸ La métallation du cycle benzénique pourra cette fois-ci être orientée par l'incorporation d'un atome d'halogène (X=Br, I) sur le site à métaller et ne dépendra plus des seuls effets *ortho*-directeurs des divers substituants.



Schéma 8

Cette troisième méthode semble la plus générale et surtout la plus compatible avec la présence de substituants sur la partie benzénique : elle autorise en effet une dissymétrie de substituants mais aussi et contrairement à la méthode précédente, elle tolère la présence de groupement(s) benzyle et/ou méthyle sur le noyau aromatique.

* La dernière voie d'accès vers les 3-hydroxyphtalimidines repose sur la condensation d'une amine primaire sur le chlorure d'acide issu de l'acide 2-formylbenzoïque après traitement au chlorure de thionyle.⁹

Un certain nombre de 3-hydroxyphtalimidines disubstituées en position 3 ($R \neq H$) ont également été obtenues par addition d'un réactif de Grignard (R=Ph ou Bn)^{6a} ou d'un organolithien *n*-BuLi (R=n-Bu)^{10a} sur un phtalimide inévitablement symétrique, et par réaction d'une amine primaire sur un chlorure d'acide,^{9c} issu de l'acide *ortho*-benzoylbenzoïque (R=Ph) par traitement au chlorure de thionyle (schéma 9).



Schéma 9

Le cation *N*-acyliminium peut être généré à partir de ces 3-hydroxyphtalimidines (ou 3hydroxyisoindolinones) par cyclodéshydratation en présence d'un acide fort (acide ptoluènesulfonique APTS, acide trifluoroacétique TFA, acide polyphosphorique PPA ou acide sulfurique H₂SO₄) ou d'oxychlorure de phosphore POCl₃.

2.1.3. X=OMe¹¹⁻¹³

Pour accéder aux α -méthoxy-isoindolinones, deux procédés sont envisageables :

* Le premier met en œuvre la réaction d'une β -phényléthylamine sur le 3-hydroxyphtalide qui permet d'engendrer un aminophtalide (aminol-lactone). Le traitement de ce dernier par le chlorure de thionyle SOCl₂ ou le chlorure de pyrophosphoryle $P_2O_3Cl_4$, suivi d'une addition de méthanol, permet d'accéder à une α -méthoxy-isoindolinone (schéma 10).^{11b}

Le mécanisme de formation de l'aminophtalide à partir du 3-hydroxyphtalide semble faire intervenir un ion acyliminium.





L'introduction de groupements donneurs d'électrons sur le noyau **D** (résidu β -arylique) permet une cyclisation quantitative de l'aminol-lactone en α -méthoxy-isoindolinone.

* Le deuxième procédé repose sur la condensation du 2-formylbenzoate de méthyle sur une β phényléthylamine. L'imine obtenue peut alors subir un réarrangement et engendrer une α -méthoxyisoindolinone (schéma 11).^{11b}





Le cation *N*-acyliminium est généré à partir de ces α -méthoxy-isoindolinones en présence de chlorure de pyrophosphoryle P₂O₃Cl₄, de trifluorure de bore BF₃, de tétrachlorure de titane TiCl₄ (1.2 équivalents), de Cu^(II)(OTf)₂ (0.1 équivalent) ou de Sc^(III)(OTf)₃ (0.1 équivalent) qui peut être recyclé sans perte d'activité catalytique.

Un article de la littérature expose la synthèse de composés articulés autour du squelette de la nuévamine par création d'un cation *N*-acyliminium généré par le départ d'un méthylate (schéma 12). Cette stratégie consiste à condenser une β -phénéthylamine sur un acétal en présence de Sc(OTf)₃. La présence du groupement méthyle est responsable de la formation d'un autre composé, l'énamide « exocyclique », exclusivement obtenu lorsque le système est désactivé (R=H). Cet énamide est un intermédiaire impliqué dans le mécanisme d'arylation intramoléculaire.¹²



Schéma 12

Cette 3-méthylène-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one peut être convertie en 12b-méthyldihydro-isoindolo-isoquinolinone en utilisant du $Sc(OTf)_3$ à 10% molaire pour le système activé (R=OMe) avec un rendement de 81% et en utilisant de l'acide polyphosphorique pour le système désactivé (R=H) avec un rendement de 67%.¹²

Une méthode assez confidentielle de création du squelette de la nuévamine accessible à partir d'un *ortho*-éthynylbenzamide a été récemment décrite dans la littérature (schéma 13).¹³ La première étape consiste en une cyclisation de cet *ortho*-éthynylbenzamide en 3-méthylèneisoindolin-1-one. L'oxydation de cette dernière par le diméthyldioxirane (DMD) dans le méthanol mène à une α -méthoxy-isoindolinone disubstituée en position 3. Cette α -méthoxylactame est ensuite traitée par le complexe BF₃.OEt₂ qui va permettre une cyclisation *via* un cation *N*-acyliminium, pour finalement obtenir une 12b-(hydroxyméthyl)-dihydro-isoindolo-isoquinolin-8-one.





<u>2.1.4. X=OR</u>

Une autre stratégie, reposant encore sur la formation d'un cation *N*-acyliminium généré par addition d'un acide de Lewis, a permis la synthèse diastéréosélective d'un composé articulé autour du squelette de la nuévamine (schéma 14).¹⁴



Le choix de l'acide de Lewis (SnCl₄, TiCl₄, BF₃.OEt₂, H₂SO₄, TMSOTf) a été particulièrement étudié, le triflate de triméthylsilyle (TMSOTf) offrant la meilleure diastéréosélectivité (tableau 1).¹⁴ Notons cependant que cette technique fournit des composés « équipés » d'un motif hydroxyméthyle dont il faudra se débarrasser.

Chapitre III

acide de Lewis	rendement	a : b	
SnCl ₄	98%	2:1	
TiCl ₄	93%	2:1	
BF ₃ .Et ₂ O	99%	3:1	
H ₂ SO ₄	80%	6:1	
TMSOTf	97%	≥49 : 1	

Tableau 1

2.2. Réaction de Heck intramoléculaire¹⁵ : création du cycle B

Le squelette de la nuévamine est également accessible par une réaction de Heck intramoléculaire effectuée sur un énamide associée à une « capture d'anion », généralement un hydrure (schéma 15). L'énamide est obtenu par acylation de la 1-alkyl-3,4-dihydroisoquinoléine sur le chlorure de 2-iodobenzoyle. Dans cette stratégie, le carbone en position dibenzylique (C_{12b}) est inévitablement équipé d'un groupement carboné (R', schéma 15).¹⁵





Une étude sur les intermédiaires vinyl-palladium(II) et -rhodium(III) a montré que la cyclisation exo-trig est habituellement préférée à la cyclisation endo-trig dans des réactions engendrant des cycles à 5 ou 6 chaînons.^{15d} De plus, la formation d'un cycle à 5 centres est favorisée cinétiquement par rapport à la formation d'un cycle à 6 centres.

Dans le cas où le groupement R est un hydrogène, la cyclisation 5-exo trig provoque la formation d'un intermédiaire organopalladium mais l'élimination réductrice ne peut avoir lieu par absence d'hydrogène en position β du palladium. L'introduction d'un hydrure (type HCO₂Na ou acide formique-pipéridine) va permettre l'élimination du catalyseur sous la forme d'un complexe PdXH et libérer une lactame à cinq centres.¹⁵

Le tableau 2 montre les différents rapports cyclisation 5-exo / cyclisation 6-endo obtenus à partir des énamides (R=H ou Me) du schéma 15, en modifiant les conditions opératoires (addition d'hydrure dans le cas où R=H, ajout de NEt₄Cl).^{15b-e}

R	conditions opératoires		5-exo / 6-endo
Н	H 5 mol% Pd(OAc) ₂ , 10 mol% PPh ₃ , HCO ₂ Na (1 mol), DMF, 80°C, 24h		2 / 1
н	10 mol% $Pd(OAc)_2$, 20 mol% PPh_3 , NEt_4Cl (1 mol), K_2CO_3 (2 mol), CH_3CN , 80°C, 2h (conditions non réductrices)	57%	0 / 1
Me	10 mol% Pd(OAc) ₂ , 20 mol% PPh ₃ , K ₂ CO ₃ (2 mol), DMF, 100°C, 1h	80%	3.9 / 1
Me	10 mol% $Pd(OAc)_2$, 20 mol% PPh_3 , K_2CO_3 (2 mol), CH_3CN , 100°C, 1h, NEt_4Cl (1 mol)	91%	10/1

Tableau 2

On peut remarquer que l'addition de chlorure de tétraéthylammmonium NEt₄Cl augmente considérablement la sélectivité pour le produit issu de la cyclisation 5-exo trig. L'addition de groupements donneurs d'électrons sur les noyaux aromatiques diminue fortement le rendement.

2.3. Autres méthodes

Il existe également d'autres méthodes pour accéder au squelette de la nuévamine :

- l'acylation de type Friedel et Crafts (construction du cycle ${f C})^{16}$

- une combinaison Pictet-Spengler - carbonylation (construction successive des cycles C et \mathbf{B})¹⁷

- une réaction de Parham effectuée sur un 2-[2-(2-iodophényl)éthyl]-phtalimide (construction du cycle C) suivie soit d'une réduction du groupement hydroxyle en position dibenzylique (C_{12b}), soit d'une réaction d' α -amidoalkylation intermoléculaire.¹⁸

- l'annélation d'un aminophtalide en présence d'acide polyphosphorique.¹⁹

Reprenons succinctement ces différentes approches synthétiques.

2.3.1. Acylation de type Friedel et Crafts¹⁶

Ce procédé permet d'accéder au squelette de la nuévamine à partir d'un énamide intégrant une fonction acide carboxylique reliée par un chaînon d'un carbone à l'azote lactamique (schéma 16).

121

```
Chapitre III
```



Schéma 16

La première étape consiste à former un cation acyliminium par protonation de l'énamide, protonation générée par ajout catalytique d'un acide inorganique (l'acide perchlorique, $HClO_4$); le carbocation formé est alors « intercepté » par le vératrole pour conduire à une phtalimidine disubstituée en position 3. Cette phtalimidine peut être convertie en 13-benzyl-5,6-dihydro-2,3diméthoxy-8*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinoléine-5,8-dione par acylation de type Friedel et Crafts en présence d'acide polyphosphorique (PPA).

2.3.2. Combinaison Pictet-Spengler - Carbonylation catalysée par du palladium¹⁷

Cette approche, décrite sur le schéma 17, combine deux types de réaction : une réaction de type Pictet-Spengler appliquée à une (2-iodobenzylidène)-phénéthylamine et permettant la création d'un système tétrahydroisoquinoléinique (cycle C) et une réaction de carbonylation, catalysée par du palladium, générant l'unité lactamique à cinq chaînons (cycle B).





La (2-iodobenzylidène)-phénéthylamine est obtenue par condensation de la 3,4-diméthoxyphenéthylamine sur le 2-iodobenzaldéhyde. La cyclisation de Pictet-Spengler conduisant à la construction du noyau tétrahydroisoquinoléinique (cycle C) se fait préférentiellement sur la position *ortho* la plus riche en électrons et par conséquent, interdit une grande souplesse vis-à-vis de la nature et de la position des substituants présents sur le noyau aromatique **D**. La deuxième étape générant le système lactamique (cycle **B**) résulte de la captation intramoléculaire d'un intermédiaire acyl-palladium(II) par une amine secondaire.

2.3.3. Réaction de Parham effectuée sur un 2-[2-(2-iodophényl)éthyl]-phtalimide¹⁸

Cette approche très récente consiste à cycliser un 2-[2-(2-iodophényl)éthyl]-phtalimide en s'appuyant sur le protocole de Parham pour générer une 12b-hydroxy-dihydro-isoindoloisoquinolin-8-one (schéma 18). Celle-ci peut ensuite être engagée *via* un intermédiaire *N*acyliminium, soit (i) dans un processus de réduction (NaBH₄, TFA) du groupement hydroxyle en position dibenzylique (C-12b), soit (ii) dans une réaction d' α -amidoalkylation intermoléculaire (addition d'un nucléophile en présence d'acide de Lewis TiCl₄, BF₃.Et₂O ou TMSOTf).

Le phtalimide de départ est obtenu par condensation de la 3,4-diméthoxyphényléthylamine sur l'anhydride phtalique, suivie d'un traitement au chlorure d'iode ICl dans l'acide acétique glacial.¹⁰



Schéma 18

Cette stratégie permet d'introduire une grande variété de substituants en position dibenzylique (C_{12b}) en changeant la nature du nucléophile engagée dans l'étape d' α -amidoalkylation.¹⁸

2.3.4. Cyclisation intramoléculaire d'un aminophtalide en présence d'acide polyphosphorique¹⁹

Il a été rapporté dans la littérature¹⁹ que la nature des produits obtenus à partir d'un aminophtalide en présence d'acide polyphosphorique PPA dépend de la nature des substituants présents sur le noyau **D**. Le schéma 19 présente les résultats obtenus.





Dans le deuxième cas ($R^1=R^2=OMe$), les produits obtenus résultent d'un mécanisme réactionnel mettant en jeu deux fermetures de cycle (réaction de Bischler-Napieralski sur l'amide puis substitution électrophile aromatique S_EAr).

On peut remarquer que le produit majoritaire (34%) a subi la perte d'un groupement méthoxy.

Conclusion : De toutes les stratégies qui viennent d'être exposées, seule la première, qui repose sur une cyclisation par arylation intramoléculaire d'un cation *N*-acyliminium généré à partir d'une α hydroxylactame, a été exploitée pour accéder au produit naturel qu'est la nuévamine. Les autres stratégies se heurtent à la difficulté posée par l'incorporation des substituants présents sur la nuévamine, notamment sur la partie « nord » (noyau **A**). Nous avons donc décidé d'utiliser notre savoir-faire dans l'élaboration d'isoindolinones polysubstituées et dissymétriques pour pallier cette difficulté et afin de démontrer la potentialité de notre méthode, nous proposerons une voie alternative d'accès à cet alcaloïde. Rappelons qu'à ce jour, la nuévamine a été synthétisée suivant deux approches (schéma 20) : la première mime la biosynthèse de la nuévamine à partir de la chilénine³ ; la deuxième stratégie repose sur l'arylation intramoléculaire d'un cation *N*-acyliminium approprié, lui-même obtenu à partir de l' α -hydroxylactame correspondante.²



Schéma 20

3. Notre stratégie : synthèse de dihydro-isoindolo-isoquinolinones et application à la synthèse totale de la nuévamine

Notre stratégie d'accès vers les dihydro-isoindolo-isoquinolinones s'appuie sur la construction successive des cycles **B** et **C** (schéma 21). Trois processus sont envisageables pour élaborer le cycle pipéridinique **C** et ils reposent tous les trois sur un modèle parent commun de type 2-[2-(2-halogénophényl)éthyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one **XVI**. L'étape ultime qui permettra la création du cycle médian **C** consistera à assurer la connexion entre le chaînon méthylénique de l'unité lactamique avec le noyau aromatique lié par un chaînon de deux carbones à l'azote lactamique. Trois types de mécanisme sont envisageables pour réaliser cette opération : (a) une condensation arynique intramoléculaire (X=F, Cl, Br), (b) une réaction de substitution nucléophile radicalaire S_{RN}1 (X=Cl, Br, I) ou (c) une réaction de substitution nucléophile aromatique intramoléculaire S_NAr (X=F). C'est la nature de l'atome d'halogène X présent en position 2 sur le noyau **D** qui conditionnera le processus et les conditions opératoires de la cyclisation.



Schéma 21

Le principal problème lié au processus par substitution nucléophile radicalaire $S_{RN}1$ tient à son initiation : la coupure homolytique de la liaison Ar-X est en général photoinitiée, ce qui nécessite de disposer de l'appareillage photochimique approprié. Même si notre laboratoire possède une longue tradition de photochimie, cette technique reste relativement peu répandue dans la communauté des chimistes organiciens. De plus, les α -aminocarbanions doivent être générés à basse température (-78°C) et en solution dégazée, ce qui pose d'inévitables problèmes d'ordre technique pour l'étape de photolyse. Ce mécanisme $S_{RN}1$ ne sera donc pas prioritaire dans notre étude.

Nous allons tout d'abord nous intéresser à la construction de l'isoindolinone **XVI**. Celle-ci semble accessible selon les trois stratégies développées dans les prochains paragraphes.

3.1. Première stratégie

La formation du cycle lactamique **B** s'appuiera sur une réaction de substitution nucléophile aromatique intramoléculaire S_NAr effectuée à partir d'un *ortho*-méthoxybenzamide α -phosphorylé XI convenablement substitué. Ce dernier résultera d'une réaction d'acylation entre une amine α phosphorylée XXX et un chlorure d'acide approprié.

La réaction d'annélation (de type S_NAr intramoléculaire) sera ensuite suivie d'une réaction de déphosphorylation par un traitement basique de l'intermédiaire obtenu pour conduire à l'isoindolinone « dépouillée » **XVI**.

Cette première stratégie est illustrée par le schéma rétrosynthétique 22 :



Nous avons tout d'abord appliqué cette stratégie à un modèle-parent. La synthèse de l'orthométhoxybenzamide α -phosphorylé 104 est présentée sur le schéma suivant (schéma 23).





Cette synthèse met a profit les caractères *ortho*-directeurs de l'atome de fluor et du groupement méthoxy dans le processus de métallation : le benzaldéhyde **98** est obtenu par une réaction de formylation (addition de diméthylformamide DMF) de l'anion dérivant de la métallation du 3-fluoroanisole entre ses deux groupements *ortho*-directeurs. Ce benzaldéhyde est ensuite condensé sur le nitrométhane pour engendrer un β -nitrostyrène **99**, qui est ensuite réduit au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium LiAlH₄ pour conduire à la β -phénéthylamine **100**. Cette amine peut se condenser sur le paraformaldéhyde et donner naissance à une triazine **101** qui peut alors réagir avec l'oxyde de diphénylphosphine PPh₂(O)H pour conduire à une amine α -phosphorylée **102**. L'acylation de cette dernière sur le chlorure d'acide issu de l'acide 2,3-diméthoxybenzoïque permet d'accéder à l'*ortho*-méthoxybenzamide α -phosphorylé **104**.

Le benzamide phosphorylé **104** est ainsi obtenu avec un rendement global de 22% (6 étapes) à partir du 3-fluoroanisole. Le benzamide 104 a alors été soumis aux conditions opératoires de la cyclisation intramoléculaire procédant par un mécanisme de substitution nucléophile aromatique S_NAr (ajout d'un équivalent de KHMDS en présence d'éther-couronne à -78°C dans le THF fraîchement distillé et dégazé). Malheureusement, le produit obtenu ne s'est pas révélé être l'isoindolinone attendue **XVI** mais exclusivement le benzamide α -phosphorylé monosubstitué 106 résultant d'une élimination consécutive à une déprotonation en position benzylique provoquant la rupture de la liaison C-N et de là, la perte du groupement β -phényléthyle (schéma 24).



Nous avons supposé que la présence du fluor, très électroattracteur, sur le résidu β -arylique pouvait être en grande partie responsable du processus de déprotonation de la position benzylique. Pour confirmer cette hypothèse, le benzamide « non fluoré » **105** a été synthétisé et soumis aux mêmes conditions opératoires. Comme précédemment, le composé **106** a été obtenu de façon exclusive (schéma 25). Ce résultat démontre que l'atome de fluor ne joue aucun rôle dans l'étape de déprotonation et dans le processus d'élimination.





Sur le plan mécanistique, un examen de la littérature^{20a} révèle que des hétérocycles azotés contenant une atome d'azote non basique peuvent subir une rupture de la liaison C-N, par chauffage en milieu basique dans un solvant polaire aprotique (DMF), et engendrer un nouvel hétérocycle contenant un motif styrènique (schéma 26). La présence d'un groupement carbonyle adjacent à l'atome d'azote est indispensable au clivage de la liaison C-N.



* A désigne un cycle aromatique (benzène, thiophène ou indole)

* B et C, pris ensemble, désignent un cycle aromatique (benzène ou pyridine)

si C représente C=O ou C=N, B désigne préférentiellement un atome d'azote tertiaire mais il peut également désigner un atome d'azote secondaire

si C est « omis », B désigne préférentiellement un atome d'azote tertiaire

* D désigne CH ou N.

Schéma 26

Un article récent de la littérature^{20b} fait état de la coupure d'une liaison C-N sur un dérivé du type *N*-éthoxycarbonyl-1-benzylidène-3,4-dihydro-1*H*-isoquinoléine en présence de LDA à une température de 0°C. Le rendement de cette réaction est quantitatif (schéma 27) :





 \Rightarrow Ces résultats nous ont donc amenés à reconsidérer notre stratégie d'élaboration du modèleparent XVI.

3.2. Deuxième stratégie

Cette stratégie repose sur la formation préalable d'une isoindolinone à fonction NH libre **XXXI**. L'anion issu de la déprotonation de l'azote lactamique pourra attaquer un composé RX', où R désigne un groupement β -phenyléthyle et X' un bon groupement partant, pour engendrer une isoindolinone **XVI** substituée par un chaînon β -phenyléthyle sur l'azote lactamique.

Cette stratégie est présentée sur le schéma 28 :





Il nous faut choisir un atome d'halogène X qui pourra permettre l'annélation du modèle XVI en dihydro-isoindolo-isoquinolinone selon deux processus possibles : S_NAr (X=F) ou mécanisme arynique (X=F, Cl, Br). Notre premier essai a été réalisé en utilisant le 6-bromopipéronal 39. Notre choix pour le substituant X' s'est porté sur le groupement *para*-nitrobenzènesulfonate (groupement nosylate : O-SO₂-Ar-*p*-NO₂). Ce groupement constitue un excellent groupement partant et ce caractère sera mis à profit dans l'étape de *N*-alkylation.

Il nous a fallu préalablement synthétiser un alcool homobenzylique 111 selon le protocole exposé sur le schéma 29 :





Le 6-bromopipéronal 39 est condensé sur le chloroacétate de méthyle en présence d'une base, le méthylate de sodium MeONa, pour conduire à un α,β -époxyester 109 (condensation de Darzens) de stéréochimie *trans*, obtenu sous forme racémique. Cette stéréochimie *trans* est attestée par la valeur de la constante de couplage entre les deux protons de l'hétérocycle oxygéné (${}^{3}J_{trans}=1.7$ Hz). Cet époxyester 109 est ensuite hydrolysé en milieu basique pour conduire à un sel de sodium intermédiaire, qui est alors hydrolysé en acide 2,3-époxy-3-phénylpropionique puis finalement décarboxylé pour aboutir au phényléthanal 110.²¹ Ce dernier sera finalement réduit au moyen de borohydrure de sodium NaBH₄ en alcool homobenzylique 111.

Le 2-(6-bromo-benzo[1,3]dioxol-5-yl)éthanol 111 est obtenu avec un rendement global de 20% à partir du pipéronal.

Cet enchaînement de réactions offre un bien meilleur rendement que celui d'une homologation reposant sur la réaction de Nef qui permet la conversion des nitroalcanes primaires ou secondaires en aldéhydes ou cétones correspondants.²²

La deuxième étape consiste à condenser l'alcoolate généré à partir du composé 111 en présence d'hydrure de sodium NaH, sur le chlorure de *para*-nitrobenzénesulfonyle : le 4-nitrobenzénesulfonate de 2-(6-bromo-benzo[1,3]dioxol-5-yl)éthyle 112 est obtenu avec un rendement de 53% (schéma 30).





L'étape suivante consiste à déprotoner l'azote lactamique d'une isoindolinone de type XXXI, en l'occurrence le modèle dépouillé 108, pour qu'il puisse attaquer l'ester 112 et engendrer ainsi l'isoindolinone 113 substituée par un groupement β -phényléthyle sur l'azote lactamique (schéma 31).





Plusieurs essais ont été réalisés pour effectuer ce couplage mais les rendements se sont avérés médiocres voire nuls malgré le fait que le groupement *para*-nitrobenzènesulfonate constitue un excellent groupement partant. Cette approche a donc été abandonnée.

⇒ Nous avons donc imaginé une nouvelle stratégie qui s'appuie sur deux réactions d'annélation successives et enchaînées permettant la création de l'unité lactamique à cinq chaînons et le cycle pipéridinique à six chaînons intégré dans le modèle ciblé.

3.3. Troisième stratégie

Dans cette troisième approche, exposée sur le schéma de rétrosynthèse 32, la lactame XVI sera obtenue à partir du carbamate de méthyle XXXII par une réaction de cyclisation intramoléculaire s'appuyant sur le protocole de Parham²³ (interconversion halogène/métal et attaque de l'espèce aryllithiée nouvellement générée sur la fonction carbonyle du carbamate).





Le carbamate « ouvert » XXXII sera issu de la condensation d'une amine secondaire sur le chloroformiate de méthyle. Cette amine secondaire résultera de la condensation d'un *ortho*-halogénobenzaldéhyde XXVII sur une β -(*ortho*-halogénophényl)éthylamine XXXIII suivie d'une réduction de l'imine obtenue.

Cette stratégie implique de choisir judicieusement les deux atomes d'halogène X et Y présents sur l'uréthane XXXII : il faut éviter tout problème de compétition lors du processus d'interconversion halogène-métal, seul celui intégré sur la partie benzylamine (Y) devant être concerné.

Or seuls l'iode et le brome sont susceptibles de pratiquer une interconversion avec un métal, dans notre cas le lithium. Compte tenu de la difficulté pour introduire un atome d'iode sur un noyau aromatique, nous avons choisi l'atome de brome (Y=Br), ce qui a impliqué la synthèse de différents *ortho*-bromobenzaldéhydes de type **XXVII**.

Comme nous l'avons rappelé précédemment, l'isoindolinone XVI peut dans une ultime étape connecter le chaînon méthylénique benzylique du noyau **B** sur son unité halogénobenzénique (cycle **D**) selon trois mécanismes possibles : (a) une condensation arynique intramoléculaire (X=F, Cl, Br), (b) une réaction de substitution nucléophile radicalaire $S_{RN}1$ (X=Cl, Br, I) ou (c) une réaction de substitution nucléophile aromatique intramoléculaire S_NAr (X=F). La présence d'un atome de brome sur le noyau **A** et la difficulté pour incorporer un atome de chlore sur un noyau aromatique nous contraignent à choisir un atome de fluor sur le noyau **D** sans éliminer les deux mécanismes possibles d'annélation (mécanisme arynique ou S_NAr). X sera donc l'atome de fluor.

3.3.1. Synthèse des isoindolinones XVI selon le protocole de Parham

3.3.1.1. Synthèse de la 2-(6-fluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)éthylamine 118 (de type XXXVIII)

Cette amine sera impliquée dans la synthèse de la nuévamine. Elle constitue la partie basse (noyau **D**) de la molécule. Le schéma 33 propose une synthèse de cette β -phénéthylamine à partir du 4-fluorovératrole.



Schéma 33

La première étape consiste à formyler le 4-fluorovératrole par traitement au α, α dichlorométhylméthyléther en présence d'un acide de Lewis, TiCl₄. Le benzaldéhyde 114 obtenu est alors « didéméthylé » en utilisant 3 équivalents de BBr₃ pour mener au dihydroxybenzaldéhyde 115. Le traitement de ce dernier au bromochlorométhane en présence de carbonate de césium permet la formation du pont méthylènedioxy sous la forme du dérivé 116. La condensation de celuici sur le nitrométhane permet d'accéder au β -nitrostyrène 117 qui sera finalement réduit par traitement à l'hydrure de lithium et d'aluminium LiAlH₄ pour conduire à la β -phénéthylamine 118.

La 2-(6-fluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-éthylamine 118 est obtenue à partir du 4fluorovératrole avec un rendement de 15% sur cinq étapes.

3.3.1.2. Synthèse des *ortho*-bromobenzaldéhydes **39, 126, 130** et **131** (de type **XXVII**)

Notre nouvelle voie d'accès vers les dihydro-isoindolo-isoquinolinones a nécessité l'élaboration préalable du noyau aromatique « nord » (noyau A) et donc la synthèse de divers *ortho*bromobenzaldéhydes, partenaires des 2-(2-fluorophényl)éthylamines de type **XXXIII** dans l'élaboration des carbamates de méthyle **XXXII** (voir schéma 32). Les quatre *ortho*-bromobenzaldéhydes 39, 126, 130 et 131 synthétisés sont présentés dans le tableau 3.

produit de départ	produit formé	rendement
СНО	CHO	81%
piperonal	39	
HOCHO	BnO CHO	61% (2 étapes)
isovanilline	126	
MeO CHO MeO CHO OMe		39% (4 étapes)
ortho-vanilline	130	
OMe MeO MeO CHO	MeO MeO MeO CHO	91%
3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde	131	

Tableau 3

Le 6-bromobenzo[1,3]dioxole-5-carbaldéhyde (6-bromopipéronal) **39** est obtenu en traitant le pipéronal par du dibrome dans l'acide acétique avec un rendement de 81%. La bromation est régiosélective et seul le composé **39** est obtenu.

Le 5-benzyloxy-2-bromo-4-méthoxybenzaldéhyde **126** a été préparé à partir de l'isovanilline selon un protocole mettant en œuvre deux étapes : une benzylation suivie d'une bromation régiosélective, avec un rendement global de 61%.

Le 2-bromo-3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde **131** a été synthétisé en traitant le 3,4,5triméthoxybenzaldéhyde par du dibrome dans le chloroforme avec un rendement de 91%. La partie « haute » de la nuévamine a nécessité la synthèse préalable du 6-bromo-2,3diméthoxybenzaldéhyde 130, obtenu en quatre étapes à partir de l'*ortho*-vanilline (schéma 34).





La bromation en *ortho* de la fonction aldéhyde a été effectuée par substitution électrophile aromatique (addition de dibrome) à partir de l'*ortho*-vanilline, ce qui a nécessité une désactivation préalable (par un groupement acétyle) de la fonction phénol : on obtient ainsi l'*ortho*bromobenzaldéhyde **128** avec un rendement de 51% sur deux étapes à partir de l'*ortho*-vanilline. On peut rappeler que l'addition de dibrome sur l'*ortho*-vanilline conduit au dérivé bromé en position *méta* du groupement formyle.

Le dérivé 128 est ensuite soumis à une hydrolyse basique pour libérer l'*ortho*-hydroxybenzaldéhyde 129 avec un rendement quantitatif, ce dernier étant ensuite méthylé pour obtenir le dérivé 130.

Le 2-bromo-5,6-diméthoxybenzaldéhyde 130 est obtenu avec un rendement de 39% sur quatre étapes à partir de l'*ortho*-vanilline.



3.3.1.3. Synthèse des isoindolinones 153-156 (de formule générale XVI)

Plusieurs isoindolinones 153-156 substituées à l'azote par une chaîne β -(*ortho*-fluorophényl)éthyle ont été synthétisées selon la séquence réactionnelle décrite sur le schéma 35.



126,133,140,147,154 R^1 =OMe, R^2 =OBn et R^3 = R^4 = R^5 =H **39,134,141,148,155** R^1 + R^2 =O-CH₂-O et R^3 = R^4 = R^5 =H **130,135,143,149,156** R^1 =H, R^2 = R^3 =OMe, R^4 + R^5 =O-CH₂-O

Schéma 35

Les amines secondaires 139-142 sont obtenues par condensation d'une β -(*ortho*-fluorophényl)éthylamine, la 2-fluorophénéthylamine commerciale ou le dérivé 118 (type XXXIII) sur un *ortho*-bromobenzaldéhyde approprié 39, 126, 130 ou le 2-bromobenzaldéhyde commercial (type XXVII) suivie d'une réduction au borohydrure de sodium NaBH₄ dans le méthanol. La formation des carbamates de méthyle 146-149 (de type XXXII) est assurée en traitant les amines secondaires 139-142 par le chloroformiate de méthyle.

La construction du cycle **B** repose sur le protocole de Parham : l'interconversion Br/Li engendre une espèce aryllithiée qui va pouvoir attaquer un groupement électrophile présent sur une chaîne latérale, le groupement carbonyle du carbamate et provoquer ainsi la fermeture du cycle lactamique à cinq chaînons sous la forme d'une isoindolinone 153-156 substituée à l'azote par un groupement β -(*ortho*-fluorophényl)éthyle.

3.3.2. Cyclisation des modèles : synthèse de dihydro-isoindolo-isoquinolinones 160-163

Avant d'envisager l'annélation de nos modèles, il est peut-être utile de faire quelques rappels sur les techniques permettant la création d'une entité arynique.

3.3.2.1. Rappels bibliographiques sur les différents facteurs impliqués dans la création d'une unité arynique²⁴

Génération de l'aryne : Les arynes représentent généralement des espèces transitoires qui doivent être générés *in situ* du fait de leur extraordinaire réactivité et les conditions utilisées pour leur formation doivent être compatibles avec la présence des autres partenaires de la réaction. Ces conditions consistent généralement, par un traitement approprié, à créer un anion arylique possédant un bon groupement nucléofuge en position *ortho* (schéma 36).





Le groupement nucléofuge X peut être un atome d'halogène mais également un autre groupement tel que OPh, OTs, OTf, N_2^+ , NR_3^+ , SR_2^+ , ce qui donne à cette technique une très grande souplesse.

Dans la série des halogènes, la vitesse associée à l'étape d'élimination évolue de la façon suivante : I>Br>Cl>F mais les vitesses d'arrachement du proton vicinal évoluent dans l'ordre inverse, ce qui permet globalement de pouvoir tous les utiliser indifféremment. Dans la plupart des cas, on privilégiera cependant plutôt le brome et le chlore pour des raisons liées à la synthèse des produits de départ, le brome étant incontestablement l'halogène le plus facile à incorporer sur une entité aromatique.

Influence du milieu réactionnel : Une grande variété de combinaisons base-solvant a été utilisée pour induire la réaction de déprotonation conduisant à la génération de l'espèce arynique par élimination du nucléofuge mais les systèmes les plus utilisés sont incontestablement les dérivés alcalins d'aryle ou d'alkyle en milieu éthéré (THF ou éther diéthylique), ou d'amidures dans l'ammoniac liquide. Plus récemment, l'utilisation de LDA et l'emploi de THF ont connu des développements synthétiques particulièrement intéressants dans les réactions de couplage d'arynes pour des raisons liées essentiellement aux commodités de manipulation.

Influence du nucléophile : Les arynes se comportant comme des « acides doux », la réactivité d'un nucléophile sera gouvernée par des critères de basicité et de polarisabilité et le classement réalisé à partir d'études compétitives des réactions d'arynes avec divers nucléophiles s'établit comme suit : BuLi>PhSLi>PhNMeLi>PhCH₂Li>ArOLi. Une espèce carbanionique dérivant d'un chaînon méthylénique pourra donc participer efficacement à un processus d'addition sur un aryne et sa nucléophile sera d'autant plus marquée si le contre-ion est plus faiblement lié, ce qui est notamment le cas du potassium par rapport au lithium.

Conclusion :

Cet examen bibliographique nous permet de définir nos conditions opératoires : le traitement par une base telle que le KHMDS (2 équivalents) dans le THF de nos isoindolinones **XVI** rassemble les différents ingrédients favorables à ce type d'annélation, à savoir :

- présence simultanée dans ces modèles d'un groupe halogéné, le fluor, et d'un site vicinal
 « vacant » susceptible d'être déprotoné.
- utilisation de la même base pour provoquer la création concomitante de l'espèce carbanionique et de l'unité arynique.
- emploi d'une base encombrée, le KHMDS, ne disposant pas de sites protiques en α de l'azote et donc ne pouvant pas se prêter à des réactions de transfert d'hydrure.
- création d'un α -aminocarbanion stable.

3.3.2.2. Synthèse de dihydro-isoindolo-isoquinolinones 160-163

L'étape-clé de notre stratégie, la construction du cycle C, repose sur un processus d'annélation intramoléculaire à partir des isoindolinones de type XVI (schéma 37). Formellement, l'obtention des dérivés 160-163 va découler de l'attaque nucléophile intramoléculaire d'une espèce α -aminocarbanionique sur un fluorure d'aryle.

Les modèles 153-156 répondent aux exigences requises pour subir une cyclisation intramoléculaire reposant sur un processus arynique impliquant l'atome de fluor. Nous les avons donc traités par deux équivalents de base (KHMDS) à basse température sous atmosphère inerte et dégazée. Une remontée en température pendant une période d'environ 3 heures suivie d'une hydrolyse acide s'est alors accompagnée de la formation des produits de cyclocondensation 160-163.





Les différents produits synthétisés selon cette stratégie sont présentés dans le tableau 4.

produit		MeO BnO 161		MeO OMe 163 Nuévamine
rdt	73%	77%	69%	71%

Tableau 4

<u>Remarque</u> : Un mauvais dégazage de la solution conduit à l'obtention d'un mélange de deux composés : le composé « attendu » 162 et le composé oxydé en position dibenzylique 164 (schéma 38).



Schéma 38

Cette réaction parasite ne représente cependant pas un préjudice pour l'obtention des produits ciblés mais dégage même divers avantages. Tout d'abord, ce dérivé oxydé 164 peut être facilement converti en son homologue non oxydé (composé 162) par traitement à l'acide trifluoroacétique TFA et au triéthylsilane Et_3SiH avec un rendement quasi-quantitatif. Ensuite, ce dérivé 164, oxydé en position dibenzylique, molécule polyaromatique et possédant un groupement polaire central, devrait présenter des propriétés intercalantes et/ou alkylantes.

La formation de cette α -hydroxylactame résulterait de la capture de l'oxygène par le carbanion en position dibenzylique, lui-même résultant d'une prototropie *via* une structure *o*-quinodiméthane à partir du carbanion issu du mécanisme arynique (schéma 39).

Une réaction de marquage par hydrolyse à l'eau lourde et l'analyse RMN ¹H du produit 162 (formé sous atmosphère dégazé) ont montré la présence exclusive de deutérium sur le carbone en position dibenzylique. La formation du carbanion issu du mécanisme arynique s'accompagne donc d'un « saut de métal » (ou prototropie) pour conduire au carbanion dibenzylique stabilisé par sa forme mésomère semi-quinonique dans laquelle la charge négative est délocalisée sur l'atome d'oxygène.


```
Schéma 39
```

3.3.2.3. Discussion sur le mécanisme impliqué dans la réaction d'annélation

A ce stade, il est cependant difficile d'écarter un mécanisme de type S_NAr qui implique les mêmes caractéristiques structurales pour les composés parents. Plusieurs modèles ont donc été élaborés afin de déterminer le mécanisme qui intervient vraisemblablement dans le processus d'annélation, les deux chemins possibles (S_NAr , voie 1 et mécanisme arynique, voie 2 sur le schéma 40) conduisant au même produit.

Les conditions expérimentales pour ces deux mécanismes nécessitent deux équivalents de base :

dans le cas d'un mécanisme procédant par addition-élimination (voie 1, S_NAr, schéma 40), deux espèces peuvent subir une attaque basique, l'isoindolinone de départ et le produit cyclisé, ce dernier présentant un proton acide en position dibenzylique. L'utilisation d'un seul équivalent de base n'autoriserait qu'un rendement de réaction inférieur ou égal à 50%.

dans le cas d'un mécanisme procédant par élimination-addition (voie 2, mécanisme arynique, schéma 40), les deux équivalents de base permettent la création concomitante de l'entité anionique et de l'unité arynique. D'un point de vue mécanistique, on peut considérer que le premier équivalent de base va donner naissance à un α-aminocarbanion ; le second équivalent va, quant à lui, provoquer la formation de l'unité benzynique qui va ensuite subir l'attaque intramoléculaire du carbanion généré précédemment pour former le cycle pipéridinique.

Les deux processus impliquant un mécanisme arynique ou une réaction de type S_NAr sont décrits sur le schéma 40.



Schéma 40

Chapitre III

On peut remarquer que contrairement au mécanisme de S_NAr impliqué dans le chapitre I où le départ du méthylate était assisté par la fonction carboxamide située en *ortho* du groupement méthoxy (la fonction carbonyle stabilise fortement l'intermédiaire anionique issu de l'étape d'addition nucléophile), aucun groupement ne permet ici de stabiliser l'espèce anionique formée dans cette première étape d'addition nucléophile; ce mécanisme procédant par S_NAr semble donc peu probable car non assisté.

Afin de déterminer plus précisément et de façon formelle le mécanisme d'annélation impliqué dans l'obtention des composés du type dihydro-isoindolo-isoquinolinone, nous avons envisagé la synthèse d'une isoindolinone substituée à l'azote par un groupement β -phénéthyle où la position en *ortho* de l'atome de fluor est bloquée par un groupement non réactif. La présence d'un substituant à cette position interdit formellement la formation de l'entité arynique.

Après une étude bibliographique sur la synthèse de β -(2-fluorophényl)éthylamines, notre choix s'est porté sur l'introduction d'un groupement méthoxy en position 3 sur le noyau aromatique **D**. Le schéma 41 expose la synthèse de la 2-(2-fluoro-3-méthoxyphényl)éthylamine 124 à partir du 2-fluorophénol.



Schéma 41

La première étape consiste à protéger la fonction phénol par un groupement qui ne soit pas ortho-directeur. Notre choix s'est porté sur un groupement fortement encombrant qui ne peut pas chélater la base dans sa phase d'approche vers le site de métallation, le *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMS). Le 2-fluorophénol est condensé sur le chlorure de *tert*-butyldimétylsilane en présence d'imidazole pour accéder au dérivé fluoré **119**. Le pouvoir ortho-directeur du seul groupement fluoré permet une formylation régiosélective en *ortho* (addition d'1.1 éq. de *sec*-BuLi suivie d'une addition de diméthylformamide) pour obtenir l'*ortho*-fluorobenzaldéhyde 120.

On peut rappeler que la réaction de formylation (par métallation au moyen de *sec*-BuLi suivie d'une addition de DMF) sur le 2-fluoroanisole conduit à un mélange de deux isomères de position : le 2-fluoro-3-méthoxybenzaldéhyde et le 3-fluoro-2-méthoxybenzaldéhyde dans un rapport 10:1.²⁵ Ce résultat nous a donc contraint à protéger le 2-fluorophénol sous la forme d'un éther silylé **119** où le groupement volumineux *tert*-butyldiméthylsilyloxy interdit tout métallation en position *ortho*.

Ce benzaldéhyde 120 est ensuite désilylé et méthylé en une seule étape (KF, MeI) pour conduire au fluoroanisaldéhye 122. Ce dernier est condensé sur le nitrométhane pour former le β -nitrostyrène 123 qui sera finalement réduit au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium LiAlH₄ pour engendrer la phénéthylamine 124.

La 2-(2-fluoro-3-méthoxyphényl)éthylamine 124 est obtenue avec un rendement global de 18% sur cinq étapes à partir du 2-fluorophénol.

Cette phénéthylamine 124 a ensuite été condensée sur le 2-bromo-3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde 131, l'eau formée étant éliminée par distillation azéotropique. L'imine obtenue 137 a été réduite au moyen de borohydrure de sodium pour engendrer une amine secondaire 144 qui a été acylée au moyen de chloroformiate de méthyle pour donner naissance au carbamate de méthyle 151. Le traitement de ce dernier par un équivalent de *t*-BuLi permet la formation de l'unité lactamique sous la forme de l'isoindolinone 158. Cette dernière a été engagée dans le processus d'annélation exposé sur le schéma 42.

Chapitre III



Schéma	42
--------	----

Le résultat montre de façon non ambiguë que la cyclisation n'a pas lieu. Ceci semble donc éliminer un processus d'annélation impliquant une S_NAr pour ce modèle. Cependant, on peut raisonnablement penser que l'introduction de groupements attracteurs sur la partie aromatique du chaînon β -phénéthyle pourrait autoriser un mécanisme impliquant une S_NAr .

Un autre essai a été réalisé en utilisant la 2-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-2,3-dihydro-1*H*isoindol-1-one 157 (schéma 43). La présence d'un atome de fluor en position 3 du noyau benzénique « sud » (cycle **D**) n'autorise qu'une cyclisation procédant par un mécanisme arynique (élimination-addition) et écarte toute hypothèse de mécanisme par S_NAr .





Schéma 43

Cependant le traitement basique du composé 157 dans les conditions employées précédemment n'induit pas de cyclisation intramoléculaire. Seul le produit de départ est récupéré. Ce comportement particulier ne se révèle néanmoins pas déterminant pour la discussion qui nous concerne. Un examen détaillé de la littérature montre en effet que la position la plus sensible à une attaque basique sur un dérivé aromatique fluoré, le (3-fluorobenzyloxy)-triisopropylsilane, est la position située en *ortho* de l'atome de fluor (effet *ortho*-directeur) **la plus dégagée** (schéma 44).²⁶





La déprotonation se fait en position *ortho* de l'atome de fluor mais préférentiellement sur la position la plus dégagée malgré le léger effet *ortho*-directeur du groupement triisopropylsilyloxyméthyle.

L'attaque du KHMDS sur la 2-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one 157 ne permet pas de former l'unité arynique du bon côté et donc de provoquer le processus d'annélation.

Dernier élément de la discussion : un essai a été réalisé en ajoutant 0.9 équivalent de base à l'isoindolinone 154 (R^1 =OMe, R^2 =OBn et R^3 = R^4 = R^5 =H). Des traces de produit cyclisé ont été observées mais ce résultat ne permet pas de conclure sur la nature du mécanisme impliqué dans ce processus d'annélation.

Ces différents essais ne permettent donc pas de mettre formellement en évidence le mécanisme impliqué dans cette cyclisation intramoléculaire bien que le mécanisme arynique demeure le plus probable puisque la formation de l'entité arynique ne nécessite pas ou peu de groupements activateurs. La réaction de S_NAr exige la présence d'un groupement électroattracteur en position *ortho* du nucléofuge, ce groupement éléctroattracteur étant en effet essentiel dans la stabilisation de l'adduit formé après addition du nucléophile.

4. Synthèse alternative de dihydro-isoindolo-isoquinolinones



La stratégie qui a été proposée et développée dans la première partie de ce chapitre a reposé sur la création en étape ultime du cycle médian C de type pipéridinique. Une stratégie alternative a été exploitée en parallèle, s'appuyant cette fois sur l'assemblage ultime de l'unité lactamique B et les différents partenaires impliqués dans cette nouvelle approche synthétique reposant sur la construction successive des cycles C et B apparaissent sur le schéma 45. Elle reste fidèle au principe de Parham²³ et permet d'accéder au dérivé oxydé en position dibenzylique (C_{12b}) à partir d'une 2-(2-bromobenzoyl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolinone de type XXXV. On sait que ce dérivé oxydé de type 12b-hydroxy-5,12b-dihydro-6*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ones peut être réduit en dihydro-isoindolo-isoquinolinone par traitement à l'acide trifluoroacétique et au borohydrure de sodium avec un rendement quasi-quantitatif.¹⁸

La 2-(2-bromobenzoyl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolinone (de type XXXV) proviendra du couplage d'une 3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-one (de type XXXIV) sur un chlorure d'*ortho*-bromobenzoyle. La dihydro-isoquinolinone (de type XXXIV) résultera de la cyclisation intramoléculaire d'une espèce aryllithiée générée par interconversion halogène-métal à partir de l'uréthane XXXII selon le principe de Parham.



Schéma 45

Cette méthode devrait permettre de synthétiser des dihydro-isoindolo-isoquinolinones possédant un groupement en position 1 (position indiquée par une flèche sur le schéma 45) contrairement à la stratégie précédente (mécanisme arynique). En effet, le mécanisme réactionnel impliqué dans la formation de l'entité arynique interdit la présence de tout type de substituant, fonctionnel ou non, en *ortho* de l'atome d'halogène (dans notre cas, le fluor), c'est-à-dire en position 1 de la future dihydro-isoindolo-isoquinolinone.

Cette α -hydroxylactame bicyclique peut aussi être facilement engagée *via* un intermédiaire *N*-acyliminium dans une réaction d' α -amidoalkylation intermoléculaire effectuée par addition d'une espèce nucléophile en présence d'un acide de Lewis. Cette technique permet d'incorporer une grande variété de substituants R sur la position dibenzylique C_{12b}.¹⁸

4.1. Synthèse de 3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-ones 177 et 178 (type XXXIV)



Notre stratégie de synthèse vers les dihydro-isoquinolinones **XXXIV** est exposée sur le schéma rétrosynthètique 46. Elles seront obtenues en deux étapes à partir des uréthanes **XXXII** par interconversion Br/Li et attaque de l'espèce aryllithiée nouvellement générée sur un groupement électrophile interne, le groupement carbonyle de carbamate. Cette opération sera suivie d'une étape de clivage du groupement PMB porté par l'azote lactamique. Le carbamate « ouvert » **XXXII** proviendra de la condensation d'une amine secondaire sur le chloroformiate de méthyle. L'amine secondaire résultera quant à elle de la condensation du *para*-anisaldéhyde sur une β -(*ortho*-bromophényl)éthylamine suivie d'une réduction de l'imine obtenue.



La synthèse des 3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-ones 177 et 178 est exposée sur le schéma 47.

Chapitre III



Schéma 47

La 3,4-diméthoxyphénéthylamine est un réactif commercial; la 2-benzo[1,3]dioxol-5-yléthylamine 167 est obtenue à partir du pipéronal avec un rendement de 58% selon un protocole mettant en œuvre deux étapes : condensation sur le nitrométhane pour engendrer un β -nitrostyrène suivie d'une réduction au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium LiAlH₄. Le traitement au dibrome des deux phénéthylamines engendre les 2-bromophénéthylamines 165 et 168, la bromation étant régiosélective. Ces deux amines sont ensuite condensées sur le *para*-anisaldéhyde et les imines 169,170 obtenues sont réduites au moyen de borohydrure de sodium NaBH₄ pour mener aux amines secondaires 171,172. Ces dernières sont condensées sur le chloroformiate de méthyle pour donner naissance aux uréthanes 173,174 qui, par interconversion Br/Li suivie d'une attaque nucléophile de l'espèce aryllithiée sur le carbamate, conduit aux dihydro-isoquinolinones 175,176 protégées par un groupement *para*-méthoxybenzyle sur l'azote lactamique. La dernière étape consiste à cliver le groupement PMB pour libérer les 3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-ones 177,178. Elle a été réalisée par un traitement acide en présence d'un « trappeur » de carbocations.

La 6,7-diméthoxy-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-one 177 est obtenue à partir de la 3,4diméthoxyphénéthylamine avec un rendement 28% (6 étapes) alors que la 7,8-dihydro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-one 178 a été obtenue à partir du pipéronal avec un rendement global de 12% sur 8 étapes.

4.2. Synthèse de 12b-hydroxy-5,12b-dihydro-6*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ones 182 et 183

Les composés 182 et 183 ont été obtenus selon un processus reposant sur le protocole de Parham à partir d'une 2-(2-bromobenzoyl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolinone 179,181 appropriée, cette dernière résultant du couplage entre un chlorure d'acide et la dihydro-isoquionolinone à fonction NH libre 177,178. La synthèse de ces dérivés est exposée sur le schéma 48 :





La première étape consiste à acyler les deux 3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-ones 177 et 178 par addition d'un équivalent de *n*-BuLi suivie de l'addition du chlorure d'*ortho*-bromobenzoyle approprié pour obtenir les 2-(2-bromobenzoyl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolinone 179 et 181. Enfin la création du système lactamique à cinq chaînons (cycle **B**) s'appuie sur le protocole de Parham : l'espèce aryllithiée très nucléophile, générée par interconversion brome-lithium à partir des dérivés 179 et 181, vient attaquer la fonction carbonyle intégrée dans le cycle médian **C** pour conduire aux α -hydroxylactames bicycliques 182 et 183.

Le tableau 5 présente les deux 12b-hydroxy-5,12b-dihydro-6*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ones 182 et 183 obtenues.

Chapitre III





La 12b-hydroxy-2,3-diméthoxy-5,12b-dihydro-6*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-one **182** a été obtenue avec un rendement global de 50% sur deux étapes à partir de la dihydro-isoquinolinone 177 et la 12b-hydroxy-5,12b-dihydro-6*H*-11,12-diméthoxy-1,3-dioxolo[4,5-*g*]isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-one **183** (nuévamine portant un groupement hydroxyle sur le carbone C_{12b}) avec un rendement de 51% à partir de la dihydro-isoquinolinone **178**.

Ces α -hydroxylactames bicycliques 182 et 183 peuvent être réduites quantitativement en dihydro-isoindolo-isoquinolinones, respectivement 184 (2,3-diméthoxy-5,12b-dihydro-6*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-one) et 163 (nuévamine) par traitement à l'acide trifluoroacétique et au triéthylsilane.

5. Conclusion

Notre nouvelle voie d'accès vers les dihydro-isoindolo-isoquinolinones a permis de synthétiser différents composés tétracycliques dont la nuévamine, unique représentant naturel de cette_classe d'alcaloïdes._Cette_stratégie exploite_le_caractère_fortement nucléophile de l' α -aminocarbanion généré à partir d'une isoindolinone substituée à l'azote lactamique par un chaînon β -(*ortho*-fluorophényl)éthyle (de formule générale **XVI**) associé à la création simultanée et *in situ* d'une entité arynique. Cette dernière peut subir l'attaque nucléophile intramoléculaire de l'espèce carbanionique conjointement générée pour provoquer la fermeture du cycle médian (noyau **C**). Cette stratégie, s'appuyant sur la construction successive des cycles **B** et **C**, constitue la deuxième synthèse totale de la Nuévamine et se révèle assez souple et générale.* La seule difficulté demeure dans l'élaboration et la fonctionnalisation de l'unité aromatique « sud » qui incorpore un atome de fluor dans une position bien déterminée.

* Ce travail a été accepté pour publication à *Tetrahedron*

Notre deuxième voie d'accès vers ces alcaloïdes tétracycliques s'appuie quant à elle, sur la construction successive des cycles C et B par une approche originale reposant sur le principe de Parham. Elle permet d'accéder à une large gamme d' α -hydroxylactames bicycliques qui peuvent être engagées dans deux types de processus : (i) une réduction du groupement hydroxyle présent en position C_{12b} ou (ii) une réaction d' α -amidoalkylation intermoléculaire permettant d'introduire une grande variété de substituants R sur le carbone C_{12b} situé en position dibenzylique en faisant varier la nature du nucléophile introduit.

<u>Remarque</u> : Dans les deux annexes venant à la suite de la partie bibliographique, nous rappelons des généralités sur la réaction d'*ortho*-métallation ainsi que classement qualitatif des pouvoirs *ortho*directeurs de différents groupements (annexe 1) mais aussi la classification des fermetures de cycle (annexe 2).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. E. Valencia, A. J. Freyer et M. Shamma, Tetrahedron Lett. 1984, 25, 599.
- 2. R. Alonso, L. Castedo et D. Dominguez, Tetrahedron Lett. 1985, 24, 2925.
- 3. J. L. Moniot, D. M. Hindenlang et M. Shamma, J. Org. Chem. 1979, 44, 4347.
- (a) M. Shamma, J. L. Moniot et D. M. Hindenlang, *Tetrahedron Lett.* 1977, 49, 4273; (b) M. Shamma, D. M. Hindenlang, T.-T. Wu et J. L. Moniot, *Tetrahedron Lett.* 1977, 49, 4285; (c) V. Fajardo, V. Elango, B. K. Cassels et M. Shamma, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 39.
- 5. A. R. Katritzky, S. Mehta et H.-Y. He, J. Org. Chem. 2001, 66, 148.
- 6. (a) G. J. Hitchings, M. Helliwell et J. M. Vernon, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1990, 83; (b)
 G. J. Hitchings et J. M. Vernon, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1990, 1757.
- (a) M. J. Broadhurst et C. H. Hassal, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1982, 2227; (b) J. Epsztajn, R. Grzelak et A. Jóźwiak, Synthesis 1996, 1212.
- 8. (a) P. Beak, T. J. Musick, C. Liu, T. Cooper et D. J. Gallagher, J. Org. Chem. 1993, 58, 7330;
 (b) P. Beak et C. W. Chen, Tetrahedron Lett. 1985, 26, 4979.
- 9. (a) H.-S. Kim, Y.-M. Chung, Y.-J. Park et J.-N. Kim, Bull. Korean Chem. Soc. 2000, 21, 371; (b) Y. Kubota et T. Tatsuno, Chem. Pharm. Bull. 1971, 19, 1226; (c) M. Winn et H. E. Zaugg, J. Org. Chem. 1968, 33, 3779.
- (a) M. I. Collado, I. Manteca, N. Sotomayor, M.-J. Villa et E. Lete, J. Org. Chem. 1997, 62, 2080;
 (b) M. I. Collado, N. Sotomayor, M.-J. Villa et E. Lete, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 6193.
- (a) M. T. El Gihani, H. Heaney et K. F. Shuhaibar, Synlett 1996, 871; (b) H. Heaney et K. F. Shuhaibar, Synlett 1995, 47.
- 12. H. Heaney, M. T. Simcox, A. M. Z. Slawin et R. G. Giles, Synlett 1998, 640.
- 13. Y. Koseki, S. Kusano, H. Sakata et T. Nagasaka, Tetrahedron Lett. 1999, 40, 2169.
- 14. S. M. Allin, C. J. Northfield, M. I. Page et A. M. Z. Slawin, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4905.
- (a) A. Bombrun et O. Sageot, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 1057; (b) B. Burns, R. Grigg, V. Santhakumar, V. Sridharan, P. Stevenson et T. Worakun, *Tetrahedron* 1992, 48, 7297; (c) R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingam et T. Worakun, *Tetrahedron* 1990, 46, 4003; (d) B. Burns, R. Grigg, P. Ratananukul, V. Sridharan, P. Stevenson et T. Worakun, *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4329; (e) R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson et T. Worakun, *J. Chem. Soc.*, *Chem. Commun.* 1986, 1697.

- 16. P. L. Barili et V. Scartoni, J. Heterocyclic Chem. 1985, 22, 1199.
- R. Grigg, W. S. MacLachlan, D. T. MacPherson, V. Sridharan, S. Suganthan, M. Thornton-Pett et J. Zhang, *Tetrahedron* 2000, 56, 6585.
- 18. I. Osante, E. Lete et N. Sotomayor, Tetrahedron Lett. 2004, 45, 1253.
- 19. G. N. Walker et R. J. Kempton, J. Org. Chem. 1971, 36, 1413.
- (a) B. Lal, R. Gidwani et N. J. de Souza, J. Org. Chem. 1990, 55, 5117; (b) M. Treus, J. C. Estevez, L. Castedo et R. J. Estevez, Tetrahedron Lett. 2000, 41, 6351.
- 21. S. J. Coote, S. G. Davies, D. Middlemiss et A. Naylor, Tetrahedron: Asymmetry 1990, 1, 33.
- 22. A. I. Meyers et J. C. Sircar, J. Org. Chem. 1967, 32, 4134.
- 23. W. E. Parham et C. K. Bradsher, Acc. Chem. Res. 1982, 15, 300.
- 24. H. Pellissier et M. Santelli, Tetrahedron 2003, 59, 701 et 2575.
- 25. D. C. Furlano, S. N. Calderon, G. Chen et K. L. Kirk, J. Org. Chem. 1988, 53, 3145.
- 26. E. Marzi, A. Spitaleri, F. Mongin et M. Schlosser, Eur. J. Org. Chem. 2002, 2508.
- 27. V. Snieckus, Chem. Rev. 1990, 90, 879.

ANNEXE 1

La réaction d'ortho-métallation et les groupements ortho-directeurs²⁷

La réaction de métallation *ortho*-dirigée consiste en l'arrachement d'un proton situé en position *ortho* d'un groupement *ortho*-directeur (DMG) par une base forte, en général de type alkyllithium, suivi de l'addition d'un réactif électrophile (schéma 1) :



espèce ortho-lithiée

produit disubstitué en position 1,2

Schéma 1

Elle permet d'introduire un groupement électrophile en position *ortho* du groupement DMG. Le groupement DMG doit contenir un hétéroatome. Le tableau suivant présente un classement qualitatif des pouvoirs o*rtho*-directeurs de différents groupements DMG selon deux échelles, basées sur le carbone ou sur l'hétéroatome présent.

pouvoir ortho-directeur	pouvoir ortho-directeur	
(échelle basée sur le carbone)	(échelle basée sur l'hétéroatome)	
fort	fort	
CON-R	N-COR	
CSN-R	N-CO₂R	
CONR₂	OCONR ₂	
CON(R)CH(Z)TMS, Z=H, TMS	OPO(NR)₂	
2 2	OCH ₂ OMe	
CH=NR (CH ₂) _n NR ₂ , n=1, 2 CH(OH)CH ₂ NR ₂ CN	OTHP OPh SO ₃ R SO ₂ N-R SO ₃ SO ₂ -tBu SO-tBu	
moyen	moyen .	
CF ₃	NR₂	
0-	NEC	
₹ NR ²	OMe	



Tableau 1 : classement des pouvoirs ortho-directeurs intrinsèques

La réaction d'ortho-métallation dirigée à l'aide d'un groupement ortho-directeur est une technique de plus en plus privilégiée pour substituer de manière régiosélective un noyau aromatique.

La base lithiée mais aussi le solvant ainsi que le ligand bidentate éventuel (TMEDA) revêtent aussi une grande importance dans les réactions d'*ortho*-métallation. En effet, les bases alkyllithiées présentent une forte solubilité dans les solvants organiques due à leur association sous forme d'agrégats : hexamère dans les solvants hydrocarbonés (hexane ou toluène) ou tétramèredimère dans les solvants basiques (THF ou éther). Les solvants basiques diminuent la solvatation de la base lithiée et donc accélèrent sa dissociation sous forme de dimère ou de tétramère, l'addition d'un ligand bidentate a le même effet (agrégats sous forme de dimère ou monomère) et donc augmente le pouvoir basique de la base alkyllithiée et la cinétique de métallation. Ceci est illustré par la déprotonation du benzène, déprotonation possible en utilisant le couple *n*-BuLi/TMEDA contrairement à l'addition seule de *n*-BuLi. On peut remarquer que le couple *s*-BuLi/TMEDA constitue l'agent de métallation le pus efficace. La réaction d'ortho-métallation peut être considérée comme une succession de trois étapes : coordination de l'agrégat (RLi)_n à l'hétéroatome du groupement *ortho*-directeur, déprotonation conduisant à l'espèce aryllitiée et attaque de cette dernière sur le réactif électrophile (schéma 2).





Le groupement *ortho*-directeur (DMG) doit présenter deux propriétés essentielles : il doit constituer un bon site de coordination pour la base alkylithiée (action chélatante qui doit stabiliser tout d'abord la base dans sa phase d'approche du site de métallation puis l'anion aromatique lithié issu de la déprotonation) et ne pas présenter de site électrophile pour éviter une attaque de la base lithiée. Ce groupement doit donc comporter un hétéroatome. Il ne faut pas oublier que la cinétique de déprotonation repose essentiellement sur l'acidité de l'hydrogène arraché qui dépend principalement de l'influence électronique du groupement *ortho*-directeur et notamment des effets mésomères et inductifs stabilisants exercés.

Les effets inductifs du groupement DMG semblent jouer un rôle majeur dans la déprotonation en ortho de fluorobenzène ou de benzonitrile puisque ni le groupement cyano ni le fluor ne peuvent stabiliser par coordination l'espèce ortho-lithiée.

Le schéma suivant (schéma 3) présente les différents sites de métallation possibles en présence de deux groupements *ortho*-directeurs DMG₁ et DMG₂ :



DMG₁>DMG₂ a>>b si absence de facteurs stériques (effet coopératif en a)

Schéma 3

Cette compétition prend en compte le pouvoir *ortho*-directeur des groupements DMG_1 et DMG_2 dont les effets stériques et inductifs, qui jouent sur l'agrégation et la complexation de la base alkyllithiée et donc sur la formation de l'espèce aryllithiée.

ANNEXE 2

La classification des fermetures de cycle

Classification des fermetures de cycle :



Les trajectoires réactionnelles :



Nu :-C-Z = 180°

Nu :-C-Y = 109°

Nu :-C-R = E-C-R = 120°

Le tableau suivant présente les différentes fermetures de cycle possibles. Les fermetures 3endo-trig, 4-endo-trig, 5-endo-trig, 3-exo-dig et 4-exo-dig (colorées en gris sur le tableau suivant) sont défavorables. Cette classification, basée sur les travaux de Baldwin, prend principalement en compte des facteurs stéréoélectroniques mais d'autres facteurs peuvent également se révéler déterminants et contredire cette classification.

Fermeture tet	3-exo-tet	4-exo-tet	5-exo-tet	6-exo-tet	7-exo-tet
Fermeture trig	3-exo-trig	4-exo-trig	5-exo-trig	6-exo-trig	7-exo-trig
	3-endo-trig	4-endo-trig	5-endo-trig	6-endo-trig	7-endo-trig
Fermeture dig	3-exo-trig	4-exo-trig	5-exo-trig	6-exo-trig	7-exo-trig
	3-endo-trig	4-endo-trig	5-endo-trig	6-endo-trig	7-endo-trig

Les 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones constituent le cœur de nombreux alcaloïdes (chilénine, lennoxamine, nuévamine, magallanésine, staurosporine...) mais aussi l'unité structurelle centrale de composés synthétiques présentant de remarquables activités pharmacologiques et ceci dans des domaines extrêmement variés : ils pourront notamment être utilisés en tant qu'agents antihypertenseurs, anti-psychotiques, anti-inflammatoires, anti-ulcéreux, vasodilatateurs, anti-viraux et anti-leucémiques mais aussi dans l'anesthésie. On peut à cet égard rappeler que le noyau isoindolinone peut être considéré comme bioisostère d'un alcool benzylique. Ceci justifie de l'intérêt permanent qui est porté par la communauté scientifique à l'étude de cette entité hétérobicyclique.

Les différentes approches synthétiques d'alcaloïdes intégrant le noyau isoindolinone et qui sont développées dans ce mémoire reposent essentiellement sur la chimie des α -aminocarbanions et des espèces aryllithiées avec toutes les contraintes liées à leur génération et à leur « manipulation ». Plusieurs défis synthétiques ont du être relevés qui tiennent non seulement à l'élaboration de l'unité lactamique à cinq chaînons intégrée dans ce noyau elle-même mais également à l'assemblage de modèles fusionnés avec cette entité hétérocyclique. Ces « challenges » ont entre autres imposé :

- la condensation avec des systèmes hydrocarbonés possèdant des degrés divers d'insaturations, une unité de type arylméthylène notamment.
- la fusion avec des unités hétérocycliques (intégrant notamment un atome d'oxygène) et de taille à maîtriser.
- la connexion d'unité aromatique sur le chaînon méthylénique de l'unité lactamique.

Ce « cahier des charges » a du s'accompagner d'un réaménagement permanent des stratégies, imposées par les contraintes structurales des modèles ciblés et dictées par leur taille, leur nature, leur niveau de fonctionnalisation et leur composition (hétéro)atomique.

L'ensemble des nouvelles approches synthétiques d'alcaloïdes intégrant une unité isoindolinonique substituée en position 4 développées dans ce mémoire et qui sont brièvement résumées sur le schéma synoptique 1, participe à la démonstration de la grande potentialité synthétique que dégagent les α -aminocarbanions et les espèces aryllithiées.

163

Conclusion



Schéma 1

Conclusion

Dans un premier temps (chapitre I) notre étude a porté sur la mise au point d'une méthodologie générale d'accès vers les structures isoindolinoniques substituées en position 4 par un groupement alkoxyle, isoindolinones équipées en outre sur leur chaînon méthylénique d'un appendice phosphorylé. Cette entité phosphorylée constitue un véritable agent d'activation temporaire : elle permet la création d'un carbanion localisé de façon préférentielle tout en conservant la réactivité nucléophile et peut être éliminée dans des conditions douces (traitement alcalin) qui assurent la survie du reste de la molécule.

Les isoindolinones munies d'une entité phosphorylée sur leur chaînon méthylénique ont été engagées dans des réactions d'Horner pour engendrer des énamides de stéréochimie variable, stéréochimie conditionnée à la fois par la taille du groupement connecté à l'azote lactamique mais également par la présence d'un substituant en position 4 de l'unité isoindolinonique. Les énamides « ouverts » obtenus ont ensuite été engagés, après déprotection, dans une réaction d'éthérification intramoléculaire pour accéder à la classe des aristocularines et. plus particulièrement à l'aristoyagonine, unique représentant naturel de cette classe d'alcaloïdes (chapitre I).

Cependant, notre méthodologie d'accès vers les 4-alkoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones s'est heurtée au trop grand nombre de substituants donneurs d'électrons présents sur le benzamideparent correspondant à la synthèse de nos trois phytotoxines, substituants qui diminuent fortement la sensibilité du noyau aromatique à subir des attaques nucléophiles. La solution pour contourner ce problème a consisté à utiliser le principe de Parham pour provoquer la fermeture de l'unité lactamique à cinq chaînons selon un mécanisme d'annélation parfaitement contrôlée et cette technique nous a permis d'accéder avec succès aux trois phytotoxines ciblées, à savoir, la zinnimidine, la cichorine et la porritoxine (chapitre II).

Une approche originale a été développée en parallèle pour parvenir à la porritoxine dans laquelle l'azote lactamique est équipé d'un groupement 2-hydroxyéthyle. Cette approche exploite une fois encore le principe de Parham mais le carbamate-parent, articulé autour d'un système oxazolidin-2one, répond à deux impératifs : permettre l'introduction de la fonction carbonyle nécessaire à la formation du système lactamique à cinq chaînons mais également assurer la protection de la fonction alcool portée par l'azote lactamique (chapitre II).

Ces α -aminocarbanions associés à la création simultanée et *in situ* d'une entité arynique ont également été mis à profit pour la synthèse de dihydro-isoindolo-isoquinolinones dans ce que l'on peut qualifier de réaction d'arylation intramoléculaire (chapitre III). Une autre voie d'accès a été développée en parallèle dans laquelle l'étape ultime exploite le principe de Parham et vise principalement la synthèse d' α -hydroxylactames bicycliques, ces dernières pouvant être facilement converties par un traitement réducteur en dihydro-isoindolo-isoquinolinones (chapitre III). C'est sur la base de ces deux approches synthétiques que la nuévamine, seul composé de cette classe d'alcaloïdes isolé de sources naturelles, a été synthétisée au laboratoire.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN du proton, du carbone et du phosphore ont été effectués sur un appareil BRUKER AM 300 WB (à 300, 75 et 121 MHz respectivement) en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne (¹H et ¹³C) ou H₃PO₄ comme référence externe (³¹P).

Les silices MERCK, Geduran SI 60, 0.063-0.200 mm et 0.040-0.063 mm, ont été utilisées respectivement pour les chromatographies sur colonne à pression atmosphérique et sous pression d'argon (chromatographies « flash »).

Les chromatographies sur couches minces ont été effectuées sur gels de silice MERCK, KIESELGEL 60 GF₂₅₄ et révélées sous rayonnement UV à 254 nm et 365 nm.

Les points de fusion ont été déterminés au moyen d'un microscope à platine chauffante REICHERT THERMOPAN.

Les mesures cristallographiques ont été effectuées sur un diffractomètre BRUKER AXS SMART équipé d'un détecteur bidimensionnel CCD (radiation monochromatique λ =0.71073 Å). Les calculs ont été effectués avec le logiciel SHELXTL.

<u>Remarque</u> : Afin d'éviter toute confusion dans la ponctuation et notamment dans les symboles de « séparation », la numérotation anglaise (remplacement de la virgule par un point) a été adoptée.

PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AU CHAPITRE I

Synthese de 4-Alkoxy-2,3-dihydro-1*h*-isoindol-1-ones Polysubstituees

et

Synthese de 1*H*-6-OXA-1-AZA-DIBENZO[*cd*,*g*]AZULEN-2-ONES (ARISTOCULARINES) :

APPLICATION A LA SYNTHESE TOTALE DE L'ARISTOYAGONINE

I. SYNTHESE D'ISOINDOLINONES 27-33

A) Synthèse des benzamides phosphorylés 13-19

1) Synthèse des amines α -phosphorylées 3 et 5

a. Synthèse de la diphénylphosphinoylméthylméthylamine (3)

La diphénylphosphinoylméthylméthylamine est obtenue par une séquence de trois étapes :

- chlorométhylation du N-méthylformamide
- réaction d'Arbuzov avec le diphénylphosphinite d'éthyle
- hydrolyse acide de l'amide α -phosphorylé.

Ces différentes étapes sont représentées sur le schéma ci-dessous :



• Réaction de chlorométhylation : synthèse de la *N*-chlorométhyl-*N*-méthylformamide¹ (1)



Une suspension de paraformaldéhyde (1.80 g, 60 mmol) dans une solution de *N*méthylformamide (3.5 ml, 60 mmol) et de chlorotriméthylsilane TMSCI (23 ml, 180 mmol, 3 éq.) dans le chloroforme (300 ml) est chauffée à reflux pendant 2 heures, la solution devient parfaitement limpide.

Après refroidissement, la solution est filtrée sur célite pour éliminer le paraformaldéhyde résiduel, le solvant et l'excès de chlorotriméthylsilane sont éliminés sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est purifié par distillation sous vide poussé (10⁻² mm Hg)

Rendement : 62%

Point d'ébullition : 44°C sous 10⁻² mm Hg

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : existence de deux rotamères : 86/14

rotamère 1	rotamère 2
2.88 (s, 3H, MeN)	3.00 (s, 3H, MeN)
5.20 (s, 2H, NCH ₂ Cl)	5.15 (s, 2H, NCH ₂ Cl)
8.21 (s, 1H, CHO)	7.98 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) :

rotamère 1	rotamère 2
163.0 (CHO)	163.0 (CHO)
61.8 (NCH ₂ Cl)	54.7 (NCH ₂ Cl)
29.2 (MeN)	33.1 (MeN)

• Préparation du diphénylphosphinite d'éthyle PPh₂OEt²

A une solution contenant de l'éthanol absolu (12 ml, 0.2 mol) et de la triéthylamine (55 ml, 0.4 mol, 2 éq.) dans le toluène (250 ml) est ajoutée, sous agitation vigoureuse et en maintenant la température de réaction en dessous de 20°C (bain de glace), de la chlorodiphénylphosphine (41.1 g, 0.2 mol). L'agitation est maintenue pendant une heure puis le mélange réactionnel est filtré sur célite afin d'éliminer le chlorhydrate de triéthylamine formé.

Le toluène est éliminé sous pression réduite et l'huile résiduelle obtenue est distillée sous vide poussé (10^{-2} mm Hg).

Rendement : 85%

Point d'ébullition : 108-110°C sous 10⁻² mm Hg

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.50 (t, *J*=7.1, 3H, CH₃), 4.12 (qd, *J*=7.1 et *J*_{H-P}=5.9, 2H, CH₂), 7.43-7.55 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.69-7.80 (m, 4H, 4H_{ar}).

• *N*-diphénylphosphinoylméthyl-*N*-méthylformamide¹ (2)



Une solution de diphénylphosphinite d'éthyle (8.56 g, 37.2 mmol) dans le toluène (15 ml) est additionnée à une solution de *N*-chlorométhyl-*N*-méthylformamide 1 (4.00 g, 37.2 mmol) dans le toluène (60 ml). Le mélange est ensuite chauffé à reflux pendant 30 minutes.

Après refroidissement et élimination du toluène sous pression réduite, le solide blanc obtenu est lavé à l'éther diéthylique puis recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

Rendement : 82% Point de fusion : 130-131°C (lit.¹ : 130°C) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : existence de 2 rotamères (84/16) 3.09 (s, 3H, MeN), 4.24 (d, *J*_{H-P}=5.9, 2H, N-CH₂-P), 7.38-7.47 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.73-7.81 (m, 5H, 4H_{ar} + CHO). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : C : 162.4, 130.6 (d, *J*_{C-P}=106, 2C_{ar}) ; CH : 132.4, 132.3, 130.0 (d, *J*_{C-P}=10, 4CH_{ar}), 129.0 (d, *J*_{C-P}=12, 2CH_{ar}), 128.7(d, *J*_{C-P}=12, 2CH_{ar}) ; CH₂ : 44.2 (d, *J*_{C-P}= 77, N-CH₂-P) ; CH₃ : 36.2.

RMN ³¹**P** (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 30.3.

• (diphénylphosphinoylméthyl)méthylamine^{1,3} (3)



Une solution de N-diphénylphosphinoylméthyl-N-méthylformamide 2 (6.00 g, 22 mmol) dans un mélange d'acide chlorhydrique à 10% (50 ml) et d'éthanol (10 ml) est chauffée à reflux pendant 30 minutes.

Après refroidissement, le mélange réactionnel est amené à pH=10 avec de l'ammoniaque concentré. La solution est ensuite extraite au chloroforme (3×25 ml). Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le solide blanc obtenu est lavé à l'hexane et sera utilisé ultérieurement sans autre purification.

Rendement: 87%

Point de fusion : 77-78°C (lit.^{1,3} : 77-78°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.68 (br. s, 1H, NH), 2.46 (s, 3H, MeN), 3.42 (d, *J*_H-_P=7.6, 2H, N-CH₂-P), 7.40-7.53 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.72-7.86 (m, 4H, 4H_{ar}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : C : 132.0 (d, *J*_{C-P}=98, 2C_{ar}) ; CH : 131.9 (d, *J*_{C-P}=3, 2CH_{ar}), 131.6 (d, *J*_{C-P}=9, 4CH_{ar}), 128.6 (d, *J*_{C-P}=12, 4CH_{ar}) ; CH₂ : 51.4 (d, *J*_{C-P}=80, N-CH₂-P) ; CH₃ : 38.5 (d, *J*_{C-P}=15, MeN).

RMN ³¹**P** (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 29.2.

b. Synthèse de la (diphénylphosphinoylméthyl)-(4-méthoxybenzyl)amine (5)

• 1,3,5-tris-(4-méthoxybenzyl)-hexahydro-1,3,5-triazine (4)



Une suspension de 4-méthoxybenzylamine (10.00 g, 73 mmol) et de paraformaldéhyde (2.19 g, 73 mmol) dans 100 ml de dichlorométhane est agitée à température ambiante pendant 3 heures. La solution est ensuite filtrée sur célite puis séchée sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le solide blanc obtenu est abondamment lavé à l'hexane.

Rendement : 98% **Point de fusion** : 111-112°C (lit.⁴ : 113-115°C) **RMN** ¹**H** (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.35-3.38 (br. s, 6H, 3 × N-CH₂-N), 3.57 (s, 6H, 3 × N-CH₂-Ar), 3.78 (s, 9H, 3 × OCH₃), 6.80 (d, *J*=9.5, 6H, 6H_{ar}), 7.20 (d, *J*=9.5, 6H, 6H_{ar}). **RMN** ¹³**C** (CDCl₃, δ ppm) : **C** : 158.7 (3C_{ar}), 130.3 (3C_{ar}) ; **CH** : 130.1 (6CH_{ar}), 113.6 (6CH_{ar});

• Préparation de l'oxyde de diphénylphosphine (PPh₂(O)H)⁵

 CH_2 : 73.5 (3 × N-CH₂-N), 56.4 (3 × N-CH₂-Ar); CH_3 : 55.2 (3 × OCH₃).

A une solution contenant 15.80 g de chlorodiphénylphosphine (72 mmol) dans 100 ml de toluène sont ajoutés 7 ml d'eau distillée. La solution est ensuite portée à reflux pendant 48 heures. Cette opération est ensuite suivie d'une élimination de l'eau restante par distillation azéotropique au moyen d'un Dean-Stark. Après refroidissement, le solvant est évaporé, 300 ml d'éther diéthylique sont ajoutés et la solution est filtrée.

Après élimination du solvant organique sous pression réduite, on obtient un solide blanc.

Rendement : 84% Point de fusion : 52°C (lit.⁵ : 52°C)

• (diphénylphosphinoylméthyl)-(4-méthoxybenzyl)amine⁶(5)



Une solution de 1,3,5-tris-(4-méthoxybenzyl)-hexahydro-1,3,5-triazine 4 (4.92 g, 11 mmol) et d'oxyde de diphénylphosphine PPh₂(O)H (6.67 g, 33 mmol) dans 250 ml de toluène est chauffée à reflux pendant 12 heures.

Après élimination du solvant organique sous pression réduite, le solide blanc obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

Rendement : 96%

Point de fusion : 78-79°C (lit.⁶ : 78-79°C)

RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.15 (br. s, 1H, NH), 3.38 (d, *J*=7.8, 2H, N-CH₂-P), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 6.81 (d, *J*=8.7, 2H, 2H_{ar} du PMB), 7:14 (d, *J*=8.7, 2H, 2H_{ar} du PMB), 7.41-7.51 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.69-7.76 (m, 4H, 4H_{ar}).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 158.8, 132.6, 131.8 (d, *J*_{C-P}=97, 2C_{ar}); **CH** : 131.9 (d, *J*_{C-P}=3, 2CH_{ar}), 131.2 (d, *J*_{C-P}=9, 2CH_{ar}), 131.1 (d, *J*_{C-P}=9, 2CH_{ar}), 129.5 (2CH_{ar}), 128.7 (d, *J*_{C-P}=11, 2CH_{ar}),

128.5 (d, J_{C-P}=11, 2CH_{ar}), 113.8 (2CH_{ar}); CH₂: 54.4 (d, J=14, N-CH₂-Ar), 48.0 (d, J_{C-P}=81, N- CH_2-P ; CH_3 : 55.2.

RMN³¹**P** (CDCl₃, δ ppm) : 29.8.

2) Synthèse des acides ortho-méthoxylés 8 et 12



a. Synthèse de l'acide 3-benzyloxy-2-méthoxybenzoïque (8)

3-hydroxy-2-méthoxybenzaldéhyde (6)⁷



A une solution contenant du 2,3-dihydroxybenzaldéhyde (6.00 g, 43.4 mmol) dans du DMF fraîchement distillé (50 ml) est additionné, à 25°C, du carbonate de potassium K₂CO₃ (6.00 g, 43.4 mmol). L'agitation est maintenue pendant 30 minutes. De l'iodure de méthyle est ensuite ajouté (3.5 ml, 56.2 mmol, 1.3 éq.) et le mélange réactionnel est porté à une température de 30°C pendant 20 heures. La réaction est alors neutralisée par addition d'eau (100 ml) puis la phase aqueuse est extraite avec de l'éther éthylique (2 × 100 ml). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le solide jaune obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-acétate d'éthyle : on recueille des cristaux jaunes.

Rendement : 96%

Point de fusion : 108-110°C (lit.⁷ : 109°C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.96 (s, 3H, OMe), 6.28 (br. s, 1H, OH), 7.13 (t, J=7.6, 1H. 1H_{ar}), 7.22 (dd, J=7.6 et J=1.8, 1H, 1H_{ar}), 7.36 (dd, J=7.6 et J=1.8, 1H, 1H_{ar}), 10.26 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 150.4, 150.2, 129.8 ; CH : 190.9, 128.9, 122.7, 122.4 ; **CH**₃: 64.3.

• 3-benzyloxy-2-méthoxybenzaldéhyde (7)



A une solution de 3-hydroxy-2-méthoxybenzaldéhyde 6 (5.00 g, 32.9 mmol) dans l'éthanol absolu (100 ml) est ajouté du carbonate de potassium (6.91 g, 49.3 mmol, 1.5 éq.) et du bromure de benzyle (4.3 ml, 36.2 mmol, 1.1 éq.). Le mélange est chauffé à reflux pendant 16 heures. Après refroidissement, on filtre le mélange réactionnel sur célite. Le solvant est alors évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissous dans l'éther éthylique (100 ml). La solution étherée est ensuite lavée successivement avec une solution de soude à 5% (2 × 100 ml) puis avec de l'eau (2 × 100 ml) et enfin séchée sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le solide blanc obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 82%

Point de fusion : 76-77°C (lit.⁸ : 77-78°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 4.02 (s, 3H, OMe), 5.15 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 7.08 (t, *J*=7.8, 1H, 1H_{ar}), 7.20 (dd, *J*=8.0 et *J*=1.7, 1H, 1H_{ar}), 7.32-7.46 (m, 6H, 6H_{ar}), 10.44 (s, 1H, CHO). **RMN** ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 154.1, 153.0, 137.2, 130.8 ; **CH** : 191.4, 129.5 (2CH_{ar}), 129.0, 128.2 (2CH_{ar}), 124.9, 120.8, 120.44 ; **CH₂** : 71.5 ; **CH₃** : 62.8.

• Oxydation de Jones⁹ : synthèse de l'acide 3-benzyloxy-2-méthoxybenzoïque (8)



Une solution de 3-benzyloxy-2-méthoxybenzaldéhyde 7 (4.00 g, 16.5 mmol) dans de l'acétone (50 ml) est traitée par du réactif de Jones introduit par fraction de 5 ml jusqu'à ce qu'une coloration orange persiste. L'avancement de la réaction est contrôlé par chromatographie sur couche mince de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane-méthanol (90 : 10).

Une fois la réaction complète, de l'isopropanol (5 ml) est additionné pour détruire l'excés de réctif de Jones. Après 30 minutes, le précipité vert de Cr^{III} est filtré sur célite et le solvant est éliminé sous pression réduite. Le brut est dissous dans de l'ether diéthylique (100 ml). Les résidus insolubles sont éliminés par filtration sur célite et l'acide est extrait par une solution saturée de carbonate de sodium Na₂CO₃ (3 × 50 ml). La phase aqueuse est ensuite neutralisée par de l'acide chlorhydrique concentré puis l'acide est extrait à l'ether diéthylique (3 × 50 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant, le solide blanc obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-éthanol absolu.

Rendement : 74%

Point de fusion : 117-118°C (lit.¹⁰ : 120°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 4.09 (s, 3H, OMe), 5.15 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 7.16 (t, *J*=7.8, 1H, 1H_{ar}), 7.22 (dd, *J*=7.8 et *J*=2.0, 1H, 1H_{ar}), 7.35-7.48 (m, 5H, 5H_{ar}), 7.73 (dd, *J*=7.6 et *J*=2.0, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** :165.5, 151.2, 148.6, 135.9, 122.3 ; **CH** : 128.8 (2CH_{ar}), 128.4, 127.6 (2CH_{ar}), 124.9, 124.3, 119.2 ; **CH**₂ : 71.3 ; **CH**₃ : 62.3.

b. Synthèse de l'acide 4-méthoxybenzo[1,3]dioxole-5-carboxylique (12)

• Synthèse du 4-hydroxybenzo[1,3]dioxole-5-carbaldéhyde (10)¹²



1) Synthèse de la benzo[1,3]dioxol-5-ylméthylènecyclohexylamine¹² (9)



Une solution de pipéronal (8.24 g, 54.9 mmol) et de cyclohexylamine (6.25 ml, 1 éq., 54.9 mmol) dans 50 ml de toluène est chauffée à reflux pendant 3 heures, l'eau formée est éliminée par distillation azéotropique (Dean-Stark).

Après refroidissement du mélange, le solvant est évaporé sous pression réduite et le solide blanc obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

Rendement : 91%

Point de fusion : 63-64°C (lit.¹¹ : 62.5-63.5°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.19-1.84 (m, 10H), 3.08-3.18 (m, 1H), 5.96 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.79 (d, *J*=7.8, 1H, 1H_{ar}), 7.08 (dd, *J*=7.8 et *J*=1.7, 1H, 1H_{ar}), 7.34 (d, *J*=1.7, 1H, 1H_{ar}), 8.17 (s, 1H_{éthylénique}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 149.5, 148.2, 131.5 ; **CH** : 157.7, 124.0, 108.0, 106.7 ; **CH**₂: 101.3 (O-CH₂-O), 34.4, 25.6, 24.8.

2) Synthèse du 4-hydroxybenzo[1,3]dioxole-5-carbaldéhyde¹² (10)



A une solution de benzo[1,3]dioxol-5-ylméthylènecyclohexylamine 9 (5.00 g, 21.6 mmol) dans du THF fraîchement distillé (50 ml) est ajoutée goutte à goutte, sous courant d'argon et à une température de -78°C, une solution de *n*-BuLi 1.6 M (1.1 éq., 14.9 ml). Après 15 minutes d'agitation à -78°C, une solution de triméthylborate B(OMe)₃ (1.25 éq., 27.0 mmol, 3.0 ml) est alors ajoutéee au mélange réactionnel. On laisse le mélange réactionnel remonter à 0°C et on ajoute 2 ml d'acide acétique glacial suivis de 3 ml d'eau oxygénée H₂O₂ à 35%.

Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le solvant organique est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est alors dissout dans 100 ml de dichlorométhane, lavé à l'eau (30 ml), avec une solution de $Na_2S_2O_3$ (3 × 30 ml) puis à la saumure (30 ml) et enfin séché sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est dissout dans 50 ml de THF puis hydrolysé pendant 6 heures et au reflux du solvant par une solution d'acide chlorhydrique HCl 6N (20 ml). Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est dissout dans du dichlorométhane (50 ml). La phase organique est alors séparée puis extraite avec une solution d'hydroxyde de sodium NaOH 10% (4 \times 30 ml). Les phases aqueuses sont

rassemblées, acidifiées par une solution d'acide chlorhydrique HCl 20% et enfin extraites au dichlorométhane (3×50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau (80 ml) puis séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, le brut obtenu est purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant 40-60 acétate d'éthyle-éther de pétrole. Le solide jaune obtenu est finalement recristallisé dans le méthanol : on recueille un solide cotonneux jaune clair.

Rendement : 71%

Point de fusion : 111-112°C (lit.¹² : 115-116°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 6.09 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.57 (d, *J*=8.3, 1H, 1H_{ar}), 7.15 (d, *J*_{ortho}=8.3, 1H, 1H_{ar}), 9.72 (s, CHO), 10.99 (s, OH).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 155.1, 145.5, 134.1, 118.2 ; **CH** : 195.1, 130.4, 101.9 ; **CH**₂ : 102.8.

• Synthèse du 4-méthoxybenzo[1,3]dioxole-5-carbaldéhyde (11)



A une solution contenant du 4-hydroxybenzo[1,3]dioxole-5-carbaldéhyde 10 (2.00 g, 12.0 mmol) et du carbonate de potassium K_2CO_3 (2.50 g, 18.1 mmol) dans du DMF fraîchement distillé (30 ml) est ajouté de l'iodure de méthyle (0.8 ml, 13.2 mmol, 1.1 éq.). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 20 heures.

Après refroidissement, le mélange est filtré sur célite. De l'éther diéthylique (50 ml) est ajouté au filtrat. Cette solution est alors lavée avec une solution d'hydroxyde de sodium 5% (2×40 ml), puis à l'eau, à la saumure et enfin séchée sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, le solide obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène : on recueille des cristaux beiges.

Rendement : 68%

Point de fusion : 97-98°C (lit.¹³ : 99-101°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 4.08 (s, 3H, OCH₃), 5.99 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.54 (d, *J*=8.3, 1H, 1H_{ar}), 7.41 (d, *J*=8.3, 1H, 1H_{ar}), 10.17 (s, CHO).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 154.7, 135.8, 122.7; CH : 188.1, 124.2, 103.2 ; CH₂ : 101.8 ; CH₃ : 60.1 .

• acide 4-méthoxybenzo[1,3]dioxole-5-carboxylique (12)



Une solution contenant du 4-méthoxybenzo[1,3]dioxole-5-carbaldéhyde 11 (1.90 g, 10.5 mmol) dans 30 ml d'eau est agitée à 75°C. Une solution de permanganate de potassium KMnO₄ (2.50 g, 1.5 éq., 15.8 mmol) dans 20 ml d'eau est additionnée goutte à goutte par l'intermédiaire d'une ampoule à brome pendant 20 minutes. Au bout de deux heures d'agitation à 75°C, on ajoute de la potasse KOH à 20 % jusqu'à ce que la solution devienne fortement alcaline. Le brut est filtré à chaud sur célite pour éliminer le précipité de MnO₂ et lavé à l'eau chaude. Le filtrat est refroidi à température ambiante puis l'aldéhyde n'ayant pas réagi est éliminé par filtration.

Le filtrat est ensuite acidifié jusqu'à pH=2 par une solution d'acide chlorhydrique 20% puis extrait à l'éther diéthylique $(3 \times 50 \text{ ml})$ et enfin séché sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on recueille un solide blanc qui est recristallisé dans l'éthanol absolu : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 52%

Point de fusion : 151-152°C (lit.¹⁴ : 153°C)
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 4.22 (s, 3H, OCH₃), 6.07 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.66 (d, J=8.3, 1H, 1H_{ar}), 7.77 (d, J=8.3, 1H, 1H_{ar}).
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 165.6, 153.8, 142.6, 136.5, 114.4 ; CH : 128.5, 104.1 ; CH₂ : 102.3 ; CH₃ : 61.1.
3) Synthèse des benzamides α-phosphorylés 13-19

a. Synthèse des chlorures d'acide



Une solution d'acide benzoïque (30 mmol) dans 20 ml de chlorure de thionyle avec une quantité catalytique de diméthylformamide DMF fraîchement distillé est agitée pendant 20 heures à température ambiante.

Après évaporation du chlorure de thionyle sous pression réduite, le chlorure de thionyle résultant est entrainé sous pression réduite par ajout de toluène (30 ml). Cette opération est renouvellée trois fois.

Rendement > 90%

b. Synthèse des benzamides α -phosphorylés 13-19

A une solution d'amine phosphorylée 3 ou 5 (17 mmol) et de triéthylamine (18.7 mmol, 1.1 éq.) dans le toluène (100 ml) est ajouté goutte à goutte, sous vigoureuse agitation et à 0°C, une solution du chlorure d'acide approprié (17 mmol) dans le toluène (20 ml). Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit. Après filtration du chlorhydrate de triéthylamine sur célite et évaporation du solvant sous pression réduite, le brut est dissous dans 100 ml de chloroforme, lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium NaHCO₃ (2 × 100 ml) puis avec de l'eau (2 × 100 ml) et enfin séché sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant, le solide blanc obtenu est purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant acétone-éther de pétrole (80-20).

• N-diphénylphosphinoylméthyl-2,3-diméthoxy-N-méthylbenzamide (13)



Rendement: 91%

Point de fusion : 118-119°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.05 (s, 3H, NMe), 3.58 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 4.33 (br. s, 1H, N-CH₂-P), 4.85 (br. s, 1H, N-CH₂-P), 6.19 (dd, J=7.6 et J=1.7, 1H, 1H_{ar}), 6.84 (dd, J=8.1 et J=1.6, 1H, 1H_{ar}), 6.93 (t, J=7.9, 1H, 1H_{ar}), 7.42-7.54 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.84-7.99 (m, 4H, 4H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 169.0 (d, *J*_{C-P}=3), 152.6, 144.9, 130.9 (d, *J*_{C-P}=97, 2C_{ar}), 130.6 ; **CH** : 132.2 (d, *J*_{C-P}=2, 2CH_{ar}), 131.2 (d, *J*_{C-P}=10, 4CH_{ar}), 128.7 (d, *J*_{C-P}=12, 4CH_{ar}), 124.5, 118.6, 113.1 ; **CH**₂ : 46.9 (d, *J*_{C-P}=77, N-CH₂-P) ; **CH**₃ : 61.2, 55.7, 38.1 (NMe).

RMN³¹**P** (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 31.0.

Analyse	calculée pour C ₂₃ H ₂₄ NO ₄ P	C : 67.47	H : 5.91	N : 3.42
	trouvée	C : 67.62	H : 6.14	N : 3.30

• 3-benzyloxy-N-diphénylphosphinoylméthyl-2-méthoxy-N-méthylbenzamide (14)



Rendement : 88%

Point de fusion : 119-120°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.06 (s, 3H, NMe), 3.62 (s, 3H, OMe), 4.37 (br. s, 1H, N-CH₂-P), 4.84 (br. s, 1H, N-CH₂-P), 5.06 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 6.23 (t, *J*=4.6, 1H, 1H_{ar}), 6.90 (d, *J*=4.6, 1H, 1H_{ar}), 7.28-7.42 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.46-7.59 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.82-8.06 (m, 4H, 4H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 169.1 (d, *J*_{C-P}=2), 151.7, 145.4, 136.6, 131.1 (d, *J*_{C-P}=98, 2C_{ar}), 130.8 ; **CH** : 132.2 (d, *J*_{C-P}=2, 2CH_{ar}), 131.2 (d, *J*_{C-P}=10, 4CH_{ar}), 128.7 (d, *J*_{C-P}=13, 4CH_{ar}), 128.6 (2CH_{ar}), 128.0, 127.3 (2CH_{ar}), 124.4, 119.1, 115.2 ; **CH**₂ : 70.8 , 46.9 (d, *J*_{C-P}=76, N-CH₂-P) ; **CH**₃ : 61.2 (OMe), 38.2 (NMe).

RMN ³¹**P** (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 31.2.

Analyse	calculée pour C ₂₉ H ₂₈ NO ₄ P	C : 71.74	H : 5.81	N : 2.88
	trouvée	C : 71.89	H : 5.90	N : 2.84

• N-diphénylphosphinoylméthyl-2-méthoxy-N-méthyl-3,4-méthylènedioxybenzamide (15)



Rendement: 86%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.06 (s, 3H, NMe), 3.72 (s, 3H, OMe), 4.56 (br. s, 2H, N-CH₂-P), 5.87 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.17 (d, *J*=7.8, 1H, 1H_{ar}), 6.40 (d, *J*=8.1, 1H, 1H_{ar}), 7.47-7.55 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.87-7.93 (m, 4H, 4H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 168.7 (d, *J*_{C-P}=2), 150.1, 139.7, 135.9, 130.9 (d, *J*_{C-P}=98, 2C_{ar}), 122.0 ; **CH** : 132.1 (d, *J*_{C-P}=2, 2CH_{ar}), 131.1 (d, *J*_{C-P}=10, ⁴CH_{ar}), 128.6 (d, *J*_{C-P}=12, 4CH_{ar}), 120.8, 102.8 ; **CH**₂ : 101.1 (O-CH₂-O), 47.0 (d, *J*_{C-P}=76, N-CH₂-P) ; **CH**₃ : 59.5 (OMe), 38.0 (NMe).

RMN³¹**P** (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 31.6.

Analyse	calculée pour C ₂₃ H ₂₂ NO ₅ P	C : 65.25	H : 5.24	N:3.31
	trouvée	C : 65.51	H : 5.46	N : 3.52

• N-diphénylphosphinoylméthyl-2,4,5-triméthoxy-N-méthyl-benzamide (16)



Rendement : 84%

Point de fusion : 85-86°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.00 (s, 3H, NMe), 3.50 (s, 3H, OMe), 3.64 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 4.54 (br. s, 2H, N-CH₂-P), 6.17 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.34 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.41-7.45 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.83-7.90 (m, 4H, 4H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 169.1 (d, *J*_{C-P}=2), 150.6, 149.8, 143.1, 130.9 (d, *J*_{C-P}=98, 2C_{ar}), 115.8 ; **CH** : 132.1 (d, *J*_{C-P}=3, 2CH_{ar}), 131.3 (d, *J*_{C-P}=10, 4CH_{ar}), 128.6 (d, *J*_{C-P}=12, 4CH_{ar}), 111.1, 97.1 ; **CH**₂ : 47.3 (d, *J*_{C-P}=76, N-CH₂-P) ; **CH**₃ : 56.4, 56.1, 56.0, 37.9 (NMe).

RMN³¹**P** (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 31.9.

Analyse	calculée pour C ₂₄ H ₂₆ NO ₅ P	C : 65.60	H : 5.96	N : 3.19
	trouvée	C : 65.89	H : 6.08	N : 3.45

• N-diphénylphosphinoylméthyl-2,3-diméthoxy-N-(4-méthoxybenzyl)-benzamide (17)



Rendement : 84%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.64 (s, 3H, OMe), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 4.20 (dd, *J*_{gem}=16 et *J*_{H-P}=6.2, 1H, N-CH₂-P), 4.54-4.68 (m, 3H, 1H de N-CH₂-P + 2H de N-CH₂-Ar), 6.25 (dd, *J*=7.6 et *J*=1.3, 1H, 1H_{ar}), 6.82 (d, *J*=8.5, 2H, 2H_{ar} du PMB), 6.86 (dd, *J*=8.3 et *J*=1.2, 1H, 1H_{ar}), 6.95 (t, *J*=8.0, 1H, 1H_{ar}), 7.24 (d, *J*=7.1, 2H, 2H_{ar} du PMB), 7.42-7.58 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.86-7.98 (m, 4H, 4H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 161.6, 159.2, 152.9, 145.0, 136.2, 131.4 (d, *J*_{C-P}=97, 2C_{ar}), 127.3 ; **CH** : 132.2 (d, *J*_{C-P}=3, 2CH_{ar}), 131.3 (2CH_{ar}), 131.2 (d, *J*_{C-P}=10, 4CH_{ar}), 128.7 (d, *J*_{C-P}=12, 4CH_{ar}), 124.5, 118.9, 114.0 (2CH_{ar}), 113.1 ; **CH**₂ : 52.6, 41.9 (d, *J*_{C-P}=76, N-CH₂-P) ; **CH**₃ : 61.5, 55.8, 55.2.

RMN ³¹**P** (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 31.1.

Analyse	calculée pour $C_{30}H_{30}NO_5P$	C : 69.89	H : 5.87	N : 2.72
	trouvée	C : 70.15	H : 5.87	N : 2.62

 3-benzyloxy-N-diphénylphosphinoylméthyl-2-méthoxy-N-(4-méthoxybenzyl)benzamide (18)



Rendement : 81% Point de fusion : 113-114°C **RMN** ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.66 (s, 3H, OMe), 3.70 (s, 3H, OMe), 4.28 (dd, J_{gem} =15.1 et J_{H-P} =5.6, 1H, N-CH₂-P), 4.58-4.74 (m, 3H, 1H de N-CH₂-P + 2H de N-CH₂-Ar), 5.03 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 6.30 (t, J=4.6, 1H, 1H_{ar}), 6.82 (d, J=8.3, 2H, 2H_{ar}), 6.89 (d, J=3.9, 2H, 2H_{ar}), 7.26-7.47 (m, 13H, 13H_{ar}), 7.87-7.96 (m, 4H, 4H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 168.9 (d, *J*=2), 159.2, 151.9, 145.7, 131.9 (d, *J*_{C-P}=97, 2C_{ar}), 130.9, 129.9, 127.5 ; **CH** : 132.1 (d, *J*_{C-P}=3, 2CH_{ar}), 131.3 (d, *J*_{C-P}=10, 4CH_{ar}), 130.1 (2CH_{ar}), 128.6 (d, *J*_{C-P}=12, 4CH_{ar}), 128.4 (2CH_{ar}), 128.0, 127.3 (2CH_{ar}), 124.4, 119.4, 115.2, 114.0 (2CH_{ar}) ; **CH**₂ : 70.8 (O-CH₂-Ar), 52.7 (N-CH₂-Ar), 41.8 (d, *J*_{C-P}=76, N-CH₂-P) ; **CH**₃ : 61.4, 55.2. **RMN** ³¹**P** (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 31.0.

Analyse	calculée pour C ₃₆ H ₃₄ NO ₅ P	C :73.08	H : 5.79	N : 2.37
	trouvée	C : 73.29	H : 5.98	N : 2.39

• N-diphénylphosphinoylméthyl-2-méthoxy-N-(4-méthoxybenzyl)-3,4-méthylènedioxy benzamide (19)



Rendement : 85%

Point de fusion : 148-149°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.74 (s, 6H, 2OCH₃), 4.36-4.77 (m, 4H, N-CH₂-P + N-CH₂-Ar), 5.86 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.22 (d, *J*=8.0, 1H, 1H_{ar}), 6.41 (d, *J*=8.1, 1H, 1H_{ar}), 6.81 (d, *J*=8.5, 2H, 2H_{ar} du PMB), 7.19 (d, *J*=8.5, 2H, 2H_{ar} du PMB), 7.45-7.51 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.83-7.97 (m, 4H, 4H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 168.7 (d, *J*_{C-P}=2), 159.2, 150.2, 140.1, 136.2, 132.1 (d, *J*_{C-P}=97, 2C_{ar}), 127.7, 121.9, ; **CH** : 132.1 (d, *J*_{C-P}=2, 2CH_{ar}), 131.2 (d, *J*_{C-P}=10, 4CH_{ar}), 129.7 (2CH_{ar}), 128.6 (d, *J*_{C-P}=12, 4CH_{ar}), 121.2, 114.0 (2CH_{ar}), 102.9 ; **CH**₂ : 101.2 (O-CH₂-O), 52.6 (N-CH₂-Ar), 42.1 (d, *J*_{C-P}=76, N-CH₂-P) ; **CH**₃ : 59.7, 55.2.

RMN³¹**P** (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 31.4.

Analyse	calculée pour C ₃₀ H ₂₈ NO ₆ P	C : 68.05	H : 5.33	N:2.65
	trouvée	C : 68.22	H : 5.27	N : 2.48

B) Synthèse d'isoindolinones α-phosphorylées 20-26



Une solution dégazée contenant du benzamide phosphorylé **13-19** (4.0 mmol) et de l'éther couronne 18-crown-6 (4.4 mmol, 1.1 éq.) dans du THF fraîchement distillé (50 ml) est agitée à une température de -78°C. A cette solution est additionnée goutte à goutte, sous atmosphère d'argon et toujours à -78°C, une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium KHMDS (8.8 ml, 0.5 M dans le toluène, 4.4 mmol, 1.1 éq.). Après 15 minutes d'agitation à -78°C, la solution est ramenée à l'ambiante. L'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince de silice en utilisant un éluant 70-30 (acétone/éther de pétrole) ; les temps de réactions sont d'environ 2h30. Le brut est ensuite hydrolysé par une solution de chlorure d'ammonium (10 ml d'une solution à 10%) puis extrait à l'éther éthylique (25 ml) puis au dichlorométhane (3 \times 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant, le solide blanc obtenu est purifié sur colonne en utilisant un éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole (90-10).

• 3-diphénylphosphinoyl-4-méthoxy-2-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (20)



Rendement: 75%

Point de fusion : 250-252°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.06 (s, 3H, NMe), 3.15 (s, 3H, OMe), 5.37 (d, *J*_{H-} _P=8.1, 1H, N-CH-P), 6.72 (d, *J*=7.3, 1H, 1H_{ar}), 7.23-7.50 (m, 10H, 10H_{ar}), 7.71-7.77 (m, 2H, 2H_{ar}). **RMN** ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 168.4, 154.1 (d, *J*=2), 134.8 (d, *J*=3), 132.0 (d, *J*_{C-} _P=93), 127.4 (d, *J*_{C-P}=98), 126.6 (d, *J*=3) ; **CH** : 132.4 (d, *J*_{C-P}=2), 132.1 (d, *J*_{C-P}=2), 131.6 (d, *J*_{C-} P=9, 2CH_{ar}), 131.4 (d, J_{C-P} =10, 2CH_{ar}), 130.7 (d, J=2), 128.3 (d, J_{C-P} =12, 2CH_{ar}), 128.2 (d, J_{C-P} =12, 2CH_{ar}), 115.8 (d, J=1), 112.6 (d, J=2), 63.8 (d, J_{C-P} =70, Ar-CH-P) ; CH₃ : 54.6 (OMe), 30.7 (NMe). RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 30.0.

Analyse	calculée pour C ₂₀ H ₂₀ NO ₃ P	C : 70.02	H : 5.34	N : 3.71
	trouvée	C : 69.89	H : 5.22	N : 3.86

• 4-benzyloxy-3-diphénylphosphinoyl-2-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (21)



Rendement : 72%

Point de fusion : 171-172°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.13 (s, 3H, NMe), 4.24 (d, *J*_{gem}=12.5, 1H, O-CH₂-Ar), 4.68 (d, *J*_{gem}=12.5, 1H, O-CH₂-Ar), 5.45 (d, *J*_{H-P}=7.1, 1H, N-CH-P), 6.76 (d, *J*=7.3, 1H, 1H_{ar}), 7.03-7.46 (m, 15H, 15H_{ar}), 7.63-7.77 (m, 2H, 2H_{ar}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : C : 168.5, 153.4 (d, J=3), 135.9, 134.8 (d, J=3), 131.4 (d, J_{C-P}=95), 128.4 (d, J_{C-P}=102), 127.4 (d, J=3) ; CH : 132.3 (d, J_{C-P}=3), 132.1 (d, J_{C-P}=3), 131.5 (d, J_{C-P}=9, 4CH_{ar}), 130.7 (d, J=2), 128.5 (2CH_{ar} du OBn), 128.22 (d, J_{C-P}=12, 2CH_{ar}), 128.16 (d, J_{C-P}=12, 2CH_{ar}), 128.0, 127.0 (2CH_{ar} du OBn), 116.1, 114.3, 63.9 (d, J_{C-P}=69, Ar-CH-P) ; CH₂: 69.7 ; CH₃ : 30.8.

RMN³¹**P** (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 29.8.

Analyse	calculée pour $C_{28}H_{24}NO_3P$	C :74.16	H : 5.33	N:3.09
	trouvée	C : 74.05	H : 5.46	N : 2.96

• 8-diphénylphosphinoyl-7-méthyl-7,8-dihydro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-e]isoindol-6-one (22)



Rendement : 69%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.03 (s, 3H, NMe), 5.35 (d, *J*_{H-P} = 9.0, 1H, N-CH-P), 5.41 (d, *J*_{gem}=1.2, 1H, O-CH₂-O), 5.72 (d, *J*_{gem}=1.0, 1H, O-CH₂-O), 6.84 (d, *J*=8.1, 1H, 1H_{ar}), 7.27 (d, *J*=7.8, 1H, 1H_{ar}), 7.35-7.54 (m, 8H, 8H_{ar}), 7.71-7.80 (m, 2H, 2H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 167.8 (d, *J*=1), 150.7 (d, *J*=2), 142.0 (d, *J*=3), 129.6 (d, *J*_{C-P}=96), 127.7 (d, *J*=2), 127.6 (d, *J*_{C-P}=98), 118.5 ; **CH** : 132.9 (d, *J*_{C-P}=3), 132.6 (d, *J*_{C-P}=3), 131.72 (d, *J*_{C-P}=9, 2CH_{ar}), 131.71 (d, *J*_{C-P}=9, 2CH_{ar}), 128.6 (d, *J*_{C-P}=12, 2CH_{ar}), 128.5 (d, *J*_{C-P}=12, 2CH_{ar}), 128.5 (d, *J*_{C-P}=72, Ar-CH-P) ; **CH**₂ : 102.0 (O-CH₂-O) ; **CH**₃ : 30.5.

RMN³¹**P** (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 29.3.

Analyse	calculée pour C ₂₂ H ₁₈ NO ₄ P	C : 67.52	H : 4.64	N : 3.58
	trouvée	C : 67.76	H : 4.82	N : 3.47

• 3-diphénylphosphinoyl-5,6-diméthoxy-2-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (23)



Rendement: 71%

Point de fusion : 206-207°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.04 (s, 3H, NMe), 3.53 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 5.22 (d, *J*_{H-P}=11.0, 1H, N-CH-P), 6.19 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.12 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.34-7.39 (m, 4H, 4H_{ar}), 7.45-7.58 (m, 4H, 4H_{ar}), 7.64-7.69 (m, 2H, 2H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 169.0 (d, *J*=2), 151.9 (d, *J*=2), 150.1, 131.9, 130.0, 129.3 (d, *J*_{C-P}=98), 127.3 (d, *J*_{C-P}=98) ; **CH** : 133.0 (d, *J*_{C-P}=2), 132.8 (d, *J*_{C-P}=2), 131.74 (d, *J*_{C-P}=9, 2CH_{ar}), 131.66 (d, *J*_{C-P}=9, 2CH_{ar}), 128.83 (d, *J*_{C-P}=12, 2CH_{ar}), 128.77 (d, *J*_{C-P}=12, 2CH_{ar}), 105.8 (d, *J*=2), 105.0, 63.6 (d, *J*_{C-P}=73, Ar-CH-P) ; **CH**₃ : 56.2, 55.9, 30.7 (NMe).

RMN 31 **P** (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 30.6.

Analyse	calculée pour C ₂₃ H ₂₂ NO ₄ P	C : 67.81	H : 5.44	N:3.44
	trouvée	C : 67.86	H : 5.66	N: 3.71

• 3-diphénylphosphinoyl-4-méthoxy-2-(4-méthoxybenzyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (24)



Rendement : 69%

Point de fusion : 143-145°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.02 (s, 3H, OMe), 3.71 (s, 3H, OMe), 4.52 (d, J_{gem} =14.7, 1H, N-CH₂-Ar), 5.26-5.30 (m, 2H, 1H de N-CH₂-Ar + N-CH-P), 6.68-6.70 (m, 1H, 1H_{ar}), 6.75 (d, *J*=8.3, 2H, 2H_{ar} du PMB), 7.13 (d, *J*=8.5, 2H, 2H_{ar} du PMB), 7.23-7.54 (m, 10H, 10H_{ar}), 7.69-7.75 (m, 2H, 2H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 168.3, 159.0, 154.1 (d, *J*=2), 134.7 (d, *J*=3), 132.0 (d, *J*_{C-P}=95), 129.0, 127.8 (d, *J*_{C-P}=98), 127.0 (d, *J*=3) ; **CH** : 132.3 (d, *J*_{C-P}=3), 132.2 (d, *J*_{C-P}=3), 131.7 (d, *J*_{C-P}=8, 2CH_{ar}), 131.4 (d, *J*_{C-P}=11, 2CH_{ar}), 130.7 (d, *J*=2), 130.1 (2CH_{ar} du PMB), 128.3 (d, *J*_{C-P}=12, 2CH_{ar}), 128.1 (d, *J*_{C-P}=12, 2CH_{ar}), 116.1, 114.0 (2CH_{ar} du PMB), 112.7 (d, *J*=2), 59.8 (d, *J*_{C-P}=70, N-CH-P) ; **CH**₂ : 45.0 ; **CH**₃ : 55.2, 54.5.

RMN³¹**P** (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 30.5.

Analyse	calculée pour C ₂₉ H ₂₆ NO ₄ P	C : 72.04	H : 5.42	N : 2.90
	trouvée	C : 72.13	H : 5.21	N : 3.07

4-benzyloxy-3-diphénylphosphinoyl-2-(4-méthoxybenzyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one
 (25)



Rendement : 66%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.75 (s, 3H, OMe), 4.21 (d, J_{gem} =12.5, 1H, N-CH₂-Ar), 4.45 (d, J_{gem} =14.9, 1H, O-CH₂-Ar), 4.64 (d, J_{gem} =12.2, 1H, N-CH₂-Ar), 5.29-5.34 (m, 2H, 1H de O-CH₂-Ar + N-CH-P), 6.73-6.78 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.06-7.12 (m, 4H, 4H_{ar}), 7.24-7.46 (m, 13H, 13H_{ar}), 7.66-7.73 (m, 2H, 2H_{ar}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : C : 168.3, 159.0, 153.5, 135.8, 134.6 (d, *J*=3), 131.4 (d, *J*_{C-P}=95), 128.940, 128.936 (d, *J*_{C-P}=98), 127.7 (d, *J*=3) ; CH : 132.24, 132.16 (d, *J*_{C-P}=3, 2CH_{ar}), 131.6 (d, *J*_{C-P}=8, 2CH_{ar}), 131.5 (d, *J*_{C-P}=9, 2CH_{ar}), 130.6 (d, *J*=2), 130.1 (2CH_{ar}), 128.5 (2CH_{ar}), 128.4, 128.14 (d, *J*_{C-P}=13, 2CH_{ar}), 128.06 (d, *J*_{C-P}=12, 2CH_{ar}), 127.2 (2CH_{ar}), 116.5, 114.3, 114.0 (2CH_{ar}), 60.0 (d, *J*_{C-P}=70, N-CH-P) ; CH₂ : 69.9 (O-CH₂-Ar), 45.1 (N-CH₂-Ar) ; CH₃ : 55.2. **RMN** ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 30.4.

Analyse	calculée pour C ₃₅ H ₃₀ NO ₄ P	C : 75.12	H : 5.40	N : 2.50
	trouvée	C : 75.38	H : 5.10	N:2.42

 8-diphénylphosphinoyl-7-(4-méthoxybenzyl)-7,8-dihydro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-e]isoindol-6-one (26)



Rendement : 74%

Point de fusion : 158-160°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.73 (s, 3H, OMe), 4.23 (d, *J*_{gem}=14.9, 1H, N-CH₂-Ar), 5.23 (d, *J*_{gem}=14.9, 1H, N-CH₂-Ar), 5.26 (d, *J*_{H-P} = 8.3, 1H, N-CH-P), 5.35 (d, *J*_{gem}=0.7, 1H, O-CH₂-O), 5.63 (d, *J*_{gem}=0.7, 1H, O-CH₂-O), 6.77 (d, *J*=8.8, 2H, 2H_{ar} du PMB), 6.82 (d, *J*=7.8, 1H, 1H_{ar}), 7.09 (d, *J*=8.5, 2H, 2H_{ar} du PMB), 7.30 (d, *J*=7.8, 1H, 1H_{ar}), 7.33-7.54 (m, 8H, 8H_{ar}), 7.69-7.75 (m, 2H, 2H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 167.8 (d, *J*=2), 159.1, 150.7 (d, *J*=2), 142.2 (d, *J*=3), 129.9 (d, *J*_{C-P}=96), 128.7, 127.8 (d, *J*_{C-P}=98), 127.7 (d, *J*=2), 118.9 (d, *J*=2) ; **CH** : 132.8 (d, *J*_{C-P}=3), 132.6 (d, *J*_{C-P}=3), 131.9 (d, *J*_{C-P}=9, 2CH_{ar}), 131.7 (d, *J*_{C-P}=9, 2CH_{ar}), 129.9 (2CH_{ar} du PMB), 128.6 (d, *J*_{C-P}=12, 2CH_{ar}), 128.5 (d, *J*_{C-P}=12, 2CH_{ar}), 118.7, 114.0 (2CH_{ar} du PMB), 109.4, 58.8 (d, *J*_{C-P}=73, Ar-CH-P) ; **CH**₂ : 102.0 (O-CH₂-O) ; **CH**₃ : 55.2.

RMN ³¹**P** (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 29.6.

Analyse	calculée pour $C_{29}H_{24}NO_5P$	C : 70.02	H : 4.86	N:2.82
	trouvée	C : 69.85	H : 4.96	N: 2.62

C) Synthèses d'isoindolinones 27-33



A une solution d'isoindolinone phosphorylée 20-26 (1 mmol) dans du THF (30ml) est ajoutée une solution de NaOH 2.5 M (2 éq., 2 mmol, 0.8 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 3 heures. Après ajout de 20 ml d'eau, la phase organique est extraite à l'éther diéthylique (2×30 ml).

Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure et enfin séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants, le solide obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

• 4-méthoxy-2-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (27)



Rendement : 92%

Point de fusion : 59-61°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.18 (s, 3H, NMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.23 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 6.97 (d, *J*=7.3, 1H, 1H_{ar}), 7.36-7.43 (m, 2H, 2H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.8, 154.3, 134.5, 129.0 ; **CH** : 129.7, 115.8, 112.6 ; **CH**₂ : 50.0 ; **CH**₃ : 55.4, 29.6.

Analyse	calculée pour C ₁₀ H ₁₁ NO ₂	C : 67.78	H : 6.26	N : 7.90
	trouvée	C : 67.80	H : 6.38	N : 7.75

• 4-benzyloxy-2-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (28)



Rendement: 87%

Point de fusion : 129-131°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.17 (s, 3H, NMe), 4.34 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 5.15 (s, 2H, Ar-CH₂-O), 7.04 (d, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}), 7.25-7.41 (m, 7H, 7H_{ar}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 170.9, 159.7, 153.5, 134.7, 122.9 ; CH : 129.6, 128.7, 128.2, 127.3, 116.0, 113.9 ; CH₂ : 70.1, 50.0 ; CH₃ : 29.5.

Analyse	calculée pour C ₁₆ H ₁₅ NO ₂	C : 75.87	H : 5.97	N: 5.53
	trouvée	C : 75.91	H : 6.10	N : 5.77

• 7-méthyl-7,8-dihydro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-e]isoindol-6-one (29)



Rendement : 89%

Point de fusion : 183-185°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.09 (s, 3H, NMe), 4.23 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 6.00 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.84 (d, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}), 7.30 (d, *J*=7.8, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 167.8, 150.3, 141.5, 128.0, 120.5; **CH** : 117.8, 108.5 ; **CH**₂ : 102.0 (O-CH₂-O), 48.6 ; **CH**₃ : 29.5.

Analyse	calculée pour C ₁₀ H ₉ NO ₃	C : 62.82	H : 4.74	N:7.33
	trouvée	C : 62.91	H : 4.92	N : 7.39

• 5,6-diméthoxy-2-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (30)



Rendement : 94%

Point de fusion : 133-134°C (lit.¹⁵ : 145-146°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.13 (s, 3H, NMe), 3.90 (s, 6H, 2 × OMe), 4.24 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 6.87 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.26 (m, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.9, 152.3, 149.6, 134.4, 125.2 ; **CH** : 105.3, 104.9 ; **CH**₂ : 51.6 ; **CH**₃ : 56.2 (2 × OCH₃), 29.5.

• 4-méthoxy-2-(4-méthoxybenzyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (31)



Rendement : 88%

Point de fusion : 91-92°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.77 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.17 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 4.71 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 6.84 (d, *J*=8.8, 2H, 2H_{ar} du PMB), 6.96 (d, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}), 7.23 (d, *J*=8.8, 2H, 2H_{ar} du PMB), 7.40 (t, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}), 7.47 (d, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.5, 159.1, 154.4, 134.4, 129.3, 129.2 ; **CH** : 129.7, 129.6 (2CH_{ar}), 115.9, 114.1 (2CH_{ar}), 112.6 ; **CH**₂ : 47.2, 45.8 ; **CH**₃ : 55.3.

Analyse	calculée pour $C_{17}H_{17}NO_3$	C : 72.07	H : 6.05	N : 4.94
	trouvée	C : 72.26	H : 6.17	N: 5.15

• 4-benzyloxy-2-(4-méthoxybenzyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (32)



Rendement: 89%

Point de fusion : 104-105°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.78 (s, 3H, OMe), 4.22 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 4.73 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 5.10 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 6.85 (d, *J*=8.5, 2H, 2H_{ar}), 7.03 (d, *J*=8.1, 1H, 1H_{ar}), 7.14-7.42 (m, 8H, 8H_{ar}), 7.50 (d, *J*=7.6, 1H_{ar}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 168.4, 159.1, 153.7, 136.3, 134.6, 129.7, 129.2 ; CH : 129.6, 129.5 (2CH_{ar}), 128.7 (2CH_{ar}), 128.2, 127.4 (2CH_{ar}), 116.2, 114.1 (2CH_{ar}), 113.9 ; CH₂ : 70.1 (O-CH₂-Ar), 47.3, 45.8 ; CH₃ : 55.3.

 Analyse
 calculée pour $C_{23}H_{21}NO_3$ C : 76.86
 H : 5.89
 N : 3.90

 trouvée
 C : 76.97
 H : 6.07
 N : 4.09

• 7-(4-méthoxybenzyl)-7,8-dihydro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-e]isoindol-6-one (33)



Rendement : 95%

Point de fusion : 146-147°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.73 (s, 3H, OMe), 4.13 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 4.65 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 5.96 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.81 (d, *J*=8.5, 2H, 2H_{ar} du PMB), 6.85 (d, *J*=8.0, 1H, 1H_{ar}), 7.18 (d, *J*=8.5, 2H, 2H_{ar} du PMB), 7.37 (d, *J*=7.8, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 167.6, 159.1, 150.4, 141.7, 129.0, 127.8, 120.8 ; **CH** : 129.5 (2CH_{ar} du PMB), 118.1, 114.1 (2CH_{ar} du PMB), 108.6 ; **CH**₂ : 102.0 (O-CH₂-O), 45.9, 45.8 ; **CH**₃ : 55.2.

Partie expérimentale - Chapitre I

Analyse	calculée pour C ₁₇ H ₁₅ NO ₄	C : 68.68	H : 5.09	N : 4.71
	trouvée	C : 68.64	H : 5.21	N : 4.76

II. SYNTHESE DE *1*H-6-OXA-1-AZA-DIBENZO[*cd,g*]AZULEN-2-ONES : APPLICATION A LA SYNTHESE TOTALE DE L'ARISTOYAGONINE

A) Synthèse d'isoindolinones α-phosphorylées 20, 25 et 38



Les isoindolinones 20 et 25 ont été caractérisées dans la partie I de ce chapitre, respectivement aux pages 184 et 187.

1) Synthèse du 3-benzyloxy-N-diphényphosphinoylméthyl-2,4-diméthoxy-N-méthylbenzamide 37

• 2-benzyloxy-1,3-diméthoxybenzène (34)



A une solution contenant du 2,6-diméthoxyphénol (10.00 g, 64.9 mmol) et du carbonate de potassium (13.40 g, 1.5 éq., 97.4 mmol) dans 70 ml de DMF fraîchement distillé est ajouté du bromure de benzyle (9.3 ml, 77.9 mmol, 1.2 éq.). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement, le mélange est filtré sur célite et de l'éther diéthylique (50 ml) est ajouté au filtrat. Cette solution est alors lavée avec une solution d'hydroxyde de sodium à 5% (2 \times 40 ml), puis à l'eau, à la saumure et enfin séchée sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, le brut est distillé sous vide poussé : on obtient un liquide incolore.

Rendement : 57%

Point d'ébullition (°C) : 125-127°C à 0.2-0.4 mm Hg (lit.¹⁶ : 168°C à 2.2 mm Hg) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.83 (s, 6H, 2CH₃), 5.11 (s, 2H, CH₂), 6.61 (d, *J*=8.3, 2H, 2H_{ar}), 7.04 (t, *J*=8.4, 1H, 1H_{ar}), 7.35-7.44 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.61 (d, *J*=6.8, 2H, 2H_{ar}). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 153.9 (2C_{ar}), 138.2, 137.2 ; CH : 128.5 (2CH_{ar}), 128.2 (2CH_{ar}), 127.9, 123.9, 105.5 (2CH_{ar}); CH₂ : 75.0 ; CH₃ : 59.1 (2CH₃).

• 3-benzyloxy-2,4-diméthoxybenzaldéhyde¹⁷ (35)



Une solution de 2-benzyloxy-1,3-diméthoxybenzène 34 (7.70 g, 31.5 mmol) dans 20 ml de DMF fraîchement distillé est mise sous argon et refroidie à 0-5°C (bain de glace). On ajoute alors goutte à goutte pendant deux heures de l'oxychlorure de phosphore POCl₃ (7.3 ml, 78.8 mmol, 2.5 éq.). Cette addition s'accompagne de la formation d'un gel blanc légèrement rose qui prend une coloration rouge au bout d'une heure à température ambiante. La solution est ensuite chauffée à 70°C pendant 4 heures. Le brut de la réaction est alors jeté sur la glace et extrait à l'éther diéthylique $(3 \times 50 \text{ ml})$. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure puis séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant organique, le brut est purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole (40-60) : on recueille une huile incolore.

Rendement: 74%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.90 (s, 3H, CH₃), 4.01 (s, 3H, CH₃), 5.03 (s, 2H, CH₂), 6.75 (d, *J*=8.8, 1H, 1H_{ar}), 7.32-7.41 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.47-7.49 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.62 (d, *J*=8.8, 2H, 2H_{ar}), 10.25 (s,1H, CHO).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 159.5, 157.4, 140.5, 137.1, 123.4 ; CH : 188.9, 128.4 (2CH_{ar}), 128.3 (2CH_{ar}), 128.2, 124.4, 107.5 ; CH₂: 75.3 ; CH₃ : 62.6, 56.2.

• acide 3-benzyloxy-2,4-diméthoxybenzoïque (36)



L'acide benzoïque est obtenu par oxydation au moyen du réactif de Jones à partir de l'aldéhyde précédent 35 selon le mode opératoire décrit aux pages 174-175.

Rendement : 81%

Point de fusion : 102-104°C (lit.¹⁸ : 105-106°C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.89 (s, 3H, CH₃), 4.05 (s, 3H, CH₃), 5.00 (s, 2H, CH₂),
6.78 (d, J=9.0, 1H, 1H_{ar}), 7.31-7.46 (m, 5H, 5H_{ar}), 7.87 (d, J=8.8, 1H, 1H_{ar}), 11.19 (br. s, 1H, CO₂H).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 166.4, 158.5, 153.7, 140.4, 136.8, 114.7 ; **CH** : 128.5, 128.45 (2CH_{ar}), 128.41 (2CH_{ar}), 128.3, 108.0 ; **CH**₂ : 75.5 ; **CH**₃ : 62.7, 56.2

• 3-benzyloxy-N-diphényphosphinoylméthyl-2,4-diméthoxy-N-méthylbenzamide (37)



Le benzamide est obtenu à partir du chlorure d'acide issu de l'acide benzoïque 36 et de l'amine- α -phosphorylée 3 selon le protocole expérimental décrit à la page 179.

Rendement : 88%

Point de fusion : 44-45°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.01 (s, 3H, NMe), 3.56 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.59 (br. s, 2H, N-CH₂-P), 4.97 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 6.36 (d, *J*=8.5, 1H, 1H_{ar}), 6.54 (d, *J*=8.5, 1H, 1H_{ar}), 7.23-7.33 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.38-7.41 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.45-7.56 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.90-7.96 (m, 4H, 4H_{ar}).

RMN¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 169.1 (d, *J*=2), 154.9, 150.4, 140.5, 137.2, 131.1 (d, *J*_{C-P}=97, 2C_{ar}), 122.9; **CH** : 132.2 (d, *J*_{C-P}=3, 2CH_{ar}), 131.2 (d, *J*_{C-P}=9, 4CH_{ar}), 128.7 (d, *J*_{C-P}=12, 4CH_{ar}), 128.4 (2CH_{ar}), 128.2 (2CH_{ar}), 128.0, 122.1, 107.5 ; **CH**₂ : 75.0 , 47.0 (d, *J*_{C-P}=77, N-CH₂-P) ; **CH**₃ : 61.4 (OMe), 56.0 (OMe), 38.3 (NMe).

RMN³¹**P** (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 31.39.

Analyse	calculée pour C ₃₀ H ₃₀ NO ₅ P	C : 69.89	H :5.87	N : 2.72
	trouvée	C : 70.05	H : 5.70	N : 2.74

2) Synthèse des isoindolinones α -phosphorylées 20, 25 et 38

4-benzyloxy-3-diphénylphosphinoyl-5-méthoxy-2-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one
 (38)



Cette isoindolinone α -phosphorylée a été obtenue par S_NAr à partir du benzamide *ortho*méthoxylé 37 selon le mode opératoire décrit à la page 184.

Rendement : 67%

Point de fusion : 161-162°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.00 (s, 3H, NMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.74 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 4.87 (d, *J*_{H-P}=7.6, 1H, N-CH-P), 6.98 (d, *J*=8.1, 1H, 1H_{ar}), 7.09-7.13 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.25-7.47 (m, 12H, 12H_{ar}), 7.61-7.68 (m, 2H, 2H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 168.3, 155.2 (d, *J*=2), 142.5 (d, *J*=3), 137.0, 132.8 (d, *J*=3), 130.8 (d, *J*_{C-P}=96), 127.9 (d, *J*_{C-P}=97), 126.9 (d, *J*=2) ; **CH** : 132.4 (d, *J*_{C-P}=3), 132.2 (d, *J*_{C-P}=3), 131.7 (d, *J*_{C-P}=8, 2CH_{ar}), 131.6 (d, *J*_{C-P}=9, 2CH_{ar}), 128.7 (2CH_{ar} du OBn), 128.26 (2CH_{ar} du OBn), 128.25 (d, *J*_{C-P}=12, 2CH_{ar}), 128.21 (d, *J*_{C-P}=12, 2CH_{ar}), 128.19, 119.6, 113.7, 63.6 (d, *J*_{C-P}=70, Ar-CH-P) ; **CH**₂ : 74.4 ; **CH**₃ : 56.3 (OMe), 30.8 (NMe).

RMN ³¹**P** (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 30.32.

Analyse	calculée pour C ₂₉ H ₂₆ NO ₄ P	C : 72.04	H : 5.42	N : 2.90
	trouvée	C : 72.35	H : 5.20	N : 3.09

B) Synthèse des énamides parents 42-44

1) Synthèse des aldéhydes ortho-bromés 39 et 41

• 6-bromobenzo[1,3]dioxole-5-carbaldéhyde (6-bromopipéronal)¹⁹ (39)



A une suspension de fer (Fe^0) (4.00 g, 70 mmol) dans 150 ml d'acide acétique glacial vigoureusement agitée est ajouté du dibrome (17.60 g, 110 mmol), la vitesse de l'addition étant réglée de manière à éviter tout échauffement. La solution est agitée pendant 20 minutes puis on additionne goutte à goutte une solution de pipéronal (10.00 g, 67 mmol) dans 150 ml d'acide acétique glacial. Après 5 minutes d'agitation, on ajoute une nouvelle fois 11.20 g (70 mmol) de dibrome.

Le mélange est agité pendant plusieurs jours, des additions périodiques de brome aidant à entretenir la réaction. Au bout de 5 jours d'agitation, le solvant est évaporé sous pression réduite, le mélange est alors dissout dans du dichlorométhane (500 ml) et un peu d'eau ; puis neutralisé par de l'hydroxyde de sodium NaOH solide et enfin filtré sur célite. Le filtrat obtenu est lavé à la saumure puis séché sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le solide blanc obtenu est recristallisé dans l'éthanol à 95% pour donner un solide blanc cotonneux.

Rendement : 81%

Point de fusion : 129-131°C (lit.¹⁹ : 131-132°C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 6.07 (s, 2H, O-CH₂-O), 7.04 (s, 1H, H_{ar}), 7.34 (s, 1H, H_{ar}), 10.16 (s, 1H, CHO).
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 153.4, 148.2, 128.0, 121.6 ; CH : 190.4 (CHO), 113.3, 108.1 ; CH₂ : 102.8.

• 2-bromo-3,4-diméthoxybenzaldéhyde (41)

1) Synthèse du 2-bromo-3-hydroxy-4-méthoxybenzaldéhyde (2-bromoisovanilline) (40)



A un mélange d'isovanilline (5.00 g, 32.9 mmol), d'acétate de sodium (5.45 g, 66.4 mmol, 2 éq.) et de fer (0.15 g, 2.69 mmol) dans de l'acide acétique glacial (70 ml) est ajoutée goutte à goutte et sous atmosphère d'azote, une solution de dibrome (1.8 ml, 35.1 mmol, 1.06 éq.) dans de l'acide acétique glacial (6 ml). La suspension est agitée une heure à température ambiante puis versée dans de l'eau glacée (200 ml), le précipité blanc ainsi formé est filtré puis recristallisé dans un mélange hexane-toluène : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 69%

Point de fusion : 207-208°C (lit.²⁰ : 208-209°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, DMSO d₆, δ ppm, *J* Hz) : 3.91 (s, 3H, OCH₃), 7.09 (d, *J*_{ortho}=8.3, 1H, 1H_{ar}), 7.38 (d, *J*_{ortho}=8.3, 1H, 1H_{ar}), 9.91 (br. s, 1H, OH), 10.08 (s, 1H, CHO).

RMN¹³**C** (75 MHz, DMSO d₆, δ ppm) : **C** : 153.3, 144.0, 126.7, 113.5 ; **CH** : 190.8, 122.0, 110.3 ; **CH**₃ : 56.5.

2) Synthèse du 2-bromo-3,4-diméthoxybenzaldéhyde (41)



Un mélange contenant de la 2-bromoisovanilline **40** (4.62 g, 20 mmol), de l'iodure de méthyle (1.4 ml, 22 mmol, 1.1 éq.) et de la potasse KOH (1.23 g, 22 mmol, 1.1 éq) dans l'éthanol absolu (50 ml) est chauffé à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement du mélange, le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu est dissous dans de l'éther diéthylique (50 ml). La

phase organique est lavée avec une solution de soude à 10% (40 ml) puis à la saumure (40 ml) et enfin séchée sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le solide obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 66%

Point de fusion : 78-79°C (lit.²¹ : 83-84°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 6.94 (d, $J_{\text{ortho}}=7.8, 1\text{H}, 1\text{H}_{\text{ar}}$), 7.71 (d, $J_{\text{ortho}}=7.8, 1\text{H}, 1\text{H}_{\text{ar}}$), 10.22 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 158.6, 146.3, 127.3, 123.1 ; **CH** : 190.9, 126.5, 110.9 ; **CH**₃ : 60.6, 56.3.

2) Synthèse des énamides parents 42-44

A une solution d'isoindolinone α -phosphorylée 20, 25 et 38 (0.93 mmol) dans du THF fraîchement distillé (20 ml) est additionnée goutte à goutte, sous atmosphère d'argon et à une température de -78°C une solution de KHMDS (2 ml, 0.5 M dans le toluène, 1.05 éq., 0.98 mmol). La solution devient orange foncé. Le mélange est maintenu à -78 °C pendant 30 minutes et une solution d'aldéhyde 39, 41 et le 2-bromobenzaldéhyde (0.93 mmol) dans du THF (4 ml) est alors additionnée goutte à goutte. L'addition terminée, la solution est progressivement ramenée à 0°C. Après agitation à température ambiante pendant 2 heures, la solution s'éclaircit et se trouble, mettant en évidence la formation de phosphinate.

Le brut est alors hydrolysé par une solution de chlorure d'ammonium (10 ml d'une solution à 10%), puis extrait à l'éther éthylique (2×25 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé sous pression réduite. Les solides résiduels obtenus sont recristallisés dans l'éthanol absolu

• (Z)-3-(2-bromobenzylidène)-4-méthoxy-2-méthyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (42)



Expérience NOE : 2 irradiations N-CH₃ et O-CH₃



Rendement : 69%

Point de fusion : 166-167°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.90 (s, 3H, N-CH₃), 3.99 (3H, s, O-CH₃), 7.09-7.50 (m, 7H, 7H_{ar}), 7.62 (d, *J*=7.9, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.5 (CO), 155.3, 136.8, 136.3, 130.9, 124.5, 124.1 ; **CH** : 132.3, 131.7, 130.2, 128.9, 126.7, 115.5, 114.2, 111.3 ; **CH**₃ : 55.7 (O-CH₃), 30.1 (N-CH₃).

Analyse	calculée pour C ₁₇ H ₁₄ BrNO ₂	C : 59.32	H : 4.10	N:4.07
	trouvée	C : 59.47	H : 3.97	N: 3.93

 (Z)-4-benzyloxy-3-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-ylméthylène)-2-(4-méthoxybenzyl)-2,3dihydro-1*H*-isoindol-1-one (43)



Expérience NOE : 1 irradiation N-CH₂-Ar-p-OMe



Données cristallographiques : F(000) = 2336, système monoclinique, a = 11.329(3) Å, b = 14.584(4) Å, c = 31.859(9) Å, $\alpha = 90^{\circ}$, $\beta = 92.945(5)^{\circ}$, $\gamma = 90^{\circ}$, V = 5257(3) Å³, groupe d'espace : P2(1)/n, Z = 8, $D_c = 1.442$ g.cm⁻³, μ (Mo K α) = 16.06 cm⁻¹ (et voir annexe 1).

Rendement : 72%

Point de fusion : 160-161°C

RMN ¹**H** (300 MHz, DMSO d₆, δ ppm, *J* Hz) : 3.64 (s, 3H, OCH₃), 4.74 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 5.32 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 6.09 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.49 (d, *J*=8.8, 2H, 2H_{ar} du PMB), 6.68 (d, *J*=8.8, 2H, 2H_{ar} du PMB), 6.84 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.07 (s, 1H, 1H_{ar} ou 1H_{éthylénique}), 7.15 (s, 1H, 1H_{ar} ou 1H_{éthylénique}), 7.28-7.59 (m, 8H, 8H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, DMSO d₆, δ ppm) : **C** : 167.8, 158.3, 154.1, 147.8, 146.7, 136.2, 133.7, 129.7, 128.7, 128.2, 124.1, 115.4 ; **CH** :130.8, 128.6 (2CH_{ar}), 128.2, 127.8 (2CH_{ar}), 127.2 (2CH_{ar}), 116.6, 114.1, 113.7 (2CH_{ar}), 112.0, 111.9, 111.2 ; **CH**₂ : 102.2 (O-CH₂-O), 70.2 (O-CH₂-Ar), 43.4 (N-CH₂-Ar) ; **CH**₃ : 55.1.

 Analyse
 calculée pour $C_{31}H_{24}BrNO_5$ C: 65.27
 H: 4.24
 N: 2.46

 trouvée
 C: 65.23
 H: 4.39
 N: 2.57

 4-benzyloxy-3-(2-bromo-3,4-diméthoxybenzylidène)-5-méthoxy-2-méthyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (44)



Mélange des deux isomères : Z(69%) et E(31%) avec un rendement global de 71%.

Expérience NOE : 2 irradiations N-CH₃ et O-CH₂-Ar





isomère Z



201

Partie expérimentale - Chapitre I

isomère	N-CH ₃	O-CH ₂ -Ar	Hénamide
Z	2.89	5.20	7.21
E	3.39	4.31	6.47

Traitement du brut réactionnel : I_2 , hexane $\Rightarrow Z$ uniquement :

Point de fusion : 132-133°C (configuration *Z*)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.89 (s, 3H, N-CH₃), 3.87 (s, 3H, O-CH₃), 3.88 (s, 3H, O-CH₃), 3.96 (s, 3H, O-CH₃), 5.20 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 6.85 (d, *J*=8.5, 1H, 1H_{ar}), 6.94 (d, *J*=8.5, 1H, 1H_{ar}), 7.04 (d, *J*=8.3, 1H, 1H_{ar}), 7.21 (s, 1H, H_{énamide}), 7.30-7.36 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.51 (d, *J*=7.8, 2H, 2H_{ar}), 7.60 (d, *J*=8.3, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 168.5, 156.4, 152.8, 143.0, 136.9, 135.5, 129.6, 129.4, 122.6, 120.1 ; CH : 128.6 (2CH_{ar}), 128.5 (2CH_{ar}), 128.3, 126.6, 119.6, 113.1, 111.1, 110.6 ; CH₂ : 74.7 ; CH₃ : 60.6 (OCH₃), 56.4 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 30.4 (NCH₃).

Analyse	calculée pour C ₂₆ H ₂₄ BrNO ₅	C : 61.19	H : 4.74	N : 2.74
	trouvée	C : 60.98	H : 4.84	N : 2.50

C) Synthèse des benzoxépinoisoindolones 48-50

1) Synthèse des 4-hydroxyisoindolinones 45-47

• (Z)-3-(2-bromobenzylidène)-4-hydroxy-2-méthyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (45)



A une solution contenant l'énamide protégé 42 (0.53 mmol) dans du dichlorométhane fraîchement distillé (15 ml) maintenue sous atmosphère d'argon et refroidie à une température de 0°C, est ajoutée une solution de tribromure de bore BBr₃ (1.06 ml, 1.0 M dans le dichlorométhane, 1.06 mmol, 2 éq.). On laisse la température remonter à l'ambiante puis l'agitation est maintenue pendant 3 heures. L'excès de BBr₃ est ensuite neutralisé avec du méthanol (3×5 ml) et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est ensuite dissous dans de l'acétate d'éthyle (20 ml) puis lavé à l'eau (20 ml) et à la saumure (20 ml) et enfin séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le solide obtenu est purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant 50-50 acétate d'éthyle-éther de pétrole puis recristallisé dans l'éthanol absolu.

Rendement : 74%

Point de fusion : 264-265°C

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆, δ ppm, J Hz) : 2.78 (s, 3H, N-CH₃), 3.42 (br. s, 1H, OH), 6.47 (s, 1H, 1H_{éthylénique}), 6.89 (d, J=8.1, 1H, 1H_{ar}), 7.06-7.38 (m, 4H, 4H_{ar}), 7.53 (d, J=7.5, 1H, 1H_{ar}), 7.62 (d, J=8.0, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, DMSO d₆, δ ppm) : **C** : 172.8 (CO), 158.6, 141.3, 141.2, 135.2, 129.0, 127.0 ; **CH** : 137.3 (2CH_{ar}), 135.6, 134.5, 132.4, 124.9, 118.8, 114.5 ; **CH**₃ : 34.8.

Analyse	calculée pour C ₁₆ H ₁₂ BrNO ₂	C : 58.20	H : 3.66	N:4.24
	trouvée	C : 58.02	H : 3.81	N:4.33

Déprotection au BCl₃ (R⁶=Bn) : A une solution contenant l'énamide protégé 43 ou 44 (0.53 mmol) dans du dichlorométhane fraîchement distillé (15 ml) maintenue sous atmosphère d'argon et refroidie à une température de -78°C, est ajouté goutte à goutte une solution de trichlorure de bore BCl₃ (1.06 ml, 1.06 mmol, 2 éq., 1 M dans le dichlorométhane). Après deux heures de réaction à une température de -78°C, l'excès de réactif est neutralisé par addition de 5 ml de méthanol. L'opération de neutralisation du trichlorure de bore est renouvelée trois fois. Après évaporation des solvants organiques sous pression réduite, le brut solide obtenu est solubilisé dans de l'éther diéthylique (25 ml), la phase organique est ensuite lavée à la saumure (20 ml).

Après évaporation du solvant, le solide obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant 50-50 acétate d'éthyle-éther de pétrole puis recristallisé dans l'éthanol absolu.

 (Z)-3-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-ylméthylène)-4-hydroxy-2-(4-méthoxybenzyl)-2,3dihydro-1*H*-isoindol-1-one (46)



Données cristallographiques : F(000) = 488, système triclinique, a = 8.363(2) Å, b = 8.973(2) Å, c = 13.585(3) Å, $\alpha = 84.139(4)^{\circ}$, $\beta = 83.300(4)^{\circ}$, $\gamma = 81.418(4)^{\circ}$, V = 997.4(4) Å³, groupe d'espace P-1, Z = 2, $D_c = 1.599$ g.cm⁻³, μ (Mo K α) = 0.21 cm⁻¹ (et voir annexe 2).

Rendement : 72%

Point de fusion : 218 -219°C

RMN ¹**H** (300 MHz, DMSO d₆, δ ppm, *J* Hz) : 3.68 (s, 3H, OCH₃), 4.75 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 6.12 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.52 (d, *J*=8.3, 2H, 2H_{ar} du PMB), 6.72 (d, *J*=8.3, 2H, 2H_{ar} du PMB), 6.82 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.05 (s, 1H, 1H_{éthylénique} ou 1H_{ar}), 7.18-7.21 (m, 2H, 2H_{ar} ou 1H_{ar} + 1H_{éthylénique}), 7.33 (d, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}), 7.42 (t, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}), 10.93 (br. s, 1H, OH).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO d₆, δ ppm) : C : 168.0, 158.2, 153.4, 147.7, 146.6, 134.2, 129.7, 128.8, 128.5, 122.5, 115.2 ; CH : 130.3, 127.1 (2CH_{ar} du PMB), 119.8, 113.9, 113.6 (2CH_{ar} du PMB), 111.8, 111.2, 110.6 ; CH₂ : 102.1 (O-CH₂-O), 43.7 (N-CH₂-Ar) ; CH₃ : 55.0.

Analyse	calculée pour C ₂₄ H ₁₈ BrNO ₅	C : 60.02	H : 3.78	N : 2.92
	trouvée	C : 60.27	H : 3.54	N:3.12

• (Z)-3-(2-bromo-3,4-diméthoxybenzylidène)-4-hydroxy-5-méthoxy-2-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (47)



Expérience NOE : irradiation N-CH₃



Rendement : 78% Point de fusion : 207-208°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.92 (s, 3H, NCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 6.53 (s, 1H, 1H_{éthylénique}), 6.86 (d, *J*=8.5, 1H, 1H_{ar}), 6.95 (d, *J*=8.2, 1H, 1H_{ar}), 7.02 (d, *J*=8.5, 1H, 1H_{ar}), 7.09 (s, 1H, OH), 7.40 (d, *J*=8.2, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.6 (CO), 152.7, 149.9, 146.4, 141.1, 135.6, 129.6, 122.9, 122.3, 120.1 ; **CH** : 126.7, 115.4, 110.9, 110.7, 110.6 ; **CH**₃ : 60.5, 56.6, 56.1, 30.2.

Analyse	calculée pour $C_{19}H_{18}BrNO_5$	C : 54.30	H : 4.32	N: 3.33
	trouvée	C : 54.44	H : 4.24	N : 3.52

2) Synthèse de 1H-6-oxa-1-aza-dibenzo[cd,g]azulèn-2-ones 48-50

Une solution contenant de la 4-hydroxy-isoindolinone 45-47 (0.5 mmol), du carbonate de césium Cs_2CO_3 (2 éq., 1.0 mmol, 326 mg) et du $(CuOTf)_2$.toluène (13 mg, 0.025 mmol, 5% molaire) dans 12 ml de pyridine distillée et dégazée, est portée à reflux pendant 24 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est jeté dans une solution d'acide chlorhydrique 10% (25 ml) puis extrait au chloroforme (3 × 20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution de soude à 10% (40 ml), à la saumure et enfin séchées sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, le solide obtenu est recristallisé dans le méthanol.

• 1-méthyl-1*H*-6-oxa-1-aza-dibenzo[*cd*,*g*]azulèn-2-one (48)



Rendement : 76%

Point de fusion : 148-149°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.21 (s, 3H, N-CH₃), 5.66 (s, 1H_{éthylénique}), 6.82-6.95 (m, 4H, 4H_{ar}), 7.04-7.10 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.20-7.28 (m, 2H, 2H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 166.3, 153.7, 153.3, 137.2, 130.3, 126.8, 125.9 ; **CH** : 132.2, 131.8, 129.7, 125.0, 121.9, 121.0, 117.6, 108.2 ; **CH**₃ : 25.6.

Analyse	calculée pour $C_{16}H_{11}NO_2$	C : 77.10	H : 4.45	N:5.62
	trouvée	C : 76.95	H : 4.53	N : 5.55

• 1-(4-méthoxybenzyl)-[1,3]dioxolo[7,8]benzoxépino[4,3,2-cd]isoindol-2(1H)-one (49)



Rendement : 82%

Point de fusion : 196.5-197.0°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.88 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 5.56 (s, 1H, 1H_{éthylénique}), 5.90 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.26 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.44 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.83-6.90 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.18-7.39 (m, 4H, 4H_{ar}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 166.2, 159.0, 153.2, 148.54, 148.47, 144.7, 134.9, 129.8, 128.6, 126.7, 120.0 ; CH : 132.2, 128.4 (2CH_{ar} du PMB), 121.1, 118.1, 114.2 (2CH_{ar} du PMB), 109.9, 109.4, 103.9 ; CH₂ : 102.0, 42.4 ; CH₃ : 55.3.

Analyse	calculée pour $C_{24}H_{17}NO_5$	C :72.17	H : 4.29	N:3.51
	trouvée	C : 72.04	H : 4.11	N: 3.39

• Aristoyagonine 5,7,8-triméthoxy-1-méthyl-1*H*-6-oxa-1-aza-dibenzo[*cd*,*g*]azulèn-2-one (50)



Rendement : 82%

Point de fusion : 162-164°C (lit.²² : 165-166°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.21 (s, 3H, NCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 5.71 (s, 1H, 1H_{éthylénique}), 6.51 (d, *J*=8.6, 1H, 1H_{ar}), 6.63 (d, *J*=8.6, 1H, 1H_{ar}), 6.92 (d, *J*=8.2, 1H, 1H_{ar}), 7.32 (d, *J*=8.2, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 166.1, 154.9, 152.1, 148.1, 141.9, 141.5, 135.4, 127.8, 122.0, 121.6 ; **CH** : 125.8, 118.8, 114.9, 108.2, 107.9 ; **CH**₃ : 61.3 (OCH₃), 56.7 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 25.6 (NCH₃).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. A. Couture, E. Deniau, P. Woisel et P. Grandclaudon, Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2843.
- 2. A. G. Shipov, N. A. Orlova et Y. J. Baukov, J. Gen. Chem. USSR 1984, 3, 2362.
- 3. A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon et P. Woisel, Tetrahedron 1996, 52, 4433.
- (a) M. Shiozaki et H. Masuko, *Heterocycles* 1984, 22, 1727; (b) M. Shiozaki et H. Masuko, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1987, 60, 645.
- 5. L. D. Quin et R.E. Montgomery, J. Org. Chem. 1963, 28, 3315.
- 6. A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon et P. Woisel, Tetrahedron 1997, 53, 10313.
- 7. D. L. Boger, J. Hong, M. Hikota et M. Ishida, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 2471.
- 8. R. G. F. Giles, I. R. Green, Y. Gruchlik et F. J. Oosthuizen, Aust. J. Chem 2000, 53, 341.
- 9. L. F. Fieser et M. Fieser, "Reagents for organics synthesis", John Wiley & Sons, New York 1967, 142.
- 10. S. C. Datta, V. V. S. Murti et T. R. Seshadri, Indian J. Chem. 1969, 7, 110.
- 11. F. E. Ziegler et K. W. Fowler, J. Org. Chem 1976, 41, 1564.
- 12. A. Garcia, L. Castedo et D. Dominguez, Tetrahedron 1995, 51, 8585
- 13. M. Loriot, J.-P. Robin et E. Brown, Tetrahedron 1984, 40, 2529.
- 14. H. A. Lloyd, K. S. Warren et H. M. Fales, J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 5544.
- 15. P. Mason, J. Chem. Soc. 1914, 105, 2019.
- 16. D. M. X. Donnelly, P. J. Keenan et J. P. Prendergast, Phytochemistry 1973, 12, 1157.
- 17. T. Kametani et K. Fukumoto, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1968, 2156.
- 18. T. Kametani et T. Kohno, Chem. Pharm. Bull. 1971, 19, 2102.
- 19. P. C. Conrad, P. L. Kwiatkowski et P. L. Fuchs, J. Org. Chem. 1987, 52, 586.
- 20. E. Fujita, Y. Nagao, K. Koneko, Chem. Pharm. Bull. 1978, 12, 3743.
- 21. S. Wiegard, H. J. Schaefer, Tetrahedron 1995, 18, 5341.
- (a) A. Rodriguez de Lera, R. Suau et L. Castedo, J. Heterocyclic Chem. 1987, 24, 313; (b) M. Rita Paleo, C. Lamas, L. Castedo et D. Dominguez, J. Org. Chem. 1992, 57, 2029.

ANNEXE 1

```
_audit_creation_method
                                  SHELXL-97
_chemical_name_systematic
(Z)-4-benzyloxy-3-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene)-2-(4-methoxybenzyl)-
2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one
_chemical_melting_point
                                  160-161 °C
chemical formula_sum
 'C31 H24 Br N 05'
_chemical_formula_weight
                                  570.42
loop
 _atom_type_symbol
 _atom_type_description
 _atom_type_scat_dispersion_real
 _atom_type_scat_dispersion_imag
 _atom_type_scat_source
 'C' 'C' 0.0033
                     0.0016
 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
 'H'
     ' H '
           0.0000 0.0000
 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
            0.0061
                     0.0033
 ' N '
     יאי
 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
           0.0106 0.0060
 10' 10'
 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
 'Br' 'Br' -0.2901 2.4595
 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
symmetry_cell_setting
                                  Monoclinic
_symmetry_space_group_name_H-M
                                 P2(1)/n
loop
 _symmetry_equiv_pos_as_xyz
 'x, y, z'
 '-x+1/2, y+1/2, -z+1/2'
 '-x, -y, -z'
 'x-1/2, -y-1/2, z-1/2'
```

_cell_length_a	11.329(3)
_cell_length_b	14.584(4)
_cell_length_c	31.859(9)
_cell_angle_alpha	90.00
_cell_angle_beta	92.945(5)
_cell_angle_gamma	90.00
_cell_volume	5257(3)
_cell_formula_units_Z	8
_cell_measurement_temperature	293 (2)
_exptl_crystal_density_diffrn	1.442
_exptl_crystal_density_method	'not measured'
_exptl_crystal_F_000	2336
_exptl_absorpt_coefficient_mu	1.606
_exptl_special_details	
_diffrn_ambient_temperature	293 (2)
_diffrn_radiation_wavelength	0.71073
_diffrn_radiation_type	MoK\a
_diffrn_radiation_source	'fine-focus sealed tube'
_diffrn_radiation_monochromator	graphite
_diffrn_reflns_number	34785
_diffrn_reflns_av_R_equivalents	0.0745
_diffrn_reflns_av_sigmaI/netI	0.1123
_diffrn_reflns_limit_h_min	-15
_diffrn_reflns_limit_h_max	15
_diffrn_reflns_limit_k_min	~19
_diffrn_reflns_limit_k_max	18
_diffrn_reflns_limit_l_min	-42
_diffrn_reflns_limit_l_max	42
_diffrn_reflns_theta_min	2.56
_diffrn_reflns_theta_max	28.69
_reflns_number_total	11366
_reflns_number_gt	6557
_reflns_threshold_expression	>2sigma(I)

computing_structure_solution 'SHELXS-97 (Sheldrick, 1990)' _computing_structure_refinement 'SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)'

_refine_special_details

Refinement of F^2^{-1} against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F², conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative F^2^{-1} . The threshold expression of $F^2^ > 2sigma(F^2^)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is

Partie expérimentale - Chapitre I

not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on $F^2^$ are statistically about twice as large as those based on F, and R-factors based on ALL data will be even larger.

_refine_ls_structure_factor_coef	Fsqd
_refine_ls_matrix_type	full
_refine_ls_weighting_scheme	calc
_refine_ls_weighting_details	
'calc w=1/[\s^2^(Fo^2^)+(0.0561P	$^{2^{+0.000P}}$ where P=(Fo ² +2Fc ²)/3'
_atom_sites_solution_primary	direct
_atom_sites_solution_secondary	difmap
_atom_sites_solution_hydrogens	geom
_refine_ls_hydrogen_treatment	mixed
_refine_ls_extinction_method	none
_refine_ls_number_reflns	11366
_refine_ls_number_parameters	877
_refine_ls_number_restraints	0
_refine_ls_R_factor_all	0.1100
_refine_ls_R_factor_gt	0.0515
_refine_ls_wR_factor_ref	0.1185
_refine_ls_wR_factor_gt	0.1031
_refine_ls_goodness_of_fit_ref	0.918
_refine_ls_restrained_S_all	0.918
_refine_ls_shift/su_max	0.024
_refine_ls_shift/su_mean	0.002
	•
loop_	
_atom_site_label	
_atom_site_type_symbol	
_atom_site_fract_x	
atom_site_fract_y	
_atom_site_fract_z	•
_atom_site_U_iso_or_equiv	
_atom_site_adp_type	
_atom_site_occupancy	
_atom_site_symmetry_multiplicity	
_atom_site_calc_flag	
_atom_site_refinement_flags	

_atom_site_disorder_assembly

```
_atom_site_disorder_group
Br1 Br 0.20635(3) 0.17637(3) 0.071732(12) 0.02860(11) Uani 1 1 d . . .
C1 C 0.1631(3) 0.1494(2) 0.12745(11) 0.0200(8) Uani 1 1 d . . .
```

```
C2 C 0.0568(3) 0.0991(2) 0.13219(13) 0.0237(9) Uani 1 1 d . . .
```

```
H2 H 0.009(3) 0.071(3) 0.1085(11) 0.034(11) Uiso 1 1 d . . .
C3 C 0.0266(3) 0.0835(2) 0.17291(12) 0.0213(8) Uani 1 1 d . . .
04 0 -0.0717(2) 0.03766(18) 0.18642(8) 0.0315(7) Uani 1 1 d . . .
C5 C -0.0656(4) 0.0433(3) 0.23151(14) 0.0339(10) Uani 1 1 d . .
H5A H -0.064(4) -0.019(3) 0.2448(13) 0.051(14) Uiso 1 1 d . . .
H5B H -0.129(3) 0.087(3) 0.2385(11) 0.029(11) Uiso 1 1 d . . .
06 0 0.0422(2) 0.09037(18) 0.24396(8) 0.0303(6) Uani 1 1 d .
C7 C 0.0945(3) 0.1145(2) 0.20714(11) 0.0195(8) Uani 1 1 d . . .
C8 C 0.1989(3) 0.1621(2) 0.20292(12) 0.0202(8) Uani 1 1 d . . .
H8 H 0.240(3) 0.189(2) 0.2288(9) 0.005(8) Uiso 1 1 d . . . .
C9 C 0.2356(3) 0.1792(2) 0.16147(11) 0.0182(8) Uani 1 1 d . . .
C10 C 0.3399(3) 0.2391(2) 0.15601(11) 0.0169(8) Uani 1 1 d . . .
H10 H 0.324(3) 0.288(2) 0.1359(11) 0.023(10) Uiso 1 1 d . . .
C11 C 0.4444(3) 0.2368(2) 0.17788(11) 0.0166(8) Uani 1 1 d . . .
C12 C 0.5338(3) 0.3121(2) 0.17967(11) 0.0186(8) Uani 1 1 d . . .
C13 C 0.5355(3) 0.3992(2) 0.15993(11) 0.0208(8) Uani 1 1 d . . .
014 0 0.4406(2) 0.42077(16) 0.13340(8) 0.0255(6) Uani 1 1 d . . .
C15 C 0.6327(3) 0.4570(3) 0.16764(12) 0.0248(9) Uani 1 1 d . . .
H15 H 0.641(3) 0.514(2) 0.1532(11) 0.028(11) Uiso 1 1 d . . .
C16 C 0.7257(3) 0.4293(3) 0.19574(12) 0.0248(9) Uani 1 1 d . . .
H16 H 0.786(3) 0.474(2) 0.2028(10) 0.013(9) Uiso 1 1 d . . .
C17 C 0.7239(3) 0.3436(2) 0.21610(12) 0.0232(8) Uani 1 1 d . . .
H17 H 0.789(3) 0.323(3) 0.2372(12) 0.037(11) Uiso 1 1 d . .
C18 C 0.6254(3) 0.2871(2) 0.20772(11) 0.0198(8) Uani 1 1 d . . .
C19 C 0.6008(3) 0.1922(2) 0.22270(11) 0.0201(8) Uani 1 1 d . . .
020 0 0.6642(2) 0.14078(16) 0.24512(8) 0.0238(6) Uani 1 1 d . . .
N21 N 0.4910(2) 0.16649(18) 0.20534(9) 0.0172(6) Uani 1 1 d . . .
C22 C 0.4650(3) 0.0656(2) 0.20113(12) 0.0199(8) Uani 1 1 d . . .
H22A H 0.500(3) 0.036(2) 0.2282(10) 0.010(8) Uiso 1 1 d . . .
H22B H 0.385(3) 0.060(2) 0.2012(11) 0.027(11) Uiso 1 1 d . . .
C23 C 0.5201(3) 0.0265(2) 0.16273(11) 0.0182(8) Uani 1 1 d . . .
C24 C 0.6405(3) 0.0027(2) 0.16378(12) 0.0208(8) Uani 1 1 d . . .
H24 H 0.693(3) 0.009(2) 0.1890(10) 0.016(9) Uiso 1 1 d .
C25 C 0.6929(3) -0.0284(2) 0.12794(12) 0.0222(9) Uani 1 1 d . . .
H25 H 0.771(3) -0.045(2) 0.1287(11) 0.025(10) Uiso 1 1 d . . .
C26 C 0.6291(3) -0.0379(2) 0.09062(12) 0.0205(8) Uani 1 1 d . . .
C27 C 0.5089(3) -0.0155(2) 0.08860(12) 0.0224(8) Uani 1 1 d . . .
H27 H 0.459(3) -0.0223(19) 0.0622(9) 0.005(8) Uiso 1 1 d . . .
C28 C 0.4560(3) 0.0162(2) 0.12462(12) 0.0211(8) Uani 1 1 d . . .
H28 H 0.376(3) 0.032(2) 0.1239(11) 0.028(11) Uiso 1 1 d . . .
029 0 0.6897(2) -0.07150(18) 0.05757(8) 0.0301(6) Uani 1 1 d . . .
C30 C 0.6307(4) -0.0726(4) 0.01748(14) 0.0424(12) Uani 1 1 d . . .
H30A H 0.555(4) -0.118(3) 0.0157(13) 0.051(13) Uiso 1 1 d . . .
```

H30B H 0.606(4) -0.005(3) 0.0091(13) 0.048(13) Uiso 1 1 d . . .

```
H_{30C} H_{0.683(4)} - 0.092(3) - 0.0032(14) 0.054(14) U iso 1 1 d . . .
C31 C 0.4384(4) 0.5120(3) 0.11370(14) 0.0288(9) Uani 1 1 d . . .
H31A H 0.450(3) 0.561(2) 0.1375(11) 0.022(10) Uiso 1 1 d . . .
H31B H 0.505(4) 0.514(3) 0.0955(14) 0.056(14) Uiso 1 1 d . .
C32 C 0.3198(3) 0.5220(3) 0.09001(12) 0.0257(9) Uani 1 1 d . .
C33 C 0.2578(3) 0.6045(3) 0.09275(13) 0.0271(9) Uani 1 1 d . . .
H33 H 0.288(3) 0.654(3) 0.1109(12) 0.034(11) Uiso 1 1 d .
C34 C 0.1485(4) 0.6145(3) 0.07081(13) 0.0306(10) Uani 1 1 d .
                                                               . .
H34 H 0.109(3) 0.677(3) 0.0739(11) 0.032(11) Uiso 1 1 d .
C35 C 0.1023(4) 0.5413(3) 0.04763(13) 0.0313(10) Uani 1 1 d . . .
H35 H 0.035(4) 0.551(3) 0.0316(13) 0.049(14) Uiso 1 1 d . . .
C36 C 0.1639(4) 0.4580(3) 0.04519(13) 0.0331(10) Uani 1 1 d . . .
H36 H 0.132(3) 0.404(3) 0.0301(11) 0.031(11) Uiso 1 1 d . . .
C37 C 0.2734(4) 0.4491(3) 0.06632(13) 0.0310(10) Uani 1 1 d .
H37 H 0.312(3) 0.389(3) 0.0662(11) 0.032(11) Uiso 1 1 d . . .
Br2 Br 0.68657(4) 0.65396(3) 0.042958(13) 0.03339(12) Uani 1 1 d . . .
C41 C 0.6468(3) 0.6975(2) 0.09690(12) 0.0239(9) Uani 1 1 d . . .
C42 C 0.5351(3) 0.7397(2) 0.10054(13) 0.0243(9) Uani 1 1 d . . .
H42 H 0.485(3) 0.747(2) 0.0756(10) 0.005(8) Uiso 1 1 d . .
C43 C 0.5073(3) 0.7666(2) 0.14045(12) 0.0221(9) Uani 1 1 d .
044 0 0.4033(2) 0.80612(17) 0.15297(8) 0.0294(6) Uani 1 1 d . . .
C45 C 0.4136(3) 0.8072(3) 0.19844(14) 0.0298(10) Uani 1 1 d . . .
H45A H 0.367(3) 0.761(3) 0.2099(12) 0.034(11) Uiso 1 1 d . . .
H45B H 0.394(3) 0.880(2) 0.2092(11) 0.031(10) Uiso 1 1 d . . .
046 0 0.5355(2) 0.79124(17) 0.21028(8) 0.0280(6) Uani 1 1 d . . .
C47 C 0.5845(3) 0.7569(2) 0.17483(12) 0.0229(9) Uani 1 1 d . . .
C48 C 0.6932(3) 0.7150(2) 0.17151(13) 0.0221(9) Uani 1 1 d . . .
H48 H 0.735(3) 0.706(2) 0.1953(10) 0.005(8) Uiso 1 1 d ....
C49 C 0.7255(3) 0.6842(2) 0.13138(11) 0.0205(8) Uani 1 1 d . . .
C50 C 0.8306(3) 0.6237(2) 0.12880(12) 0.0205(8) Uani 1 1 d . . .
H50 H 0.819(3) 0.565(3) 0.1120(12) 0.040(12) Uiso 1 1 d . . .
C51 C 0.9356(3) 0.6307(2) 0.15123(11) 0.0195(8) Uani 1 1 d . . .
C52 C 1.0190(3) 0.5540(2) 0.16024(11) 0.0209(8) Uani 1 1 d . . .
C53 C 1.0153(3) 0.4594(2) 0.14976(12) 0.0242(9) Uani 1 1 d . . .
054 0 0.9241(2) 0.43091(16) 0.12335(8) 0.0269(6) Uani 1 1 d . . .
C55 C 1.1043(3) 0.4016(3) 0.16637(13) 0.0274(9) Uani 1 1 d . . .
H55 H 1.105(3) 0.339(3) 0.1613(13) 0.044(13) Uiso 1 1 d . .
C56 C 1.1941(4) 0.4360(3) 0.19301(13) 0.0318(10) Uani 1 1 d . . .
H56 H 1.251(3) 0.391(3) 0.2040(12) 0.035(11) Uiso 1 1 d . . .
C57 C 1.1977(3) 0.5295(3) 0.20379(12) 0.0260(9) Uani 1 1 d . . .
```

H57 H 1.254(3) 0.553(2) 0.2215(11) 0.018(10) Uiso 1 1 d . . . C58 C 1.1092(3) 0.5878(2) 0.18759(11) 0.0206(8) Uani 1 1 d . . . C59 C 1.0893(3) 0.6881(3) 0.19440(11) 0.0216(8) Uani 1 1 d . . . 060 0 1.1520(2) 0.74397(17) 0.21358(8) 0.0256(6) Uani 1 1 d . . . N61 N 0.9833(2) 0.70915(19) 0.17305(9) 0.0194(7) Uani 1 1 d . . . C62 C 0.9570(3) 0.8074(2) 0.16267(13) 0.0222(8) Uani 1 1 d . . . H62A H 0.873(3) 0.817(2) 0.1606(9) 0.008(8) Uiso 1 1 d . . . H62B H 0.989(4) 0.843(3) 0.1892(14) 0.063(15) Uiso 1 1 d . . . C63 C 1.0113(3) 0.8364(2) 0.12229(11) 0.0209(8) Uani 1 1 d . . . C64 C 1.1310(3) 0.8616(3) 0.12205(13) 0.0235(9) Uani 1 1 d . . . H64 H 1.172(3) 0.865(2) 0.1464(11) 0.023(10) Uiso 1 1 d . . C65 C 1.1845(3) 0.8833(3) 0.08503(13) 0.0277(9) Uani 1 1 d . . . H65 H 1.264(3) 0.897(2) 0.0859(11) 0.029(11) Uiso 1 1 d . . . C66 C 1.1195(3) 0.8823(3) 0.04706(12) 0.0262(9) Uani 1 1 d . . . C67 C 0.9997(3) 0.8585(2) 0.04672(12) 0.0231(9) Uani 1 1 d . . . H67 H 0.962(3) 0.857(2) 0.0210(11) 0.019(10) Uiso 1 1 d . . . C68 C 0.9482(3) 0.8359(2) 0.08397(12) 0.0229(8) Uani 1 1 d . . . H68 H 0.868(3) 0.819(2) 0.0830(11) 0.028(10) Uiso 1 1 d . . . 069 0 1.1804(2) 0.90596(19) 0.01233(8) 0.0342(7) Uani 1 1 d . . . C70 C 1.1204(5) 0.8955(4) -0.02742(14) 0.0373(11) Uani 1 1 d . . . H70A H 1.055(4) 0.941(3) -0.0299(14) 0.060(15) Uiso 1 1 d . . . H70B H 1.094(4) 0.832(3) -0.0317(14) 0.063(16) Uiso 1 1 d . . . H70C H 1.170(4) 0.918(3) -0.0475(13) 0.040(13) Uiso 1 1 d . . . C71 C 0.9139(4) 0.3328(3) 0.11452(14) 0.0307(10) Uani 1 1 d . . . H71A H 0.913(3) 0.299(3) 0.1425(13) 0.041(12) Uiso 1 1 d . . . H71B H 0.983(4) 0.313(3) 0.0997(12) 0.043(12) Uiso 1 1 d . . . C72 C 0.7997(3) 0.3179(3) 0.08930(13) 0.0280(9) Uani 1 1 d . . . C73 C 0.7209(4) 0.2497(3) 0.10069(14) 0.0334(10) Uani 1 1 d . . . H73 H 0.735(3) 0.211(2) 0.1217(10) 0.004(8) Uiso 1 1 d . . . C74 C 0.6158(4) 0.2351(3) 0.07804(15) 0.0384(11) Uani 1 1 d . . . H74 H 0.561(3) 0.187(3) 0.0884(12) 0.037(11) Uiso 1 1 d C75 C 0.5874(4) 0.2897(3) 0.04344(16) 0.0466(13) Uani 1 1 d . . . H75 H 0.519(4) 0.275(3) 0.0250(13) 0.046(13) Uiso 1 1 d . . .C76 C 0.6669(4) 0.3592(3) 0.03107(16) 0.0502(13) Uani 1 1 d . . . H76 H 0.643(4) 0.394(3) 0.0044(14) 0.061(15) Uiso 1 1 d . . . C77 C 0.7719(4) 0.3718(3) 0.05420(14) 0.0392(11) Uani 1 1 d . . . H77 H 0.821(3) 0.427(2) 0.0456(11) 0.026(10) Uiso 1 1 d . . .

loop_

_atom_site_aniso_U_11 _atom_site_aniso_U_22 _atom_site_aniso_U_33
_atom_site_aniso_U_23

atom_site_aniso_U_13

atom site_aniso_U_12

Br1 0.0246(2) 0.0378(2) 0.0234(2) -0.00124(18) 0.00067(16) -0.00136(18)C1 0.0166(19) 0.0187(19) 0.025(2) -0.0033(15) 0.0004(15) 0.0047(15) C_{2} 0.019(2) 0.023(2) 0.029(2) -0.0031(17) -0.0048(17) 0.0001(16) $C_3 0.0132(19) 0.019(2) 0.031(2) 0.0017(16) -0.0005(16) -0.0010(15)$ 04 0.0155(14) 0.0455(17) 0.0333(17) 0.0016(13) 0.0002(12) -0.0136(12) $C_5 0.020(2) 0.045(3) 0.037(3) -0.002(2) 0.0013(19) -0.010(2)$ 06 0.0173(14) 0.0452(17) 0.0285(16) 0.0053(13) 0.0018(12) -0.0092(12) C7 0.0161(19) 0.0206(19) 0.022(2) 0.0026(15) 0.0002(16) 0.0027(15) C8 0.0127(18) 0.020(2) 0.027(2) 0.0002(16) -0.0014(15) 0.0005(15) C9 0.0141(18) 0.0151(18) 0.025(2) 0.0022(15) 0.0003(15) 0.0032(14) C10 0.0156(19) 0.0127(18) 0.022(2) -0.0025(15) 0.0014(15) -0.0004(14)C11 0.0160(18) 0.0141(18) 0.020(2) -0.0023(14) 0.0044(15) -0.0007(14)C12 0.0108(17) 0.0195(19) 0.026(2) -0.0017(15) 0.0052(15) -0.0030(14) C13 0.0126(18) 0.023(2) 0.027(2) 0.0009(16) 0.0055(16) 0.0013(15) 014 0.0173(13) 0.0194(14) 0.0393(17) 0.0066(12) -0.0031(12) -0.0037(11) C15 0.020(2) 0.025(2) 0.030(2) 0.0005(18) 0.0101(17) -0.0045(17) C16 0.016(2) 0.024(2) 0.035(2) -0.0064(18) 0.0024(17) -0.0071(17) C_{17} 0.0142(19) 0.026(2) 0.029(2) -0.0072(17) 0.0016(16) -0.0003(16) (18, 0.0158(19), 0.0199(19), 0.024(2), -0.0054(15), 0.0022(16), -0.0013(15))(19, 0.0155(19), 0.022(2), 0.022(2), -0.0069(16), 0.0038(16), 0.0015(15))020 0.0182(13) 0.0262(14) 0.0264(15) -0.0012(12) -0.0043(11) 0.0033(11) N_{21} 0.0108(15) 0.0160(16) 0.0248(16) -0.0029(13) -0.0003(12) -0.0002(12) C_{22} 0.014(2) 0.020(2) 0.026(2) 0.0006(16) 0.0016(17) 0.0007(16) C_{23} 0.0125(18) 0.0157(19) 0.027(2) 0.0007(15) 0.0020(16) -0.0001(14) $C_{24} 0.0137(19) 0.020(2) 0.028(2) -0.0032(16) -0.0044(17) 0.0019(15)$ C_{25} 0.013(2) 0.024(2) 0.029(2) -0.0024(16) 0.0045(17) 0.0044(16) C_{26} 0.017(2) 0.019(2) 0.026(2) 0.0019(16) 0.0065(16) 0.0018(15) C_{27} 0.018(2) 0.025(2) 0.024(2) 0.0016(17) -0.0025(17) 0.0018(16) C_{28} 0.0122(19) 0.018(2) 0.032(2) 0.0011(16) -0.0016(17) 0.0037(15) $029 \ 0.0216(14) \ 0.0425(17) \ 0.0263(15) \ -0.0046(13) \ 0.0030(12) \ 0.0094(12)$ C_{30} 0.032(3) 0.071(4) 0.024(3) -0.004(2) 0.005(2) 0.012(3) C_{31} 0.028(2) 0.020(2) 0.039(3) 0.0099(19) 0.002(2) 0.0004(18) C_{32} 0.027(2) 0.026(2) 0.025(2) 0.0037(17) 0.0028(17) -0.0021(17) C33 0.028(2) 0.026(2) 0.027(2) 0.0050(18) 0.0034(18) 0.0018(18) C34 0.028(2) 0.029(2) 0.035(3) 0.0074(19) 0.0077(19) 0.0033(19) C_{35} 0.029(2) 0.037(3) 0.028(2) 0.0029(19) -0.002(2) 0.004(2) C36 0.044(3) 0.029(2) 0.026(2) 0.0016(19) -0.006(2) -0.005(2) C37 0.033(2) 0.027(2) 0.033(3) 0.0023(19) -0.001(2) 0.0047(19) $Br_2 0.0292(2) 0.0416(3) 0.0288(2) -0.00334(19) -0.00367(18) 0.00280(19)$ C_{41} 0.020(2) 0.022(2) 0.030(2) 0.0010(16) -0.0014(17) -0.0021(16)

C42 0.017(2) 0.025(2) 0.030(2) 0.0049(17) -0.0079(18) -0.0061(16) C43 0.0074(18) 0.019(2) 0.039(2) 0.0064(17) -0.0005(16) -0.0007(14) 044 0.0135(13) 0.0329(16) 0.0417(18) 0.0018(13) 0.0008(12) 0.0045(11) C45 0.011(2) 0.037(3) 0.042(3) 0.004(2) 0.0021(18) 0.0021(18)046 0.0142(14) 0.0337(15) 0.0361(17) 0.0000(13) 0.0022(12) 0.0027(11) C47 0.018(2) 0.019(2) 0.032(2) -0.0031(17) 0.0024(17) -0.0030(16)C48 0.0124(19) 0.022(2) 0.031(2) 0.0031(17) -0.0042(17) -0.0007(15) C49 0.0166(19) 0.0166(19) 0.028(2) -0.0010(16) 0.0009(16) 0.0008(15) C50 0.0140(19) 0.020(2) 0.028(2) 0.0003(16) 0.0019(16) 0.0021(15) C51 0.0138(18) 0.019(2) 0.026(2) 0.0008(16) 0.0033(16) 0.0010(15) C52 0.0143(19) 0.023(2) 0.025(2) 0.0039(16) 0.0042(16) 0.0050(15)C53 0.019(2) 0.026(2) 0.028(2) -0.0027(16) 0.0035(17) 0.0046(16) 0.0215(14) 0.0209(14) 0.0379(17) -0.0050(12) -0.0022(12) 0.0037(11)C55 0.026(2) 0.025(2) 0.032(2) -0.0047(18) 0.0021(18) 0.0114(18) C56 0.029(2) 0.034(2) 0.032(2) -0.0016(19) -0.0051(19) 0.018(2)C57 0.019(2) 0.035(2) 0.024(2) 0.0000(18) 0.0013(18) 0.0066(18) C58 0.0135(18) 0.028(2) 0.021(2) 0.0024(16) 0.0032(15) 0.0047(16) C59 0.0150(19) 0.030(2) 0.020(2) 0.0034(17) 0.0034(15) 0.0002(16) 060 0.0182(14) 0.0257(14) 0.0326(16) 0.0004(12) -0.0031(12) -0.0015(11) N61 0.0092(15) 0.0217(16) 0.0270(18) 0.0027(13) -0.0006(13) 0.0008(12) C62 0.014(2) 0.020(2) 0.033(2) 0.0000(17) 0.0005(17) 0.0036(16) C63 0.0159(18) 0.0166(19) 0.030(2) 0.0039(16) -0.0028(16) 0.0037(15) C64 0.015(2) 0.026(2) 0.029(2) 0.0032(17) -0.0058(17) -0.0025(16) C65 0.015(2) 0.033(2) 0.035(3) 0.0036(18) 0.0007(18) -0.0054(18) C66 0.025(2) 0.023(2) 0.030(2) 0.0020(17) 0.0044(18) -0.0014(17)C67 0.020(2) 0.025(2) 0.024(2) 0.0011(17) -0.0047(17) -0.0001(16)C68 0.0129(19) 0.019(2) 0.036(2) -0.0002(17) -0.0049(17) 0.0001(16) 069 0.0302(16) 0.0469(18) 0.0256(16) 0.0040(13) 0.0033(13) -0.0089(13) C70 0.046(3) 0.041(3) 0.025(3) 0.001(2) 0.003(2) 0.000(2) $C71 \ 0.034(3) \ 0.019(2) \ 0.039(3) \ -0.0057(19) \ 0.001(2) \ 0.0068(18)$ C72 0.029(2) 0.018(2) 0.038(2) -0.0040(18) 0.0098(19) -0.0002(17) C73 0.046(3) 0.022(2) 0.033(3) -0.001(2) 0.012(2) -0.001(2)C74 0.036(3) 0.032(3) 0.049(3) -0.013(2) 0.014(2) -0.010(2) C75 0.039(3) 0.049(3) 0.050(3) -0.014(3) -0.005(2) -0.011(2) $C76 \ 0.051(3) \ 0.050(3) \ 0.047(3) \ 0.007(2) \ -0.019(3) \ -0.011(2)$ C77 0.044(3) 0.033(3) 0.039(3) 0.006(2) -0.005(2) -0.010(2)

_geom_special_details

;

All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

;

```
loop
 _geom_bond_atom_site_label_1
 geom bond_atom_site_label_2
 _geom_bond_distance
 _geom_bond_site_symmetry_2
 _geom_bond_publ_flag
Br1 C1 1.907(4) . ?
C1 C9 1.395(5) . ?
C1 C2 1.425(5) . ?
C2 C3 1.377(5) . ?
C3 C7 1.377(5) . ?
C3 O4 1.387(4) . ?
O4 C5 1.437(5) . ?
C5 O6 1.440(4) . ?
O6 C7 1.386(4) . ?
C7 C8 1.385(5) . ?
C8 C9 1.427(5) . ?
C9 C10 1.487(5) . ?
C10 C11 1.343(5) . ?
C11 N21 1.431(4) . ?
C11 C12 1.492(5) . ?
C12 C18 1.384(5) . ?
C12 C13 1.419(5) . ?
C13 014 1.369(4) . ?
C13 C15 1.399(5) . ?
O14 C31 1.470(4) . ?
C15 C16 1.407(5) . ?
C16 C17 1.409(5) . ?
C17 C18 1.402(5) . ?
C18 C19 1.494(5) . ?
C19 O20 1.239(4) . ?
C19 N21 1.387(4) . ?
N21 C22 1.505(4) . ?
C22 C23 1.513(5) . ?
C23 C28 1.390(5) . ?
C23 C24 1.407(5) . ?
C24 C25 1.390(5) . ?
C25 C26 1.366(5) . ?
C26 O29 1.376(4) . ?
```

Partie expérimentale - Chapitre I

C26 C27 1.399(5) . ? C27 C28 1.400(5) . ? 029 C30 1.411(5) . ? C31 C32 1.515(5) . ? C32 C37 1.391(5) . ? C32 C33 1.398(5) . ? C33 C34 1.398(5) . ? C34 C35 1.386(6) . ? C35 C36 1.404(6) . ? C36 C37 1.387(5) . ? Br2 C41 1.908(4) . ? C41 C49 1.392(5) . ? C41 C42 1.417(5) . ? C42 C43 1.383(5) . ? C43 C47 1.373(5) . ? C43 O44 1.389(4) . ? O44 C45 1.448(5) . ? C45 O46 1.432(4) . ? O46 C47 1.379(4) . ? C47 C48 1.383(5) . ? C48 C49 1.421(5) . ? C49 C50 1.488(5) . ? · C50 C51 1.359(5) . ? C51 N61 1.430(4) . ? C51 C52 1.483(5) . ? C52 C58 1.398(5) . ? C52 C53 1.419(5) . ? C53 O54 1.363(4) . ? C53 C55 1.398(5) . ? 054 C71 1.462(4) . ? C55 C56 1.385(5) . ? C56 C57 1.407(6) . ? C57 C58 1.393(5) . ? C58 C59 1.498(5) . ? C59 O60 1.224(4) . ? C59 N61 1.384(4) . ? N61 C62 1.497(4) . ? C62 C63 1.514(5) . ? C63 C68 1.382(5) . ? C63 C64 1.406(5) . ? C64 C65 1.390(5) . ? C65 C66 1.383(5) . ? C66 069 1.378(4) . ?

C66	C67	1.401(5)	٠	?	
C67	C68	1.388(5)	•	?	
069	C70	1.414(5)	•	?	
C71	C72	1.503(5)	•	?	
C72	C77	1.390(6)	•	?	
C72	C73	1.397(5)	•	?	
C73	C74	1.377(6)	•	?	
C74	C75	1.384(6)	•	?	
C75	C76	1.425(6)	•	?	
C76	C77	1.380(6)		?	

```
loop_
```

```
_geom_angle_atom_site_label_1
 _geom_angle_atom_site_label_2
 _geom_angle_atom_site_label_3
 _geom_angle
 _geom_angle_site_symmetry_1
 _geom_angle_site_symmetry_3
 _geom angle_publ_flag
C9 C1 C2 123.1(3) . . ?
C9 C1 Br1 119.3(3) . . ?
C2 C1 Br1 117.6(3) . . ?
C3 C2 C1 115.9(3) . . ?
C2 C3 C7 122.5(3) . . ?
C2 C3 O4 127.8(3) . . ?
C7 C3 O4 109.7(3) . . ?
C3 O4 C5 106.5(3) . . ?
O4 C5 O6 107.4(3) . . ?
C7 O6 C5 106.3(3) . . ?
C3 C7 C8 122.2(3) . . ?
C3_C7_O6_110.0(3) . . ?
C8 C7 O6 127.8(3) . . ?
C7 C8 C9 117.9(3) . . ?
C1 C9 C8 118.5(3) . . ?
C1 C9 C10 122.1(3) . . ?
C8 C9 C10 118.8(3) . . ?
C11 C10 C9 127.5(3) . . ?
C10 C11 N21 128.5(3) . . ?
C10 C11 C12 125.5(3) . . ?
N21 C11 C12 106.0(3) . . ?
C18 C12 C13 119.7(3) . . ?
```

219

C18 C12 C11 108.4(3) . . ? C13 C12 C11 131.8(3) . . ? 014 C13 C15 123.8(3) . . ? O14 C13 C12 116.8(3) . . ? C15 C13 C12 119.4(3) . . ? C13 014 C31 117.8(3) . . ? C13 C15 C16 119.7(4) . . ? C15 C16 C17 121.4(3) . . ? C18 C17 C16 117.6(3) . . ? C12 C18 C17 122.1(3) . . ? C12 C18 C19 107.7(3) . . ? C17 C18 C19 130.0(3) . . ? 020 C19 N21 123.2(3) . . ? O20 C19 C18 129.2(3) . . ? N21 C19 C18 107.6(3) . . ? C19 N21 C11 110.1(3) . . ? C19 N21 C22 117.9(3) . . ? C11 N21 C22 125.6(3) . . ? N21 C22 C23 110.7(3) . . ? C28 C23 C24 117.1(3) . . ? C28 C23 C22 121.9(3) . . ? C24 C23 C22 120.9(3) . . ? C25 C24 C23 121.1(3) . . ? C26 C25 C24 121.3(3) . . ? C25 C26 O29 116.1(3) . . ? C25 C26 C27 119.1(3) . . ? 029 C26 C27 124.8(3) . . ? C26 C27 C28 119.7(3) . . ? C23 C28 C27 121.7(3) . . ? C26 O29 C30 117.7(3) . . ? 014 C31 C32 107.2(3) . . ? C37 C32 C33 121.0(4) . . ? C37 C32 C31 119.8(4) . . ? C33 C32 C31 119.2(3) . . ? C32 C33 C34 119.6(4) . . ? C35 C34 C33 119.1(4) . . ? C34 C35 C36 121.4(4) . . ? C37 C36 C35 119.3(4) . . ? C36 C37 C32 119.7(4) . . ? C49 C41 C42 122.3(4) . . ? C49 C41 Br2 119.6(3) . . ? C42 C41 Br2 118.1(3) . . ? C43 C42 C41 116.4(3) . . ?

220

÷

C47	C43	C42	122.5(3)	•	٠	?
C47	C43	044	109.2(3)		•	?
C42	C43	044	128.2(3)	•	•	?
C43	044	C45	105.4(3)	•	•	?
046	C45	044	106.8(3)	•	•	?
C47	046	C45	105.5(3)	•	•	?
C43	C47	046	110.4(3)		•	?
C43	C47	C48	121.2(4)	•	•	?
046	C47	C48	128.4(3)	•	•	?
C47	C48	C49	118.7(3)	•	•	?
C41	C49	C48	118.8(3)	•	•	?
C41	C49	C50	121.4(3)	•	•	?
C48	C49	C50	118.8(3)	•	•	?
C51	C50	C49	127.4(3)	•	•	?
C50	C51	N61	127.9(3)	•	•	?
C50	C51	C52	125.2(3)	•	•	?
N61	C51	C52	106.8(3)	•	•	?
C58	C52	C53	120.1(3)	•	•	?
C58	C52	C51	107.0(3)	•	•	?
C53	C52	C51	132.6(3)	•	•	?
054	C53	C55	123.9(3)	•	•	?
054	C53	C52	117.0(3)	•	•	?
C55	C53	C52	119.0(3)	•	•	?
C53	054	C71	117.9(3)	•	•	?
C56	C55	C53	120.4(4)	•	•	?
C55	C56	C57	120.8(4)	•	•	?
C58	C57	C56	119.3(4)	•	•	?
C57	C58	C52	120.3(3)	•	•	?
C57	C58	C59	130.7(3)	•	•	?
C52	C58	C59	108.9(3)	·	•	?
060	C59	N61	124.4(3)	•	•	?
060	C59	C58	129.4(3)	•	•	?
N61	C59	C58	106.2(3)	•	•	?
C59	N61	C51	111.0(3)	•	•	?
C59	N61	C62	118.6(3)	•	•	?
C51	N61	C62	126.3(3)	•	•	?
N61	C62	C63	111.7(3)	•	•	?
C68	C63	C64	116.8(4)	•	•	?
C68	C63	C62	122.3(3)	•	•	?
C64	C63	C62	120.8(3)	•	•	?
C65	C64	C63	121.8(4)			?
C66	C65	C64	120.3(4)	•	•	?
069	C66	C65	115.7(3)	•		?

221

.....

 O69
 C66
 C67
 125.5(3)
 .
 .
 ?

 C65
 C66
 C67
 118.8(4)
 .
 .
 ?

 C68
 C67
 C66
 120.1(4)
 .
 .
 ?

 C63
 C68
 C67
 122.2(3)
 .
 .
 ?

 C66
 O69
 C70
 117.1(3)
 .
 .
 ?

 O54
 C71
 C72
 107.6(3)
 .
 .
 ?

 C77
 C72
 C71
 120.1(4)
 .
 .
 ?

 C77
 C72
 C71
 120.1(4)
 .
 .
 ?

 C77
 C72
 C71
 120.1(4)
 .
 .
 ?

 C73
 C72
 C71
 120.1(4)
 .
 .
 ?

 C73
 C72
 C71
 120.5(4)
 .
 .
 ?

 C74
 C73
 C75
 119.2(4)
 .
 .
 ?

 C74
 C75
 C76
 120.3(5)
 .
 .
 ?

 C74
 C75
 C75

_diffrn_measured_fraction_theta_max	0.837
_diffrn_reflns_theta_full	28.69
_diffrn_measured_fraction_theta_full	0.837
_refine_diff_density_max 0.822	
_refine_diff_density_min -0.647	
_refine_diff_density_rms 0.089	

222

ANNEXE 2

```
_audit_creation_method
                                  SHELXL-97
_chemical_name_systematic
(Z)-4-hydroxy-3-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene)-2-(4-methoxybenzyl)-2,3-
dihydro-1H-isoindol-1-one
_chemical_melting_point
                                 218-219 °C
_chemical_formula_sum
 'C24 H18 Br N O5'
_chemical_formula_weight
                                480.30
loop_
_atom_type_symbol
 _atom_type_description
 _atom_type_scat_dispersion_real
 _atom_type_scat_dispersion_imag
 _atom_type_scat_source
 'C' 'C' 0.0033 0.0016
 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
 'N' 'N' 0.0061 0.0033
 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
 'O' 'O' 0.0106 0.0060
 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
 'Br' 'Br' -0.2901 2.4595
 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
 'H' 'H' 0.0000 0.0000
 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
_symmetry_cell_setting
                                triclinic
_symmetry_space_group_name_H-M
                                 P-1
loop_
_symmetry_equiv_pos_as_xyz
'x, y, z'
'-x, -y, -z'
_cell_length_a
                                 8.363(2)
_cell_length_b
                                 8.973(2)
_cell_length_c
                                 13.585(3)
```

	· · · · ·
_cell_angle_alpha	84.139(4)
_cell_angle_beta	83.300(4)
_cell_angle_gamma	81.418(4)
_cell_volume	997.4(4)
_cell_formula_units_Z	2
_cell_measurement_temperature	293 (2)
_exptl_crystal_density_diffrn	1.599
_exptl_crystal_density_method	'not measured'
_exptl_crystal_F_000	488 ,
_exptl_absorpt_coefficient_mu	2.099
_exptl_special_details	
_diffrn_ambient_temperature	293 (2)
_diffrn_radiation_wavelength	0.71073
_diffrn_radiation_type	MoK\a
_diffrn_radiation_source	'fine-focus sealed tube'
_diffrn_radiation_monochromator	graphite
_diffrn_reflns_number	7460
_diffrn_reflns_av_R_equivalents	0.0302
_diffrn_reflns_av_sigmaI/netI	0.0591
_diffrn_reflns_limit_h_min	-10 -
_diffrn_reflns_limit_h_max	11
_diffrn_reflns_limit_k_min	-12
_diffrn_reflns_limit_k_max	11
_diffrn_reflns_limit_l_min	-18
_diffrn_reflns_limit_l_max	18
_diffrn_reflns_theta_min	2.48
_diffrn_reflns_theta_max	28.75
_reflns_number_total	4100
_reflns_number_gt	2638
_reflns_threshold_expression	>2sigma(I)

```
_computing_structure_solution 'SHELXS-97 (Sheldrick, 1990)'
_computing_structure_refinement 'SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)'
```

_refine_special_details

Refinement of F² against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on $F^2^$, conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative F^2^{-1} . The threshold expression of $F^2^ > 2sigma(F^2^)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2^ are statistically about twice as large as those based on F, and R-factors based on ALL data will be even larger.

_refine_ls_structure_factor_coef	Fsqd
_refine_ls_matrix_type	full
_refine_ls_weighting_scheme	calc
_refine_ls_weighting_details	
'calc w=1/[\s^2^(Fo^2^)+(0.0499P	$^{2^{+0.000P}}$ where $P = (Fo^{2^{+2}Fc^{2}})/3'$
_atom_sites_solution_primary	direct
_atom_sites_solution_secondary	difmap
_atom_sites_solution_hydrogens	geom
_refine_ls_hydrogen_treatment	mixed
_refine_ls_extinction_method	none .
_refine_ls_number_reflns	4100
_refine_ls_number_parameters	334
_refine_ls_number_restraints	0
_refine_ls_R_factor_all	0.0728
_refine_ls_R_factor_gt	0.0424
_refine_ls_wR_factor_ref	0.1063
_refine_ls_wR_factor_gt	0.0951
_refine_ls_goodness_of_fit_ref	0.999
_refine_ls_restrained_S_all	0.999
_refine_ls_shift/su_max	0.005
_refine_ls_shift/su_mean	0.000
loop_	
_atom_site_label	
_atom_site_type_symbol	
_atom_site_fract_x	
_atom_site_fract_y	
_atom_site_fract_z	
_atom_site_U_iso_or_equiv	
_atom_site_adp_type	
_atom_site_occupancy	
_atom_site_symmetry_multiplicity	
_atom_site_calc_flag	
_atom_site_refinement_flags	
_atom_site_disorder_assembly	
_atom_site_disorder_group	
Br Br 0.42768(5) 0.49283(4) 0.3728	4(3) 0.06821(18) Uani 1 1 d
C1 C 0.5390(4) 0.6593(3) 0.3250(2)	0.0420(7) Uani 1 1 d
C2 C 0.5212(4) 0.7817(4) 0.3822(3)	0.0487(8) Uani 1 1 d

```
H2 H 0.463(4) 0.778(4) 0.443(3) 0.058 Uiso 1 1 d . . .
C3 C 0.5993(4) 0.9002(4) 0.3436(2) 0.0444(8) Uani 1 1 d . . .
O4 O 0.5986(3) 1.0351(2) 0.38217(17) 0.0590(7) Uani 1 1 d . . .
C5 C 0.6973(7) 1.1186(5) 0.3116(4) 0.0767(13) Uani 1 1 d . .
H5A H 0.635(5) 1.208(5) 0.282(3) 0.092 Uiso 1 1 d . . .
H5B H 0.783(5) 1.159(5) 0.341(3) 0.092 Uiso 1 1 d . .
O6 O 0.7591(3) 1.0297(2) 0.23201(17) 0.0570(6) Uani 1 1 d . . .
C7 C 0.6947(4) 0.8961(3) 0.2535(2) 0.0427(7) Uani 1 1 d . . .
C8 C 0.7157(4) 0.7758(4) 0.1979(2) 0.0403(7) Uani 1 1 d . . .
H8 H 0.774(4) 0.775(3) 0.137(2) 0.048 Uiso 1 1 d . . .
C9 C 0.6360(3) 0.6509(3) 0.2347(2) 0.0363(7) Uani 1 1 d . . .
C10 C 0.6360(4) 0.5239(3) 0.1743(2) 0.0393(7) Uani 1 1 d . . .
H10A H 0.540(4) 0.508(3) 0.167(2) 0.047 Uiso 1 1 d . . .
C11 C 0.7532(3) 0.4317(3) 0.1255(2) 0.0336(7) Uani 1 1 d . . .
C12 C 0.7191(3) 0.3228(3) 0.0595(2) 0.0326(6) Uani 1 1 d . . .
C13 C 0.5751(3) 0.2826(3) 0.0360(2) 0.0375(7) Uani 1 1 d . . .
014 \circ 0.4318(3) \circ 0.3466(3) \circ 0.08221(18) \circ 0.0538(6)  Uani 1 1 d<sup>2</sup>. . .
H14 H 0.356(5) 0.313(4) 0.066(3) 0.065 Uiso 1 1 d . . .
C15 C 0.5845(4) 0.1758(4) -0.0311(3) 0.0457(8) Uani 1 1 d . . .
H15 H 0.492(4) 0.150(4) -0.044(2) 0.055 Uiso 1 1 d . . .
C16 C 0.7316(4) 0.1110(4) -0.0760(3) 0.0477(8) Uani 1 1 d . . .
H16 H 0.736(4) 0.036(4) -0.120(2) 0.057 Uiso 1 1 d . . .
C17 C 0.8754(4) 0.1485(4) -0.0527(2) 0.0426(8) Uani 1 1 d . .
H17 H 0.971(4) 0.107(3) -0.080(2) 0.051 Uiso 1 1 d . . .
C18 C 0.8659(3) 0.2544(3) 0.0153(2) 0.0346(7) Uani 1 1 d . . .
C19 C 0.9970(3) 0.3113(3) 0.0569(2) 0.0356(7) Uani 1 1 d . . .
020 0 1.1438(2) 0.2736(2) 0.04056(16) 0.0466(5) Uani 1 1 d . . .
N21 N 0.9240(3) 0.4159(3) 0.12187(17) 0.0348(6) Uani 1 1 d . . .
C22 C 1.0194(4) 0.4765(4) 0.1889(2) 0.0398(7) Uani 1 1 d . . .
H22A H 0.973(4) 0.573(4) 0.196(2) 0.048 Uiso 1 1 d . . .
H22B H 1.121(4) 0.479(3) 0.154(2) 0.048 Uiso 1 1 d ....
C23 C 1.0295(4) 0.3862(3) 0.2881(2) 0.0391(7) Uani 1 1 d . . .
C24 C 1.1518(4) 0.2664(4) 0.3035(3) 0.0551(9) Uani 1 1 d . . .
H24 H 1.226(4) 0.243(4) 0.246(3) 0.066 Uiso 1 1 d . . .
C25 C 1.1608(5) 0.1871(4) 0.3949(3) 0.0639(11) Uani 1 1 d . . .
H25 H 1.244(5) 0.114(4) 0.405(3) 0.077 Uiso 1 1 d . . .
C26 C 1.0478(4) 0.2242(4) 0.4740(3) 0.0513(9) Uani 1 1 d . . .
C27 C 0.9279(5) 0.3426(5) 0.4593(3) 0.0571(10) Uani 1 1 d . . .
H27 H 0.861(5) 0.366(4) 0.504(3) 0.068 Uiso 1 1 d . . .
C28 C 0.9204(4) 0.4230(4) 0.3683(3) 0.0506(9) Uani 1 1 d . . .
H28 H 0.846(4) 0.514(4) 0.359(2) 0.061 Uiso 1 1 d . . .
029 0 1.0639(3) 0.1384(3) 0.5626(2) 0.0705(7) Uani 1 1 d ...
C30 C 0.9432(6) 0.1728(6) 0.6422(3) 0.0755(12) Uani 1 1 d . . .
```

```
H30A H 0.833(6) 0.148(5) 0.623(3) 0.091 Uiso 1 1 d . . .
H30B H 0.972(5) 0.091(5) 0.694(3) 0.091 Uiso 1 1 d .
H30C H 0.933(5) 0.285(5) 0.659(3) 0.091 Uiso 1 1 d . . .
loop
 _atom_site_aniso_label
 _atom_site_aniso_U_11
 atom_site_aniso_U_22
 _atom_site_aniso_U_33
 _atom_site_aniso_U_23
 atom site aniso U 13
 atom site_aniso_U_12
Br 0.0694(3) 0.0595(3) 0.0756(3) -0.0217(2) 0.0276(2) -0.0252(2)
C1 0.0377(17) 0.0418(18) 0.0463(18) -0.0105(15) 0.0020(14) -0.0053(14)
C_{2} 0.047(2) 0.054(2) 0.044(2) -0.0170(17) 0.0070(15) -0.0038(16)
C_3 0.0437(19) 0.0409(18) 0.0485(19) -0.0155(15) -0.0035(15) 0.0014(15)
040.0693(17)0.0451(14)0.0640(16)-0.0255(12)0.0053(12)-0.0074(12)
C5 0.107(4) 0.045(2) 0.078(3) -0.020(2) 0.012(3) -0.020(2)
06 0.0698(16) 0.0426(13) 0.0602(15) -0.0096(12) 0.0024(12) -0.0165(12)
C7 0.0400(18) 0.0388(18) 0.0489(19) -0.0049(15) -0.0064(14) -0.0025(14)
C8 0.0353(17) 0.0485(19) 0.0361(17) -0.0095(15) 0.0004(13) -0.0022(14)
C9 0.0258(15) 0.0394(17) 0.0440(18) -0.0121(14) -0.0026(13) -0.0011(13)
C10 0.0303(16) 0.0453(18) 0.0444(18) -0.0139(14) -0.0008(14) -0.0082(14)
C11 0.0268(15) 0.0367(16) 0.0392(16) -0.0089(13) -0.0016(12) -0.0081(12)
C_{12} 0.0298(15) 0.0372(16) 0.0325(15) -0.0055(12) -0.0057(12) -0.0065(12)
C13 0.0316(16) 0.0418(17) 0.0402(17) -0.0041(14) -0.0051(13) -0.0072(13)
014 0.0267(12) 0.0677(16) 0.0725(16) -0.0281(13) -0.0022(11) -0.0116(11)
C15 0.0379(18) 0.048(2) 0.058(2) -0.0118(16) -0.0153(16) -0.0129(15)
C16 0.052(2) 0.0449(19) 0.051(2) -0.0187(16) -0.0084(16) -0.0100(16)
C17 0.0355(17) 0.0432(18) 0.049(2) -0.0135(15) -0.0014(15) -0.0024(14)
C18 0.0320(16) 0.0341(16) 0.0383(16) -0.0083(13) -0.0004(12) -0.0058(12)
C19 0.0286(16) 0.0404(17) 0.0392(17) -0.0074(13) -0.0027(12) -0.0072(13)
020 \ 0.0258(11) \ 0.0541(14) \ 0.0615(14) \ -0.0230(11) \ 0.0020(9) \ -0.0038(10)
N_{21} 0.0270(13) 0.0410(14) 0.0392(14) -0.0134(11) -0.0042(10) -0.0061(11)
C_{22} 0.0303(17) 0.0449(19) 0.0479(19) -0.0165(16) -0.0020(14) -0.0100(14)
C_{23} 0.0329(16) 0.0393(17) 0.0491(19) -0.0148(14) -0.0097(14) -0.0067(14)
C_{24} 0.046(2) 0.058(2) 0.058(2) -0.0113(19) -0.0008(17) 0.0058(18)
C_{25} 0.057(3) 0.057(2) 0.071(3) -0.001(2) -0.011(2) 0.0105(19)
C_{26} 0.049(2) 0.053(2) 0.055(2) -0.0060(18) -0.0154(17) -0.0102(17)
C_{27} 0.049(2) 0.073(3) 0.046(2) -0.0103(19) -0.0053(16) 0.0057(19)
C_{28} 0.048(2) 0.056(2) 0.045(2) -0.0080(17) -0.0093(16) 0.0085(17)
029 0.0680(18) 0.0789(19) 0.0619(17) 0.0117(15) -0.0183(14) -0.0042(14)
C_{30} 0.073(3) 0.097(4) 0.056(3) 0.005(2) -0.012(2) -0.012(3)
```

_geom_special_details

;

All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

loop

;

geom_bond_atom_site_label_1 geom bond atom_site_label_2 geom bond distance geom bond_site_symmetry_2 _geom_bond_publ_flag Br C1 1.896(3) . ? C1 C2 1.389(4) . ? C1 C9 1.392(4) . ? C2 C3 1.359(5) . ? C3 O4 1.366(4) . ? C3 C7 1.382(4) . ? O4 C5 1.419(5) . ? C5 06 1.413(4) . ? O6 C7 1.377(4) . ? C7 C8 1.358(4) . ? C8 C9 1.407(4) . ? C9 C10 1.471(4) . ? C10 C11 1.343(4) . ? C11 N21 1.409(3) . ? C11 C12 1.471(4) . ? C12 C18 1.387(4) . ? C12 C13 1.388(4) . ? C13 014 1.361(4) . ? C13 C15 1.376(4) . ? C15 C16 1.381(5) . ? C16 C17 1.375(4) . ? C17 C18 1.379(4) . ? C18 C19 1.467(4) . ? C19 O20 1.224(3) . ? C19 N21 1.380(3) . ? N21 C22 1.471(4) . ?

C22 C23 1.504(5) . ? C23 C28 1.371(4) . ? C23 C24 1.386(4) . ? C24 C25 1.371(5) . ? C25 C26 1.379(5) . ? C26 C27 1.364(5) . ? C26 O29 1.370(4) . ? C27 C28 1.370(5) . ? O29 C30 1.415(5) . ?

loop_

```
_geom_angle_atom_site_label_1
 _geom_angle_atom_site_label_2
 _geom_angle_atom_site_label_3
 _geom_angle
 _geom_angle_site_symmetry_1
 _geom_angle_site_symmetry_3
 _geom_angle_publ_flag
C2 C1 C9 123.6(3) . . ?
C2 C1 Br 118.5(2) . . ?
C9 C1 Br 117.9(2) . . ?
C3 C2 C1 116.4(3) . . ?
C2 C3 O4 128.6(3) . . ?
C2 C3 C7 121.2(3) . . ?
O4 C3 C7 110.1(3) . . ?
C3 O4 C5 105.6(3) . . ?
O6 C5 O4 109.2(3) . . ?
```

C7 O6 C5 105.7(3) ?				
C8 C7 O6 127.9(3)?	·····	ana ana <u>ana a</u> na	an a	
C8 C7 C3 122.8(3) ?			• •	
06 C7 C3 109.3(3) ?				
C7 C8 C9 117.9(3) ?			•	
C1 C9 C8 117.9(3) ?				
C1 C9 C10 120.1(3) ?				
C8 C9 C10 121.5(3) ?				
C11 C10 C9 134.0(3) ?				
C10 C11 N21 131.4(3) ?				
C10 C11 C12 123.0(3) ?			•	
N21 C11 C12 105.6(2) ?				
C18 C12 C13 119.3(3) ?				
C18 C12 C11 108.4(2) ?				

C13 C12 C11 132.3(3) . . ? O14 C13 C15 123.0(3) . . ? O14 C13 C12 118.8(3) . . ? C15 C13 C12 118.1(3) . . ? C13 C15 C16 121.9(3) . . ? C17 C16 C15 120.7(3) . . ? C16 C17 C18 117.4(3) . . ? C17 C18 C12 122.6(3) . . ? C17 C18 C19 129.5(3) . . ? C12 C18 C19 107.9(2) . . ? O20 C19 N21 125.0(3) . . ? O20 C19 C18 128.1(3) . . ? N21 C19 C18 106.9(2) . . ? C19 N21 C11 111.2(2) . . ? C19 N21 C22 120.9(2) . . ? C11 N21 C22 127.0(2) . . ? N21 C22 C23 114.0(2) . . ? C28 C23 C24 117.2(3) . . ? C28 C23 C22 120.9(3) . . ? C24 C23 C22 121.8(3) . . ? C25 C24 C23 121.0(3) . . ? C24 C25 C26 120.8(4) . . ? C27 C26 O29 124.4(3) . . ? C27 C26 C25 118.4(4) . . ? 029 C26 C25 117.3(3) . . ? C26 C27 C28 120.8(3) . . ? C27 C28 C23 121.8(3) . . ? C26 O29 C30 116.9(3) . . ?

_diffrn_measured_fraction_	theta_max	0.790		
_diffrn_reflns_theta_full		28.75	 	
_diffrn_measured_fraction_	theta_full	0.790	.	
_refine_diff_density_max	0.515			
_refine_diff_density_min	-0.382			
_refine_diff_density_rms	0.060			

PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AU CHAPITRE II

Synthese de Phytotoxines

Zinnimidine, Cichorine et Porritoxine

I. Première stratégie : synthèse des ortho-méthoxybenzamides phosphorylés (65) et (68)

A) Synthèse du phénol (60b) à partir de la vanilline

• Synthèse du 3-méthoxy-4-méthoxyméthoxybenzaldéhyde¹ (51)



Une solution contenant de la vanilline (10.00 g, 65.7 mmol) dans du DMF fraîchement distillé (30 ml) est lentement ajoutée, à 0°C et sous atmosphère d'argon, à une solution contenant du NaH (1.2 éq., 78.9 mmol) dans du DMF fraîchement distillé (30 ml). Après 15 minutes d'agitation, du chlorométhylméthyléther (6 ml, 1.2 éq., 78.9 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité à 25°C pendant 14 heures.

On ajoute ensuite 100 ml d'eau et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane $(3 \times 50 \text{ ml})$. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure puis séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on recueille une huile jaune qui sera utilisée ultérieurement sans autre purification.

Rendement : 93%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.46 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 5.26 (s, 2H, O-CH₂-O), 7.21 (d, *J*=8.6, 1H, 1H_{ar}), 7.33-7.39 (m, 2H, 2H_{ar}), 9.80 (s, 1H, CHO). **RMN** ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 151.8, 150.0, 131.0 ; **CH** : 190.8, 126.1, 114.6, 109.5 ;

CH₂: 94.9 ; **CH**₃ : 56.3, 55.8.

• 3-méthoxy-4-méthoxyméthoxyphénol¹ (52)



A une solution contenant du 3-méthoxy-4-méthoxyméthoxybenzaldéhyde 51 (5.00 g, 25.5 mmol) dans du dichlorométhane fraîchement distillé (100 ml) est ajouté par portion et à 0°C de l'acide *m*-chloroperbenzoïque MCPBA (12.60 g d'un solide à 70%, 2 éq..51 mmol). Le mélange est agité pendant 12 heures à 25°C.

La solution est filtrée ; le filtrat est lavé avec une solution saturée de carbonate de sodium Na_2CO_3 jusqu'à ce que l'effervescence cesse puis à la saumure et enfin séché sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on recueille le formiate intermédiaire sous la forme d'une huile colorée, qui sera utilisé sans autre purification.

Cet intermédiaire est ensuite hydrolysé par une solution de potasse KOH à 10% (60 ml) et de l'éthanol (30 ml) en chauffant à 50°C pendant 10 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite lavé avec de l'éther (50 ml) et la phase aqueuse est acidifiée par une solution d'acide chlorhydrique à 10%. La phase aqueuse est extraite à l'éther (2×50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le solide obtenu est recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-hexane : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 47%

Point de fusion : 66-67°C (lit.^{1a} : 69°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.51 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 5.11 (s, 2H, O-CH₂-O), 5.68 (br. s, 1H, OH), 6.27 (dd, *J*=8.5 et *J*=2.7, 1H, 1H_{ar}), 6.43 (d, *J*=2.7, 1H, 1H_{ar}), 6.94 (d, *J*=8.5, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 151.8, 151.0, 139.9 ; **CH** : 118.6, 106.3, 100.6 ; **CH**₂ : 94.4 ; **CH**₃ : 56.2, 55.7.

• 4-isopropoxy-2-méthoxy-1-méthoxyméthoxybenzène (53)



A une solution contenant du 3-méthoxy-4-méthoxyméthoxyphénol **52** (5.00 g, 27.2 mmol) et du carbonate de potassium (5.62 g, 40.8 mmol, 1.5 éq.) dans 30 ml de DMF fraîchement distillé est additionnée goutte à goutte et sous courant d'argon de l'iodure d'isopropyle (3.25 ml, 32.6 mmol, 1.2 éq.). La solution portée à reflux pendant 12 heures.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est dissout dans 50 ml d'éther. La solution est lavée à l'eau (3×100 ml), puis avec une solution de soude NaOH 10% (2×100 ml) et enfin à la saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le produit obtenu est purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole (40-60) : on recueille une huile incolore.

Rendement : 51%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1.29 (d, J=6.1, 6H, 2CH₃ du *i*-Pr), 3.50 (s, 3H, OMe),
3.81 (s, 3H, OMe), 4.44 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 5.11 (s, 2H, CH₂), 6.36 (dd, J=8.6 et J=2.7, 1H, 1H_{ar}),
6.48 (d, J=2.7, 1H, 1H_{ar}), 7.01 (d, J=8.6, 1H, 1H_{ar}).

RMN¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 153.7, 150.9, 140.4 ; **CH** : 117.9, 105.9, 102.2, 70.4 ; **CH**₂ : 96.3 ; **CH**₃ : 56.0, 55.7, 22.1 (2CH₃).

Analyse	calculée pour C ₁₂ H ₁₈ O ₄	C : 63.70	H : 8.02
	trouvéo	$C \cdot 63.82$	U · 7 04
	liouvee	C:05.62	n :/.94

• Synthèse du 1-isopropoxy-3-méthoxy-4-méthoxyméthoxy-2-méthylbenzène (54)

Trois essais ont été réalisés :

essai 1 : A une solution de 4-isopropoxy-2-méthoxy-1-méthoxyméthoxybenzène 53 (1.06 g, 4.7 mmol) dans du THF fraîchement distillé (50 ml) est ajouté goutte à goutte, sous atmosphère d'argon et à une température de -78°C, une solution de *n*-BuLi (1.6 M dans l'hexane, 5.9 mmol, 3.7 ml, 1.25 éq.). On laisse la température remonter à l'ambiante et on maintient l'agitation à cette température

pendant une heure. On ajoute ensuite, à une température de 0°C, du sulfate de diméthyle (5.9 mmol, 0.56 ml, 1.25 éq.).

Après deux heures d'agitation à température ambiante, la solution est hydrolysée (25 ml) puis extraite au dichlorométhane (3×25 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation des solvants organiques sous pression réduite, le brut obtenu est purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant éther diéthylique-éther de pétrole (20-80) : on recueille trois produits (un mélange d'isomères de position et de double méthylation) sous forme d'huiles incolores.

essai 2 : Le même essai a été réalisé à -78°C en utilisant comme agent de méthylation l'iodure de méthyle : on recueille les trois mêmes produits dans des proportions différentes en défaveur du produit désiré.

essai 3 : Le même essai a été réalisé à 0°C en utilisant comme base le couple s-Buli/TMEDA et l'iodure de méthyle en tant qu'agent méthylant : on recueille les deux isomères de position dans des proportions favorables au produit désiré mais avec un faible rendement.

essai	rendement global	54 (produit cinétique)	55 (produit thermodynamique)	diméthylé 56
1 (n-BuLi à 0°C)	79%	26%	23%	51%
2 (n-BuLi à -78°C)	82%	33%	54%	13%
3 (s-BuLi/TMEDA à 0°C)	52%	61%	39%	0

où



➢ isomère 1 (54)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.30 (d, *J*=6.1, 6H, 2CH₃ du *i*-Pr), 2.14 (s, 3H, Me-Ar), 3.51 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.37 (m, 1H, **CH**(CH₃)₂), 5.13 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.54 (d, *J*=9.0, 1H, 1H_{ar}), 6.90 (d, *J*=9.0, 1H, 1H_{ar}). **RMN** ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 151.9, 149.3, 144.3, 122.7 ; **CH** : 114.5, 109.4, 71.1 ; **CH**₂ : 96.0 ; **CH**₃ : 60.3, 56.0, 22.2 (2CH₃), 9.3 (CH₃-Ar).

Analyse	calculée pour $C_{13}H_{20}O_4$	C : 64.98	H : 8.39
	trouvée	C : 64.91	H : 8.46

> isomère 2 (55)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.29 (d, *J*=6.1, 6H, 2CH₃ du *i*-Pr), 2.27 (s, 3H, Me-Ar), 3.57 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 4.45 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4.99 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.28 (d, *J*=2.7, 1H, 1H_{ar}), 6.32 (d, *J*=2.7, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 154.2, 152.9, 138.3, 132.4 ; CH : 108.4, 99.6, 70.1 ; CH₂ : 98.8 ; CH₃ : 57.3, 55.6, 22.1 (2CH₃), 16.9 (CH₃-Ar).

Analyse	calculée pour C ₁₃ H ₂₀ O ₄	C : 64.98	H : 8.39
	trouvée	C : 64.95	H : 8.51

> produit issu de la double méthylation (56)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.31 (d, *J*=6.1, 6H, 2CH₃ du *i*-Pr), 2.09 (s, 3H, Me-Ar), 2.27 (s, 3H, Me-Ar), 3.59 (s, 3H, OMe), 3.76 (s, 3H, OMe), 4.41 (m, 1H, **CH**(CH₃)₂), 5.04 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.45 (s, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 152.6, 151.6, 142.4, 128.9, 119.8 ; **CH** : 111.4, 70.9 ; **CH**₂ : 99.2 ; **CH**₃ : 60.1, 57.4, 22.3 (2CH₃), 16.6 (CH₃-Ar), 9.1 (CH₃-Ar).

Analyse	calculée pour C ₁₄ H ₂₂ O ₄	C : 66.12	H : 8.72
	trouvée	C : 66.03	H : 8.81

B) Synthèse du phénol (60b) à partir du 2-méthylrésorcinol

• 2,4-dihydroxy-3-méthylbenzaldéhyde² (57)



De l'oxychlorure de phosphore POCl₃ (2.5 ml, 26.3 mmol, 2.2 éq.) est ajouté goutte à goutte et à une température comprise entre 10-20°C à du DMF (8 ml). Le réactif ainsi formé est alors ajouté lentement et à température ambiante à une solution de 2-méthylrésorcinol (1.48 g, 11.9 mmol) dans du DMF (8 ml). Après une nuit d'agitation, le mélange réactionnel est versé dans une solution de NaOH à 2 mol /l (50 ml). La phase organique est extraite à la soude 2 M (3×50 ml). Les phases aqueuses sont ensuite rassemblées et neutralisées avec une solution d'acide chlorhydrique à 4 mol/l, puis extraites à l'acétate d'éthyle (3×50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure puis séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le brut obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60 : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 84%

Point de fusion : 149-151°C (lit.² : 149.6-150.3°C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 2.13 (s, 3H, Me), 5.68 (br. ş, 1H, OH), 6.47 (d, J=8.3, 1H, 1H_{ar}), 7.28 (d, J=8.3, 1H, 1H_{ar}), 9.68 (s, 1H, CHO), 11.67 (s, 1H, OH).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 162.3, 154.8, 126.6, 115.1 ; **CH** : 194.8, 133.0, 107.7 ; **CH**₃ : 7.0.

• 2-hydroxy-4-isopropoxy-3-méthylbenzaldéhyde (58)



Une solution contenant du 2,4-dihydroxy-3-méthylbenzaldéhyde 57 (1.50 g, 9.9 mmol), du carbonate de potassium K_2CO_3 (1.43 g, 10.4 mmol, 1.05 éq.) et de l'iodure d'isopropyle (1.03 ml, 10.4 mmol, 1.05 éq.) dans de l'acétone (50 ml) est portée à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement, la solution est filtrée sur célite. Le solvant organique est ensuite évaporé sous pression réduite et le brut obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant éther diéthylique-éther de pétrole 50-50 : on recueille une huile violette.

Rendement: 72%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.36 (d, *J*=5.9, 6H, 2CH₃), 2.07 (s, 3H, Me), 4.66 (heptuplet, *J*=5.9, 1H, **CH**(CH₃)₂), 6.52 (d, *J*=8.8, 1H, 1H_{ar}), 7.31 (d, *J*=8.8, 1H, 1H_{ar}), 9.68 (s, 1H, CHO), 11.47 (s, 1H, OH).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 163.1, 161.4, 114.9, 114.1 ; **CH** : 194.5 (CHO), 133.0, 104.7, 70.7 ; **CH**₃ : 22.2 (2CH₃), 7.5.

Analyse	calculée pour C ₁₁ H ₁₄ O ₃	C : 68.02	H : 7.27
	trouvée	C : 67.94	H : 7.38

• 4-isopropoxy-2-méthoxy-3-méthylbenzaldéhyde (59)



Une solution contenant du 2-hydroxy-4-isopropoxy-3-méthylbenzaldéhyde **58** (1.20 g, 6.2 mmol), du carbonate de potassium K_2CO_3 (4.30 g, 30.9 mmol, 5 éq.) et de l'iodure de méthyle (0.45 ml, 7.2 mmol, 1.2 éq.) dans de l'acétone (40 ml) est portée à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement, la solution est filtrée sur célite. Le solvant organique est ensuite évaporé sous pression réduite et le brut obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant éther diéthylique-éther de pétrole 50-50 : on recueille un solide blanc.

Rendement : 47 %

Point de fusion : 44-45°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.35 (d, *J*=5.9, 6H, 2CH₃), 2.13 (s, 3H, Me), 3.84 (s, 3H, OMe), 4.64 (m, 1H, **CH**(CH₃)₂), 6.71 (d, *J*=8.8, 1H, 1H_{ar}), 7.70 (d, *J*=8.8, 1H, 1H_{ar}), 10.20 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 162.9, 162.7, 122.3, 120.8 ; **CH** : 189.1 (CHO), 127.7, 108.4, 70.6 ; **CH**₃ : 63.1, 22.13, 22.09, 8.7.

Analyse	calculée pour $C_{12}H_{16}O_3$	C : 69.21	H: 7.74
	trouvée	C : 69.26	H : 7.69

• 4-isopropoxy-2-méthoxy-3-méthylphénol (60b)



A une solution de 4-isopropoxy-2-méthoxy-3-méthylbenzaldéhyde **59** (0.61 g, 2.93 mmol) dans le dichlorométhane (30 ml) est additionné à 0°C du MCPBA (1.2 éq., 3.52 mmol), le mélange est agité 3 heures à température ambiante. La solution est ensuite lavée avec une solution de Na₂CO₃ (3×20 ml) puis à la saumure. Le solvant organique est alors évaporé sous pression réduite, le résidu obtenu est dissout dans du méthanol (20 ml) et une solution de KOH (0.25 g, 1.5 éq., 4.4 mmol) dans le méthanol (10 ml) y est ajouté.

La solution est agitée une heure à température ambiante puis le solvant organique est évaporé sous pression réduite. On ajout à ce résidu de l'éther (30 ml) et une solution d'acide chlorhydrique diluée, la phase organique est ensuite lavée à l'eau (20 ml) puis à la saumure et enfin séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, l'huile jaune obtenue est purifiée sur colonne de silice flash en utilisant un éluant éther diéthylique-éther de pétrole 70-30.

Rendement : 71%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.29 (d, *J*=5.9, 6H, 2CH₃), 2.16 (s, 3H, Me), 3.76 (s, 3H, OMe), 4.34 (m, 1H, **CH**(CH₃)₂), 5.36 (br. s, 3H, OH), 6.57 (d, *J*=9.0, 1H, 1H_{ar}), 6.72 (d, *J*=8.8, 1H, 1H_{ar}).

RMN¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 150.1, 145.9, 143.0, 121.8 ; **CH** : 111.7, 111.3, 71.7 ; **CH**₃ : 60.7, 22.9 (2CH₃), 9.7.

Analyse	calculée pour $C_{11}H_{16}O_3$	C : 67.32	H : 8.22
	trouvée	C : 67.27	H : 8.34

C) Synthèse des benzamides α -phosphorylés (65) et (68) et essai de cyclisation par un processus reposant sur une S_NAr intramoléculaire

1) Essai de cyclisation à partir du benzamide α-phosphorylé 65

• 2-hydroxy-5-isopropoxy-3-méthoxy-4-méthylbenzaldéhyde (61)



A une solution de 4-isopropoxy-2-méthoxy-3-méthylphénol **60b** (1.71 g, 8.71 mmol) dans de l'acide acétique (50 ml) est ajouté de l'hexaméthylènetétramine (7.33 g, 52.3 mmol, 6 éq.). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant trois heures. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est dissout dans du dichlorométhane (50 ml). La phase organique est lavée à l'eau (30 ml), avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium NaHCO₃ à 5% (30 ml) puis à la saumure (30 ml) et enfin séchée sur sulfate de sodium Na₂SO₄.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, l'huile orange obtenue est purifiée sur colonne de silice flash en utilisant un éluant éther diéthylique-éther de pétrole 50-50 : on recueille une huile rouge.

Rendement : 57%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.32 (d, *J*=6.1, 6H, 2CH₃), 2.20 (s, 3H, Me), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.42 (heptuplet, *J*=6.1, 1H, **CH**(CH₃)₂), 6.73 (s, 1H, 1H_{ar}), 9.78 (s, 1H, CHO), 10.80 (s, 1H, OH).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 149.6, 149.3, 146.8, 132.8, 118.3 ; **CH** : 195.7 (CHO), 111.2, 71.4 ; **CH**₃ : 60.1, 22.0 (2CH₃), 10.2.

Analyse	calculée pour C ₁₂ H ₁₆ O ₄	C : 64.27	H : 7.19
	trouvée	C : 64.21	H : 7.28

• 5-isopropoxy-2,3-diméthoxy-4-méthylbenzaldéhyde (62)



Une solution contenant du 2-hydroxy-5-isopropoxy-3-méthoxy-4-méthylbenzaldéhyde 61 (0.65 g, 2.9 mmol), du carbonate de potassium K_2CO_3 (0.60 g, 4.4 mmol, 1.5 éq.) et de l'iodure de méthyle (0.25 ml, 3.8 mmol, 1.3 éq.) dans du diméthylformamide fraîchement distillé (20 ml) est portée à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement, la solution est filtrée sur célite et 30 ml d'éther diéthylique sont ajoutés au filtrat. La phase organique est lavée avec une solution de soude à 5% (50 ml), à l'eau (50 ml) et à la saumure (50 ml) puis finalement séchée sur sulfate de magnésium.

Le solvant organique est ensuite évaporé sous pression réduite et le brut obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant éther diéthylique-éther de pétrole 50-50 : on recueille une huile jaune.

Rendement : 76%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.31 (d, *J*=5.9, 6H, 2CH₃), 2.17 (s, 3H, Me), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.93 (s, 3H, OMe), 4.55 (heptuplet, *J*=5.9, 1H, **CH**(CH₃)₂), 7.02 (s, 1H, 1H_{ar}), 10.32 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 152.8, 152.2, 150.8, 130.8, 127.0 ; **CH** : 189.4 (CHO), 104.8, 70.6 ; **CH**₃ : 62.5, 60.4, 22.0 (2CH₃), 9.9.

Analyse	calculée pour C13H19O4	C : 65.53	H : 7.61
	trouvée	C : 65.42	H : 7.67

• acide 5-isopropoxy-2,3-diméthoxy-4-méthylbenzoïque (63)



Cet acide benzoïque a été préparé par oxydation au permanganate de potassium KMNO₄ à partir du benzaldéhyde précédent 62 selon le mode opératoire présenté à la page 178.

Les deux acides obtenus (monoacide 63 majoritaire à 55% et diacide 64 minoritaire à 45%) ont été séparés par purification sur colonne de silice en utilisant un éluant 50/50 acétate d'éthyleéther de pétrole.

Rendement : 15%

Point de fusion : 56-57°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.21 (d, *J*=6.1, 6H, 2CH₃), 2.05 (s, 3H, Me), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe), 4.41-4.50 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 7.19 (s, 1H, 1H_{ar}), 10.97 (br. s, 1H, H_{acide}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 166.7, 152.8, 151.7, 146.5, 129.2, 119.3 ; CH : 110.1, 70.7 ; CH₃ : 61.9, 60.3, 21.9 (2CH₃), 9.6.

Analyse	calculée pour C ₁₃ H ₁₈ O ₅	C : 61.41	H :7.14
	trouvée	C : 61.37	H : 7.21

• diacide carboxylique (64)



RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 169.0, 167.2, 150.95, 150.91, 146.6, 125.0, 124.4 ; CH : 111.7, 72.3 ; CH₃ : 65.9, 62.1, 22.0 (2CH₃).

• N-diphénylphosphinoylméthyl-5-isopropoxy-2,3-diméthoxy-N-(4-méthoxybenzyl)-4méthylbenzamide (65)



Ce benzamide a été préparé selon une réaction d'acylation classique de type Schotten-Baumann par couplage entre le chlorure d'acide (0.38 g, 1.4 mmol) issu de l'acide benzoïque 63 et l'amine α -phosphorylée 5 (0.49 g, 1.4 mmol) selon le mode opératoire défini à la page 179.

Le brut obtenu a été purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant 40-60 acétoneéther de pétrole : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 74%

Point de fusion : 135-136°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.22 (d, *J*=5.6, 6H, 2 × CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃), 3.54 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 4.17 (heptuplet, *J*=5.9, 1H, **CH**(CH₃)₂), 4.22-4.33 (m, 1H, N-CH₂-P), 4.59-4.73 (m, 3H, 1H de N-CH₂-P + 2H de N-CH₂-Ar), 5.86 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.81 (d, *J*=8.3, 2H, 2H_{ar}), 7.24 (d, *J*=8.3, 2H, 2H_{ar}), 7.42-7.57 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.83-7.99 (m, 4H, 4H_{ar}).

RMN¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 169.1 (d, *J*=2), 159.2, 152.6, 152.2, 142.9, 130.8 (d, *J*_{C-P}=97, 2C_{ar}), 127.6, 127.2, 123.9 ; **CH** : 132.0 (d, *J*_{C-P}=2, 2CH_{ar}), 131.3 (d, *J*_{C-P}=10, 4CH_{ar}), 129.9 (2CH_{ar}), 127.4 (d, *J*_{C-P}=12, 4CH_{ar}), 114.0 (2CH_{ar}), 106.8, 70.9 ; **CH**₂ : 52.7 (N-CH₂-Ar), 41.8 (d, *J*_{C-P}=76, N-CH₂-P) ; **CH**₃ : 61.3, 60.3, 55.2, 22.1 (2 × CH₃), 9.2.

RMN ³¹**P** (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 31.4.

Analyse	calculée pour C ₃₄ H ₃₈ NO ₆ P	C : 69.49	H : 6.52	N : 2.38
	trouvée	C : 69.38	H : 6.62	N : 2.29

• Essai de cyclisation du benzamide phosphorylé 65 selon le mode opératoire décrit aux pages 183-184 : pas de cyclisation même après 20 heures de réaction (KHMDS) et même en changeant de base (LTMP), seul le produit de départ est récupéré.

2) Essai de cyclisation à partir du benzamide α -phosphorylé 68

• 5-isopropoxy-3-méthoxy-4-méthyl-2-trifluorométhylsulfonyloxybenzaldéhyde (66)



A une solution contenant du 2-hydroxy-5-isopropoxy-3-méthoxy-4-méthylbenzaldéhyde 61 (0.97 g, 4.33 mmol) et une quantité catalytique de DMAP dans la pyridine (9 ml) est additionnée à 0°C de l'anhydride trifluorométhanesulfonique Tf₂O (0.80 ml, 1.1 éq., 4 .76 mmol). L'agitation est maintenue deux heures à température ambiante. On ajoute ensuite 50 ml d'eau à la solution et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 × 40 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution d'acide chlorhydrique à 10% (50 ml), avec une solution de bicarbonate de sodium NaHCO₃ (50 ml) et enfin à la saumure (50 ml) puis finalement séchées sur sulfate de magnésium.

Le solvant organique est ensuite évaporé sous pression réduite et le brut obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant éther diéthylique-éther de pétrole 50-50 : on recueille un solide orange.

Rendement : 72%

Point de fusion : 55-56°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.36 (d, *J*=6.1, 6H, 2CH₃), 2.22 (s, 3H, Me), 3.82 (s, 3H, OMe), 4.63 (heptuplet, *J*=6.1, 1H, CH(CH₃)₂), 7.12 (s, 1H, 1H_{ar}), 10.16 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 156.3, 151.3, 137.8, 130.8, 126.8, 118.7 (q, *J*_C. _F=318); **CH** : 186.0, 106.4, 71.1; **CH**₃ : 61.4, 21.9 (2CH₃), 10.3.

Analyse	calculée pour $C_{13}H_{15}F_3O_6S$	C : 43.82	H : 4.24
	trouvée	C : 43.74	H : 4.33

• oxydation douce³ : synthèse de l'acide 5-isopropoxy-3-méthoxy-4-méthyl-2trifluorométhylsulfonyloxybenzoïque (67)



A une solution contenant le benzaldéhyde précédent 66 (1.00 g, 2.81 mmol) et de l'acide sulfamique H_2N -SO₃H (0.37 g, 1.34 éq., 3.76 mmol) dans un mélange eau (7 ml) - THF (3 ml) est ajoutée une solution de chlorite de sodium NaClO₂ (0.42 g à 80%, 1.31 éq., 3.68 mmol) dans de l'eau (2 ml). Le mélange est agité deux heures à température ambiante puis on ajoute 50 ml d'éther

diéthylique. La phase aqueuse est extraite à l'éther $(2 \times 20 \text{ ml})$. Les phases organiques sont ensuite rassemblées puis séchées sur sulfate de sodium.

Le solvant organique est ensuite évaporé sous pression réduite et le brut obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant éther diéthylique-éther de pétrole 60-40. L'acide est ensuite recristallisé dans l'éthanol absolu.

Rendement : 77%

Point de fusion : 155-156°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.38 (d, *J*=5.9, 6H, 2CH₃), 2.22 (s, 3H, Me), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.63 (heptuplet, *J*=5.9, 1H, **CH**(CH₃)₂), 7.32 (s, 1H, 1H_{ar}), 11.19 (br. s, 1H, CO₂H). **RMN** ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 169.5, 155.6, 151.8, 136.4, 129.7, 120.7, 118.7 (q, *J*_{C-F}=318); **CH** : 110.4, 71.2; **CH₃** : 61.3, 22.0 (2CH₃), 10.0.

Analyse	calculée pour C ₁₃ H ₁₅ F ₃ O ₇ S	C : 41.94	H : 4.06
	trouvée	C : 42.01	H : 3.97

N-diphénylphosphinoylméthyl-5-isopropoxy-3-méthoxy-N-(4-méthoxybenzyl)-4-méthyl 2-trifluorométhylsulfonyloxybenzamide (68)



Ce benzamide a été préparé selon une réaction d'acylation classique de type Schotten-Baumann par couplage entre le chlorure d'acide (0.84 g, 2.15 mmol) issu de l'acide benzoïque 67 et l'amine α -phosphorylée 5 (0.76 g, 2.15 mmol) selon le mode opératoire défini à la page 179.

Le brut obtenu a été purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant 40-60 acétoneéther de pétrole : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 73%

Point de fusion : 105-106°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.23 (d, *J*=6.1, 6H, 2 × CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 3.69-3.74 (m, 7H, 2 × OCH₃ + 1H de N-CH₂-P), 4.15 (heptuplet, *J*=6.1, 1H, **CH**(CH₃)₂), 4.63 (br. s, 2H, N-CH₂-Ar), 5.72 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.69 (dd, *J*_{gem}=15.6 et *J*_{H-P}=8.5, 1H, 1H de N-CH₂-P), 6.80 (d, *J*=8.5, 2H, 2H_{ar}), 7.21 (d, *J*=8.5, 2H, 2H_{ar}), 7.42-7.57 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.81-7.96 (m, 4H, 4H_{ar}). **RMN** ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 165.8 (d, *J*=2), 159.4, 155.8, 151.4, 132.6, 130.8 (d, *J*_{C-P}=97, 2C_{ar}), 126.9, 126.5, 124.6, 118.6 (q, *J*_{C-F}=318) ; **CH** : 132.2 (d, *J*_{C-P}=2, 2CH_{ar}), 131.3 (d, *J*_{C-P}=10, 4CH_{ar}), 130.1 (2CH_{ar}), 128.6 (d, *J*_{C-P}=12, 4CH_{ar}), 114.1 (2CH_{ar}), 106.5, 70.9 ; **CH**₂ : 53.3 (N-CH₂-Ar), 42.3 (d, *J*_{C-P}=75, N-CH₂-P) ; **CH**₃ : 61.2, 55.2, 22.0 (2 × CH₃), 9.7.

RMN³¹**P** (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 31.2.

Analyse	calculée pour $C_{34}H_{35}F_3NO_4PS$	C : 57.87	H : 5.00	N:1.98
	trouvée	C : 57.76	H : 5.14	N : 2.05

 Essai de cyclisation du benzamide phosphorylé 68 selon le mode opératoire décrit à la page 184 : clivage du groupement triflate ⇒ N-diphénylphosphinoylméthyl-2-hydroxy-5isopropoxy-3-méthoxy-N-(4-méthoxybenzyl)-4-méthylbenzamide (69)



Rendement : 68%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.21 (d, *J*=6.1, 6H, 2 × CH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.18 (heptuplet, *J*=6.1, 1H, **CH**(CH₃)₂), 4.37 (br. s, 2H, N-CH₂-P), 4.58 (br. s, 2H, N-CH₂-Ar), 6.36 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.73 (d, *J*=8.5, 2H, 2H_{ar}), 6.87 (d, *J*=8.5, 2H, 2H_{ar}), 7.44-7.56 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.78-7.85 (m, 4H, 4H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 170.5, 159.3, 149.3, 147.4, 142.2, 131.2 (d, *J*_{C-P}=98, 2C_{ar}), 127.4, 125.4, 118.0 ; **CH** : 132.4 (d, *J*_{C-P}=2, 2CH_{ar}), 131.2 (d, *J*_{C-P}=10, 4CH_{ar}), 129.2 (2CH_{ar}), 128.8 (d, *J*_{C-P}=12, 4CH_{ar}), 114.1 (2CH_{ar}), 108.1, 71.5 ; **CH**₂ : 52.9 (N-CH₂-Ar), 43.8 (d, *J*_{C-P}=70, N-CH₂-P) ; **CH**₃ : 60.2, 55.2, 22.2 (2 × CH₃), 9.6.

RMN³¹**P** (121 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 28.6.

Analyse	calculée pour C ₃₃ H ₃₆ NO ₆ P	C : 69.10	H : 6.33	N : 2.44
	trouvée	C : 69.01	H : 6.42	N : 2.37

II. Deuxième stratégie : cyclisation s'appuyant sur le protocole de Parham

A) Synthèse de la zinnimidine et de la cichorine

1) Essai de synthèse de la 2-[2-méthoxy-3-méthyl-4-(3-méthyl-but-2-ényloxy)phényl]-1,3diméthylimidazolidine

• 2-hydroxy-3-méthyl-4-(3-méthyl-but-2-ényloxy)benzaldéhyde (70)



A une solution contenant du 2,4-dihydroxy-3-méthylbenzaldéhyde 57 (0.80 g, 5.3 mmol) et du carbonate de potassium K_2CO_3 (0.76 g, 5.5 mmol, 1.05 éq.) dans de l'acétone (30 ml) est ajouté du 1-bromo-3-méthylbut-2-éne (0.75 ml, 6.3 mmol, 1.2 éq.). L'agitation est maintenue une nuit au reflux du solvant. Après refroidissement, la suspension est ensuite filtrée sur célite.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le brut obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant 40-60 éther diéthylique-éther de pétrole : on recueille une huile orange rougeâtre, mélange des deux isomères (83% pour le composé attendu + 17% pour son isomère en position 2).

Rendement : 93% (rendement global)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1.73 (s, 3H, CH₃), 1.78 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, Ar-CH₃), 4.59 (d, J=6.4, 2H, O-CH₂-CH), 5.45 (t, J=6.4, 1H, H_{éthylénique}), 6.52 (d, J=8.5, 1H, 1H_{ar}), 7.31 (d, J=8.5, 1H, 1H_{ar}), 9.66 (s, 1H, CHO), 11.44 (br. s, 1H, OH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 163.8, 161.1, 138.3, 115.2, 113.5 ; CH : 194.6, 133.1, 119.2 (CH_{éthylénique}), 103.9 ; CH₂ : 65.5 ; CH₃ : 25.8, 18.3, 7.4.

Analyse	calculée pour C ₁₃ H ₁₆ O ₃	C : 70.89	H : 7.32
	trouvée	C : 70.78	H : 7.41

<u>Remarque</u> : caractéristiques spectroscopiques du 4-hydroxy-3-méthyl-2-(3-méthyl-but-2-ényloxy) benzaldéhyde (71)



RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.61 (s, 3H, CH₃), 1.76 (s, 3H, CH₃), 2.16 (s, 3H, Ar-CH₃), 4.41 (d, *J*=7.3, 2H, O-**CH**₂-CH), 5.54 (t, *J*=7.3, 1H, H_{éthylénique}), 6.70 (d, *J*=8.8, 1H, 1H_{ar}), 7.69 (d, *J*=8.8, 1H, 1H_{ar}), 10.20 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 163.3, 161.5, 138.2, 123.2, 120.6 ; CH : 189.5, 127.2, 119.3 (CH_{éthvlénique}), 107.5 ; CH₂ : 72.2 ; CH₃ : 25.8, 18.0, 9.1.

• 2-méthoxy-3-méthyl-4-(3-méthyl-but-2-ényloxy)benzaldéhyde (72)



Une solution contenant le mélange 2-hydroxy-3-méthyl-4-(3-méthyl-but-2-ényloxy) benzaldéhyde 70 et 4-hydroxy-3-méthyl-2-(3-méthyl-but-2-ényloxy)benzaldéhyde 71 (1.00 g, 4.5 mmol), du K_2CO_3 (0.94 g, 6.8 mmol, 1.5 éq.) et de l'iodure de méthyle (0.35 ml, 5.5 mmol, 1.2 éq.) dans du DMF fraîchement distillé (15 ml) est agitée à 50°C pendant une nuit. Après refroidissement, la solution est filtrée sur célite.

Le solvant organique est ensuite évaporé sous pression réduite et le brut obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant éther diéthylique-éther de pétrole 30-70 : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 63%

Point de fusion : 38-39°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.74 (s, 3H, CH₃), 1.79 (s, 3H, CH₃), 2.15 (s, 3H, Ar-CH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.59 (d, *J*=6.6, 2H, O-**CH**₂-CH), 5.46 (t, *J*=6.6, 1H, H_{éthylénique}), 6.72 (d, *J*=8.8, 1H, 1H_{ar}), 7.71 (d, *J*=8.8, 1H, 1H_{ar}), 10.21 (s, 1H, CHO). **RMN**¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 163.4, 162.7, 138.3, 122.6, 120.3 ; **CH** : 189.2, 127.8, 119.2 (CH_{éthylénique}), 107.6 ; **CH**₂ : 65.5 ; **CH**₃ : 63.1, 25.8, 18.3, 8.6.

Analyse	calculée pour C ₁₄ H ₁₈ O ₃	C : 71.77	H : 7.74
	trouvée	C : 71.81	H : 7.69

L'imidazolidine ne se distille pas (polymérisation) et ne peut se purifier sur colonne (régénération de la fonction aldéhyde) \Rightarrow garder la protection isopropoxy.

2) Synthèse de la zinnimidine et de la porritoxine à partir de la 2-(4-isopropoxy-2méthoxy-3-méthylphényl)-1,3-diméthylimidazolidine 73

• 2-(4-isopropoxy-2-méthoxy-3-méthylphényl)-1,3-diméthylimidazolidine (73)



Une solution contenant du 4-isopropoxy-2-méthoxy-3-méthylbenzaldéhyde 59 (0.8 g, 3.8 mmol) et de la N,N'-diméthyléthylènediamine (0.4 g d'un mélange à 85%, 3.8 mmol, 1 éq.) dans du toluène (30 ml) est portée à reflux pendant 3 heures. L'eau formée est éliminée par distillation azéotropique (Dean-Stark).

Après refroidissement et évaporation du solvant organique, l'huile résiduelle obtenue est purifiée par distillation sous pression réduite : on recueille une huile jaune.

Rendement : 66%

Point d'ébullition : 102-103°C à 10⁻²-10⁻⁴ mm Hg

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.31 (d, *J*=6.1, 6H, 2CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃), 2.18 (s, 6H, 2CH₃), 2.52-2.58 (m, 2H, N-CH₂), 3.33-3.38 (m, 2H, N-CH₂), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 4.51 (heptuplet, *J*=6.1, 1H, **CH**(CH₃)₂), 6.69 (d, *J*=8.5, 1H, 1H_{ar}), 7.40 (d, *J*=8.5, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 159.3, 156.8, 123.8, 119.5 ; **CH** : 126.8, 109.7, 84.4 (N-CH-N), 70.2 (CH du *i*Pr) ; **CH**₂ : 53.3 (2 × N-CH₂) ; **CH**₃ : 61.3 (OCH₃), 39.7 (2 × N-CH₃), 22.3 (2 × CH₃), 9.4.

Analyse	calculée pour $C_{16}H_{26}N_2O_2$	C : 69.03	H : 9.41	N :10.06
	trouvée	C : 68.92	H : 9.54	N:9.98

• 2-bromo-4-isopropoxy-6-méthoxy-5-méthylbenzaldéhyde (74)



Une solution de *tert*-BuLi (9.95 ml, 1.7 M dans le pentane, 16.9 mmol, 2 éq.) est additionnée goutte à goutte, à une température de -30°C et sous atmosphère inerte, à une solution contenant l'imidazolidine précédente 73 (2.35 g, 8.4 mmol) dans de l'éther diéthylique fraîchement distillé (30 ml). Après 6 heures d'agitation à température ambiante, la solution est refroidie à -30°C puis une solution de 1,2-dibromotétrachloroéthane (5.5 g, 16.9 mmol, 2 éq.) dans de l'éther diéthylique (10 ml) est additionnée. La température est ensuite ramenée à l'ambiante et l'agitation est poursuivie toute la nuit.

Le brut est ensuite jeté dans une solution d'acide chlorhydrique à 10% (50 ml). Le mélange est alors vivement agité pendant 30 minutes puis extrait à l'éther diéthylique (2×50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau puis à la saumure et enfin séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, l'huile résiduelle obtenue est purifiée sur colonne de silice en utilisant un éluant éther diéthylique-éther de pétrole (50-50) : on recueille une huile jaune.

Rendement : 52%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.35 (d, *J*=6.1, 6H, 2CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.59 (heptuplet, *J*=6.1, 1H, **CH**(CH₃)₂), 6.80 (s, 1H, 1H_{ar}), 10.23 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 162.2, 161.4, 124.0, 121.5, 120.3 ; **CH** : 189.7, 114.0, 71.1 (CH du *i*Pr) ; **CH**₃ : 62.4 (OCH₃), 22.0 (2 × CH₃), 8.6.

Analyse	calculée pour C ₁₂ H ₁₅ BrO ₃	C : 50.19	H : 5.27
	trouvée	C : 50.12	H : 5.34

• N-(2-bromo-4-isopropoxy-6-méthoxy-5-méthylbenzylidène)-(4-méthoxybenzyl)amine (75)



Une solution contenant de l'*ortho*-bromobenzaldéhyde précédent 74 (1.15 g, 4.0 mmol) et de la *para*-méthoxybenzylamine (0.52 g, 4.0 mmol) dans le toluène (40 ml) est chauffée à reflux pendant 3 heures. L'eau formée est éliminée par distillation azéotropique (Dean-Stark).

Après refroidissement du mélange, le solvant organique est évaporé sous pression réduite et l'huile résiduelle obtenue est utilisé sans autre purification.

Rendement : 96%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.33 (d, *J*=6.1, 6H, 2CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.52 (heptuplet, *J*=6.1, 1H, **CH**(CH₃)₂), 4.80 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 6.87 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.88 (d, *J*=8.5, 2H, 2H_{ar}), 7.31 (d, *J*=8.5, 2H, 2H_{ar}), 8.52 (s, 1H, H_{imine}). **RMN** ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 159.1, 158.6, 158.1, 131.4, 122.2, 121.4, 121.0 ; **CH** : 158.9, 129.3 (2CH_{ar}), 113.8 (2CH_{ar}), 113.6, 70.8 ; **CH₂** : 65.6 ; **CH₃** : 61.7, 55.3, 22.0 (2 × CH₃), 9.0.

Analyse	calculée pour C ₂₀ H ₂₄ BrNO ₃	C : 59.12	H : 5.95	N: 3.45
	trouvée	C : 59.02	H : 6.08	N: 3.52

• N-(4-méthoxybenzyl)-(2-bromo-4-isopropoxy-6-méthoxy-5-méthylbenzyl)amine (76)



Une solution de l'imine précédente 75 (1.62 g, 4.0 mmol) dans 50 ml de méthanol est traitée à température ambiante par le borohydrure de sodium NaBH₄ (0.30 g, 2 éq., 8.0 mmol). Après deux heures d'agitation à température ambiante, du chlorure d'ammonium est additionné pour détruire l'excès de réducteur. Après 30 minutes d'agitation, le solvant est éliminé sous pression réduite : le résidu obtenu est dissout dans du dichlorométhane (50 ml), lavé à l'eau, à la saumure puis séché sur sulfate de sodium.
Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant 90-10 acétate d'éthyle-triéthylamine : on recueille une huile jaune.

Rendement : 88%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1.32 (d, J=6.1, 6H, 2CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 3.71 (s,3H, OCH₃), 3.74 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 4.46 (heptuplet,J=6.1, 1H, CH(CH₃)₂), 6.84 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.85 (d, J=8.5, 2H, 2H_{ar}), 7.27 (d, J=8.5, 2H, 2H_{ar}).**RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 158.6, 158.5, 156.6, 132.7, 125.4, 121.8, 120.8 ; CH :129.4 (2CH_{ar}), 113.6 (2CH_{ar}), 113.5, 70.8 ; CH₂ : 52.8, 47.5 ; CH₃ : 61.4, 55.3, 22.1 (2 × CH₃), 9.5.Analysecalculée pour C₂₀H₂₆BrNO₃C : 58.83H : 6.42N : 3.43trouvéeC : 58.91H : 6.35N : 3.49

• N-(4-méthoxybenzyl)-N-(méthoxycarbonyl)-(2-bromo-4-isopropoxy-6-méthoxy-5-méthyl benzyl)amine (77)



A une solution de l'amine précédente 76 (1.60 g, 3.92 mmol) et de triéthylamine (1.1 ml, 2 éq., 76.85 mmol) dans 50 ml de dichlorométhane maintenue à 0°C sous vive agitation est ajoutée goutte à goutte du chloroformiate de méthyle (0.45 ml, 1.5 éq., 5.88 mmol). L'agitation est ensuite prolongée pendant 3 heures à température ambiante. Le mélange est ensuite lavé successivement à l'eau et à la saumure puis séché sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant organique, le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole 30-70 : on recueille une huile jaune.

Rendement: 80%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.31 (d, *J*=5.9, 6H, 2CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.22 (br. s, 2H, N-CH₂-Ar), 4.44 (heptuplet, *J*=5.9, 1H, **CH**(CH₃)₂), 4.71 (br. s, 2H, N-CH₂-Ar), 6.74 (d, *J*=8.5, 2H, 2H_{ar}), 6.77 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.06 (br. s, 2H, 2H_{ar}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 159.5 (2C_{ar}), 158.4, 157.1, 130.4, 122.4, 121.4, 120.7 ;
CH : 128.3 (2CH_{ar}), 113.4 (2CH_{ar}), 113.3, 70.7 ; CH₂ : 60.2, 45.1 ; CH₃ : 60.9, 55.2, 52.7, 22.1 (2 × CH₃), 9.5.

Analyse	calculée pour $C_{22}H_{28}BrNO_5$	C : 56.66	H : 6.05	N : 3.00
	trouvée	C : 56.72	H : 6.13	N : 2.93

6-isopropoxy-4-méthoxy-2-(4-méthoxybenzyl)-5-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one
 (78)



Une solution de t-BuLi (2.2 ml, 1.7 M dans le pentane, 3.68 mmol, 1.1 éq.) est additionnée goutte à goutte à une solution de carbamate de méthyle 77 (1.56 g, 3.35 mmol) dans 40 ml de THF fraîchement distillé maintenue sous atmosphère d'argon et agitée à une température de -100°C. Après 30 minutes d'agitation, le brut est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium (5 ml) puis extrait à l'éther diéthylique (2 \times 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation des solvants organiques sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée sur colonne de silice en utilisant un éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole (50-50) : on recueille des cristaux blancs.

Point de fusion : 74-75°C

Rendement: 53%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.35 (d, *J*=6.1, 6H, 2CH₃), 2.14 (s, 3H, CH₃), 3.78 (s, 6H, 2 × OCH₃), 4.25 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 4.61 (heptuplet, *J*=6.1, 1H, **CH**(CH₃)₂), 4.71 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 6.85 (d, *J*=8.5, 2H, 2H_{ar}), 7.11 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.22 (d, *J*=8.5, 2H, 2H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.5, 159.1, 157.6, 153.6, 131.8, 129.2, 123.8, 123.2 ; **CH** : 129.4 (2CH_{ar}), 114.1 (2CH_{ar}), 102.7, 70.7 ; **CH**₂ : 47.5, 45.8 ; **CH**₃ : 59.7, 55.3, 22.1 (2 × CH₃), 9.7.

Analyse	calculée pour C ₂₁ H ₂₅ NO ₄	C : 70.96	H : 7.09	N : 3.94
	trouvée	C : 70.83	H : 7.01	N : 3.87

• 6-isopropoxy-4-méthoxy-5-méthyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (79)



Une solution contenant l'isoindolinone 78 (0.37 g, 1.0 mmol) et de l'acide trifluoroacétique TFA (0.8 ml, 10.0 mmol) dans l'anisole (1.1 ml, 10.0 mmol) est chauffée à reflux pendant 48 heures. Après refroidissement, le mélange est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est alors dissout dans du dichlorométhane (10 ml) et de la triéthylamine (0.5 ml) est ajoutée. Une vive agitation est maintenue pendant une heure puis la phase organique est lavée à l'eau (2×15 ml) puis séchée sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol absolu : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 82%

Point de fusion : 122-123°C

RMN ¹**H** (300 MHz, DMSO d₆, δ ppm, *J* Hz) : 1.30 (d, *J*=6.1, 6H, 2CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 4.49 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 4.66 (heptuplet, *J*=6.1, 1H, **CH**(CH₃)₂), 6.94 (s, 1H, 1H_{ar}), 8.56 (br. s, 1H, NH).

RMN ¹³**C** (75 MHz, DMSO d₆, δ ppm) : **C** : 169.8, 156.5, 153.5, 132.2, 124.7, 121.6 ; **CH** : 101.5, 70.2 ; **CH**₂ : 43.3 ; **CH**₃ : 58.9, 21.9 (2 × CH₃), 9.6.

Analyse	calculée pour C ₁₃ H ₁₇ BNO ₃	C : 66.36	H : 7.28	N:5.95
	trouvée	C : 66.29	H : 7.36	N : 6.03

• 6-hydroxy-4-méthoxy-5-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (cichorine) (80)



A une solution contenant l'isoindolinone 79 (0.2 g, 0.85 mmol) dans du dichlorométhane fraîchement distillé (15 ml) maintenue sous atmosphère d'argon et refroidie à une température de

-78°C, est ajouté goutte à goutte une solution de trichlorure de bore BCl₃ (1.06 ml, 1.06 mmol, 2 éq., 1 M dans le dichlorométhane). Après deux heures de réaction à une température de -78°C, l'excès de réactif est neutralisé par addition de 5 ml de méthanol. L'opération de neutralisation du trichlorure de bore est renouvelée trois fois. Après évaporation des solvants organiques sous pression réduite, le brut solide obtenu est solubilisé dans de l'éther diéthylique (25 ml), la phase organique est ensuite lavée à la saumure (20 ml).

Après évaporation du solvant, le solide obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant 50-50 acétate d'éthyle-éther de pétrole puis recristallisé dans l'éthanol absolu.

Rendement : 78%

Point de fusion : 215-216°C (lit.⁴ : 217°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, DMSO d₆, δ ppm) : 2.05 (s, 3H, CH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.41 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 6.82 (s, 1H, 1H_{ar}), 8.44 (br. s, 1H, NH), 9.76 (br. s, 1H, OH).

RMN¹³**C** (75 MHz, DMSO d₆, δ ppm) : **C** : 169.9, 156.5, 153.6, 132.0, 123.1, 119.1 ; **CH** : 103.0 ; **CH**₂ : 43.2 ; **CH**₃ : 58.9, 9.4.

 4-méthoxy-5-méthyl-6-(3-méthyl-but-2-ényloxy)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (zinnimidine) (81)



A une solution contenant l'isoindolinone 80 ou cichorine (0.15 g, 0.78 mmol) et du carbonate de potassium K_2CO_3 (0.16 g, 1.17 mmol, 1.5 éq.) dans de l'acétone (20 ml) est ajouté du 1-bromo-3-méthylbut-2-éne (0.11 ml, 0.93 mmol, 1.2 éq.). L'agitation est maintenue une nuit au reflux du solvant. Après refroidissement, la suspension est ensuite filtrée sur célite et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est dissout dans de l'éther (20 ml) et dans de l'eau (10 ml) ; la phase organique est séparée puis lavée avec une solution de soude à 10% (2 × 15 ml), à la saumure est enfin séchée sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol absolu : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 68% **Point de fusion** : 136-138°C (lit.⁵ : 136-138°C)

Les caractéristiques physiques de ce composé sont identiques à celles de la littérature.⁵

B) Synthèse de la porritoxine

1) Synthèse de la porritoxine par protection de l'alcool sous la forme d'un acétal

N-(2-bromo-4-isopropoxy-6-méthoxy-5-méthylbenzylidène)-(2,2-diméthoxyéthyl)amine
 (82)



Cette imine a été préparée à partir de l'*ortho*-bromobenzaldéhyde **74** (2.10 g, 7.3 mmol) et de la 2,2-diméthoxyéthylamine (0.77 g, 7.3 mmol) selon le mode opératoire décrit à la page 250.

Rendement : 96%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.32 (d, *J*=6.1, 6H, 2CH₃ du *i*Pr), 2.06 (s, 3H, CH₃), 3.41 (s, 6H, 2CH₃ de l'acétal), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.70-3.74 (m, 1H, 1H de N-CH₂-CH(OCH₃)₂), 3.78-3.82 (m, 1H, 1H de N-CH₂-CH(OCH₃)₂), 4.51 (heptuplet, *J*=6.1, 1H, CH(CH₃)₂), 4.75 (t, *J*=5.3, 1H, CH(OCH₃)₂), 6.85 (s, 1H, 1H_{ar}), 8.42 (s, 1H, H_{imine}). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 159.1, 158.2, 133.1, 121.4, 121.0 ; CH : 160.9, 113.6, 103.6, 70.8 ; CH₂ : 64.0 ; CH₃ : 61.4, 53.8 (2 × OCH₃), 22.0 (2 × CH₃), 9.0. **Analyse** calculée pour C₁₆H₂₄BrNO₄ C : 51.35 H : 6.46 N : 3.74 trouvée C : 51.29 H : 6.54 N : 3.79

• N-(2,2-diméthoxyéthyl)-(2-bromo-4-isopropoxy-6-méthoxy-5-méthylbenzyl)amine (83)



Cette amine a été obtenue à partir de l'imine précédente 82 (2.60 g, 6.95 mmol) par traitement au borohydrure de sodium NaBH₄ (0.53 g, 13.9 mmol, 2 éq.) selon le protocole opératoire décrit aux pages 250-251 : on recueille un huile jaune.

Rendement : 73%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1.30 (d, J=6.1, 6H, 2CH₃ du *i*Pr), 2.05 (s, 3H, CH₃),

 2.71 (d, J=5.6, 2H, N-CH₂-CH(OCH₃)₂), 3.31 (s, 6H, 2CH₃ de l'acétal), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.86

 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 4.41-4.50 (m, 2H, CH(CH₃)₂ + CH(OCH₃)₂), 6.81 (s, 1H, 1H_{ar}).

 RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 158.6, 156.6, 125.0, 121.7, 120.7 ; CH : 113.4, 103.7,

 70.8 ; CH₂ : 50.1, 47.7 ; CH₃ : 61.3, 53.6 (2 × OCH₃), 22.1 (2 × CH₃), 9.5.

 Analyse calculée pour C₁₆H₂₆BrNO₄
 C : 51.07
 H : 6.96
 N : 3.72

 trouvée
 C : 50.98
 H : 7.09
 N : 3.79

 N-(méthoxycarbonyl)-N-(2,2-diméthoxyéthyl)-(2-bromo-4-isopropoxy-6-méthoxy-5méthylbenzyl)amine (84)



Ce carbamate a été préparé par couplage de type Schotten-Baumann entre l'amine précédente 83 (1.40 g, 3.72 mmol) et le chloroformiate de méthyle (0.45 g, 5.58 mmol, 1.5 éq.) selon le protocole expérimental décrit à la page 251 et finalement purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant 50-50 acétate d'éthyle-éther de pétrole : on recueille une huile incolore.

Rendement : 70%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.32 (d, *J*=6.1, 6H, 2CH₃ du *i*Pr), 2.06 (s, 3H, CH₃), 3.12-3.23 (br. m, 2H, N-CH₂-CH(OCH₃)₂), 3.32 (s, 6H, 2CH₃ de l'acétal), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 4.43-4.56 (m, 2H, CH(CH₃)₂ + CH(OCH₃)₂), 4.67-4.72 (br. m, 2H, N-CH₂-Ar), 6.83 (s, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 159.6, 157.1 (2C_{ar}), 122.2, 121.4, 120.8 ; **CH** : 113.4, 102.4, 70.7 ; **CH**₂ : 47.0, 45.9 ; **CH**₃ : 61.0, 54.3 (2 × OCH₃), 52.7, 22.1 (2 × CH₃), 9.6.

Analyse	calculée pour C ₁₈ H ₂₈ BrNO ₆	C : 49.78	H : 6.50	N: 3.22
	trouvée	C : 49.85	H : 6.38	N : 3.10

 2-(2,2-diméthoxyéthyl)-6-isopropoxy-4-méthoxy-5-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (85)



Cette isoindolinone a été préparée à partir de l'uréthane précédent 84 (1.09 g, 2.51 mmol) par addition d'une solution de *tert*-BuLi (1.65 ml, 2.76 mmol, 1.1 éq.) selon le mode opératoire décrit à la page 252. Elle a été purifiée sur colonne de silice en utilisant un éluant 20-40-40 dichlorométhane-acétate d'éthyle-éther de pétrole : on recueille une huile jaune.

Rendement: 36%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1.30 (d, J=5.9, 6H, 2CH₃ du *i*Pr), 2.12 (s, 3H, CH₃),
3.37 (s, 6H, 2 × OCH₃ de l'acétal), 3.66 (d, J=5.1, 2H, N-CH₂-CH(OCH₃)₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃),
4.47 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 4.50-4.60 (m, 2H, CH(CH₃)₂ + CH(OCH₃)₂), 7.03 (s, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.8, 157.5, 153.5, 131.4, 123.8, 123.7 ; **CH** : 102.9, 102.5, 70.6 ; **CH**₂ : 49.7, 44.4 ; **CH**₃ : 59.6, 54.4 (2 × OCH₃), 22.1 (2 × CH₃), 9.6.

 Analyse
 calculée pour $C_{17}H_{25}NO_5$ C : 63.14
 H : 7.79
 N : 4.33

 trouvée
 C : 63.02
 H : 7.88
 N : 4.39

• 2-formylméthyl-6-isopropoxy-4-méthoxy-5-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (86)



Une solution d'acide chlorhydrique HCl 6N (83 ml) est additionnée à une solution contenant l'isoindolinone précédente 85 (0.67 g, 2.1 mmol) dans du THF (83 ml) à température ambiante. L'agitation est maintenue une nuit à température ambiante. Les solvants sont évaporés sous pression réduite puis le résidu obtenu est traité par une solution saturée de bicarbonate de sodium NaHCO₃ (40 ml) et extrait au dichlorométhane (3 \times 20 ml). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le brut obtenu est purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant 100% acétate d'éthyle : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 25%

Point de fusion : 100-101°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1.31 (d, J=6.1, 6H, 2CH₃ du *i*Pr), 2.14 (s, 3H, CH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.44 (s, 2H, N-CH₂), 4.46 (s, 2H, N-CH₂), 4.56 (heptuplet, J=6.1, 1H, CH(CH₃)₂), 7.05 (s, 1H, 1H_{ar}), 9.67 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 169.2, 157.7, 153.6, 130.6, 124.5, 123.7 ; **CH** : 196.9, 102.7, 70.7 ; **CH**₂ : 52.5, 49.0 ; **CH**₃ : 59.7, 22.0 (2 × CH₃), 9.7.

Analyse	calculée pour $C_{15}H_{19}NO_4$	C : 64.97	H : 6.91	N : 5.05
	trouvée	C : 65.06	H : 6.85	N : 4.98

2) Synthèse de la porritoxine par protection de l'alcool sous la forme d'un carbamate

a. Mise au point des conditions expérimentales sur un modèle « dépouillé »

• alcool 2-bromobenzylique (87)



A une solution de 2-bromobenzaldéhyde (5.00 g, 27.0 mmol) dans le méthanol (100 ml) est ajouté du borohydrure de sodium (1.23 g, 1.2 éq., 32.4 mmol) par petites portions de manière à ce que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas 30°C. L'addition terminée, l'agitation est maintenue une heure à température ambiante puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est ensuite dissous dans du dichlorométhane (50 ml) puis lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et enfin séché sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant 50-50 acétate d'éthyle-éther de pétrole : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 86% **Point de fusion** : 78-79°C (lit.⁶ : 80°C) **RMN** ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.43 (br. s, 1H, OH), 4.71 (s, 2H, Ar-CH₂-O), 7.15 (td, *J*=7.6 et *J*=1.7, 1H, 1H_{ar}), 7.30 (td, *J*=7.6 et *J*=1.0, 1H, 1H_{ar}), 7.45 (d, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}), 7.53 (d, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}).

RMN¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 139.7, 122.5 ; **CH** : 132.6, 129.1, 128.8, 127.6 ; **CH**₂ : 65.0.

Essais de Mitsunobu :



La 2-oxazolidinone ne présente pas un proton suffisamment labile, il faudrait deux fonctions carbonyle \Rightarrow faire un couplage entre la 2-oxazolidinone et le bromure de 2-bromobenzyle.

• bromure de 2-bromobenzyle⁷ (88)



A une solution d'alcool 2-bromobenzylique 87 (2.4 g, 12.8 mmol) dans 30 ml de THF fraîchement distillé est ajoutée, goutte à goutte et sous atmosphère inerte, du tribromure de phosphore (0.7 éq., 9.0 mmol, 0.85 ml). La solution est maintenue sous agitation magnétique à température ambiante pendant une heure puis portée à reflux pendant deux heures et enfin neutralisée, après refroidissement, par addition de 50 g de glace. La solution est extraite au dichlorométhane (3 \times 25 ml), les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant 30-70 acétate d'éthyle-éther de pétrole : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 91%

Point de fusion : 30-31°C (lit.⁸ : 30.25°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 4.60 (s, 2H, Ar-CH₂-Br), 7.16 (td, *J*=7.8 et *J*=1.7, 1H, 1H_{ar}), 7.30 (td, *J*=7.6 et *J*=1.2, 1H, 1H_{ar}), 7.45 (dd, *J*=7.6 et *J*=1.7, 1H, 1H_{ar}), 7.57 (d, *J*=7.8 et *J*=1.0, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 137.0, 124.5 ; **CH** : 133.4, 131.3, 130.2, 128.0 ; **CH**₂ : 33.5.

• 3-(2-bromobenzyl)-oxazolidin-2-one (89)



A une suspension d'hydrure de sodium (0.176 g d'une dispersion à 60% dans l'huile minérale, 1.1 éq., 4.4 mmol) dans du THF fraîchement distillé (20 ml) et sous atmosphère inerte est ajoutée une solution d'oxazolidin-2-one (0.35 g, 4.0 mmol) dans du THF (10 ml). Le mélange est maintenu sous agitation pendant une heure à température ambiante puis une solution de bromure de 2-bromobenzyle **88** (1.00 g, 4.0 mmol) dans du THF fraîchement distillé (10 ml) est ajoutée.

Le mélange est porté à reflux pendant une nuit puis neutralisé, après refroidissement, par ajout de 20 ml d'eau et enfin extrait à l'éther diéthylique (3×25 ml). Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant 50-25-25 acétate d'éthyle-dichlorométhane-éther de pétrole : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 59%

Point de fusion : 51-52°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.41 (dd, *J*=9.3 et *J*=7.8, 2H; O-CH₂-CH₂-N), 4.23 (dd, *J*=9.3 et *J*=7.8, 2H, O-CH₂-CH₂-N), 4.46 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 7.09 (td, *J*=7.8 et *J*=2.2, 1H, 1H_{ar}), 7.20-7.28 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.47 (d, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 158.5, 135.0, 123.7 ; **CH** : 133.0, 129.9, 129.6, 128.0 ; **CH**₂ : 62.0, 48.1, 44.1.

Analyse	calculée pour $C_{10}H_{10}BrNO_2$	C : 46.90	H : 3.94	N : 5.47
	trouvée	C :46.77	H : 4.04	N : 5.59

• 2-(2-hydroxyéthyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (90)



A une solution contenant de la 3-(2-bromobenzyl)-oxazolidin-2-one **89** (0.630 mg, 2.37 mmol) dans du THF fraîchement distillé (40 ml) est ajoutée goutte à goutte, sous atmosphère inerte et à une température de -100°C, une solution de *tert*-BuLi (1.55 ml, 1.7 M dans le pentane, 2.60 mmol, 1.1 éq.). L'agitation est maintenue 30 minutes à -100°C puis on laisse remonter à température ambiante pendant une heure. Le brut réactionnel est neutralisé par ajout de 5 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extrait à l'éther diéthylique (2 × 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation des solvants organiques sous pression réduite, l'huile résiduelle obtenue est purifiée sur colonne de silice en utilisant un éluant 80-20 acétone-éther de pétrole : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 61%

Point de fusion : 116-117°C (lit.⁹ : 119-120°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, DMSO d₆, δ ppm, *J* Hz) : 3.56-3.64 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-N), 4.53 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 4.85 (t, *J*=5.1, 1H, OH), 7.43-7.51 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.54-7.60 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.67 (d, *J*=7.3, 1H, 1H_{ar}).

RMN¹³**C** (75 MHz, DMSO d₆, δ ppm) : **C** : 167.4, 142.1, 132.5 ; **CH** : 131.1, 127.7, 123.2, 122.6 ; **CH**₂ : 59.3, 50.5, 44.6.

• 2-(2-hydroxyéthyl)-3-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (91)



A une solution contenant de la 3-(2-bromobenzyl)-oxazolidin-2-one **89** (0.630 mg, 2.37 mmol) dans du THF fraîchement distillé (40 ml) est ajoutée goutte à goutte, sous atmosphère inerte et à une température de -100°C, une solution de *tert*-BuLi (1.55 ml, 1.7 M dans le pentane, 2.60

mmol, 1.1 éq.). L'agitation est maintenue 30 minutes à -100° C puis on laisse remonter à température ambiante pendant trente minutes. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à une température de -78° C puis de l'iodure de méthyle y est ajouté (0.15 ml, 2.37 mmol, 1.1 éq.). On laisse remonter la température à l'ambiante pendant 2 heures puis le brut réactionnel est neutralisé par addition de 5 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et enfin extrait à l'éther diéthylique (2 × 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation des solvants organiques sous pression réduite, l'huile résiduelle obtenue est purifiée sur colonne de silice en utilisant un éluant 80-20 acétone-éther de pétrole : on recueille une huile jaune.

Rendement: 57%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.37 (d, *J*=6.8, 3H, CH₃), 3.29-3.38 (m, 1H, 1H de CH₂), 3.75-3.89 (m, 3H, 1H de CH₂ + CH₂), 4.46 (br. s, 1H, OH), 4.61 (q, *J*=6.8, 1H, Ar-CH-N), 7.28-7.45 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.65 (d, *J*=7.3, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 169.1, 147.2, 131.3 ; **CH** : 131.5, 128.0, 123.3, 121.9, 57.1 ; **CH**₂ : 61.3, 43.2 ; **CH**₃ : 18.0.

Analyse	calculée pour C ₁₁ H ₁₃ NO ₂	C : 69.09	H : 6.85	N:7.32
	trouvée	C : 68.93	H : 6.98	N:7.25

b. Application à la synthèse totale de la porritoxine

• alcool 2-bromo-4-isopropoxy-6-méthoxy-5-méthylbenzylique (92)



Cet alcool benzylique a été obtenu à partir de l'*ortho*-bromobenzaldéhyde 74 (1.52 g, 5.3 mmol) par traitement au borohydrure de sodium NaBH₄ (0.24 mg, 6.36 mmol, 1.2 éq.) selon le mode opératoire décrit à la page 258 puis purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant 30-70 acétate d'éthyle-éther de pétrole : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 88%

Point de fusion : 86-87°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.32 (d, *J*=6.1, 6H, 2CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.22 (br. s, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.48 (heptuplet, *J*=6.1, 1H, **CH**(CH₃)₂), 4.75 (s, 2H, CH₂), 6.85 (s, 1H, 1H_{ar}).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 158.8, 157.3, 125.6, 121.7, 120.9 ; CH : 113.3, 70.8 (CH du *i*Pr) ; CH₂ : 60.1 ; CH₃ : 61.9 (OCH₃), 22.1 (2 × CH₃), 9.3.

Analyse	calculée pour C ₁₂ H ₁₇ BrO ₃	C : 49.84	H : 5.93
	trouvée	C : 49.91	H : 5.87

• chlorure de 2-bromo-4-isopropoxy-6-méthoxy-5-méthylbenzyle (93)



A une solution contenant l'alcool benzylique précédent 92 (1.335 g, 4.62 mmol) et de la triétylamine (0.95 ml, 6.93 mmol, 1.5 éq.) dans du dichlorométhane (40 ml) est ajoutée, à 0°C, du chlorure de mésyle MsCl (0.54 ml, 6.93 mmol, 1.5 éq.). L'agitation est maintenue une nuit à température ambiante puis la solution est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium NaHCO₃ (30 ml), à la saumure et enfin séchée sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, l'huile jaune obtenue est utilisée sans autre purification.

Rendement : 72%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.32 (d, *J*=6.1, 6H, 2CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.47 (heptuplet, *J*=6.1, 1H, **CH**(CH₃)₂), 4.78 (s, 2H, CH₂), 6.87 (s, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 158.7, 157.9, 122.8, 122.5, 120.8 ; **CH** : 113.3, 70.8 (CH du *i*Pr) ; **CH**₂ : 41.8 ; **CH**₃ : 61.8 (OCH₃), 22.1 (2 × CH₃), 9.5.

Analyse	calculée pour $C_{12}H_{16}BrClO_2$	C : 46.85	H : 5.24
	trouvée	C : 46.91	H : 5.19

• 3-(2-bromo-4-isopropoxy-6-méthoxy-5-méthylbenzyl)-oxazolidin-2-one (94)



Ce dérivé a été obtenu selon le protocole opératoire décrit à la page 260 en couplant l'oxazolidin-2-one (0.37 g, 4.26 mmol) sur le chlorure de benzyle précédemment obtenu 93 (1.31 g, 4.26 mmol). Le produit de couplage a été purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant 30-70 acétate d'éthyle-éther de pétrole : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 67%

Point de fusion : 63-64°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.33 (d, *J*=6.1, 6H, 2CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 3.35 (dd, *J*=9.3 et *J*=7.8, 2H, O-CH₂-CH₂-N), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.22 (dd, *J*=9.3 et *J*=7.8, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.48 (heptuplet, *J*=6.1, 1H, CH(CH₃)₂), 4.58 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 6.85 (s, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 159.3, 158.0, 157.6, 122.3, 120.9, 119.8 ; **CH** : 113.2, 70.8 (CH du *i*Pr) ; **CH**₂ : 61.8, 43.7, 42.8 ; **CH**₃ : 61.2 (OCH₃), 22.1 (2 × CH₃), 9.6.

Analyse	calculée pour $C_{15}H_{20}BrNO_4$	C : 50.29	H : 5.63	N : 3.91
	trouvée	C : 50.17	H : 5.72	N : 3.98

• 2-(2-hydroxyéthyl)-6-isopropoxy-4-méthoxy-5-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (95)



Cette isoindolinone a été obtenue à partir de l'uréthane précédent 94 (0.47 g, 1.31 mmol) par addition d'une solution de *tert*-BuLi (0.85 ml, 1.44 mmol, 1.1 éq.) selon le mode opératoire décrit à la page 261 et elle a été purifiée sur colonne de silice en utilisant un éluant 80-20 acétone-éther de pétrole : on recueille des cristaux blancs cotonneux.

Rendement : 63% Point de fusion : 112-114°C

N: 5.09

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.33 (d, *J*=6.1, 6H, 2CH₃), 2.15 (s, 3H, CH₃), 3.10 (br. s, 1H, OH), 3.73 (t, *J*=5.0, 2H, O-CH₂-CH₂-N), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (t, *J*=5.0, 2H, O-CH₂-CH₂-N), 4.52 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 4.58 (heptuplet, *J*=6.1, 1H, CH(CH₃)₂), 7.04 (s, 1H, 1H_{ar}). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 169.9, 157.7, 135.5, 131.5, 124.1, 123.5 ; CH : 102.5, 70.7 (CH du *i*Pr) ; CH₂ : 61.8, 50.0, 46.4 ; CH₃ : 59.7 (OCH₃), 22.1 (2 × CH₃), 9.7. **Analyse** calculée pour C₁₅H₂₁NO₄ C : 64.50 H : 7.58 N : 5.01

C: 64.59

H: 7.46

• 6-hydroxy-2-(2-hydroxyéthyl)-4-méthoxy-5-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (96)



La régénération de la fonction phénol présente en position 6 a été effectuée selon le protocole opératoire exposé aux pages 253-254 à partir de l'isoindolinone précédente 95 (0.17 g, 0.61 mmol) par traitement au trichlorure de bore (1.2 ml, 1.22 mmol, 2 éq.).

Rendement: 71%

trouvée

 2-(2-hydroxyéthyl)-4-méthoxy-5-méthyl-6-(3-méthyl-but-2-ényloxy)-2,3-dihydro-1*H*isoindol-1-one (97) ou porritoxine



La porritoxine a été obtenue par prénylation dans l'acétone à partir de l'isoindolinone précédente 96 selon le mode opératoire décrit à la page 254. Le solide obtenu a été recristallisé dans un mélange hexane-toluène : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 68%

Point de fusion : 114-116°C (lit.¹⁰ : 115-116° C)

Les caractéristiques physiques de ce composé sont identiques à celles de la littérature.¹⁰

PERSPECTIVES : Application en synthèse asymétrique

1) Synthèse des oxazolidin-2-ones chirales



• Réduction d'aminoacides¹¹ : (S)-phénylglycinol et (R)-phénylglycinol

A une suspension d'hydrure de lithium et d'aluminium LiAlH₄ (3.0 g, 79.3 mmol, 2 éq.) dans 100 ml de THF fraîchement distillé est ajouté, sous atmosphère inerte et par l'intermédiaire d'une amplouple à brome, une solution de phénylglycine (6.0 g, 39.7 mmol) dans 50 ml de THF. La suspension est portée à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement, l'excés de réducteur est neutralisé par addition de 50 ml d'une solution aqueuse de soude 2M. Le précipité est ensuite filtré sur célite puis « extrait » avec du THF par mise au reflux pendant une heure. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure puis séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le solide jaune obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

Rendement: 73%

Point de fusion : 76-77°C (lit.¹² : 75-77°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.68 (br. s, 3H, OH + NH₂), 3.53 (dd, *J*=10.7 et *J*=8.3, 1H, N-CH), 3.71 (dd, *J*=10.7 et *J*=4.3, 1H, 1H de CH₂-O), 4.02 (dd, *J*=8.3 et *J*=4.3, 1H, 1H de CH₂-O), 7.23-7.36 (m, 5H, 5H_{ar}).

• Couplage au carbonate de diméthyle¹³ : (4R)-4-phényl-oxazolidin-2-one et (4S)-4-phényloxazolidin-2-one



Une suspension contenant du phénylglycinol (1.37 g, 10 mmol), du carbonate de potassium anhydre K_2CO_3 (3.45 g, 25 mmol, 2.5 éq), du toluène (1.5 ml) dans 10 ml de carbonate de diméthyle est portée à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, on ajoute au mélange réactionnel de l'acétate d'éthyle (40 ml) et de l'eau (40 ml). La phase organique est ensuite lavée à la saumure (40 ml) puis séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, le solide blanc obtenu est recristallisé dans un mélange eau-méthanol.

Rendement : 75%

Point de fusion : 135-137°C (lit.¹³ : 135-136°C) **RMN** ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 4.17 (t, *J*=7.7, 1H, N-CH), 4.72 (d, *J*=8.7, 1H, 1H de

CH₂-O), 4.95 (d, J=7.3, 1H, 1H de CH₂-O), 6.22 (br. s, 1H, NH), 7.31-7.43 (m, 5H, 5H_{ar}).

2) Couplage

• 3-(2-bromobenzyl)-(4S)-4-phényl-oxazolidin-2-one



Ce dérivé a été préparé par couplage au NaH entre la (4*S*)-4-phényl-oxazolidin-2-one et le bromure d'*ortho*-bromobenzyle selon le mode opératoire décrit à la page 260 et purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant 70-30 éther diéthylique-éther de pétrole : on receuille une huile blanche opaque.

Rendement : 64%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 4.03 (d, J=15.4, 1H, 1H de Ar-CH₂-N), 4.11-4.20 (m, 1H), 4.56-4.65 (m, 2H), 4.81 (d, J=15.4, 1H, 1H de Ar-CH₂-N), 7.10-7.27 (m, 5H, 5H_{ar}), 7.35-7.38 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.50 (d, J=7.8, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 158.3, 137.8, 134.8, 123.8 ; **CH** : 133.0, 130.6, 129.5, 129.2 (2CH_{ar}), 129.1, 127.6, 127.0 (2CH_{ar}), 70.0 ; **CH**₂ : 59.2, 46.0.

Partie expérimentale - Chapitre II

Analyse	calculée pour $C_{16}H_{14}BrNO_2$	C : 57.85	H : 4.25	N : 4.22
	trouvée	C : 57.73	H : 4.37	N : 4.29

3) Cyclisation au tert-BuLi suivie de l'addition d'un électrophile

A une solution contenant de la 3-(2-bromobenzyl)-(4*S*)-4-phényl-oxazolidin-2-one (0.76 g, 2.3 mmol) dans du THF fraîchement distillé (40 ml) est additionnée goutte à goutte, sous atmosphère inerte et à -100°C, une solution de *t*-BuLi (1.5 ml, 1.7 M dans le pentane, 2.5 mmol, 1.1 éq.). La solution est agitée 20 minutes à -100°C puis on laisse remonter la température à l'ambiante pendant 30 minutes. On additionne alors à -50°C du bromure de benzyle (2.5 mmol, 1.1 éq., 0.27 ml) et on laisse remonter à l'ambiante pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite neutralisé par une solution saturée de NH₄Cl (5 ml), dilué avec de l'eau (30 ml) et la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (2 × 30 ml). Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation des solvants organiques sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant 100% Et₂O : on recueille deux produits.

• (3S)-benzyl-2-[(1S)-2-hydroxy-1-phényléthyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one



Rendement : 23%

Point de fusion : 166-167°C (lit.¹⁴ : 167°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.88 (dd, *J*=13.9 et 7.8, 1H), 3.37 (dd, *J*=13.9 et 4.4, 1H), 4.09 (ddd, *J*=12.4, 6.6 et 3.2, 1H), 4.46 (td, *J*=12.5 et 7.6, 1H), 4.54 (dd, *J*=7.7 et 4.5, 1H), 4.87 (dd, *J*=7.9 et 3.3, 1H), 5.00 (t, *J*=7.1, 1H, OH), 6.84-6.88 (m, 1H, 1H_{ar}), 6.93-6.96 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.20-7.25 (m, 5H, 5H_{ar}), 7.30-7.35 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.37-7.46 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.80 (d, *J*=8.6, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 170.0, 145.0, 137.9, 135.4, 132.1 ; CH : 131.4, 129.5 (2CH_{ar}), 128.9 (2CH_{ar}), 128.4 (2CH_{ar}), 128.3, 128.1, 127.2 (2CH_{ar}), 127.1, 123.7, 122.8, 63.1, 61.7 ; CH₂ : 64.7, 38.1.

• 2-[(1S)-2-hydroxy-1-phényléthyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one



Rendement : 26%

Point de fusion : 114-115°C (lit.¹⁴ : 115°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 4.15-4.32 (m, 4H), 4.46 (d, *J*=17.2, 1H), 5.42 (dd, *J*=8.8 et 4.6, 1H), 7.25-7.35 (m, 7H, 7H_{ar}), 7.39-7.44 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.72 (d, *J*=7.3, 1H, 1H_{ar}). **RMN** ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 169.7, 141.5, 137.5, 132.4 ; **CH** : 131.4, 128.9 (2CH_{ar}), 128.0, 127.9, 127.5 (2CH_{ar}), 123.7, 122.6, 59.3 ; **CH**₂ : 63.2, 48.6.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (a) S. Mabic, L. Vaysse, C. Benezra, J.-P. Lepoittevin, Synthesis 1999, 7, 1127; (b) Y. Kitahara, S. Nakahara, R. Numata et A. Kubo, Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 2122.
- S. F. Nielsen, S. B. Christensen, G. Cruciani, A. Kharazmi et T. Liljefors, J. Med. Chem. 1998, 41, 4819.
- 3. F. M. Hauser et S. R. Ellenberger, Synthesis 1987, 8, 723-724.
- N. Kawahara, K. Nozawa, S. Nakajima, S.-I. Udagawa et K.-I. Kawai, Chem. Pharm. Bull. 1988, 36, 398.
- 5. R. Suemitsu, K. Ohnishi, Y. Morikawa et S. Nagatomo, *Phytochemistry* 1995, 38, 495.
- 6. J.-J. Brunet, C. Sidot et P. Caubere, J. Org. Chem. 1983, 48, 1166.
- 7. S. K. Pollack, B. C. Raine et W. J. Hehre, J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 6308.
- 8. M. Nakazaki, Y. Kikuo et I. Sachihiko, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1961, 34, 1189.
- 9. K. Murata, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1973, 46, 1752.
- (a) R. Suemitsu, K. Ohnishi, M. Horiuchi, A. Kitaguchi et K. Odamura, *Phytochemistry* 1992, 7, 2325; (b) M. Horiuchi, T. Maoka, N. Iwase et K. Ohnishi, *J. Nat. Prod.* 2002, 65, 1204.
- 11. J. Granander, R. Sott et G. Hilmersson, Tetrahedron 2002, 58, 4717.
- 12. H. Vorbrueggen et K. Krolikiewicz, Tetrahedron 1993, 49, 9353.
- J. J. Plattner, A. K. L. Fung, J. A. Parks, R. J. Pariza, S. R. Crowley, A. G. Pernet, P. R. Bunnell et P. W. Dodge, J. Med. Chem. 1984, 27, 1016.
- 14. J. Pérard-Viret, T. Prangé, A. Thomas et J. Royer, Tetrahedron 2002, 58, 5103.

PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AU CHAPITRE III

Synthese de Dihydro-isoindolo-isoquinolinones

et

Application a la Synthese Totale de la Nuevamine

I. Première stratégie

1) Synthèse des benzamides phosphorylés 104-105

a. Synthèse de la 1,3,5-tris-2-(2-fluoro-6-méthoxyphényl)éthylhexahydro-1,3,5-triazine **101**

2-fluoro-6-méthoxybenzaldéhyde (98)^{1a}



A une solution de 3-fluoroanisole (1.26 g, 10 mmol) dans du THF (20 ml) sont lentement ajoutés, sous atmosphère d'azote et à -78°C, 6.9 ml de *n*-BuLi 1.6 M (11 mmol, 1.1 éq.). Après une heure d'agitation à -78°C, 0.85 ml de DMF préalablement distillé (11 mmol, 1.1 éq.) sont ajoutés goutte à goutte à la solution. L'agitation est maintenue à -78°C pendant encore dix minutes puis le mélange réactionnel est neutralisé par addition de 2 ml d'acide acétique, suivis d'une addition de 50 ml d'eau. La solution est ensuite extraite à l'éther (3 × 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution d'acide chlorhydrique 0.2 M (25 ml), à l'eau (25 ml), puis à la saumure (25 ml) et enfin séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, on recueille des cristaux blanc-jaune pâles.

Rendement : 84%

Point de fusion : 59-60°C (lit.^{1b} : 60-61°C)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.89 (s, 3H, OCH₃), 6.64-6.76 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.45 (m, 1H, 1H_{ar}), 10.38 (d, J_{H-F}=1, 1H, H_{aldéhydique}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 163.2 (d, *J*_{C-F}=262), 162.2 (d, *J*_{C-F}=5), 114.0 (d, *J*_{C-F}=8) ; **CH** : 187.2 (d, *J*_{C-F}=4), 136.1 (d, *J*_{C-F}=12), 108.5 (d, *J*_{C-F}=21), 107.3 (d, *J*_{C-F}=4) ; **CH**₃ : 56.3.

• 1-fluoro-6-méthoxy-2-(2-nitrovinyl)benzène (99)



Une solution contenant du 2-fluoro-6-méthoxybenzaldéhyde **98** (1.72 g, 11.2 mmol) et de l'acétate d'ammonium (1.85 g) dans du nitrométhane (30 ml) est chauffée à reflux pendant 5 heures. Au bout de ces 5 heures, 20 ml d'eau sont ajoutés au mélange réactionnel et la solution est extraite avec du chloroforme (3 × 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure (50 ml) et enfin séchées sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le solide jaune obtenu est recristallisé dans l'éthanol aqueux : on recueille une mousse jaune.

Rendement : 68%

Point de fusion : 47-48°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.96 (s, 3H, OCH₃), 6.75-6.81 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.40 (ddd, *J*=8.5, *J*_{H-F}=6.6 et *J*=1.8, 1H, 1H_{ar}), 7.96 (d, *J*_{trans}=14, 1H, H_{éthylénique}), 8.30 (d, *J*_{trans}=14, 1H, H_{éthylénique}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 162.7 (d, *J*_{C-F}=256), 160.2 (d, *J*_{C-F}=6), 108.3 (d, *J*_C. F=14) ; **CH** : 133.7 (CH_{éthylénique}), 133.6 (d, *J*_{C-F}=12), 127.5 (d, *J*_{C-F}=5, CH_{éthylénique}), 108.3 (d, *J*_{C-F}=23), 107.0 (d, *J*_{C-F}=4) ; **CH**₃ : 56.3.

Analyse	calculée pour C ₉ H ₈ FNO ₃	C : 54.83	H : 4.09	N : 7.10
	trouvée	C : 54.69	H : 4.18	N:7.19

• 2-(2-fluoro-6-méthoxyphényl)éthylamine (100)



A une suspension d'hydrure de lithium et d'aluminium LiAlH₄ (0.51 g, 12.7 mmol, 5 éq.) dans 20 ml de THF fraîchement distillé est ajoutée, goutte à goutte et sous atmosphère d'argon, une solution de 1-(2-fluoro-6-méthoxyphényl)-2-nitroéthylène **99** (0.50 g, 2.5 mmol) dans du THF (30 ml). Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 3 heures. La solution est ensuite refroidie jusqu'à 0°C, puis 50 ml d'une solution de soude 6 M y sont ajoutés avec précaution et le mélange réactionnel est alors agité pendant 30 minutes à température ambiante.

La solution est filtrée sur célite, extraite à l'éther $(3 \times 50 \text{ ml})$. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure (50 ml) et enfin séchées sur sulfate de sodium. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le brut obtenu est purifié par colonne flash en utilisant un éluant acétate d'éthyle-triéthylamine 90-10 : on recueille une huile jaune.

Rendement : 54%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.23 (br. s, 2H, NH₂), 2.75-2.89 (m, 4H, 2CH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 6.62-6.69 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.12 (ddd, *J*=8.3, *J*_{H-F}=6.6 et *J*=1.7, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 162.4 (d, *J*_{C-F}=243), 158.9 (d, *J*_{C-F}=9), 115.5 (d, *J*_{C-F}=18) ; **CH** : 127.3 (d, *J*_{C-F}=10), 107.7 (d, *J*_{C-F}=23), 106.0 (d, *J*_{C-F}=2) ; **CH**₂ : 41.7 (CH₂-N), 27.3 (d, *J*_{C-F}=2, CH₂-Ar) ; **CH**₃ : 56.3.

 Analyse
 calculée pour $C_9H_{12}FNO$ C: 63.89
 H: 7.15
 N: 8.28

 trouvée
 C: 63.77
 H: 7.28
 N: 8.39

• 1,3,5-tris-2-(2-fluoro-6-méthoxyphényl)éthylhexahydro-1,3,5-triązine (101)



Une solution d'amine **100** (200 mg, 1.2 mmol) et de paraformaldéhyde (36 mg, 1.2 mmol) dans du dichlorométhane (25 ml) est agitée pendant 12 heures à température ambiante. La solution est ensuite filtrée sur célite puis séchée sur sulfate de sodium. On recueille une huile orangée après évaporation du solvant organique sous pression réduite.

Rendement: 96%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 2.61-2.89 (m, 12H, 6 × CH₂), 3.55 (br.s, 6H, 3 × N-CH₂-N), 3.79 (s, 9H, 3 × OCH₃), 6.59-6.67 (m, 6H, 6H_{at}), 7.05-7.11 (m, 3H, 3H_{at}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 161.8 (d, *J*_{C-F}=243), 158.9 (d, *J*_{C-F}=9), 116.0 (d, *J*_{C-F}=19) ; **CH** : 127.2 (d, *J*_{C-F}=10), 107.7 (d, *J*_{C-F}=24), 105.9 (d, *J*_{C-F}=3) ; **CH**₂ : 74.2 (N-CH₂-N), 52.1 (N-CH₂), 21.5 (d, *J*_{C-F}=3, CH₂-Ar) ; **CH**₃ : 55.7.

Analyse	calculée pour C ₃₀ H ₃₆ F ₃ N ₃ O ₃	C : 66.28	H : 6.67	N : 7.73
	trouvée	C : 66.39	H : 6.62	N : 7.67

b. Synthèse des N-aryléthylamines α-phosphorylées 102-103

Une solution de triazine (225 mg, 0.4 mmol) et d'oxyde de diphénylphosphine (250 mg, 1.24 mmol, 3 éq.) dans le toluène (25 ml) est chauffée à reflux pendant 3 heures.

Après élimination du solvant sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée sur colonne de silice en utilisant un éluant acétate d'éthyle-triéthylamine 90-10.

• N-diphénylphosphinoylméthyl-[2-(2-fluoro-6-méthoxyphényl)éthyl]amine (102)



Rendement: 89%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.73-2.81 (m, 4H, 2CH₂), 3.43 (d, *J*_{H-P}=5.8, 2H, N-CH₂-P), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 6.51-6.58 (m, 2H, 2H_{ar}), 6.98-7.06 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.26-7.44 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.66-7.77 (m, 4H, 4H_{ar}).

RMN¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 161.7 (d, *J*_{C-F}=242), 158.7 (d, *J*_{C-F}=9), 132.0 (d, *J*_{C-P}=97, 2C_{ar}), 115.4 (d, *J*_{C-F}=19) ; **CH** : 131.5 (d, *J*_{C-P}=3, 2CH_{ar}), 131.1 (d, *J*_{C-P}=9, 4CH_{ar}), 128.4 (d, *J*_{C-P}=6, 4CH_{ar}), 127.4 (d, *J*_{C-F}=11), 107.6 (d, *J*_{C-F}=24), 105.9 (d, *J*_{C-F}=2) ; **CH**₂ : 50.6 (d, *J*_{C-P}=14, N-CH₂), 49.2 (d, *J*_{C-P}=81, N-CH₂-P), 22.7 (d, *J*_{C-F}=3, CH₂-Ar) ; **CH**₃ : 55.6.

Analyse	calculée pour C ₂₂ H ₂₃ FNO ₂ P	C : 68.92	H : 6.05	N : 3.65
	trouvée	C : 68.99	H : 5.98	N : 3.678

• N-diphénylphosphinoylméthyl-phényléthylamine (103)



Rendement : 91%

Point de fusion : 85-87°C (lit.² : 85.5-86.5°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.64 (t, *J*=7.1, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 2.84 (t, *J*=7.1, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.39 (d, *J*_{H-P}=8, 2H), 7.01-7.17 (m, 5H, 5H_{ar}), 7.29-7.42 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.65-7.72 (m, 4H, 4H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 139.6, 131.9 (d, *J*_{C-P}=97; 2C_{ar}) ; **CH** : 131.9 (d, *J*_{C-P}=3, 2CH_{ar}), 131.1 (d, *J*_{C-P}=9, 4CH_{ar}), 128.7 (2CH_{ar}), 128.44 (d, *J*_{C-P}=10, 4CH_{ar}), 128.37 (2CH_{ar}), 126.1 ; **CH**₂ : 52.7 (d, *J*_{C-P}=13, N-CH₂), 49.3 (d, *J*_{C-P}=81, N-CH₂-P), 36.0 (CH₂-Ar).

c. Synthèse des benzamides α -phosphorylés 104-105

A une solution d'amine phosphorylée 102 et 103 (6.5 mmol) et de triéthylamine (7.2 mmol, 1.1 éq.) dans le toluène (50 ml) est ajoutée goutte à goutte, sous vigoureuse agitation et à 0°C, une solution du chlorure d'acide approprié (6.5 mmol) dans le toluène (10 ml). Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit. Après filtration du chlorhydrate de triéthylamine sur célite et évaporation du solvant sous pression réduite, le brut est dissous dans 100 ml de chloroforme, lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium NaHCO₃ (2 × 100 ml) puis avec de l'eau (2 × 100 ml) et enfin séché sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le brut obtenu est purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant acétone-ether de pétrole 80-20 : on recueille une huile incolore.

• N-diphénylphosphinoylméthyl-N-[2-(2-fluoro-6-méthoxyphényl)éthyl]-2,3-diméthoxybenzamide (104)



Rendement: 84%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.66-2.81 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 2.88-3.02 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.52-4.61 (m, 1H, 1H de N-CH₂-P), 4.85-4.93 (m, 1H, 1H de N-CH₂-P), 5.93 (t, *J*=4.7, 1H, 1H_{ar}), 6.46 (d, *J*=8.4, 1H, 1H_{ar}), 6.53 (t, *J*=8.4, 1H, 1H_{ar}), 6.81 (d, *J*=4.7, 2H, 2H_{ar}), 7.12-7.17 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.43-7.54 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.82-8.08 (m, 4H, 4H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 169.2 (d, *J*=2), 161.8 (d, *J*_{C-F}=243), 158.9 (d, *J*_{C-F}=9), 152.4, 144.9, 131.2 (d, *J*_{C-P}=97, 2C_{ar}), 130.5, 113.6 (d, *J*_{C-F}=19) ; **CH** : 131.5 (d, *J*_{C-P}=3, 2CH_{ar}), 131.1 (d, *J*_{C-P}=9, 4CH_{ar}), 128.6 (d, *J*_{C-P}=12, 4CH_{ar}), 127.7 (d, *J*_{C-F}=11), 124.1, 119.3, 113.0, 107.7 (d, *J*_{C-F}=23), 105.9 (d, *J*_{C-F}=3) ; **CH**₂ : 48.2 (N-CH₂-CH₂-Ar), 43.3 (d, *J*_{C-P}=76, N-CH₂-P), 20.8 (d, *J*_{C-F}=3, N-CH₂-CH₂-Ar) ; **CH**₃ : 61.0, 55.9, 55.4.

Analyse	calculée pour C ₃₁ H ₃₁ FNO ₅ P	C : 68.00	H : 5.71	N:2.56
	trouvée	C : 67.92	H : 5.83	N : 2.48

• N-diphénylphosphinoylméthyl-N-phényléthyl-2,3-diméthoxybenzamide (105)



Rendement: 87%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.79 (t, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.58 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (t, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.34-4.41 (m, 1H, 1H de N-CH₂-P), 4.76-4.83 (m, 1H, 1H de N-CH₂-P), 6.06 (d, *J*=7.3, 1H, 1H_{ar}), 6.84-6.98 (m, 4H, 4H_{ar}), 7.11-7.20 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.46-7.55 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.86-7.98 (m, 4H, 4H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 169.2, 152.7, 144.9, 138.2, 131.2 (d, *J*_{C-P}=94, 2C_{ar}), 130.8 ; **CH** : 132.2 (br. s, 2CH_{ar}), 131.3 (d, *J*_{C-P}=9, 4CH_{ar}), 128.9, 128.7 (d, *J*_{-P}=11, 4CH_{ar}), 128.4, 126.3, 124.4, 118.7, 113.2 ; **CH**₂ : 51.2 (N-**CH**₂-**C**H₂-**A**r), 44.0 (d, *J*_{C-P}=76, N-**C**H₂-**P**), 34.3 (N-CH₂-**C**H₂-**A**r) ; **CH**₃ : 61.2, 55.8.

Analyse	calculée pour C ₃₀ H ₃₀ NO ₄ P	C : 72.13	H : 6.05	N : 2.80
	trouvée	C : 72.01	H : 6.14	N : 2.73

2) Cyclisation des benzamides α-phosphorylés

Une solution dégazée contenant du benzamide α -phosphorylé **104** et **105** (0.9 mmol) et de l'éther couronne 18-crown-6 (1 mmol, 1.1 éq.) dans du THF fraîchement distillé (25 ml) est agitée à une température de -78°C. A cette solution est additionnée goutte à goutte, sous atmosphère d'argon et toujours à -78°C, une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium KHMDS (2 ml, 0.5 M dans le toluène, 1 mmol, 1.1 éq.). Après 15 minutes d'agitation à -78°C, la solution est ramenée à l'ambiante. L'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince de silice en utilisant un éluant acétate d'éthyl-éther de pétrole, le temps de la réaction est d'environ 2h30.

Le brut est ensuite hydrolysé par une solution de chlorure d'ammonium (10 ml d'une solution à 10%) puis extrait à l'éther éthylique (25 ml) puis au dichlorométhane (2×25 ml). Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant, le solide blanc obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole 80-20 : on recueille des cristaux blancs.

• Caractéristiques physiques du composé obtenu : N-diphénylphosphinoylméthyl-2,3diméthoxybenzamide (106)



Rendement : 61%

Point de fusion : 160-162°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.42-4.47 (m, 2H, N-CH₂-P), 6.97 (d, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}), 7.06 (t, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}), 7.38-7.53 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.58 (d, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}), 7.75-7.88 (m, 4H, 4H_{ar}), 8.67 (br. s, 1H, NH).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 165.2 (CO), 152.6, 147.8, 130.9 (d, *J*_{C-P}=99, 2C_{ar}), 125.6 ; **CH** : 132.3 (d, *J*_{C-P}=3, 2CH_{ar}), 131.0 (d, *J*_{C-P}=10, 4CH_{ar}), 128.8 (d, *J*_{C-P}=12, 4CH_{ar}), 124.1, 122.7, 115.8 ; **CH**₂ : 39.2 (d, *J*_{C-P}=78) ; **CH**₃ : 61.3, 56.1.

Analyse	calculée pour C ₂₂ H ₂₂ NO ₄ P	C : 66.83	H : 5.61	N : 3.54
	trouvée	C : 66.72	H : 5.55	N: 3.42

II. Deuxième stratégie

1) Synthèse des 2,3-dihydro-1H-isoindol-1-ones 107-108

• 4-méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (107)



A une solution contenant de la 4-méthoxy-2-(4-méthoxybenzyl)-2,3-dihydro-*1H*-isoindol-1-one 31 (0.50 g, 1.73 mmol) dans de l'anisole (10 éq., 17.3 mmol, 1.9 ml) est ajouté de l'acide trifluoroacétique (10 éq., 17.3 mmol, 1.3 ml). La solution est chauffée à reflux pendant 24 heures. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite puis la solution est neutralisée par addition de triéthylamine (1 ml), une vive agitation est ensuite maintenue pendant 30 minutes. La phase aqueuse est alors extraite au dichlorométhane (3 \times 20 ml) ; les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant organique sous pession réduite, le solide blanc obtenu est recristallisé dans l'éthanol absolu : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 82%

Point de fusion : 183-184°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.88 (s, 3H, OMe), 4.38 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 7.00 (dd, *J*=6.8 et *J*=1.6, 1H, 1H_{ar}), 7.38-7.45 (m, 2H, 2H_{ar}), 8.17 (br. s, 1H, NH).

RMN 13 **C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 172.3,154.8, 133.9, 131.9 ; **CH** :129.6, 115.6, 112.8 ; **CH**₂: 43.7 ; **CH**₃ : 55.4.Analysecalculée pour C₉H₉NO₂**C** : 66.25**H** : 5.56**N** : 8.58trouvée**C** : 66.33**H** : 5.47**N** : 8.52

• 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (108)³



Un mélange de phtalimide (50.0 g, 0.340 mol) et de zinc (50.0 g, 0.765 mol, 2.25 éq.) dans 750 ml d'acide acétique est porté à reflux sous agitation pendant une nuit. Le brut réactionnel est filtré à chaud sur célite puis le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est dissoute dans 300 ml de dichlorométhane et 100 ml d'eau sont ajoutés. Le mélange est neutralisé par addition de carbonate de potassium solide, la phase organique est isolée puis lavée à l'eau et finalement séchée sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le solide blanc obtenu est fractionné sur colonne de silice « flash » en utilisant un éluant acétone-dichlorométhane-éther de pétrole 50-40-10 pour fournir la phtalimidine **108**.

Rendement : 26%

Point de fusion : 152-153°C (lit.⁴ : 155-156°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 4.46 (d, 2H, CH₂), 7.43-7.58 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.86 (d, *J*=8.3, 1H, 1H_{ar}), 8.22 (br. s, 1H, NH).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 172.5, 143.8, 132.3 ; **CH** : 131.6, 127.9, 123.5, 123.2 ; **CH**₂ : 45.9.

2) Synthèse du 2-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-yl)éthanol 111 par homologation⁵

• 3-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-yl)-2,3-époxypropionate de méthyle (109)



A une solution de NaOMe dans le méthanol (générée par addition, à 0°C, de Na (300 mg, 1.5 éq.) sur 6 ml de méthanol) est ajouté du 6-bromobenzo[1,3]dioxole-5-carbaldéhyde **39** (2.00 g, 8.7 mmol). On additionne ensuite goutte à goutte et à 0°C du chloroacétate de méthyle (1.42 g, 1.5 éq.), l'agitation est maintenue à 0°C pendant 3 heures puis à température ambiante pendant 2 heures. Le brut réactionnel est alors versé dans une solution contenant 10 ml d'eau glacée et quelques gouttes d'acide acétique. La phase aqueuse est ensuite extraite au dichlorométhane (3 × 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées puis lavées à la saumure et enfin séchées sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, le solide blanc obtenu est recristallisé dans le méthanol : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 84%

Point de fusion : 115-116°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.32 (d, *J*=1.7, 1H, 1H_{époxyde}), 3.83 (s, 3H, CH₃), 4.29 (d, *J*_{H-H} = 1.7, 1H, 1H_{époxyde}), 5.97 (d, *J*_{gem}=1.9, 2H, O-CH₂-O), 6.68 (s, 1H, H_{ar}), 7.05 (s, 1H, H_{ar}). **RMN** ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.3, 148.7, 147.8, 127.8, 113.5 ; **CH** : 112.6, 106.1, 57.8, 55.9 ; **CH**₂ : 102.0 ; **CH**₃ : 52.7.

Analyse	calculée pour $C_{11}H_9BrO_5$	C : 43.88	H : 3.01
	trouvée	C : 43.84	H : 3.05

• (6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-yl)acétaldéhyde (110)



A une solution de 3-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-yl)-2,3-époxypropionate de méthyle **109** (1.00 g, 3.3 mmol) dans 10 ml de toluène est ajouté une solution de NaOMe dans le méthanol (générée par addition, à 0°C, de Na (80 mg, 1 éq.) sur 1.2 ml de méthanol). Au bout de 3 heures d'agitation, on ajoute au mélange réactionnel 5 ml d'eau. Après évaporation des solvants, on recueille l'époxypropionate de sodium sous la forme d'un solide jaune.

A l'époxypropionate de sodium dissous dans un minimum d'eau est ajouté de l'acide chlorhydrique, la décarboxylation est instantanée. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane $(3 \times 10 \text{ ml})$. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure puis séchées sur sulfate de magnésium. Le brut obtenu est purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole (40-60) : on recueille une huile jaune.

Rendement : 48%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.75 (d, *J*=1.7, 2H, Ar-CH₂-CHO), 5.97 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.68 (s, 1H, H_{ar}), 7.04 (s, 1H, H_{ar}), 9.69 (t, *J*=1.7, 1H, CHO).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 198.4 (CHO), 148.0, 147.7, 125.2, 115.4 ; **CH** : 112.9, 111.1 ; **CH**₂ : 102.0 (O-CH₂-O), 50.3 (Ar-CH₂-CHO).

Analyse	calculée pour C ₉ H ₇ BrO ₃	C : 44.48	H : 2.90
	trouvée	C : 44.55	H : 2.83

• 2-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-yl)éthanol (111)



A une solution contenant du (6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-yl)acétaldéhyde 110 (320 mg, 1.3 mmol) dans du méthanol (15 ml) est ajouté du borohydrure de sodium NaBH₄ (100 mg, 2 éq.). Au bout de 4 heures d'agitation à température ambiante, on additionne de l'eau (15 ml) au mélange réactionnel puis on évapore le méthanol sous pression réduite. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3×15 ml), les phases organiques sont ensuite rassemblées, lavées à la saumure et enfin séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le solide obtenu est purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole (30-70) : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 62%

Point de fusion : 82-84°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.97 (br. s, 1H, OH), 2.89 (t, *J*=6.6, 2H, CH₂), 3.78 (t, *J*=6.6, 2H, CH₂), 5.92 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.74 (s, 1H, H_{ar}), 6.97 (s, 1H, H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 147.3, 147.0, 130.8, 114.6 ; **CH** : 112.8, 110.7 ; **CH**₂ : 101.7 (O-CH₂-O), 62.1, 39.1.

Analyse	calculée pour C ₉ H ₉ BrO ₃	C : 44.11	H : 3.70
	trouvée	C : 44.05	H : 3.78

3) Synthèse du 4-nitrobenzènesulfonate de 2-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-yl)éthyle 112



Une suspension d'hydrure de sodium NaH (400 mg à 60%, 10.0 mmol, 2.3 éq.) et du 2-(6bromobenzo[1,3]dioxol-5-yl]éthanol 111 (1.06 g, 4.3 mmol) dans 30 ml de THF fraîchement distillé et sous atmosphère inerte est portée à reflux pendant 15 heures. Le mélange réactionnel est ensuite porté à une température de -78°C et on additionne rapidement une solution de chlorure de pnitrobenzènesulfonyle (2.20 g, 9.9 mmol, 2.1 éq.) dans 10 ml de THF. On laisse remonter à température ambiante et l'agitation est maintenue pendant 3 heures. On ajoute alors du dichlorométhane (40 ml) et une solution d'acide chlorhydrique à 5% (30 ml). La phase organique est ensuite lavée à l'eau (50 ml), puis avec une solution de bicarbonate de sodium 5% (50 ml) et enfin séchée sur sulfate de sodium.

Après évaporation des solvants sous pression réduite, l'huile jaune obtenue est purifiée sur colonne de silice flash en utilisant un éluant 30-70 acétate d'éthyle-éther de pétrole : on recueille des cristaux jaunes.

Rendement : 53%

Point de fusion : 128-130°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.00 (t, *J*=7.5, 2H, CH₂), 4.34 (t, *J*=7.5, 2H, CH₂), 5.93 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.56 (s, 1H, H_{ar}), 6.86 (s, 1H, H_{ar}), 7.95 (d, *J*=8.8, 2H, 2H_{ar}), 8.30 (d, *J*=8.8, 2H, 2H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 150.5, 147.7, 147.3, 141.6, 128.0, 114.5 ; **CH** : 129.1 (2CH_{ar}), 124.2 (2CH_{ar}), 112.8, 110.9 ; **CH₂** : 101.9 (O-CH₂-O), 70.4 , 35.4.

Analyse	calculée pour C15H12BrNO7S	C : 41.88	H : 2.81	N : 3.26
	trouvée	C : 41.79	H : 2.93	N : 3.34

4) Réaction de couplage : synthèse de la 2-[2-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-yl)éthyl]-2,3dihydro-1*H*-isoindol-1-one **113**



A une solution contenant de la 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one **108** (0.10 g, 0.8 mmol) dans 15 ml de THF fraîchement distillé est additionnée goutte à goutte, sous atmosphère inerte et à une température de 0°C, une solution de base (1.3 éq., 1.0 mmol). Après 15 minutes d'agitation à 0°C, une solution contenant du 4-nitrobenzènesulfonate de 2-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-yl]éthyle **112** (0.52 g, 1.2 mmol, 1.5 éq.) dans le THF est ajoutée goutte à goutte au mélange réactionnel. L'agitation est ensuite maintenue pendant deux heures à température ambiante puis le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium (10 ml). Le THF est évaporé et de l'eau (20 ml) est ajoutée au résidu. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (2 × 20 ml) ; les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant sous pression réduite : l'huile obtenue est purifiée sur colonne de silice en utilisant un éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole (50-50) : on recueille des cristaux blancs.

Plusieurs essais :

- 1) LHMDS : pas de réaction (récupération des 2 réactifs)
- 2) KHMDS : très faible rendement
- 3) KHMDS + éther-couronne 18-crown-6 : très faible rendement

et deux autres essais selon un protocole différent :

- 4) NaH, THF : très faible rendement
- 5) *i*-Pr₂NEt, CH₃CN, Δ : dégradation du nosylate.

Point de fusion : 117-118°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.00 (t, *J*=7.4, 2H, CH₂), 3.79 (t, *J*=7.4, 2H, CH₂), 4.30 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 5.91 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.74 (s, 1H, H_{ar}), 6.96 (s, 1H, H_{ar}), 7.37-7.52 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.82 (d, *J*=7.3, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 168.5, 147.5, 147.2, 141.2, 132.8, 131.0, 114.5 ; CH :131.2, 128.0, 123.6, 122.7, 112.7, 110.4 ; CH₂: 101.7 (O-CH₂-O), 50.5, 42.6, 34.9.

Analyse	calculée pour $C_{17}H_{14}BrNO_3$	C : 56.69	H : 3.92	N : 3.89
	trouvée	C : 56.52	H : 4.03	N : 3.97

III. Troisième stratégie

1) Synthèse des fluorophénylétylamines 118 et 124

a. Synthèse de la 2-(6-fluorobenzo[1,3]dioxol-5-yl)éthylamine 118

• 2-fluoro-4,5-diméthoxybenzaldéhyde (6-fluorovératraldéhyde) (114)⁶



A une solution contenant du 4-fluorovératrole (5 g, 32.0 mmol) dans 33 ml de dichlorométhane anhydre, placée sous atmosphère d'argon et maintenue à une température de 0°C, est additionnée goutte à goutte, pendant 10 minutes, une solution de tétrachlorure de titane TiCl₄ (5.6 ml, 51.2 mmol, 1.6 éq.) dans 12 ml de dichlorométhane. A la solution rouge résultante est ensuite additionnée goutte à goutte, toujours à une température de 0°C, une solution d' α , α -dichloro-méthylméthyléther (3.0 ml, 33.0 mmol, 1.03 éq.) dans 9 ml de dichlorométhane. L'agitation est maintenue 30 minutes à 0°C puis 4 heures à température ambiante. La solution verte est alors jetée dans 100 g de glace pilée puis la phase organique dichlorométhane est écartée. La phase aqueuse est alors extraite avec de l'éther (3 × 50 ml). Les phases éthérées sont rassemblées puis lavées à l'eau (3 × 150 ml) et à la saumure, même chose pour la phase dichlorométhane. Les phases organiques sont finalement rassemblées puis séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation des solvants organiques sous pression réduite, le solide blanc obtenu est recristallisé dans un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 82%

Point de fusion : 94-95°C (lit.⁶ : 94-96°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 6.59 (d, *J*_H. _F=11.5, 1H, 1H_{ar}), 7.19 (d, *J*_{H-F}=6.4, 1H, 1H_{ar}), 10.15 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 162.1 (d, *J*_{C-F}=253), 156.7 (d, *J*_{C-F}=10), 146.9 (d, *J*_{C-F}=2), 116.9 (d, *J*_{C-F}=9) ; **CH** : 186.8 (d, *J*_{C-F}=7), 108.2 (d, *J*_{C-F}=3), 100.1 (d, *J*_{C-F}=27) ; **CH**₃ : 56.8, 56.6.

• 2-fluoro-4,5-dihydroxybenzaldéhyde (115)⁷



A une solution de 6-fluorovératraldéhyde **114** (1.60 g, 8.7 mmol) dans 20 ml de dichlorométhane anhydre est additionnée, sous atmosphère d'argon et à une température de 0°C, une solution de tribromure de bore BBr₃ (26.1 ml, 1.0 M dans le dichlorométhane, 26.1 mmol, 3 éq.). On laisse la température remonter à l'ambiante puis l'agitation est maintenue pendant 3 heures. L'excès de BBr₃ est ensuite neutralisé avec du méthanol (3×10 ml) et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est ensuite dissous dans de l'acétate d'éthyle (50 ml) puis lavé à l'eau et à la saumure et enfin séché sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le solide obtenu est purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant 50-50 acétate d'éthyle-éther de pétrole : on recueille une poudre blanche.

Rendement : 77%

Point de fusion : 168-169°C (lit.⁷ : 160°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, DMSO d₆, δ ppm, *J* Hz) : 6.66 (d, *J*_{H-F}=12.0, 1H, 1H_{ar}), 7.09 (d, *J*_{H-F}=7.1, 1H, 1H_{ar}), 9.98 (s, 1H, CHO), 10.09 (br. s, 2H, 2OH).

RMN ¹³**C** (75 MHz, DMSO d₆, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 159.1 (d, *J*_{C-F}=247.5), 153.9 (d, *J*_{C-F}=12.7), 142.7 (d, *J*_{C-F}=1.8), 115.1 (d, *J*_{C-F}=9.1); **CH** : 185.6 (d, *J*_{C-F}=5.5), 112.2 (d, *J*_{C-F}=3.6), 103.0 (d, *J*_{C-F}=24.3).

• 6-fluorobenzo[1,3]dioxole-5-carbaldéhyde (6-fluoropipéronal) (116)



Une solution contenant du 2-fluoro-4,5-dihydroxybenzaldéhyde 115 (2.10 g, 13.4 mmol), du carbonate de césium Cs_2CO_3 (6.57 g, 20.2 mmol, 1.5 éq.) et du bromochlorométhane (1.31 ml, 20.2 mmol, 1.5 éq.) dans du diméthylformamide fraîchement distillé (20 ml) est agitée sous atmosphère inerte et portée à une température de 110°C pendant 3 heures. Après refroidissement, la solution est filtrée sur célite, cette dernière est lavée avec 50 ml d'acétate d'éthyle. De l'eau est ajoutée à la solution (50 ml) et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 × 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau (100 ml), à la saumure (100 ml) puis finalement séchées sur sulfate de magnésium.

Le solvant organique est ensuite évaporé sous pression réduite et le brut obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole 50-50 : on recueille des cristaux blancs.

Rendement: 71%

Point de fusion : 72-73°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 6.05 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.61 (d, *J*_{H-F}=9.8, 1H, 1H_{ar}), 7.19 (d, *J*_{H-F}=5.4, 1H, 1H_{ar}), 10.15 (s, 1H, CHO).

RMN¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 162.5 (d, *J*_{C-F}=252), 154.0 (d, *J*_{C-F}=15), 144.8 (d, *J*_{C-F}=1), 117.9 (d, *J*_{C-F}=8) ; **CH** : 185.4 (d, *J*_{C-F}=8), 104.9 (d, *J*_{C-F}=3), 97.9 (d, *J*_{C-F}=29) ; **CH**₂ : 102.9.

Analyse	calculée pour C ₈ H ₅ FO ₃	C : 57.15	H : 3.00
	trouvée	C : 57.21	H : 2.95

• 5-fluoro-6-(2-nitrovinyl)benzo[1,3]dioxole (117)



Une solution contenant du 6-fluorobenzo[1,3]dioxole-5-carbaldéhyde 116 (1.45 g, 8.6 mmol), de l'acétate d'ammonium (0.15 g) dans du nitrométhane (6.3 ml) est portée à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, le solide jaune obtenu est filtré et lavé au méthanol : on recueille des cristaux jaunes.

Rendement : 67%

Point de fusion : 143-144°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 6.07 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.68 (d, *J*_{H-F}=9.8, 1H, 1H_{ar}), 6.87 (d, *J*_{H-F}=5.9, 1H, 1H_{ar}), 7.55 (d, *J*_{trans}=13.7, 1H, 1H_{éth}), 8.03 (d, *J*_{trans}=13.7, 1H, 1H_{éth}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 158.5 (d, *J*_{C-F}=250), 152.1 (d, *J*_{C-F}=15), 144.9, 110.6 (d, *J*_{C-F}=13) ; **CH** : 137.0 (d, *J*_{C-F}=9), 132.2 (d, *J*_{C-F}=3), 106.8 (d, *J*_{C-F}=4), 98.7 (d, *J*_{C-F}=30) ; **CH**₂ : 102.9.

Analyse	calculée pour C ₉ H ₆ FNO ₄	C : 51.20	H : 2.86	N:6.63
	trouvée	C : 51.16	H : 2.77	N : 6.72

• 2-(6-fluorobenzo[1,3]dioxol-5-yl)éthylamine (118)



Cette amine a été préparée par réduction au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium LiAlH₄ du β -nitrostyrène précédent 117 selon le protocole opératoire exposé à la page 273.

Rendement : 51%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.76 (br. s, 2H, NH₂), 2.73 (t, *J*=7.1, 2H, CH₂), 3.23 (t, *J*=7.1, 2H, CH₂), 5.79 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.43 (d, *J*_{H-F}=8.8, 1H, 1H_{ar}), 6.54 (d, *J*_{H-F}=5.6, 1H, 1H_{ar}).
RMN 13 C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : C : 155.6 (d, $J_{C-F}=237$), 146.2 (d, $J_{C-F}=14$), 143.3 (d, $J_{C-F}=2$), 119.0 (d, $J_{C-F}=14$); CH : 109.6 (d, $J_{C-F}=6$), 97.7 (d, $J_{C-F}=31$); CH₂ : 101.5, 51.9, 29.2.Analysecalculée pour C₉H₁₀FNO₂C : 59.01H : 5.50N : 7.65trouvéeC : 58.94H : 5.57N : 7.79

b. Synthèse de la 2-(2-fluoro-3-méthoxyphényl)éthylamine 124

• *tert*-butyl-(2-fluorophénoxy)diméthylsilane (119)⁸



A une solution contenant du 2-fluorophénol (5.00 g, 44.6 mmol) dans 25 ml de DMF fraîchement distillé est ajouté de l'imidazole (1.1 éq., 49.1 mmol, 3.34 g) et du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane (1.1 éq., 49.1 mmol, 7.40 g). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit puis 100 ml d'eau sont ajoutés pour neutraliser la réaction. La solution est ensuite extraite à l'éther de pétrole (3×50 ml); les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau (70 ml), avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 5% (3×70 ml) puis encore à l'eau (3×70 ml) et enfin séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, l'huile incolore obtenue est utilisée sans autre purification.

Rendement: 88%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.19 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 1.01 (s, 9H, 3CH₃ du *t*-Bu), 6.85-7.08 (m, 4H, 4H_{ar}). **RMN** ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 154.4 (d, *J*_{C-F}=243), 143.4 (d, *J*_{C-F}=12), 18.3 ; **CH** : 124.3 (d, *J*_{C-F}=4), 122.4 (d, *J*_{C-F}=2), 121.8 (d, *J*_{C-F}=7), 116.4 (d, *J*_{C-F}=19) ; **CH**₃ : 25.6 (3CH₃ du *t*-Bu), -4.74, -4.76.

• 3-(tert-butyl-diméthylsilanyloxy)-2-fluorobenzaldéhyde (120)⁹



A une solution contenant du *tert*-butyl-(2-fluorophénoxy)diméthylsilane **119** (1.15 g, 5.08 mmol) dans 25 ml de THF fraîchement distillé est ajouté goutte à goutte, à une température de -78° C et sous atmosphère d'argon, 4.00 ml de *sec*-BuLi (1,4 M dans le cyclohexane, 5.59 mmol, 1.1 éq.). Après 30 minutes d'agitation à -78° C, 0.42 ml de DMF fraîchement distillé (1.05 éq., 5.34 mmol) sont ajoutés au mélange. Au bout de 10 minutes d'agitation, le brut est hydrolysé par une solution de chlorure d'ammonium (10 ml) puis extrait à l'éther éthylique (2 × 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, l'huile incolore obtenue est utilisée sans autre purification.

Rendement : 81%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.18 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.98 (s, 9H, 3CH₃ du *t*-Bu), 7.03-7.16 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.37-7.41 (m, 1H, 1H_{ar}), 10.29 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 156.4 (d, *J*_{C-F}=256), 144.0 (d, *J*_{C-F}=11), 125.3 (d, *J*_{C-F}=6), 18.2 ; **CH** : 187.2 (d, *J*_{C-F}=7), 128.2 (d, *J*_{C-F}=3), 124.3 (d, *J*_{C-F}=5), 120.6 ; **CH**₃ : 25.4 (3CH₃ du *t*-Bu), -4.78, -4.80.

• 2-fluoro-3-hydroxybenzaldéhyde (121)⁸



A une solution contenant du *tert*-butyl-(2-fluorophénoxy)diméthylsilane **119** (1.15 g, 5.08 mmol) dans 25 ml de THF fraîchement distillé est ajouté goutte à goutte, à une température de -78° C et sous atmosphère d'argon, 4.00 ml de *sec*-BuLi (1.4 M dans le cyclohexane, 5.59 mmol, 1.1 éq.). Après 30 minutes d'agitation à -78° C, 0.42 ml de DMF fraîchement distillé (1.05 éq., 5.34 mmol) sont ajoutés au mélange. Au bout de 10 minutes d'agitation, on ajoute goutte à goutte 6.1 ml d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1M dans le THF, 1.2 éq., 6.10 mmol). L'agitation est maintenue à température ambiante pendant une heure puis on ajoute 20 ml d'une solution de chlorure d'ammonium à 10%. La phase aqueuse est extraite à l'éther éthylique (2 × 25 ml) puis les phases organiques sont rassemblées et enfin séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 63%

Point de fusion : 112-113°C (lit.⁸ : 112-113°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 6.10 (br. s, 1H, OH), 7.13 (t, *J*=8.1, 1H, 1H_{ar}), 7.30 (td, *J*=8.3 et *J*=1.7, 1H, 1H_{ar}), 7.37 (ddd, *J*=7.6, *J*=5.9 et *J*=1.7, 1H, 1H_{ar}), 10.29 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³**C** (75 MHz, DMSO d₆, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 152.7 (d, *J*_{C-F}=253.5), 145.8 (d, *J*_{C-F}=10.9), 124.9 (d, *J*_{C-F}=6.1); **CH** : 188.1 (d, *J*_{C-F}=6.1), 124.8 (d, *J*_{C-F}=4.2), 123.8 (d, *J*_{C-F}=4.2), 118.6.

• 2-fluoro-3-méthoxybenzaldéhyde (122)



Deux protocoles possibles :

1) à partir du 2-fluoro-3-hydroxybenzaldéhyde 121 (K_2CO_3 , MeI, acétone, température ambiante)⁸ : A une solution contenant du 2-fluoro-3-hydroxybenzaldéhyde (3.00 g, 21.4 mmol) et du carbonate de potassium K_2CO_3 (1.3 éq., 27.8 mmol, 3.84 g) dans de l'acétone (25 ml) est ajouté goutte à goutte de l'iodure de méthyle (1.1 éq., 23.5 mmol, 1.46 ml). Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit puis filtré sur célite. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant 40-60 acétate d'éthyle-éther de pétrole : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 85%

2) à partir du 3-(tert-butyl-diméthylsilanyloxy)-2-fluorobenzaldéhyde 120 (KF, MeI, DMF, température ambiante)¹⁰: A une solution contenant du <math>3-(tert-butyldiméthylsilanyloxy)-2-fluorobenzaldéhyde (6.48 g, 25.5 mmol) et du fluorure de potassium (51 mmol, 2 éq., 2.97 g) dans 20 ml de DMF fraîchement distillé est ajouté, sous atmosphère d'argon et goutte à goutte de l'iodure de méthyle (1.2 éq., 30.6 mmol, 1.9 ml). Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit. La réaction est ensuite neutralisée par ajout de 20 ml d'eau puis la solution est extraite à l'éther éthylique (2 × 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant 40-60 acétate d'éthyle-éther de pétrole : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 92%

Point de fusion : 44-45 °C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.88 (s, 3H, CH₃), 7.09-7.20 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.32-7.37 (m, 1H, 1H_{ar}), 10.31 (s, 1H, CHO).

RMN¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 154.8 (d, *J*_{C-F}=258), 148.1 (d, *J*_{C-F}=10), 124.8 (d, *J*_{C-F}=5); **CH** : 187.2 (d, *J*_{C-F}=8), 124.3 (d, *J*_{C-F}=5), 119.0, 118.9 (d, *J*_{C-F}=3); **CH**₃ : 56.5.

Analyse	calculée pour C ₈ H ₇ FO ₂	C : 62.34	H : 4.58
	trouvée	C : 62.29	H : 4.63

• 2-fluoro-3-méthoxy-β-nitrostyrène (123)



Une solution contenant du 2-fluoro-3-méthoxybenzaldéhyde 122 (2.71 g, 17.56 mmol), du nitrométhane (3 éq., 52.68 mmol, 2.85 ml), de l'acétate d'ammonium (1.1 éq., 19.32 mmol, 1.49 g) dans de l'acide acétique (30 ml) est porté à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement du mélange, le solvant est évaporé sous pression réduite et on ajoute 30 ml d'eau. Le nitrostyrène est extrait au chloroforme (3×20 ml), les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (40 ml) puis à la saumure (40 ml) et enfin séchées sur sulfate de magnésium

Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu huileux obtenu est purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole 30-70 : on recueille des cristaux jaune.

Rendement : 58%

Point de fusion : 54-56°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.90 (s, 3H, CH₃), 7.02-7.16 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.66 (d, *J*=13.7, 1H), 8.01 (d, *J*=13.7, 1H).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 151.7 (d, *J*_{C-F}=255), 148.4 (d, *J*_{C-F}=10), 119.4 (d, *J*_{C-F}=10) ; **CH** : 139.4, 132.3, 124.8 (d, *J*_{C-F}=5), 121.6 (d, *J*_{C-F}=1), 116.7 (d, *J*_{C-F}=3) ; **CH**₃ : 56.4.

Analyse	calculée pour C ₉ H ₈ FNO ₃	C : 54.83	H : 4.09	N : 7.10
	trouvée	C : 54.76	H : 4.15	N : 7.23

• 2-(2-fluoro-3-méthoxyphényl)éthylamine (124)



Cette amine a été préparée par réduction au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium LiAlH₄ du β -nitrostyrène précédent 123 selon le protocole opératoire exposé à la page 273.

Rendement: 46%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1.10 (br. s, 2H, NH₂), 2.69 (t, J=5.9, 2H, CH₂), 2.86 (t,J=5.6, 2H, CH₂), 3.77 (s, 3H, CH₃), 6.67-6.78 (m, 2H, 2H_{ar}), 6.88-6.91 (m, 1H, 1H_{ar}).RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : C : 150.9 (d, J_{C-F}=242), 147.7 (d, J_{C-F}=11), 127.6 (d, J_{C-F}=13) ; CH : 123.6 (d, J_{C-F}=5), 122.2 (d, J_{C-F}=4), 111.2 ; CH₂ : 42.4 (d, J_{C-F}=1), 33.4 ; CH₃ : 56.0.Analysecalculée pour C₉H₁₂FNOC : 63.89H : 7.15N : 8.28trouvéeC : 63.97H : 7.09N : 8.19

2) Synthèse des ortho-bromobenzaldéhydes 39, 126, 130 et 131

Le 6-bromopipéronal **39** est obtenu en traitant le pipéronal par du dibrome dans de l'acide acétique, la bromation est régiosélective (cf p.197).

a. Synthèse du 5-benzyloxy-2-bromo-4-méthoxybenzaldéhyde (126)

• 3-benzyloxy-4-méthoxybenzaldéhyde (125)¹¹



Une suspension contenant de l'isovanilline (7.61 g, 50 mmol), du bromure de benzyle (7.12 ml, 60 mmol, 1.2 éq.) et du carbonate de potassium (10.35 g, 75 mmol, 1.5 éq.) dans de l'éthanol absolu (100 ml) est chauffée à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, la supension est filtrée sur célite et lavée à l'éther diéthylique (50 ml). Les solvants oragniques sont

évaporés sous pression préduite et le résidu obtenu est dissout dans de l'éther diéthylique (100 ml). La phase éthérée est lavée successivement avec une solution de soude 10% (50 ml), à l'eau et à la saumure puis séchée sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le résidu obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène : on recueille des cristaux blancs.

Rendement: 85% **Point de fusion**: 61-63°C (lit.¹¹: 59-62°C)

• 5-benzyloxy-2-bromo-4-méthoxybenzaldéhyde (126)¹²



A une solution de benzaldéhyde précédent 125 (5.00 g, 20.7 mmol) et d'acétate de sodium (2.47 g) dans de l'acide acétique (70 ml) est ajouté lentement du dibrome (1.25 ml) par l'intermédiaire d'une ampoule à brome. La solution est agitée pendant 3 jours à température ambiante, des additions de dibrome (3×1 ml) étant périodiquement effectuées pour entretenir la réaction. Le solvant est alors évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissout dans du chloroforme, lavé avec une solution saturée de thiosulfate de sodium Na₂S₂O₃ puis à la saumure et enfin séché sur sulate de magnésium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le solide blanc obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 72% **Point de fusion** : 139-140°C (lit. ¹² :139-143°C)

b. Synthèse du 6-bromo-2,3-diméthoxybenzaldéhyde (130)

• 2-acétoxy-3-méthoxybenzaldéhyde (127)¹³



A une solution d'*ortho*-vanilline (10.10 g, 66.4 mmol) et de DMAP en quantité catalytique (0.80 g) dans de la N,N-diisopropyléthylamine (23 ml) est ajouté lentement et à 0°C de l'anhydride acétique (8 ml). Au bout de 12 heures d'agitation à température ambiante, la solution est jetée dans de l'acide chlorhydrique 2N (100 ml), extraite au dichlorométhane (2 × 30 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le solide blanc obtenu est recristallisé dans l'éthanol absolu : on recueille des cristaux blancs.

Rendement: 85%

Point de fusion : 75-76°C (lit.¹³ : 75.4-76.2°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.39 (s, 3H, O-CO-CH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 7.20 (dd, *J*=8.2 et *J*=1.3, 1H, 1H_{ar}), 7.32 (t, *J*=7.9, 1H, 1H_{ar}), 7.45 (dd, *J*=7.7 et *J*=1.3, 1H, 1H_{ar}), 10.12 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 168.7, 151.7, 141.5, 129.2 ; **CH** : 188.7, 126.8, 121.3, 117.8 ; **CH**₃ : 56.3, 20.4.

• 2-acétoxy-6-bromo-3-méthoxybenzaldéhyde (128)¹³



A une solution de bromure de potassium KBr (10.00 g) dans l'eau (60 ml) est ajouté goutte à goutte du dibrome (1.7 ml, 1.4 éq., 30.9 mmol). Du 2-acétoxy-3-méthoxybenzaldéhyde **127** (5.00 g, 21.5 mmol) est ensuite ajouté à cette solution et le mélange réactionnel est agité toute la nuit à température ambiante. La suspension est ensuite filtrée ; le précipité est lavé à l'acétate d'éthyle puis recristallisé dans un mélange hexane-acétate d'éthyle : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 60%

Point de fusion : 120-121°C (lit.¹³ : 121.6-123.4°C) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.34 (s, 3H, O-CO-CH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 7.00 (d, *J*=8.8, 1H, 1H_{ar}), 7.45 (d, *J*=8.8, 1H, 1H_{ar}), 10.22 (s, 1H, CHO). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 168.7, 151.8, 140.4, 126.5, 116.3 ; CH : 188.5, 131.4, 117.8 ; CH₃ : 56.4, 20.5.

• 6-bromo-2-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde (129)¹³



Une solution de 2-acétoxy-6-bromo-3-méthoxybenzaldéhyde **128** (4.31 g, 15.8 mmol) et de bicarbonate de sodium NaHCO₃ (1.46 g, 1.1 éq., 17.4 mmol) dans le méthanol (25 ml) est agitée pendant 2 heures à température ambiante. Cette solution est ensuite acidifiée par de l'acide chlorhydrique 20% puis extraite au dichlorométhane (3 \times 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure puis séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, le solide jaune obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-acétate d'éthyle : on recueille des cristaux jaunes.

Rendement : 98%

Point de fusion : 105-106°C (lit.¹³ : 105.6-106.4°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.86 (d, *J*=8.5, 1H, 1H_{ar}), 7.03 (d, *J*=8.6, 1H, 1H_{ar}), 10.23 (s, 1H, CHO), 12.23 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 154.4, 148.4, 117.2, 116.4 ; **CH** : 198.3, 123.4, 118.1 ; **CH**₃ : 56.3.

• 6-bromo-2,3-diméthoxybenzaldéhyde (130)



A une solution de 6-bromo-2-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde **129** (2.90 g, 12.6 mmol) et de carbonate de potassium K_2CO_3 (2.60 g, 1.5 éq., 18.8 mmol) dans du DMF fraîchement distillé (25 ml) est lentement ajouté de l'iodure de méthyle (1.2 éq., 15.1 mmol, 0.95 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant une nuit.

Après refroidissement, le mélange est filtré sur célite, le filtrat est extrait à l'éther diéthylique $(2 \times 30 \text{ ml})$. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution d'hydroxyde de sodium NaOH 5% $(2 \times 50 \text{ ml})$, puis à la saumure et enfin séchées sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, le solide blanc obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène : on recueille un solide blanc cotonneux.

Rendement: 78%

Point de fusion : 76-77°C (lit.¹⁴ : 76-77°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 6.93 (d, *J*=8.8, 1H, 1H_{ar}), 7.29 (d, *J*=8.8, 1H, 1H_{ar}), 10.29 (s, 1H, CHO).

RMN¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 152.8, 152.1, 128.5, 112.6 ; **CH** : 190.5, 129.3, 117.5 ; **CH**₃ : 62.3, 56.2.





A une solution contenant du 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde (10.0 g, 51.0 mmol) dans le chloroforme (100 ml) est ajoutée à température ambiante et par l'intermédiaire d'une amploule à brome, une solution de dibrome (4.0 ml, 66.3 mmol, 1.3 éq.) dans le chloroforme (10 ml); l'agitation est poursuivie 15 minutes, l'acide bromhydrique étant en permanence entrainé par un fort courant d'azote. La solution organique est lavée successivement par une solution saturée de NaHSO₃, une solution saturée de bicarbonate de sodium NaHCO₃ et à la saumure puis finalement séchée sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le solide blanc obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène : on recueille des cristaux blancs.

Rendement : 91%
Point de fusion : 69-71°C (lit.¹⁵ : 69.5-71°C)
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.85 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 7.24 (s, 1H, 1H_{ar}), 10.22 (s, 1H, CHO).
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 153.0, 150.7, 148.6, 128.7, 115.5 ; CH : 190.9, 107.4 ; CH₃ : 61.2, 61.1, 56.2.

3) Synthèse des dihydro-isoindolo-isoquinolinones

a. Synthèse des imines 132-138

Une solution d'ortho-bromobenzaldéhyde (18 mmol) et de fluorophénéthylamine (18 mmol) dans le toluène (60 ml) est chauffée à reflux pendant 3 heures. L'eau formée est éliminée par distillation azéotropique (Dean-Stark).

Après refroidissement du mélange, le solvant organique est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est utilisé sans autre purification.

• N-(2-bromobenzylidène)-[2-(2-fluorophényl)éthyl]amine (132)



Rendement : 96%

RMN¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.10 (t, *J*=7.1, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.93 (t, *J*=7.1, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 7.01-7.09 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.16-7.27 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.33 (t, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}), 7.53 (d, *J*=7.8, 1H, 1H_{ar}), 8.02 (d, *J*=7.8, 1H, 1H_{ar}), 8.56 (s, 1H, H_{imine}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 161.3 (d, *J*_{C-F}=243), 134.6, 126.6 (d, *J*_{C-F}=16), 125.0 ; **CH** : 160.6, 133.0, 131.7, 131.4 (d, *J*_{C-F}=5), 128.8, 128.0 (d, *J*_{C-F}=8), 127.6, 124.0 (d, *J*_{C-F}=4), 115.3 (d, *J*_{C-F}=22) ; **CH**₂ : 61.4, 30.7 (d, *J*_{C-F}=2).

Analyse	calculée pour C ₁₅ H ₁₃ BrFN	C : 58.84	H : 4.28	N : 4.57
	trouvée	C : 58.79	H : 4.37	N : 4.68

• N-(5-benzyloxy-2-bromo-4-méthoxybenzylidène)-[2-(2-fluorophényl)éthyl]amine (133)



Rendement : 97% Point de fusion : 100-102 °C RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.05 (t, J=7.1, 2H, CH₂-CH₂-Ar), 3.87 (s, 3H, OCH₃),
3.87 (t, J=7.3, 2H, CH₂-CH₂-N), 6.99-7.06 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.15-7.22 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.30-7.41 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.48 (d, J=7.1, 2H, 2H_{ar}), 7.64 (s, 1H, 1H_{ar}), 8.41 (s, 1H).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 161.3 (d, *J*_{C-F}=244), 152.2, 147.8, 136.5, 127.0, 126.7 (d, *J*_{C-F}=16), 116.8 ; **CH** : 160.1, 131.4 (d, *J*_{C-F}=5), 128.6 (2CH_{ar}), 128.1, 127.9 (d, *J*_{C-F}=8), 127.7 (2CH_{ar}), 123.9 (d, *J*_{C-F}=4), 115.4 (d, *J*_{C-F}=4), 115.1, 112.1 ; **CH**₂ : 70.9, 61.2, 30.8 (d, *J*_{C-F}=2) ; **CH**₃ : 56.2.

Analyse	calculée pour C ₂₃ H ₂₁ BrFNO ₂	C : 62.45	H : 4.79	N : 3.17
	trouvée	C : 62.54	H : 4.74	N : 3.09

• N-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-ylméthylène)-[2-(2-fluorophényl)éthyl]amine (134)



Rendement : 100%

Point de fusion : 44-45°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.70 (t, *J*=7.1, 2H, CH₂-Ar), 3.86 (t, *J*=7.1, 2H, CH₂-N), 5.98 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.95 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.99-7.07 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.16-7.24 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.48 (s, 1H, 1H_{ar}), 8.41 (s, 1H, CH=N).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 161.3 (d, *J*_{C-F}=243), 150.3, 147.8, 128.5, 126.6 (d, *J*_{C-F}=16), 117.2 ; **CH** : 160.0 (imine), 131.3 (d, *J*_{C-F}=5), 127.9 (d, *J*_{C-F}=8), 123.9 (d, *J*_{C-F}=4), 115.2 (d, *J*_{C-F}=22), 112.5, 107.7 ; **CH**₂ : 102.1 (O-CH₂-O), 61.1 (CH₂-N), 30.8 (d, *J*_{C-F}=2, CH₂-Ar).

Analyse	calculée pour C ₁₆ H ₁₃ BrFNO ₂	C : 54.88	H : 3.74	N : 4.00
	trouvée	C : 54.76	H : 3.78	N: 3.93

 N-(6-bromo-2,3-diméthoxybenzylidène)-[2-(6-fluorobenzo[1,3]dioxol-5-yl)éthyl]amine (135)



Rendement: 96%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): 2.98 (t, *J*=7.1, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (t, *J*=7.1, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 5.91 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.56 (d, *J*_{H-F}=9.0, 1H, 1H_{ar}), 6.73 (d, *J*_{H-F}=6.1, 1H, 1H_{ar}), 6.78 (d, *J*=8.8, 1H, 1H_{ar}), 7.26 (d, *J*=8.8, 1H, 1H_{ar}), 8.33 (s, 1H, 1H_{imine}).

 Analyse
 calculée pour $C_{18}H_{17}BrFNO_4$ C: 52.70
 H: 4.18
 N: 3.41

 trouvée
 C: 52.81
 H: 4.12
 N: 3.53

• N-(2-bromobenzylidène)-[2-(3-fluorophényl)éthyl]amine (136)



Rendement: 97%

RMN¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.03 (t, *J*=7.2, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.91 (td, *J*=7.2 et *J*=1.2, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 6.90 (td, *J*=8.8 et *J*=2.2, 1H, 1H_{ar}), 6.96 (dt, *J*=10.0 et *J*=2.2, 1H, 1H_{ar}), 7.01 (d, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}), 7.21-7.28 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.34 (t, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}), 7.54 (dd, *J*=7.8 et *J*=1.0, 1H, 1H_{ar}), 7.99 (dd, *J*=7.6 et *J*=1.8, 1H, 1H_{ar}), 8.54 (s, 1H, H_{imine}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 162.9 (d, *J*_{C-F}=244), 142.3 (d, *J*_{C-F}=7), 134.5, 125.0 ; **CH** : 160.8, 133.0, 131.8, 129.8 (d, *J*_{C-F}=8), 128.7, 127.6, 124.7 (d, *J*_{C-F}=2), 115.8 (d, *J*_{C-F}=21), 113.1 (d, *J*_{C-F}=21) ; **CH**₂ : 62.6, 37.1 (d, *J*_{C-F}=2).

Analyse	calculée pour C15H13BrFN	C : 58.84	H : 4.28	N:4.57
	trouvée	C : 58.97	H : 4.22	N:4.68

• N-(2-bromo-3,4,5-triméthoxybenzylidène)-[2-(2-fluoro-3-méthoxyphényl)éthyl]amine (137)



Rendement : 100%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.04 (t, *J*=6.6, 2H, CH₂), 3.86-3.91 (m, 14H, 4 OCH₃ + CH₂), 6.77-6.85 (m, 2H, 2H_{ar}), 6.94-7.00 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.38 (s, 1H, 1H_{ar}), 8.50 (s, 1H, H_{imine}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 152.9, 151.0 (d, *J*_{C-F}=243), 150.5, 147.7 (d, *J*_{C-F}=11), 145.3, 130.1, 127.5 (d, *J*_{C-F}=13), 112.4 ; **CH** : 123.5 (d, *J*_{C-F}=5), 122.5 (d, *J*_{C-F}=4), 111.4 (d, *J*_{C-F}=1), 106.7 ; **CH**₂ : 61.1 (d, *J*_{C-F}=2), 30.6 (d, *J*_{C-F}=2) ; **CH**₃ : 61.0, 56.2, 56.1.

Analyse	calculée pour C ₁₉ H ₂₁ BrFNO ₄	C : 53.53	H : 4.97	N:3.29
	trouvée	C : 53.42	H : 5.05	N:3.38

• N-(2-bromobenzylidène)-[2-(2-méthoxyphényl)éthyl]amine (138)



Rendement : 98%

RMN⁻¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3.03 (t, J=7.6, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (t, J=8.3, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 6.85-6.91 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.17-7.27 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.33 (t, J=7.3, 1H, 1H_{ar}), 7.54 (dd, J=8.1 et J=1.2, 1H, 1H_{ar}), 8.00 (dd, J=7.6 et J=1.7, 1H, 1H_{ar}), 8.54 (s, 1H).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 157.6, 134.8, 127.6, 124.9 ; **CH** : 160.2, 133.0, 131.6, 130.7, 128.8, 128.0, 127.5, 120.4, 110.3 ; **CH**₂ : 61.4, 32.1 ; **CH**₃ : 55.3.

Analyse	calculée pour C ₁₆ H ₁₆ BrNO	C : 60.39	H : 5.07	N : 4.40
	trouvée	C : 60.27	H : 5.18	N : 4.49

b. Synthèse des amines secondaires 139-145

Une solution de l'imine précédente **132-138** (17.6 mmol) dans 70 ml de méthanol est traitée à température ambiante par le borohydrure de sodium NaBH₄ (1.33 g, 2 éq., 35.2 mmol). Après deux heures d'agitation à température ambiante, du chlorure d'ammonium est additionné pour détruire l'excès de réducteur. Après 30 minutes d'agitation, le solvant est éliminé sous pression réduite : le résidu obtenu est dissout dans du dichlorométhane (50 ml), lavé à l'eau, à la saumure puis séché sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole-triéthylamine 80-10-10.

• N-(2-bromobenzyl)-[2-(2-fluorophényl)éthyl]amine (139)



Rendement : 86%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.57 (br. s, 1H, NH), 2.91 (s, 4H, 2CH₂, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.90 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.99-7.13 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.15-7.29 (m, 3H; 3H_{ar}), 7.37 (d, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}), 7.53 (d, *J*=7.8, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 161.3 (d, *J*_{C-F}=243), 139.3, 126.9 (d, *J*_{C-F}=16), 124.0 ; **CH** : 132.8, 131.0 (d, *J*_{C-F}=5), 130.2, 128.5, 127.9 (d, *J*_{C-F}=8), 127.4, 124.0 (d, *J*_{C-F}=4), 115.3 (d, *J*_{C-F}=22) ; **CH**₂ : 53.5, 49.1 (d, *J*_{C-F}=1), 29.8 (d, *J*_{C-F}=2).

 Analyse
 calculée pour $C_{15}H_{15}BrFN$ C: 58.46
 H: 4.9.1
 N: 4.54

 trouvée
 C: 58.21
 H: 5.14
 N: 4.41

• N-(5-benzyloxy-2-bromo-4-méthoxybenzyl)-[2-(2-fluorophényl)éthyl]amine (140)



Rendement: 97%

RMN¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.56 (br. s, 1H, NH), 2.81 (s, 4H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.76 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 5.10 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 6.93 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.98-7.07 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.16-7.21 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.25-7.36 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.42 (d, *J*=7.1, 2H, 2H_{ar}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : C : 161.3 (d, *J*_{C-F}=243), 149.2, 147.4, 136.8, 131.3, 126.9 (d, *J*_{C-F}=16), 114.2 ; **CH** : 130.9 (d, *J*_{C-F}=5), 128.6 (2CH_{ar}), 128.0, 127.9 (d, *J*_{C-F}=8), 127.4 (2CH_{ar}), 124.0 (d, *J*_{C-F}=4), 116.1, 115.6, 115.3 (d, *J*_{C-F}=22) ; **CH**₂ : 71.1, 53.0, 48.8, 29.7 (d, *J*_{C-F}=2) ; **CH**₃ : 56.3.

Analyse	calculée pour C ₂₃ H ₂₃ BrFNO ₂	C : 62.17	H : 5.22	N: 3.15
	trouvée	C : 62.23	H : 5.30	N: 3.29

• N-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-ylméthyl)-[2-(2-fluorophényl)éthyl]amine (141)



Rendement : 95%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.54 (br. s, 1H, NH), 2.86 (s, 4H, 2CH₂, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.77 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 5.94 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.86 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.96 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.02-7.08 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.14-7.25 (m, 2H, 2H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 161.3 (d, *J*_{C-F}=243), 147.35, 147.29, 132.5, 126.8 (d, *J*_{C-F}=16), 114.0 ; **CH** : 131.0 (d, *J*_{C-F}=5), 127.9 (d, *J*_{C-F}=8), 124.0 (d, *J*_{C-F}=4), 115.3 (d, *J*_{C-F}=22), 112.7, 110.0 ; **CH**₂ : 101.6, 53.4, 48.9 (d, *J*_{C-F}=1), 29.8 (d, *J*_{C-F}=2).

 Analyse
 calculée pour $C_{16}H_{15}BrFNO_2$ C: 54.56
 H: 4.29
 N: 3.98

 trouvée
 C: 54.23
 H: 4.51
 N: 4.19

• N-(6-bromo-2,3-diméthoxybenzyl)-[2-(6-fluorobenzo[1,3]dioxol-5-yl)éthyl]amine (142)



Rendement : 94%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.70 (br. s, 1H, NH), 2.68-2.77 (m, 4H, CH₂-CH₂-Ar), 3.79 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3.92 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 5.86 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.50 (d, *J*_{H-F}=9.0, 1H, 1H_{ar}), 6.60 (d, *J*_{H-F}=6.1, 1H, 1H_{ar}), 6.67 (d, *J*=8.8, 1H, 1H_{ar}), 7.19 (d, *J*=8.8, 1H, 1H_{ar}). **RMN** ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 155.6 (d, *J*_{C-F}=236), 152.2, 148.6, 146.2 (d, *J*_{C-F}=14), 143.4 (d, *J*_{C-F}=2), 133.6, 118.7 (d, *J*_{C-F}=19), 112.5 ; **CH** : 127.8, 115.4, 112.5 (d, *J*_{C-F}=6), 97.8 (d, *J*_{C-F}=31) ; **CH₂** : 101.5, 48.7, 47.6, 29.4 (d, *J*_{C-F}=2) ; **CH₃** : 61.1, 55.8. **Analyse** calculée pour C₁₈H₁₉BrFNO₄ **C** : 52.44 **H** : 4.65 **N** 3.40

/se	calculee pour $C_{18}H_{19}BIFNO_4$	C: 52.44	H : 4.05	N 3.40
	trouvée	C : 52.56	H : 4.78	N : 3.17

• N-(2-bromobenzyl)-[2-(3-fluorophényl)éthyl]amine (143)



Rendement : 89%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.63 (br. s, 1H, NH), 2.79-2.92 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.87 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 6.86-6.93 (m, 2H, 2H_{ar}), 6.98 (d, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}), 7.11 (td, *J*=7.7 et *J*=1.7, 1H, 1H_{ar}), 7.20-7.29 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.35 (dd, *J*=7.5 et *J*=1.7, 1H, 1H_{ar}), 7.53 (dd, *J*=7.8 et *J*=1.1, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 162.9 (d, *J*_{C-F}=244), 142.6 (d, *J*_{C-F}=7), 139.1, 124.0 ; **CH** : 132.8, 130.2, 129.9 (d, *J*_{C-F}=8), 128.6, 127.5, 124.4 (d, *J*_{C-F}=3), 115.5 (d, *J*_{C-F}=21), 113.1 (d, *J*_{C-F}=21) ; **CH**₂ : 53.6, 50.0, 36.2 (d, *J*_{C-F}=2).

Analyse	calculée pour C ₁₅ H ₁₅ BrFN	C : 58.46	H : 4.91	N : 4.54	
	trouvée	C : 58.35	H : 5.09	N : 4.41	

• N-(2-bromo-3,4,5-triméthoxybenzyl)-[2-(2-fluoro-3-méthoxyphényl)éthyl]amine (144)



Rendement: 84%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.59 (br. s, 1H, NH), 2.89 (s, 4H, 2CH₂, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.82-3.87 (m, 14H, N-CH₂-Ar + 4 OCH₃), 6.78-6.84 (m, 2H, 2H_{ar}), 6.95-7.00 (m, 1H, 1H_{ar}).

• N-(2-bromobenzyl)-[2-(2-méthoxyphényl)éthyl]amine (145)



Rendement : 83%

Point de fusion : 47-49°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.71 (br. s, 1H, NH), 2.95 (s, 4H, 2CH₂, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.87 (d, *J*=8.1, 1H, 1H_{ar}), 6.94 (t, *J*=7.0, 1H, 1H_{ar}), 7.11 (t, *J*=7.3, 1H, 1H_{ar}), 7.21-7.31 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.40 (d, *J*=7.3, 1H, 1H_{ar}), 7.55 (d, *J*=7.8, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 157.7, 139.6, 128.4, 124.0 ; **CH** : 132.7, 130.4, 130.1, 128.5, 127.5, 127.4, 120.5, 110.4 ; **CH**₂ : 53.6, 49.1, 31.0 ; **CH**₃ : 55.2.

Analyse	calculée pour C ₁₆ H ₁₈ BrNO	C : 60.01	H : 5.67	N : 4.37
	trouvée	C : 60.15	H : 5.59	N : 4.48

c. Synthèse des carbamates de méthyle 146-152

A une solution de l'amine précédente **139-145** (16.8 mmol) et de triéthylamine (4.66 ml, 2 éq., 33.5 mmol) dans 50 ml de dichlorométhane maintenue à 0°C sous vive agitation est ajoutée goutte à goutte du chloroformiate de méthyle (1.95 ml, 1.5 éq., 25.2 mmol). L'agitation est ensuite prolongée pendant 3 heures à température ambiante. Le mélange est ensuite lavé successivement à l'eau et à la saumure puis séché sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant organique, le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60.

• N-(2-bromobenzyl)-N-méthoxycarbonyl-[2-(2-fluorophényl)éthyl]amine (146)



Existence de deux rotamères : 45/55

Rendement : 91%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.85-2.94 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.44-3.50 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 4.46 (s, 0.9H, 0.9H de Ar-CH₂-N), 4.57 (s, 1.1H, 1.1H de Ar-CH₂-N), 6.96-7.25 (m, 7H, 7H_{ar}), 7.51 (d, *J*=7.8, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 161.3 (d, *J*_{C-F}=244), 157.2, 136.8, 125.7 (d, *J*_{C-F}=16), 123.4 ; **CH** : 132.8, 131.2 (d, *J*_{C-F}=5), 129.1, 128.8, 128.3 (d, *J*_{C-F}=8), 127.6, 124.1 (d, *J*_{C-F}=4), 115.3 (d, *J*_{C-F}=22) ; **CH**₂ : 50.6, 46.9, 28.3 ; **CH**₃ : 52.8.

Analyse	calculée pour C ₁₇ H ₁₇ BrFNO ₂	C : 55.75	H : 4.68	N : 3.82
	trouvée	C : 55.65	H : 5.49	N : 4.13

• N-(5-benzyloxy-2-bromo-4-méthoxybenzyl)-N-méthoxycarbonyl-[2-(2-fluorophényl) éthyl]amine (147)



Existence de deux rotamères : 40/60

Rendement : 76%

Point de fusion : 54-55°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.73 (t, *J*=6.7, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.24 (t, *J*=6.7, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.33 (s, 0.8H, 0.8H de N-CH₂-Ar), 4.46 (s, 1.2H, 1.2H de N-CH₂-Ar), 5.10 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 6.62 (s, 0.4H, 0.4H_{ar}), 6.84 (s, 0.6H, 0.6H_{ar}), 6.96-7.25 (m, 6H, 6H_{ar}), 7.29-7.37 (m, 4H, 4H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 161.3 (d, *J*_{C-F}=244), 157.2, 149.5, 147.6, 136.6, 128.9, 125.8 (d, *J*_{C-F}=16), 113.9 ; **CH** : 131.2 (d, *J*_{C-F}=5), 128.6 (2CH_{ar}), 128.2 (d, *J*_{C-F}=8), 127.9

 $(2CH_{ar})$, 127.4, 124.0 (d, $J_{C-F}=4$), 116.1, 115.8, 115.2 (d, $J_{C-F}=22$); CH₂: 71., 49.8, 46.4, 29.7; CH₃: 56.3, 52.7.

 Analyse
 calculée pour $C_{25}H_{25}BrFNO_4$ C: 59.77
 H: 5.02
 N: 2.79

 trouvée
 C: 59.92
 H: 5.11
 N: 3.02

 N-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-ylméthyl)-N-méthoxycarbonyl-[2-(2-fluorophényl)éthyl] amine (148)



Existence de deux rotamères : 40/60

Rendement : 73%

Point de fusion : 76-78°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.80-2.89 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.36-3.44 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.64 (s, 3H, OMe), 4.34 (s, 0.8H, 0.8H de Ar-CH₂-N), 4.44 (s, 1.2H, 1.2H de N-CH₂-Ar), 5.91 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.60 (s, 0.4H, 0.4H_{ar}), 6.75 (s, 0.6H, 0.6H_{ar}), 6.93 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.96-7.09 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.18-7.25 (m, 2H, 2H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 161.3 (d, *J*_{C-F}=244), 157.2, 147.7 (2C_{ar}), 130.1, 125.7 (d, *J*_{C-F}=16), 113.6 ; **CH** : 131.2 (d, *J*_{C-F}=5), 128.2 (d, *J*_{C-F}=8), 124.1 (d, *J*_{C-F}=4), 115.2 (d, *J*_{C-F}=22), 112.5, 109.0 ; **CH**₂ : 101.8, 50.2, 46.7, 28.2.

Analyse	calculée pour C ₁₈ H ₁₇ BrFNO ₄	C : 52.70	H : 4.18	N:3.41
	trouvée	C : 52.61	H : 4.04	N:3.31

• N-(6-bromo-2,3-diméthoxybenzyl)-N-méthoxycarbonyl-[2-(6-fluorobenzo[1,3]dioxol-5yl)éthyl]amine (149)



Existence de deux rotamères : 40/60

Rendement : 78%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.56 (br. s, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.15 (br. s, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.61 (s, 0.8H, 0.8H de Ar-CH₂-N), 4.68 (s, 1.2H, 1.2H de N-CH₂-Ar), 5.81 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.41 (d, *J*_{H-F}=8.6, 1H, 1H_{ar}), 6.59 (d, *J*_{H-F}=7.3, 1H, 1H_{ar}), 6.70 (d, *J*=8.8, 1H, 1H_{ar}), 7.18 (d, *J*=8.8, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 156.6, 155.6 (d, *J*_{C-F}=237), 152.3, 149.5, 146.3 (d, *J*_{C-F}=14), 143.3 (d, *J*_{C-F}=2), 130.1, 117.6 (d, *J*_{C-F}=15), 115.8 ; **CH** : 127.9, 113.4, 109.4 (d, *J*_{C-F}=5), 97.6 (d, *J*_{C-F}=30) ; **CH**₂ : 101.5, 45.4, 45.0, 28.0 (d, *J*_{C-F}=2) ; **CH**₃ : 60.8, 55.9, 52.5.

Analyse	calculée pour C ₂₀ H ₂₁ BrFNO ₆	C : 51.08	H : 4.50	N :2.98
	trouvée	C : 51.27	H : 4.32	N : 2.84

• N-(2-bromobenzyl)-N-méthoxycarbonyl-[2-(3-fluorophényl)éthyl]amine (150)



Existence de deux rotamères : 50/50

Rendement : 79%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.79-2.86 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.41-3.48 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 4.46 (s, 1H, 1H de N-CH₂-Ar), 4.58 (s, 1H, 1H de N-CH₂-Ar), 6.86-6.97 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.12-7.26 (m, 4H, 4H_{ar}), 7.54 (d, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 162.9 (d, *J*_{C-F}=244), 156.8, 141.3 (d, *J*_{C-F}=7), 136.7, 123.4 ; **CH** : 132.9, 129.9 (d, *J*_{C-F}=8), 128.8-127.7 (m, 3CH_{ar}), 124.5 (d, *J*_{C-F}=2), 115.7 (d, *J*_{C-F}=21), 113.3 (d, *J*_{C-F}=21) ; **CH**₂ : 50.8, 48.1, 34.1 ; **CH**₃ : 52.9.

Analyse	calculée pour C ₁₇ H ₁₇ BrFNO ₂	C : 55.75	H : 4.68	N:3.82
	trouvée	C : 55.68	H : 4.87	N : 3.97

• N-(2-bromo-3,4,5-triméthoxybenzyl)-N-méthoxycarbonyl-[2-(2-fluoro-3-méthoxyphényl) éthyl]amine (151)



Existence de deux rotamères : 45/55

Rendement : 78%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.77-2.83 (m, 2H, CH₂-CH₂-Ar), 3.33-3.38 (m, 2H, N-CH₂-CH₂), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.32 (s, 0.9H, 0.9H de Ar-CH₂-N), 4.38 (s, 1.1H, 1.1H de Ar-CH₂-N), 6.35 (s, 0.55H, 0.55H_{ar}), 6.59-6.74 (m, 2.45H, 2.45H_{ar}), 6.86 (t, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 157.2, 152.9, 150.9 (d, *J*_{C-F}=244), 150.8, 147.6 (d, *J*_{C-F}=11), 142.4, 132.4, 126.5 (d, *J*_{C-F}=13), 109.8 ; **CH** : 123.7 (d, *J*_{C-F}=4), 122.2 (d, *J*_{C-F}=4), 111.6 (d, *J*_{C-F}=2), 108.2 ; **CH**₂ : 50.5, 46.7, 28.1 ; **CH**₃ : 60.9, 60.8, 56.06, 56.03, 52.7.

 Analyse
 calculée pour $C_{21}H_{25}BrFNO_6$ C: 51.86
 H: 5.18
 N: 2.88

 trouvée
 C: 51.74
 H: 5.32
 N: 2.99

• N-(2-bromobenzyl)-N-méthoxycarbonyl-[2-(2-méthoxyphényl)éthyl]amine (152)



Existence de deux rotamères : 45/55

Rendement : 79%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.82-2.94 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.38-3.51 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.45 (s, 0.9H, 0.9H de Ar-CH₂-N), 4.54 (s, 1.1H, 1.1H de Ar-CH₂-N), 6.82 (d, *J*=8.1, 1H, 1H_{ar}), 6.87 (t, *J*=7.3, 1H, 1H_{ar}), 7.08-7.29 (m, 5H, 5H_{ar}), 7.53 (d, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 157.6, 137.0, 127.2, 110.2 ; **CH** : 132.7, 130.6, 128.8, 128.6, 127.8, 127.5, 120.5, 110.2 ; **CH**₂ : 50.7, 47.4, 29.4 ; **CH**₃ : 55.2, 52.7.

Partie expérimentale - Chapitre III

Analyse	calculée pour C ₁₈ H ₂₀ BrNO ₃	C : 57.16	H : 5.33	N : 3.70
	trouvée	C : 57.07	H : 5.42	N : 3.77

d. Synthèse des isoindolinones 153-159

Une solution de t-BuLi (2.5 ml, 1.7 M dans le pentane, 4.25 mmol, 1.1 éq.) est additionnée goutte à goutte à une solution du carbamate de méthyle 146-152 (3.86 mmol) dans 50 ml de THF fraîchement distillé maintenue sous atmosphère d'argon et agitée à une température de -100°C. Après 30 minutes d'agitation, le brut est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium (5 ml) puis extrait à l'éther diéthylique (2 \times 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation des solvants organiques sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée sur colonne de silice en utilisant un éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole (50-50) : on receuille des cristaux blancs.

• 2-[2-(2-fluorophényl)éthyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (153)



Rendement : 72%

Point de fusion : 116-118°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.02 (t, *J*=7.3, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.86 (d, *J*=7.3, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 4.25 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.98-7.05 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.15-7.25 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.36-7.52 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.82 (d, *J*=7.3, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 168.5, 161.3 (d, *J*_{C-F}=244), 141.2, 132.8, 125.6 (d, *J*_{C-F}=16) ; **CH** : 131.2, 131.1 (d, *J*_{C-F}=5), 128.4 (d, *J*_{C-F}=8), 128.0, 124.3 (d, *J*_{C-F}=4), 123.6, 122.6, 115.3 (d, *J*_{C-F}=22) ; **CH**₂ : 50.5, 42.7 (d, *J*_{C-F}=1), 28.3 (d, *J*_{C-F}=2).

Analyse	calculée pour C ₁₆ H ₁₄ FNO	C : 75.28	H : 5.53	N : 5.49
	trouvée	C : 75.48	H : 5.79	N: 5.27

• 5-benzyloxy-2-[2-(2-fluorophényl)éthyl]-6-méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (154)



Rendement : 64%

Point de fusion : 123-124°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.97 (t, *J*=7.1, 2H, N-CH₂-**CH**₂-Ar), 3.80 (t, *J*=7.1, 2H, N-**CH**₂-CH₂-Ar), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 4.08 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 5.15 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 6.84 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.95-7.03 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.13-7.22 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.28-7.37 (m, 6H, 6H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 168.7, 161.2 (d, *J*_{C-F}=243), 151.5, 150.2, 136.4, 134.4, 125.7 (d, *J*_{C-F}=16), 125.5 ; **CH** : 131.0 (d, *J*_{C-F}=5), 128.7 (2CH_{ar}), 128.3 (d, *J*_{C-F}=8), 128.1, 127.2 (2CH_{ar}), 124.2 (d, *J*_{C-F}=4), 115.3 (d, *J*_{C-F}=22), 107.3, 105.7 ; **CH**₂ : 71.1, 50.0, 42.7, 28.3 (d, *J*_{C-F}=2) ; **CH**₃ : 56.2.

 Analyse
 calculée pour $C_{24}H_{22}FNO_3$ C: 73.64
 H: 5.66
 N: 3.58

 trouvée
 C: 73.51
 H: 5.75
 N: 3.84

• 6-[2-(2-fluorophényl)éthyl]-6,7-dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5-one (155)



Rendement : 62%

Point de fusion : 104-105°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.00 (t, *J*=7.1, 2H, N-CH₂-**CH**₂-Ar), 3.81 (t, *J*=7.1, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 4.12 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 6.02 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.77 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.98-7.05 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.16-7.26 (m, 3H, 3H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 168.1, 161.3 (d, *J*_{C-F}=243), 151.1, 148.2, 136.5, 126.7, 125.7 (d, *J*_{C-F}=16) ; **CH** : 131.1 (d, *J*_{C-F}=5), 128.4 (d, *J*_{C-F}=8), 124.3 (d, *J*_{C-F}=4), 115.3 (d, *J*_{C-F}=21), 103.4, 103.0 ; **CH**₂ : 101.8, 50.2, 42.8, 28.4 (d, *J*_{C-F}=2).

Partie expérimentale - Chapitre III

Analyse	calculée pour C ₁₇ H ₁₄ BFNO ₃	C : 68.22	H : 4.71	N : 4.68
	trouvée	C : 68.03	H : 4.94	N : 4.65

2-[2-(6-fluorobenzo[1,3]dioxol-5-yl)éthyl]-4,5-diméthoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one
 (156)



Rendement : 68%

Point de fusion : 161-162°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.89 (t, *J*=6.8, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.76 (t, *J*=6.8, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.30 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 5.91 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.55 (d, *J*_{H-F}=9.0, 1H, 1H_{ar}), 6.65 (d, *J*_{H-F}=6.4, 1H, 1H_{ar}), 6.99 (d, *J*=8.3, 1H, 1H_{ar}), 7.52 (d, *J*=8.3, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 168.1, 155.7 (d, *J*_{C-F}=236), 154.6, 146.7 (d, *J*_{C-F}=14), 143.7, 143.4, 133.2, 126.3, 117.2 (d, *J*_{C-F}=18) ; **CH** : 119.5, 112.7, 109.3 (d, *J*_{C-F}=5), 97.9 (d, *J*_{C-F}=31) ; **CH**₂ : 101.7, 48.1, 42.9, 28.0 ; **CH**₃ : 60.3, 56.2.

Analyse	calculée pour $C_{19}H_{18}FNO_5$	C : 63.51	H : 5.05	N : 3.90
	trouvée	C : 63.44	H : 4.84	N : 4.17

• 2-[2-(3-fluorophényl)éthyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (157)



Rendement : 69%

Point de fusion : 82-84°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.96 (t, *J*=7.3, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.83 (t, *J*=7.3, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 4.20 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 6.85-7.00 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.18-7.25 (m, 1H, 1H_{ar}), 7.35-7.51 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.81 (d, *J*=7.3, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : **C** : 168.5, 162.9 (d, *J*_{C-F}=244), 141.3 (d, *J*_{C-F}=7), 141.1, 132.7 ; **CH** : 131.3, 130.1 (d, *J*_{C-F}=8), 128.0, 124.4 (d, *J*_{C-F}=3), 123.6, 122.7, 115.5 (d, *J*_{C-F}=21), 113.5 (d, *J*_{C-F}=21) ; **CH**₂ : 50.5, 43.8, 34.6 (d, *J*_{C-F}=2).

Analyse	calculée pour C ₁₆ H ₁₄ FNO	C : 75.28	H : 5.53	N : 5.49
	trouvée	C : 75.13	H : 5.65	N: 5.42

 2-[2-(2-fluoro-3-méthoxyphényl)éthyl]-5,6,7-triméthoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (158)



Rendement : 62% (huile)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.95 (t, *J*=6.9, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.74 (t, *J*=6.9, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.82 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.60 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.74-6.81 (m, 2H, 2H_{ar}), 6.92 (t, *J*=7.9, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : **C** : 166.9, 156.9, 151.4, 150.9 (d, $J_{C-F}=242$), 147.6 (d, $J_{C-F}=11$), 141.6, 138.7, 126.7 (d, $J_{C-F}=13$), 117.5 ; **CH** : 123.9 (d, $J_{C-F}=5$), 122.2 (d, $J_{C-F}=4$), 111.6 (d, $J_{C-F}=2$), 101.2 ; **CH**₂ : 50.0, 42.5, 28.0 (d, $J_{C-F}=3$) ; **CH**₃ : 62.6, 61.4, 56.2, 56.1.

Analyse	calculée pour $C_{20}H_{22}FNO_5$	C : 63.99	H : 5.91	N : 3.73
	trouvée	C : 64.08	H : 5.84	N : 3.82

• 2-[2-(2-méthoxyphényl)éthyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one (159)



Rendement : 68%

Point de fusion : 51-52°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): 2.99 (t, *J*=7.3, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (t, *J*=7.1, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 4.23 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 6.81-6.86 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.14 (d, *J*=7.8, 1H, 1H_{ar}), 7.19 (t, *J*=6.8, 1H, 1H_{ar}), 7.35-7.51 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.83 (d, *J*=7.1, 1H, 1H_{ar}).

RMN 13 C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 168.4, 157.6, 141.3, 133.1, 127.2 ; CH : 131.0, 130.4,127.9, 127.8, 123.5, 122.5, 120.6, 110.2 ; CH₂: 50.5, 42.5, 29.7 ; CH₃: 55.2.Analysecalculée pour C₁₇H₁₇NO₂C : 76.38H : 6.41N : 5.24trouvéeC : 76.12H : 6.56N : 5.35

e. Synthèse de dihydro-isoindolo-isoquinolinones 160-163

Une solution de KHMDS (4.6 ml, 0.5 M dans le toluène, 2.28 mmol, 2.2 éq.) est additionnée goutte à goutte à une solution contenant l'isoindolinone **153-159** (1.04 mmol) et de l'éther-couronne 18-crown-6 (600 mg, 2.28 mmol, 2 éq.) dans 50 ml de THF fraîchement distillé maintenue sous atmosphère d'argon et agitée à une température de -78°C. L'agitation est maintenue pendant 20 minutes à -78°C. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le brut réactionnel est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium (5 ml) puis extrait à l'éther diéthylique (2 × 25 ml) et au dichlorométhane (25 ml). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation des solvants organiques sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant 100% Et_2O : on receuille des cristaux blancs.

• 5,12b-dihydro-6*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-one (160)



Rendement : 73%

Point de fusion : 114-116°C (lit.¹⁶ : 114-116°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.86 (dt, *J*_{gem}=15.9 et *J*=4.6, 1H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.05 (ddd, *J*_{gem}=15.9 et *J*=9.3 et *J*=5.9, 1H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.47 (ddd, *J*_{gem}=12.9 et *J*=9.3 et *J*=4.6, 1H, N-CH₂-CH₂-Ar), 4.41 (ddd, *J*_{gem}=12.9 et *J*=5.9 et *J*=4.6, 1H, N-CH₂-CH₂-Ar), 5.64 (s, 1H, 1H_{dibenzylique}), 7.15-7.29 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.47 (t, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}), 7.56-7.62 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.85 (d, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}), 7.86 (d, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 167.9, 144.2, 134.8, 134.3, 132.8 ; **CH** : 131.5, 129.3, 128.5, 127.4, 126.7, 125.2, 123.8, 123.5, 59.1 ; **CH**₂ : 38.2, 29.4.

• 11-benzyloxy-10-méthoxy-5,12b-dihydro-6H-isoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-one (161)



Rendement : 77%

Point de fusion : 147-149°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.78 (faux ddd=dt, *J*_{gem}=15.6, ³*J*=4.9 et ³*J*=4.6, 1H, N-CH₂-CH₂-Ar), 2.94 (faux ddd=heptuplet, *J*_{gem}=15.7, ³*J*=9.0 et ³*J*=6.4, 1H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.36-3.48 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.25 (faux ddd=dt, *J*_{gem}=12.9, ³*J*=6.4 et ³*J*=4.9, 1H de N-CH₂-CH₂-Ar), 5.23 (d, *J*_{gem}=12.4, 1H, O-CH₂-Ar), 5.33 (d, *J*_{gem}=12.4, 1H, O-CH₂-Ar), 5.40 (s, 1H, 1H_{dibenzylique}), 7.10-7.46 (m, 11H, 11H_{ar}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 168.3, 151.2, 150.6, 137.3, 136.5, 134.8, 134.6, 125.6 ;
CH : 129.1, 128.7 (2CH_{ar}), 128.1, 127.3 (2CH_{ar}), 126.6, 125.6, 124.8, 109.0, 105.7, 58.6 (CH_{dibenzylique}) ; CH₂ : 71.3, 34.8, 29.3 ; CH₃ : 56.2.

Analyse	calculée pour C ₂₄ H ₂₁ NO ₃	C : 77.61	H : 5.70	N : 3.77
	trouvée	C : 77.77	H : 5.83	N : 3.97

• 5,6,8,13b-tétrahydro[1,3]dioxolo[4',5':5,6]isoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-one (162)



Rendement : 69% Point de fusion : 170-172°C **RMN** ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.82 (ddd, *J*_{gem}=15.7, *J*=4.9 et *J*=4.5, 1H de N-CH₂-CH₂-Ar), 3.01 (ddd, *J*_{gem}=15.7, *J*=9.3 et *J*=5.7, 1H de N-CH₂-CH₂-Ar), 3.41 (ddd, *J*_{gem}=12.9, *J*=9.3 et *J*=4.5, 1H de N-CH₂-CH₂-Ar), 4.35 (ddd, *J*_{gem}=12.9, *J*=5.7 et *J*=4.9, 1H de N-CH₂-CH₂-Ar), 5.51 (s, 1H, 1H_{dibenzylique}), 6.029 (d, *J*_{gem}=12.0, 1H de O-CH₂-O), 6.033 (d, *J*_{gem}=11.7, 1H de O-CH₂-O), 7.15-7.28 (m, 5H, 5H_{ar}), 7.51 (d, *J*=7.3, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 167.8, 151.4, 148.5, 139.8, 134.8, 134.4, 126.9 ; **CH** : 129.3, 127.4, 126.7, 125.1, 103.9, 103.4, 58.8 (CH_{dibenzylique}) ; **CH**₂ : 102.1, 38.4, 29.4.

Analyse	calculée pour $C_{17}H_{13}NO_3$	C : 73.11	H : 4.69	N : 5.01
	trouvée	C : 73.08	H : 4.80	N :4.87

• Nuévamine (5,12b-dihydro-6H-11,12-diméthoxy-1,3-dioxolo[4,5-g]isoindolo[1,2a]isoquinolin-8-one) (163)



Rendement : 71%

Point de fusion : 210-211°C (lit.^{17a} : 212°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.85 (dt, *J*_{gem}=15.4 et *J*=6.1, 1H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.0 (dt, *J*_{gem}=15.4 et *J*=6.1, 1H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.57 (dt, *J*_{gem}=12.5 et *J*=6.1, 1H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 3.94-4.02 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-Ar), 5.61 (s, 1H, H_{dibenzylique}), 5.87 (d, *J*_{gem}=17.9, 1H, O-CH₂-O), 5.88 (d, *J*_{gem}=17.9, 1H, O-CH₂-O), 6.65 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.05 (d, *J*=8.3, 1H, 1H_{ar}), 7.28 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.57 (d, *J*=8.3, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 167.9, 155.6, 146.8, 146.5, 144.4, 136.0, 128.8, 128.2, 126.4 ; **CH** : 119.8, 113.3, 108.4, 107.5, 58.5 ; **CH**₂ : 101.0, 38.9, 28.9 ; **CH**₃ : 60.5, 56.3.





Rendement : 62%

Point de fusion : 189-190°C

RMN ¹**H** (300 MHz, DMSO d₆, δ ppm, *J* Hz) : 2.79 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.36 (dt, *J*_{gem}=12.7, ³*J*=8.1, 1H, 1H de N-CH₂-CH₂-Ar), 4.17 (m, 1H, 1H de N-CH₂-CH₂-Ar), 6.13 (d, *J*_{gem}=18.1, 2H, O-CH₂-O), 6.95 (br. s, 1H, OH), 7.05 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.11-7.27 (m, 3H, 3H_{ar}), 7.73 (s, 1H, 1H_{ar}), 8.00 (d, *J*=7.8, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, DMSO d₆, δ ppm) : **C** : 165.9, 151.4, 148.5, 144.4, 137.6, 134.2, 124.3, 85.1 (C_{dibenzvligue}) ; **CH** : 128.9, 128.1, 127.7, 126.4, 104.5, 101.9 ; **CH**₂ : 102.2, 34.6, 28.8.

Analyse	calculée pour C ₁₇ H ₁₃ NO ₄	C : 69.15	H : 4.44	N : 4.74
	trouvée	C : 69.22	H : 4.25	N : 4.89

IV. Synthèse de 12b-hydroxy-5,12b-dihydro-6H-isoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ones

1) Synthèse des 2-(2-bromophényl)éthylamines 165 et 168

• 2-(2-bromo-4,5-diméthoxyphényl)éthylamine¹⁸ (165)



A une solution contenant de la 3,4-diméthoxyphenéthylamine (5.0 g, 27.6 mmol) et de l'acétate de potassium (2.7 g, 27.6 mmol, 1 éq.) dans de l'acide acétique (80 ml) est ajouté, à température ambiante et goutte à goutte, du dibrome (2.8 ml, 55.2 mmol, 2 éq.). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le précipité formé est filtré. A ce solide est ajoutée une solution d'hydroxyde de sodium de manière à obtenir un pH supérieur à 10 et de l'acétate d'éthyle (50 ml).

La phase aqueuse est ensuite extraite à l'acétate d'éthyle (2×50 ml). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, le solide obtenu est utilisé sans autre purification.

Rendement : 63%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0.90 (br. s, 2H, NH₂), 2.41 (t, *J*=6.8, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N), 2.55 (t, *J*=6.8, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N), 3.44 (s, 3H, OCH₃), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 6.36 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.53 (s, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 148.0, 147.8, 130.8, 113.9 ; **CH** : 115.3, 113.2 ; **CH**₂ : 42.2, 39.7 ; **CH**₃ : 55.8, 55.7.

• 5-(2-nitrovinyl)benzo[1,3]dioxole¹⁹ (166)



Une solution contenant du pipéronal (3.0 g, 20 mmol), de l'acétate d'ammonium (1.6 g, 20 mmol), du nitrométhane (2.7 ml, 60 mmol) dans de l'acide acétique (80 ml) est portée à reflux pendant 4 heures.

Après refroidissement, le β -nitrostyrène qui a précipité est filtré puis recristallisé dans le méthanol : on recueille des cristaux jaunes.

Rendement: 87%

Point de fusion : 164-165°C (lit.²⁰ : 161-164°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 6.05 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.86 (d, *J*=7.9, 1H, 1H_{ar}), 6.98 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.07 (d, *J*=7.9, 1H, 1H_{ar}), 7.45 (d, ³*J*_{trans}=13.5, 1H, 1H_{éthylènique}), 7.91 (d, ³*J*_{trans}=13.5, 1H, 1H_{éthylènique}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 151.4, 148.8, 126.7 ; **CH** : 139.1, 135.4, 124.2, 109.1, 107.0 ; **CH**₂ : 102.1.

• 2-benzo[1,3]dioxol-5-yléthylamine (homopiperonylamine) (167)



Cette amine a été préparée par réduction au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium LiAlH₄ du β -nitrostyrène précédent 165 selon le protocole opératoire exposé à la page 273.

Rendement : 64%

Point d'ébullition : 105°C sous 10^{-2} - 10^{-4} mm Hg (lit.²¹ : 106-110°C sous 1 Torr) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.20 (br. s, 2H, NH₂), 2.64 (t, *J*=6.8, Ar-CH₂-CH₂-N), 2.90 (t, *J*=6.8, Ar-CH₂-CH₂-N), 5.91 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.62-6.74 (m, 3H, 3H_{ar}). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 147.7, 145.9, 133.6 ; CH : 121.7, 109.1, 108.2 ; CH₂ : 100.8, 43.7, 39.8.

• 2-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-yl)éthylamine²² (168)



A une solution contenant de la 2-benzo[1,3]dioxol-5-yléthylamine 167 (4.63 g, 28.1 mmol) et de l'acétate de potassium (2.76 g, 28.1 mmol, 1 éq.) dans de l'acide acétique (80 ml) est ajouté, à température ambiante et goutte à goutte, du dibrome (2.9 ml, 56.2 mmol, 2 éq.). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. On ajoute de l'acétate d'éthyle (150 ml) puis une solution d'hydroxyde de sodium de manière à obtenir un pH supérieur à 10. La phase aqueuse est ensuite extraite à l'acétate d'éthyle (2 × 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, le brut obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant 90-10 acétate d'éthyle-triéthylamine : on recueille une huile marron.

Rendement: 60%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.70-2.76 (m, 1H, 1H de CH₂), 2.88-2.96 (m, 1.6H, 1.6H de CH₂), 3.38-3.44 (m, 1.4H, 1.4H de CH₂), 5.91 (s, 1H, 1H de O-CH₂-O), 5.93 (s, 1H, 1H de O-CH₂-O), 6.73 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.97 (s, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 147.2, 146.8, 132.7, 114.5 ; **CH** : 112.6, 110.6 ; **CH**₂ : 101.5, 51.5, 37.4.

2) Synthèse des imines 169 et 170

Une solution de *para*-anisaldéhyde (18 mmol) et de bromophénéthylamine 167,168 (18 mmol) dans le toluène (60 ml) est chauffée à reflux pendant 3 heures. L'eau formée est éliminée par distillation azéotropique (Dean-Stark). Après refroidissement du mélange, le solvant organique est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu sera utilisé ultérieurement sans autre purification.

• N-(4-méthoxybenzylidène)-[2-(2-bromo-4,5-diméthoxyphényl)éthyl]amine (169)



Rendement : 100%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): 3.04 (t, *J*=7.1, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (t, *J*=7.1, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 6.71 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.89 (d, *J*=8.8, 2H, 2H_{ar}), 6.98 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.62 (d, *J*=8.8, 2H, 2H_{ar}), 8.04 (s, 1H, 1H_{imine}). **RMN** ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 161.6, 148.02, 147.96, 131.2, 129.1, 114.2 ; **CH** : 161.0, 129.6 (2CH_{ar}), 115.4, 114.2, 114.0 (2CH_{ar}) ; **CH**₂ : 61.2, 37.3 ; **CH**₃ : 56.1, 55.9, 55.3. **Analyse** calculée pour C₁₈H₂₀BrNO₃ **C** : 57.16 **H** : 5.33 **N** : 3.70

trouvée C : 57.05 H : 5.42	N : 3.83

• N-(4-méthoxybenzylidène)-[2-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-yl)éthyl]amine (170)



Rendement : 100%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3.02 (t, *J*=7.6, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.76 (t, *J*=7.6, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 5.92 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.76 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.92 (d, *J*=8.8, 2H, 2H_{ar}), 6.99 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.65 (d, *J*=8.8, 2H, 2H_{ar}), 8.15 (s, 1H, 1H_{irnine}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 161.6, 147.2, 146.8, 132.3, 129.1, 114.6 ; CH : 161.0, 129.6 (2CH_{ar}), 114.0 (2CH_{ar}), 112.6, 110.8 ; CH₂ : 101.5, 61.2, 37.8 ; CH₃ : 55.3.

Analyse	calculée pour C ₁₇ H ₁₆ BrNO ₃	C : 56.37	H : 4.45	N : 3.87
	trouvée	C : 56.24	H : 4.56	N : 3.78

3) Synthèse des amines secondaires 171 et 172

Une solution de l'imine précédente (17.6 mmol) dans 70 ml de méthanol est traitée à température ambiante par le borohydrure de sodium NaBH₄ (1.33 g, 2 éq., 35.2 mmol). Après deux heures d'agitation à température ambiante, du chlorure d'ammonium est additionné pour détruire l'excès de réducteur. Après 30 minutes d'agitation, le solvant est éliminé sous pression réduite : le résidu obtenu est dissout dans du dichlorométhane (50 ml), lavé à l'eau, à la saumure puis séché sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant acétate d'éthyle-triéthylamine-éther de pétrole 80-10-10.

• N-(4-méthoxybenzyl)-[2-(2-bromo-4,5-diméthoxyphényl)éthyl]amine (171)



Rendement : 78%

RMN¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.41 (br. s, 1H, NH), 2.87 (s, 4H, Ar-CH₂-CH₂-N), 3.76 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.73 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.84 (d, *J*=8.7, 2H, 2H_{ar}), 6.99 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.22 (d, *J*=8.7, 2H, 2H_{ar}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 158.6, 148.3, 148.0, 132.5, 131.4, 114.2 ; CH : 129.2 (2CH_{ar}), 115.6, 113.8 (2CH_{ar}), 113.3 ; CH₂: 53.2, 49.1, 36.3 ; CH₃: 56.1, 56.0, 55.3.

Analyse	calculée pour C ₁₈ H ₂₂ BrNO ₃	C : 56.85	H : 5.83	N : 3.68
	trouvée	C : 56.97	H : 5.72	N : 3.79

• N-(4-méthoxybenzyl)-[2-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-yl)éthyl]amine (172)



Rendement : 73%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1.45 (br. s, 1H, NH), 2.84 (s, 4H, 2CH₂, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.75 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 5.93 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.72 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.85 (d, *J*=8.3, 2H, 2H_{ar}), 6.98 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.23 (d, *J*=8.3, 2H, 2H_{ar}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 158.6, 147.3, 146.8, 132.4 (2C_{ar}), 114.5 ; CH : 129.3 (2CH_{ar}), 113.8 (2CH_{ar}), 112.7, 110.2 ; CH₂ : 101.6, 53.2, 49.0, 36.5 ; CH₃ : 55.3.

Analyse	calculée pour C ₁₇ H ₁₈ BrNO ₃	C : 56.06	H : 4.98	N:3.85
	trouvée	C : 56.15	H : 4.85	N: 3.99

4) Synthèse des carbamates de méthyle 173 et 174

A une solution de l'amine précédente (16.8 mmol) et de triéthylamine (4.66 ml, 2 éq., 33.5 mmol) dans 50 ml de dichlorométhane maintenue à 0°C sous vive agitation est ajoutée goutte à goutte du chloroformiate de méthyle (1.95 ml, 1.5 éq., 25.2 mmol). L'agitation est ensuite prolongée pendant 3 heures à température ambiante. Le mélange est ensuite lavé successivement à l'eau et à la saumure puis séché sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant organique, le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice flash en utilisant un éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60.

 N-(4-méthoxybenzyl)-N-méthoxycarbonyl-[2-(2-bromo-4,5-diméthoxyphényl)éthyl]amine (173)



Existence de deux rotamères : 45/55

Rendement : 97%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.81-2.88 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.32-3.37 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 6H, 2 × OCH₃), 4.29 (br. s, 1.1H, 1.1H de N-CH₂-Ar), 4.33 (br. s, 0.9H, 0.9H de N-CH₂-Ar), 6.55 (br. s, 0.45H, 0.45H_{ar}), 6.70 (br. s, 0.55H, 0.55H_{ar}), 6.82 (d, *J*=8.6, 2H, 2H_{ar}), 6.95 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.10-7.19 (m, 2H, 2H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 159.0, 156.7, 148.4, 148.2, 130.3, 129.9, 114.1 ; **CH** : 128.8 (2CH_{ar}), 115.5, 113.9 (2CH_{ar}), 113.5 ; **CH**₂ : 50.1, 46.9, 34.8 ; **CH**₃ : 56.12, 56.06, 55.2, 52.7.

Analyse	calculée pour $C_{20}H_{24}BrNO_5$	C : 54.81	H : 5.52	N : 3.20
	trouvée	C : 54.71	H : 5.65	N : 3.35

 N-(4-méthoxybenzyl)-N-méthoxycarbonyl-[2-(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-yl)éthyl]amine (174)



Existence de deux rotamères : 40/60

Rendement: 89%

Point de fusion : 59-60°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.79-2.86 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.26-3.38 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.31 (br. s, 0.8H, 0.8H de N-CH₂-Ar), 4.35 (br. s, 1.2H, 1.2H de N-CH₂-Ar), 5.92 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.58 (br. s, 0.6H, 0.6H_{ar}), 6.89 (br. s, 0.4H, 0.4H_{ar}), 6.83 (d, *J*=8.3, 2H, 2H_{ar}), 6.95 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.11-7.21 (m, 2H, 2H_{ar}). **RMN** ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 159.0, 157.2, 147.4, 147.0, 131.3, 129.9, 114.4 ; **CH** : 128.8 (2CH_{ar}), 113.9 (2CH_{ar}), 112.7, 110.5 ; **CH₂** : 101.6, 50.4, 46.0, 35.0 ; **CH₃** : 55.2, 52.7. **Analyse** calculée pour C₁₉H₂₀BrNO₅ **C** : 54.04 **H** : 4.77 **N** : 3.32 trouvée **C** : 53.95 **H** : 4.89 **N** : 3.30

5) Synthèse des 2-(4-méthoxybenzyl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-ones 175 et 176

Une solution de t-BuLi (2.5 ml, 1.7 M dans le pentane, 4.25 mmol, 1.1 éq.) est additionnée goutte à goutte à une solution du carbamate de méthyle 173 et 174 (3.86 mmol) dans 50 ml de THF fraîchement distillé maintenue sous atmosphère d'argon et agitée à une température de -100°C. Après 30 minutes d'agitation, le brut est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium (5 ml) puis extrait à l'éther diéthylique (2 \times 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation des solvants organiques sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée sur colonne de silice en utilisant un éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole (50-50) : on receuille des cristaux blancs.

• 6,7-diméthoxy-2-(4-méthoxybenzyl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-one (175)



Rendement : 70%

Point de fusion : 86-87°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 2.80 (t, J=6.7, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.40 (t, J=6.7, 2H,
N-CH₂-CH₂-Ar), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 4.66 (s, 2H, N-CH₂-
Ar), 6.57 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.81 (d, J=8.5, 2H, 2H_{ar}), 7.22 (d, J=8.5, 2H, 2H_{ar}), 7.62 (s, 1H, 1H_{ar}).**RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 164.5, 158.9, 151.8, 147.9, 131.7, 129.7, 122.0 ; CH :
129.4 (2CH_{ar}), 113.9 (2CH_{ar}), 110.6, 109.3 ; CH₂ : 49.8, 45.4, 27.7 ; CH₃ : 56.05, 55.99, 55.2.**Analyse**calculée pour C₁₉H₂₁NO₄C : 69.71H : 6.47N : 4.28
H : 6.59

• 6-(4-méthoxybenzyl)-7,8-dihydro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-one (176)


Rendement : 57%

Point de fusion : 118-119°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.75 (t, *J*=6.6, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.36 (t, *J*=6.6, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 4.64 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 5.92 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.52 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.81 (d, *J*=8.5, 2H, 2H_{ar}), 7.21 (d, *J*=8.5, 2H, 2H_{ar}), 7.54 (s, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 164.1, 159.0, 150.3, 146.8, 133.6, 129.6, 123.5 ; **CH** : 129.4 (2CH_{ar}), 114.0 (2CH_{ar}), 108.3, 106.8 ; **CH**₂ : 101.4, 49.7, 45.2, 28.1 ; **CH**₃ : 55.2.

Analyse	calculée pour C ₁₈ H ₁₇ NO ₄	C :69.44	H : 5.50	N : 4.50
	trouvée	C : 69.31	H : 5.63	N : 4.53

6) Synthèse des 3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-ones 177 et 178

A une solution contenant une dihydro-isoquinolinone protégée par un groupement PMB sur l'azote lactamique 175 et 176 (1.73 mmol) dans de l'anisole (10 éq., 17.3 mmol, 1.9 ml) est ajouté de l'acide trifluoroacétique (10 éq., 17.3 mmol, 1.3 ml). La solution est chauffée à reflux pendant 24 heures. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite puis la solution est neutralisée par addition de triéthylamine, une vive agitation est ensuite maintenue pendant 30 minutes. La phase aqueuse est alors extraite au dichlorométhane (3 \times 20 ml) ; les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le solide blanc obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène : on recueille des cristaux blancs.

• 6,7-diméthoxy-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-one (177)



Rendement: 84%

Point de fusion : 173-175°C (lit.²³ : 175°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.87 (t, *J*=6.7, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.51 (td, *J*=6.7 et *J*=2.7, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 6.63 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.15 (br. s, 1H, NH), 7.52 (s, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 166.7, 152.1, 148.0, 132.7, 121.4 ; **CH** : 110.0, 109.6 ; **CH**₂ : 40.3, 27.9 ; **CH**₃ : 56.1, 56.0.

• 7,8-dihydro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-one (noroxyhydrastinine) (178)



Rendement: 87%

Point de fusion : 182-184°C (lit.²⁴ : 185°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.86 (t, *J*=6.6, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.50 (t, *J*=6.6, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 5.97 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.63 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.07 (br. s, 1H, NH), 7.48 (s, 1H, 1H_{ar}). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 166.3, 150.7, 146.8, 134.6, 122.9 ; CH : 107.8, 107.2 ; CH₂ : 101.5, 40.2, 28.4.

7) Synthèse des 2-(2-bromobenzoyl)-3,4-dihydro-2H-isoquinolinones 179 et 181

• 2-(2-bromobenzoyl)-6,7-diméthoxy-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolin-1-one (179)



A une solution contenant de la 6,7-diméthoxytétrahydro-isoquinolinone 176 (0.60 g, 2.9 mmol) dans du THF fraîchement distillé (40 ml) est ajouté à -78°C et sous courant d'azote, du *n*-BuLi (1.6 M dans hexane, 2.0 ml, 1.1 éq., 3.2 mmol). On laisse la température remonter à l'ambiante pendant 30 minutes. Le mélange est ensuite refroidi à -78°C et on additionne goutte à goutte une solution de chlorure d'acide issu de l'acide 2-bromobenzoïque (0.64 g, 1 éq., 2.9 mmol) dans du THF fraîchement distillé (5 ml). Après 10 minutes d'agitation à -78°C, on laisse remonter la température à l'ambiante et on maintient l'agitation pendant deux heures.

Le brut est ensuite hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium NH_4Cl (10 ml) puis extrait à l'acétate d'éthyle (2 × 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant, le brut obtenu est purifié sur colonne de silice en utilisant un éluant 40-60 acétone-éther de pétrole : on recueille des cristaux blancs.

Rendement: 80%

Point de fusion : 148-149°C

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): 3.08 (t, *J*=6.2, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.27 (t, *J*=6.2, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 6.70 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.23-7.29 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.32-7.41 (m, 2H, 2H_{ar}), 7.49 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.53 (d, *J*=7.8, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : **C** : 170.6, 164.4, 153.8, 148.4, 140.0, 135.0, 120.3, 117.9 ; **CH** : 132.5, 130.4, 127.8, 127.4, 111.1, 109.4 ; **CH**₂ : 43.0, 27.8 ; **CH**₃ : 56.2, 56.0.

Analyse	calculée pour C ₁₈ H ₁₆ BrNO ₄	C : 55.40	H : 4.13	N:3.59
	trouvée	C : 55.52	H : 4.06	N : 3.72

• acide 2-bromo-3,4-diméthoxybenzoïque (180)



Cet acide benzoïque est obtenu à partir du 2-bromo-3,4-diméthoxybenzaldéhyde 41 par oxydation au réactif de Jones selon le mode opératoire défini aux pages 174-175.

Rendement: 79%

Point de fusion : 200-201°C (lit.²⁵ : 201-203°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, *J* Hz) : 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 7.12 (d, *J*=8.6, 1H, 1H_{ar}), 7.57 (d, *J*=8.6, 1H, 1H_{ar}), 13.03 (br. s, 1H, CO₂H)

RMN ¹³**C** (75 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : **C** : 166.8, 155.6, 146.2, 125.7, 116.9 ; **CH** : 127.2, 111.5 ; **CH**₃ : 59.9, 56.3.

6-(2-bromo-3,4-diméthoxybenzoyl)-7,8-dihydro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-one
 (181)



Ce dérivé a été préparé par couplage entre la noroxyhydrastinine 178 et le chlorure d'acide isssu de l'acide benzoïque 180 selon le protocole opératoire défini à la page 324.

Rendement : 78%

Point de fusion : 148-150°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): 3.05 (t, J=6.0, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.83 (s, 3H,
OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.20 (t, J=6.0, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 6.00 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.68 (s,
1H, 1H_{ar}), 6.92 (d, J=8.5, 1H, 1H_{ar}), 7.11 (d, J=8.5, 1H, 1H_{ar}), 7.42 (s, 1H, 1H_{ar}).RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 170.4, 164.0, 154.4, 152.3, 147.4, 146.3, 137.0, 132.8,
122.1, 114.6 ; CH : 123.7, 111.2, 108.8, 107.2 ; CH₂ : 101.9, 43.2, 28.3 ; CH₃ : 60.6, 56.0.Analysecalculée pour C₁₉H₁₆BrNO₆C : 52.43H : 3.79N : 3.36

8) Synthèse de 12b-hydroxy-5,12b-dihydro-6*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ones 182 et 183

A une solution contenant de la 2-(2-bromobenzoyl)-3,4-dihydro-2*H*-isoquinolinone 179 ou 181 (1.54 mmol) dans 30 ml de THF fraîchement distillé est ajoutée, à une température de -100°C et sous atmosphère inerte, une solution de *t*-Buli à 1.7 M dans le pentane (1.0 ml, 1.69 mmol, 1.1 éq.). Après 30 minutes d'agitation, le brut est neutralisé par une solution saturée de chlorure d'ammonium (5 ml) puis extrait à l'éther diéthylique (2 × 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation des solvants organiques sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée sur colonne de silice en utilisant un éluant acétone-éther de pétrole (60-40) : on receuille des cristaux blancs.

• 12b-hydroxy-2,3-diméthoxy-5,12b-dihydro-6H-isoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-one (182)



Rendement : 62%

Point de fusion : 159-161°C (lit.²⁶ : 157-159°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, DMSO d₆, δ ppm, *J* Hz) : 2.71-277 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.39-3.45 (m, 1H, 1H de N-CH₂-CH₂-Ar), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.21-4.27 (m, 1H, 1H de N-CH₂-CH₂-Ar), 6.72 (s, 1H, 1H_{ar}), 6.96 (br. s, 1H, OH), 7.46 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.52 (t, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}), 7.65-7.70 (m, 2H, 2H_{ar}), 8.22 (d, *J*=7.6, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, DMSO d₆, δ ppm) : **C** : 166.1, 148.9, 148.7, 147.5, 130.4, 129.1, 126.9, 85.6 ; **CH** : 132.5, 129.2, 123.9, 122.5, 111.7, 111.2 ; **CH**₂ : 34.5, 28.5 ; **CH**₃ : 55.9, 55.5.

 12b-hydroxy-5,12b-dihydro-6H-11,12-diméthoxy-1,3-dioxolo[4,5-g]isoindolo[1,2a]isoquinolin-8-one (183)



Rendement : 65%

RMN ¹**H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2.69-2.75 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-Ar), 2.82-2.93 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.30-3.40 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.97-4.06 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-Ar), 4.09 (s, 3H, OCH₃), 5.85 (s, 1H, O-CH₂-O), 5.90 (s, 1H, O-CH₂-O), 6.53 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.00 (d, *J*=8.2, 1H, 1H_{ar}), 7.41 (d, *J*=8.2, 1H, 1H_{ar}), 8.03 (s, 1H, 1H_{ar}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : C : 166.6, 157.1, 147.7, 146.5, 144.6, 139.9, 129.9, 128.8, 124.3, 88.1 (C_{dibenzylique}) ; CH : 119.8, 113.5, 109.0, 108.4 ; CH₂ : 101.1, 34.9, 29.0 ; CH₃ : 61.7, 56.4.

Analyse	calculée pour C ₁₉ H ₁₇ NO ₆	C : 62.22	H : 4.82	N: 3.94
	trouvée	C : 62.34	H : 4.71	N : 4.03

9) Synthèse de 5,12b-dihydro-6H-isoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ones 184 et 163 (nuévamine)

A une solution contenant de la 12b-hydroxy-5,12b-dihydro-6*H*-isoindolo[1,2*a*]isoquinolin-8-ones **182** ou **183** (1.0 mmol) dans 20 ml de dichlorométhane anhydre est ajoutée du triéthylsilane (0.32 ml, 2.0 mmol, 2 éq.) et de l'acide trifluoroacétique (0.08 ml, 1.0 mmol, 1 éq.). La solution est agitée à température ambiante pendant 2 heures. La solution est ensuite neutralisée par ajout d'une solution saturée de NaHCO₃ et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (2×15 ml). Les phases organiques sont rassemblées puis lavées à la saumure et enfin séchées sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant organique sous pression réduite, le solide blanc obtenu est recrtistallisé dans un mélange hexane-toluène : on receuille des cristaux blancs.

• 2,3-diméthoxy-5,12b-dihydro-6*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-one (184)



Rendement : 92%

Point de fusion : 163-165°C (lit.²⁷ : 164-166°C)

RMN ¹**H** (300 MHz, DMSO d₆, δ ppm, *J* Hz) : 2.72-278 (m, 1H, 1H de N-CH₂-CH₂-Ar), 2.96-3.04 (m, 1H, 1H de N-CH₂-CH₂-Ar), 3.35-3.49 (m, 1H, 1H de N-CH₂-CH₂-Ar), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.45-4.50 (m, 1H, 1H de N-CH₂-CH₂-Ar), 5.60 (s, 1H, 1H_{dibenzylique}), 6.65 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.11 (s, 1H, 1H_{ar}), 7.47 (t, *J*=7.1, 1H, 1H_{ar}), 7.59 (t, *J*=7.1, 1H, 1H_{ar}), 7.80-7.87 (m, 2H, 2H_{ar}).

RMN ¹³**C** (75 MHz, DMSO d₆, δ ppm) : **C** : 167.8, 148.9, 148.7, 147.5, 130.4, 129.1, 126.9, 85.6 ; **CH** : 132.5, 129.2, 123.9, 122.5, 111.7, 111.2 ; **CH**₂ : 34.5, 28.5 ; **CH**₃ : 55.9, 55.5.

La nuévamine ou 5,12b-dihydro-6H-11,12-diméthoxy-1,3-dioxolo[4,5-g]isoindolo[1,2a]isoquinolin-8-one 163 a été obtenue par cette méthode avec un rendement de 88%. Les caractéristiques physiques de ce composé sont décrites à la page 314.

328

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (a) J. Bridges, A. Lee, E. C. Maduakor et C. E. Schwartz, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 7499;
 (b) A. B. Smith III et Z. Wan, J. Org. Chem. 2000, 65, 3738.
- V. A. Frolovskii, Y. N. Studnev et G. G. Rozantsev, Zhurnal Obshchei Khimii 1996, 66,4, 692.
- 3. J. M. Chapman, G. H. Jr. Cocolas et I. H. Hall, J. Med. Chem. 1983, 26, 243.
- 4. S. Danishefsky, T. A. Bryson et J. Puthenpurayil, J. Org. Chem. 1975, 40, 796.
- 5. S. J. Coote, S. G. Davies, D. Middlemiss et A. Naylor, Tetrahedron: Asymmetry 1990, 1, 33.
- 6. D. C. Furlano et K. L. Kirk, J. Org. Chem. 1986, 51, 4073-4075.
- K. L. Kirk, D. Cantacuzene, Y. Nimitkitpaisan, D. McCulloh, W. L. Padgett, J. W. Daly et C. R. Creveling, J. Med. Chem. 1979, 22, 1493.
- 8. K. L. Kirk, O. Olubajo, K. Bocchold, G. A. Lewandowski, F. Gusovsky, D. MacCulloh, J. W. Daly et C. R. Creveling, J. Med. Chem. 1986, 29, 1982.
- 9. S. P. Songca, R. Bonnett et C. M. Maes, South Afr. J. Chem. 1997, 50,40.
- 10. A. K. Sinhababu, M. Kawaset et R. T. Borchardt, Tetrahedron Lett. 1987, 28, 36, 4139.
- V. Lisowski, C. Enguehard, J.-C. Lancelot, D.-H. Caignard, S. Lambil, S. Leonce, A. Pierre, G. Atassi, P. Renard et S. Rault, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 2205.
- 12. R. E. Bolton, C. J. Moody, C. W. Rees et G. Tojo, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1987, 931.
- 13. G. R. Pettit, M. P. Grealish, D. L. Herald, M. R. Boyd, E. Hamel et R. K. Pettit, J. Med. Chem. 2000, 43, 2371.
- 14. S. Nimgirawath et O. Ponghusabun, Aust. J. Chem. 1994, 47, 951.
- 15. E. Brown, J.-P. Robin et R. Dhal, Tetrahedron 1982, 38, 2579.
- 16. A. R. Katritzky, S. Mehta et H.-Y. He, J. Org. Chem. 2001, 66, 148.
- (a) E. Valencia, A. J. Freyer et M. Shamma, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 6, 599 ; (b) R.
 Alonso, L. Castedo et D. Dominguez, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 24, 2925.
- 18. G. Rodriguez, L. Castedo, D. Dominguez, C. Saa et W. Adam, J. Org. Chem. 1999, 64, 4830.
- H.-S. Jae, M. Winn, T. W. von Geldern, B. K. Sorensen, W. J. Chiou, B. Nguyen, K. C. Marsh et T. J. Opgenorth, J. Med. Chem. 2001, 44, 3978.
- 20. M. R. Bryce et J. M. Gardiner, Tetrahedron 1988, 44, 599.
- 21. S. Nimgirawath et W. C. Taylor, Aust. J. Chem. 1983, 36, 1061.
- 22. G. Rodriguez, M. M. Cid, C. Saa, L. Castedo et L. Dominguez, J. Org. Chem. 1996, 61, 2780.

- 23. K. Wiesner, Z. Valenta, A. J. Manson et F. W. Stonner, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 675.
- 24. Y. Kondo et T. Takemoto, Chem. Pharm. Bull. 1972, 20, 2134.
- 25. K. Orito, M. Miyazawa, R. Kanbayashi, M. Tokuda et H. Suginome, J. Org. Chem. 1999, 64, 6583.
- 26. M. I. Collado, I. Manteca, N. Sotomayor, M.-J. Villa et E. Lete, J. Org. Chem. 1997, 62, 2080.
- 27. R. Grigg, W. S. MacLachlan, D. T. MacPherson, V. Sridharan, S. Suganthan, M. Thornton-Pett et J. Zhang, *Tetrahedron* 2000, *56*, 6585.

